

# POLITECNICO DI TORINO

Corso di Laurea Magistrale  
in Ingegneria Biomeccanica

Tesi di Laurea Magistrale

Analisi numerica dell'effetto di una lesione metastatica sulla  
biomeccanica del corpo vertebrale



Relatore  
Prof.ssa Cristina Bignardi

Candidato  
Francesca Gazzani

Correlatori  
Ing. Fulvia Taddei  
Ing. Enrico Schileo

Anno Accademico 2018/2019

*Ai miei genitori*

# Indice

<b>Abstract</b> .....	<b>3</b>
<b>Introduzione</b> .....	<b>5</b>
<b>Capitolo 1: La colonna vertebrale</b> .....	<b>10</b>
1.1 Anatomia della colonna vertebrale.....	10
1.2 Le fratture della colonna vertebrale.....	13
1.3 Fratture e metastasi vertebrali .....	22
<b>Capitolo 2: Le metastasi</b> .....	<b>24</b>
2.1 Cosa sono le metastasi ossee .....	24
2.2 Microstruttura e proprietà meccaniche.....	25
2.3 Proprietà meccaniche delle metastasi litiche.....	32
2.4 SINS: Spinal Intability in Neoplastic Disease.....	34
<b>Capitolo 3: Modelli ad elementi finiti per valutare l'instabilità vertebrale – Analisi critica della letteratura</b> .....	<b>38</b>
3.1 Fattori biomeccanici di rischio .....	38
3.2 Variabili morfologiche e di carico.....	40
<b>Capitolo 4: Materiali e metodi</b> .....	<b>50</b>
4.1 Il modello di partenza.....	50
4.2 Modello SSFE, disomogeneo, proelastico con lesione metastatica parametrica.....	56
4.3 Output di modello.....	70
<b>Capitolo 5: Risultati</b> .....	<b>72</b>
5.1 Spostamento dell' <i>endplate</i> superiore .....	73
5.2 Deformazione dell' <i>endplate</i> superiore .....	75
5.3 Deformazione assiale sulla parete corticale esterna .....	77

5.4	Deformazione assiale all'interno della vertebra escludendo gli elementi della lesione.....	80
5.5	Terza deformazione principale sulla parete corticale esterna.....	82
5.6	Deformazione cerchiante sulla parete corticale esterna .....	84
5.7	Analisi dei risultati .....	87
<b>Capitolo 6: Conclusioni .....</b>		<b>89</b>
<b>Indice figure.....</b>		<b>91</b>
<b>Indice tabelle.....</b>		<b>94</b>
<b>Appendice .....</b>		<b>97</b>
<b>Bibliografia .....</b>		<b>131</b>

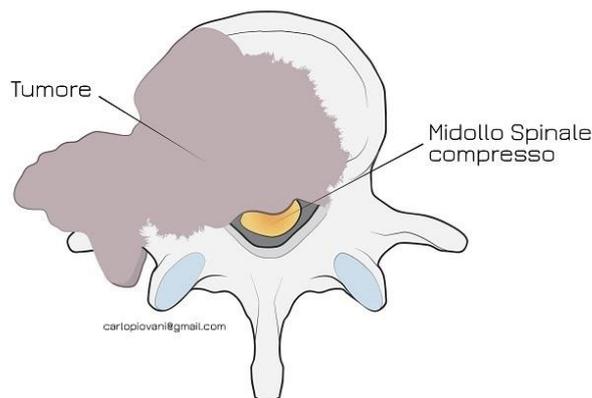
## Abstract

Un soggetto su tre affetto da cancro presenta metastasi alla colonna vertebrale con possibili complicazioni neurologiche. Ad oggi la valutazione dell'instabilità del rachide lesionato per la scelta di un possibile intervento chirurgico, è affidata al classificatore SINS (Spinal Instability Neoplastic Score), che ha caratteristiche più qualitative che quantitative. Questa tesi, svolta presso il laboratorio di Bioingegneria Computazionale dell'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna, è l'inizio di un progetto triennale che ha come obiettivo introdurre nel SINS la valutazione personalizzata della biomeccanica vertebrale, attraverso modelli FE subject specific (SSFE) costruiti da CT; normalmente eseguita nei casi metastatici. Il progetto è necessario perché non è ancora disponibile un modello biomeccanico accurato applicabile in clinica, né è chiaro quali siano i parametri della lesione che più influenzano la biomeccanica vertebrale. Il lavoro pratico della tesi è stato preceduto da una estesa analisi critica dei modelli SSFE metastatici presenti in letteratura, che ha consentito di definire gli obiettivi della tesi: (i) la costruzione di un modello SSFE vertebrale innovativo, che simuli in maniera parametrica, per dimensione e posizione, la presenza di una metastasi e (ii) la definizione delle posizioni più critiche della metastasi in termini di deformazione indotta nel tessuto osseo rispetto al caso intatto. A partire da immagini CT di 2 campioni cadaverici di vertebra L3, è stato costruito un modello SSFE del corpo vertebrale, poroelastico e disomogeneo (in funzione della densità stimata da CT), caricato simulando la pressione idrostatica del disco sovrastante l'endplate superiore. È stata simulata una lesione metastatica di scarsa consistenza, incomprimibile, di forma ellissoidale, di volume pari al 13% del corpo vertebrale, che assume 12 posizioni differenti, irradiate dal nodo vascolare di Batson, considerato la più probabile sede di esordio. Sono stati quindi costruiti 13 modelli per vertebra, 12 con lesione e uno intatto a riferimento. Dall'analisi di letteratura, come parametri di output rispetto all'intatto sono stati scelti: lo spostamento ( $D$ ) e la deformazione assiale sull'endplate superiore ( $\epsilon_{y-e}$ ); la deformazione assiale sulla parete corticale esterna ( $\epsilon_{y-c}$ ) e all'interno della vertebra ( $\epsilon_{y-i}$ ); la terza deformazione principale ( $\epsilon_3$ ) e la deformazione cerchiante ( $\epsilon_h$ ) sulla parete corticale esterna. I risultati ottenuti

mostrano che: (i) in contrasto con la letteratura una lesione del 13% è sufficiente ad indurre cambiamenti significativi dei parametri biomeccanici; (ii) più la lesione è vicina all'endplate superiore maggiori sono le deformazioni che introduce; (iii) le deformazioni che più cambiano rispetto all'intatto sono  $\epsilon_{y-i}$  e  $\epsilon_h$ , con aumenti medi intorno al 200% e (iv)  $\epsilon_{y-e}$ , contrariamente a quanto atteso, aumenta solo, in media, del 30%. In conclusione, la presenza della metastasi incomprimibile crea un 'effetto bolla' che genera una spinta sulle pareti esterne, giustificando l'aumento dei valori di  $\epsilon_h$  e il parziale scaricamento dell'endplate superiore in corrispondenza della lesione. Si nota inoltre una redistribuzione ad arco delle deformazioni intorno alla metastasi, con significativo stress-shielding sotto la metastasi e tensioni e deformazioni maggiori sopra la lesione. I risultati ricavati serviranno per la costruzione del modello sperimentale che verrà in seguito realizzato per la continuazione del progetto SINS.

## Introduzione

Le metastasi all'osso sono una complicazione frequente nei pazienti affetti da tumore in stato avanzato. Un soggetto su tre affetto da cancro manifesta metastasi alla colonna vertebrale [1]. Tra questi soggetti, il 5% fino al 10% manifesta complicazioni neurologiche [2] perché la lesione metastatica non solo causa l'alterazione delle proprietà meccaniche dell'osso ma ne modifica anche la morfologia. Alle alterazioni meccaniche sono collegati fenomeni di frattura della vertebra che non riuscendo più a sostenere i carichi alla quale è sottoposta durante le normali attività della vita quotidiana va incontro a fallimento e/o rottura; le alterazioni morfologiche possono portare alla compressione delle radici dei nervi e del midollo spinale (fig.1).



*Figura 1: Vertebra con lesione metastatica che si introduce nel canale midollare causando la compressione del midollo spinale [3]*

Per sopperire alle patologie legate alla colonna vertebrale che generano nel soggetto colpito uno scompenso psicofisico e neurologico, nel corso degli ultimi anni sono state sviluppate, introdotte e perfezionate numerose tecniche chirurgiche e strumentazioni innovative. Ciò ha permesso di poter intervenire in maniera sempre più efficiente e mirata sia mediante procedure chirurgiche radicali che mediante procedure chirurgiche mininvasive, a seconda del caso. Dal 2009 presso l'Istituto

Ortopedico Rizzoli (IOR), è attiva una divisione dedicata alla diagnosi e al trattamento di patologie del rachide, di origine oncologica, degenerativa e post-traumatica: la Struttura Complessa di Chirurgia Vertebrale ad indirizzo Oncologico e Degenerativo. Fino ad oggi questa divisione ha effettuato oltre 2500 interventi chirurgici, di cui il 55% per patologie oncologiche [3]. Nonostante gli importanti progressi compiuti, una delle situazioni più complesse riguarda quei casi in cui un soggetto oncologico è affetto da metastasi alla colonna vertebrale. In questi casi la scelta di un possibile intervento chirurgico è strettamente legata alla valutazione della instabilità del rachide lesionato e ad altri fattori quali lo stato di salute del paziente, la prognosi e i risultati istologici del tumore. Ad oggi il metodo usato per la valutazione dell'instabilità della colonna vertebrale è il SINS (Spinal Instability Neoplastic Score System) [4]; tuttavia questo metodo di classificazione risulta poco quantitativo e non tiene conto del comportamento biomeccanico di una vertebra con lesione neoplastica.

Il lavoro di questa tesi è il punto di partenza di un progetto di 3 anni volto al miglioramento dell'indice di classificazione SINS affinché questo possa diventare un indice quantitativo qSINS (quantitative Spinal Instability Neoplastic Score System) che tenga conto del comportamento biomeccanico personalizzato di una vertebra con lesione neoplastica di tipo metastatico tramite l'analisi numerica da modelli FE *subject specific* (SSFE). Il progetto qSINS è necessario perché ad oggi non esiste un modello SSFE validato e che possa essere usato in clinica; i modelli presenti in letteratura presentano ancora molte contraddizioni nella modellazione delle lesioni metastatiche e nella quantificazione dell'effetto biomeccanico delle lesioni rispetto alla vertebra. Poiché i soggetti che vengono colpiti da metastasi alla colonna vertebrale vengono sottoposti di routine a CT, è possibile pensare di utilizzare queste immagini per costruire modelli SSFE, secondo lo stato dell'arte della letteratura in materia. La tesi è stata condotta presso il Laboratorio di Bioingegneria Computazionale (BIC) dell'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna sotto la supervisione degli ingegneri Fulvia Taddei ed Enrico Schileo. Dopo una estesa ed impegnativa analisi sullo stato dell'arte dei modelli FE con lesione di tipo metastatico, in questo lavoro viene proposta una analisi critica della letteratura che, per la prima volta, raccoglie e classifica tutte le variabili di input ed output dei

modelli FE vertebrali con lesioni metastatiche. Questo lavoro è servito inoltre per definire gli obiettivi della seguente tesi che sono:

- la costruzione di un modello SSFE innovativo del solo corpo vertebrale della vertebra L3, poroelastico e disomogeneo<sup>1</sup>, all'interno del quale viene inserita in 12 posizioni diverse una metastasi litica<sup>2</sup> di forma ellissoidale e dimensione pari al 13% del volume del corpo vertebrale.
- Individuazione delle posizioni più critiche che una lesione litica può assumere all'interno del corpo vertebrale, ossia quelle configurazioni per le quali la vertebra presenta, rispetto al caso di vertebra intatta, maggiori deformazioni indotte nel tessuto osseo dall'azione di una forza generata da una pressione idrostatica applicata all'*endplate* superiore dalla vertebra.

Per la realizzazione del modello SSFE si è partiti da due immagini CT di vertebra L3 di cadavere; le vertebre non presentavano lesione metastatica. Per ciascuna immagine sono stati costruiti 13 modelli: 12 con lesione e uno lasciato intatto a riferimento, in totale 26 modelli SSFE. Le posizioni della metastasi si diramano dal nodo vascolare di Batson<sup>3</sup>, reputato essere il punto di innesco della metastasi [5] - [6] nelle 12 posizioni: (i) superiore posteriore destra; (ii) superiore posteriore sinistra; (iii) superiore Batson; (iv) superiore anteriore; (v) centrale posteriore destra; (vi) centrale posteriore sinistra; (vii) Batson, (viii) centrale anteriore; (ix)

---

<sup>1</sup> Per disomogeneo si intende un modello che partendo dalle informazioni derivate dall'immagine CT assegna ad ogni elemento costituente la mesh un valore di densità al quale, a sua volta, corrisponde un valore di modulo elastico. In questo modo il modello è costituito da elementi con densità pari a quelle calcolate dalla CT e non assegnate in maniera omogenea all'osso corticale e trabecolare.

<sup>2</sup> Esistono tre tipologie di metastasi ossee: litiche, blastiche e miste. La metastasi di tipo litico è la responsabile della disgregazione del tessuto osseo ed è il tipo di metastasi che genera maggiore criticità a livello meccanico; la metastasi di tipo blastico è la responsabile della crescita anomala del tessuto osseo; la metastasi mista è costituita sia dalla litica che dalla blastica.

<sup>3</sup> È il nodo venoso del Sistema Vascolare di Batson. Il Sistema Vascolare di Batson è un sistema costituito da vene, sprovviste di valvole, che connette le vene pelviche profonde e le vene toraciche ai plessi venosi vertebrali interni. Il nodo vascolare di Batson è situato al centro della vertebra, leggermente spostato in posizione posteriore.

inferiore posteriore destra; (x) inferiore posteriore sinistra; (xi) inferiore Batson e (xii) inferiore anteriore. I risultati ottenuti verranno poi confrontati con quelli che si otterranno nel laboratorio di biomeccanica sperimentale dell'Istituto Ortopedico Rizzoli che effettuerà il test *ex vivo* per la validazione del modello. Il test in laboratorio applicherà lo stesso carico e gli stessi vincoli sulle vertebre. Riproduurrà la lesione con forma, dimensione e proprietà meccaniche come nel modello; la posizionerà nella configurazione che è stata individuata dal modello SSFE come la più critica. Ci si aspetta che questa posizione, che dal modello fornisce valori di spostamento e deformazione maggiore, fornisca anche per l'esperimento valori di spostamenti e deformazioni ampi.

Nell'illustrazione del lavoro di tesi compiuto, i primi capitoli saranno di carattere introduttivo ed informativo. Si parte da un capitolo dedicato alla colonna vertebrale.

Il capitolo 1 è dedicato a cenni di anatomia e patologia traumatica della colonna. Ad aprire il capitolo è un riassunto sull'anatomia della colonna, successivamente si passa alla classificazione delle fratture vertebrali compiuta dalla AOSpine Trauma Knowledge Forum e si termina con un paragrafo dedicato alle fratture causate dalla presenza di metastasi in sede vertebrale.

Il capitolo 2 introduce il tema delle lesioni metastatiche, in particolare dell'osso. In questo capitolo si introducono le tre tipologie esistenti di metastasi e vengono descritte le conoscenze attuali (peraltro piuttosto limitate) riguardo alle proprietà microstrutturali e meccaniche del tessuto osseo intaccato da metastasi e delle proprietà meccaniche delle metastasi litiche. Il capitolo si conclude con un paragrafo dedicato al SINS, nel quale si spiega in maniera dettagliata come funziona il sistema di classificazione che porta all'assegnazione di uno *score* che valuta l'instabilità vertebrale del paziente affetto da metastasi alla colonna vertebrale e, in fine, se ne illustrano le limitazioni attuali.

Il capitolo 3 è un'analisi critica della letteratura su modelli FE di vertebre con metastasi. In questo capitolo si propone una classificazione dei fattori biomeccanici di rischio proposti e di tutte le variabili di input ed output dei modelli ad oggi presenti in letteratura. Questo capitolo, che fa da "cappello" al lavoro teorico svolto

per la tesi, introduce il successivo che riguarda la sezione di materiali e metodi. Con questo capitolo si entra nel lavoro pratico svolto per la tesi in questione.

Nel capitolo 4 si descrive come è stato costruito il modello di tesi, specificando che si è partiti da un modello lineare elastico già esistente (modello di partenza). Vengono descritte le variabili di input scelte, quindi vengono forniti i passaggi che hanno permesso l'inserimento di queste variabili nel modello. Il capitolo parte descrivendo il modello di partenza, segue elencando quali variabili di input sono state scelte e descrive in che modo sono state inserite nel modello. In questa parte si pone particolare attenzione alla scelta delle 12 posizioni e alla descrizione del posizionamento della metastasi nel modello, alle variabili di carico e al passaggio da modello lineare elastico a poroelastico. Queste sono infatti le caratteristiche che rendono il modello innovativo. Alla fine del capitolo vengono elencate le variabili di output (fattori di rischio).

Il capitolo 5 mostra i risultati ottenuti. Per ogni modello e per ogni variabile di output sono stati calcolati il valore di massimo e minimo. Il valore di massimo della vertebra senza lesione è stato confrontato con quelli delle vertebre con lesione. da questo confronto si sono ottenuti i valori di  $\Delta_{max}$  (delta massimo),  $\Delta_{max\%}$  (delta massimo percentuale), media percentuale e media totale. Questi valori, divisi per fattore di rischio, vengono mostrati con delle tabelle. Per ogni fattore di rischio viene anche mostrata un'immagine di confronto tra la vertebra sana e la vertebra con metastasi per la quale si ha la massima differenza.

Nel capitolo 6, che conclude la tesi, vengono discussi i risultati ottenuti anche in luce della letteratura.

# Capitolo 1: La colonna vertebrale

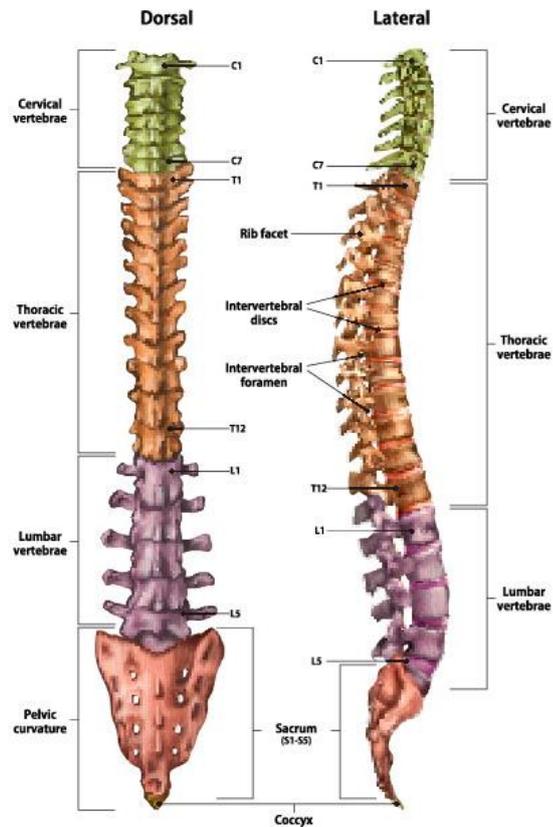
## 1.1 Anatomia della colonna vertebrale

La colonna vertebrale, o rachide, è una struttura complessa, di forma allungata, situata nella parte posteriore del tronco di cui costituisce l'asse portante. Ha funzione di sostegno perché sostiene il capo, il tronco e gli arti superiori; ha funzione di protezione perché protegge il midollo spinale e le radici dei nervi, entrambi situati al suo interno e infine ha funzione motoria perché permette al capo di muoversi nello spazio, permette al tronco di flettersi lateralmente, di piegarsi in avanti, di estendersi nel verso opposto e di torcersi.

Anatomicamente è costituita da 33 o 34 ossa brevi dette vertebre che si suddividono in base alla loro posizione nel tronco. Procedendo in direzione cranio-caudale si hanno:

- un tratto cervicale costituito da 7 vertebre (da C1 a C7 che costituiscono le vertebre cervicali)
- un tratto toracico costituito da 12 vertebre (da T1 a T12 che costituiscono le vertebre toraciche)
- un tratto lombare costituito da 5 vertebre (da L1 a L5 che costituiscono le vertebre lombari)
- l'osso sacro costituito dalla fusione di 5 vertebre che formano una struttura rigida (da S1 a S5 che costituiscono le vertebre del sacro)
- il coccige formato da 4 o 5 segmenti vertebrali fusi tra loro [7] (fig.2)

Nel tratto toracico (da T1 a T12) le vertebre oltre ad articolarsi tra loro, si articolano anche con le coste. In questo tratto è infatti presente la gabbia toracica che conferisce a questa porzione di colonna vertebrale una stabilità maggiore e una capacità di movimento minore rispetto agli altri due tratti mobili: tratto cervicale e lombare. Il tratto lombare (da L1 a L5) è il più critico poiché è un tratto mobile e costretto a sopportare tutto il carico che deriva dalla porzione di corpo ad esso sovrastante. Per queste ragioni è il tratto più soggetto a danneggiamenti [7].



*Figura 2: Vista posteriore e laterale della colonna vertebrale divisa nei tratti cervicale, toracico, lombare, osso sacro e coccige. La vista laterale mostra chiaramente le curvature fisiologiche della colonna vertebrale*

La colonna vertebrale non è una struttura rettilinea infatti presenta 3 curvature fisiologiche sul piano sagittale: 2 a convessità anteriore (cervicale e lombare), 2 a convessità posteriore (toracica e sacrale) (fig.2). Quando queste curve diventano molto accentuate prendono il nome di cifosi, per la curva dorsale, e lordosi, per la curva lombare. La presenza di una rotazione accompagnata da una curvatura laterale prende il nome di scoliosi [7].

Le 33 o 34 vertebre della colonna vertebrale sono tutte diverse tra loro ma hanno una conformazione di base comune, come una “vertebra tipo” (fig.3).

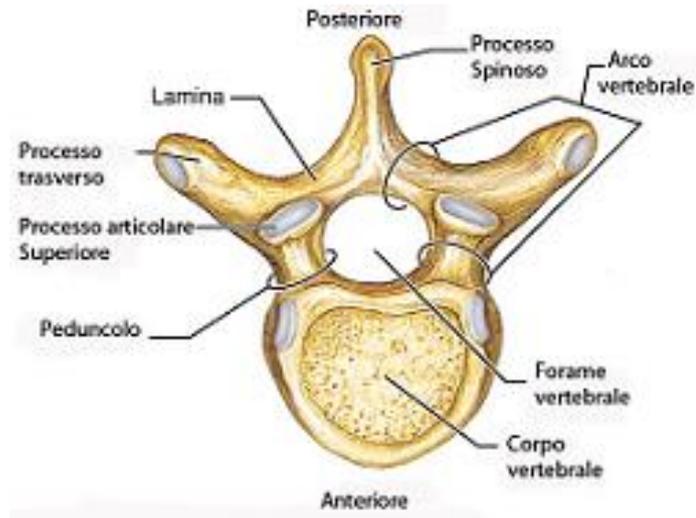


Figura 3: Vertebra Tipo

La vertebra tipo è costituita da una parte anteriore voluminosa e cilindrica: il corpo vertebrale, e da una parte posteriore arcuata: l'arco vertebrale. La loro comunicazione compone il foro vertebrale (o forame vertebrale). La sovrapposizione delle vertebre trasforma questi fori in un canale longitudinale: il canale vertebrale, nel quale sono racchiusi e costuditi il midollo spinale e le radici dei nervi. Dell'arco vertebrale fanno parte i peduncoli, le lamine, i processi trasversali e processo spinoso. I processi sono punti di intersezione per i muscoli e per le articolazioni e presentano le faccette articolari.

I movimenti della colonna vertebrale avvengono grazie alla somma dei piccoli movimenti che si verificano tra le vertebre mediante il disco intervertebrale e grazie alle faccette articolari. Le faccette articolari si presentano come delle superfici lisce e hanno la funzione di connettere le vertebre fra di loro permettendo i movimenti di flessione e di torsione della colonna, limitandone nello stesso tempo i movimenti oltre un certo limite [7]. Il disco intervertebrale è situato tra gli *endplates* (sottili fogli di osso corticale e cartilagine ialina) inferiore e superiore della rispettiva vertebra superiore e inferiore. Il disco intervertebrale è costituito da un anello fibroso esterno, le cui fibre di collagene connettono il disco ai corpi vertebrali delle vertebre adiacenti. All'interno dell'anello fibroso si trova il nucleo polposo costituito principalmente da acqua e fibre reticolari ed elastiche. In fine la stabilità

e l'integrità della colonna vertebrale nonché la protezione del suo contenuto, sono garantite dalla presenza di numerosi legamenti (fig.4): il legamento longitudinale anteriore, il legamento longitudinale posteriore, i legamenti gialli, il legamento interspinoso e il legamento sopraspinoso.

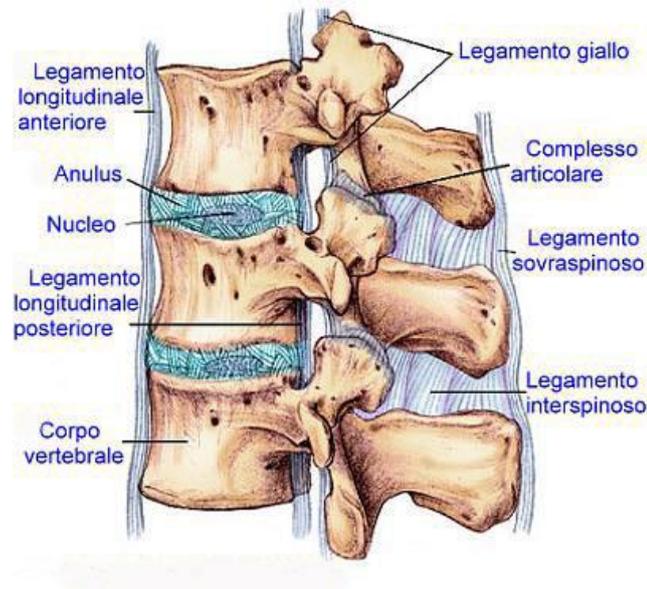


Figura 4: Disposizione anatomica dei principali legamenti vertebrali e dei dischi intervertebrali

## 1.2 Le fratture della colonna vertebrale

La colonna vertebrale, come ogni altro osso del corpo umano, può andare incontro a fallimenti e fratture. A causa della complessa morfologia della colonna, dell'importanza strutturale che riveste ogni singola parte, dalla presenza del midollo spinale, delle radici dei nervi e dei molteplici legamenti presenti, molti dei sistemi di classificazione di frattura proposti fino ad ora non hanno ottenuto una adesione universale.

Nel 2013 la AOSpine Trauma Knowledge Forum, un gruppo internazionale di medici di chirurgia spinale, ha sviluppato e validato un sistema di classificazione di frattura del tratto toracolombare che considera sia la morfologia della frattura sia quei i fattori clinici che sono rilevanti per prendere una decisione chirurgica.

La classificazione è basata su tre parametri di base:

1. Classificazione morfologica della frattura
2. Stato neurologico
3. Modificatori clinici

### **1.2.1 Classificazione morfologica**

La classificazione morfologica si divide in tre tipi base di frattura e fallimento in ordine di gravità crescente. I tipi A e B hanno dei sottotipi.

1. Tipo A: Fratture per compressione
  0. Sottotipo A0: No danni/ fratture dei processi
  1. Sottotipo A1: Frattura a cuneo
  2. Sottotipo A2: Frattura a split/ pinza
  3. Sottotipo A3: Esplosione incompleta
  4. Sottotipo A4: Esplosione completa
  
2. Tipo B: Fallimento delle bande di tensione
  1. Sottotipo B1: Lesione monosegmentale della banda di tensione posteriore
  2. Sottotipo B2: Lesione dei legamenti posteriori
  3. Sottotipo B3: Lesione dei legamenti anteriori
  
3. Tipo C: Dislocazioni

Le tre tipologie di frattura sono rappresentate in Fig.5.

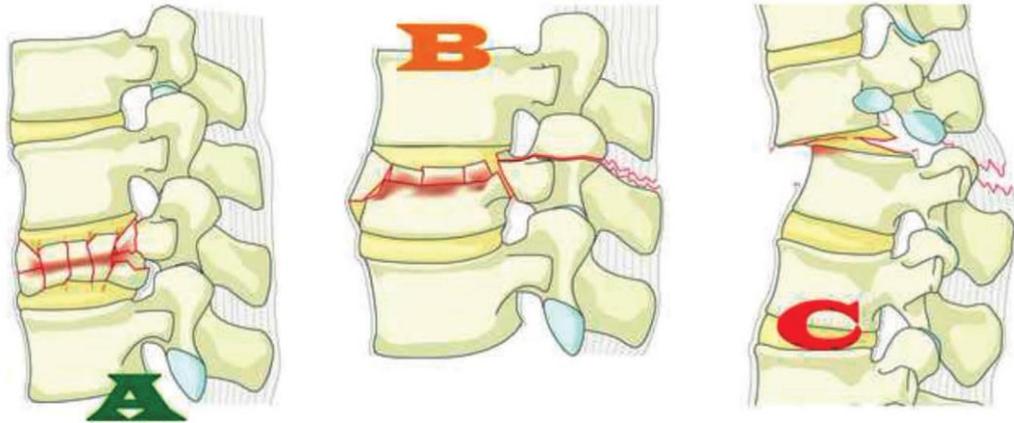


Figura 5: I tre tipi di frattura; tipo A – frattura per compressione; tipo B – frattura per il fallimento delle bande di tensione; tipo C – dislocazione.

### 1.2.1.1 Tipo A: Fratture per compressione

Le lesioni di tipo A comprendono le fratture degli elementi anteriori (corpo vertebrale e/o disco intervertebrale) e anche fratture che sono clinicamente insignificanti e sono le fratture dei processi trasversali o del processo spinoso.

- **Sottotipo A0: No danni/ fratture dei processi**

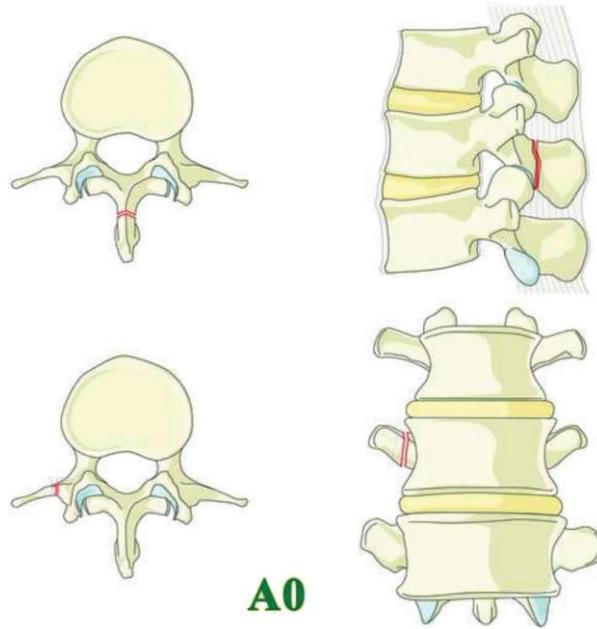
Questo tipo di fratture non coinvolgono il corpo vertebrale e sono clinicamente insignificanti perché non hanno ripercussioni né sulla stabilità meccanica né su eventuali deficit neurologici. Sono le fratture dei processi trasversali o del processo spinoso.

- **Sottotipo A1: Frattura a cuneo**

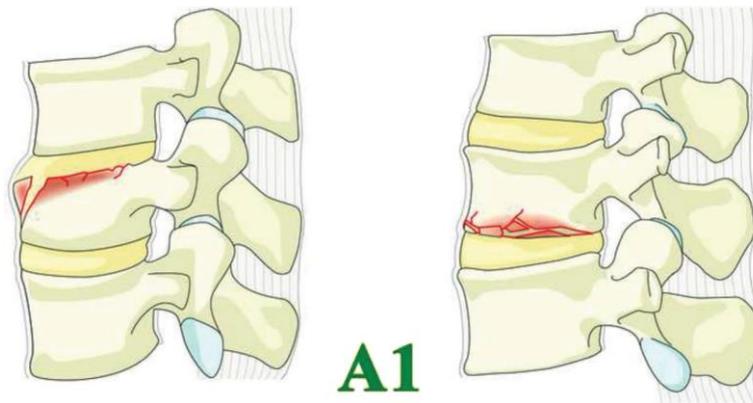
Frattura di un singolo endplate senza il coinvolgimento della parete posteriore del corpo vertebrale. Il canale vertebrale rimane intatto.

- **Sottotipo A2: Frattura a split/ pinza**

La frattura coinvolge entrambi gli endplates ma non coinvolge la parete posteriore.



*Figura 6: Sottotipo A0 - Frattura dei processi – la frattura dei processi trasversali o del processo spinoso non compromette l'integrità meccanica della colonna vertebrale*



*Figura 7: Sottotipo A1 – Frattura a cuneo*

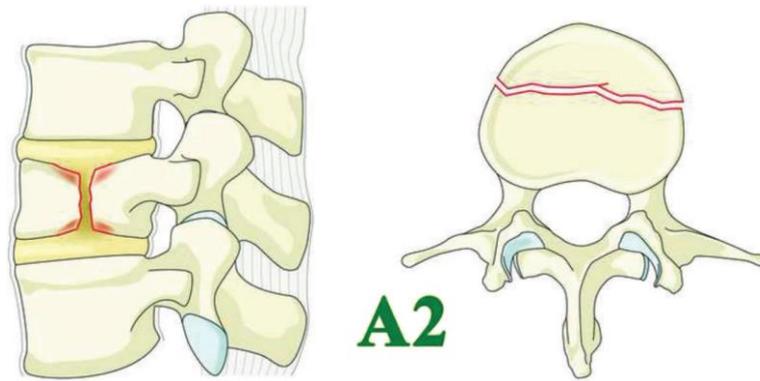


Figura 8: Sottotipo A2: Frattura a split/pinza

- **Sottotipo A3: Esplosione incompleta**

Frattura di un solo endplate con il coinvolgimento di un pezzo della parete posteriore e del canale vertebrale. Questo tipo di frattura potrebbe portare anche alla frattura della lamina. Si mantiene l'integrità dei legamenti posteriori e quindi non si ha traslazione vertebrale. Nel momento in cui si avesse la rottura dei legamenti posteriori la frattura verrebbe classificata come tipo B2. Se la frattura si estende fino al coinvolgimento degli elementi posteriori allora si interrompe la stabilità della colonna e la frattura viene classificata come tipo B.

- **Sottotipo A4: Esplosione completa**

L'esplosione completa è costituita dalla frattura di entrambi gli endplates e della parete vertebrale posteriore. Come il sottotipo A3 può portare alla rottura della lamina ma senza la rottura della banda di tensione posteriore. Nell'eventualità della rottura della banda di tensione posteriore si avrebbe una lesione di tipo B2. Le Fratture a split (A2) che presentano la rottura della parete vertebrale posteriore sono incluse in questo sottotipo. Anche in questo caso, come avviene per le A3, le fratture A4 che si estendono fino al coinvolgimento degli elementi posteriori interrompono la stabilità della colonna e vengono classificate come tipo B.

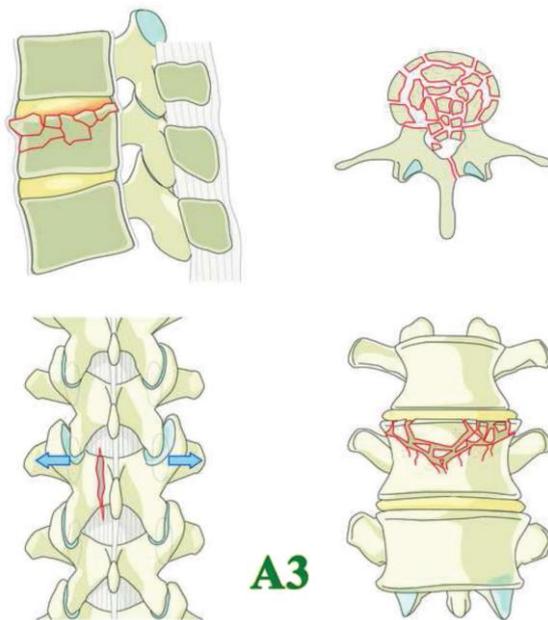


Figura 9: Sottotipo A3 – Esplosione incompleta

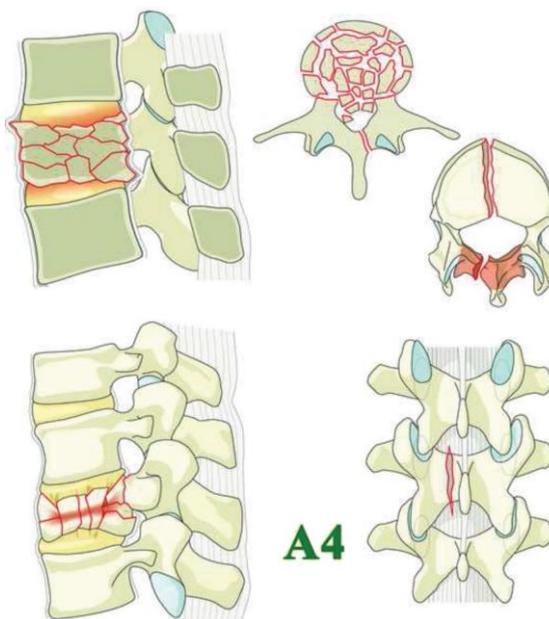


Figura 10: Sottotipo A4 – Esplosione completa

### 1.2.1.2 Tipo B: Fallimento delle bande di tensione

Questa tipologia di lesione è caratterizzata dal fallimento delle bande di tensione o posteriori o anteriori. Possono essere viste in combinazione con le fratture del corpo vertebrale di tipo A.

- **Sottotipo B1: Lesione monosegmentale della banda di tensione posteriore**

Fallimento della banda di tensione posteriore che si estende al corpo vertebrale comportandone la frattura. Il sottotipo B1 è monosegmentale ossia coinvolge una sola vertebra.

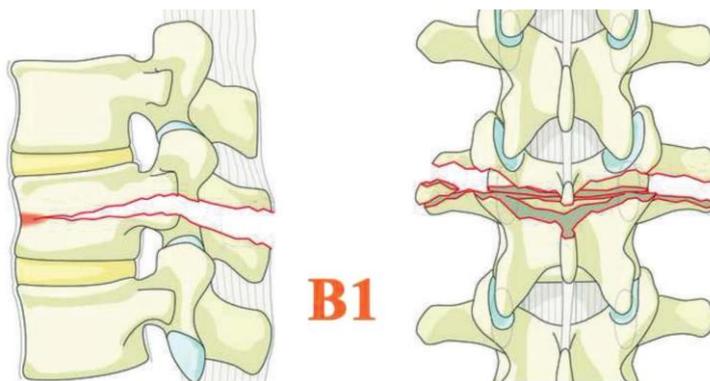


Figura 11: sottotipo B1 - Lesione monosegmentale della banda di tensione posteriore

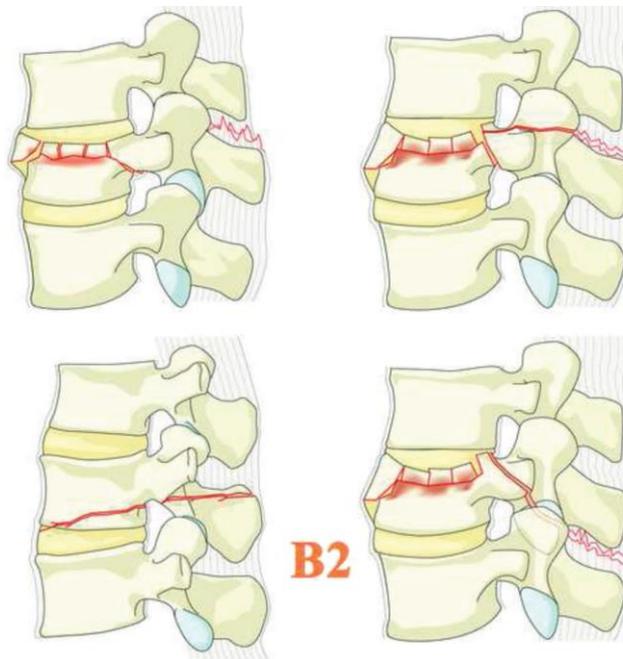
- **Sottotipo B2: Lesione dei legamenti posteriori**

Distruzione dei legamenti della banda di tensione posteriore associata ad una frattura di tipo A. Avviene a livello intervertebrale quindi coinvolge una unità spinale funzionale.

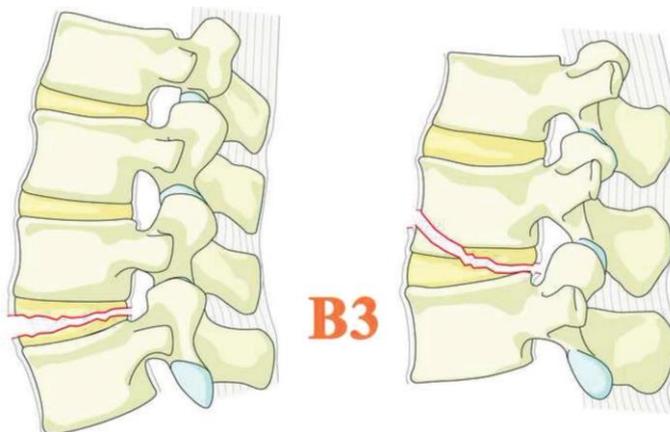
- **Sottotipo B3: Lesione dei legamenti anteriori**

Distruzione dei legamenti longitudinali della banda di tensione anteriore che servono per la prevenzione dell'iperestensione. La lesione può passare attraverso il disco intervertebrale o attraverso il corpo vertebrale. Gli

elementi della parte posteriore rimangono integri e fungono da cerniera prevenendo così grandi dislocamenti.



*Figura 12: Sottotipo B2 -- Lesione dei legamenti posteriori*



*Figura 13: Sottotipo B3 – Lesione dei legamenti anteriori*

### 1.2.1.3 Tipo C: Dislocazioni

Le Dislocazioni sono caratterizzate da spostamenti al di là del range fisiologico. Avvengono con la completa distruzione degli elementi vertebrali posteriori e anteriori e nessun componente rimane intatto. Ciò può portare alla separazione completa degli elementi vertebrali. Il tipo C non ha sottotipi perché la dissociazione tra i segmenti craniali e caudali può avvenire in diverse configurazioni che non sono rilevanti.

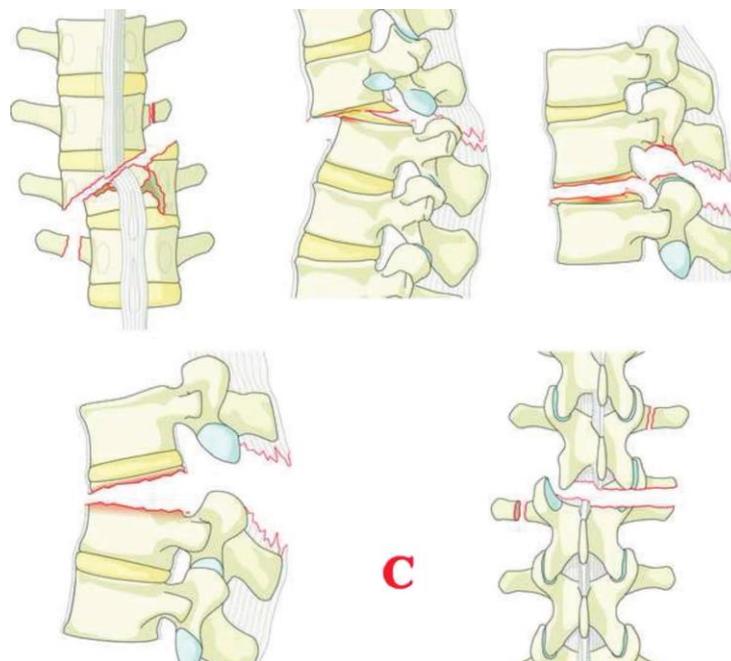


Figura 14: Tipo C - Dislocazioni

### 1.2.2 Stato neurologico

Il deficit neurologico è classificato come segue:

- N0: è usato per quei pazienti che non hanno subito danni neurologici
- N1: significa che un paziente ha avuto un deficit neurologico transitorio
- N2: denota pazienti con sintomi o segni di radicolopatia
- N3: lesione incompleta del midollo spinale o della *cauda equina*
- N4: lesione completa del midollo spinale

- NX viene usato per i soggetti per i quali non può essere esaminato il deficit neurologico.

### 1.2.3 Modificatori clinici

Sono due e sono stati aggiunti per aiutare il medico nella decisione del trattamento in quei casi in cui si hanno delle perplessità.

- M1: denota le fratture le cui lesioni alle bande di tensione sono indeterminate sia usando immagini MRI sia dall'esame clinico.
- M2: denota la morbilità patient-specific, quindi se conviene intervenire o meno sul paziente.

## 1.3 Fratture e metastasi vertebrali

Ad oggi non esiste ancora una classificazione di fratture vertebrali per vertebre intaccate da metastasi, tuttavia le fratture che maggiormente colpiscono questi soggetti sono quelle di tipo A cioè le fratture per compressione. Questo è dovuto al fatto che il tessuto metastatico, alterando negativamente le proprietà meccaniche e strutturali dell'osso vertebrale, non permette più alla vertebra di sostenere i carichi fisiologici o quei carichi che normalmente si incontrano nella vita quotidiana; conseguentemente la vertebra fallisce sotto la loro azione.

In letteratura le fratture maggiormente discusse sono quelle a cuneo e soprattutto quelle per esplosione perché entrambe sono quelle con un più alto rischio di compromissione neurologica. La frattura per esplosione è tuttavia quella maggiormente discussa perché ha un rischio di compromissione maggiore.

Come descritto precedentemente, anche nel caso di vertebra con metastasi, la frattura a cuneo è determinata dal cedimento della parete corticale anteriore del corpo vertebrale che conseguentemente assume una forma a cuneo.

La frattura per esplosione è determinata da un carico assiale ad elevata energia che causa il crollo dell'*endplate* superiore del corpo vertebrale. Il crollo dell'*endplate*

permette al nucleo polposo del disco sovrastante di introdursi nella cavità che si è creata. Questa nuova configurazione determina un aumento della pressione nel corpo vertebrale che lo conduce all'esplosione [8]. Un altro evento scatenante la frattura per esplosione è il crollo della parete corticale posteriore che guida poi la vertebra allo scoppio [9]. Questo tipo di frattura ha un elevato rischio di danno neurologico severo o irreversibile perchè, vista la prossimità con il midollo spinale e le radici dei nervi, frammenti ossei e/o di metastasi possono introdursi nel canale spinale e comprometterne le funzioni.

## Capitolo 2: Le metastasi

Nel seguito si raccolgono i risultati estratti da diversi articoli scientifici riguardanti il cambiamento della microstruttura e delle proprietà meccaniche del tessuto osseo intaccato da metastasi. Queste informazioni sono state cercate per avere una panoramica generale di ciò che accade a livello meccanico ad un osso intaccato da metastasi e nello specifico si cerca di determinare quali proprietà meccaniche dare al tessuto osseo metastatico in modelli FE derivati da CT (quindi a livello di continuo).

### 2.1 Cosa sono le metastasi ossee

Le metastasi all'osso sono una complicazione frequente in quei pazienti affetti da tumore in stato avanzato. In particolare, le metastasi alle vertebre della spina dorsale si presentano su un paziente su tre affetto da cancro [10]. Durante il rimodellamento osseo intervengono due categorie di cellule: gli osteoclasti e gli osteoblasti responsabili rispettivamente del riassorbimento e della deposizione della matrice ossea. La disregolazione di questi due processi a causa dell'interazione delle cellule tumorali porta alla formazione di tre diversi fenotipi: metastasi osteolitiche (o litiche) che incrementano l'attività degli osteoclasti e quindi inducono ad un maggior riassorbimento osseo cioè alla distruzione dell'osso normale; metastasi osteoblastiche (o blastiche) che incrementano l'attività degli osteoblasti e quindi inducono ad una maggiore formazione dell'osso cioè ad una crescita anomala e metastasi ossee miste caratterizzate dalla contemporanea presenza sia delle metastasi blastiche che litiche.

Si è osservato che alcuni tumori primari quali tumore al polmone, alla tiroide, al rene, al colon, melanoma, al seno, mieloma multiplo, timo e al mesotelio, hanno la tendenza alla formazione di metastasi litiche mentre tumore alla prostata, alla vescica e allo stomaco tendono alla formazione di metastasi blastiche [10]. Ad oggi però non è presente una classificazione certa del tipo di metastasi generata dal tumore primario, alcuni tipi di tumore infatti sono più inclini alla formazione di un

tipo di metastasi piuttosto che di un'altra ma possono generarle entrambe. Un esempio è il tumore primario al seno che nella maggior parte dei casi porta alla formazione di metastasi litiche ma nel 15% - 20% dei casi porta alla formazione di metastasi blastiche [11]. Anche dai colloqui effettuati con i dottori responsabili del progetto nel quale è inserita la seguente tesi, è stato confermato che a seconda di dove parte il tumore primario, quindi a seconda del tessuto, cambiano le proprietà meccaniche delle metastasi e sembra che seguano le proprietà del tessuto da dove si è originato il tumore primario.

## **2.2 Microstruttura e proprietà meccaniche**

Il coinvolgimento metastatico cambia il comportamento meccanico dell'osso come conseguenza di un cambiamento delle caratteristiche minerali, organiche e strutturali del tessuto osseo (cambiamenti a livello di microstruttura modificano il comportamento meccanico sulla macro-scala) [10]. L'alterazione della struttura e dell'organizzazione delle fibre di collagene causata dalla presenza di metastasi, generano un cambiamento delle proprietà materiali dell'osso [12].

### **2.2.1 Influenza delle cellule tumorali nella microstruttura dell'osso**

A livello microscopico l'arrangiamento degli osteoblasti determina l'allineamento delle fibre di collagene e il relativo orientamento dei cristalli di apatite. Tale organizzazione in condizioni sane, determina l'anisotropia caratteristica del tessuto osseo. La corretta organizzazione degli osteoblasti viene interrotta con il contatto diretto con le cellule di cancro (comunicazione intercellulare diretta). Questo comporta un minor allineamento delle fibre di collagene [10] [12] [13] e dei cristalli di apatite (Fig.15)<sup>4</sup> ed ha come conseguenza la perdita dell'anisotropia e delle proprietà meccaniche del tessuto osseo [10].

---

<sup>4</sup> Il contatto diretto tra osteoblasti e cellule di cancro determina un arrangiamento anomalo degli osteoblasti. Tale condizione comporta un minor allineamento delle fibre di collagene e dell'architettura della matrice di

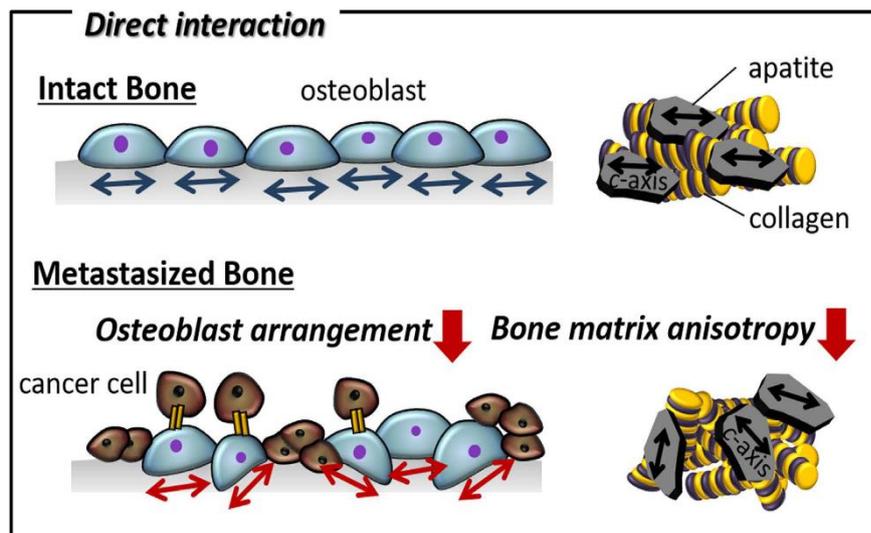


Figura 15: Differenza dell'arrangiamento delle fibre di collagene e dei cristalli di apatite in condizioni di osso intatto e osso metastatico [13].

### 2.2.2 Influenza della presenza del tessuto metastatico sulle proprietà meccaniche del tessuto osseo

Le prestazioni meccaniche dell'osso, come la tenacità, sono determinate dall'orientamento delle fibre di collagene; il comportamento meccanico e il rischio di rottura sono correlati alla densità minerale dell'osso (BMD: *Bone Mineral Density*). Per valutare l'influenza del tessuto metastatico sulle proprietà meccaniche dell'osso, risulta quindi importante capire come/se si riorganizzano, come/se cambiano morfologicamente le fibre di collagene e se/di quanto si hanno variazioni di BMD nel tessuto osseo intaccato da metastasi.

- **Metastasi litiche – vertebre di ratto**

Per capire a livello quantitativo che genere di cambiamento microstrutturale e quindi meccanico, in sede vertebrale, comporta la presenza di una metastasi (sia essa litica, blastica o mista), sono stati condotti esperimenti di inoculazione e

---

apatite.

successivo accrescimento della metastasi su campioni di vertebre di ratto che successivamente sono stati sacrificati per l'estrazione delle vertebre. Successivamente all'estrazione, le vertebre sono state analizzate. I campioni analizzati sono l'intera vertebra con la presenza della lesione (non è stata analizzata né la lesione in se, né è stato analizzato il solo "intorno" osseo della lesione).

Dagli studi analizzati risulta che da immagini *Backscatter Electron Location based* (BSE-location based) è risultata una diminuzione del valore di larghezza a metà altezza del contenuto minerale (Ca\_width) del 19% [14] (rappresentante una distribuzione minerale più omogenea,  $p < 0.05$ ) e una diminuzione del peso medio percentuale del contenuto minerale (Ca\_mean) del 4.5% ( $p < 0.05$ ) rispetto all'osso sano [14]. La vertebra con metastasi mostra un valore di Ca\_mean più basso rispetto al restante osso del corpo vertebrale (Ca\_mean più basso del 15% - 21%,  $p < 0.01$ ) [14]. Uno studio più recente ha calcolato da immagini di microCT con fantoccio di calibrazione in HA (idrossiapatite) i seguenti valori [10]: tasso volumico di osso trabecolare (TbV) per il quale è risultata una diminuzione pari al -10.5% ( $p < 0.05$ ); numero di trabecole (TbN) per il quale è risultata una diminuzione pari al -6.5% ( $p < 0.05$ ); spaziatura trabecolare (TbS) per la quale è risultato un aumento pari al 16.5% ( $p < 0.05$ ); densità minerale dell'osso trabecolare (BMD) per la quale è risultata una diminuzione pari al -17.0% ( $p < 0.05$ ); densità minerale del tessuto trabecolare calcolato in mg/cc di idrossiapatite (TMD) per la quale è risultata una diminuzione pari al -6.6% ( $p < 0.05$ ). Lo stesso studio ha riscontrato tramite test meccanico (cicli di compressione seguita da rilassamento fino al raggiungimento di uno spostamento di 3,500  $\mu\text{m}$  dell'altezza vertebrale) una riduzione di rigidità assiale pari al -47.9% ( $p < 0.05$ ) e una diminuzione della resistenza del -27.7% ( $p < 0.05$ ) [10]. Un ulteriore studio [14], partendo da immagini di microCT, ha evidenziato una diminuzione media di  $8 \pm 4\%$  del BMD. È risultato che le trabecole vicino alla lesione sono un sito di concentrazione degli sforzi e che la concentrazione delle tensioni viene osservata nella regione trabecolare adiacente alla parete dorsale. In prossimità della lesione si osserva un aumento del disordine della disposizione delle fibre di collagene e dell'orientamento angolare delle fibre nel piano, tuttavia questo non ha un significato statistico quando osservato globalmente [12].

Tutti gli studi analizzati confermano che a livello microstrutturale e minerale si assiste ad una diminuzione del BMD nella vertebra di ratto intaccata da metastasi rispetto a quello mostrato dalla vertebra sana e ad una distribuzione disorganizzata delle fibre di collagene che iniziano a disporsi in maniera random. L'impatto delle metastasi litiche sulla microstruttura dell'osso trabecolare riduce il numero e lo spessore delle trabecole comportando una diminuzione dell'integrità meccanica e un aumento del rischio di frattura per l'osso. La diminuzione del BMD è un'informazione importante ma non così rilevante per lo studio che si è condotto perché nei modelli sono state considerate le BMD locali. La variazione di TMD è qualitativamente molto importante, ma quantitativamente un 6%, pur significativo, non è sufficiente ad inserire variazioni nei modelli.

- **Metastasi miste – vertebre di ratto**

Per quanto riguarda le metastasi miste, si è osservato che nell'osso osteoblastico cresciuto all'interno della metastasi mista è presente un grande aumento del disordine dell'organizzazione delle fibre di collagene e/o mancanza di allineamento nel piano rispetto all'osso in altre posizioni [12]. Sia l'osso osteolitico che osteoblastico vicino alla lesione mista mostrano un aumento del grado di disordine dell'organizzazione delle fibre di collagene (aumento del 23.7% e del 28.2% rispettivamente) rispetto all'osso sano [12]. Nessuna differenza significativa è stata osservata per quanto riguarda la variazione di diametro delle fibre di collagene rispetto all'osso sano [12]. Relativamente alla fase minerale non si ha una differenza significativa nella lunghezza e nell'altezza del cristallo di idrossiapatite (HA) [14]. Nella sezione trasversale della vertebra da immagine BSE è risultato un aumento della larghezza a metà altezza ( $Ca\_width > 60\%$ ) che rappresenta una maggiore eterogeneità della distribuzione minerale e una diminuzione del peso medio percentuale del contenuto minerale ( $Ca\_mean < 9.5\%$ ) rispetto sia all'osso sano che all'osso osteolitico [14]. Da immagini BSE-*location based* è risultato un aumento di  $Ca\_width$  del 41% ( $p < 0.05$ ) rispetto all'osso sano. La crescita di nuovo osso patologico ha mostrato un aumento del  $Ca\_width$  che va dal 53% al 139% ( $p < 0.01$ ) rispetto all'osso in altre posizioni nel corpo vertebrale e una diminuzione del

Ca\_mean maggiore del 13% ( $p < 0.05$ ) rispetto sia all'osso sano che all'osso con metastasi litica [14]. La crescita di nuovo osso osteoblastico patologico mostra valori di modulo elastico (E) e di durezza (H) più bassi rispetto ai valori in altre posizioni dell'osso, questo è collegato al fatto che si assiste ad una diminuzione del BMD. Questo implica che l'impatto del tumore sul comportamento del materiale è focalizzato sulle zone di nuovo osso patologico [14]. Uno studio più recente [10] ha calcolato da immagini di microCT con fantoccio di calibrazione in HA i seguenti valori: tasso volumico di osso trabecolare (TbV) per il quale è risultata una diminuzione pari al -4.5% ( $p < 0.05$ ); numero di trabecole (TbN) per il quale è risultata una diminuzione pari al -2.8% ( $p = 0.076$ ); spaziatura trabecolare (TbS) per la quale è risultato un aumento pari al 5.7% ( $p = 0.044$ ); densità minerale dell'osso trabecolare (BMD) per la quale è risultata una diminuzione pari al -7.2% ( $p < 0.05$ ); densità minerale del tessuto trabecolare calcolato in mg/cc di idrossiapatite (TMD) per la quale è risultata una diminuzione pari al -3.0% ( $p < 0.05$ ). A livello globale si è evidenziata una riduzione di rigidità pari al -15.4% ( $p = 0.056$ ) e una diminuzione della forza massima del -17.6% ( $p = 0.067$ ). Da immagini di microCT si evince una riduzione della frazione di volume dell'osso (11%;  $p = 0.008$ ), una riduzione media del numero di trabecole (12%;  $p = 0.071$ ) e un aumento medio dello spazio tra trabecole (5%;  $p = 0.066$ ) [10]. Nonostante i risultati elencati, la riduzione dei valori medi di forza, tensione e rigidità, non sono state osservate differenze significative delle proprietà meccaniche tra campioni di vertebre lesionate e sane.

- **Metastasi litiche/miste/blastiche – femore umano**

Analizzati gli studi condotti sulle vertebre di ratto intaccate da metastasi, lo studio è stato indirizzato sul cercare quali cambiamenti delle proprietà meccaniche comporta la presenza delle metastasi nell'osso umano e se questi cambiamenti sono riscontrabili tramite i dati che si ricavano dalla CT.

La densità dell'osso trabecolare senza metastasi è in relazione con le proprietà meccaniche e con i dati quantitativi della tomografia computerizzata (QCT –

*Quantitative Computed Tomography*<sup>5</sup>) [15]. Uno studio [16] ha quindi esaminato gli effetti della presenza delle metastasi nell'osso trabecolare, sulle proprietà meccaniche e sui dati della tomografia computerizzata perché la presenza della metastasi può alterare le proprietà meccaniche dell'osso trabecolare riducendone la quantità di osso, riducendo la  $\rho_{ash}$ <sup>6</sup>, cambiando la microarchitettura dell'osso trabecolare e/o alterando la composizione del tessuto osseo [16]. Lo studio è stato condotto su campioni di osso trabecolare di femore distale, i campioni sono stati divisi in tre gruppi: gruppo ML – presenza di metastasi litiche e/o blastiche, gruppo NC – paziente morto senza tumore, NL – paziente morto per cancro ma senza metastasi. Dallo studio è emerso che la presenza delle metastasi non altera l'anisotropia rispetto a  $S_u$  (sforzo massimo);  $\rho_{ash}$  è strettamente correlato con i valori di E (modulo elastico) e  $S_u$ ,  $\rho_{ash}$  può essere usata per stimare le proprietà meccaniche dell'osso con o senza tumore e che la somiglianza delle relazioni tra  $\rho_{ash}$  e  $\rho_{QCT}$ <sup>7</sup> per i tre gruppi (fig.16), indica che la presenza delle metastasi non compromette l'abilità della QCT di fornire una stima accurata e precisa della  $\rho_{ash}$ .

---

<sup>5</sup> Quantitative Computed Tomography (QCT) è una tecnologia sfruttata in campo medico per la misura della densità minerale dell'osso (BMD) che usa lo scanner della Tomografia Computerizzata Standard (CT) a raggi X con una calibrazione standard per convertire le Hounsfield Unit (HU) dell'immagine CT in valori di densità minerale dell'osso.

<sup>6</sup>  $\rho_{ash}$  è la densità della parte minerale dell'osso. Questo valore si ottiene sottoponendo il campione di osso ad un protocollo che prevede la cottura dello stesso a 600°C per 24 ore. Questo procedimento permette di ottenere la polvere della sola parte minerale e l'eliminazione di tutti i composti organici e la frazione di acqua che costituiscono il campione di l'osso.

<sup>7</sup>  $\rho_{QCT}$  è la densità radiografica della CT espressa in  $g/cm^3$

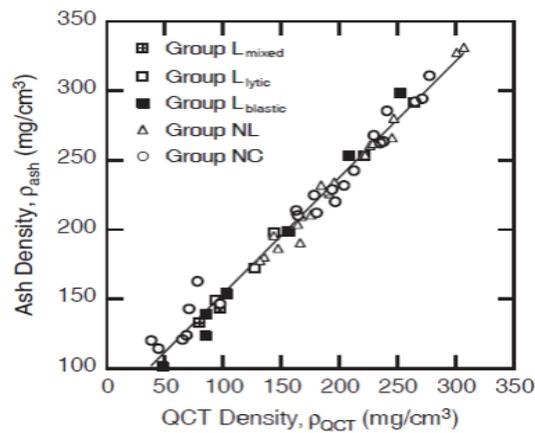


Figura 16:  $\rho_{ash}$  versus  $\rho_{QCT}$  ( $r=0.990$ ,  $p<0.001$ ). La linea rappresenta l'equazione di regressione per tutti e tre i gruppi [16].

Questo significa che, per un osso trabecolare con o senza metastasi, il QCT può essere usato per la stima della  $\rho_{ash}$  e che questo valore può a sua volta essere usato per la stima di  $E$ ,  $S_u$  e  $S_y$  (resistenza a compressione). La presenza delle metastasi non compromette significativamente l'abilità del QCT di fornire un valore accurato e preciso della  $\rho_{ash}$  che a sua volta può essere usata per stimare le proprietà meccaniche dell'osso trabecolare con o senza lesione metastatica. Questo risultato può essere applicato ad altri siti come il femore prossimale e il corpo vertebrale [16]. Nonostante i risultati ottenuti, bisogna tener presente che l'assegnazione dei campioni di osso trabecolare nei tre gruppi (L, NL, NC) è avvenuta per il gruppo L basandosi su una ispezione visiva: se era evidente la presenza della metastasi ad occhio nudo su uno o più lati del campione allora questo veniva assegnato al gruppo L; per i gruppi NL e NC si è considerata la storia clinica del donatore. Per il gruppo L non sono state fatte distinzioni riguardante la tipologia di metastasi (se litica, blastica o mista) e non si è tenuta in conto la presenza o meno della lesione all'interno del cubo e quindi neanche del volume occupato dalla lesione all'interno del campione. Bisogna inoltre tenere presente che nei gruppi NL e NC erano presenti i campioni delle due donne più anziane, 73 e 88 anni, mentre nel gruppo L erano presenti solo quelli di due uomini, 73 e 74 anni, e di una donna di 45 anni. Questo significa che in assenza di metastasi il gruppo L avrebbe avuto una BMD maggiore rispetto ai gruppi NL e NC [16].

Per quanto riguarda l'osso corticale del femore, uno studio [17] si è proposto di trovare le relazioni che legano le proprietà meccaniche e i dati ricavati dalla CT; lo studio ha inoltre calcolato l'equazione di regressione che lega la  $\rho_{ash}$  alla  $\rho_{QCT}$ . Anche in questo studio i campioni di osso corticale di femore distale sono stati divisi in 3 gruppi, seguendo lo stesso procedimento descritto per lo studio precedente e sono state ottenute tre equazioni diverse (ossia partendo dallo stesso valore di  $\rho_{QCT}$  si sono ottenuti tre valori diversi di  $\rho_{ash}$  ciascuno relativo ad un gruppo – Tab.1). Questo significa che le metastasi rappresentano una sorta di errore che dovrebbe essere considerato quando si cerca di stimare il rischio di frattura tramite la QCT. La differenza di  $\rho_{ash}$  per l'osso corticale con lo stesso valore di  $\rho_{QCT}$  è la prova che le proprietà meccaniche dell'osso cambiano per i tre gruppi.

Correlations between  $\rho_{Ash}$  and  $\rho_{QCT}$ <sup>a</sup>

Regression equation	Group	n	r	P	SE <sub>intercept</sub>	SE <sub>slope</sub>
$\rho_{Ash} = 127 + 0.831\rho_{QCT}$	All	60	0.935	< 0.001	46.1	0.0412
$\rho_{Ash} = 806 + 0.290\rho_{QCT}$ (N.S.)	NC	8	0.472	0.24	259	0.221
$\rho_{Ash} = 719 + 0.362\rho_{QCT}$ (N.S.)	NL	7	0.465	0.29	388	0.308
$\rho_{Ash} = 147 + 0.805\rho_{QCT}$	ML	45	0.933	< 0.001	51.2	0.0472

<sup>a</sup> N.S.: not significant;  $\rho_{Ash}$  (mg/cm<sup>3</sup>),  $\rho_{QCT}$  (mg/cm<sup>3</sup>)

Tabella 1: Nella tabella vengono mostrate le equazioni di regressione di ciascun gruppo e di tutti i campioni insieme. Le equazioni esprimono la  $\rho_{ash}$  in funzione della  $\rho_{QCT}$ .

### 2.3 Proprietà meccaniche delle metastasi litiche

Si riportano in seguito i risultati ottenuti dall'unico studio [18] presente in letteratura che ha prelevato campioni di metastasi litiche e ne ha analizzato le proprietà meccaniche. È uno studio molto importante, al quale si rifanno la totalità dei gruppi per la definizione delle proprietà del materiale delle metastasi litiche nei modelli con elementi finiti. L'obiettivo dello studio era di analizzare le proprietà un materiale bifasica di tessuto tumorale litico umano che aveva metastatizzato l'osso e di determinare se le proprietà meccaniche sono differenti da tumore a tumore. 24 campioni di tessuto tumorale litico umano che aveva metastatizzato l'osso, sono stati estratti durante ricovero o autopsia e sono stati testati freschi e

congelati mediante prova di compressione uniassiale confinata e con prova di *creep*. Il comportamento meccanico del tessuto è stato modellato usando la teoria bifasica lineare assumendo per la fase solida del tessuto le condizioni di isotropia, omogeneità e linearità elastica e per la fase fluida non viscosità e incompressibilità. Dalla prova sono stati ricavati i valori di  $H_a$  (modulo di aggregazione definito come la rigidità della fase solida) e  $k$  (permeabilità idraulica definita come la misura macroscopica della facilità con cui il fluido riesce a fluire attraverso la matrice solida). Risulta che:

- $H_a = 3.6$  kPa con una deviazione standard di 1.6 kPa
- $k = 0.59 \text{ mm}^4/N_S$  con una deviazione standard di  $0.46 \text{ mm}^4/N_S$
- Tumori con alto contenuto percentuale stromale sono più rigidi di quelli con più composizione cellulare
- $H_a$  in campioni con una cellularità<sup>8</sup> minore del 50% aumenta del 87% rispetto alla maggior parte delle cellule tumorali:  $H_a=5.6\text{kPa}$  vs  $3.0\text{kPa}$  ( $p<0.05$ )
- $k$  in campioni con bassa cellularità aumenta del 117% rispetto alla maggior parte delle cellule tumorale:  $k$  in campioni con cellularità minore le 25% →  $k= 1.13 \text{ mm}^4/(N_S)$ ,  $k$  in campioni con cellularità maggiore del 25% →  $k=0.5 \text{ mm}^4/(N_S)$
- I valori di  $H_a$  e  $k$  per le metastasi litiche e per i differenti tumori primari non hanno differenze significative. Questo risultato risulta comunque essere in disaccordo con quanto riferito dai due dottori responsabili del progetto nel quale è inserita la seguente tesi: ossia che la metastasi cambia le proprietà del materiale a seconda del tumore primario da cui ha origine.

I risultati di questo studio sono utili per lo sviluppo di modelli FE poroelastici che simulano il comportamento della vertebra con coinvolgimento metastatico di tipo litico.

I modelli poroelastici sono più idonei a rappresentare la risposta meccanica di una vertebra intaccata da metastasi litica che viene sottoposta ad un carico di

---

<sup>8</sup> Rappresenta la densità numerica delle cellule in un determinato tessuto.

compressione assiale [19]. Precedentemente a questo studio, i modelli costruiti per analizzare la frattura per esplosione di una vertebra con lesione metastatica, non consideravano le proprietà del materiale della lesione; consideravano la lesione come un vuoto quindi sottostimavano il rischio di frattura per esplosione [18]. Conoscendo le proprietà del materiale della lesione si è capaci di costruire modelli più accurati.

## **2.4 SINS: Spinal Instability in Neoplastic Disease**

Il SINS è un sistema di classificazione usato dai clinici come indice di valutazione dell'instabilità vertebrale di un paziente con malattia neoplastica alla colonna vertebrale. È stato pensato per facilitare la comunicazione tra radiologi, oncologi, ortopedici e neurochirurghi spinali e per ottimizzare il piano di trattamento. Il SINS conferisce un punteggio in base alla condizione del paziente e questo punteggio finale è la somma algebrica dei sei elementi di valutazione che costituiscono il SINS stesso [4].

I sei elementi sono:

1. Posizione della lesione lungo la colonna vertebrale
2. Dolore meccanico
3. Qualità della lesione
4. Allineamento del rachide
5. Collasso del corpo vertebrale
6. Coinvolgimento degli elementi posterolaterali della colonna

Ad ogni elemento viene assegnato uno *score*, che va da 0 a 3 o da 0 a 4, relativo alla condizione del paziente [4].

### **2.4.1 Posizione della lesione lungo la colonna vertebrale**

Indica dove è posizionata la lesione. Se la lesione è posizionata nei segmenti “rigidi” (il sacro e il coccige) allora il paziente riceve punteggio 0; se è posizionata in quei segmenti “semi-rigidi” (da T3–T10) allora viene assegnato punteggio 1; se

è posizionata nei segmenti “mobili” (da C3–C6 e L2–L4) il punteggio è 2; se p è posizionata nelle regioni di congiunzione (C0–C2, C7–T2, T11–L1, L5–S1) allora viene assegnato il punteggio massimo di 3 [4].

#### **2.4.2 Dolore meccanico**

Questo elemento considera se il paziente ha un dolore meccanico associato alla presenza della lesione. I pazienti che presentano dolore senza una caratteristica meccanica ricevono *score* 1; coloro che hanno dolore per un movimento, per mantenere la postura eretta, per sostenere un carico ricevono *score* 3 [4].

#### **2.4.3 Qualità della lesione**

L’elemento in questione valuta il tipo di lesione: se litica o blastica. Se la lesione è litica allora viene assegnato punteggio 2, se è blastica punteggio 1 [4].

#### **2.4.4 Allineamento del rachide**

L’elemento considera deformità o traumi. Pazienti con deformità *de novo* nel piano sagittale e coronale ricevono punteggio 2; pazienti con sublussazioni o traslazioni ricevono punteggio 4 [4].

#### **2.4.5 Collasso del corpo vertebrale**

Pazienti che non hanno coinvolgimento metastatico al corpo vertebrale ricevono *score* 0; quelli con un coinvolgimento del corpo vertebrale maggiore del 50% ma non collassato ricevono *score* 1; quelli con un coinvolgimento minore del 50% con corpo vertebrale collassato ricevono *score* 2 e quelli con un coinvolgimento maggiore del 50% con corpo vertebrale collassato ricevono *score* 3 [4].

## 2.4.6 Coinvolgimento degli elementi posterolaterali della colonna

Pazienti senza coinvolgimento degli elementi posteriori ricevono *score* 0; la presenza di un coinvolgimento unilaterale riceve *score* 1 mentre un coinvolgimento bilaterale dei peduncoli, delle faccette, e/o dei giunti costovertebrali riceve *score* 3 [4].

Element of SINS	Score
<b>Location</b>	
Junctional (occiput-C2, C7-T2, T11-L1, L5-S1)	3
Mobile spine (C3-C6, L2-L4)	2
Semi-rigid (T3-T10)	1
Rigid (S2-S5)	0
<b>Pain relief with recumbency and/or pain with movement/loading of the spine</b>	
Yes	3
No (occasional pain but not mechanical)	1
Pain free lesion	0
<b>Bone lesion</b>	
Lytic	2
Mixed (lytic/blastic)	1
Blastic	0
<b>Radiographic spinal alignment</b>	
Subluxation/translation present	4
De novo deformity (kyphosis/scoliosis)	2
Normal alignment	0
<b>Vertebral body collapse</b>	
>50% collapse	3
<50% collapse	2
No collapse with >50% body involved	1
None of the above	0
<b>Posterolateral involvement of the spinal elements (facet, pedicle or CV joint fracture or replacement with tumor)</b>	
Bilateral	3
Unilateral	1
None of the above	0

Tabella 2: Tabella sommario di tutti gli elementi e score che costituiscono il SINS [4]

Il punteggio minimo del SINS è 0 e il massimo è 18. Un punteggio da 0 a 6 denota una condizione di “stabilità”, da 7 a 12 una condizione di “stabilità incerta” mentre

un punteggio da 13 a 18 una “instabilità”. Coloro che ricevono un punteggio che va da 7 a 18 necessitano di una consultazione chirurgica [4].

Il SINS risulta un sistema di punteggio ancora poco efficiente infatti presenta una larga banda di punti (da 7 a 12) definiti con “instabilità incerta”. Questo è dovuto dal fatto che attualmente la stima del rischio di frattura patologica e instabilità viene svolto solo su dati clinici e minimamente morfologici, mancando totalmente, in un problema meccanico, la valutazione della biomeccanica della vertebra e del sistema. Ad oggi nessuno è riuscito a stimare, dato lo stato della lesione, il fattore di sicurezza biomeccanica della vertebra rispetto a un dato carico, e quindi, possibilmente, classificare i casi a rischio prima che il danno si verifichi, ovvero prevedere possibili evoluzioni del rischio di frattura patologica. Lo strumento più performante per il raggiungimento di questo obiettivo, è il modello FE che si costruisce a partire da dati clinici (si parte sempre da immagini CT, inoltre la CT è comunque un’analisi di routine per questi pazienti con metastasi alla colonna vertebrale). I modelli FE sono sicuramente lo strumento più potente che si ha a disposizione per la stima non invasiva della resistenza ossea in casi normali e patologici. Per queste ragioni è stato opportuno verificare quanto già è stato fatto in letteratura relativamente a modelli FE di vertebre intaccate da lesione metastatica. A tal proposito nel paragrafo successivo viene proposta un’analisi critica della letteratura.

# Capitolo 3: Modelli ad elementi finiti per valutare l'instabilità vertebrale – Analisi critica della letteratura

L'integrità meccanica della colonna vertebrale viene compromessa quando una o più vertebre vengono intaccate da metastasi litiche. Questa condizione rende le vertebre colpite più suscettibili a fratture per compressione quando soggette a carichi fisiologici e ai comuni carichi che si incontrano nella vita quotidiana. L'evento catastrofico peggiore nel quale si può ricadere è la frattura per esplosione.

Selezionando dalla letteratura gli studi fatti utilizzando modelli con elementi finiti di una o più vertebre del tratto toracolombare con coinvolgimento metastatico di tipo litico, risulta che si è cercato di capire quali fossero le grandezze morfologiche maggiormente legate al rischio di frattura (nella quasi totalità riferendosi alla frattura per esplosione). Inseguito tutte queste grandezze citate in letteratura e altre nuove, vengono raccolte e suddivise per la prima volta in fattori biomeccanici di rischio, in variabili morfologiche e in variabili di carico. Ovviamente sia i fattori biomeccanici di rischio che le variabili morfologiche si riferiscono al tratto toracolombare.

Ad oggi la limitazione maggiore è che non sono stati definiti dei valori di soglia per i quali si passa da una condizione di sicurezza ad una di instabilità o da una condizione di sicurezza a una di imminente instabilità.

## 3.1 Fattori biomeccanici di rischio

Il fattore di rischio è quel valore di *output* sperimentale e del modello che è correlato alla possibilità dell'insorgenza di frattura per esplosione. I più utilizzati in letteratura sono:

- Vertebral bulge (VB)

Per VB si intende il rigonfiamento vertebrale. È definito come il massimo rigonfiamento radiale del corpo vertebrale quando è sottoposto all'azione di

un carico. È misurato lungo la linea mediana del piano trasversale. È il fattore di rischio più significativo per indicare il rischio di frattura per esplosione [20] [9].

- Load induction canal narrowing (LICN)  
Il LICN è il restringimento del canale del midollo spinale indotto dal carico applicato. È direttamente correlato all'aumento della  $\epsilon_{axial}$ ,  $\epsilon_{hoop}$  e POR.
- Posterior wall tensile hoop strain (PWTHS)  
Il PWTHS è la deformazione cerchiante della parete posteriore.
- Axial displacement (VH)  
L'VH è lo spostamento assiale misurato lungo la linea mediana del piano sagittale.
- Axial strain ( $\epsilon_{axial}$ )
- Hoop strain ( $\epsilon_{hoop}$ )  
Le  $\epsilon_{axial}$  e  $\epsilon_{hoop}$  sono calcolate nella linea mediana della parete vertebrale anteriore. Il  $\epsilon_{axial}$  ha un alto valore predittivo di frattura per esplosione ma non fornisce un chiaro valore di soglia tra frattura e vertebra intatta.
- Pressione ai pori (POR)  
La POR è la massima pressione nei pori dell'osso trabecolare di una vertebra coinvolta da metastasi

L'analisi parametrica [20] dimostra che il LICN è correlato linearmente con il VB ( $R^2=0,992$ ) e che il LICN non è un parametro di output valido per i modelli nei quali non vengono inclusi gli elementi posteriori. Anche il  $\epsilon_{hoop}$  è direttamente

correlato con il VB ( $R^2=0,93$ ). Poiché alti valori di LICN e  $\varepsilon_{\text{hoop}}$  aumentano il rischio di frattura, il VB è la misura principale con la quale si misura il rischio di frattura per esplosione.

### **3.2 Variabili morfologiche e di carico**

Le variabili sono i valori che determinano come è costituito fisicamente il modello ed influenzano i fattori di rischio. Cambiando il valore delle variabili cambiano i valori dei fattori di rischio e quindi la probabilità di incorrere nella frattura. È importante capire l'influenza ed il peso che ogni variabile ha sul rischio di frattura per esplosione. La differenza tra variabili morfologiche e fattori di rischio sta nel fatto che il valore delle variabili viene calcolato e/o imposto ed è indipendente dall'applicazione del carico imposto mentre il valore del fattore di rischio cambia tra il prima e il dopo l'applicazione del carico.

Si propone per la prima volta una suddivisione di quei valori che sono stati chiamati variabili morfologiche in tre tipologie:

#### **Variabili di lesione**

- Volume
- Posizione
- Vicinanza all'*endplate*
- Coinvolgimento della corticale
- Forma
- Coinvolgimento dei peduncoli
- Numero
- Tumore primario

#### **Variabili di vertebra**

- Qualità dell'osso (*Bone Mineral Density*: BMD)

- Livello vertebrale
- Fratture pregresse
- Deformità sul piano sagittale (scoliosi)
- Angoli di cifosi

### **Variabili del disco**

- Qualità del disco

### **Variabili di carico**

- Carico applicato
- Velocità di applicazione del carico
- Modalità di applicazione del carico

Generalmente in uno studio non si considerano tutte le variabili ma solo alcune. Successivamente si va a valutare l'influenza che ognuna di esse ha sul rischio di frattura, più frequentemente considerando la frattura per esplosione. Un obiettivo molto ambizioso sarebbe quello di riuscire ad accorpare tutte le variabili morfologiche e di carico e di ricavare l'equazione che le correlano con i fattori biomeccanici di rischio.

#### **3.2.1 Variabili di lesione**

- **Volume**

La dimensione della lesione è intesa come la percentuale di volume occupato dalla metastasi rispetto al volume totale del corpo vertebrale (parte trabecolare e corticale).

È il parametro che maggiormente influisce sul rischio di frattura per esplosione [19] [20] [9] [21] infatti un aumento del volume della lesione litica occupante l'osso

trabecolare comporta un aumento esponenzialmente del valore di VB (Fig. 17). Una inclusione del 45% comporta un aumento del VB di 14 volte rispetto a quello che si avrebbe in assenza di lesione.

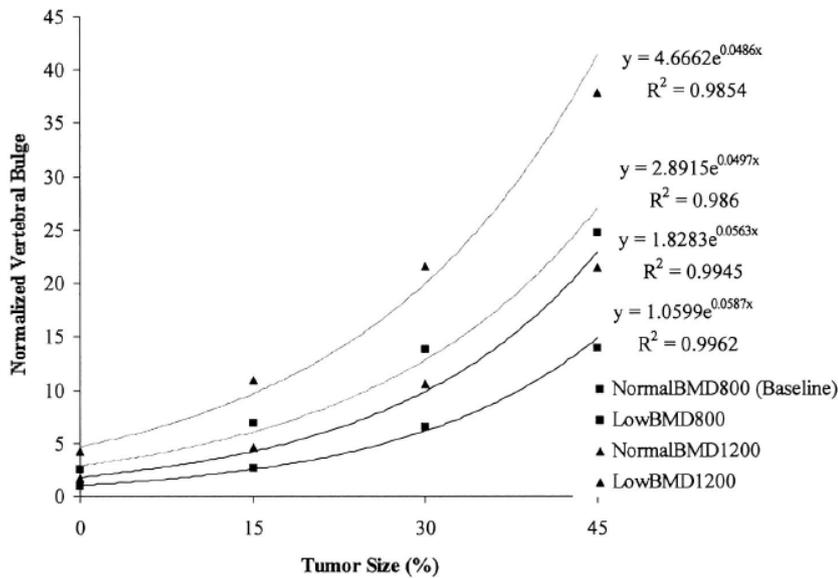


Figura 17: Dimensione della lesione versus VB normalizzato rispetto al caso base (il caso base è il modello intatto). Dalla figura è evidente che un aumento delle dimensioni della metastasi causa un aumento esponenziale del VB [20].

Uno studio [20] ha dimostrato che la presenza della lesione litica fa sì che anche i valori di POR, LICN,  $\epsilon_{axial}$ ,  $\epsilon_{hoop}$  aumentino. La presenza della metastasi litica significa infatti introdurre una massa incompressibile nel corpo vertebrale a discapito dell'osso trabecolare. Sotto un carico assiale di compressione, l'incompressibilità della lesione fa sì che aumenti il POR e la deformazione nella corticale che ha come conseguenza un aumento del LICN e  $\epsilon_{axial}$ ,  $\epsilon_{hoop}$ . Un comportamento simile non si riscontra nelle vertebre sane.

Un coinvolgimento del 24% sul volume totale del corpo vertebrale è la soglia clinica più bassa per la frattura per esplosione [9].

- **Posizione**

Per posizione si intende quella che la lesione occupa all'interno del corpo vertebrale considerando solo l'osso trabecolare, senza il coinvolgimento dell'osso corticale e delle parti posteriori della vertebra. Ha effetti considerevoli nella stabilità del corpo vertebrale e nel rischio di frattura per esplosione [21], [9].

Le posizioni che una lesione può occupare all'interno del corpo vertebrale sono centrale, anteriore, posteriore, superiore, inferiore, laterale e la combinazione di esse (es. superiore e anteriore).

Le posizioni più critiche sono quella posteriore e quella superiore. Rispetto al posizionamento centrale, la prima comporta un aumento del VB del 30% e un aumento dell' $\epsilon_{axial}$  del 1.5%, la seconda ad un aumento dell' $\epsilon_{axial}$  [22].

Nel caso in cui siano presenti due lesioni, è possibile posizzarle in maniera simmetrica o asimmetrica [22]. In entrambi i casi si riscontra una diminuzione del VB e dell' $\epsilon_{axial}$ ; nella configurazione simmetrica si ha una diminuzione del 38% e del 41% rispettivamente, nella configurazione asimmetrica si ha una diminuzione del 24% e del 35% rispettivamente [22]. Questi risultati sono stati ottenuti confrontando le varie configurazioni con una in cui la lesione era singola e posizionata al centro.

Un posizionamento cranio caudale è risultato essere più importante per la deformazione assiale che per il LICN e il VB [21].

- **Vicinanza all'*endplate***

Calcolata in percentuali per superare l'intra-variabilità vertebrale [9]. Per definirla si considera il punto medio dell'asse longitudinale della vertebra, la distanza tra tale punto e la superficie della corticale interna dell'*endplate* è considerata allo 0% (e rappresenta anche la condizione in cui non si è in presenza di lesione). Una percentuale del 100% corrisponde alla lesione che tocca la superficie corticale interna dell'*endplate*. La vicinanza va specificata sia per l'*endplate* superiore che inferiore. Questa variabile non è mai stata considerata in letteratura, solo nello

studio di Roth 2004 viene specificato che nel posizionare la lesione si è arrivati al massimo ad 1 mm dalla parete corticale interna.

- **Coinvolgimento della corticale**

La lesione può estendersi fino ad intaccare l'osso corticale modificandone le proprietà meccaniche. Questa condizione comporta valori di POR minori legati quindi ad un minor rischio di frattura per esplosione [23]. Il risultato ottenuto risulta controverso perché comunque la lesione lede l'integrità del corpo vertebrale.

- **Forma**

La forma è l'aspetto con il quale si presenta la lesione. In letteratura si trovano studi in cui alla lesione vengono date forme di ellissoide allungato, ellissoide stretto [9], pseudo sferica con raggio che varia da 2mm a 20mm [21] ed ellissoide con pareti smussate e segmentate [22]. Anche con un volume di lesione leggermente inferiore, una forma segmentata rispetto ad una forma smussata presenta un VB maggiore del 2,4% e un  $\varepsilon_{axial}$  maggiore dell'1,7%.

Difficilmente una metastasi ha forma regolare quindi considerare una forma smussata è preferibile però questo rende il modello più complicato e impreciso [22]. Per iniziare la costruzione di un modello è consigliabile una lesione con forma regolare tipo ellissoidale poi passare ad una forma smussata.

- **Coinvolgimento dei peduncoli**

Indica la condizione in cui la lesione si estende fino ad entrare nei peduncoli. Il coinvolgimento dei peduncoli aumenta il rischio di frattura per esplosione [20].

- **Numero**

Numero di metastasi litiche che hanno intaccato la vertebra. Generalmente si considera una sola metastasi ma alcuni studi ne hanno considerate due valutando che gli effetti di più metastasi sono meno gravi di averne una grande quanto la somma delle due [22].

- **Tumore primario**

Nessuno considera il tumore primario che ha originato la metastasi, probabilmente perché uno studio della Whyne et al. [18] ha cercato di calcolare le proprietà del materiale di metastasi litiche provenienti da tumori differenti. La conclusione dello studio è stata che metastasi originate da tumori primari differenti hanno proprietà simili quindi non è importante considerare questa variabile ma piuttosto se la lesione è litica o blastica. Nonostante il risultato di questo unico studio condotto nel 2000, medici che effettuano autopsie di metastasi litiche alle ossa della colonna, affermano che a seconda del tumore primario, la metastasi cambia consistenza; alcune generano un vero e proprio buco d'aria nell'osso, altre sono come una sorta di gel e altre si presentano quasi solide.

Nonostante i risultati ottenuti da uno studio dalla Whyne et al. [18] questa variabile risulta importante per lo studio del comportamento strutturale e meccanico per quanto affermato dai dottori.

### **3.2.2 Variabili di vertebra**

- **Qualità dell'osso (BMD)**

Per qualità dell'osso si intende la densità minerale dell'osso trabecolare (BMD) calcolata mediante la densità apparente. A seconda di come viene impostata questa variabile, si può considerare un osso sano (alta qualità dell'osso) o un osso patologico (bassa qualità dell'osso), ad esempio affetto da osteoporosi. Una bassa qualità dell'osso viene associata ad una maggiore deformazione assiale e ad un

aumento del VB e del LICN. Uno studio [20] definisce un osso sano con una densità apparente pari a  $0,17 \frac{g}{cm^3}$  un osso con osteoporosi con una densità apparente di  $0,10 \frac{g}{cm^3}$  ed ha dimostrato che ad una densità minore corrisponde un aumento del VB dalle 1,8 alle 2,6 volte. Una bassa qualità dell'osso comporta una deformazione assiale 6 volte maggiore di quella che si ha per una alta qualità [21].

- **Livello vertebrale**

Per livello intervertebrale si intende quale vertebra o segmento spinale del tratto toracolombare si sta considerando. Uno studio [23] ha trovato che la vertebra più soggetta a frattura per esplosione è la T3, ma anche che il valore di VB diminuisce dalle vertebre superiori verso quelle inferiori. Questo indica che le vertebre superiori hanno un rischio più alto di andare incontro a frattura, tuttavia la presenza della gabbia toracica riduce i valori di VB e di LICN del 27,4% e del 52,5% rispettivamente in una situazione in cui il carico applicato di 800N [24].

- **Fratture pregresse**

Sono le fratture pregresse relative alla vertebra lesionata e alle due vertebre adiacenti a quella (quella superiore e quella inferiore). In letteratura non è mai stato considerato un caso con questa variabile ma potrebbe essere interessante andare a valutare come una precedente frattura possa, in un quadro clinico già complicato, andare ad influenzare il comportamento meccanico e strutturale.

- **Deformità sul piano sagittale (scoliosi)**

Come per le fratture pregresse anche per le deformità sul piano sagittale c'è un buco di informazioni. Questo caso rispetto a quello per le fratture pregresse è molto più comune e meriterebbe una considerazione sicuramente maggiore.

- **Angoli di cifosi**

L'aumento dell'angolo cifotico comporta una diminuzione del VB e del LICN [23].

### **3.2.3 Variabili del disco**

- **Qualità del disco**

I dischi possono andare incontro a degenerazione e la qualità rappresenta un disco che può essere sano o degenerato. La condizione di degenerazione è espressa mediante la perdita percentuale di altezza rispetto all'altezza di un disco sano. Whyne et al. [20] considera degenerato un disco che ha subito una perdita percentuale di altezza pari al 50%. Considerando un disco degenerato si riscontrano la diminuzione del VB e del  $\varepsilon_{\text{axial}}$ .

### **3.2.4 Variabili di carico**

- **Carico applicato**

Il carico applicato è la forza che viene applicata alla vertebra per simulare i carichi e le pressioni alle quali è sottoposta normalmente nella vita quotidiana.

Generalmente vengono usati carichi di compressione da 800N e da 1200N (da 800N a 1200N si ha un aumento del carico del 50%). Entrambi simulano la forza di compressione nel tratto lombare di un soggetto in posizione eretta, con braccia distese tenente in mano un peso di 3,83 kg e 8,34 kg rispettivamente [25].

Un aumento del 50% del carico applicato (da 800N a 1200N) comporta un aumento del VB del  $60,7\% \pm 0,6\%$ . Tale aumento di carico in azione sinergica con una lesione occupante il 45% del volume di osso trabecolare fa sì che il VB aumenti di 37,9 volte rispetto alla condizione in cui si ha un carico applicato pari a 800N e nessuna lesione

Questi risultati indicano che il carico applicato ha un effetto significativo nella risposta della compressione vertebrale e quindi, che soggetti più pesanti e/o più attivi hanno un rischio maggiore di incorrere verso alla frattura per esplosione.

- **Velocità di applicazione del carico**

La velocità di applicazione del carico può variare da  $16 \frac{N}{s}$  a  $1600 \frac{N}{s}$ . La prima rappresenta il cammino, la seconda una caduta.

Aumentando la velocità di applicazione del carico si nota che VB, POR e  $\epsilon_{hoop}$  diminuiscono mentre  $\epsilon_{axial}$  aumenta [20]. Questi risultati sono spiegabili perché all'aumentare della velocità di applicazione del carico assiale aumenta la pressione nel disco, nello specifico la pressione nel nucleo polposo e diminuisce la capacità di distribuzione del carico perché il fluido contenuto all'interno del nucleo polposo non ha tempo di ridistribuire il carico. Ciò dà origine ad una pressione sulla vertebra sottostante al disco che diminuisce il VB, il POR e la  $\epsilon_{hoop}$ , mentre aumenta la  $\epsilon_{axial}$  della vertebra sotto al nucleo polposo. Quest'ultima valutazione corrisponde ad un aumento del rischio di rottura dell'*endplate* che ha come conseguenza una frattura per esplosione (sia essa completa che incompleta). Da questo si deduce che aumentando la velocità di applicazione di carico assiale aumenta la possibilità di frattura per esplosione, tuttavia questa possibilità diminuisce nelle vertebre contenenti lesione di grande volume perché incomprimibili e quindi riescono a contrastare la pressione che viene applicata dal nucleo polposo.

Nel caso in cui si voglia usare un modello viscoelastico, dalla letteratura si deduce che la velocità di applicazione del carico è un parametro molto importante da considerare poiché strettamente legato con la rottura dell'*endplate* superiore (evento catastrofico). Quasi nessuno considera questa variabile come un fattore di estrema rilevanza, tutti sono in accordo sul fatto che la dimensione della lesione è la variabile che maggiormente influisce sul rischio di frattura, ma dallo studio della Whyne [20] – che risulta ad oggi essere il migliore in letteratura – si capisce che all'aumentare del volume della lesione quando si applicano carichi di tipo statico è la variabile che fa da padrone verso la frattura ma che combinata con un carico non

statico (condizione più probabile durante le attività quotidiane), da un certo valore in poi cambia completamente andamento. Sarebbe consono valutare l'influenza di questa variabile così importante (il volume della lesione) con velocità di applicazione del carico diverse per simulare meglio quello che accade nella vita quotidiana visto che la colonna vertebrale è soggetta a carichi di tipo non statico.

- **Modalità di applicazione del carico**

I diversi scenari di carico influenzano il rischio di frattura per esplosione. Tschirhart et al. [24] ha analizzato i seguenti scenari di carico: carico assiale a 400N e 800; flessione a 1Nm, 2Nm e 4Nm; estensione a 1Nm e 2Nm; flessione laterale a 1Nm e 2Nm; torsione a 1Nm e 2Nm e carichi combinati di assiale sempre a 400N con flessione a 1Nm, estensione a 1Nm, flessione laterale a 1Nm e torsione a 1Nm. I carichi combinati dimostrano che il carico assiale è il contributo maggiore per il VB mentre il LICN decresce di poco. Il PWTBS è influenzato dai carichi combinati. Un anno prima sempre Tschirhart et al. [23] aveva trovato che il carico assiale è il carico che maggiormente contribuisce all'inizio di una frattura per esplosione.

## Capitolo 4: Materiali e metodi

Il lavoro pratico della tesi parte da due modelli già esistenti, costruiti in occasione del lavoro di tesi svolto dal collega Pierpaolo Romano nel laboratorio di Bioingegneria Computazionale dell'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna, sotto la supervisione degli ingegneri Fulvia Taddei ed Enrico Schileo [26]. Il lavoro pratico di questa tesi parte da due modelli SSFE lineare ed elastico di vertebra L3. Nella tesi ciascun modello viene caricato nell'*endplate* superiore con una pressione di tipo idrostatico, viene incastrato nella parte inferiore detta "zona di taglio", viene trasformato in un modello SSFE poroelastico e, nel corpo vertebrale, viene inserita in 12 posizioni differenti una metastasi di forma ellissoidale. Per entrambi i modelli di partenza vengono costruiti altri 12 modelli con la lesione metastatica più un modello di riferimento senza lesione: 13 modelli per vertebra per un totale di 26 modelli. Nel seguito viene riassunto il procedimento che ha portato alla generazione del modello di partenza e poi viene descritto nei particolari il lavoro che è stato svolto su di esso e che ha portato alla costruzione del modello usato per la seguente tesi.

### 4.1 Il modello di partenza

#### 4.1.1 Scelta dei campioni dal database-TAC

Dal database-TAC dell'istituto sono state selezionate le immagini CT di vertebra L3 di cadavere reputate essere le migliori per la costruzione di un modello SSFE. I requisiti per la scelta delle immagini erano: assenza della metastasi nel corpo vertebrale o presenza insignificante e qualità dell'immagine alta. Sulla base di questi criteri sono state selezionate 4 immagini CT.

#### 4.1.2 Segmentazione

Le immagini DICOM sono state importate nel software Mimics® di Materialise dove si è stata effettuata la segmentazione e, con un metodo semiautomatico, la generazione di una superficie 3D.

#### 4.1.3 Generazione della superficie NURBS

Tale superficie 3D è stata importata nel software Geomagic® di 3D Systems dove è stata convertita in un solido che, a sua volta è stato convertito in NURBS (*Non Uniform Rational B-Spline*). La geometria viene tagliata in prossimità dei processi posteriori in modo tale da rimanere con il solo corpo vertebrale; è comunque presente la volontà di inserire queste parti anatomiche nei modelli successivi data la loro importanza di natura biomeccanica. Alla geometria rimasta, ossia quella del corpo vertebrale, vengono applicate delle *patches* poligonali le cui polilinee definiscono le linee e i punti che costituiscono il reticolo dal quale verrà generata la *mesh*.

#### 4.1.4 Generazione della *mesh* e analisi di convergenza

Utilizzando il software Hypermesh® di Altair Engineering Inc. si è proceduto alla generazione di una *mesh* uniforme nelle dimensioni degli elementi. Per ottenere un modello Imai<sup>9</sup> [27] si sono scelti elementi di tipo tetraedrico a 10 nodi (Imai per la realizzazione del suo modello usa elementi tetraedrici a 10 nodi). Hypermesh® chiede quale sarà il programma che in seguito verrà usato per l'analisi del modello e permette di impostare, direttamente dalla libreria specifica per il programma, il tipo di elemento che verrà usato dal software che si intende usare; viene scelto il programma Ansys e impostato l'elemento SOLID187. In questo modo andando ad

---

<sup>9</sup> Per modello Imai si intende un modello costruito da immagini CT che usa le stesse relazioni usate da Imai per il passaggio dai valori di Hounsfield Unites a valori di modulo elastico.

aprire il modello FE su Ansys, si presenterà con tutti elementi SOLID187. Su Hypermesh® sono stati implementati modelli con elementi di dimensioni pari a 1 mm, 1,5 mm, 2 mm e 3 mm. Per ogni modello è stata eseguita l'operazione di controllo della qualità della *mesh* al fine di ottenerne una più regolare possibile. Successivamente è stata effettuata l'analisi di convergenza mediante la quale è stato possibile definire che il modello migliore è quello con elementi di dimensioni pari a 1,5 mm.

#### **4.1.5 Assegnazione delle proprietà del materiale e definizione di un modello *subject specific***

La modalità con cui si è proceduto all'assegnazione delle proprietà del materiale ha portato alla generazione di un modello Imai, SSFE, disomogeneo. Poiché queste sono alcune delle caratteristiche che rendono il modello di tesi innovativo, il seguente paragrafo viene scritto in maniera più dettagliata rispetto ai precedenti.

Il modello da cui parte il lavoro pratico della seguente tesi è un modello Imai [27], SSFE, lineare elastico e disomogeneo costruito a partire da immagini CT. Per modello *subject-specific* e disomogeneo si intende un modello i cui elementi costituenti la *mesh*, hanno valori di densità e modulo elastico direttamente ricavati dai quelli forniti dall'immagine CT, quindi i valori che rispecchiano la reale distribuzione dei materiali all'interno dell'osso. Nella maggior parte dei modelli presenti in letteratura, sia la parte di osso spongioso che di osso corticale vengono considerati omogenei. Sulla base di questa ipotesi superficiale, poco attendibile ed altrettanto inaccurata, vengono assegnate proprietà meccaniche costanti sia alla parte corticale che spongiosa dell'osso.

Per la realizzazione di un modello SSFE disomogeneo si usano immagini CT perché queste oltre a fornire informazioni quantitativamente accurate riguardo la geometria dell'osso, forniscono anche dei numeri riportati nelle immagini [28]. Per capire cosa rappresentano questi numeri basta capire come funziona un dispositivo di CT: i

raggi x della CT attraversano la materia, collimano con essa e ne escono attenuati<sup>10</sup>. Mediante tecniche di retrospezione si ricava l'immagine finale. Questa è un dato quantitativo infatti ogni elemento volumetrico che costituisce il volume totale dell'immagine CT (*voxel*), rappresenta un coefficiente di attenuazione lineare. L'immagine finale risulta come una distribuzione di livelli di grigio, ad ogni livello viene assegnato un numero, definito nella scala *Hounsfield Units* (HU). La scala HU è una scala di unità di misura usata per descrivere quantitativamente la radiodensità. La scala HU è la trasformazione lineare del valore originale del coefficiente di attenuazione lineare calcolato per il quale la radiodensità dell'acqua distillata a temperatura e pressione in condizioni standard (STP) viene definita pari a 0 HU, mentre la radiodensità dell'aria a STP è definita pari a -1000 HU [29]. Nell'immagine CT ad ogni *voxel* viene assegnato un valore di HU. Costruendo sopra l'immagine CT il modello FE, si avrà che dentro ogni elemento cadrà un certo numero di *voxel* (intero o non). Per passare dal valore medio di HU presente all'interno dell'elemento ai valori delle proprietà meccaniche (modulo elastico e densità), vanno applicate una serie di equazioni.

I passaggi che devono essere eseguiti sono i seguenti:

1. le immagini CT forniscono i valori delle Hounsfield Units (HU)
2. dai valori di HU si ricavano i valori di  $\rho_{QCT}$  per ogni elemento della *mesh* mediante l'equazione di calibrazione

$$\rho_{QCT} = \alpha + \beta \cdot HU \quad (1)$$

Dove  $\rho_{QCT}$  è la densità radiografica espressa in  $g/cm^3$  e  $\alpha$  e  $\beta$  sono i coefficienti di calibrazione tipici del macchinario con il quale è stata effettuata la CT.

---

<sup>10</sup> Seguendo la legge di Lambert Beer

3. da  $\rho_{QCT}$  si ricavano i valori di  $\rho_{ash}$  per ogni elemento della *mesh* mediante la seguente relazione che lega le due densità in maniera lineare [30]:

$$\rho_{ash} = \frac{\alpha}{\beta} + \frac{1}{\beta} \cdot \rho_{QCT} \quad (2)$$

4. da  $\rho_{ash}$  si ricavano i valori di  $\rho_{app}$  per ogni elemento della *mesh* secondo la seguente relazione [30]:

$$\frac{\rho_{ash}}{\rho_{app}} = 0,6 \quad (3)$$

Dove per  $\rho_{app}$  si intende la densità apparente espressa in  $g/cm^3$ .

5. da  $\rho_{app}$  si ricavano i valori del modulo elastico (E) di ogni singolo elemento che costituisce la *mesh* del modello FE secondo la seguente relazione:

$$E = a + b \cdot \rho_{app}^c \quad (3)$$

E viene espresso in GPa e i coefficienti a,b e c sono tipici dell'equazione che si decide di usare [31]. In letteratura esistono infatti molte relazioni per il calcolo del modulo elastico che portano a relazioni di tipo differente in base al sito anatomico, al set-up sperimentale, alla geometria del campione e ad altre variabili. Quella usata per la realizzazione del modello è quella usata anche da Imai [27], presa da uno studio condotto da Keyak [32]:

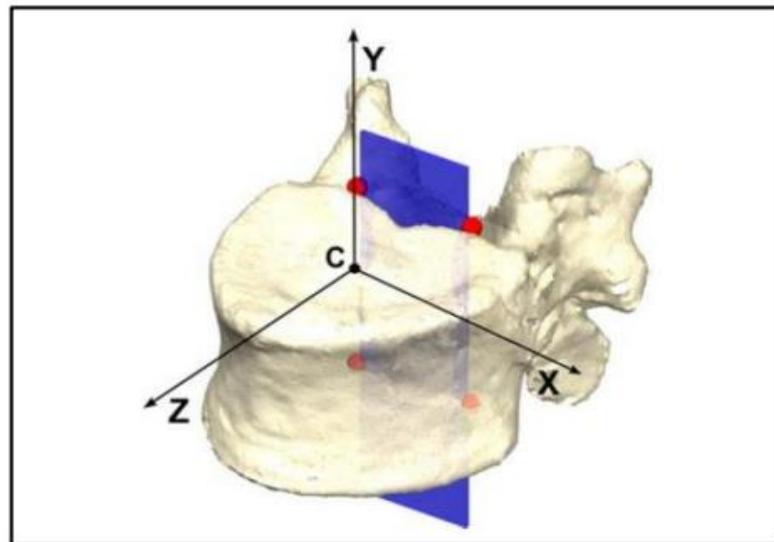
$$E = 33,900 \cdot \rho_{app}^{2,20} \quad (4)$$

Il software con il quale è stata eseguita la mappatura delle proprietà meccaniche della *mesh* è Bonemat®, una routine sviluppata nel Laboratorio di Bioingegneria Computazionale dell'Istituto ortopedico Rizzoli di Bologna. Per la realizzazione della mappatura delle proprietà meccaniche sul modello FE mediante il software Bonemat® si sono eseguiti i seguenti passaggi:

1. Caricamento dell'immagine CT e del modello FE nel software
2. Definizione delle equazioni precedentemente descritte
3. Ottenimento del modello SSFE e disomogeneo

#### 4.1.6 Definizione del sistema di riferimento

La definizione del sistema di riferimento è stata eseguita mediante il software AlbaMaster®, anche questo come Bonemat® sviluppato presso il Laboratorio di Bioingegneria Computazionale dell'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna. Il sistema di riferimento costruito prendendo spunto dallo studio di Panjabi [33], soddisfa i requisiti di ripetibilità, robustezza e riproducibilità. Questo è costituito da una terna di assi la cui origine è posizionata sul centro dell'*endplate* superiore, l'asse x ha direzione parallela al piano definito dalla parete posteriore della vertebra e ha verso medio-laterale a sinistra, l'asse y ha direzione parallela al piano definito dalla parete posteriore della vertebra e ha verso caudo-craniale e l'asse z forma una terna ortogonale destrorsa con gli altri due assi (Fig.18).



*Figura 18: Gli assi x, y e z costituiscono il sistema di riferimento della vertebra. In blu, nel foro vertebrale, viene rappresentato il piano della parete posteriore della vertebra. Questo piano è il riferimento per il giusto posizionamento del sistema di riferimento vertebrale nello spazio.*

#### 4.1.7 Generazione della *shell*

Per simulare il modello implementato da Imai [27], in ambiente Ansys è stata generata una *shell* di elementi *SHELL281* di spessore 0,4 mm che riveste completamente il corpo vertebrale e gli *endplates*. Gli elementi della *shell* simulano il comportamento dell'osso corticale che, solo per questa component<sup>11</sup> *shell*, viene considerato omogeneo. Seguendo il modello Imai, vengono assegnati i seguenti valori di modulo elastico E e coefficiente di Poisson  $\nu$ :

- $E = 10 \text{ GPa}$
- $\nu = 0,4$

Al modello di partenza vengono assegnati anche dei carichi e vincoli che poi vengono rimossi per assegnarne dei nuovi inerenti al lavoro di questa tesi.

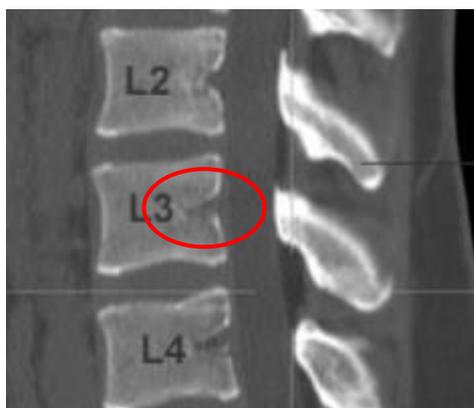
## 4.2 Modello SSFE, disomogeneo, poroelastico con lesione metastatica parametrica

### 4.2.1 Scelta dei modelli da quelli di partenza

Il lavoro di tesi del collega Pierpaolo Romano ha fornito 4 modelli SSFE costruiti con le caratteristiche precedentemente descritte. Dei 4 modelli ne sono stati scelti due perché rispetto a quelli scartati hanno l'osso corticale della parete posteriore più spesso e compatto. Questo ha permesso la generazione di modelli SSFE con il corpo vertebrale integro, quelli scartati hanno invece un buco/cavità che penetra nel corpo vertebrale dalla parete posteriore fino ad un terzo della vertebra. Questo buco è spesso presente nelle immagini CT come il risultato di un fisiologico assottigliamento della parete di osso corticale, dovuta dalla diminuzione del contenuto minerale dell'osso in questa zona, visibile dalle immagini CT (Fig.19).

---

<sup>11</sup> Le component sono dei gruppi di elementi, nodi, aree o volumi che vengono scelti e definiti dall'utente in ambiente Ansys.



*Figura 19: Ritaglio di immagine CT che rappresenta le vertebre L2, L3 e L4. Il cerchio rosso in L3 evidenzia il fisiologico assottigliamento della parete di osso corticale e spongioso, dovuto dalla diminuzione della densità della parte minerale dell'osso in questa zona della vertebra. Il modello FE che viene costruito sopra l'immagine CT, presenterà come un buco/cavità nel corpo vertebrale. La diminuzione del contenuto minerale è presente anche nelle vertebre adiacenti alla L3.*

I due modelli selezionati provengono dalle immagini CT di due vertebre di cadavere di un soggetto di età 67 E sesso femminile (vertebra L3\_75) e di un soggetto di età 78 e sesso maschile (vertebra L3\_3961). I due modelli senza cavità sono stati scelti perché permettono di posizionare la metastasi tutta all'interno del corpo vertebrale (cosa non possibile con i modelli con cavità), questo ha permesso di effettuare un confronto tra i risultati dei modelli che diversamente non sarebbe stato possibile.

#### **4.2.2 Metastasi: variabili di lesione**

Selezionati i modelli, si è passati a definire le variabili di lesione che si trovano elencate nel capitolo 3, paragrafo 3.2.1. Considerando l'analisi della letteratura effettuata e considerando che in questo lavoro di tesi si vuole studiare il comportamento biomeccanico del corpo vertebrale al variare della posizione della metastasi, indipendentemente da forma e dimensione che vengono impostate costanti, si sono impostate le variabili di lesione nella successione seguente:

- **Tipo di tumore primario**

Il tipo di tumore primario non influisce sulle proprietà che vengono assegnate alla metastasi nel modello SSFE, infatti, ad oggi, nessuno ha calcolato le proprietà del materiale di metastasi provenienti da tumori differenti. Sebbene i neurochirurghi spinali dell'Istituto Ortopedico Rizzoli che seguono il progetto SINS abbiano chiaramente confermato che le proprietà del materiale delle metastasi cambiano al variare del tumore primario, l'unico studio che ha cercato di calcolarle è quello della Whyne del 2000 [18], ma dimostra che metastasi di tumori differenti abbiano proprietà di materiale simili. A questo punto, non è possibile definire le proprietà del materiale della metastasi scegliendo un tipo di tumore primario, quindi consideriamo quei valori indicati dall'unico studio in letteratura.

***Proprietà del materiale della metastasi***

<i>Modulo elastico (GPa)</i>	1
<i>Coefficiente di Poisson</i>	0,1
<i>Permeabilità</i>	$5,88 \cdot 10^{-6}$

*Tabella 3: Proprietà del materiale della metastasi*

- **Numero di metastasi**

Viene scelto di inserire una sola metastasi nel corpo vertebrale.

- **Coinvolgimento dei peduncoli**

Non essendo presenti i peduncoli nel modello, sebbene sia in progetto di aggiungerli nei modelli futuri, non è possibile pensare ad alcun coinvolgimento.

- **Coinvolgimento della coricale**

Volendo procedere per step, si è scelto per il momento di non coinvolgere la parete corticale dell'osso.

- **Forma**

Si è scelto di usare una metastasi ellissoidale perché rispetta meglio la morfologia della vertebra e con questa morfologia si riesce a spostare la metastasi in più configurazioni all'interno del corpo vertebrale. Questa forma è stata scelta anche in base ai risultati ottenuti dallo studio di Tschirhart 2003 [22] e per distaccarci dalla maggior parte degli studi che si trovano in letteratura che considerano metastasi di forma sferica.

- **Volume**

Si ricorda che per volume si intende la percentuale di volume occupato dalla metastasi rispetto al volume totale del corpo vertebrale (parte trabecolare e corticale).

1. Per definire il volume della lesione, per prima cosa si è calcolato il volume del corpo vertebrale. Questo dato è importante al fine di calcolare la percentuale di volume occupata dalla metastasi all'interno del corpo vertebrale stesso. Ovviamente, ci si aspetta che le due vertebre in analisi abbiano volume differente e quindi anche le metastasi, che andranno ad essere riprodotto all'interno delle vertebre, avranno volume differente ma proporzionale al volume totale de corpo vertebrale. Questo perché si vuole che la percentuale di volume occupata dalle metastasi sia uguale per le due vertebre, o comunque più simile possibile, altrimenti il confronto tra modelli perderebbe di senso.

Si parte dal file generato da Geomagic®: il solido del solo corpo vertebrale senza i processi posteriori. Questo è stato riaperto nel programma stesso che calcola in maniera automatica il volume; il processo è stato ripetuto per entrambe le vertebre ed il volume della vertebra L3\_75 è pari a  $40709 \text{ mm}^3$  e il volume della vertebra L3\_3961 è pari a  $40060 \text{ mm}^3$

2. Dopo aver calcolato il volume del corpo vertebrale di entrambe le vertebre, mediante il software AlbaMaster® si è simulata la lesione ellissoidale all'interno della vertebra. AlbaMaster® permette la generazione di un solido di forma ellissoidale fornendo i rapporti tra assi. Inizialmente si era simulata una lesione con volume al 24% poiché questo valore è stato definito come il valore di soglia clinica più bassa per la frattura per esplosione [9]. In realtà, cercando di simulare una lesione al 24%, è risultato che un volume così elevato in un modello SSFE, non permette il movimento della metastasi all'interno del corpo vertebrale, inoltre una metastasi con forma fissa e definita (come una sfera o un ellissoide) e volume al 24%, fa difficoltà a rimanere tutta all'interno del corpo vertebrale; praticamente una lesione con geometria regolare e fissa non si adatta alla geometria morfologica della vertebra. Per queste ragioni, il volume è stato scelto in modo tale che la metastasi non fosse né troppo grande, né troppo piccola. Scegliendo un volume elevato (come già detto, basta anche un 24%) non si riesce a spostare la lesione all'interno del corpo vertebrale e si fa fatica a posizionarla tutta all'interno del corpo vertebrale, mentre scegliere un volume troppo piccolo non è importante né rilevante dal punto di vista clinico, quindi annullerebbe l'utilità dello studio. Per cercare il volume della metastasi appropriato, si sono fatte diverse prove andando a variare il rapporto tra gli assi della metastasi ellissoidale utilizzando il software AlbaMaster®. Ogni volta che si il rapporto tra assi veniva cambiato si calcolava sempre la percentuale di volume occupato dalla metastasi. Dopo diversi tentativi si è giunti alla conclusione che, per questo lavoro, il volume ideale è del 13% circa e che il valore del rapporto tra gli assi non può essere mantenuto uguale per entrambe le vertebre perché hanno, inevitabilmente, una conformazione diversa. Con questo procedimento, la metastasi costruita per la vertebra L3\_75 ha dimensioni 13x9x11 (le dimensioni sono riferite agli assi x,y e z del sistema di riferimento della vertebra), quindi un volume pari a  $5388,2 \text{ mm}^3$ , equivalente al 13,2% del volume del corpo vertebrale. La metastasi costruita per la vertebra

L3\_3961 ha dimensioni 14,2x9,514x9,23 (anche in questo caso le dimensioni sono riferite agli assi x,y e z del sistema di riferimento della vertebra), quindi un volume pari a 5221  $mm^3$ , equivalente al 13% del volume del corpo vertebrale.

	Vertebra L3_75	Vertebra L3_3961
Lunghezza metastasi X [mm]	13	14,2
Lunghezza metastasi Y [mm]	9	9,514
Lunghezza metastasi Z [mm]	11	9,23
Volume corpo vertebrale [ $mm^3$ ]	40709	40060
Volume metastasi [ $mm^3$ ]	5388,2	5221
Volume %	13,2 %	13 %

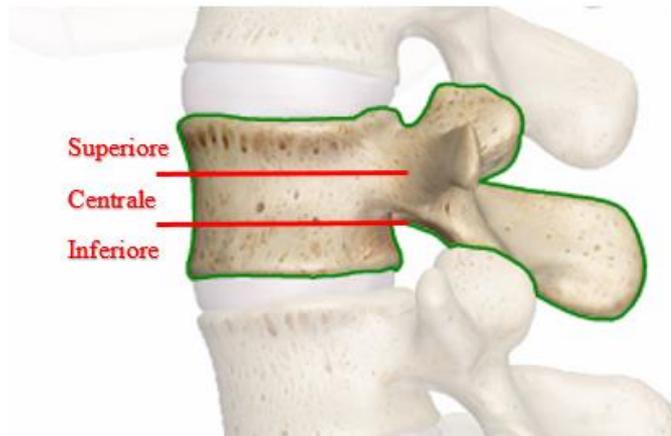
*Tabella 4: Variabili di volume della lesione. Nella tabella vengono indicate le dimensioni della lesione ellissoidale costruita per entrambe le vertebre. Vengono indicati anche i valori del volume del corpo vertebrale, della metastasi e il volume percentuale occupato dalla metastasi*

- **Posizione**

Si è deciso di posizionare la lesione con l'asse maggiore in direzione latero-laterale così da muoverla con più facilità nel corpo vertebrale. Prima di procedere nel lavoro pratico si sono scelte le posizioni della metastasi, quindi la vertebra è stata divisa in tre livelli: superiore, centrale e inferiore (Fig.20) e per ogni livello sono state individuate 4 posizioni: posteriore destra; posteriore sinistra, Batson<sup>12</sup> e anteriore (Fig.21).

---

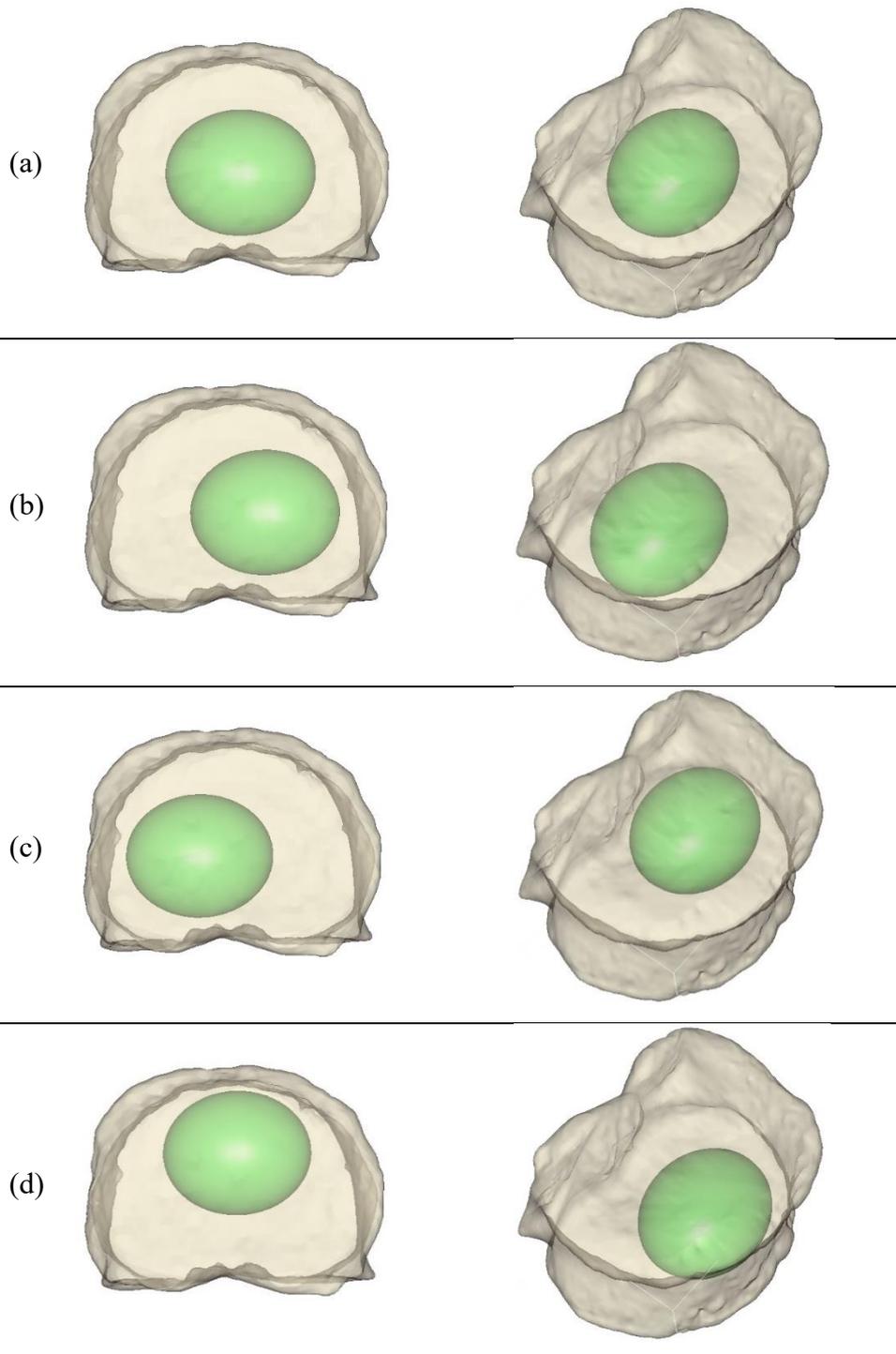
<sup>12</sup> Per lesione in posizione Batson si intende una metastasi ellissoidale il cui centro cade nel nodo vascolare di Batson.



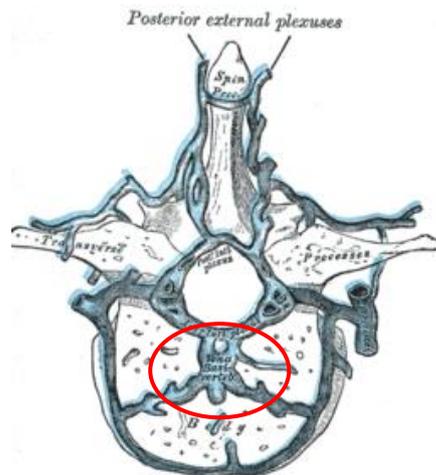
*Figura 20: La figura rappresenta come è stata suddivisa la vertebra L3. Vengono rappresentati i tre livelli superiore, centrale e inferiore*

Praticamente 4 posizioni per ciascuno dei 3 livelli, in totale 12 posizioni: (i) livello superiore in posizione Batson (Sup\_Batson); (ii) livello superiore in posizione posteriore destra (Sup\_P\_R); (iii) livello superiore in posizione posteriore sinistra (Sup\_P\_L); (iv) livello superiore in posizione anteriore (Sup\_A); (v) livello centrale in posizione Batson (Batson); (vi) livello centrale in posizione posteriore destra (Cent\_P\_R); (vii) livello centrale in posizione posteriore sinistra (Cent\_P\_L); (viii) livello centrale in posizione anteriore (Cent\_A); (ix) livello centrale in posizione anteriore Inf\_Batson; (x) livello inferiore in posizione posteriore destra (Inf\_P\_R); (xi) livello inferiore in posizione posteriore sinistra (Inf\_P\_L); (xii) livello inferiore in posizione anteriore (Inf\_A).

Il lavoro pratico per il posizionamento della metastasi è stato effettuato usando il software AlbaMaster® ed è iniziato andando ad individuare i punti, all'interno del corpo vertebrale, che rappresentano il centro della metastasi ellissoidale nelle 12 posizioni precedentemente scelte. Questo lavoro è iniziato prendendo come punto di riferimento e anche di partenza il nodo vascolare di Batson perché ad oggi è considerata la sede più probabile di esordio delle metastasi che colpiscono la colonna vertebrale [34], [35]. Il nodo vascolare di Batson è posizionale al centro del corpo vertebrale, leggermente spostato verso la parete posteriore (Fig.22) [36].

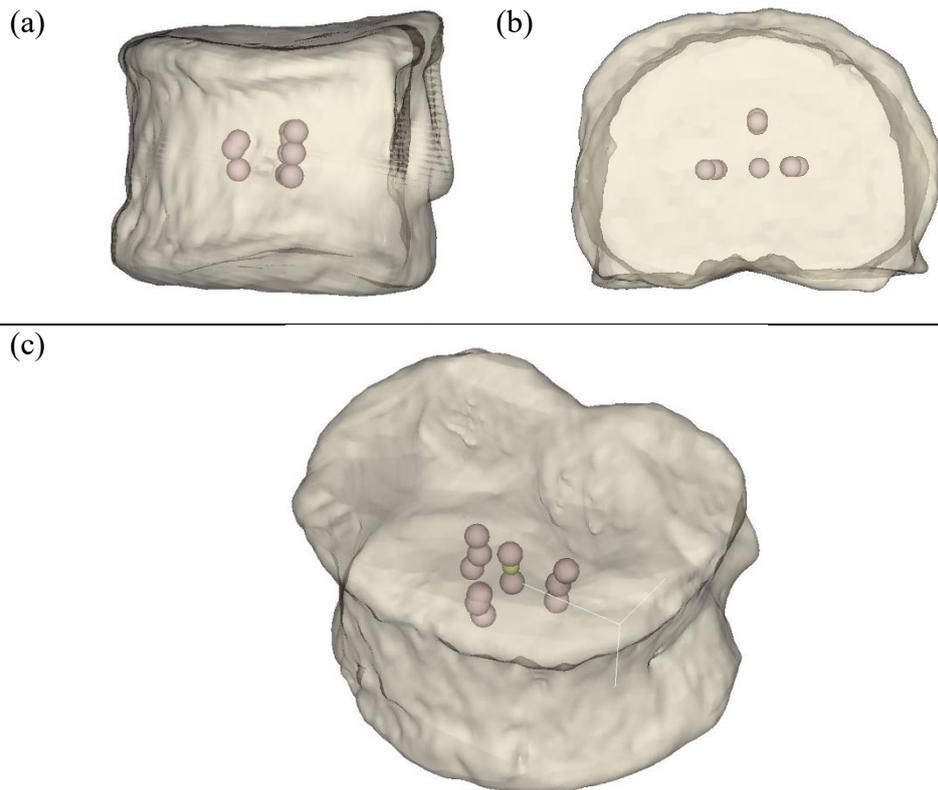


*Figura 21: Vertebra con lesione metastatica nelle 4 posizioni di livello. (a) metastasi centrata nello snodo vascolare di Batson; (b) mestasi centrata in posizione posteriore destra; (c) metastasi centrata in posizione posteriore sinistra e (d) metastasi centrata*



*Figura 22: La figura rappresenta il sistema venoso di Batson. Viene cerchiato in rosso il nodo venoso di Batson, possibile punto di esordio di metastasi vertebrali.*

Non esiste un punto preciso con il quale identificare lo snodo perché l'esatta posizione varia da soggetto a soggetto e in più non è identificabile dalle immagini CT. Per questo motivo il nodo di Batson è stato scelto come il punto che cade al 15%, dal centro della vertebra in direzione posteriore, della distanza tra il centro della vertebra e la parete posteriore. Per il centro della vertebra si è preso il punto medio dell'altezza della vertebra. Questo punto rappresenta il centro della metastasi Batson. La localizzazione degli altri centri della metastasi è avvenuta spostando il volume della metastasi fino al punto in cui questa toccava la parete interna corticale e, a questo punto, individuando il centro del volume ellissoidale metastatico. Per i centri Sup\_Batson e Inf\_Batson, il volume della metastasi è stato spostato lungo l'asse y rispettivamente in direzione craniale e caudale partendo dalla metastasi in Batson, per l'individuazione di tutti gli altri centri la metastasi è stata spostata quanto più possibile verso la posizione prestabilita.



*Figura 23: Nella figura vengono mostrati i 12 centri della metastasi in diverse angolazioni.*

*(a) Piano sagittale: si vedono chiaramente i 3 livelli superiore, centrale e inferiore; (b) Piano trasversale-visione dall'alto: si vedono chiaramente i centri delle 4 posizioni metastatiche: Batson, posteriore destra, posteriore sinistra e anteriore; (c) Visione lungo le 3 direzioni: si vedono tutti e 12 i centri metastatici, quello in giallo è il centro della metastasi Batson.*

L'individuazione delle coordinate dei centri della metastasi è fondamentale per la costruzione della metastasi nel modello che è stata effettuata con il programma Ansys.

- **Vicinanza all'endplate**

La vicinanza all'endplate è determinata dalla posizione della metastasi.

### 4.2.3 Variabili di vertebra

Appena stabilite le variabili di metastasi, il lavoro volge la discussione alle variabili di vertebra.

- **Qualità dell'osso (*Bone Mineral Density: BMD*)**

Considerando l'età dei donatori e i valori di modulo elastico calcolati mediante il software Bonemat®, le vertebre in analisi sembrano avere un contenuto minerale più basso rispetto a quello di un soggetto giovane.

- **Livello vertebrale**

Le vertebre in analisi sono L3.

- **Fratture pregresse**

Non pervenute.

- **Deformità sul piano sagittale (scoliosi) e angoli di cifosi**

Analizzando una sola vertebra e non un segmento spinale, non ha senso tenere conto delle deformità sul piano sagittale, così come degli angoli di cifosi.

### 4.2.4 Variabili del disco

- **Qualità del disco**

Si è deciso di non modellare direttamente il disco, ma si ipotizza di avere un disco sano sopra l'*endplate* superiore. Questa ipotesi influenza la tipologia di carico applicata al modello.

#### 4.2.5 Variabili di carico

La determinazione delle variabili di carico è l'ultimo passaggio prima dell'applicazione sul modello di tutte le altre variabili (variabili di lesione, di vertebra e del disco), ma anche le prime che sono state applicate ai modelli di tesi.

- **Carico applicato**

Il carico applicato è una pressione per la quale corrisponde uno spostamento assiale imposto dello 0,1% dell'altezza della vertebra. Il valore della pressione è stato calcolato per ciascuna delle due vertebre seguendo i seguenti passaggi:

usando AlbaMaster®

1. è stata calcolata l'altezza della vertebra;
2. di questa altezza è stato calcolato lo 0,1%, valore che corrisponde allo spostamento che si andrà ad imporre;

usando Ansys

3. è stato imposto ai nodi dell'*endplate* superiore uno spostamento dello 0,1% dell'altezza della vertebra;
4. la vertebra viene vincolata per tutti i gradi di libertà in tutti i nodi che arrivano ad 1 mm di distanza dalla massima curvatura dell'*endplate* inferiore (questi nodi definiscono la "zona di taglio" che simula un taglio sulla vertebra parallelo al piano definito dall'*endplate* superiore [26]);
5. è stata calcolata la risultante delle forze in direzione y generata dallo spostamento imposto;
6. è stata calcolata l'area dell'*endplate* superiore dove applicare la pressione;
7. è stata calcolata la pressione come il rapporto tra la risultante delle forze in direzione y e l'area dell'*endplate* superiore;
8. applicazione del valore di pressione calcolato all'area dell'*endplate* superiore (Fig.24).

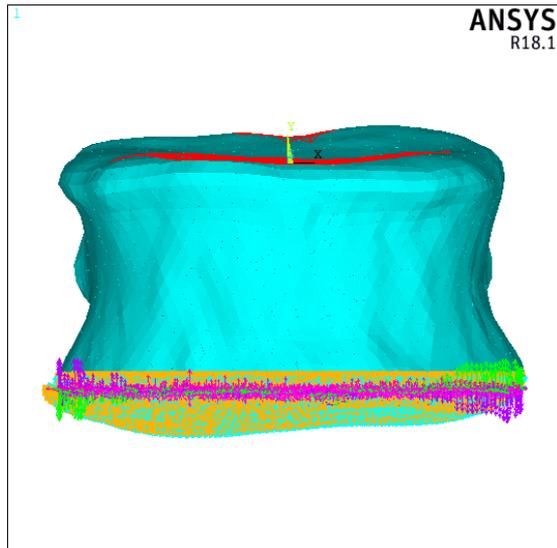


Figura 24: Modello caricato con la pressione e con i vincoli nella zona di taglio

Tramite i passaggi appena elencati, per la vertebra L3\_75 le condizioni di carico vengono elencate in Tab.5; per la vertebra L3\_3961 in Tab.6.

- **Velocità di applicazione del carico**

Si considera una pressione di tipo statico.

- **Modalità di applicazione del carico**

Una delle caratteristiche innovative del modello è proprio la modalità di applicazione del carico perché viene applicata una pressione di tipo idrostatico, distribuita uniformemente sulla superficie dell'*endplate* superiore: ossia una pressione che simuli quella fisiologica di un disco intervertebrale sano.

#### **Condizioni di carico vertebra L3\_75**

<i>Altezza vertebra [mm]</i>	32.4
<i>Spostamento imposto [mm]</i>	-0,032
<i>Reazione vincolare in Y [N]</i>	3385
<i>Area endplate [mm<sup>3</sup>]</i>	1220
<i>Pressione [MPa]</i>	2,7741

Tabella 5: Condizioni di carico per la vertebra L3\_75

#### **Condizioni di carico L3\_3961**

<i>Altezza vertebra [mm]</i>	29,5
<i>Spostamento imposto [mm]</i>	-0,029
<i>Reazione vincolare in Y [N]</i>	2151
<i>Area endplate [mm<sup>3</sup>]</i>	1205
<i>Pressione [MPa]</i>	1,7853

Tabella 6: Condizioni di carico per la vertebra L3\_3961

#### **4.2.6 Da lineare a poroelastico e generazione della metastasi**

Una volta applicati i carichi e vincoli, sempre mediante il programma Ansys, il modello di partenza, con i carichi e vincoli definiti come descritto nel paragrafo precedente, è stato trasformato da lineare elastico a poroelastico e è stata inserita la lesione ellissoidale all'interno del corpo vertebrale nelle 12 posizioni.

Si ricorda che il modello di partenza usa elementi lineari SOLID187 (tetraedri a 10 nodi) e elementi SHELL281 che rivestono tutta la vertebra. Il sistema di riferimento della vertebra ha origine nel centro dell'*endplate* superiore con asse x in direzione latero-laterale, asse y in direzione caudo-craniale e asse z in direzione postero anteriore. Per la trasformazione da lineare elastico a poroelastico, gli elementi SOLID187 vengono sostituiti con elementi tetraedrici a 10 nodi *Node Coupled Pore-Pressure-Thermal Mechanical Solid* CPT217, mentre gli elementi SHELL281 vengono mantenuti inalterati. Gli elementi CPT217 permettono una

analisi di tipo poroelastico, ossia permettono di inserire nelle *material card* dell'elemento anche il valore di permeabilità oltre ai valori di modulo elastico, densità e coefficiente di Poisson. Gli elementi SHELL281 vengono mantenuti perché Ansys non fornisce elementi di tipo SHELL che permettono l'inserimento della permeabilità per l'elemento. Nella sostituzione da elementi SOLID187 a elementi CPT217 sono stati mantenuti i valori di modulo elastico e densità calcolati dalla routine di Bonemat®, mentre vengono inseriti di valori di permeabilità sia per l'osso trabecolare che corticale. Il passaggio matematico che porta al valore di permeabilità a partire dal valore di densità o modulo elastico, in letteratura è ancora molto confuso e incerto. Per questo motivo sono stati assegnati valori di permeabilità costanti. Per assegnare due valori diversi di permeabilità uno per la parte di osso corticale e uno per la parte di osso trabecolare, si sono create due *components*. La *component* dell'osso trabecolare è costituita da tutti gli elementi CPT217 meno gli elementi collegati con i nodi esterni; la *component* dell'osso corticale è costituita dai soli elementi CPT217 collegati ai nodi esterni. Alla *component* dell'osso corticale è stata assegnata permeabilità pari a  $9,97 \cdot 10^{-14} \text{ mm/s}$  mentre a quella dell'osso trabecolare  $33 \text{ mm/s}$ .

Per la costruzione della lesione, si è generato un sistema di riferimento sferoidale i cui rapporti tra assi determinano la forma dell'ellissoide. Il centro della lesione è l'origine del sistema di riferimento sferoidale. La dimensione maggiore dell'ellissoide è lungo l'asse x (Tab.4). Agli elementi costituenti la metastasi vengono assegnate le proprietà di materiale elencate nella Tab.3.

### 4.3 Output di modello

Per comprendere come la posizione della lesione metastatica influisce sul comportamento biomeccanico della vertebra, come parametri di output rispetto all'intatto sono stati scelti i seguenti fattori di rischio:

1. lo spostamento assiale sull'*endplate* superiore (D);
2. la deformazione assiale sull'*endplate* superiore ( $\epsilon_{y-e}$ );
3. la deformazione assiale sulla parete corticale esterna ( $\epsilon_{y-c}$ )

4. la deformazione assiale all'interno della vertebra escludendo gli elementi della lesione ( $\epsilon_{y-i}$ );
5. la terza deformazione principale sulla parete corticale esterna ( $\epsilon_3$ );
6. la deformazione cerchiante sulla parete corticale esterna ( $\epsilon_h$ )

Tutti i fattori di rischio sono stati calcolati ai nodi. Per *endplate* superiore si intendono i nodi degli elementi che hanno costituito l'area sulla quale è stata calcolata la pressione.  $\epsilon_{y-i}$  è stata calcolata tagliando la vertebra sul suo piano sagittale, in corrispondenza del centro della lesione e sono stati esclusi gli elementi che costituiscono la metastasi. Per il calcolo di  $\epsilon_{y-c}$  si sono presi tutti i nodi che costituiscono la parete corticale esterna meno quelli dell'*endplate* superiore e quelli della zona di taglio, sono stati esclusi anche quelli prossimi di 1 *mm* alla zona di taglio per evitare di considerare quei valori di picco generati dalla presenza dell'incastro. Per il calcolo di  $\epsilon_3$  si sono considerati gli stessi nodi usati per il calcolo di  $\epsilon_{y-c}$ , ma si sono considerati anche quelli dell'*endplate* superiore. Per  $\epsilon_h$  si è selezionata la fascia di nodi che costituisce la regione centrale esterna della vertebra perché è proprio questa la zona dove si evidenzia una concentrazione della  $\epsilon_h$  e quindi dove ha senso andare ad analizzare questo fattore di rischio.

## Capitolo 5: Risultati

I risultati ottenuti sono stati confrontati andando a prendere i valori di massimo e minimo per ciascun fattore di rischio analizzato in questa tesi e, ovviamente, l'operazione è stata ripetuta per tutti e 26 modelli. Dai valori di massimo e minimo sono stati ricavati i valori di  $\Delta_{max}$  (delta massimo),  $\Delta_{max}\%$  (delta massimo percentuale), la media percentuale e la media totale dove:

$$\Delta_{max} = \|\max(\text{vertebra di riferimento}) - \max(\text{vertebra con lesione})\| \quad (5)$$

$$\Delta_{max}\% = \frac{\|\max(\text{vertebra di riferimento}) - \max(\text{vertebra con lesione})\|}{\|\max(\text{vertebra di riferimento})\|} \quad (6)$$

$$\text{Media percentuale} = \frac{\Delta_{max}\%(\text{vertebra L3}_{75}) + \Delta_{max}\%(\text{vertebra L3}_{961})}{2} \quad (7)$$

$$\text{Media totale} = \frac{\sum \text{media percentuale per livello}}{4} \quad (8)$$

La media percentuale e la media totale sono state calcolate per riassumere la grande quantità di dati che si sono ricavati dall'analisi dei fattori di rischio e quindi per rendere più evidente il comportamento biomeccanico della vertebra nella sua totalità.

I risultati ottenuti vengono riassunti nelle tabelle a seguire.

## 5.1 Spostamento dell'endplate superiore

<b><math>\Delta</math>max (vertebra_L3_75)</b>	<b>P_L</b>	<b>Batson</b>	<b>P_R</b>	<b>A</b>
Superiore	0,105	0,084	0,103	0,081
Centrale	0,056	0,053	0,054	0,067
Inferiore	0,034	0,035	0,034	0,041

Tabella 7:  $\Delta$ max per la vertebra L3\_75 calcolati per lo spostamento dell'endplate superiore

<b><math>\Delta</math>max % (vertebra_L3_75)</b>	<b>P_L</b>	<b>Batson</b>	<b>P_R</b>	<b>A</b>
Superiore	315%	251%	309%	243%
Centrale	167%	160%	162%	203%
Inferiore	102%	105%	102%	124%

Tabella 8:  $\Delta$ max% per la vertebra L3\_75 calcolati per lo spostamento dell'endplate superiore

<b><math>\Delta</math>max (vertebra_L3_3961)</b>	<b>P_L</b>	<b>Batson</b>	<b>P_R</b>	<b>A</b>
Superiore	0,079	0,074	0,078	0,065
Centrale	0,038	0,040	0,039	0,040
Inferiore	0,024	0,024	0,026	0,023

Tabella 9:  $\Delta$ max per la vertebra L3\_3961 calcolati per lo spostamento dell'endplate superiore

<b><math>\Delta</math>max% (vertebra_L3_3961)</b>	<b>P_L</b>	<b>Batson</b>	<b>P_R</b>	<b>A</b>
Superiore	254%	238%	252%	208%
Centrale	123%	127%	124%	128%
Inferiore	79%	76%	82%	73%

Tabella 10:  $\Delta$ max% per la vertebra L3\_3961 calcolati per lo spostamento dell'endplate superiore

<b>Media percentuale</b>	<b>P_L</b>	<b>Batson</b>	<b>P_R</b>	<b>A</b>
Superiore	284%	245%	280%	225%
Centrale	145%	144%	143%	165%
Inferiore	90%	91%	92%	98%

Tabella 11: Media percentuale per lo spostamento dell'endplate superiore

### Media totale

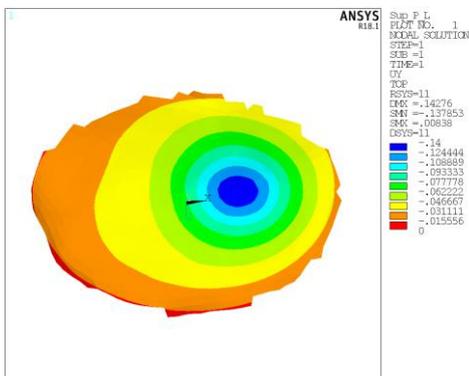
Superiore	259%
Centrale	149%
Inferiore	93%

Tabella 12: Media totale per lo spostamento dell'endplate superiore

Inseguito vengono mostrate le immagini del confronto dello spostamento sull'endplate superiore tra la vertebra L3\_75 e la vertebra L3\_3961 con la lesione in posizione Sup\_P\_L e le relative vertebre L3\_75 e L3\_3961 senza lesione. Viene scelta la posizione Sup\_P\_L perché è quella per la quale si ha maggiore differenza rispetto alla condizione di vertebra intatta.

### Vertebra L3\_75

#### Metastasi in posizione Sup\_P\_L



#### Senza lesione

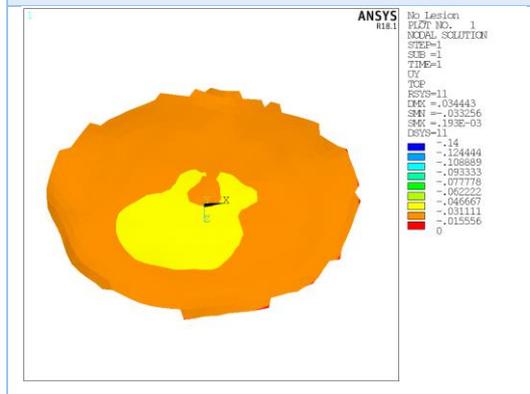
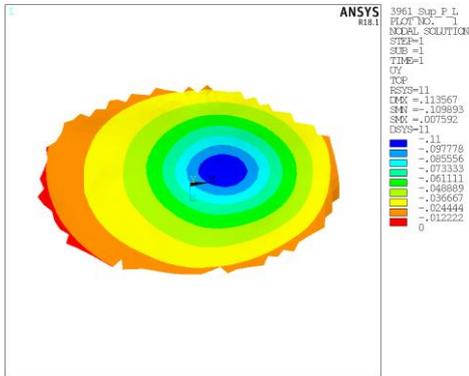


Figura 25: Confronto dello spostamento sull'endplate superiore tra la vertebra L3\_75 con lesione in posizione Sup\_P\_L e la vertebra integra

## Vertebra L3\_3961

Metastasi in posizione Sup\_P\_L



Senza lesione

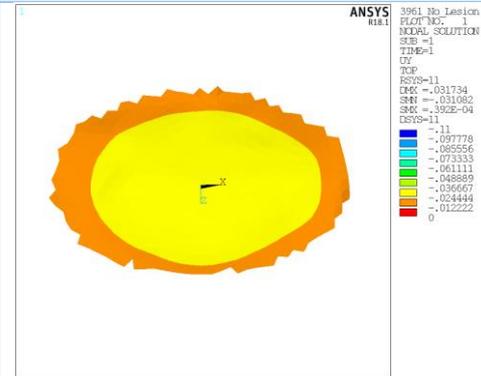


Figura 26: Confronto dello spostamento sull'endplate superiore tra la vertebra L3\_3961 con lesione in posizione Sup\_P\_L e la vertebra integra

## 5.2 Deformazione dell'endplate superiore

$\Delta_{max}$ (vertebra_L3_75)	P_L	Batson	P_R	A
Superiore	0,000195	3,8E-05	0,000229	0,000144
Centrale	0,000064	0,000064	2,9E-05	6,4E-05
Inferiore	0,000184	0,000324	0,000143	0,00014

Tabella 13:  $\Delta_{max}$  per la vertebra L3\_75 calcolati per la deformazione dell'endplate superiore

$\Delta_{max}\%$ (vertebra_L3_75)	P_L	Batson	P_R	A
Superiore	24%	5%	28%	18%
Centrale	8%	27%	4%	8%
Inferiore	22%	40%	17%	17%

Tabella 14:  $\Delta_{max}\%$  per la vertebra L3\_75 calcolati per la deformazione dell'endplate superiore

$\Delta_{max}$ (vertebra_L3_3961)	P_L	Batson	P_R	A
Superiore	0,000337	0,000256	0,000334	0,000409
Centrale	0,000023	0,000074	0,000086	0,000198
Inferiore	0,000092	0,000162	0,000019	0,000058

Tabella 15:  $\Delta_{max}$  per la vertebra L3\_3961 calcolati per la deformazione dell'endplate superiore

<b><i>Δmax%</i> (vertebra_L3_3961)</b>	<b>P_L</b>	<b>Batson</b>	<b>P_R</b>	<b>A</b>
<i>Superiore</i>	107%	81%	106%	129%
<i>Centrale</i>	7%	23%	27%	63%
<i>Inferiore</i>	29%	51%	6%	18%

Tabella 16: *Δmax%* per la vertebra L3\_3961 calcolati per la deformazione dell'endplate superiore

<b><i>Media percentuale</i></b>	<b>P_L</b>	<b>Batson</b>	<b>P_R</b>	<b>A</b>
<i>Superiore</i>	65%	43%	67%	74%
<i>Centrale</i>	8%	25%	15%	35%
<i>Inferiore</i>	26%	45%	12%	18%

Tabella 17: *Media percentuale* per la deformazione dell'endplate superiore

#### ***Media totale***

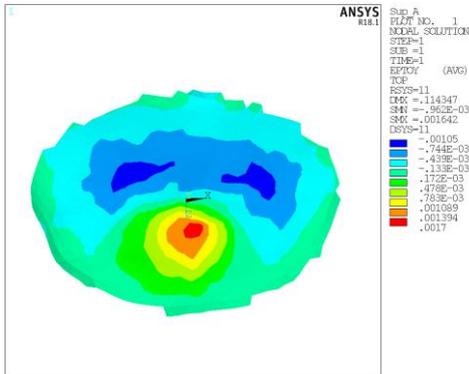
<i>Superiore</i>	62%
<i>Centrale</i>	21%
<i>Inferiore</i>	25%

Tabella 18: *Media totale* per la deformazione dell'endplate superiore

Inseguito vengono mostrate le immagini del confronto della deformazione sull'endplate superiore tra la vertebra L3\_75 e la vertebra L3\_3961 con la lesione in posizione Sup\_A e le relative vertebre L3\_75 e L3\_3961 senza lesione. Sebbene per la vertebra L3\_75 la posizione che evidenzia una differenza maggiore rispetto alla condizione di vertebra intatta sia la Inf\_Batson, viene comunque scelta la posizione Sup\_A perché è quella per la quale si hanno valori di media percentuale e media totale maggiori, quindi, in generale, è la condizione per la quale si ha maggiore differenza rispetto alla condizione di vertebra intatta.

## Vertebra L3\_75

Metastasi in posizione Sup\_A



Senza lesione

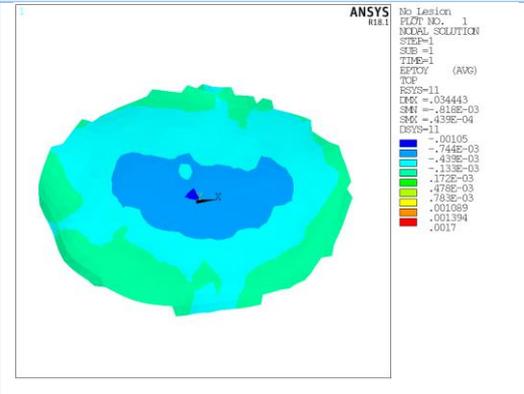
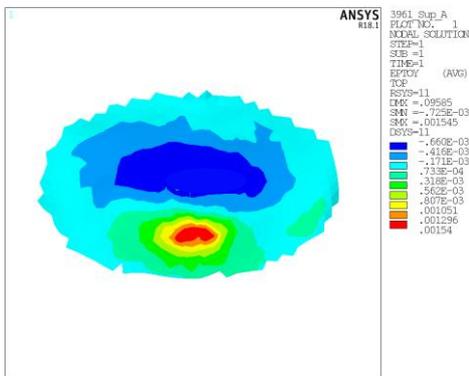


Figura 27: Confronto dello spostamento sull'endplate superiore tra la vertebra L3\_75 con lesione in posizione Sup\_A e la vertebra integra

## Vertebra L3\_3961

Metastasi in posizione Sup\_A



Senza lesione

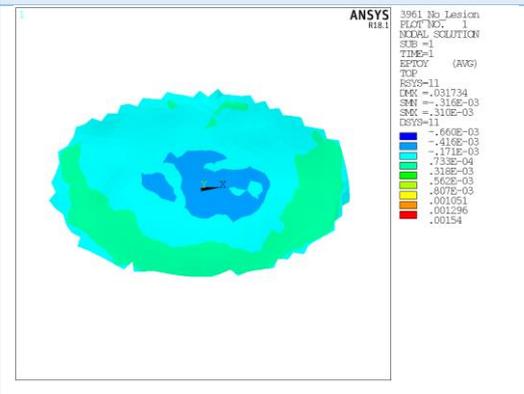


Figura 28: Confronto dello spostamento sull'endplate superiore tra la vertebra L3\_3961 con lesione in posizione Sup\_A e la vertebra integra

## 5.3 Deformazione assiale sulla parete corticale esterna

$\Delta_{max}$ (vertebra_L3_75)	P_L	Batson	P_R	A
Superiore	0,001105	0,001241	0,000944	0,000747
Centrale	0,000696	0,000949	0,000689	0,001113
Inferiore	0,000281	0,000333	0,000861	0,000708

Tabella 19:  $\Delta_{max}$  per la vertebra L3\_75 calcolati per la deformazione sulla parete corticale esterna

<b><i>Δmax% (vertebra_L3_75)</i></b>	<b>P_L</b>	<b>Batson</b>	<b>P_R</b>	<b>A</b>
<i>Superiore</i>	78%	87%	66%	52%
<i>Centrale</i>	49%	67%	48%	78%
<i>Inferiore</i>	20%	23%	60%	50%

Tabella 20: *Δmax%* per la vertebra L3\_75 calcolati per la deformazione sulla parete corticale esterna

<b><i>Δmax (vertebra_L3_3961)</i></b>	<b>P_L</b>	<b>Batson</b>	<b>P_R</b>	<b>A</b>
<i>Superiore</i>	0,000774	0,000995	0,000962	0,000136
<i>Centrale</i>	0,000565	0,000722	0,000629	0,000063
<i>Inferiore</i>	0,000889	0,000476	0,000805	5,7E-05

Tabella 21: *Δmax* per la vertebra L3\_3961 calcolati per la deformazione sulla parete corticale esterna

<b><i>Δmax% (vertebra_L3_3961)</i></b>	<b>P_L</b>	<b>Batson</b>	<b>P_R</b>	<b>A</b>
<i>Superiore</i>	83%	106%	103%	15%
<i>Centrale</i>	60%	77%	67%	7%
<i>Inferiore</i>	95%	51%	86%	6%

Tabella 22: *Δmax%* per la vertebra L3\_3961 calcolati per la deformazione sulla parete corticale esterna

<b><i>Media percentuali</i></b>	<b>P_L</b>	<b>Batson</b>	<b>P_R</b>	<b>A</b>
<i>Superiore</i>	80%	97%	84%	33%
<i>Centrale</i>	55%	72%	58%	42%
<i>Inferiore</i>	57%	37%	73%	28%

Tabella 23: *Media percentuale* calcolata per la deformazione della parete corticale esterna

#### ***Media totale***

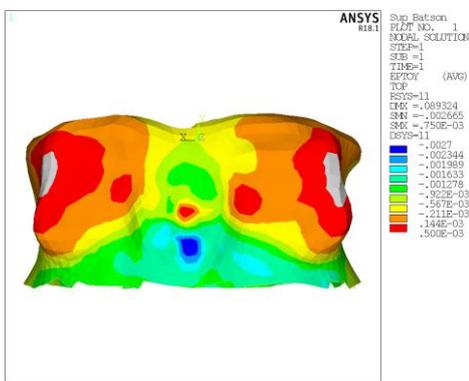
<i>Superiore</i>	74%
<i>Centrale</i>	57%
<i>Inferiore</i>	49%

Tabella 24: *Media totale* calcolata per la deformazione della parete corticale esterna

Inseguito vengono mostrate le immagini del confronto della deformazione sulla parete corticale esterna tra la vertebra L3\_75 e la vertebra L3\_3961 con la lesione in posizione Sup\_Batson e le relative vertebre L3\_75 e L3\_3961 senza lesione. Viene scelta la posizione Sup\_Batson perché è quella per la quale si ha maggiore differenza rispetto alla condizione di vertebra intatta.

### Vertebra L3\_75

#### Metastasi in posizione Sup\_Batson



#### Senza lesione

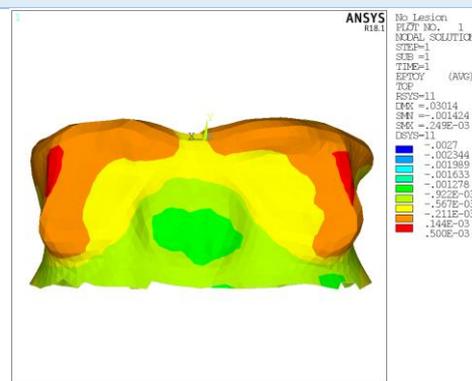
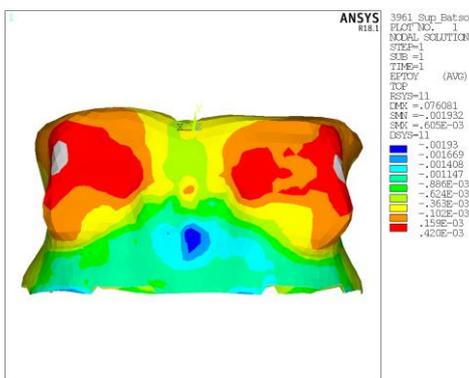


Figura 29: Confronto della deformazione assiale sulla parete corticale esterna posteriore tra la vertebra L3\_75 con lesione in posizione Sup\_Batson e la vertebra integra

### Vertebra L3\_3961

#### Metastasi in posizione Sup\_Batson



#### Senza lesione

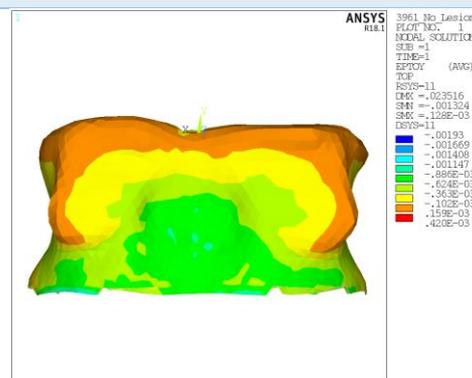


Figura 30: Confronto della deformazione assiale sulla parete corticale esterna posteriore tra la vertebra L3\_3961 con lesione in posizione Sup\_Batson e la vertebra integra

## 5.4 Deformazione assiale all'interno della vertebra escludendo gli elementi della lesione

<b><math>\Delta max</math> (vertebra_L3_75)</b>	<b>P_L</b>	<b>Batson</b>	<b>P_R</b>	<b>A</b>
Superiore	0,003473	0,01358	0,007316	0,009394
Centrale	0,006711	0,006074	0,005897	0,006191
Inferiore	0,004404	0,005464	0,004497	0,004431

Tabella 25:  $\Delta max$  per la vertebra L3\_75 calcolati per la deformazione assiale all'interno della vertebra

<b><math>\Delta max\%</math> (vertebra_L3_75)</b>	<b>P_L</b>	<b>Batson</b>	<b>P_R</b>	<b>A</b>
Superiore	138%	540%	291%	374%
Centrale	267%	242%	234%	246%
Inferiore	175%	217%	179%	176%

Tabella 26:  $\Delta max\%$  per la vertebra L3\_75 calcolati per la deformazione assiale all'interno della vertebra

<b><math>\Delta max</math> (vertebra_L3_3961)</b>	<b>P_L</b>	<b>Batson</b>	<b>P_R</b>	<b>A</b>
Superiore	0,004692	0,005963	0,004589	0,005426
Centrale	0,003674	0,004231	0,003533	0,002777
Inferiore	0,002570	0,002591	0,002785	0,002018

Tabella 27:  $\Delta max$  per la vertebra L3\_3961 calcolati per la deformazione assiale all'interno della vertebra

<b><math>\Delta max\%</math> (vertebra_L3_3961)</b>	<b>P_L</b>	<b>Batson</b>	<b>P_R</b>	<b>A</b>
Superiore	138%	175%	135%	159%
Centrale	108%	124%	104%	82%
Inferiore	75%	76%	82%	59%

Tabella 28:  $\Delta max\%$  per la vertebra L3\_3961 calcolati per la deformazione assiale all'interno della vertebra

<b>Media percentuali</b>	<b>P_L</b>	<b>Batson</b>	<b>P_R</b>	<b>A</b>
Superiore	138%	358%	213%	266%
Centrale	187%	183%	169%	164%
Inferiore	125%	147%	130%	118%

Tabella 29: Media percentuale calcolata per la deformazione assiale all'interno della vertebra

### Media totale

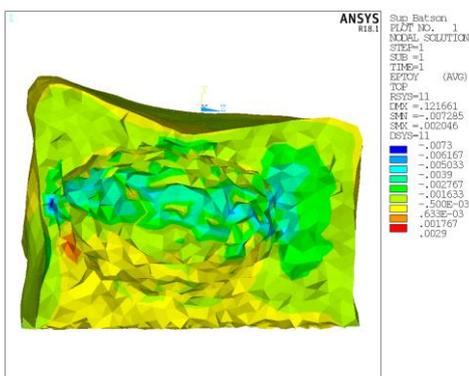
Superiore	244%
Centrale	176%
Inferiore	130%

Tabella 30: Media totale calcolata per la deformazione assiale all'interno della vertebra

Inseguito vengono mostrate le immagini del confronto della deformazione assiale su metà vertebra, tagliata sul piano sagittale in prossimità del centro della metastasi, tra la vertebra L3\_75 e la vertebra L3\_3961 con la lesione in posizione Sup\_Batson e le relative vertebre L3\_75 e L3\_3961 senza lesione. Viene scelta la posizione Sup\_Batson perché è quella per la quale si ha maggiore differenza rispetto alla condizione di vertebra intatta.

### Vertebra L3\_75

Metastasi in posizione Sup\_Batson



Senza lesione

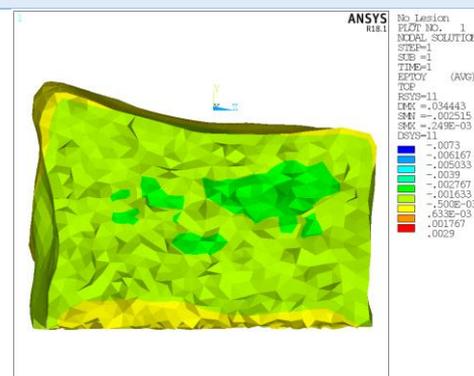
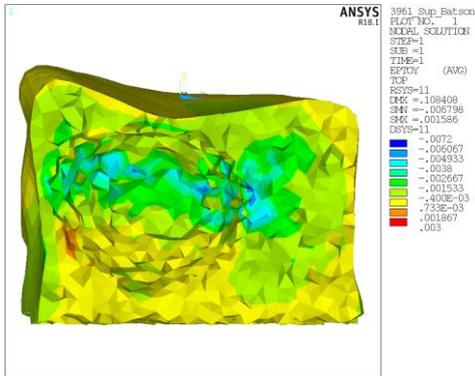


Figura 31: Confronto della deformazione assiale all'interno della vertebra tra la vertebra L3\_75 con lesione in posizione Sup\_Batson e la vertebra integra

## Vertebra L3\_3961

Metastasi in posizione Sup\_Batson



Senza lesione

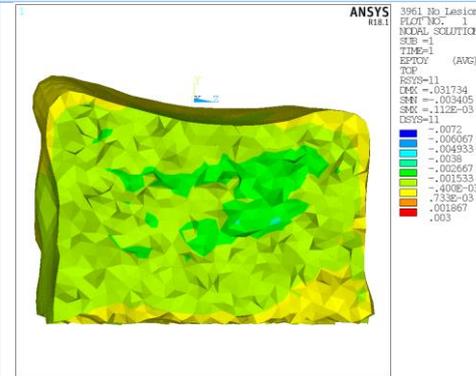


Figura 32: Confronto della deformazione assiale all'interno della vertebra tra la vertebra L3\_3961 con lesione in posizione Sup\_Batson e la vertebra integra

## 5.5 Terza deformazione principale sulla parete corticale esterna

$\Delta_{max}$ (vertebra_L3_75)	P_L	Batson	P_R	A
Superiore	0,002939	0,003107	0,001533	0,000777
Centrale	0,001356	0,001667	0,001293	0,001056
Inferiore	0,000559	0,000948	0,001006	0,000928

Tabella 31:  $\Delta_{max}$  per la vertebra L3\_75 calcolati per la terza deformazione principale sulla parete corticale esterna

$\Delta_{max\%}$ (vertebra_L3_75)	P_L	Batson	P_R	A
Superiore	193%	204%	101%	51%
Centrale	89%	110%	85%	69%
Inferiore	37%	62%	66%	61%

Tabella 32:  $\Delta_{max\%}$  per la vertebra L3\_75 calcolati per la terza deformazione principale sulla parete corticale esterna

$\Delta_{max}$ (vertebra_L3_3961)	P_L	Batson	P_R	A
Superiore	0,002080	0,001264	0,001290	0,000640
Centrale	0,000855	0,001234	0,001167	0,000362
Inferiore	0,001047	0,001054	0,001212	0,000148

Tabella 33:  $\Delta_{max}$  per la vertebra L3\_3961 calcolati per la terza deformazione principale sulla parete

<b><i>Δmax% (vertebra_L3_3961)</i></b>	<b>P_L</b>	<b>Batson</b>	<b>P_R</b>	<b>A</b>
<i>Superiore</i>	208%	126%	129%	64%
<i>Centrale</i>	85%	123%	117%	36%
<i>Inferiore</i>	105%	105%	121%	15%

Tabella 34: Δmax% per la vertebra L3\_3961 calcolati per la terza deformazione principale sulla parete corticale esterna

<b><i>Media percentuali</i></b>	<b>P_L</b>	<b>Batson</b>	<b>P_R</b>	<b>A</b>
<i>Superiore</i>	200%	165%	115%	57%
<i>Centrale</i>	87%	116%	101%	53%
<i>Inferiore</i>	71%	84%	94%	38%

Tabella 35: Media percentuale calcolata per la terza deformazione principale sulla parete corticale esterna

***Media totale***

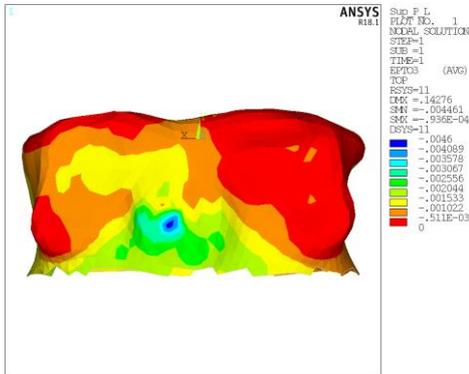
<i>Superiore</i>	134%
<i>Centrale</i>	89%
<i>Inferiore</i>	71%

Tabella 36: Media totale calcolata per la terza deformazione principale sulla parete corticale esterna

Inseguito vengono mostrate le immagini del confronto della terza deformazione principale sulla parete corticale esterna e posteriore tra la vertebra L3\_75 e la vertebra L3\_3961 con la lesione in posizione Sup\_P\_L e le relative vertebre L3\_75 e L3\_3961 senza lesione. Sebbene per la vertebra L3\_75 la posizione che evidenzia una differenza maggiore rispetto alla condizione di vertebra intatta sia la Sup\_Batson, viene comunque scelta la posizione Sup\_P\_L perché è quella per la quale si hanno valori di media percentuale e media totale maggiori, quindi, in generale, è la condizione per la quale si ha maggiore differenza rispetto alla condizione di vertebra intatta.

## Vertebra L3\_75

Metastasi in posizione Sup\_P\_L



Senza lesione

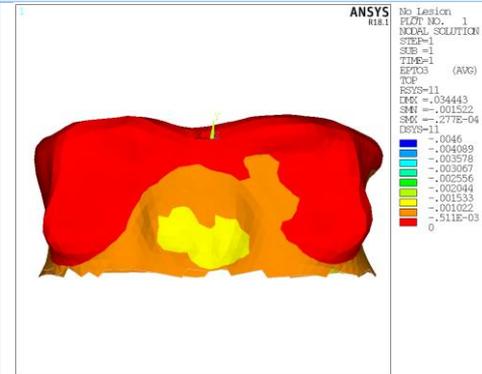
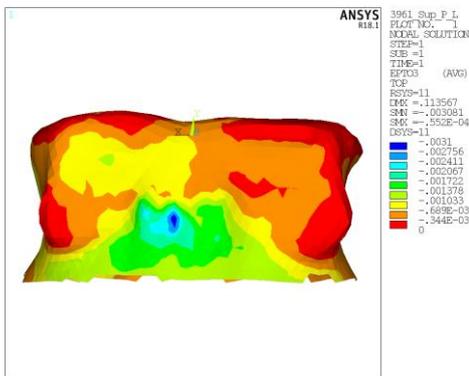


Figura 33: Confronto della terza deformazione principale sulla parete corticale esterna posteriore tra la vertebra L3\_75 con lesione in posizione Sup\_P\_L e la vertebra integra

## Vertebra L3\_3961

Metastasi in posizione Sup\_P\_L



Senza lesione

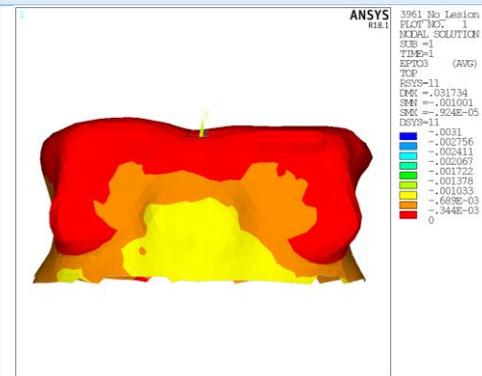


Figura 34: Confronto della terza deformazione principale sulla parete corticale esterna posteriore tra la vertebra L3\_3961 con lesione in posizione Sup\_P\_L e la vertebra integra

## 5.6 Deformazione cerchiante sulla parete corticale esterna

<i>A</i> max (vertebra_L3_75)	P_L	Batson	P_R	A
Superiore	0,001894	0,002522	0,001563	0,002521
Centrale	0,001433	0,002027	0,001525	0,002998
Inferiore	0,001514	0,001721	0,001211	0,001519

Tabella 37:  $\Delta$ max per la vertebra L3\_75 calcolati per la deformazione cerchiante sulla parete corticale esterna

<b><i>Δmax% (vertebra_L3_75)</i></b>	<b>P_L</b>	<b>Batson</b>	<b>P_R</b>	<b>A</b>
<i>Superiore</i>	200%	266%	165%	266%
<i>Centrale</i>	151%	214%	161%	316%
<i>Inferiore</i>	160%	181%	128%	160%

Tabella 38:  $\Delta max\%$  per la vertebra L3\_75 calcolati per la deformazione cerchiate sulla parete corticale esterna

<b><i>Δmax (vertebra_L3_3961)</i></b>	<b>P_L</b>	<b>Batson</b>	<b>P_R</b>	<b>A</b>
<i>Superiore</i>	0,001197	0,001382	0,001190	0,001539
<i>Centrale</i>	0,001004	0,001460	0,000882	0,001322
<i>Inferiore</i>	0,000932	0,001236	0,000856	0,001101

Tabella 39:  $\Delta max$  per la vertebra L3\_3961 calcolati per la deformazione cerchiate sulla parete corticale esterna

<b><i>Δmax% (vertebra_L3_3961)</i></b>	<b>P_L</b>	<b>Batson</b>	<b>P_R</b>	<b>A</b>
<i>Superiore</i>	195%	225%	194%	251%
<i>Centrale</i>	164%	238%	144%	215%
<i>Inferiore</i>	152%	201%	139%	179%

Tabella 40:  $\Delta max\%$  per la vertebra L3\_3961 calcolati per la deformazione cerchiate sulla parete corticale esterna

<b><i>Media percentuali</i></b>	<b>P_L</b>	<b>Batson</b>	<b>P_R</b>	<b>A</b>
<i>Superiore</i>	197%	245%	179%	258%
<i>Centrale</i>	157%	226%	152%	266%
<i>Inferiore</i>	156%	191%	134%	170%

Tabella 41: Media percentuale calcolata per la deformazione cerchiate sulla parete corticale esterna

**Media totale**

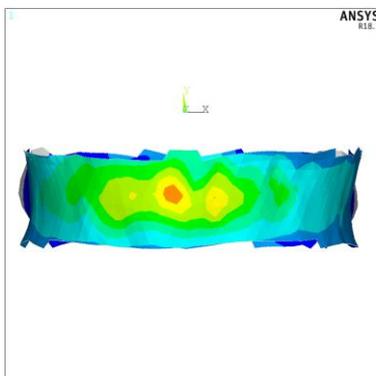
Superiore	220%
Centrale	200%
Inferiore	163%

Tabella 42: Media totale calcolata per la deformazione cerchiante sulla parete corticale esterna

Inseguito vengono mostrate le immagini del confronto della deformazione cerchiante sulla fascia centrale della parete corticale anteriore tra la vertebra L3\_75 e la vertebra L3\_3961 con la lesione in posizione Sup\_A e le relative vertebre L3\_75 e L3\_3961 senza lesione. Viene scelta la posizione Sup\_A perché è quella per la quale si ha maggiore differenza rispetto alla condizione di vertebra intatta.

**Vertebra L3\_75**

**Metastasi in posizione Sup\_A**



**Senza lesione**

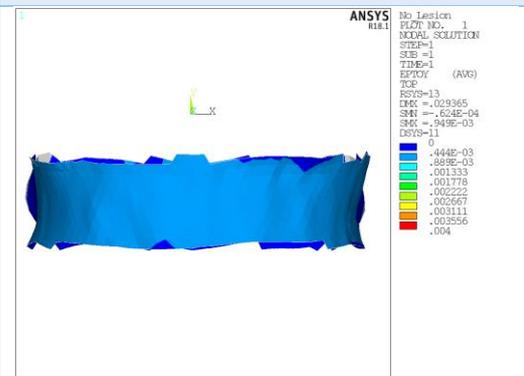
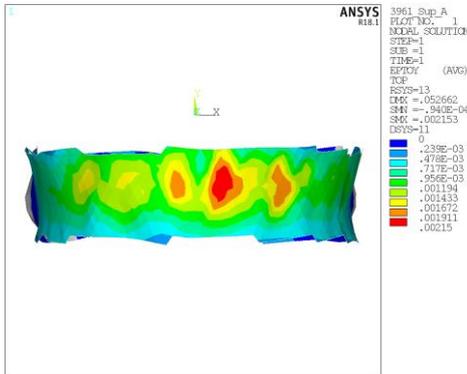


Figura 35: Confronto della deformazione cerchiante sulla parete corticale esterna centrale anteriore tra la vertebra L3\_75 con lesione in posizione Sup\_A e la vertebra integra

## Vertebra L3\_3961

Metastasi in posizione Sup\_A



Senza lesione

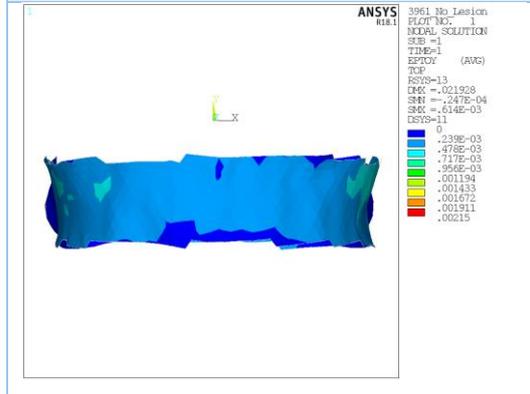


Figura 36: Confronto della deformazione cerchiante sulla parete corticale esterna centrale anteriore tra la vertebra L3\_3961 con lesione in posizione Sup\_A e la vertebra integra

## 5.7 Analisi dei risultati

I risultati ottenuti mostrano che, in contrasto con quanto detto dalla letteratura sino ad oggi, una lesione del 13% è già sufficiente ad indurre cambiamenti significativi dei parametri biomeccanici. Si deve comunque considerare che la pressione applicata viene ricavata da una forza risultante assiale 2 o 3 volte maggiore delle forze di compressione applicate negli studi di letteratura. Un ulteriore risultato, evidenziato soprattutto dai valori di media totale, è che più la lesione è vicina all'*endplate* superiore maggiori sono le deformazioni che introduce. Nello specifico: per D si ha che la posizione peggiore è quella in Sup\_P\_L per la quale si ha un aumento del valore di media percentuale pari a 284% rispetto alla condizione di vertebra intatta e si ha un valore di media totale pari a 259% per il livello superiore; per  $\epsilon_y$ -e la posizione peggiore è quella in Sup\_A per la quale si riscontra un valore di media percentuale pari al 74% e un valore di media totale pari al 62%; per  $\epsilon_y$ -c la posizione peggiore è quella in Sup\_Batson che ha un valore di media percentuale pari al 97% e un valore di media totale al livello superiore di 74%; per  $\epsilon_y$ -i la posizione peggiore è quella in Sup\_Batson per la quale si ha un valore di media percentuale di 358% e un valore di media totale di 244% al livello superiore; per la  $\epsilon_3$  la posizione peggiore è in Sup\_P\_L con valore di media percentuale pari a 200% e media totale 134% al livello superiore e per  $\epsilon_h$  la posizione peggiore è

quella in Sup\_A con media percentuale a 258% e media totale a 220% al livello superiore. Si osserva che i valori massimi di media percentuale, vengo sempre raggiunti quando la lesione è al livello superiore e che i valori di media totale decrescono andando dal livello superiore fino a quello inferiore. Da questi risultati è evidente che le deformazioni che più cambiano rispetto all'intatto sono  $\epsilon_{y-i}$  e  $\epsilon_h$ , con aumenti medi intorno al 200% e  $\epsilon_{y-e}$ , contrariamente a quanto atteso, aumenta solo, in media, del 30%. Questo risultato è giustificabile dalla presenza, all'interno del corpo vertebrale, di una metastasi che è incomprimibile e che genera come un "effetto bolla". Questo "effetto bolla" crea uno schermo alle deformazioni e alle tensioni sotto la metastasi che risultano essere minori rispetto, invece, a quelle presenti al di sopra della lesione.

## Capitolo 6: Conclusioni

Il lavoro di tesi ha permesso di evidenziare in maniera abbastanza chiara, sebbene solo su due campioni, gli effetti biomeccanici della presenza di una metastasi nel corpo vertebrale. In particolare:

- una metastasi di dimensioni limitate (13% del volume del corpo vertebrale), che non intacca la parete di osso corticale, è sufficiente ad alterare il comportamento biomeccanico della vertebra.
- La presenza della metastasi incomprimibile crea, quello che è stato chiamato, un “effetto bolla” che genera una spinta sulle pareti esterne, questo comportamento giustifica l’aumento dei valori di deformazione cerchiante e il parziale scaricamento dell’*endplate* superiore in corrispondenza della lesione. Dalle immagini ricavate per la deformazione assiale interna alla vertebra è evidente la redistribuzione ad arco delle deformazioni intorno alla metastasi, con un significativo *stress-shielding* sotto la metastasi, mentre le tensioni e deformazioni sopra la lesione aumentano.
- La posizione della metastasi influisce in questo cambiamento, rendendolo più marcato quanto più la lesione si avvicina all’*endplate* superiore. I parametri più critici sono la deformazione cerchiante e la deformazione all’interno della vertebra mostrano infatti aumenti medi totali del 232%, 188% e 147% rispettivamente nelle posizioni superiore, centrale e inferiore, mentre la deformazione calcolata sull’*endplate* superiore mostra aumenti medi totali del 62%, 21% e 25%.
- Le due vertebre hanno dimostrato avere andamento simile per i fattori di rischio analizzati in questa tesi, ma sarà necessario confermare la generalità di questo risultato su un numero di campioni rappresentativo delle variabilità anatomiche e densitometriche della popolazione, nonché in altri distratti della colonna.

I modelli realizzati nell'ambito di questa tesi costituiscono un contributo originale rispetto alla esistente letteratura. Infatti, è stata proposta per la prima

volta una analisi dell'effetto biomeccanico dei lesioni metastatiche mediante un modello SSFE poroelastico e disomogeneo, parametrico nella posizione della metastasi, utilizzando una modalità di carico simil-fisiologica, mentre: i modelli poroelastici precedentemente pubblicati erano modelli non personalizzati nè sulla geometria nè sul materiale (valori fissi per osso corticale e trabecolare); i modelli parametrici precedentemente pubblicati non consideravano il contributo della fase fluida ed utilizzavano condizioni di carico per nulla fisiologiche (abbassamento uniforme dell'endplate superiore).

I risultati ottenuti hanno condotto a confermare che i parametri deformativi più influenzati dalla lesione, come già evidenziato nei modelli poroelastici in letteratura, sono la deformazione assiale all'interno del corpo vertebrale e la deformazione cerchiante sulla mezzeria delle pareti laterali. Tuttavia, i nostri risultati si discostano dalla letteratura riguardo alla dimensione critica della lesione (minore o uguale al 13% del volume nel nostro studio, pari a quasi il doppio, 24% in letteratura), e alla posizione più critica della stessa (identificata chiaramente vicino all'endplate nel nostro modello, meno chiara o posta nel centro della vertebra per i modelli sinora pubblicati). Attribuiamo queste discrepanze in primo luogo alla considerazione, nei nostri modelli, della disomogeneità della risposta elastica del tessuto in funzione della densità.

I risultati di questo lavoro di tesi verranno utilizzati per effettuare la validazione del modello. Verranno quindi confrontati con quelli che si otterranno dal modello sperimentale che verrà in seguito realizzato presso l'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna nel Laboratorio di Meccanica per la continuazione del progetto SINS.

## Indice figure

Figura 1: Vertebra con lesione metastatica che si introduce nel canale midollare causando la compressione del midollo spinale [3].....	5
Figura 2: Vista posteriore e laterale della colonna vertebrale divisa nei tratti cervicale, toracico, lombare, osso sacro e coccige. La vista laterale mostra chiaramente le curvature fisiologiche della colonna vertebrale.....	11
Figura 3: Vertebra Tipo.....	12
Figura 4: Disposizione anatomica dei principali legamenti vertebrali e dei dischi intervertebrali.....	13
Figura 5: I tre tipi di frattura; tipo A – frattura per compressione; tipo B – frattura per il fallimento delle bande di tensione; tipo C – dislocazione. ....	15
Figura 6: Sottotipo A0 - Frattura dei processi – la frattura dei processi trasversali o del processo spinoso non compromette l'integrità meccanica della colonna vertebrale.....	16
Figura 7: Sottotipo A1 – Frattura a cuneo.....	16
Figura 8: Sottotipo A2: Frattura a split/pinza .....	17
Figura 9: Sottotipo A3 – Esplosione incompleta .....	18
Figura 10: Sottotipo A4 – Esplosione completa .....	18
Figura 11: sottotipo B1 - Lesione monosegmentale della banda di tensione posteriore.....	19
Figura 12: Sottotipo B2 -- Lesione dei legamenti posteriori.....	20
Figura 13: Sottotipo B3 – Lesione dei legamenti anteriori .....	20
Figura 14: Tipo C - Dislocazioni .....	21
Figura 15: Differenza dell'arrangiamento delle fibre di collagene e dei cristalli di apatite in condizioni di osso intatto e osso metastatico [13].....	26
Figura 16: $\rho_{ash}$ versus $\rho_{QCT}$ ( $r=0.990$ , $p<0.001$ ). La linea rappresenta l'equazione di regressione per tutti e tre i gruppi [16].....	31
Figura 17: Dimensione della lesione versus VB normalizzato rispetto al caso base (il caso base è il modello intatto). Dalla figura è evidente che un aumento delle dimensioni della metastasi causa un aumento esponenziale del VB [20].....	42

Figura 18: Gli assi x, y e z costituiscono il sistema di riferimento della vertebra. In blu, nel foro vertebrale, viene rappresentato il piano della parete posteriore della vertebra. Questo piano è il riferimento per il giusto posizionamento del sistema di riferimento vertebrale nello spazio.....	55
Figura 19: Ritaglio di immagine CT che rappresenta le vertebre L2, L3 e L4. Il cerchio rosso in L3 evidenzia il fisiologico assottigliamento della parete di osso corticale e spongioso, dovuto dalla diminuzione della densità della parte minerale dell'osso in questa zona della vertebra. Il modello FE che viene costruito sopra l'immagine CT, presenterà come un buco/cavità nel corpo vertebrale. La diminuzione del contenuto minerale è presente anche nelle vertebre adiacenti alla L3. ....	57
Figura 20: La figura rappresenta come è stata suddivisa la vertebra L3. Vengono rappresentati i tre livelli superiore, centrale e inferiore .....	62
Figura 21: Vertebra con lesione metastatica nelle 4 posizioni di livello. (a) metastasi centrata nello snodo vascolare di Batson; (b) metastasi centrata in posizione posteriore destra; (c) metastasi centrata in posizione posteriore sinistra e (d) metastasi centrata .....	63
Figura 22: La figura rappresenta il sistema venoso di Batson. Viene cerchiato in rosso il nodo venoso di Batson, possibile punto di esordio di metastasi vertebrali. ....	64
Figura 23: Nella figura vengono mostrati i 12 centri della metastasi in diverse angolazioni. ....	65
Figura 24: Modello caricato con la pressione e con i vincoli nella zona di taglio	68
Figura 25: Confronto dello spostamento sull'endplate superiore tra la vertebra L3_75 con lesione in posizione Sup_P_L e la vertebra integra.....	74
Figura 26: Confronto dello spostamento sull'endplate superiore tra la vertebra L3_3961 con lesione in posizione Sup_P_L e la vertebra integra.....	75
Figura 27: Confronto dello spostamento sull'endplate superiore tra la vertebra L3_75 con lesione in posizione Sup_A e la vertebra integra.....	77
Figura 28: Confronto dello spostamento sull'endplate superiore tra la vertebra L3_3961 con lesione in posizione Sup_A e la vertebra integra.....	77

Figura 29: Confronto della deformazione assiale sulla parete corticale esterna posteriore tra la vertebra L3_75 con lesione in posizione Sup_Batson e la vertebra integra.....	79
Figura 30: Confronto della deformazione assiale sulla parete corticale esterna posteriore tra la vertebra L3_3961 con lesione in posizione Sup_Batson e la vertebra integra.....	79
Figura 31: Confronto della deformazione assiale all'interno della vertebra tra la vertebra L3_75 con lesione in posizione Sup_Batson e la vertebra integra .....	81
Figura 32: Confronto della deformazione assiale all'interno della vertebra tra la vertebra L3_3961 con lesione in posizione Sup_Batson e la vertebra integra .....	82
Figura 33: Confronto della terza deformazione principale sulla parete corticale esterna posteriore tra la vertebra L3_75 con lesione in posizione Sup_P_L e la vertebra integra.....	84
Figura 34: Confronto della terza deformazione principale sulla parete corticale esterna posteriore tra la vertebra L3_3961 con lesione in posizione Sup_P_L e la vertebra integra.....	84
Figura 35: Confronto della deformazione cerchiante sulla parete corticale esterna centrale anteriore tra la vertebra L3_75 con lesione in posizione Sup_A e la vertebra integra.....	86
Figura 36: Confronto della deformazione cerchiante sulla parete corticale esterna centrale anteriore tra la vertebra L3_3961 con lesione in posizione Sup_A e la vertebra integra.....	87

## Indice tabelle

Tabella 1: Nella tabella vengono mostrate le equazioni di regressione di ciascun gruppo e di tutti i campioni insieme. Le equazioni esprimono la pash in funzione della $\rho$ QCT.....	32
Tabella 2: Tabella sommario di tutti gli elementi e score che costituiscono il SINS [4].....	36
Tabella 3: Proprietà del materiale della metastasi.....	58
Tabella 4: Variabili di volume della lesione. Nella tabella vengono vengono indicate le dimensioni della lesione ellissoidale costruita per entrambe le vertebre. Vengono indicati anche i valori del volume del corpo vertebrale, della metastasi e il volume percentuale occupato dalla metastasi.....	61
Tabella 5: Condizioni di carico per la vertebra L3_75 .....	69
Tabella 6: Condizioni di carico per la vertebra L3_3961 .....	69
Tabella 7: $\Delta$ max per la vertebra L3_75 calcolati per lo spostamento dell'endplate superiore.....	73
Tabella 8: $\Delta$ max% per la vertebra L3_75 calcolati per lo spostamento dell'endplate superiore.....	73
Tabella 9: $\Delta$ max per la vertebra L3_3961 calcolati per lo spostamento dell'endplate superiore.....	73
Tabella 10: $\Delta$ max% per la vertebra L3_3961 calcolati per lo spostamento dell'endplate superiore.....	73
Tabella 11: Media percentuale per lo spostamento dell'endplate superiore .....	73
Tabella 12: Media totale per lo spostamento dell'endplate superiore.....	74
Tabella 13: $\Delta$ max per la vertebra L3_75 calcolati per la deformazione dell'endplate superiore.....	75
Tabella 14: $\Delta$ max% per la vertebra L3_75 calcolati per la deformazione dell'endplate superiore.....	75
Tabella 15: $\Delta$ max per la vertebra L3_3961 calcolati per la deformazione dell'endplate superiore.....	75
Tabella 16: $\Delta$ max% per la vertebra L3_3961 calcolati per la deformazione dell'endplate superiore.....	76

Tabella 17: Media percentuale per la deformazione dell'endplate superiore .....	76
Tabella 18: Media totale per la deformazione dell'endplate superiore.....	76
Tabella 19: $\Delta_{max}$ per la vertebra L3_75 calcolati per la deformazione sulla parete corticale esterna.....	77
Tabella 20: $\Delta_{max}\%$ per la vertebra L3_75 calcolati per la deformazione sulla parete corticale esterna.....	78
Tabella 21: $\Delta_{max}$ per la vertebra L3_3961 calcolati per la deformazione sulla parete corticale esterna.....	78
Tabella 22: $\Delta_{max}\%$ per la vertebra L3_3961 calcolati per la deformazione sulla parete corticale esterna.....	78
Tabella 23: Media percentuale calcolata per la deformazione della parete corticale esterna .....	78
Tabella 24: Media totale calcolata per la deformazione della parete corticale esterna .....	78
Tabella 25: $\Delta_{max}$ per la vertebra L3_75 calcolati per la deformazione assiale all'interno della vertebra .....	80
Tabella 26: $\Delta_{max}\%$ per la vertebra L3_75 calcolati per la deformazione assiale all'interno della vertebra .....	80
Tabella 27: $\Delta_{max}$ per la vertebra L3_3961 calcolati per la deformazione assiale all'interno della vertebra .....	80
Tabella 28: $\Delta_{max}\%$ per la vertebra L3_3961 calcolati per la deformazione assiale all'interno della vertebra .....	80
Tabella 29: Media percentuale calcolata per la deformazione assiale all'interno della vertebra.....	80
Tabella 30: Media totale calcolata per la deformazione assiale all'interno della vertebra.....	81
Tabella 31: $\Delta_{max}$ per la vertebra L3_75 calcolati per la terza deformazione principale sulla parete corticale esterna .....	82
Tabella 32: $\Delta_{max}\%$ per la vertebra L3_75 calcolati per la terza deformazione principale sulla parete corticale esterna .....	82
Tabella 33: $\Delta_{max}$ per la vertebra L3_3961 calcolati per la terza deformazione principale sulla parete corticale esterna .....	82

Tabella 34: $\Delta_{max}\%$ per la vertebra L3_3961 calcolati per la terza deformazione principale sulla parete corticale esterna .....	83
Tabella 35: Media percentuale calcolata per la terza deformazione principale sulla parete corticale esterna.....	83
Tabella 36: Media totale calcolata per la terza deformazione principale sulla parete corticale esterna.....	83
Tabella 37: $\Delta_{max}$ per la vertebra L3_75 calcolati per la deformazione cerchiante sulla parete corticale esterna .....	84
Tabella 38: $\Delta_{ma}\%x$ per la vertebra L3_75 calcolati per la deformazione cerchiante sulla parete corticale esterna .....	85
Tabella 39: $\Delta_{max}$ per la vertebra L3_3961 calcolati per la deformazione cerchiante sulla parete corticale esterna .....	85
Tabella 40: $\Delta_{max}\%$ per la vertebra L3_3961 calcolati per la deformazione cerchiante sulla parete corticale esterna.....	85
Tabella 41: Media percentuale calcolata per la deformazione cerchiante sulla parete corticale esterna.....	85
Tabella 42: Media totale calcolata per la deformazione cerchiante sulla parete corticale esterna.....	86

# Appendice

Vengono riportate, come materiale aggiuntivo e consultabile, tutte le immagini ricavate nel lavoro di tesi per ciascun modello.

Leggenda:

Immagine 1: Spostamento sull'endplate superiore

Immagine 2: Deformazione sull'endplate superiore

Immagine 3: Deformazione assiale all'interno della vertebra senza la lesione

Immagine 4: Deformazione assiale sulla parete corticale esterna frontale

Immagine 5: Deformazione assiale sulla parete corticale esterna laterale sinistra

Immagine 6: Deformazione assiale sulla parete corticale esterna laterale destra

Immagine 7: Deformazione assiale sulla parete corticale esterna posteriore

Immagine 8: Terza deformazione principale sulla parete corticale esterna posteriore

Immagine 9: Terza deformazione principale sulla parete corticale esterna frontale

Immagine 10: Terza deformazione principale sulla parete corticale esterna laterale sinistra

Immagine 11: Terza deformazione principale sulla parete corticale esterna laterale destra

Immagine 12: Terza deformazione principale sulla parete corticale esterna posteriore

Immagine 13: Deformazione cerchiante sulla parete corticale esterna frontale

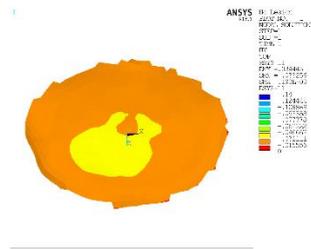
Immagine 14: Deformazione cerchiante sulla parete corticale esterna laterale sinistra

Immagine 15: Deformazione cerchiante sulla parete corticale esterna laterale destra

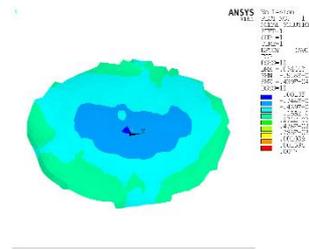
Immagine 16: Deformazione cerchiante sulla parete corticale esterna posteriore

# Vertebra L3\_75 senza lesione

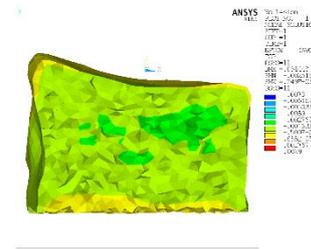
(1)



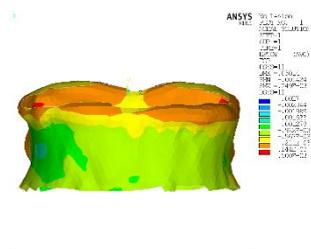
(2)



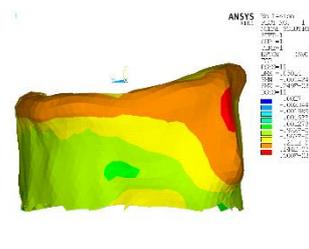
(3)



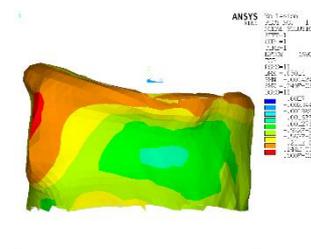
(4)



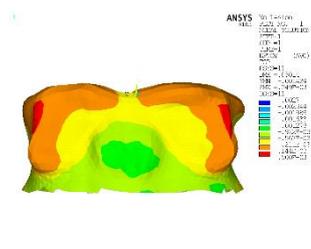
(5)



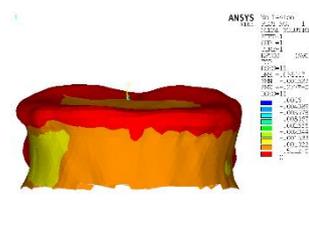
(6)



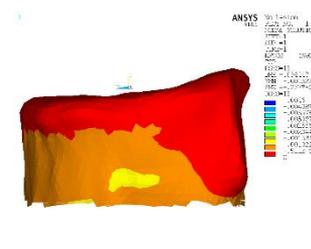
(7)



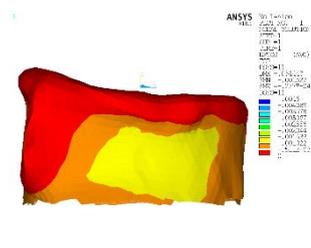
(8)



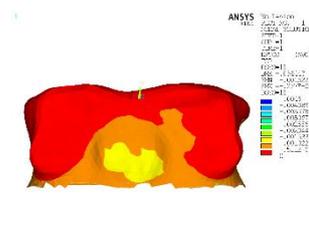
(9)



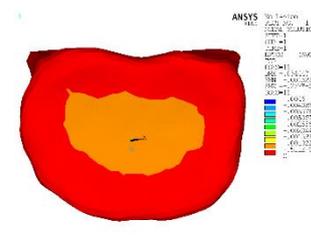
(10)



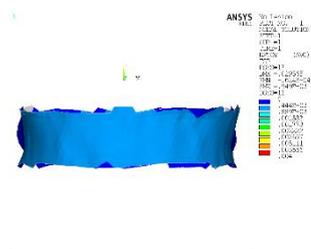
(12)



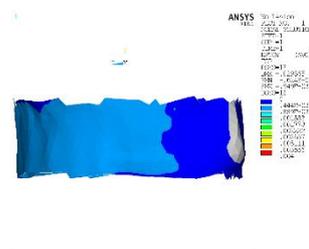
(12)



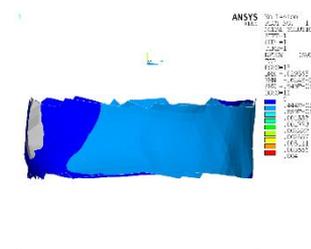
(13)



(14)

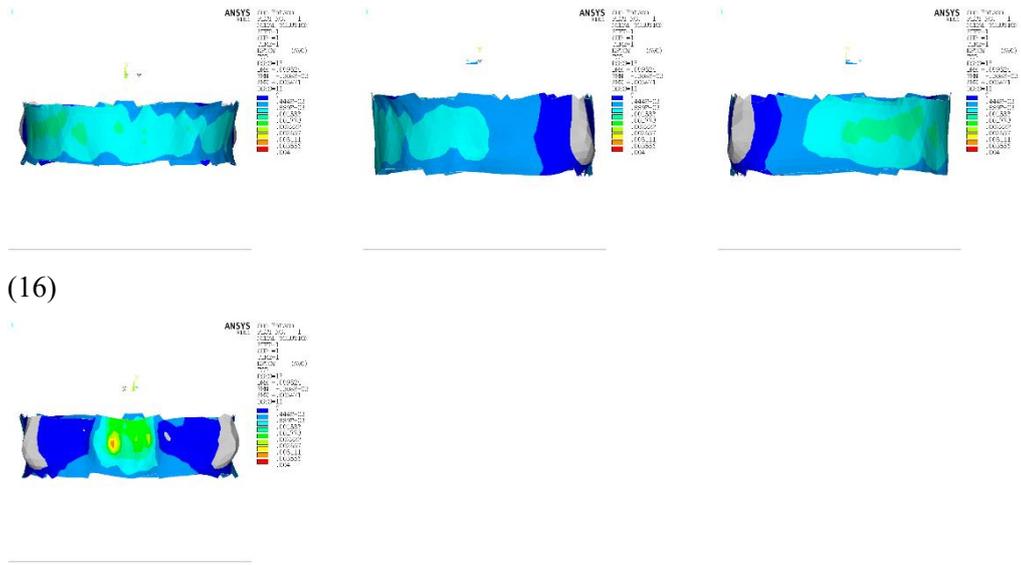


(15)

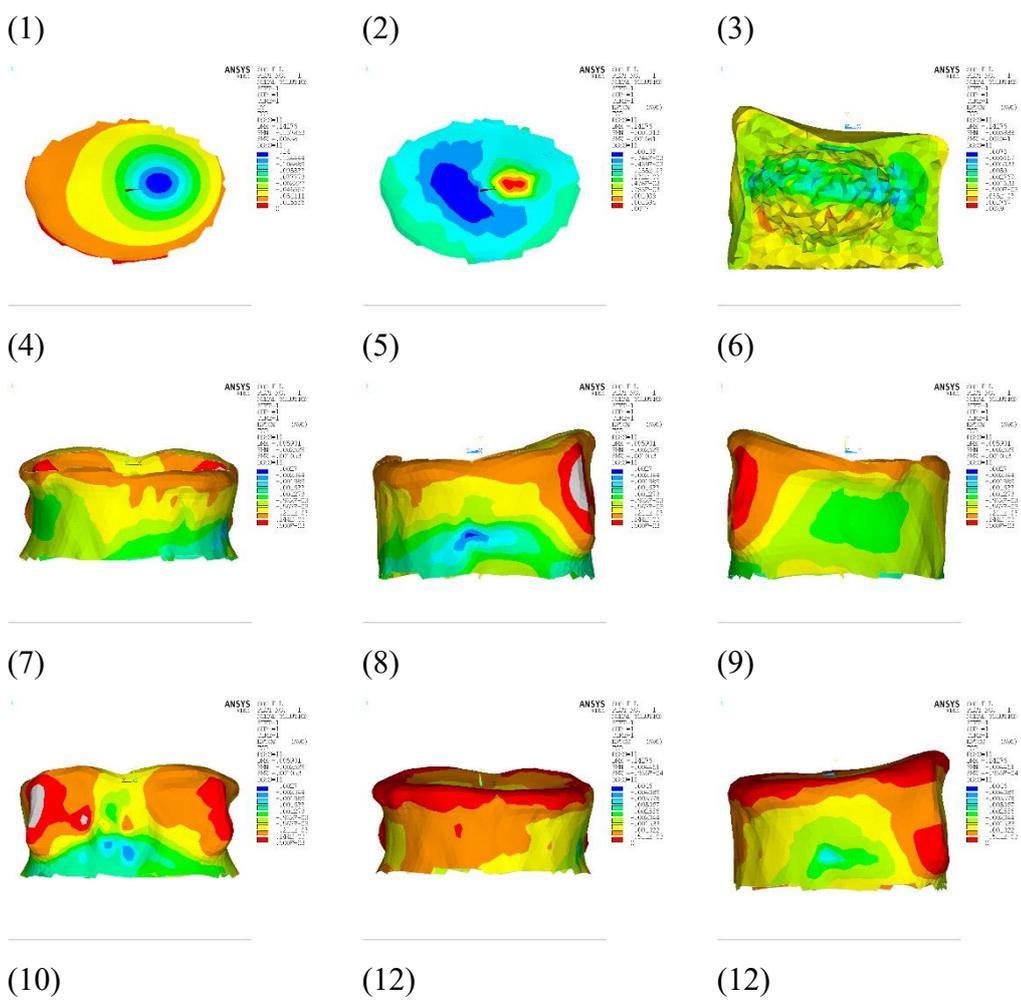


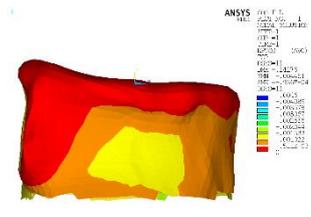
(16)



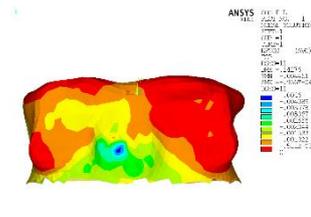


**Vertebra L3\_75 lesione in Sup\_P\_L**

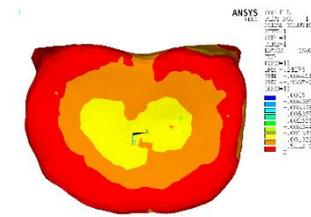




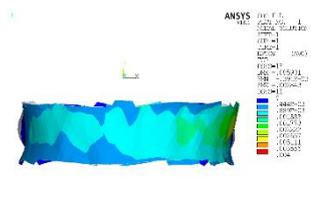
(13)



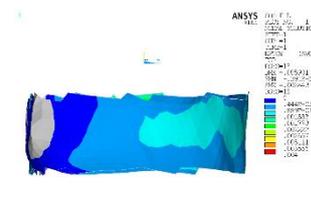
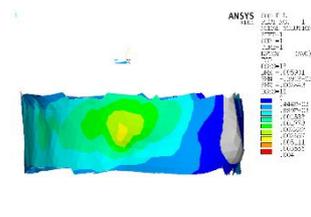
(14)



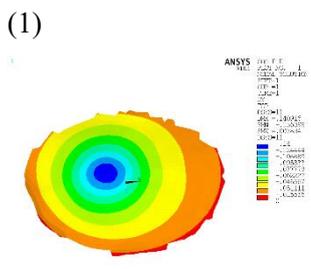
(15)



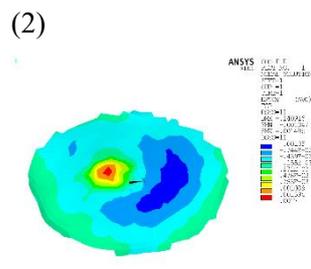
(16)



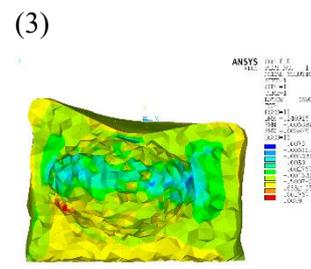
**Vertebra L3\_75 lesione in Sup\_P\_R**



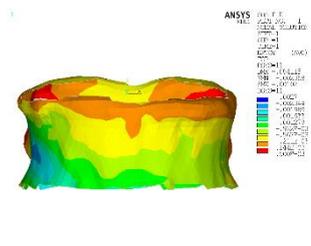
(1)



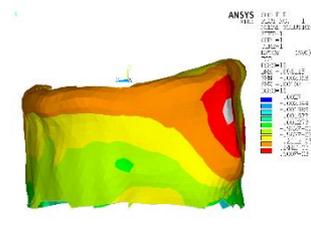
(2)



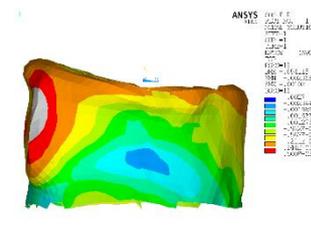
(3)



(4)



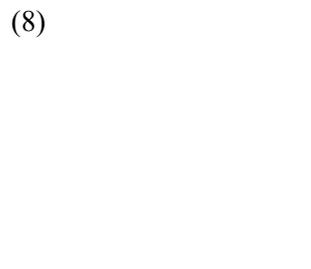
(5)



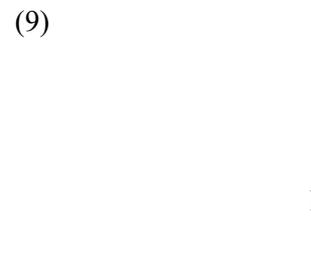
(6)



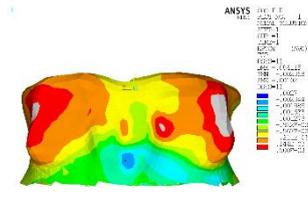
(7)



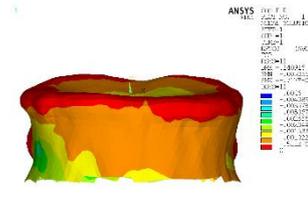
(8)



(9)



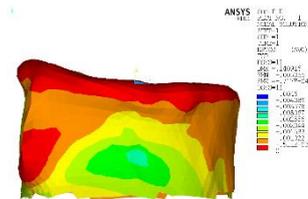
(10)



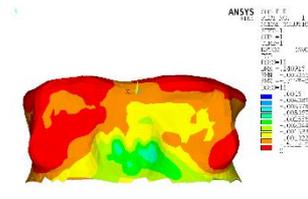
(12)



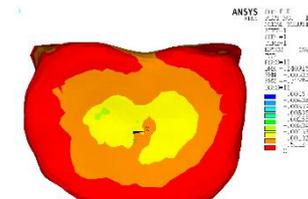
(12)



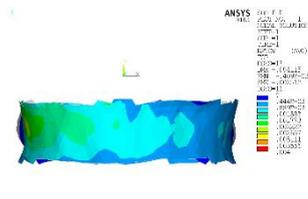
(13)



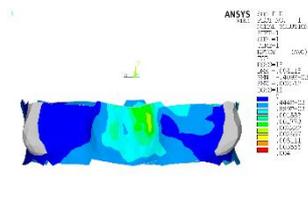
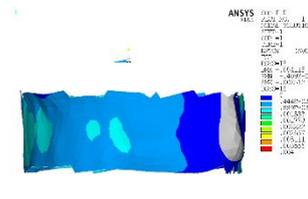
(14)



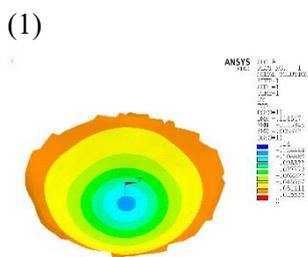
(15)



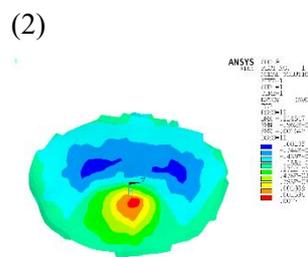
(16)



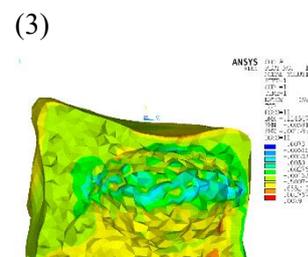
**Vertebra L3\_75 lesione in Sup\_A**



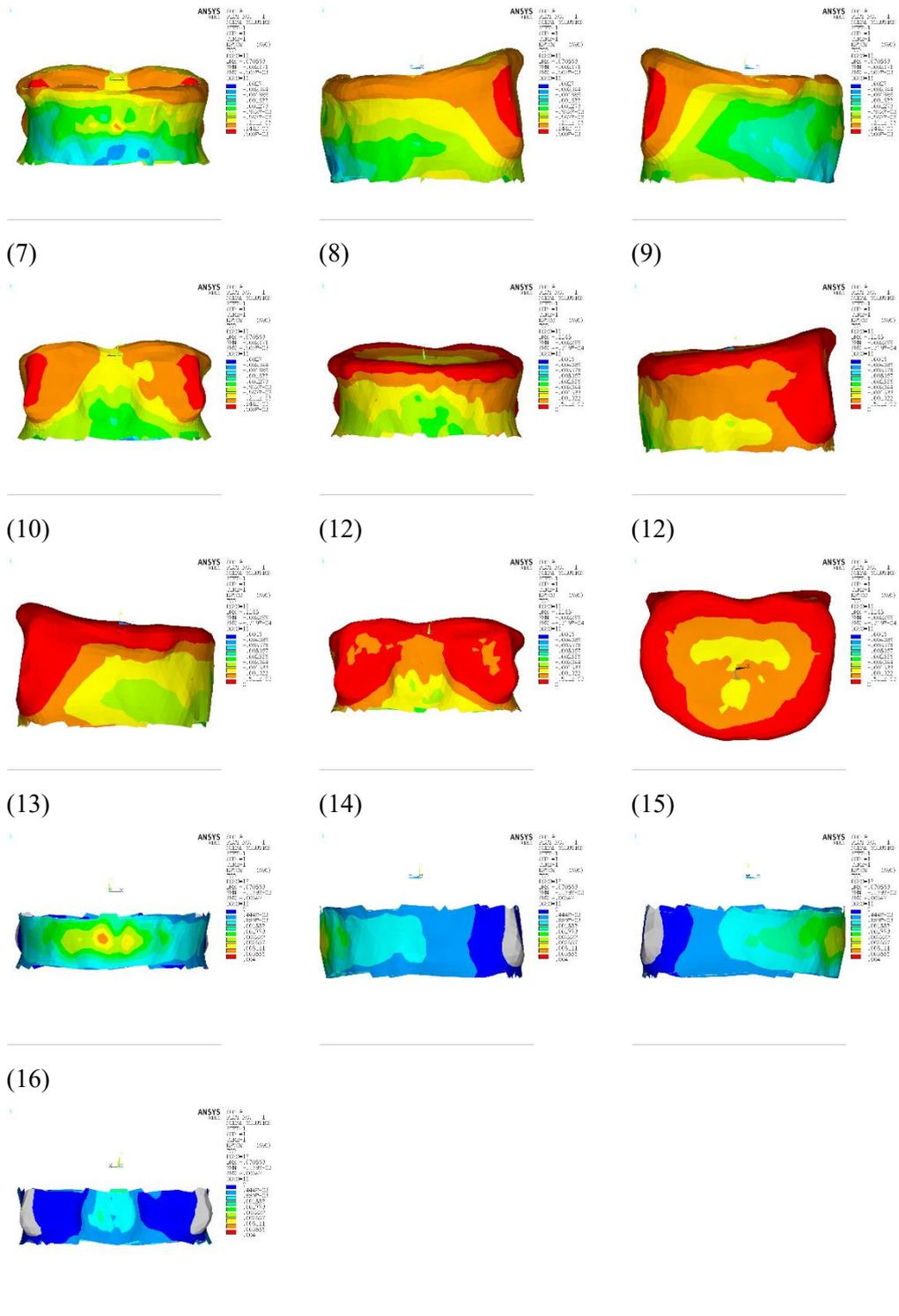
(4)



(5)



(6)

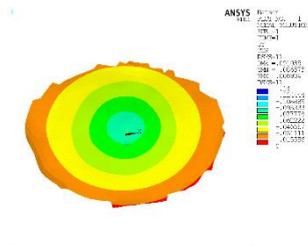


Vertebra L3\_75 lesione in Batson

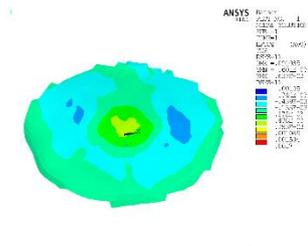
(1)

(2)

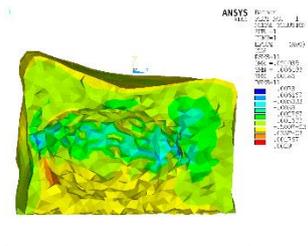
(3)



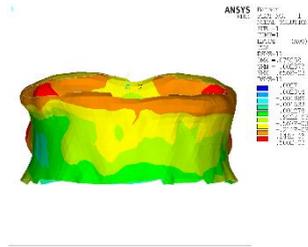
(4)



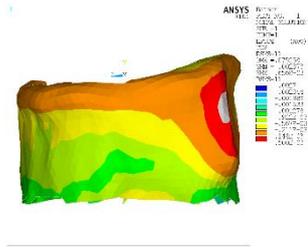
(5)



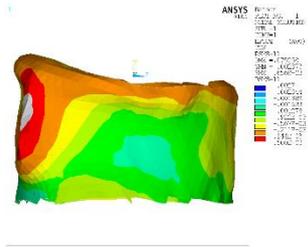
(6)



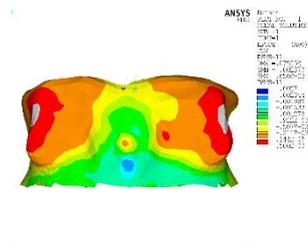
(7)



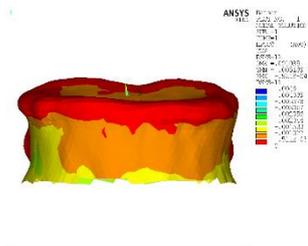
(8)



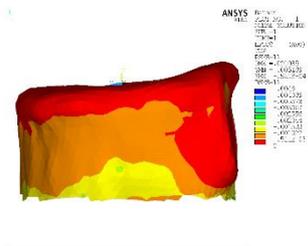
(9)



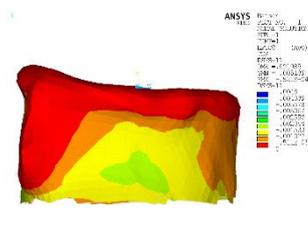
(10)



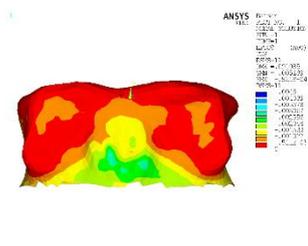
(11)



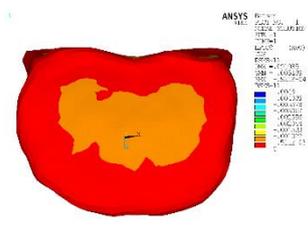
(12)



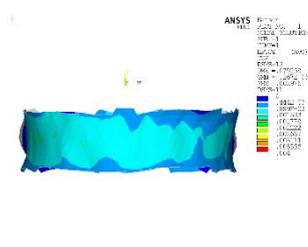
(13)



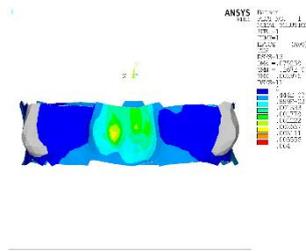
(14)



(15)

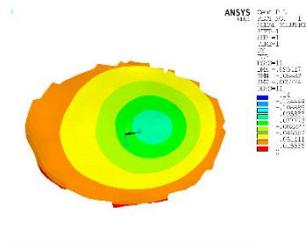


(16)

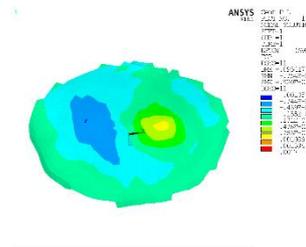


Vertebra L3\_75 lesione in Cent\_P\_L

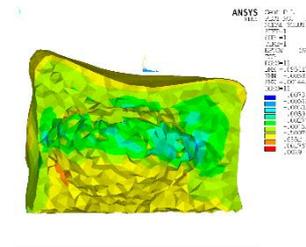
(1)



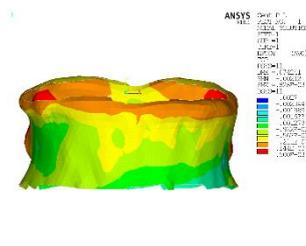
(2)



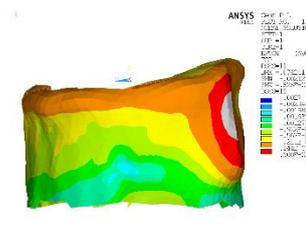
(3)



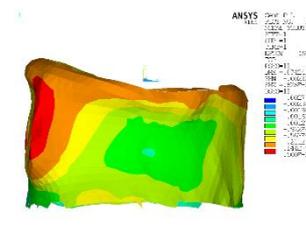
(4)



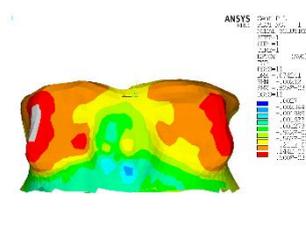
(5)



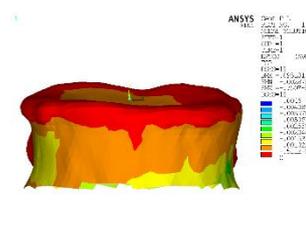
(6)



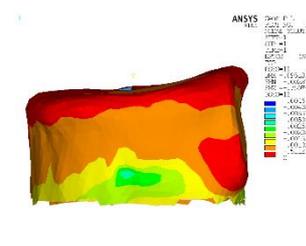
(7)



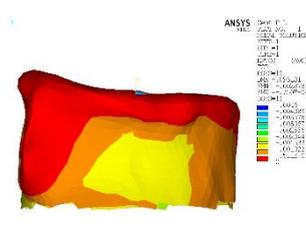
(8)



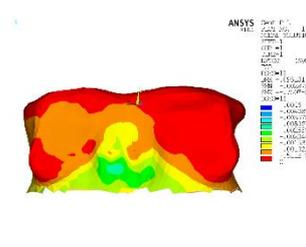
(9)



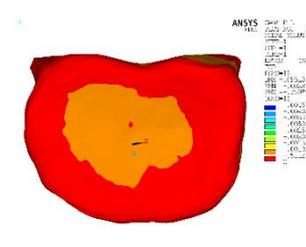
(10)



(12)



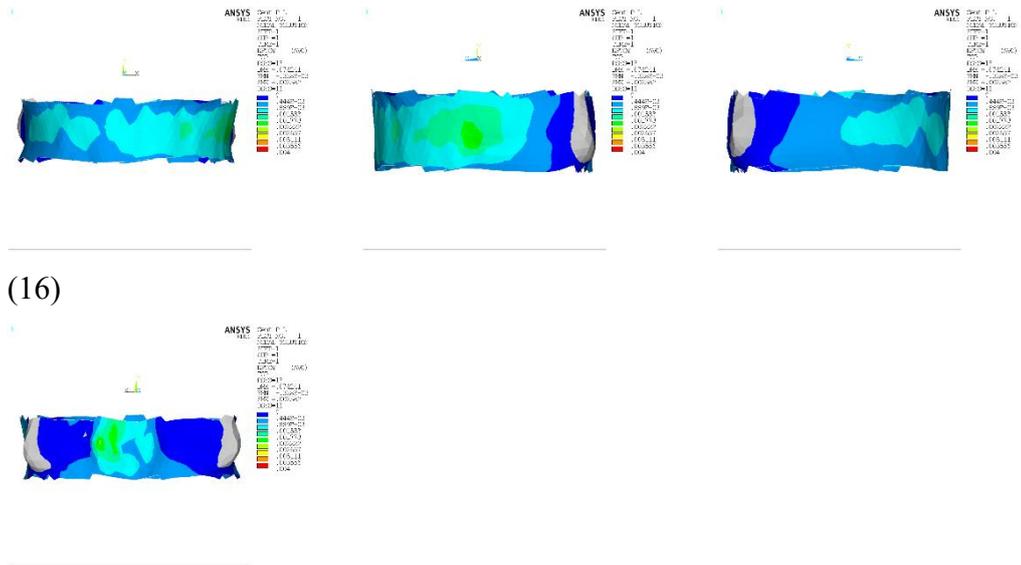
(12)



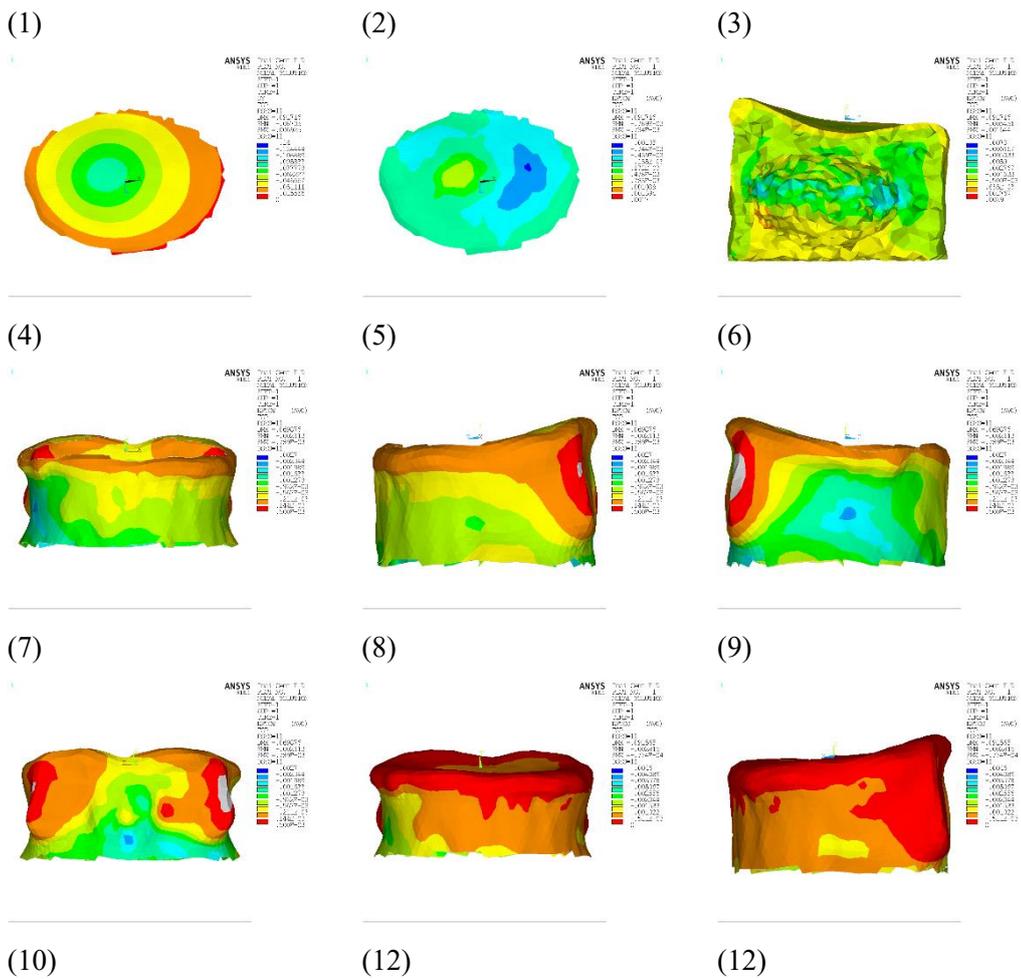
(13)

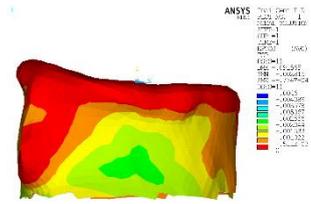
(14)

(15)

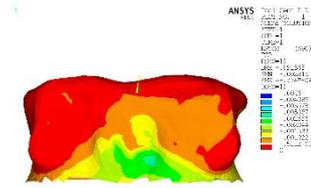


**Vertebra L3\_75 lesione in Cent\_P\_R**

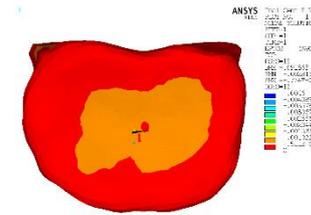




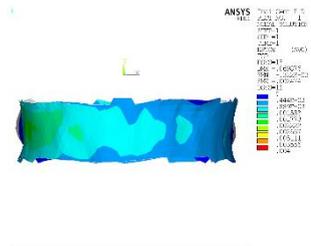
(13)



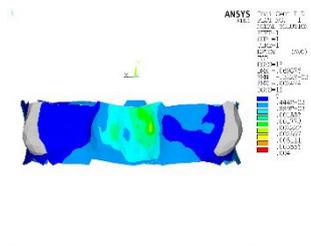
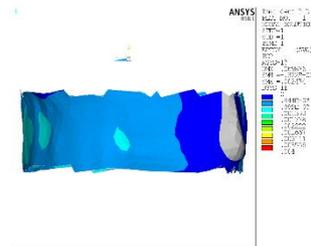
(14)



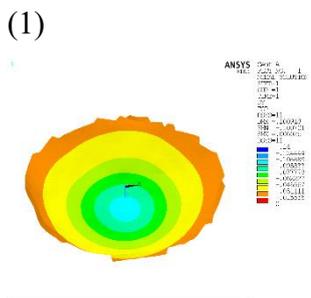
(15)



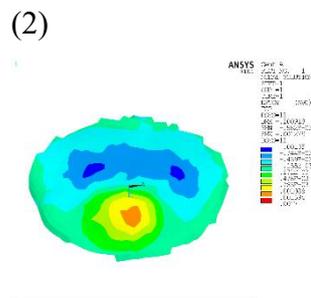
(16)



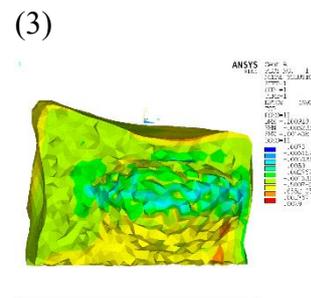
**Vertebra L3\_75 lesione in Cent\_A**



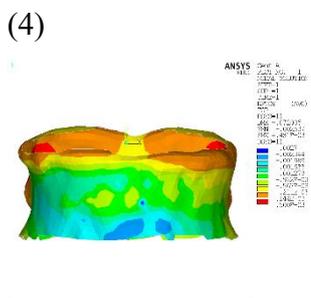
(1)



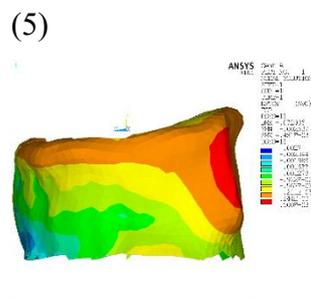
(2)



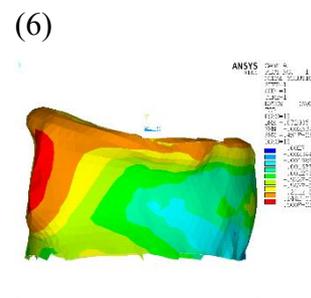
(3)



(4)



(5)



(6)



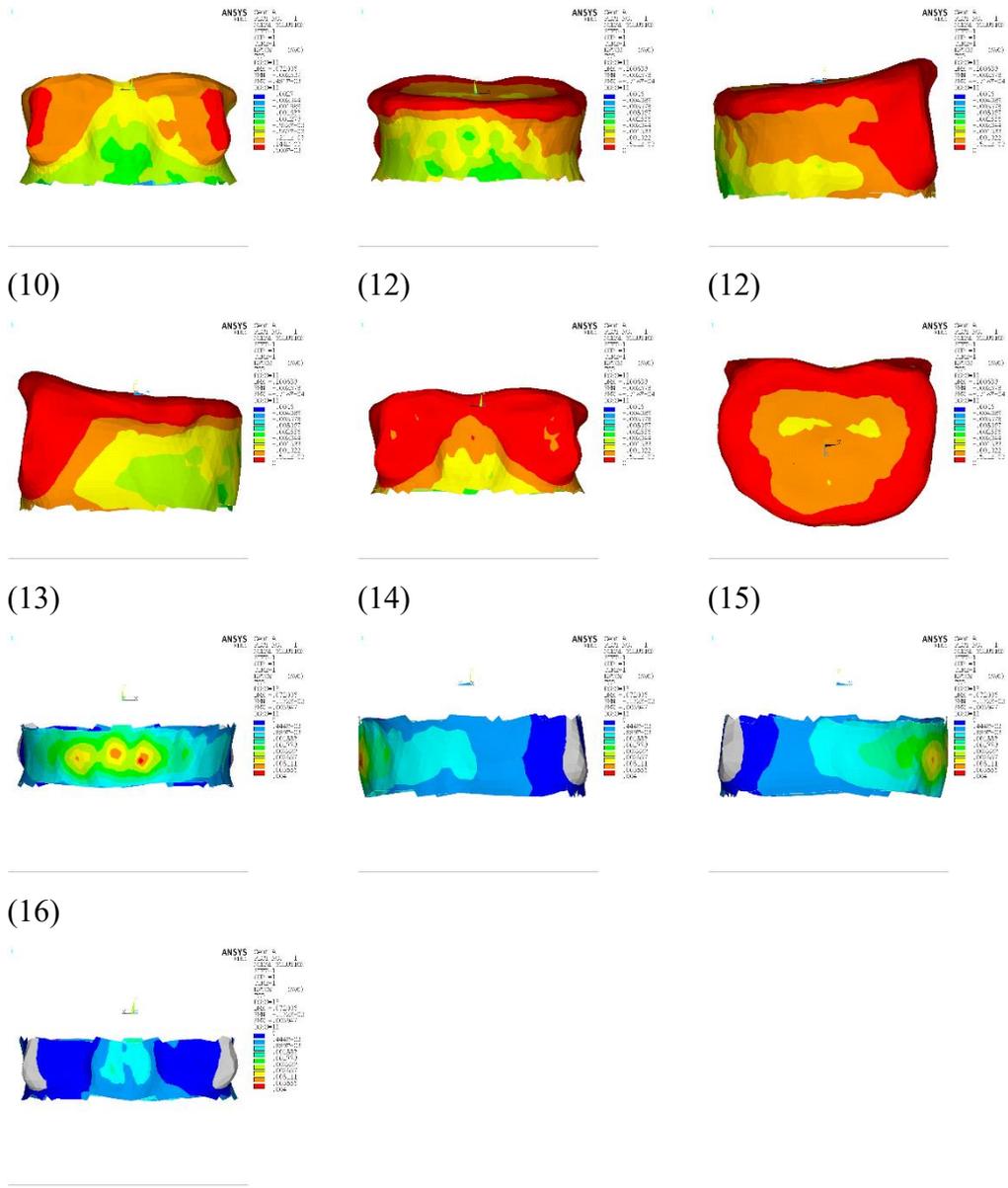
(7)



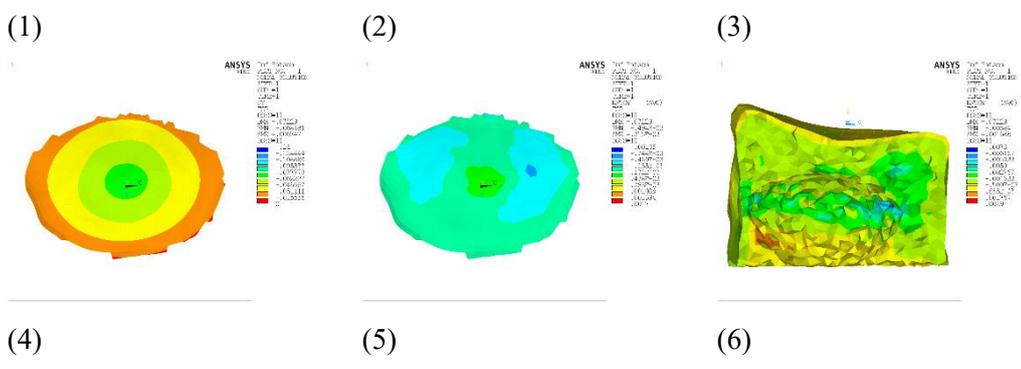
(8)

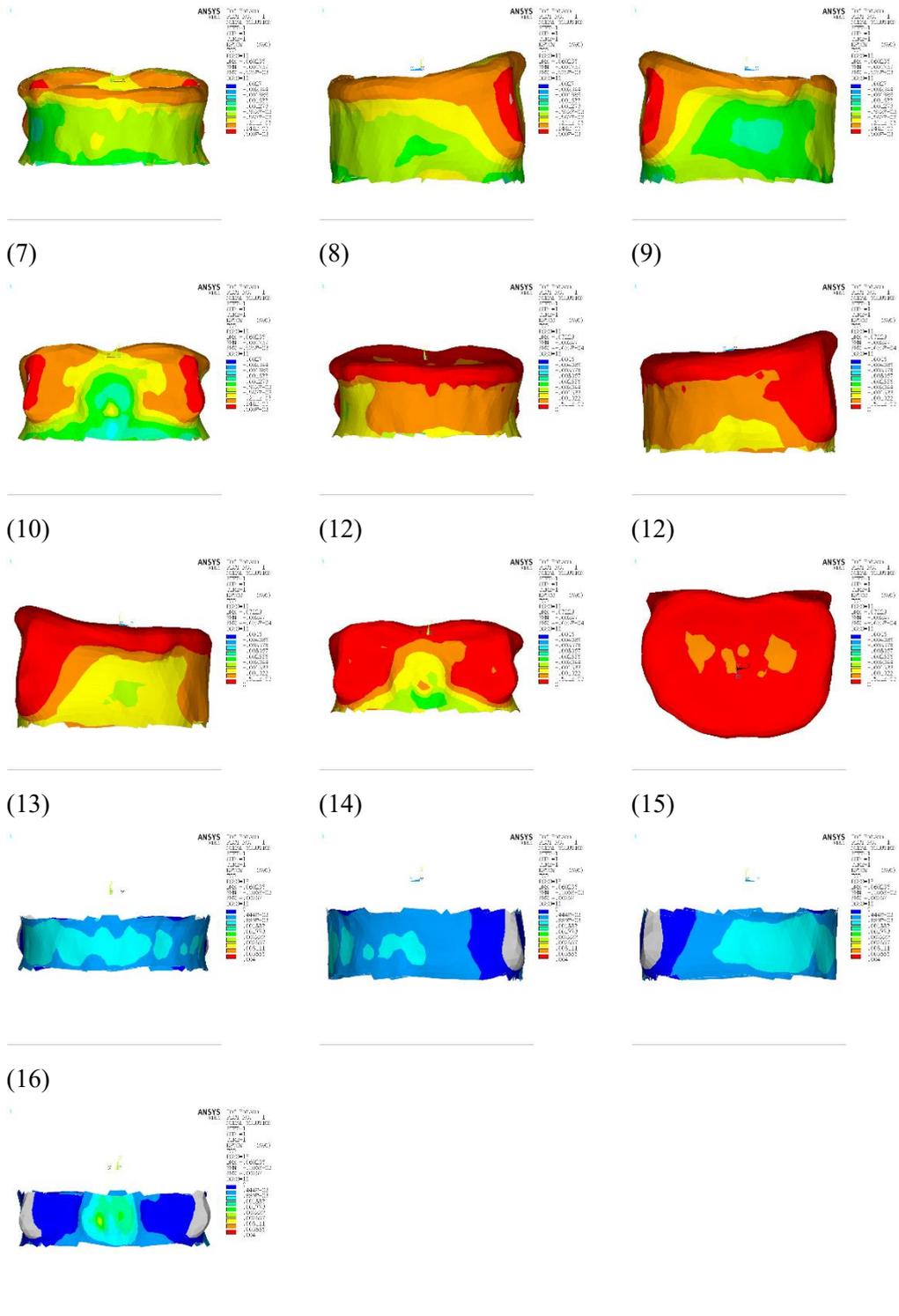


(9)



**Vertebra L3\_75 lesione in Inf\_Batson**



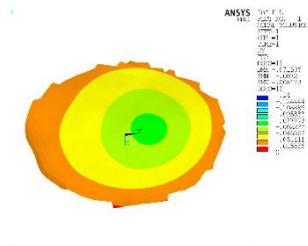


**Vertebra L3\_75 lesione in Inf\_P\_L**

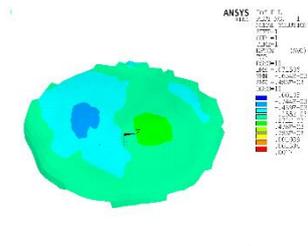
(1)

(2)

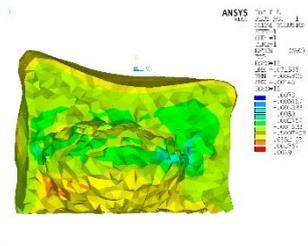
(3)



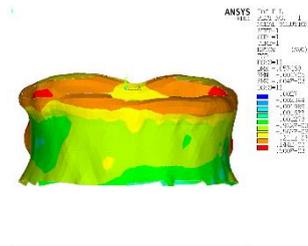
(4)



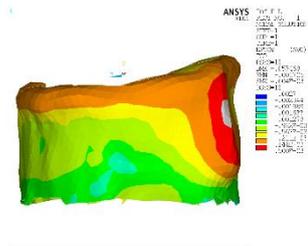
(5)



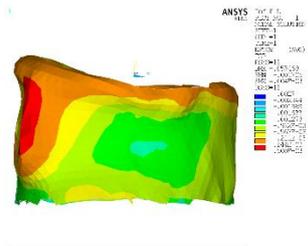
(6)



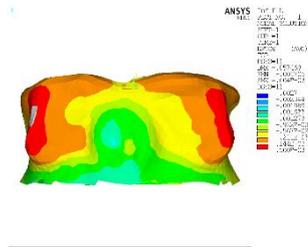
(7)



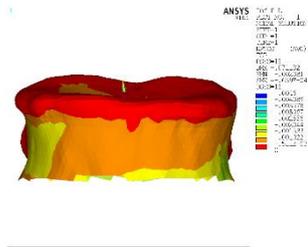
(8)



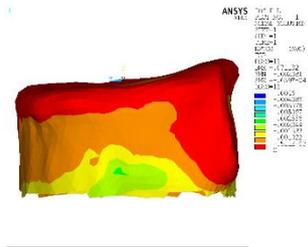
(9)



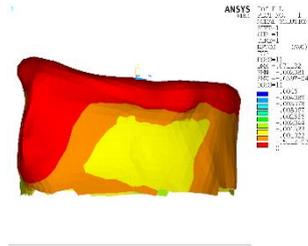
(10)



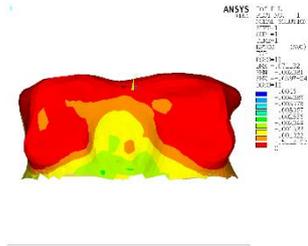
(12)



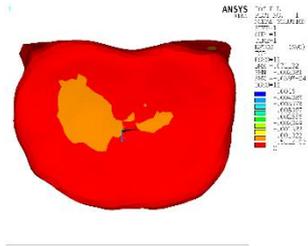
(12)



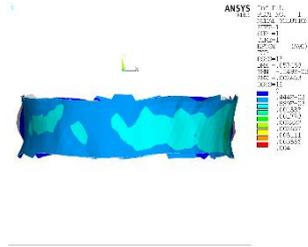
(13)



(14)

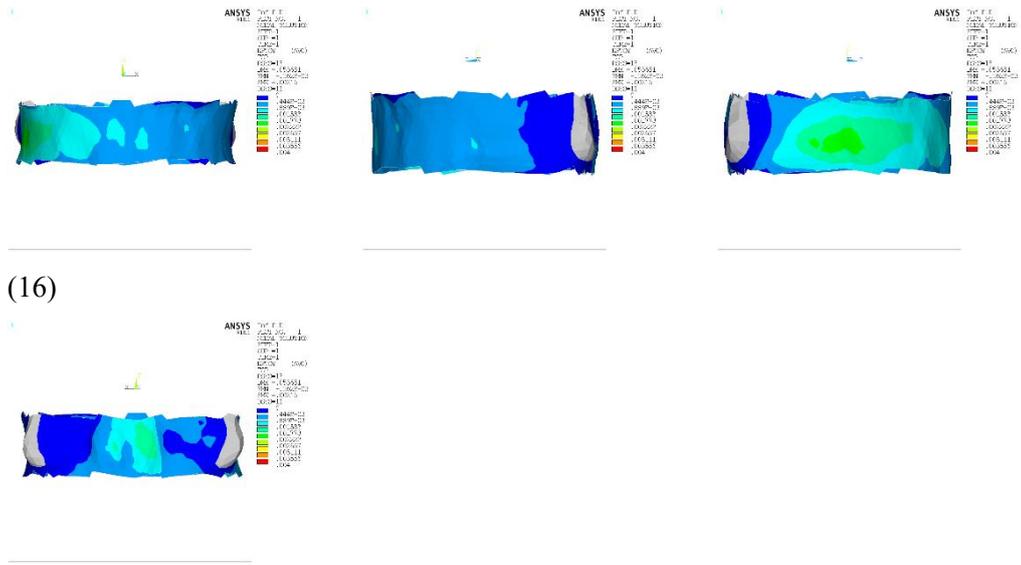


(15)

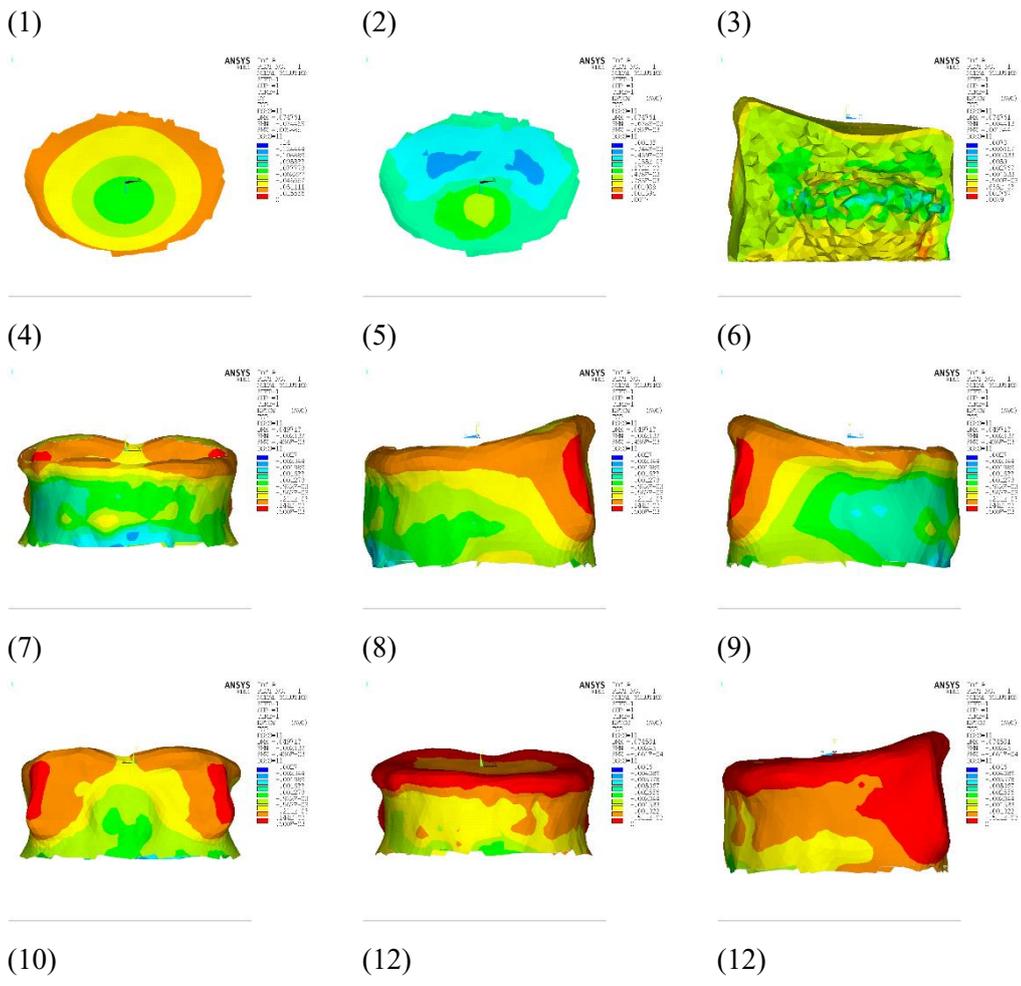


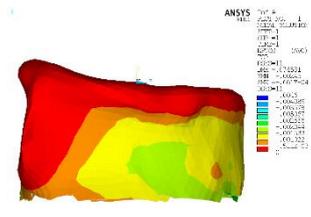
(16)



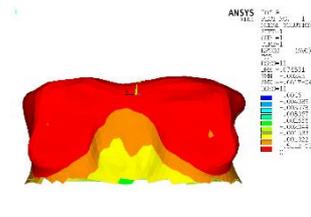


**Vertebra L3\_75 lesione in Inf\_A**

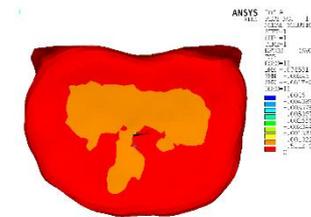




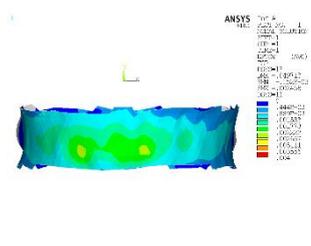
(13)



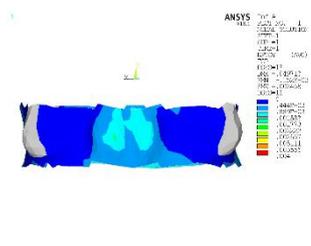
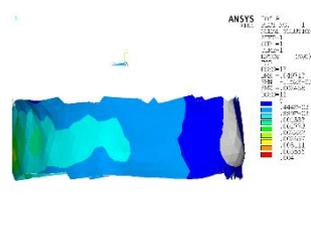
(14)



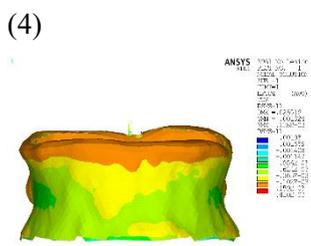
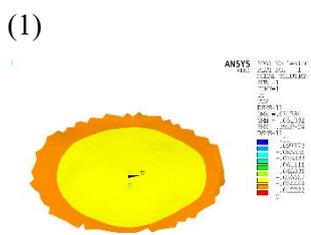
(15)



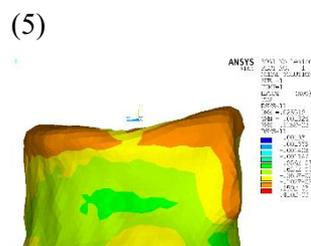
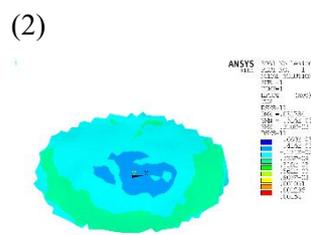
(16)



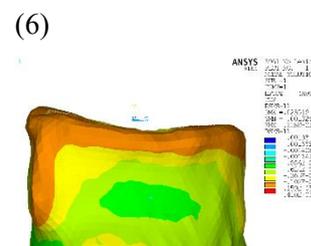
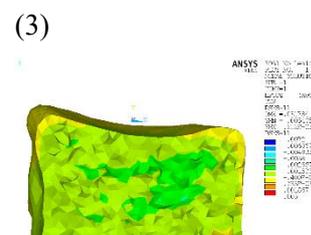
**Vertebra L3\_3961 senza lesione**



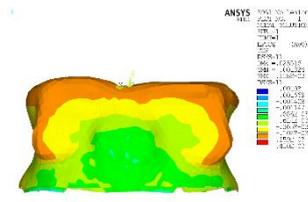
(7)



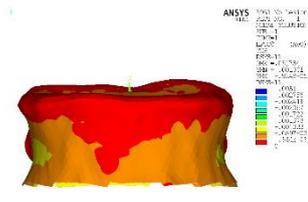
(8)



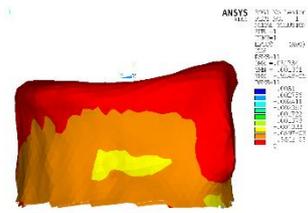
(9)



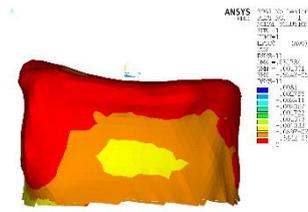
(10)



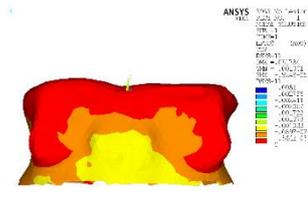
(11)



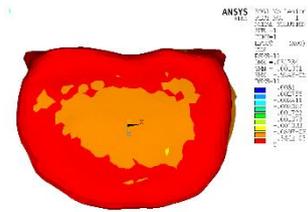
(12)



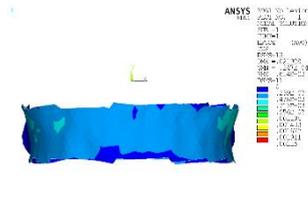
(13)



(14)

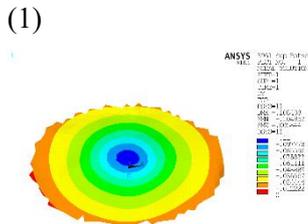


(15)

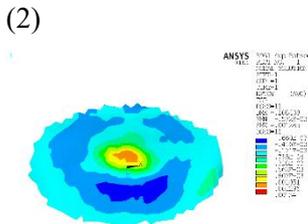


(16)

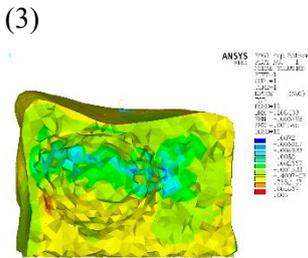
**Vertebra L3\_3961 lesione in Sup\_Batson**



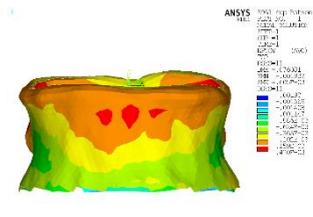
(4)



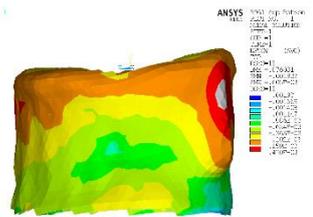
(5)



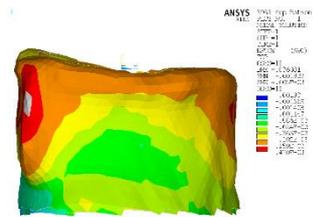
(6)



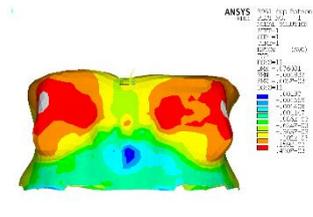
(7)



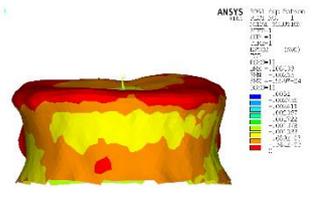
(8)



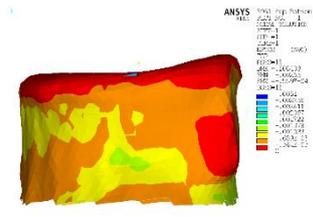
(9)



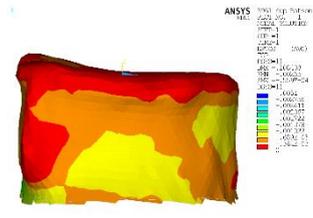
(10)



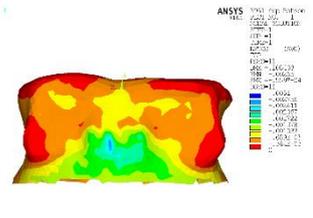
(11)



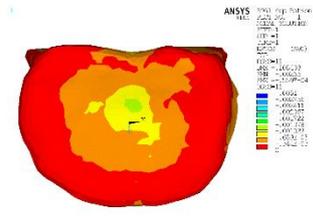
(12)



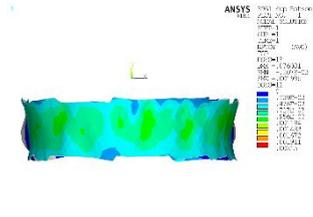
(13)



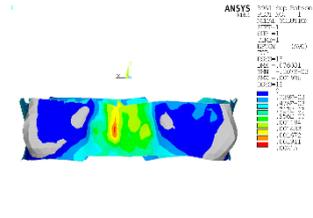
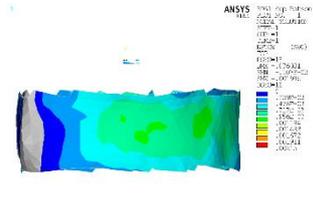
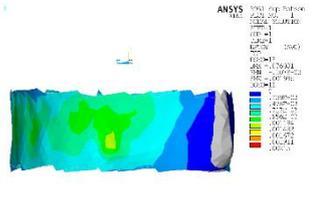
(14)



(15)



(16)

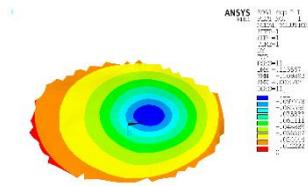


**Vertebra L3\_3961 lesione in Sup\_P\_L**

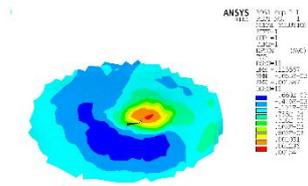
(1)

(2)

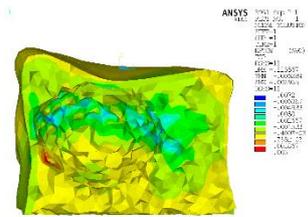
(3)



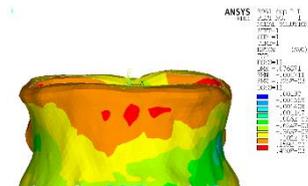
(4)



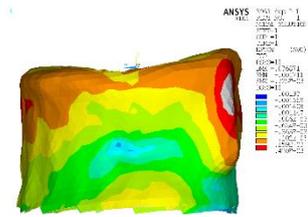
(5)



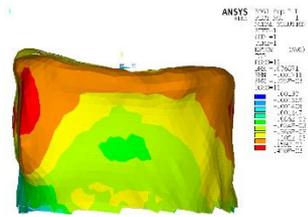
(6)



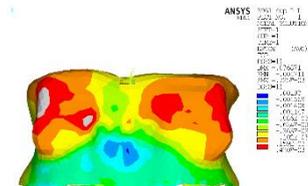
(7)



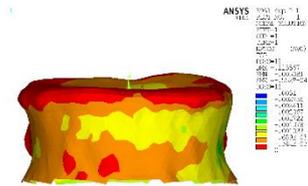
(8)



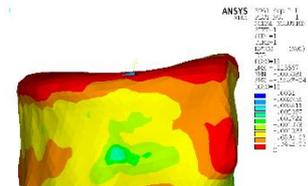
(9)



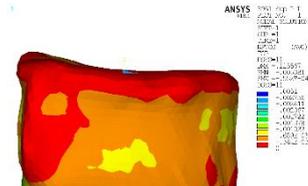
(10)



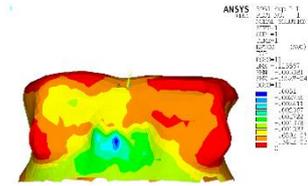
(11)



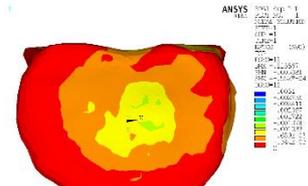
(12)



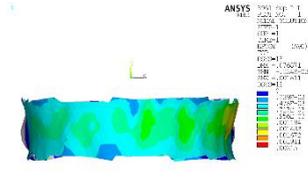
(13)



(14)

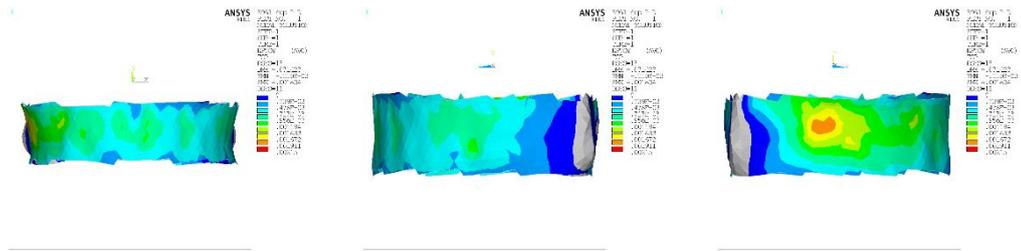


(15)

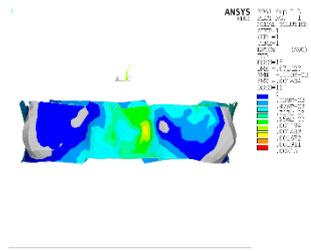


(16)

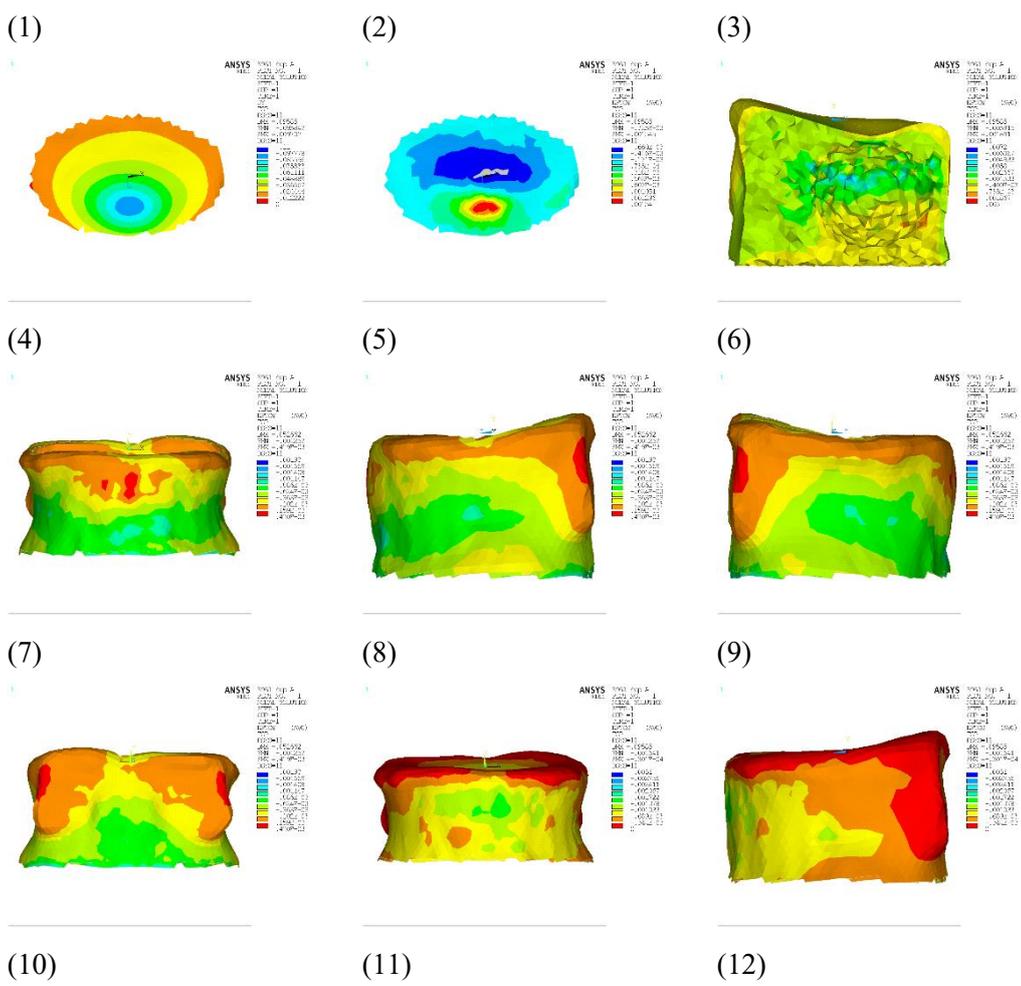


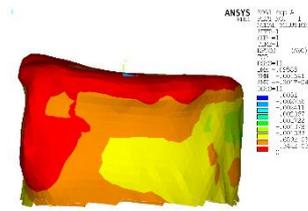


(16)

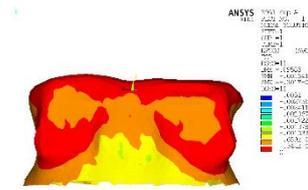


**Vertebra L3\_3961 lesione in Sup\_A**

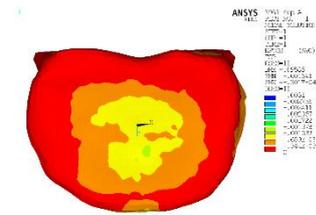




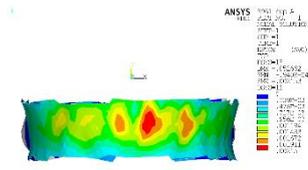
(13)



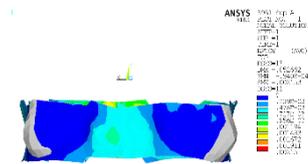
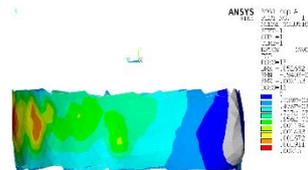
(14)



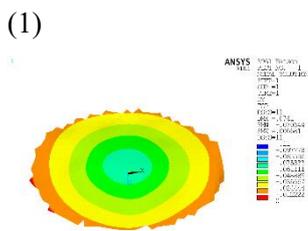
(15)



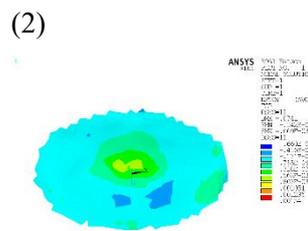
(16)



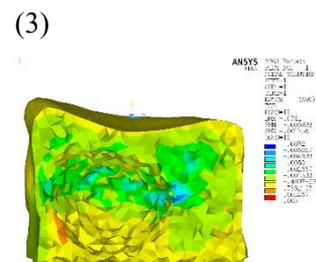
**Vertebra L3\_3961 lesione in Batson**



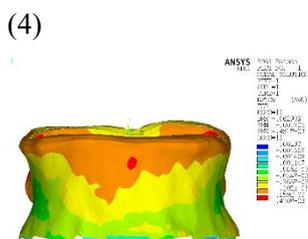
(1)



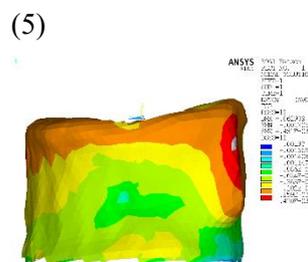
(2)



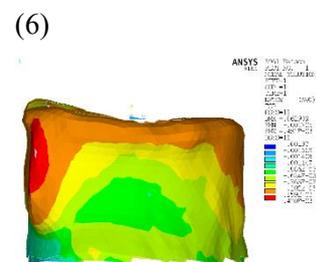
(3)



(4)



(5)

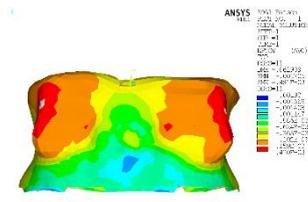


(6)

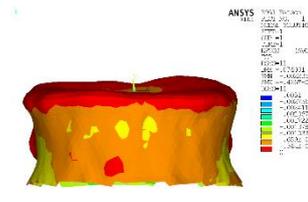
(7)

(8)

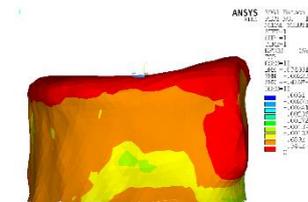
(9)



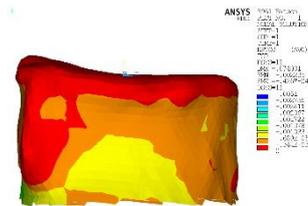
(10)



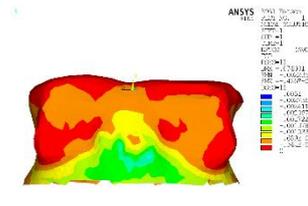
(11)



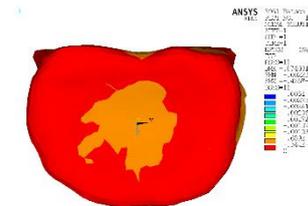
(12)



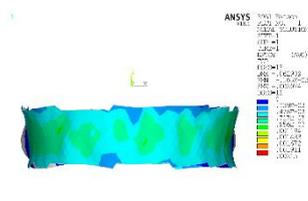
(13)



(14)

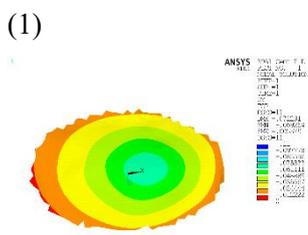


(15)

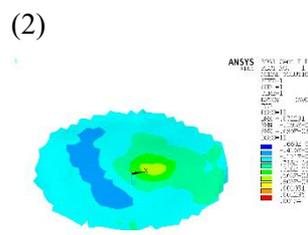


(16)

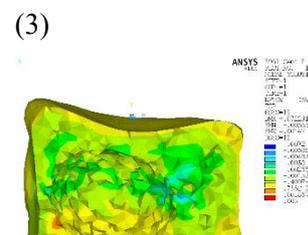
**Vertebra L3\_3961 lesione in Cent\_P\_L**



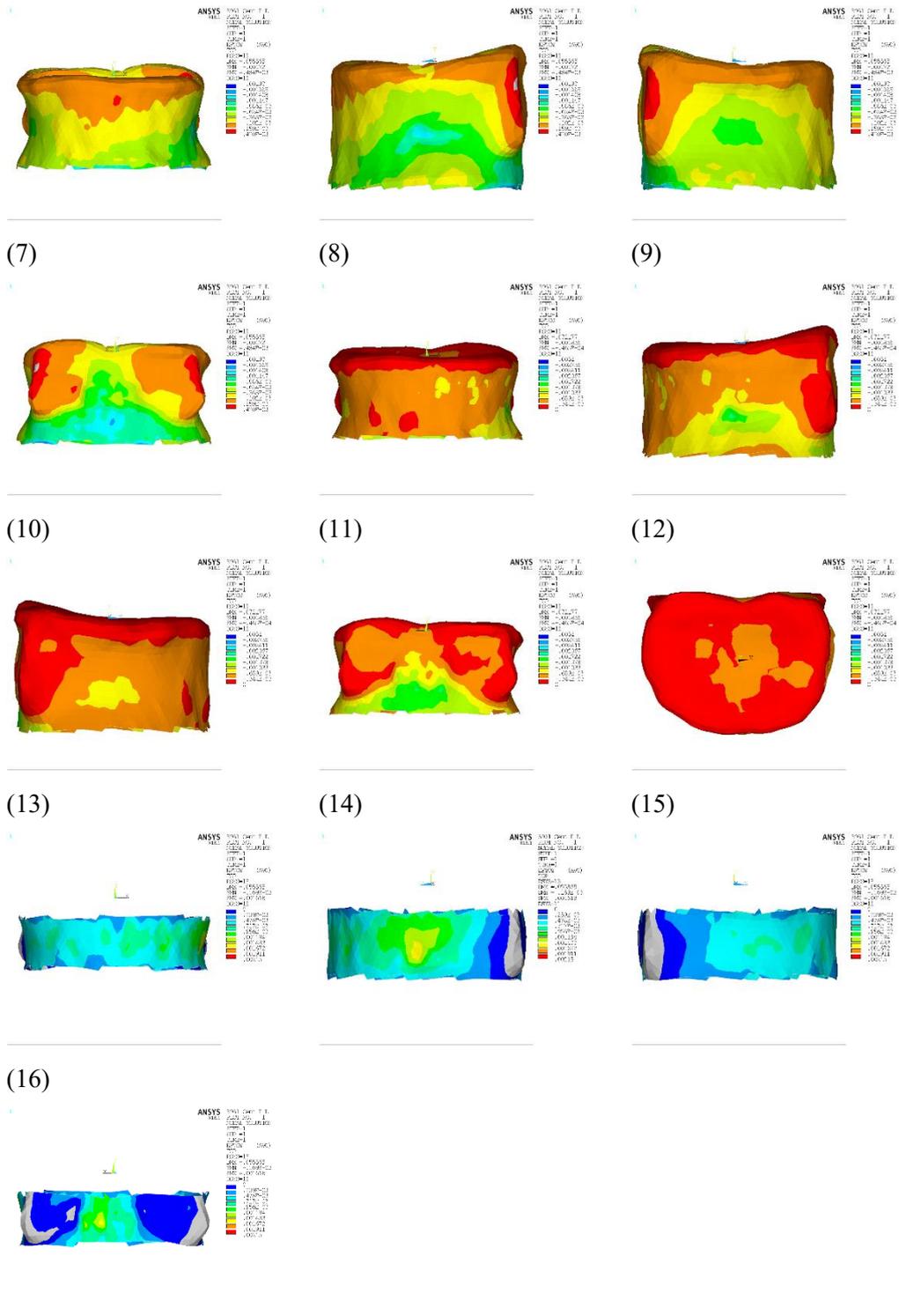
(4)



(5)



(6)

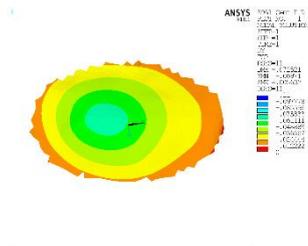


**Vertebra L3\_3961 lesione in Cent\_P\_R**

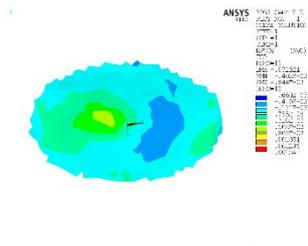
(1)

(2)

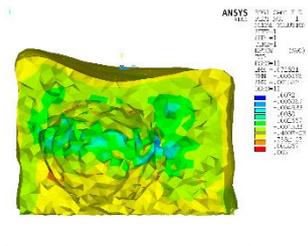
(3)



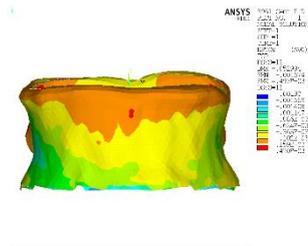
(4)



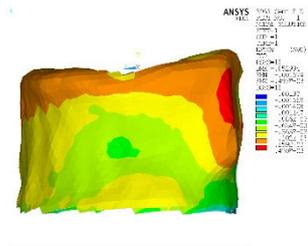
(5)



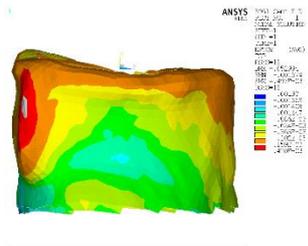
(6)



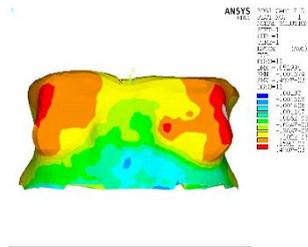
(7)



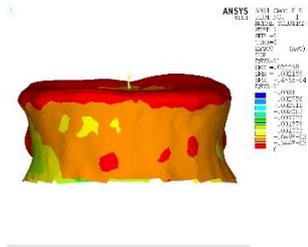
(8)



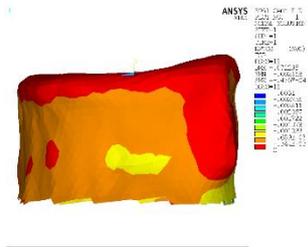
(9)



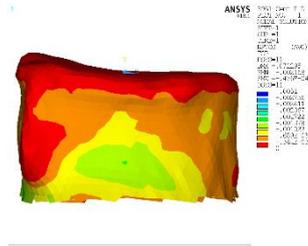
(10)



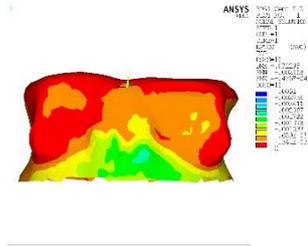
(11)



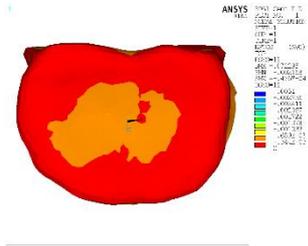
(12)



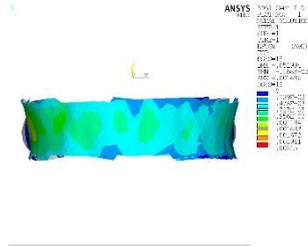
(13)



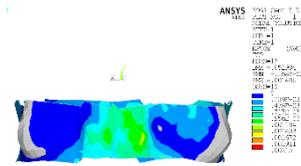
(14)



(15)

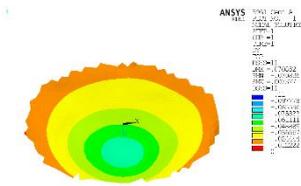


(16)

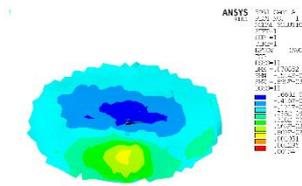


**Vertebra L3\_3961 lesione in Cent\_A**

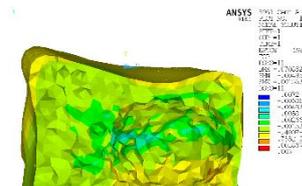
(1)



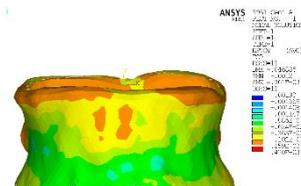
(2)



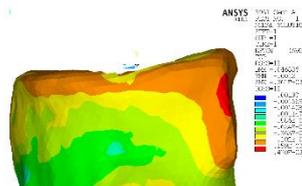
(3)



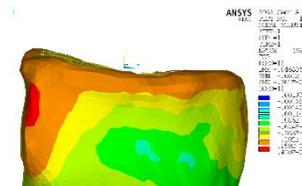
(4)



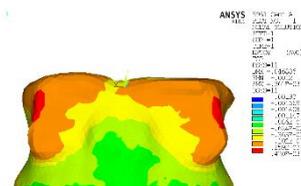
(5)



(6)



(7)



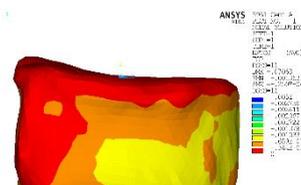
(8)



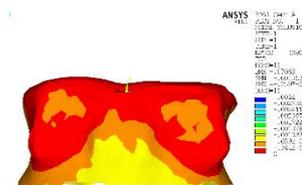
(9)



(10)



(11)



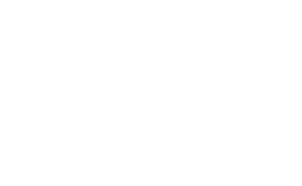
(12)



(13)

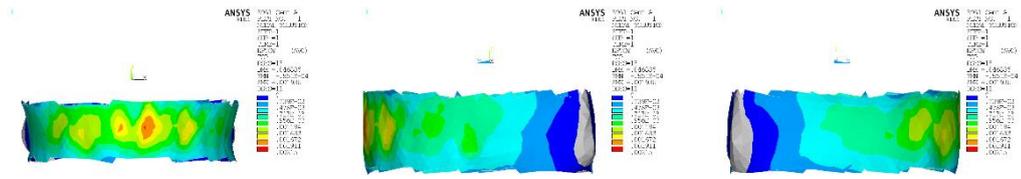


(14)

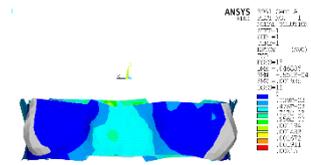


(15)



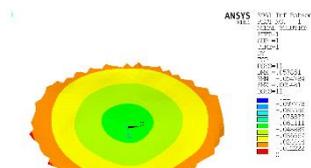


(16)

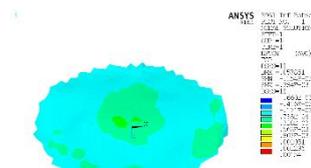


**Vertebra L3\_3961 lesione in Inf\_Batson**

(1)



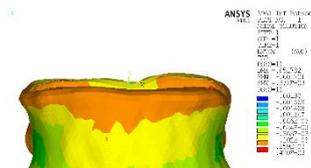
(2)



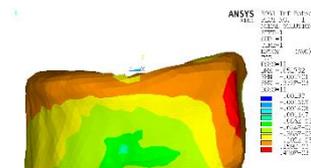
(3)



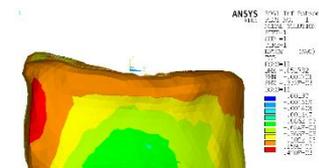
(4)



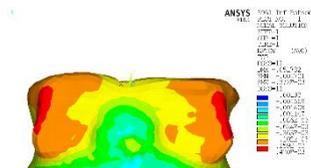
(5)



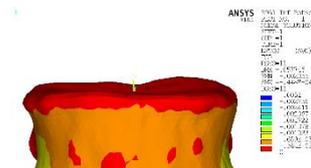
(6)



(7)



(8)



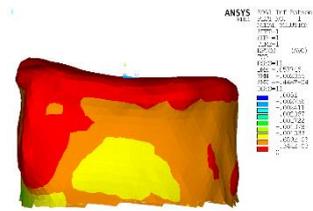
(9)



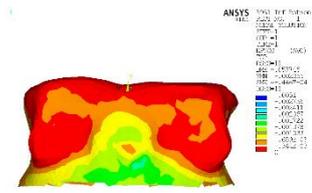
(10)

(11)

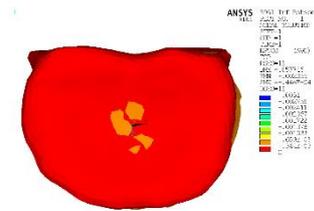
(12)



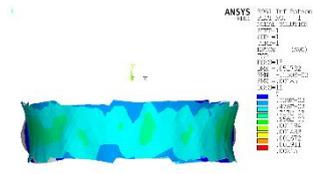
(13)



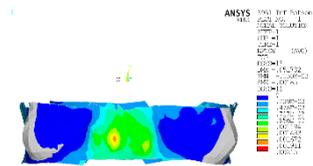
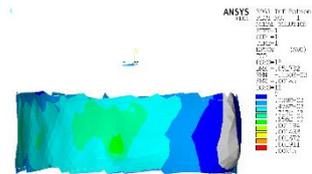
(14)



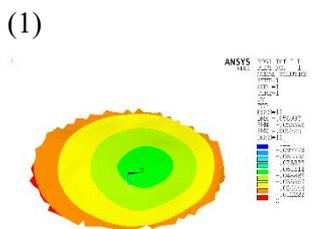
(15)



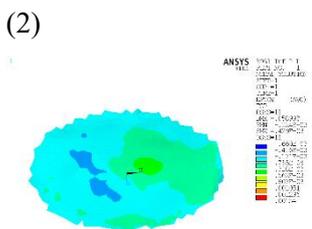
(16)



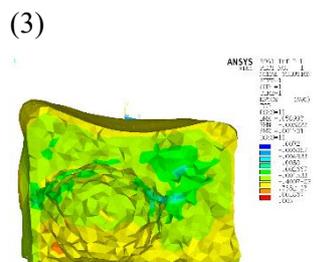
### Vertebra L3\_3961 lesione in Inf\_P\_L



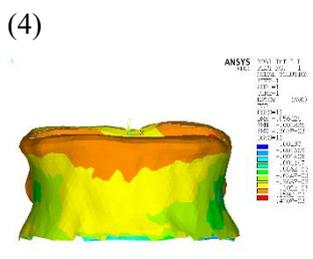
(1)



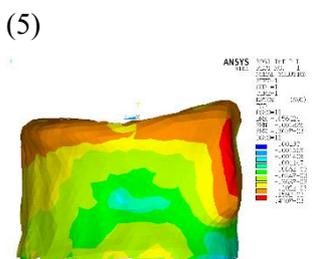
(2)



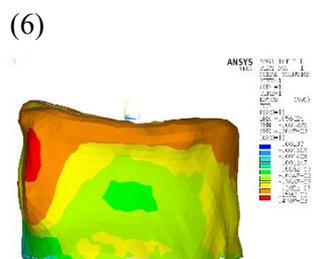
(3)



(4)



(5)

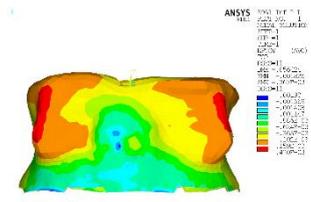


(6)

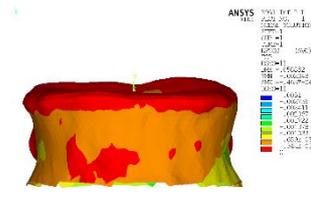
(7)

(8)

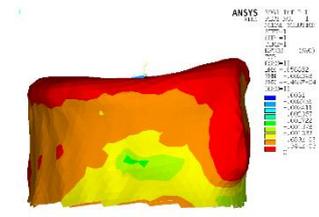
(9)



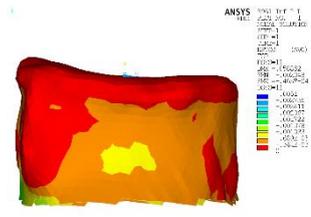
(10)



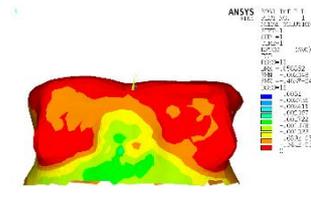
(11)



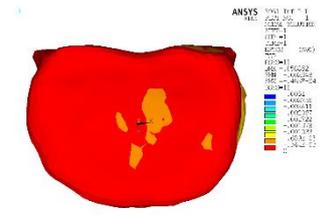
(12)



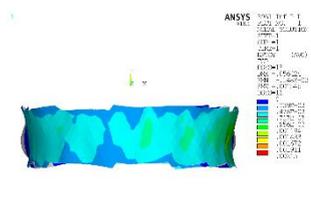
(13)



(14)

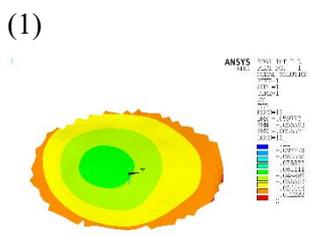


(15)

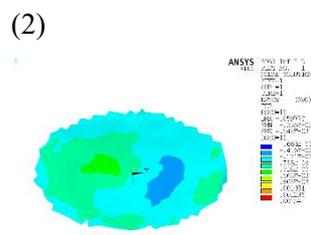


(16)

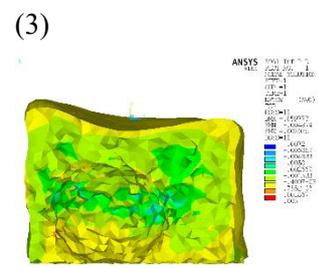
**Vertebra L3\_3961 lesione in Inf\_P\_R**



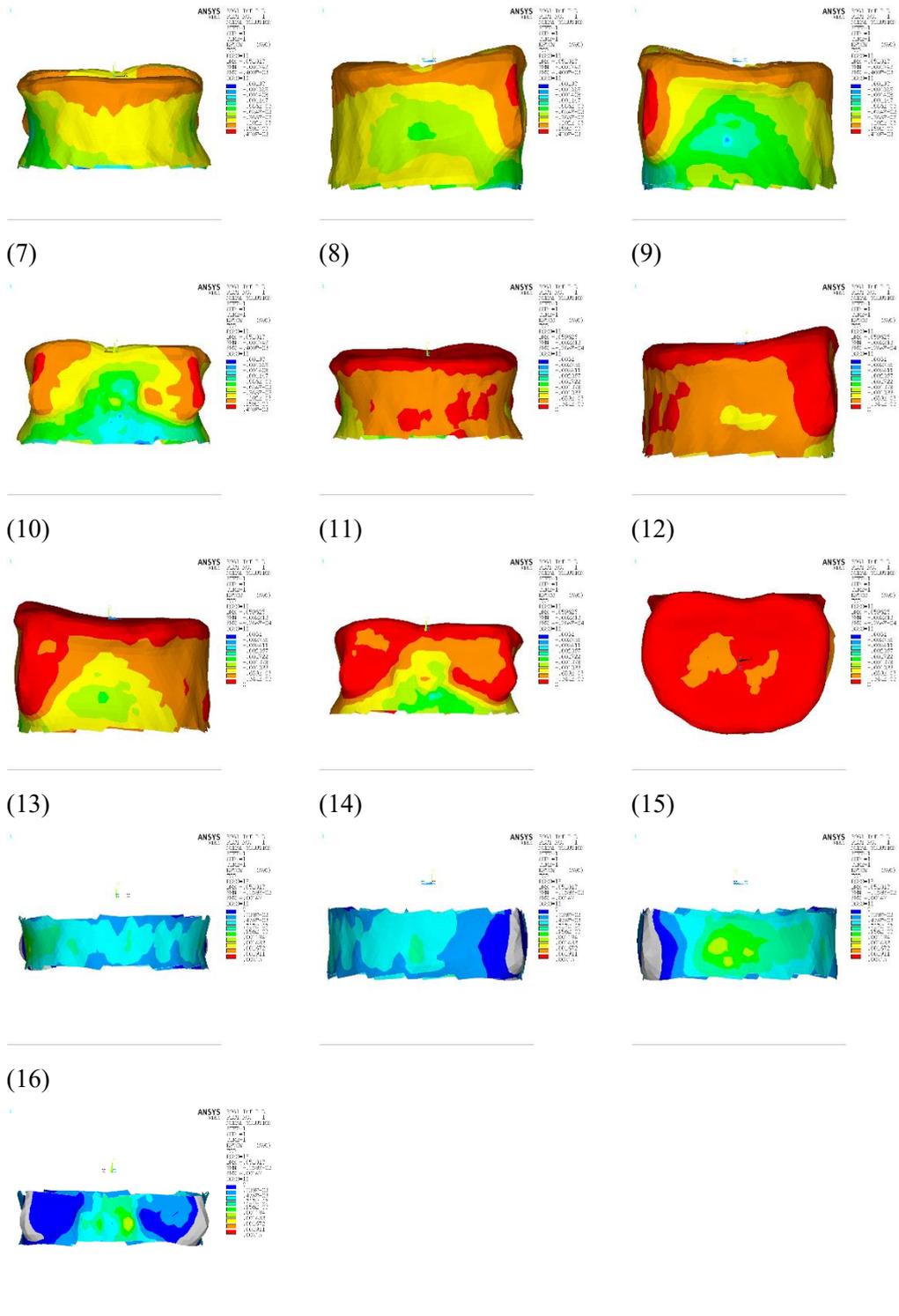
(4)



(5)



(6)

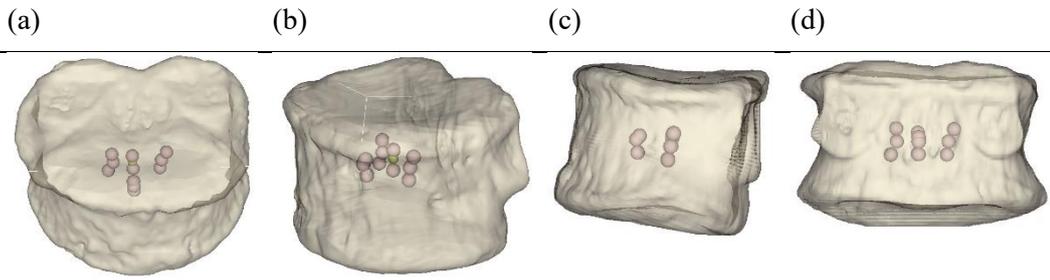


Vertebra L3\_3961 lesione in Inf\_A





**Centri delle metastasi in diverse visuali**



## Bibliografia

- [1] D. Wong, V. Fornasier e I. MacNab, «Spinal metastases: the obvious, the occult, and the imposters,» *Spine*, vol. 15, pp. 1 - 3, 1990.
- [2] J. Constant, E. deDevitiis, R. Donzelli e a. et, «Spinal metastases with neurologic manifestations: Review of 600 cases.,» *J Neurosurg*, vol. 59, pp. 111 - 8, 1983.
- [3] «<http://www.ior.it/curarsi-al-rizzoli/chirurgia-vertebrale-indirizzo-oncologico-e-degenerativo>,» Istituto Ortopedico Rizzoli, 08 06 2018. [Online]. [Consultato il giorno 08 08 2019].
- [4] G. Fisher, P. DiPaola, C. Ryken e etal, «A Novel Classification System for Spinal Instability in Neoplastic Diseases,» *Spine*, vol. 35, n. 22, pp. 1221-1229, 2010.
- [5] H. Taneichi, K. Kaneda, N. Takenda e etal, «Risk factors and probability of vertebral body collapse in metastases of the thoracic and lumbar spine,» *Spine*, vol. 22, pp. 239-45, 1997.
- [6] G. Maccauro, M. Spinelli, S. Mauro, P. C, C. Graci e R. MA, «Physiopathology of spine metastasis,» *International Journal of Surgical Oncology*, vol. 2011, p. 8, 2011.
- [7] H. Fraderic, J. Michael, B. Timmons e Tallitsch, in *Anatomia Umana*, Edises, 2016.
- [8] F. Holdsworth, «Fractures, dislocations, and fracture-dislocations of the spine,» *Journal of Bone and Joint Surgery*, vol. 52, p. 1534–1551, 1970.
- [9] S. Roth, P. mousavi, J. Finkelstein, E. Chow, H. Kreder e C. Whyne, «Metastatic burst fracture risk prediction using biomechanically based equation,» *Spine*, vol. 419, pp. 83-90, 2004.

- [10] B. Mikhail, A. Maragarete, K. Alex, W. Thomas e W. Cari, «Mechanical Behavior of Metastatic Vertebrae Are Influenced by Tissue Architecture, Mineral Content, and Organic Feature Alterations,» *JOURNAL OF ORTHOPAEDIC RESEARCH*, 2018.
- [11] C. Whyne, S. Hu, K. Workman e J. Lotz, «Biphasic Material Properties of Lytic Bone Metastases.,» *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 28, pp. 1154-1158, 2000.
- [12] B. Mikhail, G. Ahmad, A. Ayelet, A. Maragarete, B. Virginijus e W. Cari, «Collagen fibril organization within rat vertebral bone modified with metastatic involvement,» *Journal of structural biology*, vol. 199, pp. 153-164, 2017.
- [13] K. Yumi, M. Aira, S. Aiko e N. Takayoshi, «Alteration of osteoblast arrangement via direct attack by cancer cells: New insights into bone metastasis.,» *Nature*, vol. Scientific Report, 2017.
- [14] B. Mikhail, A. Ayelet, K. Alex, A. Maragarete, Y. Alebert e W. Cari, «The impact of metastasis on the mineral phase of vertebral bone tissue,» *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, vol. 69, pp. 75-84, 2017.
- [15] M. Ciarelli, C. Seitz e H. Eyre, «Nonoperative management of femoral, humeral, and acetabular metastases in patients wwith breast carcinoma,» *Cancer*, vol. 45, pp. 1533-1537, 1980.
- [16] K. Tadashi, B. Jason, P. Marina, T. Jamshid e K. Joyce, «Mechanical properties, density and quantitative CT scan data of trabecular bone with and without metastases,» *Journal of Biomechanics*, vol. 37, pp. 523-530, 2004.
- [17] K. Tadashi, P. Marina, T. Jamshid e K. Joyce, «Relationship between meterial properties and CT scan data of cortical bone with and without metastatic lesions,» *Medical Engineering & Physics*, vol. 25, pp. 445-454, 2003.

- [18] W. Cari, H. Serena, W. Kimberly e L. Jeffrey, «Biphasic material properties of lytic bone metastases,» *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 28, pp. 1154-1158, 2000.
- [19] C. Whyne, S. Hu e J. Lotz, «Parametric finite element analysis of vertebral bodies affected by tumor,» *Journal of Biomechanics*, vol. 34, p. 1317–1324, 2001.
- [20] C. Whyne, S. Hu e J. Lotz, «Burst fracture in the metastatically involved spine,» *Spine*, vol. 28, pp. 652-660, 2003.
- [21] F. Galbusera, Z. Qian, G. Casaroli, T. Bassani, F. Costa, B. Schiager e H. Wilke, «The role of the size and location of the tumors and of the vertebral anatomy in determining the structural stability of the metastatically involved spine: a finite element study,» *Translation Oncology*, vol. 11, n. 3, pp. 639-646, 2018.
- [22] C. Tschirhart, A. Nagpurkar e C. Whyne, «Effect of tumor location, shape and surface serration on burst fracture risk in the metastatic spine,» *Journal of Biomechanics*, vol. 37, pp. 653-660, 2003.
- [23] C. Tschirhart, J. Finkelstein e C. Whyne, «Biomechanics of vertebral level, geometry, and transcortical tumors in the metastatic spine,» *Journal of Biomechanics*, vol. 40, pp. 46-54, 2007.
- [24] C. Tschirhart, J. Finkelstein e C. Whyne, «Metastatic burst fracture risk assessment based on complex loading of the thoracic spine,» *Annals of biomedical engineering*, vol. 34, n. 3, pp. 494-505, 2006.
- [25] S. A, A. G e O. R, «Loads on the lumbar spine: validation of a biomechanical analysis by measurement of intradiscal pressure and myoelectric signals,» *J Bone Joint Surg*, vol. 64, pp. 713-720, 1982.
- [26] P. Romano, «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,» Politecnico di Torino, Torino, 2019.

- [27] K. Imai, I. Ohnishi, B. Masahiko e K. Nakamura, «Nonlinear finite element model predicts vertebral bone strength and fracture site,» *Spine*, vol. 31, n. 16, p. 1789–1794, 2006.
- [28] F. Taddei, A. Pancanti e M. Vicentini, «An improved method for the automatic mapping of computed tomography numbers onto finite element models,» *Medical Engineering & Physics*, vol. 26, pp. 61-69, 2004.
- [29] «Wikipedia,» 08 08 2019. [Online]. [Consultato il giorno 10 09 2019].
- [30] E. Schileo, E. Dall'Ara, T. F., A. Malandrino, T. Schotkamp, M. Baleani e M. Viceconti, «An accurate estimation of bone density improves the accuracy of subject-specific finite element models,» *Journal of Biomechanics*, vol. 41, pp. 2483-2491, 2008.
- [31] B. Helgason, E. Perilli, E. Schileo, F. Taddei, S. Brynjolfsson e M. Viceconti, «Mechanical relationship between bone density and mechanical properties: A literature review,» *Clinical Biomechanics*, vol. 23, pp. 135-146, 2008.
- [32] J. Keyak, J. Lee e H. Skinner, «Correlations between orthogonal mechanical properties and density of trabecular bone: use of different densitometric measure.,» *Journal Biomachanic*, vol. 28, pp. 1329-1336, 1994.
- [33] M. Panjabi, G. O. K. Takata, J. Duranceau, M. Krag e M. Price, «Human lumbar vertebrae. Quantitative three-dimensional anatomy,» *Spine*, vol. 17, pp. 299-306, 1992.
- [34] W. Onuigbo, «Batson's theory of vertebral venous metastasis: a review,» *Oncology*, vol. 32, pp. 145-150, 1975.
- [35] R. Zeccoli e V. Salvi, «The spread of metastases through Batson's circle,» *Radiol. Med.*, vol. 67, n. 4, pp. 157-158, 1981.

[36] O. Batson, «The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastasis,» *Annals of Surgery*, vol. 112, pp. 138-149, 1940.