

**POLITECNICO DI MILANO**  
**Scuola di ingegneria industriale e dell'informazione**  
Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica



**VALUTAZIONE SPERIMENTALE DELLA  
COMPATIBILITÀ BIOMECCANICA DI UN SOSTITUTO  
OSSEO PER L'OSTEOTOMIA TIBIALE**

**Relatore:** Prof. Tomaso VILLA  
**Correlatore:** Prof. Giuseppe PERALE

**Tesi di Laurea di:**  
Francesca PARONUZZI TICCO  
**Matricola:** 799160

**Anno Accademico 2014-2015**



# Indice

<b>Sommario .....</b>	<b>I</b>
<b>Summary .....</b>	<b>VIII</b>
<b>Capitolo 1 – Introduzione .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Il ginocchio .....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Introduzione .....	1
1.1.2 Carichi sul ginocchio .....	2
1.1.3 Assi fisiologici della gamba .....	4
1.1.4 Varismo e valgismo .....	6
1.1.5 Conseguenze e trattamenti chirurgici .....	7
<b>1.2 Osteotomia tibiale .....</b>	<b>7</b>
1.2.1 Introduzione .....	7
1.2.2 Indicazioni .....	9
1.2.3 Planning preoperatorio .....	10
1.2.4 Tecnica chirurgica .....	11
1.2.5 Post operatorio e complicazioni .....	12
<b>1.3 Metodi di fissazione e sostituti ossei .....</b>	<b>14</b>
1.3.1 Sistemi di fissazione .....	14
1.3.2 Sostituti ossei .....	17
<b>1.4 Obiettivo della tesi .....</b>	<b>19</b>

<b>Capitolo 2 – Materiali e Metodi: SmartBone®</b> .....	<b>20</b>
<b>2.1 SmartBone®</b> .....	<b>20</b>
2.1.1 Formulazione .....	21
2.1.2 Morfologia .....	22
2.1.3 Idrofilicità e degradazione del polimero .....	23
2.1.4 Proprietà meccaniche .....	24
2.1.5 Esame istologico .....	25
2.1.6 Conclusioni .....	25
<b>2.2 Caratteristiche meccaniche</b> .....	<b>26</b>
2.2.1 Obiettivo .....	26
2.2.2 Campioni di prova .....	26
2.2.3 Attrezzature e protocollo di prova .....	27
2.2.4 Analisi dei dati .....	28
<b>Capitolo 3 – Materiali e Metodi: Prove sperimentali su tibia sintetica</b> .....	<b>29</b>
<b>3.1 Obiettivo</b> .....	<b>29</b>
<b>3.2 Prove statiche</b> .....	<b>29</b>
3.2.1 Campioni .....	30
3.2.1.1 <i>Sawbone</i> .....	30
3.2.1.2 <i>Cuneo di SmartBone®</i> .....	31
3.2.1.3 <i>Sistema di fissazione</i> .....	32
3.2.2 Strumentazione campioni e attrezzature .....	34
3.2.3 Configurazioni di prova .....	35
3.2.3.1 <i>Configurazione “tibia + femore”</i> .....	35
3.2.3.2 <i>Configurazione “due sfere”</i> .....	36
3.2.4 Protocollo di prova .....	37
3.2.5 Analisi dei dati .....	37
<b>3.3 Prove a fatica</b> .....	<b>38</b>
3.3.1 Campioni .....	38
3.3.2 Strumentazione campioni e attrezzature .....	38
3.3.3 Protocollo di prova .....	39
3.3.4 Analisi dei dati .....	39

<b>Capitolo 4 – Risultati e Discussione .....</b>	<b>40</b>
<b>4.1 Caratterizzazione meccanica dello SmartBone® .....</b>	<b>40</b>
4.1.1 Modulo elastico .....	41
4.1.2 Sforzo massimo .....	43
4.1.3 Discussione .....	44
<b>4.2 Prove statiche su tibia sintetica .....</b>	<b>45</b>
4.2.1 Rigidezza assiale .....	45
4.2.2 Deformazioni locali .....	47
4.2.2.1 Prove preliminari .....	48
4.2.2.2 Osso integro .....	50
4.2.2.3 Osso fratturato .....	53
4.2.2.4 Osso fratturato con SmartBone® .....	56
4.2.2.5 Osso fratturato con sistema di fissazione .....	59
4.2.2.6 Deformazioni massime .....	61
4.2.4 Discussione .....	67
<b>4.3 Prove dinamiche su tibia sintetica .....</b>	<b>68</b>
4.3.1 Rigidezza assiale .....	68
4.3.2 Spostamento del sostituto osseo .....	69
4.3.3 Discussione dei risultati .....	70
<b>Capitolo 5 – Conclusioni e sviluppi futuri .....</b>	<b>71</b>
<b>5.1 Conclusioni .....</b>	<b>71</b>
<b>5.2 Sviluppi futuri .....</b>	<b>73</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>74</b>

# Sommarario

## *Introduzione*

Il ginocchio è la più grande articolazione del corpo umano, e una delle più complesse. A causa delle sue numerose strutture anatomiche, i processi patologici che lo coinvolgono sono molteplici, sia di natura degenerativa che traumatica. Le patologie degenerative sono causate da squilibri muscolari e articolari, che portano ad alterazioni più o meno gravi a causa del passare del tempo e dell'utilizzo ripetuto del ginocchio. È il caso ad esempio dell'osteoartrosi, una malattia che colpisce e degrada la cartilagine articolare. Spesso lo sviluppo di questa patologia è legato a un mal allineamento degli assi inferiori. In caso di deformità vara, infatti, l'asse del peso corporeo è spostato nella parte mediale del ginocchio, mentre in caso di deformità valga esso è spostato nella parte laterale. Queste condizioni portano ad un aumento degli sforzi in un compartimento del ginocchio, che può generare la patologia cronica chiamata osteoartrosi monocompartimentale. Un possibile approccio per superare questo problema, ritardando la protesizzazione, consiste in un osteotomia. Lo scopo di questa operazione chirurgica è quello di correggere l'asse dell'arto inferiore, permettendo la redistribuzione dei carichi nel compartimento non coinvolto nel processo degenerativo. In caso di deformità vara, spesso viene realizzata l'osteotomia tibiale (HTO) di addizione di cuneo, che è ottenuta tagliando una porzione dell'osso nella parte mediale, sotto il piatto tibiale, e aprendo le porzioni ossee di un angolo predeterminato. La frattura chirurgica viene poi stabilizzata con dei sistemi di fissazione, e spesso vengono utilizzati anche dei sostituti ossei per riempire la zona del taglio (figura 1).

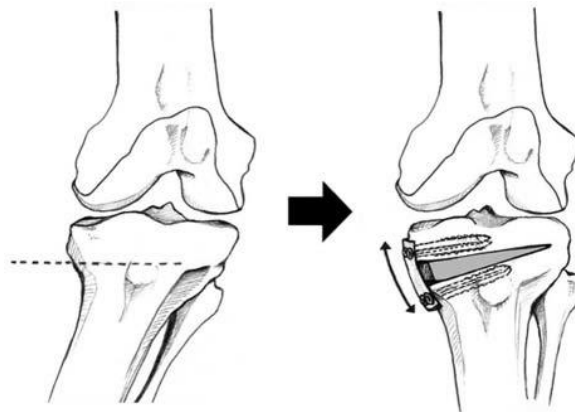


Figura 1: HTO di addizione di cuneo[17]

Attualmente sono utilizzate placche con spaziatore o placche di autocompressione per garantire un fissaggio stabile, minimizzando il rischio di perdita della correzione. I sostituti ossei sono utilizzati come scaffold, ma essi non hanno le caratteristiche meccaniche necessarie per sopportare i carichi agenti sul ginocchio. Per questo motivo vengono sempre utilizzati in combinazione con un sistema di fissazione, il quale però richiede un secondo intervento chirurgico per la rimozione dopo la guarigione dell'osso.

Lo scopo del presente lavoro di tesi è la valutazione meccanica di un nuovo sostituto osseo, sviluppato dall'azienda "Industrie Biomediche Insubri" (IBI) S.A., che potrebbe essere utilizzato come scaffold per la ricrescita dell'osso, ma anche garantire la stabilità meccanica necessaria, senza il bisogno di utilizzare un fissatore. Differenti analisi sperimentali sono state condotte allo scopo di valutare il comportamento meccanico del nuovo sostituto osseo: valutazione meccanica del materiale di partenza, prove statiche su tibia sintetica al fine di confrontare il comportamento del device con altre configurazioni dell'osso, e infine prove a fatica per valutare la stabilità meccanica nel tempo. Il presente lavoro è stato condotto in collaborazione con IBI S.A., e l'analisi sperimentale è stata svolta presso il Laboratorio di Meccanica delle Strutture Biologiche (LaBS) del Politecnico di Milano.

### *Materiali e Metodi*

Lo SmartBone® è un materiale composito prodotto da IBI S.A, e consiste in matrice ossea bovina decellularizzata, rinforzata con polimeri bioattivi degradabili. La matrice bovina è simile all'osso spongioso umano, ma è rigida e fragile. I ricercatori di IBI affermano che il coating polimerico rinforza la struttura aggiungendo un componente elastico, donando al sistema maggiore resistenza meccanica. Lo SmartBone® è largamente utilizzato nella chirurgia orale e maxillofacciale, e lo scopo di questa tesi è di valutare se esso è un materiale appropriato per essere utilizzato in un'osteotomia tibiale. Il design del device per HTO è stato realizzato in un precedente lavoro di tesi [23]. Esso è stato dimensionato per adattarsi alla geometria di una tibia sintetica (Sawbone), ed è posto in contatto con l'osso corticale nella porzione mediale della tibia dove viene effettuato il taglio chirurgico. In figura 2 è mostrato il disegno costitutivo del sostituto osseo realizzato con SmartBone® e il suo inserimento nella tibia sintetica.

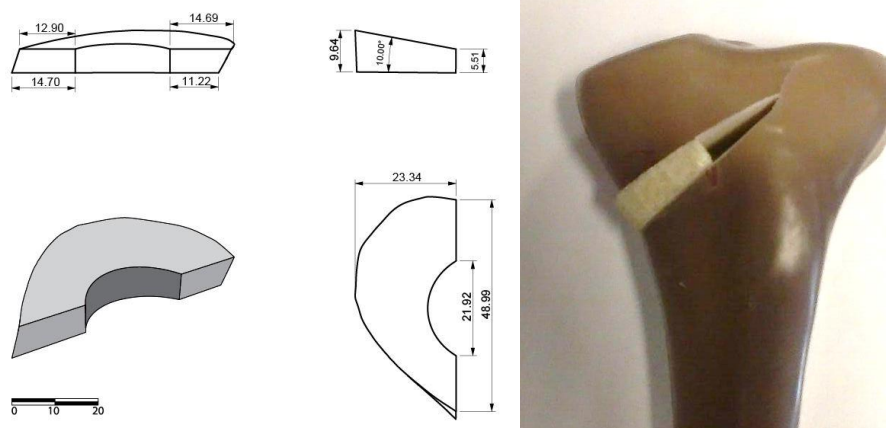


Figura 2: SmartBone® device

Il primo test sperimentale condotto è stato la valutazione meccanica del materiale, per determinare la sua resistenza in termini di modulo elastico ( $E$ ) e sforzo massimo ( $\sigma_{\max}$ ), e verificare se esiste una stretta correlazione tra proprietà meccaniche e densità del materiale. Prove di compressione monoassiale sono state effettuate su sessantacinque campioni di matrice ossea bovina non trattata e su altrettanti campioni di SmartBone®, utilizzando una macchina servoidraulica MTS Bionix 858 in controllo di spostamento, con velocità di spostamento dell'attuatore di 1 mm/min.

Successivamente sono state effettuate prove su tibie sintetiche per valutare la stabilità dei un cuneo realizzato con SmartBone® all'interno del sito di osteotomia. In primo luogo sono state realizzate prove statiche per verificare che il sostituto osseo possa sostenere i carichi e che la sua presenza non generi nell'osso deformazioni molto diverse dal caso fisiologico. Per quest'analisi una tibia sintetica strumentata con sette strain gauge è stata utilizzata nelle seguenti condizioni di prova:

- Osso integro
- Osso con frattura chirurgica
- Osso fratturato con inserito il cuneo di SmartBone®
- Osso fratturato e stabilizzato con il sistema di fissazione (Natural-Knee® HTO System, Zimmer Inc).

La parte prossimale e quella distale della tibia sono state vincolate alla macchina di prova in due configurazioni differenti. Nella prima configurazione il carico viene applicato alla tibia attraverso la parte distale di un femore sintetico (figura 3,A), posizionato in modo che l'angolo tra gli assi anatomici dei due segmenti ossei fosse di 10° valgo [48]. La seconda configurazione è stata



realizzata per applicare il carico in un punto corrispondente al 62% della larghezza del piatto tibiale, nella porzione laterale [21]. Per fare questo la tibia viene vincolata alla macchina tramite due cerniere realizzate con due sfere metalliche (figura 3,B). Per ogni configurazione sono state effettuate nove prove consistenti in trenta cicli di carico e scarico tra 100 e 1000 N in compressione, ad una frequenza di 0.5 Hz, utilizzando una macchina MTS Bionix 319.10.

In ultimo sono state realizzate prove a fatica su tibia sintetica con inserito nel taglio chirurgico un cuneo di SmartBone®, al fine di verificare che il device possa garantire stabilità a lungo termine, e che esso rimanga stabile nel sito di osteotomia. Tre campioni sono stati testati, con 500000 cicli di carico e scarico tra 100 e 1000 N in compressione, alla frequenza di 1 Hz. Per valutare se il sostituto osseo rimane fermo è stato posizionato un trasduttore di spostamento (LVDT) a contatto con esso. I test a fatica sono stati realizzati su tre tibie utilizzando un sistema MTS Bionix 858.

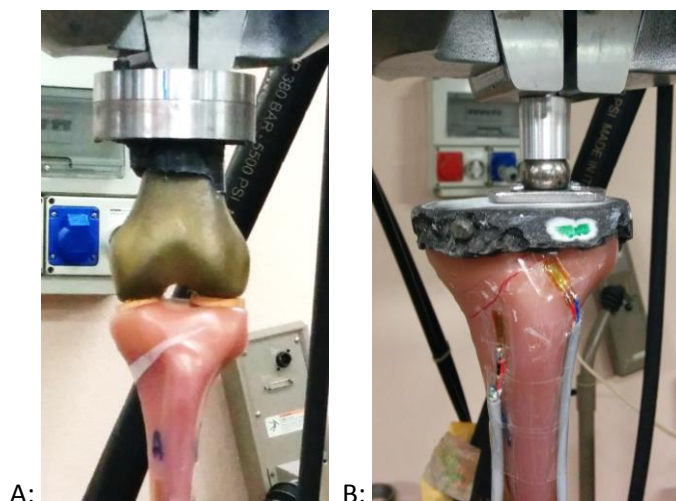


Figure 3: A: configurazione di prova con il femore, B: configurazione di prova con le due cerniere

### *Risultati e discussione*

I campioni di matrice ossea bovina non trattata (NO TRAT) e i campioni di SmartBone® (TRAT) sono stati suddivisi in cinque gruppi di densità media crescente in modo da diminuire l'influenza di tale parametro sul confronto tra le due specie, in quanto la densità influisce notevolmente sulle proprietà meccaniche di una struttura porosa. Modulo elastico e sforzo massimo medio di ogni campione sono riportati nei seguenti grafici.

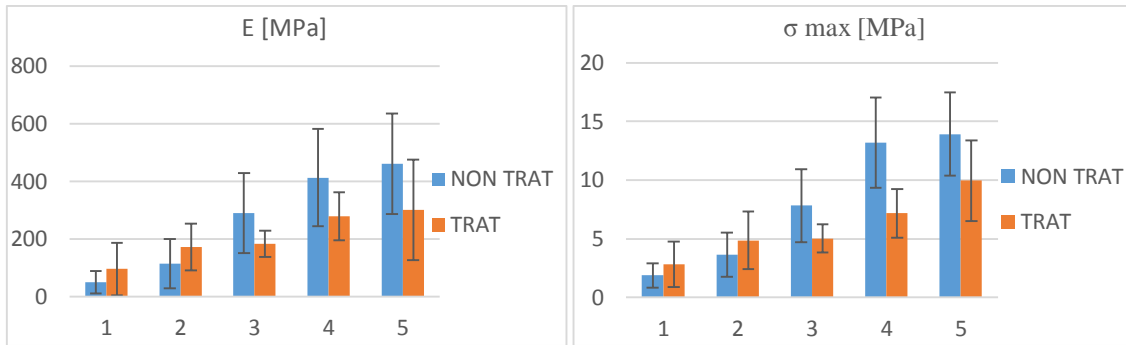


Grafico 1: modulo di Young e sforzo massimo di campioni trattati e non trattati

Questi risultati mostrano che le proprietà meccaniche dei campioni di SmartBone® non sono superiori a quelle dei campioni non trattati, ma sono più omogenee, meno dipendenti dalla densità.

Le prove statiche realizzate sulla tibia in diverse condizioni hanno mostrato che l'inserimento del cuneo di SmartBone® nella frattura conferisce stabilità al sistema. Il grafico seguente mostra infatti come la rigidità assiale dell'osso stabilizzato con il device sia superiore a quella dell'osso fratturato, e confrontabile con quella dell'osso integro.

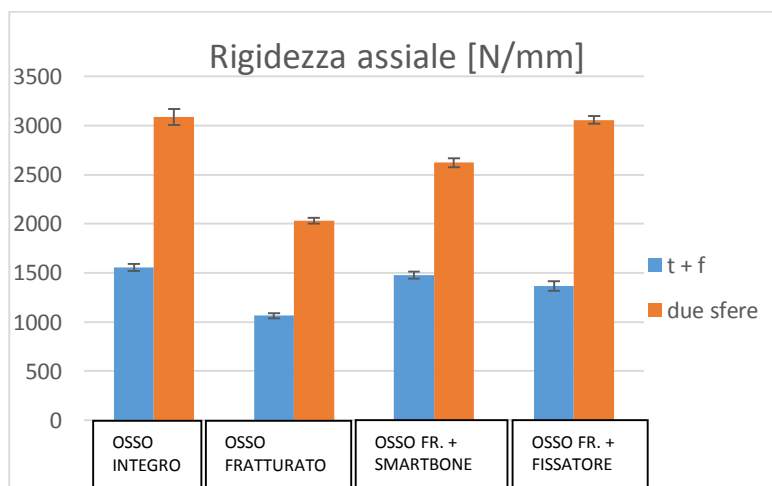


Grafico 2: rigidità assiale della tibia nelle diverse configurazioni

Per comprendere come il carico si distribuisce attorno al sito di osteotomia sono state misurate le deformazioni locali tramite l'utilizzo degli strain gauge. I risultati mostrano che il cuneo di SmartBone® provvede alla trasmissione del carico nella parte mediale della tibia. Inoltre, nella tibia fratturata si riscontrano alte deformazioni nella zona della cerniera laterale, in quanto in questa configurazione il carico può essere trasmesso solo attraverso questa zona. Tale condizione è pericolosa in quanto la frattura della cerniera laterale è una delle principali cause

di fallimento dell'osteotomia tibiale. Inserendo il cuneo di SmartBone® o utilizzando il sistema di fissazione, le deformazioni in questa zona diminuiscono.

In ultimo, i test a fatica hanno dimostrato che il device garantisce stabilità meccanica anche a lungo termine, e non è stata riscontrata alcuna frattura. Nel grafico successivo sono mostrati gli spostamenti del sostituto osseo misurati a 100, 200, 300 e 400 mila cicli. La sinusoide dovuta al carico ciclico rimane la stessa in ogni momento della prova, dimostrando che il cuneo di SmartBone® rimane stabile all'interno del sito di osteotomia.

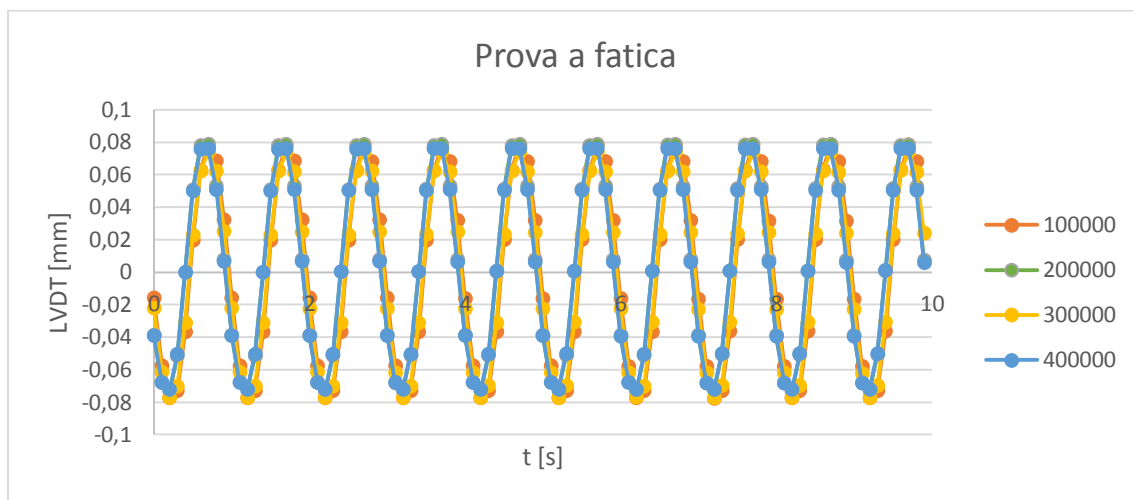


Grafico 3: spostamento dell'LVDT durante una prova a fatica

### Conclusioni

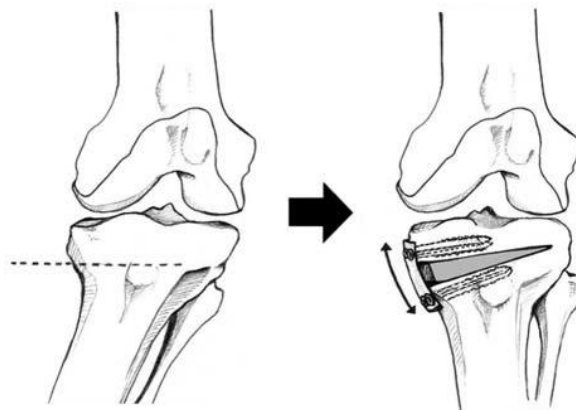
Le prove di valutazione meccanica del materiale hanno mostrato che il trattamento polimerico modifica le proprietà della matrice ossea, non aumentandole ma rendendole più omogenee. Il fatto che siano meno dipendenti dalla densità è importante in quanto la matrice ossea bovina ha sempre densità variabile in quanto deriva da una fonte animale, ma grazie al trattamento le proprietà meccaniche possono essere più controllabili e prevedibili. Inoltre i test condotti su tibia sintetica hanno dimostrato che il cuneo di SmartBone® stabilizza il sistema, garantendo una rigidità assiale comparabile a quella dell'osso integro. L'analisi delle deformazioni locali mostra che l'inserimento del sostituto osseo permette una distribuzione del carico appropriata, e non si riscontrano grandi differenze rispetto a quelle dell'osso integro o dell'osso stabilizzato con il fissatore. In ultimo, dalle prove a fatica si evince che il device garantisce stabilità anche a lungo termine, e che esso rimane stabile nel sito di osteotomia. Per questi motivi si può assumere che il sostituto osseo realizzato con SmartBone® può essere utilizzato anche senza l'aggiunta di un sistema di fissazione.

Possibili sviluppi futuri potrebbero essere l'implementazione di un modello a elementi finiti (FEM) per calcolare l'intero campo di deformazioni attorno al sito di osteotomia, e l'analisi sperimentale e tramite FEM di diversi gradi di apertura dell'osteotomia, in modo da verificare il corretto comportamento meccanico del cuneo di SmartBone® anche in diverse condizioni. Inoltre sarebbe interessante l'analisi del comportamento del sostituto osseo in aggiunta al sistema di fissazione per valutare le eventuali differenze rispetto all'analisi svolta nel presente lavoro di tesi.

# Summary

## *Introduction*

The knee is the largest joint of the human body, and one of the more complex. Due to the many anatomic structures of the knee, the pathological processes involving this joint are several. The degenerative pathologies are caused by muscle and articular imbalances, which lead to several alterations because of the time and the repeated use of the knee. It is the case, for example, of the osteoarthritis, a disease that affects and degrades the articular cartilage. The development of this disease is often related to a malalignment of the axes of the lower extremity. Indeed, in case of varus deformity the load bearing axis (LBA) is shifted in the medial compartment of the knee, and it is shifted in the lateral one in case of valgus deformity. These pathological conditions lead to an increase of stress in one compartment of the knee, which determines the chronic unicompartimental osteoarthritis. An approach to overcome this problem, delaying the implant of a prosthesis, is an osteotomy. The goal of this operation technique is to correct the deviations of the leg, allowing the redistribution of the load in the compartment which is not involved in the degenerative process. In case of varus deformity, it is often used the open wedge high tibial osteotomy (HTO), which is obtained by cutting the tibia beneath the medial tibial plateau and opening the bone portions of a predeterminate angle. The surgical fracture created is stabilized by fixation systems, and bone grafts are often used to fill the osteotomy gap (figure 1).



*Figure 1: open wedge HTO [17]*

Plates and spacer plates are used to guarantee a stable fixation, minimizing the risk of loss of correction. Bone grafts are used as scaffolds, but they do not have the appropriate characteristics

to support the load. Therefore bone grafts are always used in combination with fixation systems, which however required a second surgery for their removal after healing.

The aim of this thesis is the mechanical evaluation of a new bone graft, developed by the company “Industrie Biomediche Insubri” (IBI) S.A., that could act as a new system for determining the osseointegration, and also providing mechanical stability without the need to add a fixation system. Different experimental analysis were performed to evaluate the mechanical behaviour of this device: mechanic evaluation of the material, static tests on a synthetic tibia to compare the behaviour of this device with other conditions of the bone, and fatigue tests to evaluate the durability. The present work was carried out in collaboration with IBI S.A., and the experimental analysis was performed in the Laboratory of Biologic Structure Mechanics (LaBS) of Politecnico di Milano.

### *Materials and Methods*

The SmartBone® is a composite material developed by IBI S.A., and it consists in a decellularized bovine bone matrix, reinforced with resorbable bioactive polymers. The bovine matrix is similar to the human cancellous bone, but it is rigid and fragile. The researchers of the company claim that polymeric coating reinforces the structure with an elastic component, giving the system higher mechanical resistance. The SmartBone® is widely used in oral and maxillofacial surgery, and the aim of this study is to evaluate if it is an appropriate material to realize a device for HTO. The design of the device was developed in a previous thesis [23], and it is placed in contact with the cortical bone in the medial portion of the tibia, where the surgical cut is made. It is dimensioned to fill the shape of the synthetic tibia (Sawbone) on which the experimental tests were performed (figure 2).

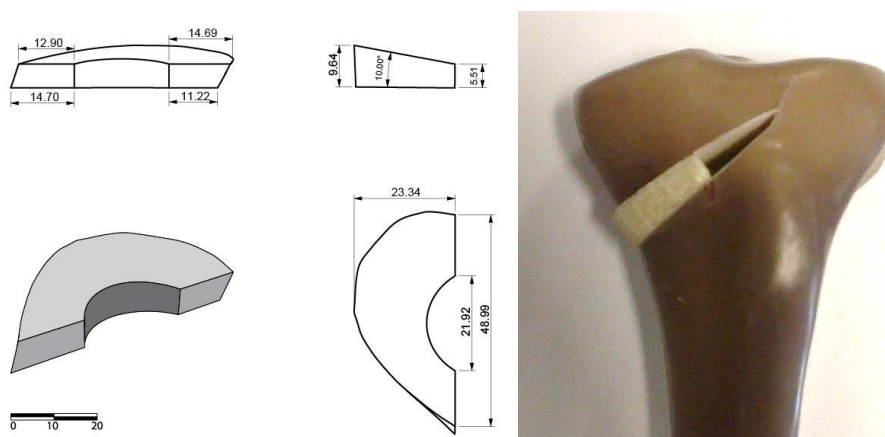


Figure 2: SmartBone® device

The first experimental test performed was the mechanical evaluation of the material, to assess its resistance in terms of maximal stress ( $\sigma_{\max}$ ) and Young modulus (E), and ascertain if there is a close correlation between mechanical properties and density of the material. A uniaxial compression test was carried out on sixty-five bovine matrix samples and on sixty-five SmartBone® samples, using a servohydraulic machine MTS Bionix 858 in displacement control, imposing a rate of 1 mm/min.

Tests for evaluating the mechanical behaviour in the osteotomy site of the SmartBone® device were also performed. First, static test were realized to assess if the device can support the applied loads and if his presence generates local strains in the tibia, which are too different from the physiological case. For this analysis a synthetic tibia that was instrumented with seven strain gauges was used, in four different experimental conditions:

- Intact bone
- Fractured bone, with the cut that simulate the osteotomy one
- Fractured bone, with the SmartBone® device interposed in the osteotomy site
- Fractured bone, stabilized with a fixation system (Natural-Knee® HTO System, Zimmer Inc).

The proximal and the distal portion of the tibia have been mounted on the testing machine in two different configurations. In the first configuration, the load was applied to the tibia through the distal part of a synthetic femur (figure 3,A), with an angle between the anatomic axes of the bones of 10° valgus [48]. The second configuration was realized to apply the load through a point at 62% of the tibial width, in the lateral compartment [21]. In this configuration the tibia is placed in the testing machine through two hinges made of two metal balls (figure 3,B). For each configuration nine compression tests were conducted, consisting of thirty cycles of loading and unloading between 100 and 1000 N at a frequency of 0.5 Hz using a servohydraulic machine MTS Bionix 319.10.

At last, fatigue tests on fractured bones with the SmarBone® interposed in the surgical cut were performed. The aim of these tests is to assess if the device can guarantee a long term stability, and if the graft remains fixed in the osteotomy site. Three samples were tested, with 500000 cycles of loading between 100 and 1000 N, at the frequency of 1 Hz. To evaluate if the device is stable in the bone fracture, a linear displacement transducer (LVDT) was placed in contact with the graft. The fatigue tests were realized using a MTS Bionix 858 machine.

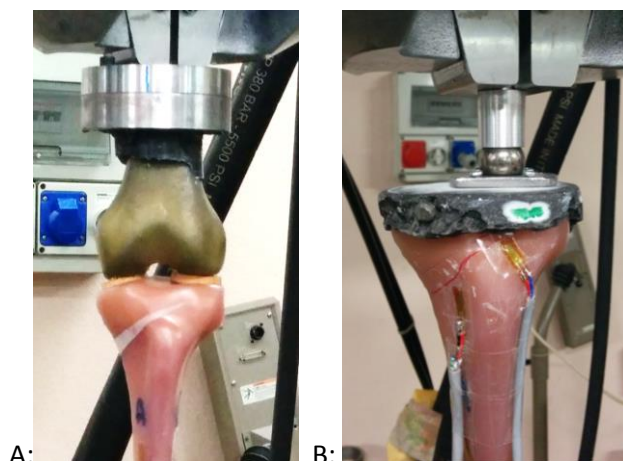
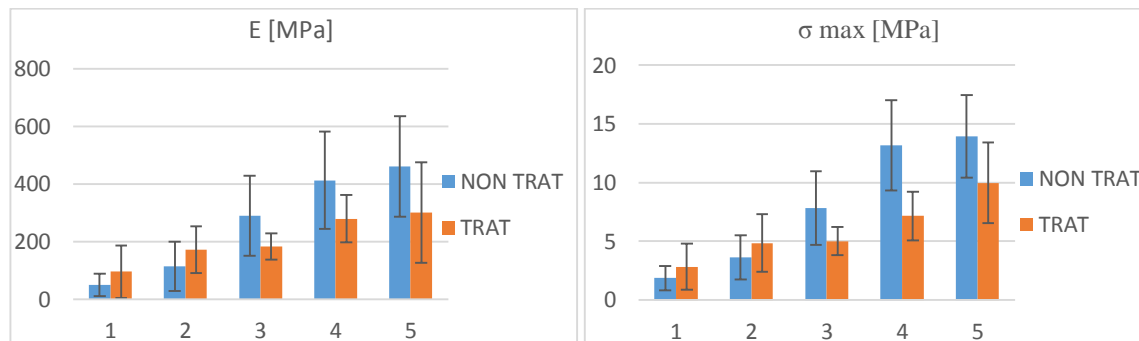


Figure 3: A: test configuration with the distal femour, B: test configuration with the two hinges

### Results and discussion

The samples of bovine bone matrix (NON TRAT) and of the samples of SmartBone® (TRAT) were divided in five groups of samples with crescent density, to minimize the influence of this parameter in the comparison between the two groups, because the mechanical properties of a porous structure is closely related to its density. The Young modulus and the maximum stress of each group of samples are reported in the following graphic.

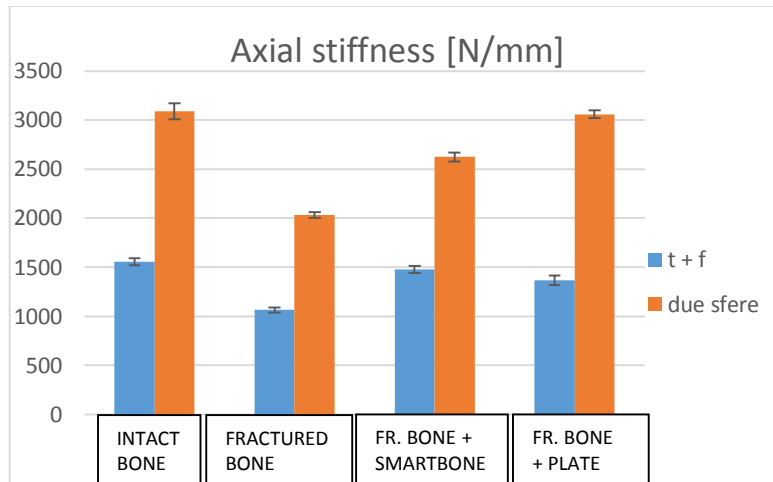


Graph 1: Young modulus and maximum stress of treated and untreated samples

This results show that the mechanical properties of the SmartBone® are not greater than the one of the bovine bone, but they are less dependent on the density. This is important because the density of the sample will always be variable because of the natural source, but the polymeric treatment makes the properties more homogeneous.

The static tests performed on the different conditions of the tibia show that the insert of the SmartBone® device in the fracture gives stability to the system. In fact, the following graph shows that the axial stiffness of the tibia with the SmartBone® device is greater than the one of the fractured bone and comparable with the one of the intact bone.

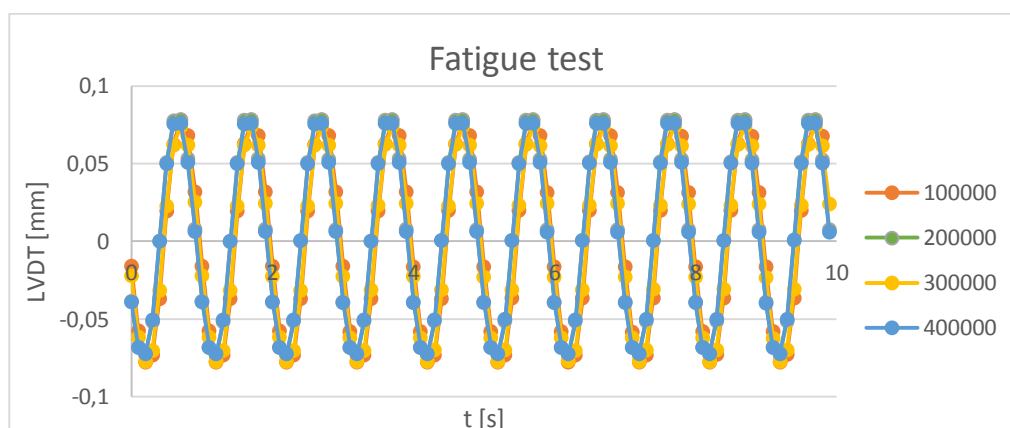




Graph 2: axial stiffness of the tibia in the different conditions

To understand how the load is distributed in the areas around the osteotomy site, the local strains were detected by seven strain gauges. The results show that the insert of the SmartBone® device provides the transmission of the load through the osteotomy site in the medial portion of the tibia. Therefore, in the configuration of the fractured tibia, stresses were higher in the lateral portion because in this configuration the load must be transmitted through the lateral hinge. This condition could be dangerous because the fracture of the lateral hinge often occur in the HTO surgery. With the insert of the SmartBone® device and with the use of the fixation system, the strain in this portion of the tibia become lower.

At last, fatigue tests show that the device guarantee stability of the system even in a long term monitoring, and no fracture was found. In graph 3 it is shown the displacement of the device measured by the LVDT at 100, 200, 300 and 400 thousand cycles. The sine curve due to the cyclic load is the same at every time of the test, so the graft is stable in the osteotomy site.



Graph 3: LVDT displacement during a fatigue test

### *Conclusions*

The mechanical characterization of the material showed that the polymeric treatment changed the properties of the bone matrix, not increasing them but making them more uniformly distributed, less dependent on the density. Moreover, tests carried out on the tibia showed that the insert of the SmartBone® device stabilizes the system, providing an axial stiffness comparable with the one of the intact bone. In addition, the analysis of the local strains proves that the device provides the proper transfer of the load in the medial portion of the tibia, and that there is no significant difference in the local strains compared to the intact bone or to the bone with the fixation system. At last, the fatigue tests shows that the device can guarantee the mechanical stability even for a long time, and that it is stable in the osteotomy site. It can therefore be assumed that the device can be implanted without the use of a fixator.

Possible future development could be a finite element (FE) analysis to evaluate the local strains around the entire osteotomy site, and an experimental and FE analysis of different opening degrees of the HTO fracture. Furthermore, an analysis of the mechanical behaviour of the tibia with different fixation system or with the plate used in addition with the SmartBone® device could be interesting.

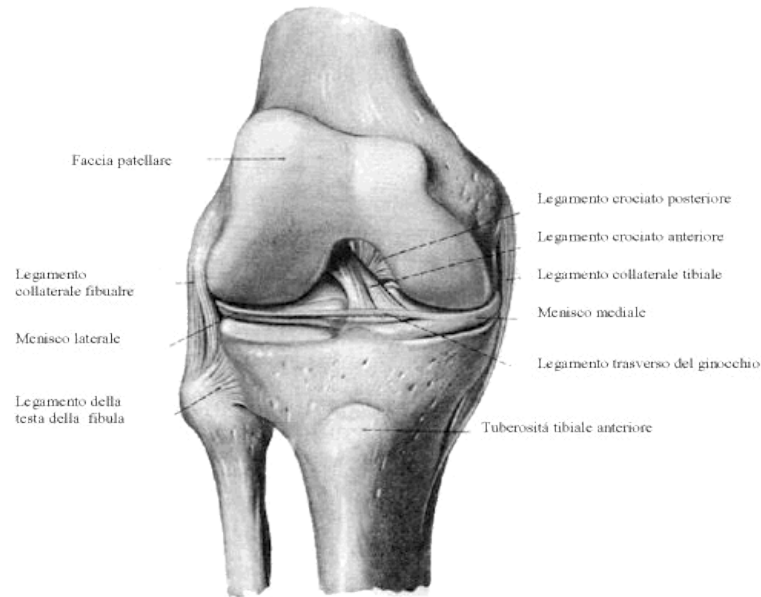
# Capitolo 1

## Introduzione

### 1.1 Il ginocchio

#### 1.1.1 Introduzione

L'articolazione del ginocchio è la più grande del corpo umano e sicuramente una delle più complesse, sia dal punto di vista anatomico che funzionale. Il movimento principale è la flessione-estensione, che avviene essenzialmente in compressione, sotto l'azione della gravità. L'articolazione consente però anche un altro movimento importante: la rotazione sull'asse longitudinale della gamba, che si verifica solo quando è flessa. Il ginocchio è composto da una doppia struttura: l'articolazione femoro-tibiale e quella femoro-rotulea. L'articolazione femoro-tibiale è formata da due articolazioni condiloidee parallele: mediale e laterale. Data la loro vicinanza, le due articolazioni condiloidee agiscono come un'unica cerniera. Condilo mediale e laterale del femore sono differenti per dimensione, forma e orientamento, il che permette al femore di ruotare medialmente rispetto alla tibia. Alla periferia di ogni piatto tibiale si trovano dischi di fibrocartilagine chiamati menischi, che sostengono e ridistribuiscono i carichi di compressione. I legamenti servono infine per aumentare la stabilità articolare. I legamenti collaterali (mediale e laterale) controllano i movimenti laterali, e i legamenti crociati limitano lo scivolamento anteriore e posteriore dei condili femorali sui piatti tibiali durante la flessione e l'estensione. Proprio per la presenza di numerose strutture anatomiche, i processi patologici a carico del ginocchio sono molteplici. È possibile operare una prima grande distinzione separando le patologie degenerative da quelle di natura traumatica. In particolare, le patologie degenerative sono causate da piccoli squilibri muscolari e articolari, che con il passare del tempo e l'utilizzo ripetuto del ginocchio, lo portano ad alterazioni più o meno gravi. È il caso ad esempio dell'artrosi, una malattia che colpisce e degrada la cartilagine articolare.



*Figura 1.1: anatomia del ginocchio*

### 1.1.2 Carichi sul ginocchio

Durante il normale cammino il ginocchio è soggetto a due picchi di carico, durante la fase di appoggio e spinta di ogni passo. Il primo picco è causato dalla tensione dei quadricipiti necessaria per arrestare la discesa della massa corporea, quando il peso si trasferisce dalla gamba che si sta staccando dal terreno a quella che sta accettando il carico, subito dopo aver appoggiato il tallone. Vi è poi un secondo picco, quando l'anca è estesa, il tallone si è staccato dal suolo e l'avampiede spinge il corpo in avanti. Numerosi studi hanno calcolato le forze agenti sul ginocchio tramite l'analisi del cammino, utilizzando la cinematica e pedane dinamometriche, con l'ausilio dell'elettromiografia [1]. Più recentemente, sono state utilizzate le protesi di ginocchio impiantate in alcuni pazienti per validare i modelli computazionali usati per calcolare i carichi agenti [2]. Lo studio di Taylor [3] mostra che durante il cammino il carico assiale sostenuto dal ginocchio è mediamente di 3.1 volte il peso corporeo, mentre durante la salita di scale raggiunge valori pari a 5 volte il peso corporeo.

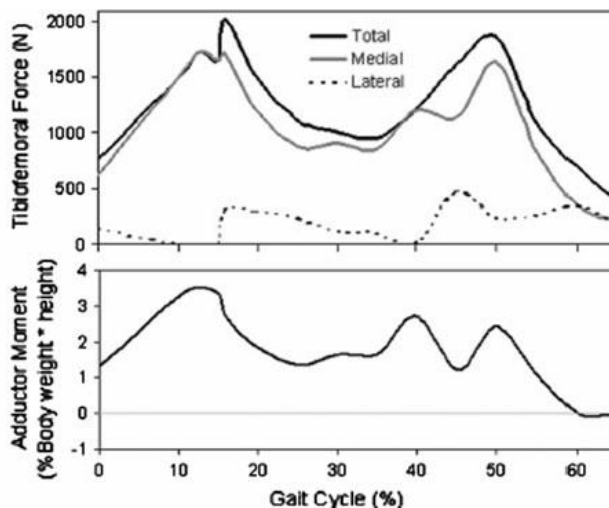


Figura 1.2: carichi sul ginocchio durante il cammino [4]

La geometria dell'articolazione tibiofemorale è conformata in modo tale da adattarsi al pattern dei carichi del cammino. Sezionando il compartimento mediale e quello laterale nel piano sagittale si nota come quello mediale sembra essere più congruente: il condilo femorale si appoggia in una cavità del piatto tibiale. Il condilo femorale laterale, invece, è appoggiato su una superficie piana, a volte addirittura convessa, e ciò implica una minore area di contatto. Se le forze in questo punto fossero uguali a quelle agenti sul compartimento mediale, si avrebbero dunque sforzi maggiori. Per evitare ciò il carico viene sostenuto maggiormente dal compartimento mediale (circa il 70%, [5]), e si ha un momento di adduzione agente sul ginocchio (figura 1.3).

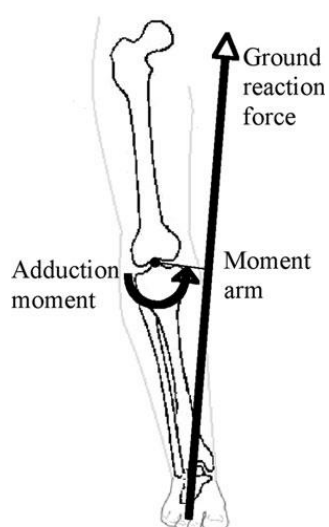


Figura 1.3: reazione al terreno e momento di adduzione agente sul ginocchio

La conseguenza di una forza maggiore applicata a quest'ultimo è che esso risulta essere il sito più comune dei processi degenerativi [4]. In letteratura si trovano studi che mostrano che la perdita di cartilagine articolare, e quindi la progressione dell'osteoartrite, è direttamente correlata al momento di adduzione agente sul ginocchio durante il cammino [6]. Inoltre, una volta che lo spessore della cartilagine del compartimento mediale inizia a diminuire, il momento di adduzione aumenta, e di conseguenza aumenta il carico, dando inizio a un circolo vizioso. Pazienti affetti da osteoartrite sono infatti caratterizzati da un momento di adduzione maggiore, come si può notare in figura 1.4 [7].

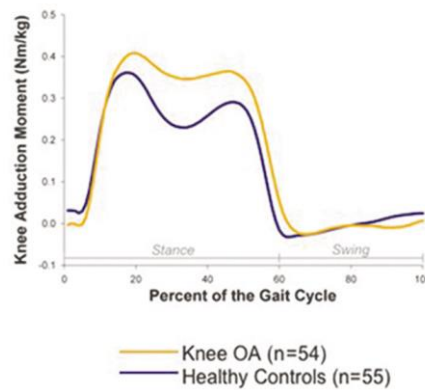


Figura 1.4: momenti adduttori nel ginocchio di persone sane e con osteoartrite [7]

Ne consegue dunque che persone che hanno un naturale allineamento varo sono inclini ad andare incontro a osteoartrite. Queste osservazioni sulle forze applicate al ginocchio durante il cammino, e in particolar modo sul momento addutorio, portano a pensare che abduurre la gamba inferiore, riducendo il carico sul compartimento mediale, possa essere una soluzione per interrompere il processo degenerativo dell'osteoartrite del ginocchio.

### 1.1.3 Assi funzionali del ginocchio

La definizione degli assi funzionali degli arti inferiori è essenziale per diagnosticare il grado di varismo o valgismo del ginocchio e per un adeguato planning preoperatorio in caso si decida di ricorrere ad un intervento chirurgico. Per prima cosa è necessario fare una distinzione tra asse meccanico e anatomico del femore e della tibia. L'asse meccanico del femore (FM) è infatti la linea che connette il centro del ginocchio con il centro dell'anca, mentre l'asse anatomico è quello che passa al centro della diafisi del femore, e arriva al centro del ginocchio (figura 1.5).

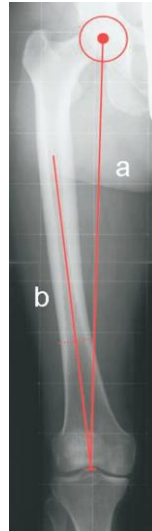


Figura 1.5: asse meccanico (a) e anatomico (b) del femore [8]

Asse anatomico e meccanico della tibia (TM) sono invece coincidenti e connettono il centro del ginocchio al centro della caviglia. L'angolo tra gli assi meccanici di femore e tibia (hip-knee-ankle angle, HKA) fisiologicamente è di 0-2.2° valgo [8]. Si considera poi come asse meccanico dell'arto inferiore (load bearing axis, LBA), la linea che congiunge il centro della testa femorale con il centro della caviglia. Esso rappresenta l'asse di carico del peso corporeo che, in condizioni normali, passa attraverso il centro del ginocchio. Gli assi anatomici di femore e tibia formano infine un angolo di circa 170-175°, che viene definito valgismo fisiologico (figura 1.6)[9].

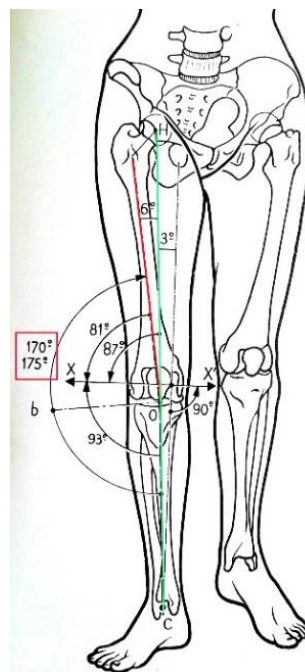


Figura 1.6: assi funzionali dell'arto inferiore [9]

### 1.1.4 Varismo e valgismo

Le deformità degli arti inferiori sono definite come deviazioni degli assi fisiologici, che possono essere alterati nel piano frontale, sagittale o trasversale. Varismo e valgismo sono due condizioni patologiche connesse a un mal allineamento degli assi funzionali nel piano frontale. Si può determinare il grado di varismo o valgismo come deviazioni rispetto all'angolo tra gli assi meccanici di femore e tibia (HKA), fisiologicamente considerato neutro. Il varismo è caratterizzato da predisposizione delle ginocchia verso l'esterno ("a parentesi"), con la formazione di un angolo HKA convenzionalmente considerato negativo. Le ginocchia valghe sono, al contrario, orientate verso l'interno (gambe a "x"), e si ha un angolo HKA positivo, come mostrato in figura 1.7 [10]. In queste condizioni si ha una deviazione dell'asse meccanico dell'arto inferiore (LBA), e si considera un allineamento varo se questo passa a più di 15 mm medialmente al centro del ginocchio, o un allineamento valgo se passa a più di 10 mm lateralmente [11].

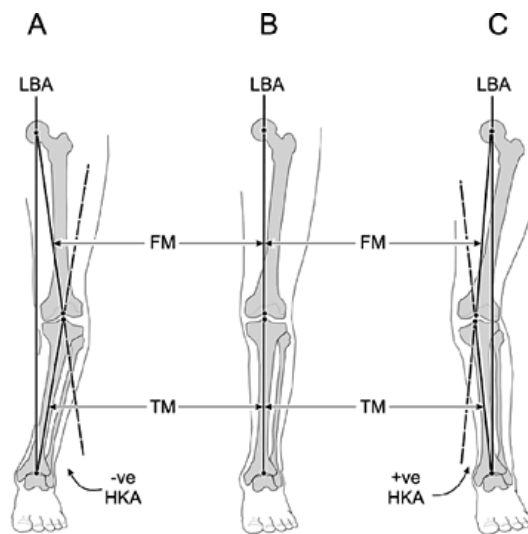


Figura 1.7: A) ginocchio varo. B) ginocchio neutro. C) ginocchio valgo [10]

Le cause di deformità degli arti inferiori sono molteplici. Possono essere congenite, svilupparsi durante l'infanzia a causa di disordini nella crescita, o manifestarsi a causa di patologie come rachitismo e osteomielite, o di traumi e conseguente cattiva guarigione di fratture [11]. Per quanto riguarda il ginocchio varo, questo mal allineamento è dovuto alla somma di tre componenti: non solo l'allineamento tibiofemorale, ma anche il restringimento dello spazio mediale dell'articolazione causato dall'usura e danneggiamento del menisco e del complesso osteocartilagineo, e la separazione dell'articolazione laterale dovuta all'allentamento dei legamenti [8].



### 1.1.5 Conseguenze e trattamenti chirurgici

In presenza di varismo o valgismo, cambia la distribuzione dei carichi nell'articolazione del ginocchio rispetto alla situazione fisiologica. Il carico maggiore su un compartimento dell'articolazione ne determina il danneggiamento della cartilagine e promuove lo sviluppo di processi degenerativi. La causa più ovvia e dimostrabile dell'osteoartrosi del ginocchio è infatti una concentrazione di forze superiori all'abilità della cartilagine e dell'osso sub condrale di sostenerle [12]. Il varismo provoca un sovraccarico dei condili mediali di femore e tibia, mentre il valgismo provoca un carico maggiore su quelli laterali. Essendo il compartimento mediale dell'articolazione del ginocchio quello maggiormente caricato anche fisiologicamente, è noto che pazienti con mal allineamento varo sono inclini a sviluppare una severa osteoartrite nel compartimento mediale finché la meccanica non viene corretta [8].

La tecnica chirurgica maggiormente utilizzata per correggere l'allineamento degli arti inferiori è chiamata osteotomia, e consiste nella sezione chirurgica di un segmento osseo, tipicamente della tibia, della quale viene cambiata l'inclinazione rispetto al femore per modificare la distribuzione dei carichi.

## 1.2 Osteotomia tibiale

### 1.2.1 Introduzione

Con il termine osteotomia si intende la sezione chirurgica di un segmento osseo. Lo scopo principale è quello di cambiare l'asse di un arto per ottenere una situazione meccanica più favorevole. In pratica è una frattura programmata più o meno completa la cui sede e modalità di esecuzione sono scelte al fine di traslare le forze pressorie da una regione ad un'altra. Per quanto riguarda gli arti inferiori, l'osteotomia viene utilizzata per correggere il mal allineamento varo o valgo del ginocchio, in modo da spostare il carico nel compartimento meno danneggiato dell'articolazione, e può essere effettuata a livello del femore distale o della tibia prossimale (in questo caso si parla di High Tibial Osteotomy, HTO). Questa tecnica venne descritta la prima volta da Jackson nel 1958 [13], e divenne comune dopo la pubblicazione di Coventry del 1965 come metodo per curare l'osteoartrosi del ginocchio [14], in quanto egli descrisse un'osteotomia

tibiale effettuata sopra alla tuberosità tibiale. Questo portò dei vantaggi in quanto la buona vascolarizzazione dell'osso spongioso permette una ricrescita veloce del tessuto, e inoltre si agisce su una superficie più ampia [15]. A livello tibiale, inoltre, si deve distinguere tra tecniche di addizione di cuneo (open-wedge HTO) e di sottrazione di cuneo (closing-wedge HTO), e queste possono essere effettuate nella zona mediale o laterale della tibia, a seconda della deformità che bisogna correggere. In figura 1.8 vengono mostrate le diverse tecniche, applicate nei casi di varismo e valgismo [11].

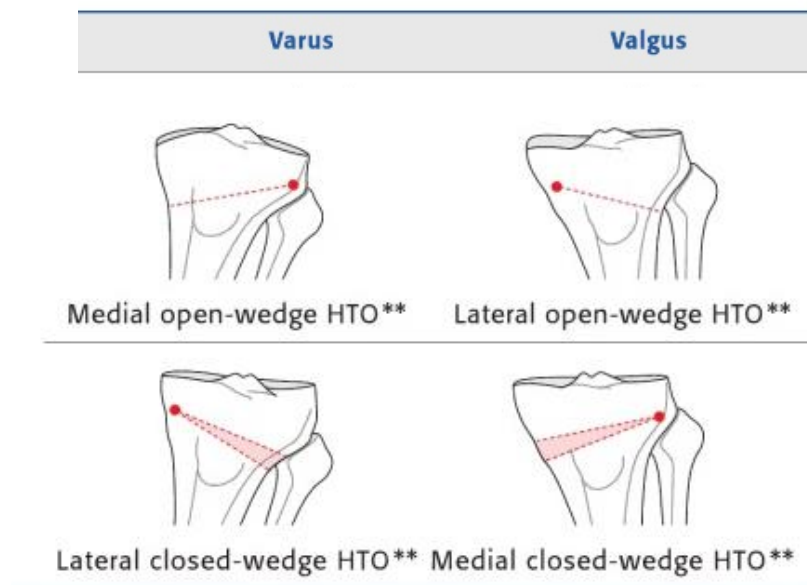


Figura 1.8: diverse tecniche di osteotomia tibiale [11]

L'osteotomia a livello tibiale viene effettuata principalmente per correggere il ginocchio varo, ma tra le due tecniche sopra indicate vi sono delle differenze sostanziali. La tecnica lateral closing-wedge (LCWHTO) è stata largamente utilizzata in passato, e i risultati a lungo termine sono ottimi. Tuttavia essa impone l'osteotomia del perone con conseguente rischio di danneggiare il nervo peroneo. Una soluzione a questo problema è stata la medial opening-wedge HTO (MOWHTO), in quanto essa non necessita di osteotomia del perone, e si elimina così il rischio complicazioni neurologiche. Inoltre l'osteotomia tibiale è un'operazione che rallenta il decorso dell'osteoartrosi del ginocchio, ma non lo arresta del tutto. Per questo motivo spesso è necessario dopo alcuni anni effettuare un'artroplastica. Con una MOWHTO, si ha un'incisione mediale che può essere riutilizzata per l'inserimento della protesi di ginocchio, e inoltre avendo utilizzato la tecnica lateral LCWHTO sarebbe difficile conoscere l'altezza originale del piatto

tibiale, perché la parte mediale è stata erosa e la parte laterale abbassata [16]. In questo lavoro verrà considerata l'osteotomia tibiale mediale di addizione di cuneo (MOWHTO, figura 1.9).

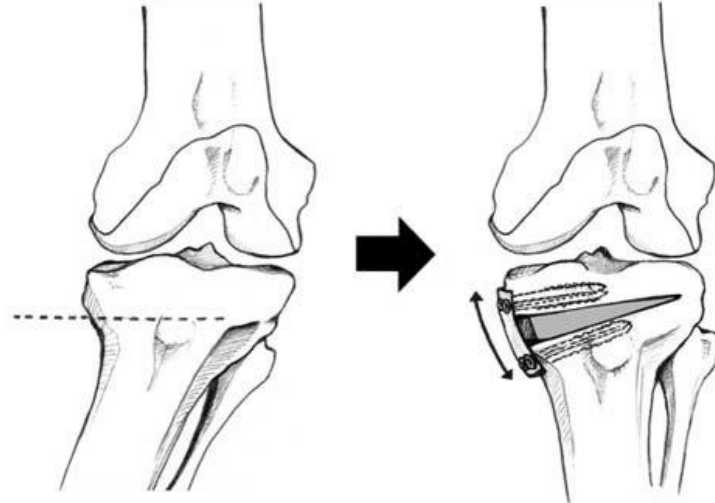


Figura 1.9: osteotomia tibiale di addizione di cuneo [17]

### 1.2.2 Indicazioni

I pazienti che possono essere trattati con osteotomia tibiale possono essere suddivisi in tre gruppi:

- Pazienti con artrosi mono compartimentale
- Pazienti con mal allineamento della gamba e instabilità dei legamenti del ginocchio
- Pazienti con deformità complesse dell'arto inferiore

Per determinare se per un paziente è indicato o meno ricorrere a questo tipo di intervento è necessario conoscere la storia dei precedenti traumi o interventi, oltre che al livello di attività fisica quotidiano. È importante, inoltre, eseguire un esame clinico prima dell'operazione, che includa una valutazione dei tessuti e dello stato vascolare e neurologico degli arti inferiori. Infine vanno esaminati il range of motion del ginocchio e lo stato dei legamenti. Il paziente ideale per l'HTO è un paziente giovane e attivo, con osteoartrosi media o moderata, un body mass index (MBI) inferiore a 30, un range of motion fisiologico e legamenti sani [18]. Alcune controindicazioni possono invece essere l'abuso di nicotina, che solitamente determina una guarigione più lenta dell'osteotomia, l'obesità, l'artrite reumatoide e infine l'età avanzata, in quanto in pazienti di età superiore ai 60-70 anni l'artroplastica di ginocchio ha portato a risultati migliori [11].

### 1.2.3 Planning preoperatorio

Un planning preoperatorio accurato è essenziale per evitare sovra o sotto correzione, fattori che portano a fallimento della procedura. Considerando infatti che le superfici del compartimento laterale sono meno congruenti, una eccessiva correzione porterebbe a un aumento elevatissimo della pressione di contatto nella parte laterale del ginocchio. La correzione ottimale e il metodo per il planning preoperatorio variano a seconda degli autori. Coventry [14] indica che l'angolo tra gli assi anatomici di femore e tibia deve essere portato a 8° valgo (fisiologicamente varia tra i 5 e i 7°). Henrigou [16] utilizza invece gli assi meccanici e riporta risultati ottimali in pazienti con un angolo tra gli assi meccanici compreso tra 3 e 6° valgo. Angoli di correzione inferiori o superiori hanno infatti portato a risultati clinici non ottimali. Egli indica una procedura preoperatoria divisa in due fasi. La prima consiste nel determinare l'angolo HKA, disegnare una linea che rappresenta il sito dell'osteotomia, e una nuova linea dell'asse anatomico della tibia che definisce il corretto angolo HKA. Sovrapponendo i due assi della tibia viene così determinata la larghezza del cuneo (H), che è proporzionale all'angolo di rotazione  $\beta$ . La seconda fase consiste nel correlare questi due valori con la larghezza della parte superiore della tibia M, attraverso una tabella e la formula

$$H = 2M \sin \frac{\beta}{2},$$

come mostrato in figura 1.10.

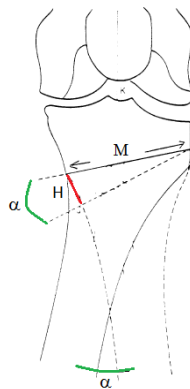


Figura 1.10: planning preoperatorio indicato da Henrigou [16]

Nel 1979 Fushisawa [21] pubblicò uno studio nel quale si dimostrava che si otteneva rigenerazione della cartilagine articolare, con fibrocartilagine e riparazione del menisco, nelle ginocchia dove l'asse del peso corporeo (LBA) passava in un punto tra il 30 e il 40% della parte laterale del piatto tibiale. A partire da questo studio venne poi definito il "Fushisawa point", che si trova al 62% della larghezza del piatto tibiale (considerando come 0 il punto più mediale), e

che corrisponde al punto in cui far passare il LBA per ottenere la correzione migliore [19,20]. Il metodo per determinare il corretto angolo di correzione basandosi sul LBA consiste nel disegnare una linea del centro dell'anca fino al punto corrispondente al 62 % della larghezza del piatto tibiale, tagliare l'immagine radiografica a livello dell'osteotomia e ruotare la tibia distale finché il LBA passa attraverso il punto desiderato, e determinare così l'angolo di correzione, come mostrato in figura 1.11.

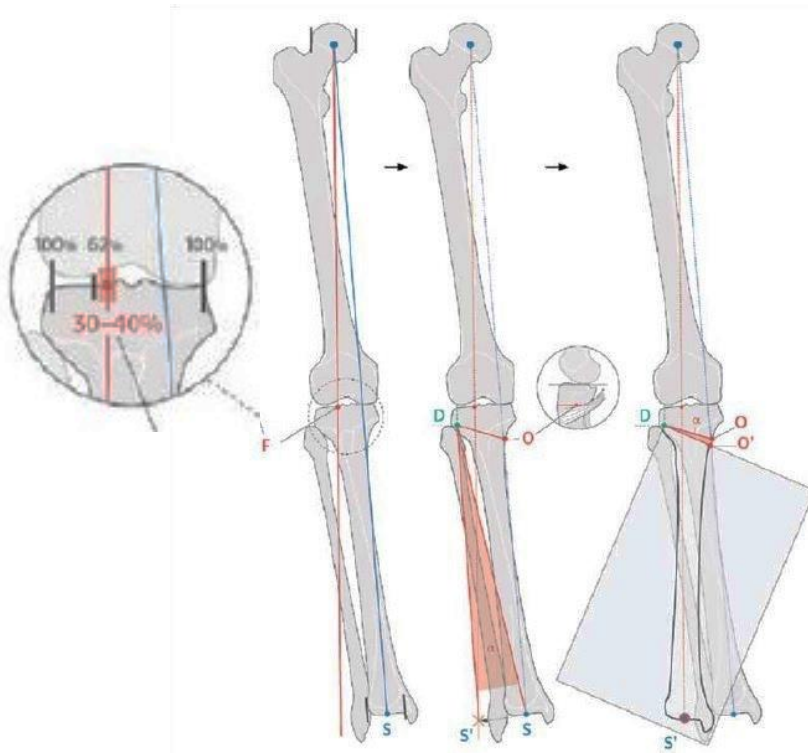


Figura 1.11: Fushisawa point e planning preoperatorio indicato da quest'ultimo [21]

#### 1.2.4 Tecnica chirurgica

In questo paragrafo viene descritta la tecnica chirurgica utilizzata per effettuare un'osteotomia mediale di addizione. Prima dell'operazione è necessario eseguire un'artroscopia in modo da valutare l'integrità della cartilagine e trattare eventuali lesioni dei legamenti. Terminata questa fase inizia l'intervento, durante il quale viene effettuata un'incisione tra la porzione mediale della tuberosità tibiale e la parte anteriore del legamento collaterale mediale, la cui porzione distale viene separata dall'osso, come mostrato in figura 1.13 [16]. Un divaricatore viene inserito posteriormente per proteggere le strutture neuro vascolari posteriori alla linea di incisione. Successivamente viene inserito un filo guida sotto la linea mediale del ginocchio fin sotto al

marginale laterale della tibia, passando sopra la tuberosità tibiale. Tramite fluoroscopia si accerta il corretto posizionamento della guida e si procede quindi al taglio dell'osso corticale, effettuato con una sega oscillante mantenuta parallela e sottostante alla guida (figura 1.14).

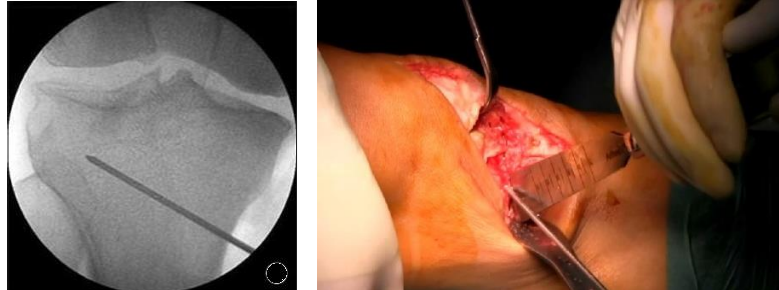


Figura 1.14: valutazione fluoroscopica dell'inserimento della guida [22] e taglio con osteotomo [23]

Viene preservata una cerniera laterale di circa 1 cm, fattore importante per garantire la stabilità meccanica del sistema [22]. Il taglio dell'osso viene eseguito con un osteotomo, e viene creata un'apertura. Il corretto angolo di apertura viene realizzato tramite un cuneo calibrato, e viene valutato l'allineamento della gamba grazie a un'indagine fluoroscopica e a una guida metallica esterna passante dal centro della testa femorale e il centro del tallone (figura 1.15). Una volta ottenuto l'allineamento corretto, si procede con il fissaggio del sito dell'osteotomia, che può essere effettuato con diversi sistemi di fissazione e eventuali sostituti ossei, come verrà descritto nel paragrafo 1.3.



Figura 1.15: inserimento del cuneo calibrato e valutazione dell'allineamento della gamba [23]

### 1.2.5 Post-operatorio e complicazioni

A partire dal primo giorno successivo all'operazione, è permesso un carico parziale (dai 15 ai 20 kg). A partire dalla quarta fino alla sesta settimana, il carico permesso dipende dal dolore provato dal paziente, ma generalmente dopo sei settimane è possibile sostenere l'intero peso corporeo [4]. Il pieno range di movimenti attivi e passivi viene incoraggiato, e inizialmente

eseguito con l'aiuto di un fisioterapista. Vi sono tuttavia diverse complicanze che possono insorgere durante e dopo l'operazione. La complicanza intra-operatoria più grave è la rottura della cerniera laterale, che si verifica con probabilità maggiori se l'angolo di correzione è elevato. Per evitare ciò, l'apertura dell'osteotomia deve essere effettuata con molta attenzione, ma nel caso avvenisse vengono generalmente applicate delle cambre o dei fissatori esterni. Il ruolo della cerniera laterale è importante per la stabilità dell'osteotomia e per prevenire una possibile dislocazione dei fissatori. L'efficacia di questi ultimi è fondamentale per evitare complicanze post-operatorie, in quanto un'insufficiente fissazione può essere causa di mancata osteosintesi nell'apertura ossea o della perdita dell'angolo di correzione. È inoltre possibile che si verifichi la rottura del sistema di fissazione, evento che causa una perdita della correzione, irritazione dei tessuti e metallosi. In questo caso l'impianto deve essere estratto, e quindi il paziente deve essere sottoposto ad un secondo intervento chirurgico, spesso difficoltoso. Un sistema di fissazione stabile e affidabile garantisce quindi una riduzione delle complicanze e una guarigione più veloce [24]. Altre complicanze post-operatorie che possono insorgere sono inoltre infezioni e necrosi della testa tibiale. L'osteotomia tibiale come trattamento dell'osteoartrosi monocompartimentale è dimostrata essere efficace in particolar modo nei risultati a breve e medio termine. In letteratura si riportano risultati diversi a causa di tecniche chirurgiche non standardizzate e differenti metodi di fissazione, ma mediamente l'operazione risulta efficace al 85-98% entro i primi 5 anni e al 65-80% dopo 10 anni [25, 26], senza differenze significative tra le tecniche di addizione o di sottrazione di cuneo. In figura 1.16 viene mostrato il grafico dell'analisi di sopravvivenza di Kaplan-Meier riferito a tutte le osteotomie tibiali, delle quali è stato possibile reperire i risultati, effettuate in Finlandia a partire dal 1987 fino al 2008 [27], e come si nota i valori corrispondono a quelli già citati.

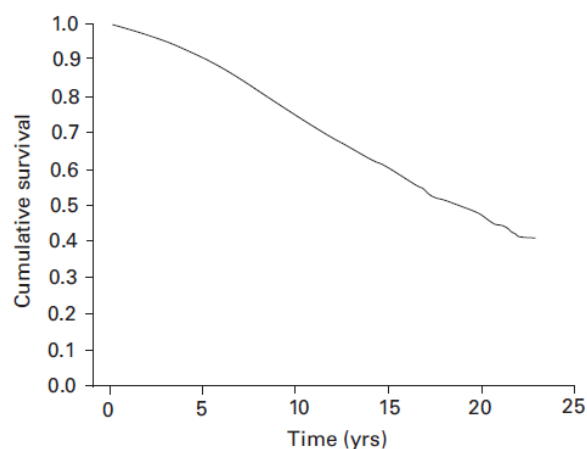


Figura 1.16: analisi di sopravvivenza di Kaplan-Meier (intervallo di confidenza: 95%) [27]

È dimostrato che un'età superiore ai 50 anni, un range di flessione del ginocchio inferiore ai 120° prima dell'intervento, un'insufficiente angolo di correzione e un body mass index superiore a 25 kg/m<sup>2</sup> sono fattori che possono portare al fallimento dell'operazione [28]. L'efficacia dell'osteotomia tibiale è quindi strettamente legata alla selezione dei pazienti.

## **1.3 Metodi di fissazione e sostituti ossei**

### **1.3.1 Sistemi di fissazione**

La stabilità del sistema di fissazione è fondamentale per garantire un'adeguata guarigione e la corretta consolidazione dell'osso. I fissatori utilizzati per osteotomia tibiale possono essere sia esterni che interni. I fissatori esterni hanno il vantaggio di essere semplici da inserire, permettono di caricare l'intero peso corporeo subito dopo l'operazione, e soprattutto consentono correzioni successivamente all'operazione. Questo è utile perché possono essere così effettuate correzioni angolari e traslazionali, il segmento distale della tibia può essere traslato anche lateralmente e l'allineamento meccanico più favorevole può essere raggiunto anche nel post-operatorio [29]. Inoltre un fissatore esterno è ben tollerato dai tessuti molli, che possono adattarsi alle correzioni graduali. Il principale svantaggio di questi dispositivi è la possibilità di causare infezioni, in particolar modo a livello dei perni. Questo porta alla rimozione del dispositivo prima che sia stata raggiunta la guarigione dell'osso, e può complicare una successiva artroplastica. Per superare questi problemi vengono quindi utilizzati i fissatori interni. I primi ad essere impiegati furono le cambre, introdotte da Coventry [14], che si presentano come delle graffette metalliche con i bracci seghettati (figura 1.17). I principali vantaggi di questi dispositivi sono la semplicità di utilizzo e il basso rischio di complicanze. Inoltre necessitano di una ridotta incisione, provocano danni minimi ai tessuti molli e causano una bassa incidenza di infezioni [30]. Tuttavia esse non sono in grado di mantenere il corretto allineamento meccanico, e spesso è necessario un sistema di fissazione aggiuntivo [31]. Per questo motivo sono considerate un metodo superato, e vengono utilizzate solo in presenza di un sostituto osseo, anche se questo metodo mostra un'incidenza di complicazioni compresa tra il 5% e il 30% [32, 33].



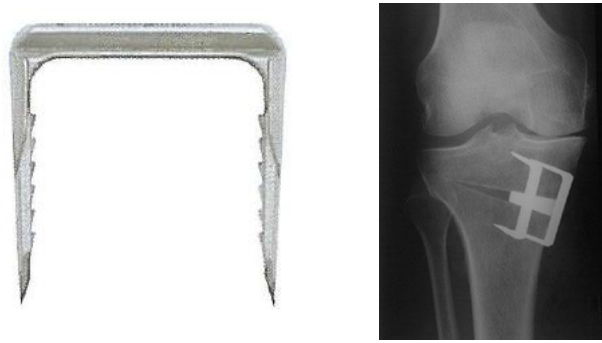


Figura 1.17: cambrà per osteotomia (Orthomed)

Al momento i sistemi di fissazione interni utilizzati sono di due tipi: le placche con spaziatore e le placche di auto compressione. Le prime sono placche di ridotte dimensioni con all'interno uno spaziatore che viene inserito nel sito di osteotomia e permette il mantenimento del corretto angolo di apertura. Il dispositivo di questo tipo più diffuso è il Puddu™ Plate, prodotto dalla Arthex (figura 1.18). Esso viene largamente utilizzato in merito alla sua facilità di inserimento e alle ridotte dimensioni, che permettono una piccola incisione chirurgica. Tuttavia questo sistema di fissazione, senza alcun tipo di sostituto osseo, ha mostrato un'incidenza di fallimento dell'impianto tra il 6 e il 16%, rottura delle viti nel 21% dei casi, e non è abbastanza resistente per mantenere l'angolo di correzione applicato durante l'operazione. Un fissaggio stabile e senza complicazioni con il Puddu™ Plate è stato riportato infatti solo in caso di utilizzo con un sostituto osseo [34].



Figura 1.18: Puddu plate (Arthex)

Per superare il problema della perdita di correzione e del bisogno di un sostituto osseo, sono stati sviluppati dei nuovi sistemi di fissazione, ovvero le placche di auto compressione. Tra queste, quella maggiormente utilizzata è la Tomofix™ (figura 1.19), che è stata progettata per

raggiungere la stabilità ottimale senza interferire con la guarigione dell'osso. Il principio delle placche di auto compressione è quello di ottenere un fissaggio stabile senza avere compressione tra la placca e l'osso, in modo tale da preservare la vascolarizzazione del periosteo. Ciò è possibile grazie al fatto che lungo la placca sono presenti sia fori di compressione che fori di bloccaggio, all'interno dei quali le viti hanno una posizione specifica e predefinita, con angolo stabile. Diversi studi hanno valutato i risultati clinici e radiologici di osteotomie effettuate utilizzando questa placca senza alcun tipo di sostituto osseo, e con carico sull'arto abbastanza precoce. I risultati sono stati soddisfacenti, anche se Brosset [35] ha evidenziato una perdita della correzione iniziale, con una sotto-correzione che arriva fino a 2°. Stabuli [36] ha però verificato che anche nel caso di ritardo nella guarigione dell'osso non si ha fallimento dell'impianto. Il maggiore svantaggio della placca Tomofix™ è il fatto che sia lunga e più ingombrante rispetto alle placche con spaziatore, il che può provocare dolore nei pazienti fino al momento della rimozione. Inoltre il fatto che le viti abbiano una direzione predefinita e non regolabile può portare problemi in caso di ricostruzione del legamento crociato anteriore o posteriore [34]. Tuttavia nonostante le dimensioni, la placca Tomofix™ sembra essere comunque meglio tollerata rispetto alla placca Puddu™, che viene rimossa principalmente (circa il 60% dei casi) per dolore o sensibilità della parte mediale del ginocchio [35].

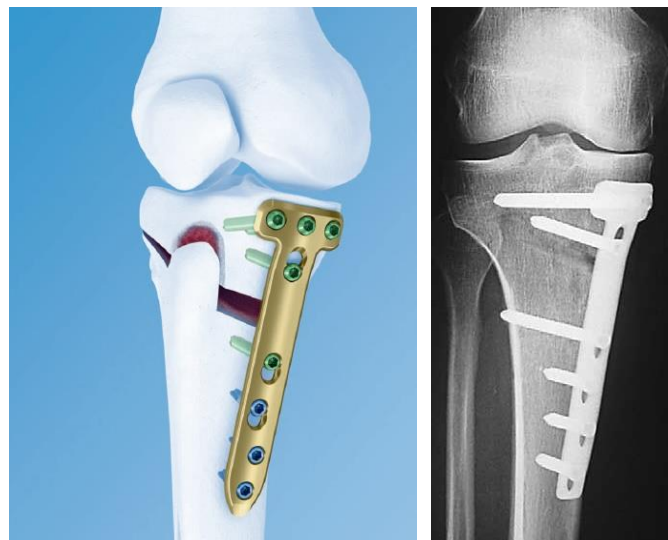


Figura 1.19: placca di auto compressione Tomofix™

Diversi studi hanno confrontato inoltre le proprietà meccaniche di diversi sistemi di fissazione. In quello di Agneskirchner [37] sono state testate tre diversi tipi di placche con spaziatore e una placca Tomofix™. Applicando un carico assiale, sono state effettuati test di fallimento con un singolo carico e con carichi ciclici. La placca Tomofix™ è risultata essere la più resistente in

entrambi i casi, in quanto nelle prime prove si riscontrava fallimento del sistema per valori di forza maggiori, e nelle prove cicliche il sistema si rompeva dopo un numero di cicli doppio rispetto a quello che si otteneva con gli altri fissatori. Il fallimento del sistema avveniva sempre con la rottura della cerniera laterale, e altre ricerche hanno dimostrato che in questo caso le placche di auto compressione sono in grado di fornire la migliore stabilità e resistenza torsionale e di compressione rispetto agli altri sistemi di fissazione [38]. Gli stessi risultati sono stati ottenuti tramite analisi a elementi finiti. Nei lavori di Izaham e Goyalakh [39,40] infatti, la placca Tomofix™ risulta essere sottoposta a sforzi maggiori rispetto alla placca Puddu™, e determina una maggiore stabilità, in quanto ha un migliore ancoraggio. Tuttavia il fissaggio più rigido di Tomofix™ può essere uno svantaggio perché l'effetto dello stress shielding può provocare un eccessivo riassorbimento osseo, e severa osteoporosi a lungo termine [39].

### 1.3.2 Sostituti ossei

Nonostante i sistemi di fissazione diano buoni risultati, è stato dimostrato che il tasso di complicazioni, come il ritardo nella guarigione e la perdita di correzione, è più alto nei pazienti che hanno subito osteotomia tibiale senza l'inserimento di alcun sostituto osseo [41]. Un graft osseo, infatti, riduce la perdita di sangue locale, aumenta la stabilità meccanica e migliora la guarigione dell'osso [18]. I sostituti ossei, per poter accelerare l'osteosintesi e favorire una più rapida guarigione devono possedere alcuni requisiti fondamentali [42]:

- Devono possedere proprietà osteoinduttive, ovvero stimolare la produzione di nuovo tessuto osseo tramite l'attivazione delle cellule mesenchimali. Questo avviene grazie alla presenza di proteine bioattive e fattori di crescita
- Devono essere osteoconduttivi, ovvero facilitare e stimolare la creazione di vasi sanguigni e canali Haverstiani
- Devono favorire l'osteogenesi grazie a cellule progenitrici in grado di indurre la crescita ossea
- Devono garantire il corretto supporto strutturale e assorbire temporaneamente parte del carico
- Devono possedere pori interconnessi per garantire la migrazione e la proliferazione cellulare.

Senza queste proprietà, si va incontro a non unione, collasso o perdita della correzione. L'incidenza di complicazioni, infatti, dipende dal tipo di graft, oltre che dal sistema di fissazione e dalle caratteristiche del paziente. Per l'osteotomia tibiale esistono diversi sostituti ossei attualmente in commercio, come mostrato nella tabella seguente.

<b>Autograft</b>	<b>Allograft o Xenograft</b>	<b>Graft sintetici</b>
Cresta iliaca	Fresh-frozen o freeze-dried Matrice ossea demineralizzata	Idrossiapatite (HA) B-tricalcio fosfati ( $\beta$ -TCP) HA + $\beta$ -TCP

*Tabella 1.1: sostituti ossei utilizzati per HTO*

L'autograft è considerato sicuramente il "golden standard" in quanto il materiale autologo non provoca alcuna reazione immunologica, è istocompatibile e oltre a possedere proprietà osteoinduttive e osteoconduttive è l'unico graft che induce anche osteogenesi. Il sito di prelievo è generalmente la cresta iliaca del paziente, e si preferisce l'osso spongioso poiché grazie alla sua porosità permette la diffusione di cellule e nutrienti e la rivascolarizzazione. Il principale svantaggio dell'utilizzo dell'autograft consiste nel secondo intervento chirurgico necessario per prelevare dal paziente, che aumenta il tempo totale dell'operazione e può generare infezioni, perdita di sangue e dolore in quanto sito di prelievo viene danneggiato. Ci sono inoltre limiti di dimensioni di tessuto prelevabile, e la geometria del graft è inappropriata. Per questi motivi sono ricercate alternative al sostituto autologo. Sia gli allograft o gli xenograft che i graft sintetici hanno infatti il vantaggio di essere largamente disponibili, e di poter essere prodotti in qualsiasi forma e dimensione per riempire correttamente il sito di osteotomia. Aggiungendo inoltre il sangue del paziente o cellule del midollo prima di inserire i sostituti, essi possono acquisire proprietà osteoinduttive. Il principale vantaggio degli allograft, ovvero ossa prelevate da cadaveri umani, e degli xenograft, prelevati da animali, è inoltre quello di avere una struttura simile a quella del tessuto vivente che può indurre specifiche risposte cellulari e possedere proprietà osteoconduttive. Diversi studi hanno indicato gli allograft come un buon sostituto osseo, utilizzabile al posto di quello autologo [ 43, 44]. I principali svantaggi di questi graft sono la possibile reazione immunologica da tessuto estraneo e la trasmissione di malattie (al giorno d'oggi però quasi inesistente), e il fatto che il trattamento di decellularizzazione che subisce la matrice ossea la rende meno resistente. In particolare i graft fresh-frozen possiedono maggiori proprietà meccaniche, ma hanno un più alto rischio di infezioni e inducono una maggiore

risposta immunitaria rispetto a quelli freeze-dried, i quali anche se meno tossici hanno minore resistenza [45]. Per superare questi problemi sono stati sviluppati sostituti ossei sintetici, realizzati in materiale ceramico come idrossiapatite (HA) e  $\beta$ -tricalciofosfati ( $\beta$ -TCP). Questi materiali offrono una buona biocompatibilità, hanno una composizione simile al tessuto osseo e possono essere realizzati replicando la morfologia locale e la microstruttura dell'osso umano. Il principale svantaggio dei materiali ceramici rimane tuttavia la scarsa resistenza alla compressione, ed è necessario quindi realizzare un compromesso tra porosità, necessaria per la osteintegrazione, e densità, che determina le proprietà meccaniche. La resistenza meccanica è dunque il maggiore ostacolo da superare, e al giorno d'oggi tutti i sostituti ossei vengono utilizzati solamente come riempitivo, necessitando la presenza di sistemi di fissazione che supportano gran parte del carico corporeo.

#### **1.4 Obiettivo della tesi**

Lo scopo del presente lavoro di tesi è quello di verificare che un particolare sostituto osseo per osteotomia tibiale, prodotto dall'azienda Industrie Biomediche Insubri (IBI), abbia le caratteristiche meccaniche adatte a sostenere il carico corporeo, e possa essere quindi utilizzato senza l'ausilio di un sistema di fissazione. Il sostituto osseo in esame è costituito da un materiale commercializzato con il nome di SmartBone<sup>®</sup>, composto da matrice bovina decellularizzata sottoposta a trattamento polimerico al fine di aumentarne la resistenza alla compressione. L'analisi sperimentale è stata condotta presso il Laboratorio di Meccanica delle Strutture Biologiche (LaBS) del Politecnico di Milano, e consiste in:

- Test di compressione su campioni cubici di matrice bovina decellularizzata e su campioni di SmartBone<sup>®</sup>, e successivo confronto tra il comportamento dei due materiali in termini di modulo di Young e sforzo massimo
- Prove statiche di compressione su tibia sintetica in quattro diverse condizioni: tibia integra, tibia con taglio chirurgico(fratturata), tibia fratturata con sostituto osseo e tibia fratturata con sistema di fissazione. Queste prove sono state effettuate al fine di valutare se sostituto osseo di SmartBone<sup>®</sup> può garantire la stabilità primaria del sistema e la corretta distribuzione dei carichi nell'osso.
- Test a fatica sulla tibia sintetica fratturata con inserito il sostituto osseo con lo scopo di verificare che la stabilità del sistema sia mantenuta nel tempo e che non si verifichino fratture o spostamenti del graft.

## Capitolo 2

# Materiali e Metodi: SmartBone®

### 2.1 SmartBone®

Lo SmartBone® è un materiale composito costituito da matrice bovina rinforzata con polimeri bioattivi riassorbibili, e viene utilizzato come sostituto osseo per supportare la colonizzazione cellulare e la rigenerazione dell'osso. Dopo aver ottenuto il marchio CE è stato introdotto nel mercato internazionale come dispositivo medico di classe III nel 2012 dalle Industrie Biomediche Insubri S.A. (IBI-SA, Mezzovico, Svizzera), azienda che promuove la ricerca e lo sviluppo di tecnologie e dispositivi medici per l'ingegneria tissutale. Dopo test in vitro e in vivo è stato dimostrato che questo sostituto osseo ha un comportamento biologico soddisfacente, una morfologia simile a quella dell'osso corticale umano e proprietà meccaniche che gli conferiscono un'adeguata resistenza. Grazie a queste caratteristiche e al fatto che possono essere ottenuti scaffold di forme e dimensioni specifiche per il singolo paziente, lo SmartBone® è largamente utilizzato nella chirurgia orale e maxillofaciale, ma anche nella chirurgia ortopedica. Lo scopo del presente lavoro di tesi è appunto quello di verificare che un sostituto osseo di SmartBone® possa essere utilizzato nell'osteotomia tibiale, senza l'utilizzo di un sistema di fissazione, attraverso test meccanici di diverso tipo.

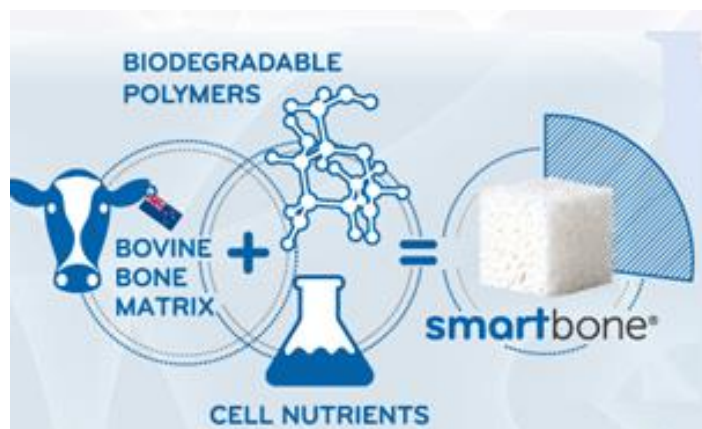


Figura 2.1: Materiali che costituiscono lo SmartBone®

### 2.1.1 Formulazione

Lo SmartBone® è costituito da una matrice di osso spongioso bovino decellularizzato, rinforzato con copolimero di acido polilattico (PLA) e policaprolattone (PCL), a cui vengono aggiunti anche polisaccaridi. L'osso bovino è una matrice minerale fatta di calcio, idrossiapatite (HA,  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ ) e residui di collagene che presenta una composizione chimica e una morfologia simili a quelle dell'osso umano [46]. In figura 2.2 vengono mostrate le immagini ottenute tramite microscopio elettronico a scansione (SEM) di un osso bovino e di un osso umano decellularizzati. Si può notare come anche la matrice bovina presenta una struttura 3D costituita da pori interconnessi e le caratteristiche morfologiche sono paragonabili a quelle dell'osso cadaverico umano.

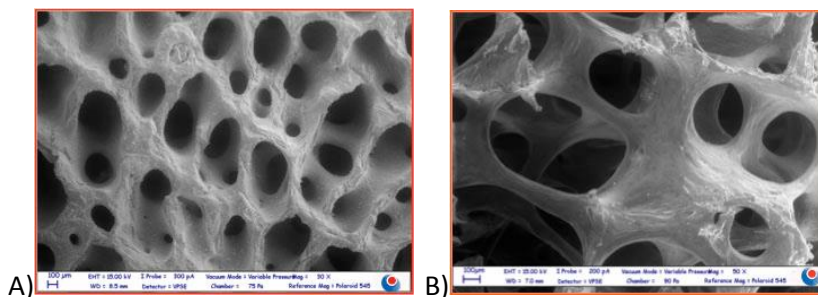


Figura 2.2: Immagini ottenute al SEM allo stesso ingrandimento di osso bovino (A) e osso cadaverico umano (B) [46]

La sola matrice bovina, tuttavia, risulta essere rigida, non elastica e troppo fragile. I trattamenti di decellularizzazione e sterilizzazione, inoltre, distruggono la struttura biochimica, non permettendo l'adesione cellulare. Lo scopo inseguito dai ricercatori di IBI-S.A. è stato dunque quello di rinforzare la struttura della matrice con un componente elastico, realizzando un coating polimerico. È stato dimostrato come il rivestimento di PLA e PCL, scelti in quanto polimeri biorassorbibili già largamente utilizzati in applicazioni medicali, conferisce alla struttura maggiore resistenza. Inoltre l'aggiunta di polisaccaridi, anche in piccole dosi, rende il sostituto osseo più idrofilico, aumentando quindi l'affinità con il sangue e favorendo l'adesione cellulare. Nella figura sottostante vengono riportate le immagini ottenute al SEM della matrice ossea bovina prima e dopo il trattamento polimerico, e lo spettro EDS delle due parti.

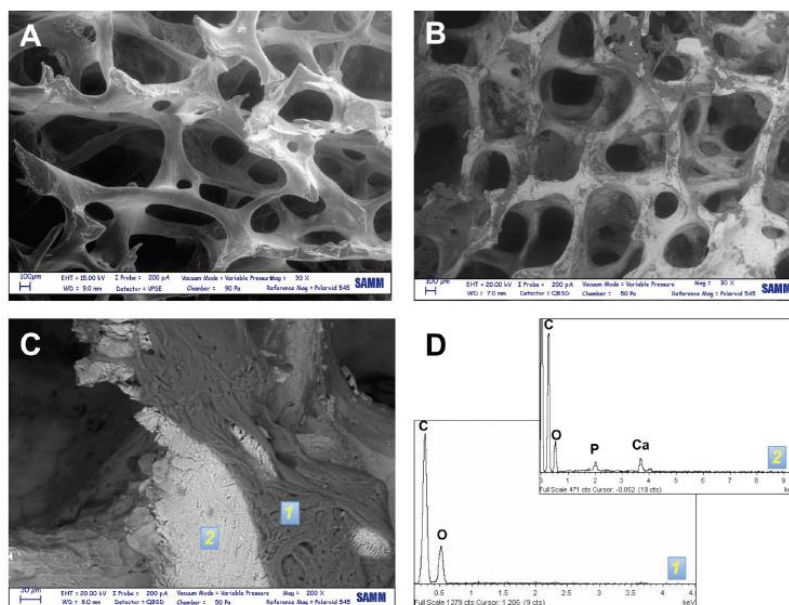


Figura 2.3: A, B: immagini ESEM (Environmental- SEM) allo stesso ingrandimento di matrice ossea bovina (A) e graft di SmartBone® (B). C: immagine del graft a un ingrandimento maggiore. D: spettro a dispersione di energia (EDS) corrispondente. La parte più scura (1) corrisponde al rivestimento polimerico, come si nota dallo spettro EDS in cui compaiono solo carbonio e ossigeno. La parte 2 è invece costituita dall'osso bovino, e infatti nello spettro sono presenti anche calcio e fosforo, tipici di una matrice minerale [46].

### 2.1.2 Morfologia

Attraverso un'analisi eseguita dai produttori utilizzando un microscopio elettronico a scansione, è stato possibile esaminare la struttura morfologica dei campioni di SmartBone®, e confrontarla con quelli delle ossa umane. Come mostrato in figura 2.4, il graft osseo risulta essere molto simile a un campione di cresta iliaca umana, che viene comunemente utilizzata quando si vuole utilizzare un autograft. In particolare la porosità e la dimensione dei pori sembrano essere confrontabili, e quindi adatti alla migrazione cellulare.

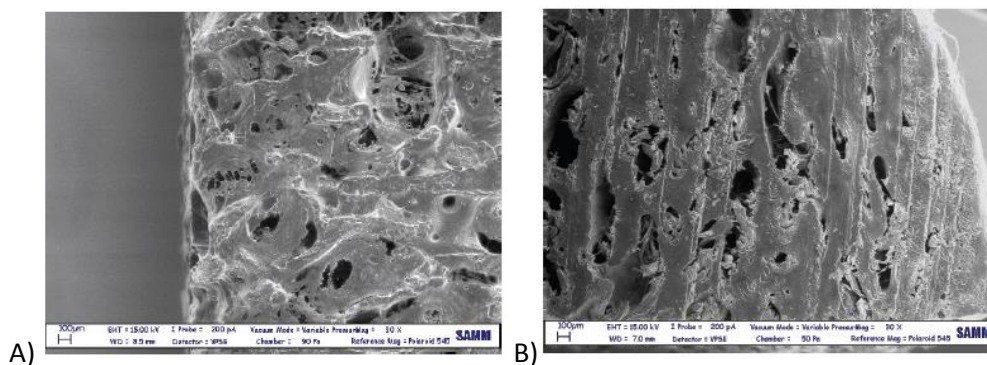


Figura 2.4: immagini ESEM alla stessa magnitudine del graft di SmartBone® (A) e di cresta iliaca umana (B)



È stata inoltre effettuata una micro-tomografia computerizzata (micro-CT) su un cubetto di SmartBone® al fine di calcolare i parametri volumetrici sull'immagine 3D ottenuta (figura 2.5). La porosità risulta essere omogenea nel campione, con pori interconnessi in tutto lo spessore. Il volume libero è indicativamente il 27%, e il rapporto superficie/volume è di  $4,46 \text{ mm}^{-1}$ .

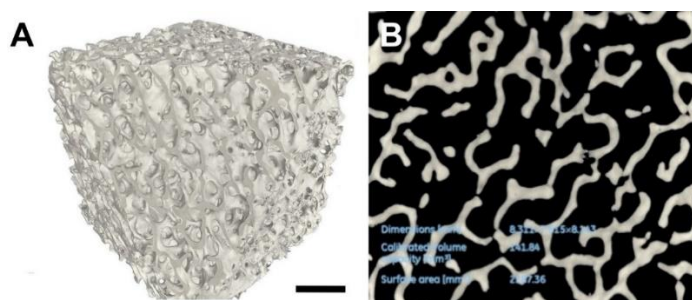


Figura 2.5: rendering 3D di un campione cubico di SmartBone® (A) e relativa scansione 2D con i dati volumetrici (B)

### 2.1.3 Idrofilicità e degradazione del polimero

L'idrofilicità di uno scaffold è una proprietà importante dal punto di vista clinico. Evidenze sperimentali dimostrano che, quando il sangue viene assorbito all'interno del graft, vengono rilasciati non solo fattori di crescita, ma anche segnali biochimici in grado di favorire l'integrazione con il tessuto ospite. Grazie alla sua microstruttura, SmartBone® mostra un'altissima idrofilicità presentando un grado di assorbimento (in meno di 60 min) pari al 38% w/w (test condotto in PBS usando la scala calibrata Mettler-Toledo) [46]. Un altro importante parametro da valutare per l'impianto dello scaffold è il tempo di degradazione del film polimerico. Per fare questo viene utilizzato un modello a equazioni differenziali per simulare la degradazione del coating polimerico, rappresentando il campione di SmartBone® come un cubo con pori sferici, il cui numero e dimensione sono stati determinati tramite micro-CT. Nel grafico sottostante è riportato l'andamento teorico dei film polimerici di quattro diversi spessori. Come si può notare, per ognuno si ha completa dissoluzione tra il quinto e il sesto mese dall'impianto, tempo corrispondente all'effettivo tempo di integrazione ossea.

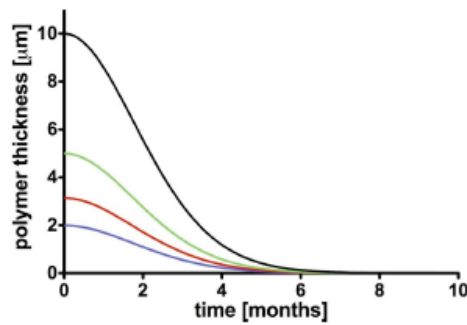


Fig.2.6: Andamento dello spessore di film polimerico in relazione al tempo di degradazione [46]

### 2.1.4 Proprietà meccaniche

Dalle prove meccaniche effettuate dai ricercatori di IBI-S.A., risulta che lo SmartBone® presenta le caratteristiche meccaniche adeguate a supportare i carichi richiesti. Sono stati effettuati test di compressione monoassiale che hanno permesso di calcolare la resistenza massima e il modulo elastico del materiale. I test sono stati effettuati su cubetti di materiale con lati di 10 mm, a una velocità di deformazione pari a 1 mm/min attraverso una macchina servo idraulica MTS 858 Mini Bionix. Nella figura sottostante viene riportato il grafico sforzo-deformazione dello SmartBone®, e il confronto con un altro graft osseo.

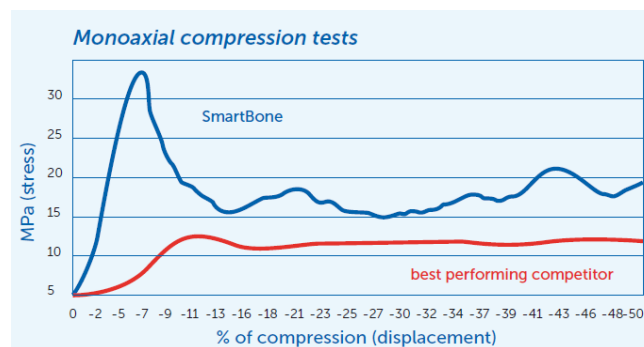


Figura 2.7: Grafico sforzo-deformazione sotto un carico di compressione monoassiale di SmartBone® (linea blu), e di un graft osseo prodotto dalla Starling (linea rossa)

Come si può notare dal grafico, lo SmartBone® presenta il tipico andamento di una matrice porosa che, sotto carico crescente, mostra un primo tratto lineare dovuto alla resistenza meccanica, seguito da un tratto oscillante corrispondente alla progressiva rottura della struttura e al successivo compattamento della matrice. Si è potuto dimostrare che il campione di

SmartBone® presenta una resistenza al carico massimo tre volte superiore rispetto a Sterling, il migliore concorrente in commercio, e presenta un modulo elastico quattro volte superiore.

### 2.1.5 Esame istologico

In figura 2.8 viene mostrata un'immagine istologica dello SmartBone® impiantato e del tessuto circostante. Nella figura A si può notare che la crescita di nuovo tessuto osseo all'interno del graft (freccia nera), è evidenziata dalla presenza di osteociti dentro la lacuna (freccia gialla). Sono presenti formazioni di osso lamellare maturo e osteoblasti che generano nuovo tessuto osseo (freccie verdi). Ad un ingrandimento superiore (B), si notano le linee di ricrescita dell'osso, di colore violaceo. Il graft di SmartBone® (freccie nere) viene progressivamente sostituito dal nuovo tessuto osseo (freccie verdi). Gli osteoblasti sono presenti sia nello stato attivo che in quello quiescente, quando dopo aver formato osso maturo (freccie gialle) si trasformano in osteociti.

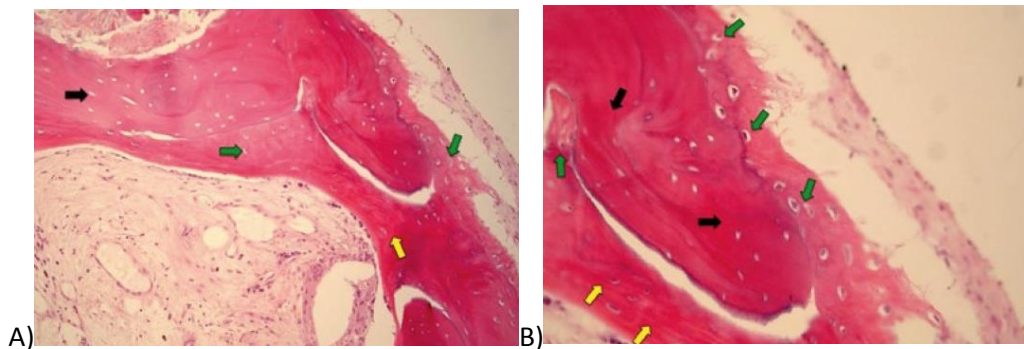


Figura 2.8: Immagini istologiche dell'impianto di SmartBone®

### 2.1.6 Conclusioni

In conclusione, lo SmartBone® risulta essere un materiale innovativo e ideale per essere utilizzato come sostituto osseo, in quanto non solo possiede le proprietà meccaniche e fisiche adatte allo scopo, ma è stato anche dimostrato essere estremamente biocompatibile e osteogenico. Nel presente lavoro di tesi vengono effettuati i test meccanici necessari a verificare che esso possa essere utilizzato anche per l'osteotomia tibiale, senza il supporto di un sistema di fissazione.

## 2.2 Caratterizzazione meccanica

### 2.2.1 Obiettivo

Al fine di valutare le caratteristiche meccaniche del nuovo sostituto osseo composito sono state effettuate prove di compressione monoassiale. Lo scopo di queste prove è quello di valutare la resistenza meccanica del materiale, in termini di sforzi massimi e modulo di Young, e stabilire se esiste una stretta correlazione tra le proprietà meccaniche e la densità dei campioni, in quanto essi risultano avere porosità variabile dovuta alla natura biologica del materiale e al sito di prelievo. Sono state effettuate prove sia su campioni costituiti da sola matrice ossea bovina decellularizzata, che su campioni sottoposti al trattamento polimerico che caratterizza lo SmartBone®, in modo tale da valutare gli effetti di tale trattamento sulle proprietà meccaniche. Queste prove sono volte dunque ad effettuare una caratterizzazione meccanica dell'osso spongioso del femore bovino. L'osso spongioso, a causa dell'orientamento delle trabecole, si presenta come un materiale non omogeneo e anisotropo, nel quale le proprietà meccaniche sono fortemente influenzate dalla direzione di applicazione del carico e dal sito di prelievo del campione, oltre che dalla densità minerale. Essendo l'osso trabecolare paragonabile a un materiale rigido poroso, anche la densità apparente influenza la resistenza meccanica. A causa di questi motivi, della variabilità intrinseca dei materiali di origine naturale, e della dipendenza delle caratteristiche meccaniche dai parametri della prova stessa, come la velocità di deformazione o la modalità di conservazione del materiale, è presente in letteratura una notevole variabilità di risultati che rende quindi difficile il confronto con lavori precedenti.

### 2.2.2 Campioni di prova

I campioni di prova sono stati ricavati da mattonelle rettangolari di diversi lotti produttivi, provenienti dalla testa femorale di ossa bovine. Ogni mattonella viene sottoposta a trattamento di sterilizzazione e decellularizzazione, e successivamente vengono ottenuti dei campioni cubici con lati di 7 mm circa. Alcuni di essi hanno poi subito il trattamento polimerico che caratterizza lo SmartBone® (figura 2.9). In totale sono stati testati 65 campioni non trattati ("NO TRAT") e 65 campioni trattati ("TRAT"), senza tenere conto dell'orientamento che aveva in origine la mattonella all'interno del femore, e quindi delle direzioni preferenziali delle trabecole, in quanto si intendeva valutare se le proprietà meccaniche possono essere ritenute accettabili

indipendentemente dall'orientamento. Il taglio dei campioni è stato effettuato nel laboratorio di IBI-S.A., usando una sega a lama diamantata (Proxxon type MBS 240/E, Serial no 27 172 \_IP 24\_17648-14/12) e bagnando costantemente il materiale con una soluzione al 5% di etanolo per minimizzare la generazione di calore.



*Figura 2.9: Immagine di un campione cubico di SmartBone®*

### 2.2.3 Protocollo di prova e attrezzature

Prima di effettuare le prove di compressione, ogni campione viene pesato su una bilancia tecnica elettronica (Bel Engineering, risoluzione: 0,01g), e misurato tramite un calibro digitale (risoluzione: 0,01 mm). Per la realizzazione delle prove di compressione è stata utilizzata una macchina MTS 858 Bionix (S/N 1015457, MTS, Minneapolis, MN) azionata da un controllore digitale Test Star II presente nel Laboratorio di Meccanica delle Strutture Biologiche (LaBS) del Politecnico di Milano. Il macchinario è equipaggiato con un attuatore idraulico assiale con capacità di carico di 25 kN e un trasduttore di spostamento LVDT con range di funzionamento di 100 mm. La prova di compressione viene effettuata posizionando i campioni al centro di due piastre rigide e parallele, come mostrato in figura 2.10. Tutti i campioni vengono testati in controllo di spostamento, con velocità di spostamento dell'attuatore pari a 1mm/min. La prova viene interrotta dopo aver raggiunto il picco di sforzo massimo.



Figura 2.10: Configurazione di prova per i campioni cubici

#### 2.2.4 Analisi dei dati

A partire dai dati di forza misurati dalla cella di carico e di spostamento dell'attuatore, sono stati ricavati gli sforzi agenti ( $\sigma$ ) e le deformazioni ( $\varepsilon$ ) dei campioni. Avendo precedentemente misurato la superficie e lo spessore di ognuno, per ricavare i parametri di interesse sono state utilizzate le seguenti relazioni:

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

$$\varepsilon = \frac{\Delta L}{L}$$

dove  $F$  è la forza misurata,  $A$  è la superficie del campione sulla quale è applicato il carico,  $L$  è lo spessore iniziale del campione e  $\Delta L$  è lo spostamento dell'attuatore. Sono stati successivamente calcolati il modulo elastico, come pendenza del primo tratto lineare del grafico sforzo-deformazione, e lo sforzo massimo, ovvero il massimo picco di sforzo registrato al termine del tratto lineare. I campioni trattati e non trattati sono stati ordinati per densità apparente crescente e successivamente suddivisi in cinque gruppi di tredici campioni ciascuno, ottenendo gruppi di densità media crescente. In questo modo i confronti tra campioni trattati e non trattati avvengono su gruppi di campioni che hanno circa la stessa densità, così da evitare il più possibile che essa condizioni i risultati in quanto è un parametro che influisce notevolmente sulle proprietà meccaniche. È stato eseguito un test T di Student a due code al fine di rilevare le differenze statisticamente significative tra due popolazioni, utilizzando come ipotesi zero l'uguaglianza delle medie. Il valore soglia, per discriminare differenze statisticamente significative, è stato assunto pari a  $p < 0,05$ .

## Capitolo 3

# Materiali e Metodi: Prove sperimentali su tibia sintetica

### 3.1 Obiettivo

Lo scopo del presente lavoro è quello di verificare che uno scaffold osseo, costituito da SmartBone<sup>®</sup>, possa essere utilizzato come strumento di fissaggio nell'osteotomia tibiale in grado di mantenere la corretta apertura del gap, stabilizzare il sistema e permettere una veloce guarigione dell'osso. Si vuole impiegare quindi lo SmartBone<sup>®</sup> non solo come semplice riempitivo, ma anche come struttura in grado di sopportare il peso del paziente. In questa sezione vengono descritte le prove sperimentali per la valutazione della stabilità di un cuneo di SmartBone<sup>®</sup>. Per perseguire tale obiettivo sono state realizzate prove di compressione, statiche e a fatica, su ossa sintetiche. Le prove statiche sono state effettuate per verificare che il sostituto osseo possa non solo sopportare i carichi, ma che la sua presenza non generi nella tibia deformazioni troppo diverse dal caso fisiologico. Le prove a fatica, invece, sono state realizzate per valutare se il graft è in grado di garantire stabilità meccanica a lungo termine, in modo da permettere la corretta guarigione dell'osso tibiale.

### 3.2 Prove statiche

Le prove statiche sono state realizzate al fine di confrontare il comportamento della tibia fratturata e stabilizzata con il cuneo di SmartBone<sup>®</sup>, con quello dell'osso in diverse condizioni. Lo scopo finale è quello di valutare se esso è un sostituto osseo in grado di garantire la stabilità primaria del sistema e la corretta distribuzione dei carichi nell'osso. L'analisi sperimentale statica si basa sul confronto tra le seguenti condizioni:

- Osso integro
- Osso con apertura chirurgica (osso fratturato)
- Osso fratturato con cuneo di SmartBone®
- Osso fratturato con un sistema di fissazione

Le prove sperimentali sono state effettuate sottoponendo i campioni a un carico di compressione, compreso tra i 100 e i 1000 N, in modo da replicare il carico fisiologico. Sono state utilizzate due diverse configurazioni di prova: in una il carico viene trasmesso alla tibia tramite l'utilizzo della parte condilare di un femore sintetico, mentre nella seconda esso è applicato direttamente all'osso tibiale tramite una coppia di sfere. Per entrambe le configurazioni sono state misurate le deformazioni locali nell'osso in diversi punti tramite l'utilizzo di strain gauges (SG) incollati alla superficie esterna della tibia sintetica.

### 3.2.1 Campioni

#### 3.2.1.1 Sawbone

L'analisi sperimentale è stata effettuata su tibie sintetiche Sawbone di quarta generazione (Sawbone Europe AB, Malmo, Svezia) realizzate in resina epossidica rinforzata con fibra di vetro, materiale composito che presenta le stesse proprietà strutturali dell'osso naturale. Il vantaggio delle ossa sintetiche, rispetto a quelle di cadavere, è di possedere caratteristiche meccaniche standardizzate e non avere variabilità dimensionali e strutturali. Esse non presentano, inoltre, problemi di reperibilità o conservazione. Per le prove sono state scelte tibie di geometria "media" (modello 3401, codice 143), paragonabile alla dimensione anatomica media nel maschio adulto. La lunghezza complessiva dell'osso è di 375 mm, il piatto tibiale risulta essere largo 74 mm, mentre l'epifisi distale è larga 52 mm e la larghezza della parte centrale è di 22 mm, come mostrato in figura 3.1.

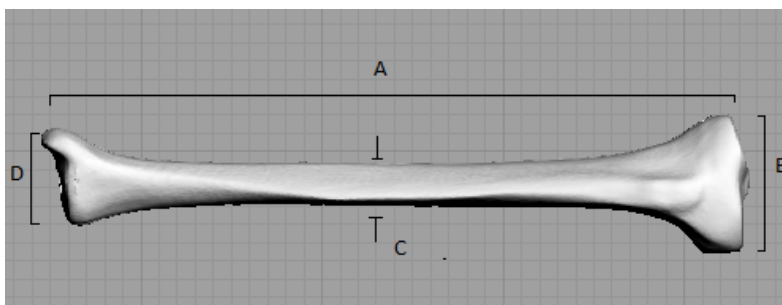


Figura 3.1: parametri geometrici della tibia Sawbone utilizzata. A= 375 mm, B=74 mm, C= 22 mm, D=52 mm



Per realizzare la corretta apertura nella tibia Sawbone e per la progettazione del cuneo di SmartBone® da inserire in essa, in un precedente lavoro di tesi [23] è stata effettuata una TAC volumetrica dell'osso sintetico, convertita poi in una mesh tridimensionale in formato STL (Stereo lithography interface format) e implementata nell'ambiente di lavoro CAD Rhinoceros (Mc Neel and Associates, Indianapolis, USA). Il taglio chirurgico sulla tibia è stato realizzato seguendo le indicazioni della tecnica standardizzata e della letteratura [47, 48]. Esso viene effettuato a 37.5 mm sotto il piatto tibiale, imponendo un angolo di apertura di 10°. Per la cerniera laterale sono stati preservati 15 mm dalla parte laterale e 10 mm sotto la linea del piatto tibiale (figura 3.2).

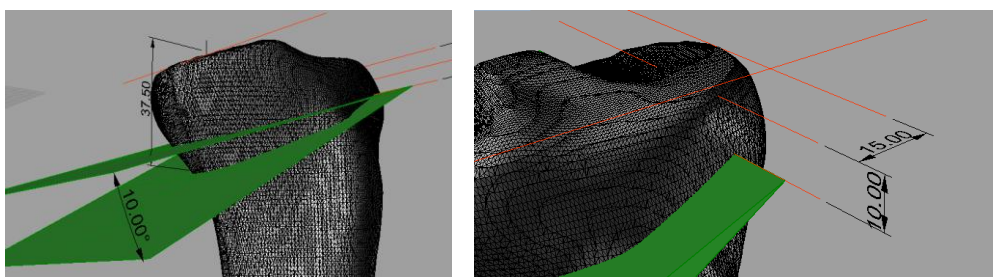


Figura 3.2: angolo di apertura e indicazioni per preservare la cerniera laterale [23]

### 3.2.1.2 Cuneo di SmartBone®

La fase di progettazione del cuneo consiste nel rispettare i vincoli dimensionali e geometrici imposti dal sito di osteotomia. Il cuneo è stato ottenuto ricavando il profilo della tibia nel luogo dove viene realizzato il taglio chirurgico descritto nel paragrafo precedente, in modo tale che il graft possa essere inserito perfettamente nel taglio, come mostrato in figura 3.3.

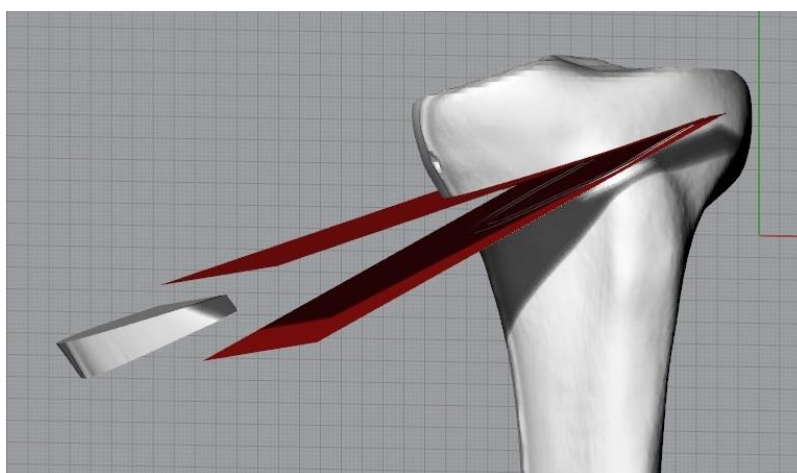


Figura 3.3: geometria del cuneo ottenuta a partire dal taglio chirurgico

Una volta realizzata la geometria a partire dal disegno CAD del taglio effettuato sulla tibia sintetica, utilizzando l'ambiente di lavoro CAD Rhinoceros, ne è stata asportata una sezione attraverso un cilindro cavo per simulare il canale midollare [23]. In figura 3.4 viene riportato il disegno costitutivo del pezzo.

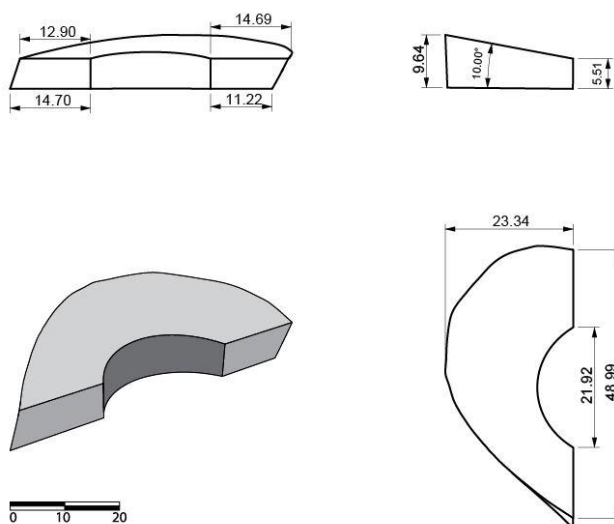


Figura 3.4: disegno costitutivo del cuneo di SmartBone®

Il cuneo viene ricavato partendo da una mattonella grezza di osso bovino decellularizzato, che viene sagomata da una macchina fresatrice. Il dispositivo così ottenuto viene sottoposto al processo polimerico per ottenere il cuneo di SmartBone®, mostrato in figura 3.5.



Figura 3.5: cuneo di SmartBone®

### 3.2.1.3 Sistema di fissazione

Il sistema di fissazione utilizzato nelle prove statiche è il Natural-Knee® HTO System prodotto da Zimmer® Inc. (Warsaw, Indiana, U.S.A.). Esso è costituito da una placca a L in lega di titanio

Ti6Al4V (figura 3.6), progettata per ottenere un fissaggio rigido e replicare la forma anatomica, in modo da fornire stabilità immediata e permettere una veloce riabilitazione.



Figura 3.6: Sistema di fissaggio Natural-Knee® HTO (Zimmer® Inc.)

Il fissaggio della placca sulla tibia sintetica è stato effettuato seguendo le indicazioni presentate dal fornitore. La parte prossimale è stata infatti fissata per prima utilizzando due viti, anch' esse in lega di titanio, per osso spongioso con diametro di 6.5 mm e lunghezza di 60 mm (figura 3.7, A e B). Per permettere alla parte distale di adattarsi alla tibia, le due viti non vengono serrate fino a che non è stata fissata anche questa parte. Per fare ciò sono inserite due viti autofilettanti da corticale (figura 3.7, C e D) con diametro di 4.5 mm e lunghezza di 50 mm. Serrando infine le quattro viti si ottiene il fissaggio del sistema.

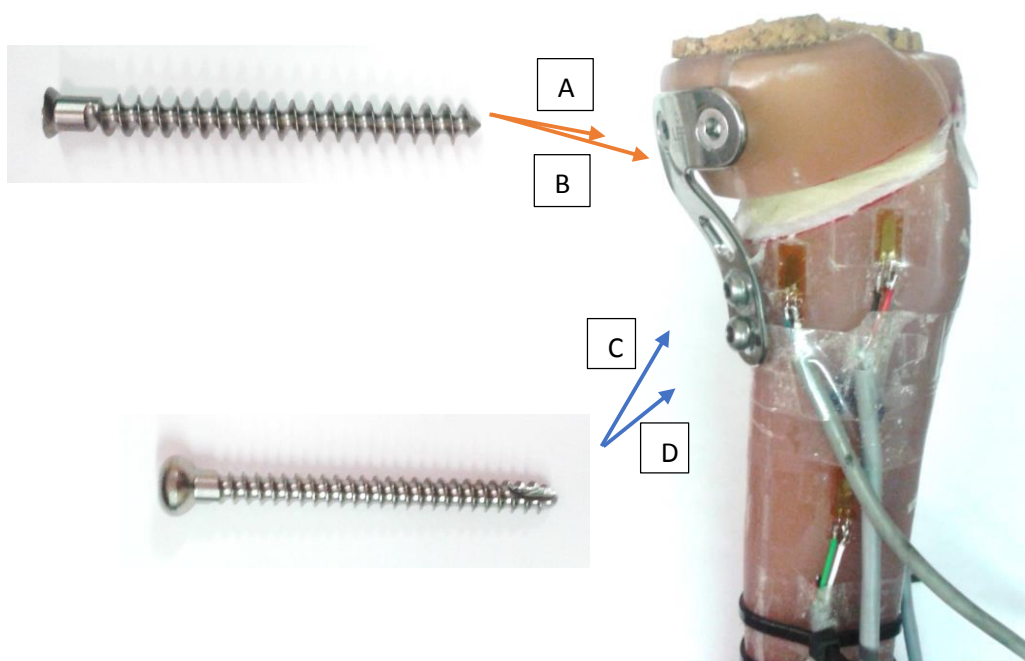


Figura 3.7: Sistema di fissazione montato sulla tibia. A e B: viti da osso spongioso, C e D: viti da corticale

### 3.2.2 Strumentazione campioni e attrezzature

Per rilevare le deformazioni nell'osso sono stati applicati sette strain gauges monoassiali, quattro intorno al sito di osteotomia e tre lungo la diafisi. Sono stati utilizzati strain gauges HBM (modello 1-LY11-6/120), con resistenza di  $120 \Omega \pm 0.35\%$ , guage factor di  $2.05 \pm 1.0\%$  e lunghezza della griglia metallica di 6 mm. Per compensare gli effetti della temperatura è stata utilizzata per ogni estensimetro una configurazione a semi ponte di Wheatstone, strumentando quindi con lo stesso numero di SG una tibia identica ma non sottoposta a carico. L'alimentazione e la lettura delle deformazioni è stata effettuata con una centralina di acquisizione digitale (Spider 8, HBM), ed è stato utilizzato il software di acquisizione dati Catman (HBM). Lungo la diafisi dell'osso sono stati posti un estensimetro nella parte mediale (figura 3.8, E) e due nella parte laterale (figura 3.8, F e G). Attorno al sito di osteotomia gli SG sono stati applicati dove non sono presenti bruschi cambiamenti geometrici, come descritto da Takeuchi [48]. Le posizioni dei quattro estensimetri prossimali sono le seguenti:

- A: anteriore, sopra la tuberosità tibiale
- B: mediale, sotto il sito di osteotomia
- C: laterale, sotto il sito di osteotomia
- D: posteriore, nella porzione laterale

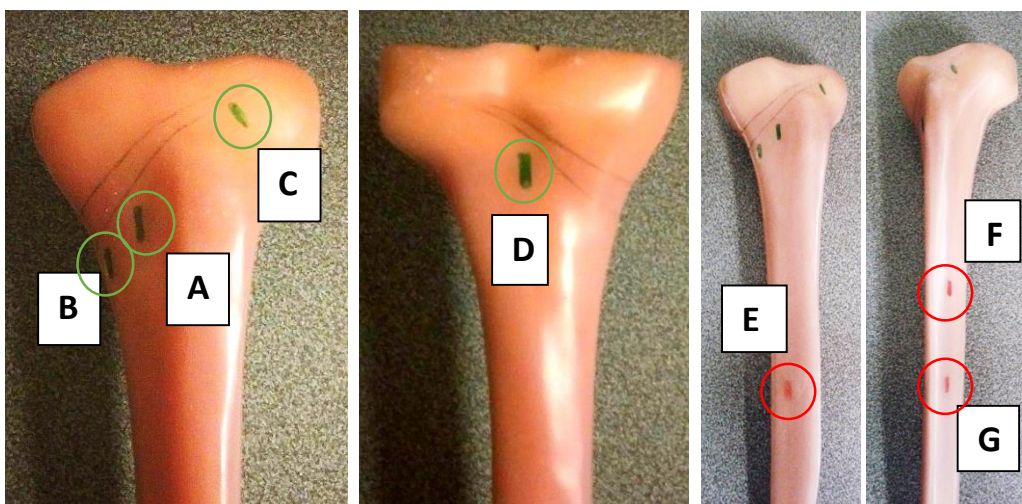


Figura 3.8: posizione dei sette strain gauges

Per effettuare le prove di compressione è stato utilizzato un sistema di prova MTS 319.10 da 100 kN assiali-1100 Nm torsionali. La macchina è guidata da un sistema di controllo digitale real time RT3 (Trio Sistemi e Misure S.r.l.).

### 3.2.3 Configurazioni di prova

Il planning preoperatorio per l'osteotomia tibiale può essere di diverso tipo. Alcuni autori infatti sostengono che la correzione ottimale si raggiunge quando l'angolo tra gli assi anatomici di tibia e femore è compreso tra 8 e 10° [14]. Altri studi invece indicano una correzione basata sull'asse del peso corporeo, che deve passare in un punto a circa il 62% della larghezza del piatto tibiale, considerando come 0 la parte mediale e come 100% la parte laterale [21]. Per questo motivo le prove meccaniche sono state effettuate in due configurazioni differenti, in modo da seguire entrambe le indicazioni e evidenziare eventuali differenze.

#### 3.2.3.1 Configurazione "tibia + femore"

La prima configurazione realizzata comprende la tibia sintetica descritta in precedenza con l'aggiunta della parte distale di un femore sintético (Sawbone Europe AB, Malmo, Svezia), al fine di replicare l'articolazione di ginocchio e ottenere un'inclinazione tra gli assi anatomici dei due segmenti ossei pari a 10° [14]. Tra i due segmenti ossei sono stati inseriti dei dischi di sughero alti circa 5 mm, come sostituzione del menisco. Il sughero ha un modulo di Young compreso tra i 13 e i 20 MPa e un modulo di Poisson pari a 0.5, valori simili a quelli del menisco umano [49, 50]. Le parti distali di femore e tibia sono state fissate alla macchina di prova attraverso un vincolo fisso, realizzato cementando con polimetilmetacrilato le ossa sintetiche in cilindri di acciaio, i quali vengono poi incastrati negli afferraggi della macchina. Il carico viene applicato al femore, e si trasmette al piatto tibiale attraverso i menischi. In figura 3.9 vengono mostrate le foto della configurazione "tibia + femore".



Figura 3.9: configurazione “tibia + femore”

Particolare attenzione deve essere posta per il montaggio dei campioni sulla macchina di prova nella configurazione “tibia + femore”. Un differente allineamento tra i segmenti ossei può infatti influire notevolmente sulla distribuzione del carico all’interno della tibia. Per questo motivo sono state effettuate alcune prove preliminari di ripetibilità per trovare il modo più efficace di evitare errori dovuti a un allineamento non esatto.

### 3.2.3.2 Configurazione “due sfere”

La seconda configurazione è stata realizzata per applicare il carico assiale in corrispondenza di un punto posto al 62% della larghezza del piatto tibiale, come indicato per il planning preoperatorio da Fushisawa ed altri autori [21]. La parte distale della tibia è stata cementata come nel caso precedente in un cilindro di acciaio, che però in questo caso viene vincolato alla macchina di prova attraverso una cerniera sferica, in modo da permettere la rotazione nel piano frontale e nel piano sagittale. L’afferraggio della parte prossimale della tibia è stato invece costruito realizzando una copertura in cemento osseo per il piatto tibiale, in modo tale da ottenere una superficie piana senza dover limare l’osso. Al di sopra di essa è stata fissata una placca metallica con un alloggiamento per una sfera, il cui centro è posizionato al 62% della larghezza del piatto tibiale. Anche la parte prossimale viene quindi vincolata alla macchina tramite una cerniera, come mostrato in figura 3.10.

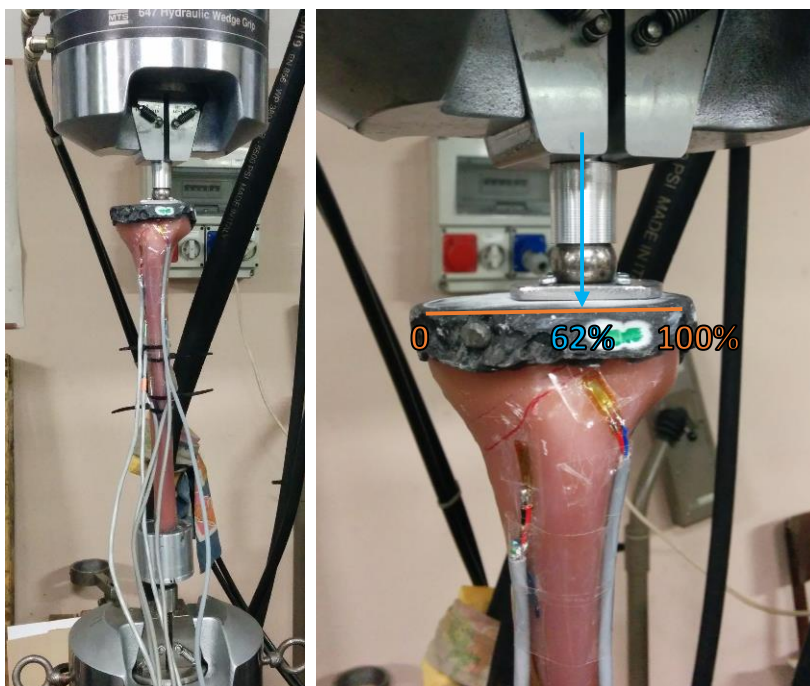


Figura 3.10: immagine della configurazione "due sfere"

### 3.2.4 Protocollo di prova

Per entrambe le configurazioni di prova, i campioni vengono sottoposti a una prova non distruttiva consistente in trenta cicli di carico-scarico, con forza applicata variabile tra 100 e 1000 N in compressione alla frequenza di 0.5 Hz per simulare il carico fisiologico [48]. Ogni tipo di campione viene sottoposto a nove prove, effettuate a gruppi di tre prove ciascuno. Le tre prove vengono infatti eseguite una in seguito all'altra, mentre alla fine della terza prova il campione viene smontato e rimontato sulla macchina per effettuare poi le successive tre.

### 3.2.5 Analisi dei dati

Durante la prova la strumentazione utilizzata restituisce i valori della forza applicata nel tempo, dello spostamento dell'attuatore e delle deformazioni locali intorno al sito di osteotomia misurati attraverso gli SG. Per ogni ciclo di prova è stata calcolata la rigidità assiale del sistema come rapporto tra forza e spostamento dell'attuatore in fase di carico.

### 3.3 Prove a fatica

Le prove a fatica sono state effettuate con lo scopo di verificare che il sostituto osseo di SmartBone®, inserito nella tibia fratturata, sia in grado di garantire stabilità a lungo termine, che non si verifichino fratture né di esso né della cerniera laterale della tibia, e che il graft rimanga all'interno del sito di osteotomia, senza muoversi o fuoriuscire a causa dei carichi imposti.

#### 3.3.1 Campioni

Per le prove a fatica sono state utilizzate tre tibie Sawbone di quarta generazione (Sawbone Europe AB, Malmo, Svezia), dello stesso modello utilizzato per le prove statiche (modello 3041). In ogni tibia è stato realizzato il taglio chirurgico, e in ognuna è stato inserito un diverso cuneo di SmartBone®, realizzato come descritto nel paragrafo 3.2.2.

#### 3.3.2 Strumentazione campioni e attrezzature

I test sono stati effettuati utilizzando il sistema di prova MTS Bionix da 15 kN assiali-150 Nm torsionali. Questo sistema di prova comprende un telaio con un attuatore idraulico assiale da 15 kN a doppio effetto, un trasduttore di spostamento LVDT con corsa massima 100 mm montato in parallelo all'attuatore per misurarne la corsa. La cella di carico MTS 662.20D-04 è in asse con l'attuatore, con scale da 1.5 e 15 kN assiali e 15 e 150 Nm torsionali. La macchina è guidata da un controllore digitale Test Star 790.01. Un ulteriore trasduttore di spostamento induttivo (LVDT, WI/5mm-T, HBM) è stato posizionato in modo che la punta toccasse il sostituto osseo e direzionato in modo da poter registrare e misurare eventuali fuoriuscite del sostituto osseo dalla sua sede.



Figura 3.11: posizionamento dell'LVDT per le prove a fatica



### 3.3.3 Protocollo di prova

Le prove a fatica sono state realizzate sottoponendo i campioni a un carico di compressione, variabile tra 100 e 1000 N, per 500000 cicli a 1 Hz. In questo modo è stato simulato il carico che agisce sulla tibia durante il cammino per un lungo periodo di tempo, in teoria superiore a quello necessario per la guarigione dell'osso. I test a fatica sono stati realizzati utilizzando la configurazione "due sfere" descritta nel paragrafo 3.4.2, nella quale la tibia viene sottoposta al carico tramite una sfera posizionata al 62% della larghezza tibiale, e vincolata nella parte distale alla macchina di prova tramite un'altra sfera. È stata scelta questa configurazione in quanto risulta perfettamente ripetibile, al contrario della configurazione "tibia + femore" che può essere soggetta a variazioni dovute all'allineamento dei segmenti ossei. Inoltre nella configurazione "tibia + femore" sono presenti un ulteriore segmento osseo e dei dischi di sughero, che in una prova di lunga durata subiscono notevoli deformazioni. Una differenza rispetto alla configurazione utilizzata per le prove statiche è che la parte distale della tibia non è più inserita in un cilindro e fissata con polimetilmetacrilato, ma viene realizzata una cerniera inserendo un afferraggio cilindrico all'interno del foro rappresentante il canale midollare, già presente nella tibia Sawbone, e appoggiando ad esso una sfera con diametro di 20 mm. Sono state testate tre tibie con all'interno tre cunei di SmartBone® in modo da avere un confronto su più campioni.

### 3.3.4 Analisi dei dati

Tramite la strumentazione della macchina di prova sono stati registrati i valori di spostamento assiale dell'attuatore dipendenti dalla forza applicata, in modo tale da valutare la rigidità assiale del sistema durante l'intera prova. L'LVDT posizionato a contatto del sostituto osseo restituisce inoltre i valori di spostamento di quest'ultimo. Essendo esso vincolato a terra si otterranno degli spostamenti sinusoidali dovuti alla compressione ciclica della tibia. Valutando le variazioni di questi ultimi si potrà verificare se il graft rimane fissato all'interno del sito di osteotomia o si sposta durante la prova. Gli spostamenti dell'LVDT sono stati registrati per 90 cicli alla frequenza di 10 Hz, ogni 10000 cicli effettuati.

# Capitolo 4

## Risultati e Discussione

### 4.1 Caratterizzazione meccanica dello SmartBone®

Nel presente paragrafo vengono presentati i risultati delle prove di compressione monoassiale effettuate su campioni cubici di matrice bovina decellularizzata (“NO TRAT”) e su campioni di SmartBone® (“TRAT”). Sono stati testati 65 campioni provenienti da lotti diversi per ognuno dei due gruppi, e sono stati successivamente divisi in cinque gruppi da 13 campioni ciascuno di densità media crescente, in modo tale da diminuire l’influenza di tale parametro nel confronto. Lo scopo di queste prove è infatti quello di valutare gli effetti del trattamento polimerico sul materiale di partenza, e si è ritenuto necessario confrontare gruppi di campioni con densità apparente simile, in quanto essa influenza notevolmente le proprietà meccaniche. Nella tabella seguente vengono riportate densità apparente media e relativa deviazione standard dei campioni dei cinque gruppi risultanti (nominati da A ad E), per entrambe le tipologie di campioni testati.

NO TRAT	$\rho$ app medio [g/cm <sup>3</sup> ]	Dev. St.	TRAT	$\rho$ app medio [g/cm <sup>3</sup> ]	Dev. St.
A	0.239	0.038	A	0.222	0.063
B	0.317	0.015	B	0.375	0.019
C	0.420	0.031	C	0.436	0.017
D	0.496	0.013	D	0.484	0.016
E	0.534	0.010	E	0.531	0.014

Tabella 4.1: Densità apparenti dei gruppi di campioni testati

Dalle prove di compressione effettuate vengono registrati i valori di forza esercitata dalla macchina di prova e di spostamento dell’attuatore. A partire da essi e dalle misure di superficie e spessore dei campioni testati, sono stati ricavati sforzi e deformazioni dei campioni. Nel grafico 4.1 è mostrato il grafico sforzo-deformazione di un cubetto di SmartBone®.

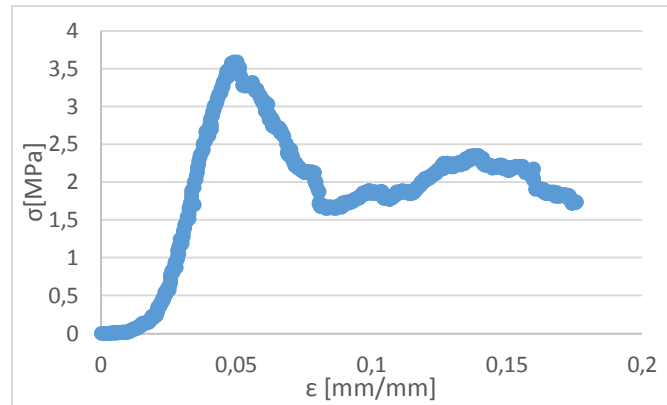


Grafico 4.1: curva sforzo-deformazione di un campione di SmartBone®

La curva mostra l'andamento tipico di una matrice porosa sottoposta a compressione, costituita da un primo tratto lineare, e da un secondo tratto oscillante dovuto all'impacchettamento delle trabecole ossee.

#### 4.1.1 Modulo elastico

Il modulo elastico è stato calcolato per ogni campione come pendenza del tratto iniziale lineare del grafico sforzo-deformazione. In tabella 4.2 sono riportati i valori di modulo elastico medio e deviazione standard di ogni gruppo di campioni, e nel grafico successivo vengono visualizzati tramite istogramma.

NOTRAT	E medio [MPa]	Dev. St.	TRAT	E medio [MPa]	Dev. St.
A	50.010	39.195	A	96.041	91.371
B	114.703	85.551	B	171.783	81.081
C	290.284	138.258	C	183.769	45.857
D	412.784	168.727	D	279.361	82.379
E	460.576	174.348	E	301.038	174.744

Tabella 4.2: Modulo elastico medio dei diversi campioni

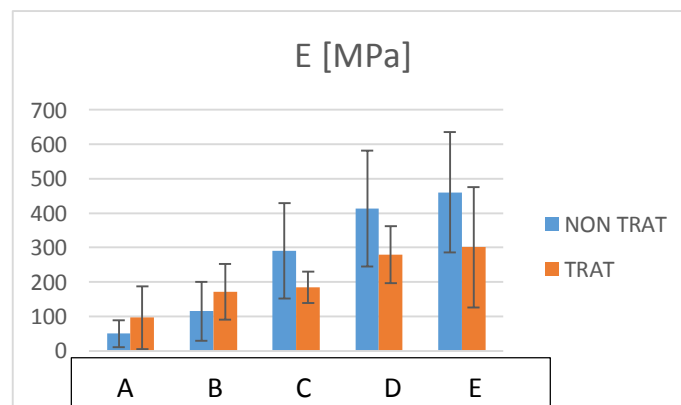


Grafico 4.2: Modulo elastico medio dei campioni non trattati e trattati

Per i campioni di matrice bovina decellularizzata, il modulo elastico varia tra  $50.01 \pm 39.195$  e  $460.576 \pm 174.348$  MPa, mentre per i campioni di SmartBone® esso è compreso tra  $96.041 \pm 91.371$  e  $301.038 \pm 174.744$  MPa. Come si aspettava, al crescere della densità apparente aumenta anche il modulo elastico, per entrambi i tipi di campioni. Dal grafico si nota come a basse densità (gruppi A e B) i campioni che hanno subito il trattamento polimerico hanno modulo elastico maggiore, mentre a densità maggiori (gruppi C, D ed E) esso risulta più alto per i campioni non trattati. Eseguendo un test di significatività tra i campioni trattati e non, per ogni gruppo, risulta esserci una differenza significativa tra i campioni di questi ultimi tre gruppi ( $p < 0.05$ ), come mostrato nella tabella seguente.

	A	B	C	D	E
NT/T	0.114	0.093	0.019	0.019	0.028

Tabella 4.3: Risultati del test di Student eseguito tra campioni trattati e non trattati, per ogni gruppo

È interessante notare come, al crescere della densità apparente, il modulo elastico dei campioni non trattati aumenti in modo molto più marcato rispetto a quello dei campioni trattati. Come mostrato nel grafico 4.3, infatti, tracciando la linea di tendenza per i valori del modulo elastico dei diversi campioni in funzione della densità apparente, si ottiene una pendenza molto più elevata (2.18 volte) per i campioni non trattati.

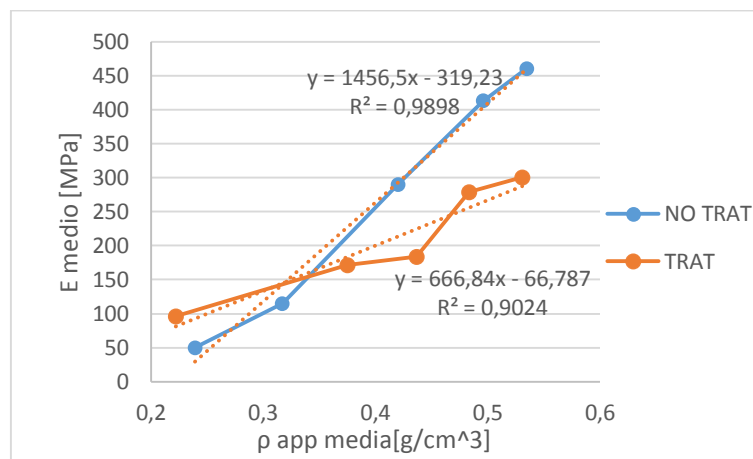


Grafico 4.3: modulo di Young in funzione della densità apparente dei campioni

4.1.2 Sforzo massimo

Lo sforzo massimo, inteso come il massimo picco di sforzo registrato al termine del tratto lineare nel grafico sforzo-deformazione, è stato calcolato per ogni campione. Come per il modulo elastico, i risultati vengono riportati per ogni gruppo di campioni di densità crescente, tramite tabella e istogramma.

NO TRAT	$\sigma_{max}$ medio [MPa]	Dev. St.	TRAT	$\sigma_{max}$ medio [Mpa]	Dev. St.
A	1.873	1.041	A	2.822	1.960
B	3.632	1.863	B	4.849	2.447
C	7.828	3.111	C	5.011	1.203
D	13.179	3.851	D	7.158	2.062
E	13.920	3.519	E	9.958	3.432

Tabella 4.4: Sforzo massimo medio e deviazione standard per ogni gruppo di campioni

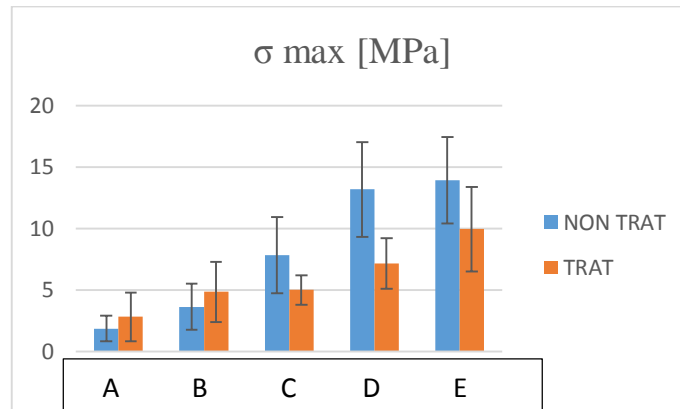


Grafico 4.4: Sforzo massimo medio e deviazione standard per ogni gruppo di campioni

Lo sforzo massimo raggiunto dai campioni non trattati varia tra  $1.873 \pm 1.041$  e  $13.920 \pm 3.519$  MPa, mentre quello raggiunto dai campioni trattati è compreso tra  $2.822 \pm 1.960$  e  $9.958 \pm 3.432$  MPa. Come è stato osservato per il modulo elastico, anche lo sforzo massimo cresce all'aumentare della densità apparente, anche in questo caso in modo più marcato per i campioni di matrice bovina non trattata. Eseguendo un test di Student al fine di rilevare le differenze statisticamente significative tra i gruppi di campioni, si osserva come esse risultano esserci tra i campioni trattati e non per i gruppi C, D ed E ( $p < 0.05$ ).

	A	B	C	D	E
NT/T	0.140	0.167	0.007	9.41E-05	0.007

Tabella 4.5: Risultati del test di Student eseguito tra campioni trattati e non trattati, per ogni gruppo

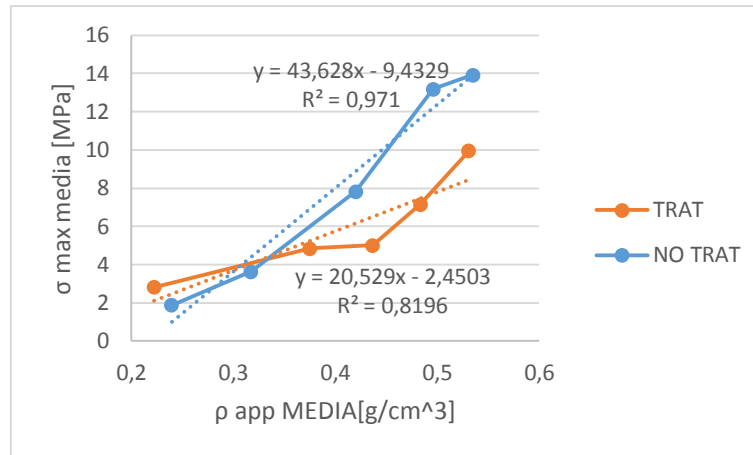


Grafico 4.5: Linee di tendenza degli sforzi massimi in funzione della densità apparente

Tracciando la linea di tendenza per gli sforzi massimi medi in funzione della densità, si nota come anche in questo caso la pendenza per i campioni non trattati è doppia (2,12 volte) rispetto a quella dei campioni trattati.

#### 4.1.3 Discussione dei risultati

Lo scopo dell'indagine condotta è stato quello di valutare l'effetto del trattamento polimerico sulle proprietà meccaniche del materiale di partenza. Sono stati caratterizzati 65 campioni non trattati e 65 campioni trattati, che sono stati suddivisi in cinque gruppi di 13 campioni ciascuno, con densità apparente media crescente. In questo modo sono stati confrontati gruppi di campioni di densità simile, ed è stato inoltre possibile valutare la dipendenza delle proprietà meccaniche da questo parametro. Ogni campione è stato sottoposto a compressione monoassiale, e sono stati calcolati modulo elastico e sforzo massimo. Entrambe le proprietà non sono risultate superiori per i campioni trattati, ma molto più omogenee rispetto a quelle dei campioni non trattati. I campioni non trattati, infatti, presentano modulo elastico e sforzo massimo crescenti all'aumentare della densità, con un gradiente doppio rispetto a quello delle proprietà dei campioni trattati. L'effetto del trattamento polimerico è stato dunque quello di rendere il comportamento del materiale meno dipendente dalla densità, modificando la relazione presente tra microstruttura e proprietà meccaniche. Questo è un risultato positivo in quanto il materiale di partenza avrà sempre proprietà variabili, ma grazie al trattamento esse possono essere rese più omogenee.

## 4.2 Prove statiche su tibia sintetica

Nel paragrafo seguente sono presentati i risultati delle prove statiche effettuate sulla tibia in diverse configurazioni, come descritto dal protocollo di prova nel paragrafo 3.2.4. Viene evidenziato, in particolare, l'effetto del cuneo di SmartBone® inserito nel sito di osteotomia. Attraverso le prove sperimentali si è potuto infatti verificare che il dispositivo presenta sufficiente stabilità, garantita dalla compressione tra le porzioni ossee. L'inserito di SmartBone® inoltre non è andato incontro a rottura, dunque il materiale presenta caratteristiche meccaniche tali da resistere al carico applicato, almeno in caso di carico statico. Al fine di comprendere il comportamento meccanico del cuneo nel sito di osteotomia sono stati effettuati confronti in termini di rigidità assiale del sistema e deformazioni locali nelle differenti condizioni di prova.

### 4.2.1 Rigidezza assiale

Per ogni prova è stata costruita la curva che mostra la forza applicata dalla macchina in funzione dello spostamento dell'attuatore. Nei grafici sono visualizzati gli ultimi cicli delle ultime prove effettuate in quanto è stato visto che, esclusi i primi cicli di assestamento di ogni prova, tutti i successivi sono sovrapponibili, e le nove prove realizzate per ogni configurazione riportano gli stessi risultati. In ogni ciclo si osserva la presenza di un'isteresi del materiale tra le fasi di carico e scarico della forza, e la costante di proporzionalità tra forza e spostamento risulta essere minore durante la fase di scarico. Nei grafici seguenti è mostrato il confronto delle curve forza-spostamento di ogni tipo di campione, nelle due diverse configurazioni di prova.

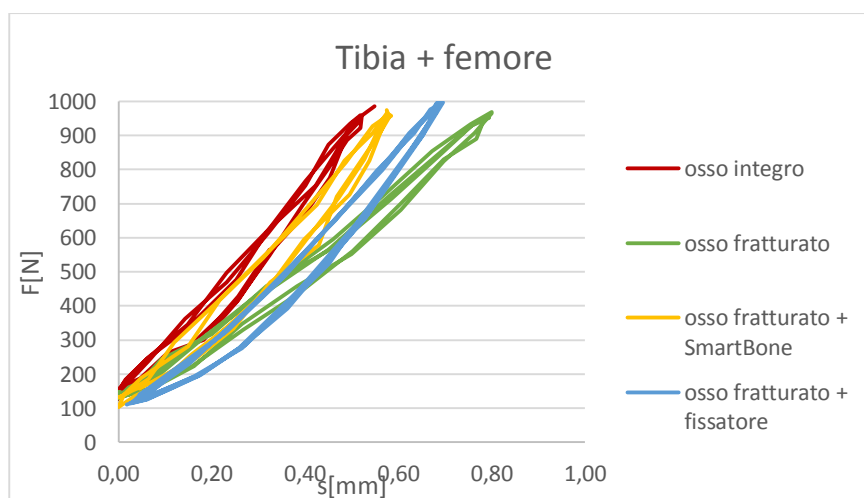


Grafico 4.8: Grafico forza-spostamento nella configurazione di prova "tibia + femore"

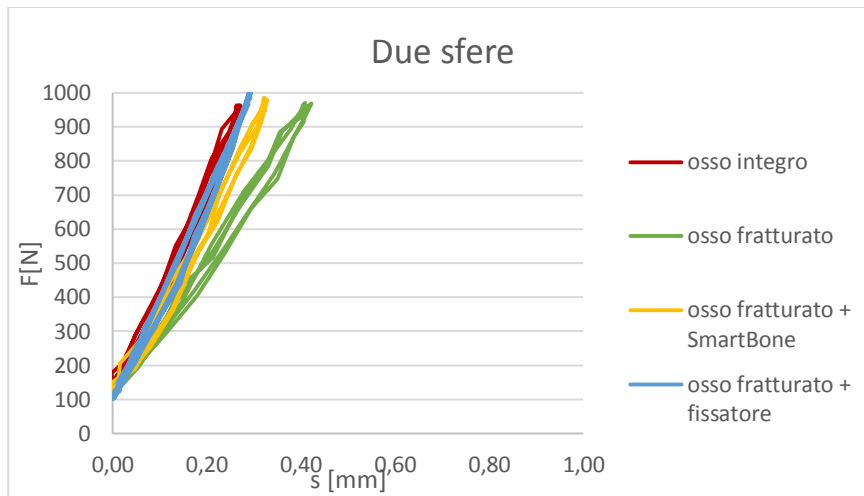


Grafico 4.9: Grafico forza-spostamento delle prove effettuate nella configurazione “due sfere”

Si osserva come la rigidità assiale dell’osso integro sia la più elevata, ma con l’inserimento del cuneo di SmartBone® nel sito di osteotomia si ottiene un comportamento confrontabile. La rigidità dell’osso fratturato è invece inferiore. Si nota inoltre una differenza tra le due diverse configurazioni di prova. Come prevedibile, la rigidità complessiva del sistema “tibia + femore” è infatti minore di quella della tibia vincolata tra le due cerniere. Per meglio comprendere l’entità di questo divario è stata calcolata la rigidità assiale del sistema in fase di carico per tutti i cicli di prova nelle differenti configurazioni. Il grafico 4.10 riporta i valori della rigidità assiale media delle prove nelle differenti configurazioni.

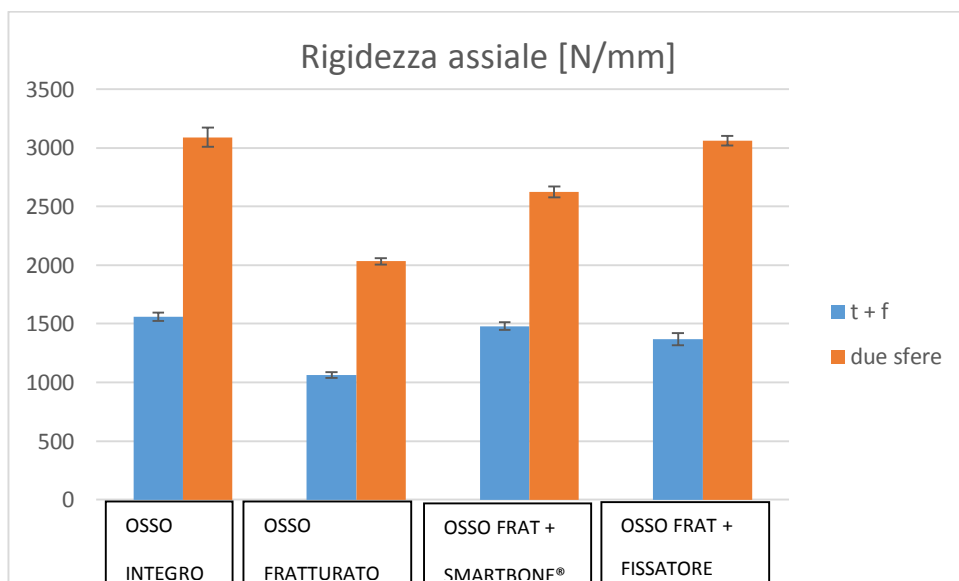


Grafico 4.10: rigidità assiale dei diversi campioni, per entrambe le configurazioni di prova.



Si può notare come la rigidità complessiva del sistema nelle prove effettuate nella configurazione “tibia + femore” risulta essere sempre circa la metà di quella delle prove realizzate nella configurazione “due sfere”. Questo è dovuto alla presenza di un secondo segmento osseo e dell’accoppiamento tra tibia e femore realizzato con dischi di sughero, materiale altamente deformabile. Per entrambe le configurazioni si nota tuttavia come la rigidità del sistema con l’osso fratturato sia inferiore di circa il 30% rispetto a quella dell’osso integro. Con l’inserimento del cuneo di SmartBone® nella frattura, la rigidità assiale assume valori simili a quelli dell’osso integro. In particolar modo, nella configurazione “tibia + femore” essa risulta inferiore a quella dell’osso integro del 5%, mentre nella configurazione “due sfere”, è inferiore del 15%. La rigidità assiale del sistema ottenuto stabilizzando la frattura con il fissatore risulta essere confrontabile a quella dell’osso integro nelle prove realizzate nella configurazione “due sfere”, mentre applicando il carico tramite il femore si misura una rigidità inferiore a quella dell’osso integro del 12 % circa. Nella tabella seguente sono riportati i valori di media e deviazione standard della rigidità nelle diverse condizioni di prova.

<b>Tibia + femore</b>	Osso integro	Osso frat.	Osso + SmartBone®	Osso + fissatore
Media [N/mm]	1559.267	1064.81	1478.979	1368.61
Dev. St.	35.90722	24.10841	33.94302	49.322

<b>Due sfere</b>	Osso integro	Osso frat.	Osso + SmartBone®	Osso + fissatore
Media [N/mm]	3090.159	2033.252	2623.645	3059.189
Dev. St.	79.9472	27.92125	44.79753	41.298

*Tabella 4.6: Media e deviazione standard della rigidità assiale dei diversi campioni*

#### 4.2.2 Deformazioni locali

Al fine di comprendere la distribuzione delle sollecitazioni all’interno della tibia sono state valutate le deformazioni locali tramite l’utilizzo di sette strain gauges (SG): quattro prossimali (A, B, C e D) e tre distali (E, F e G). In questo modo è possibile ottenere una previsione di come viene ripartito il carico intorno al sito di osteotomia nelle diverse configurazioni di prova. Misurare le deformazioni locali è importante in quanto, in aggiunta alla stabilità generale, è stato dimostrato che il comportamento meccanico locale caratterizzato da micromovimenti e deformazioni influenza la guarigione dell’osso. Nella figura sottostante viene indicata la

posizione degli estensimetri, posti nei punti di interesse, e la corrispondente legenda dei colori utilizzati nei grafici successivi.

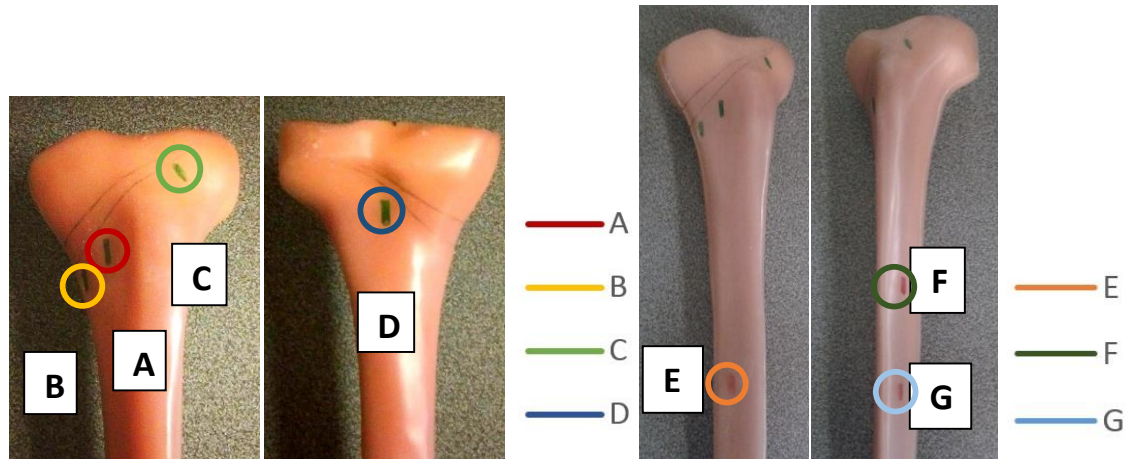


Figura 4.1: posizione dei sette strain gauges e legende dei grafici

Per ogni tipo di campione viene visualizzato il confronto tra le due diverse configurazioni di prova, quella della tibia caricata attraverso il femore e quella della tibia vincolata tramite due cerniere, attraverso i grafici che riportano le deformazioni subite dai diversi strain gauge in funzione del carico applicato. Le nove prove realizzate per ogni tipo di configurazione sono risultate essere ripetibili, e per questo motivo sono riportati i grafici delle ultime prove effettuate. I valori delle deformazioni massime assunte dai diversi SG sono poi raccolti in tabelle, e successivamente confrontati tramite istogrammi al fine di valutare se il sostituto osseo è in grado di garantire la corretta distribuzione dei carichi nell'osso.

#### 4.2.2.1 Prove preliminari

Le prove preliminari sono state effettuate al fine di verificare se l'accoppiamento tra tibia e femore nella configurazione di prova descritta nel paragrafo 3.2.3.1 venisse sempre effettuato allo stesso modo sulla macchina di prova, e in che modo le differenze tra i diversi accoppiamenti incidessero sui risultati delle prove. Nei grafici seguenti sono visualizzati gli andamenti dei quattro strain gauge prossimali, misurati in due prove differenti, in cui tra la prima e la seconda sono stati smontati e rimontati sia il femore che la tibia, senza individuare precisi riferimenti per l'allineamento tra le componenti.

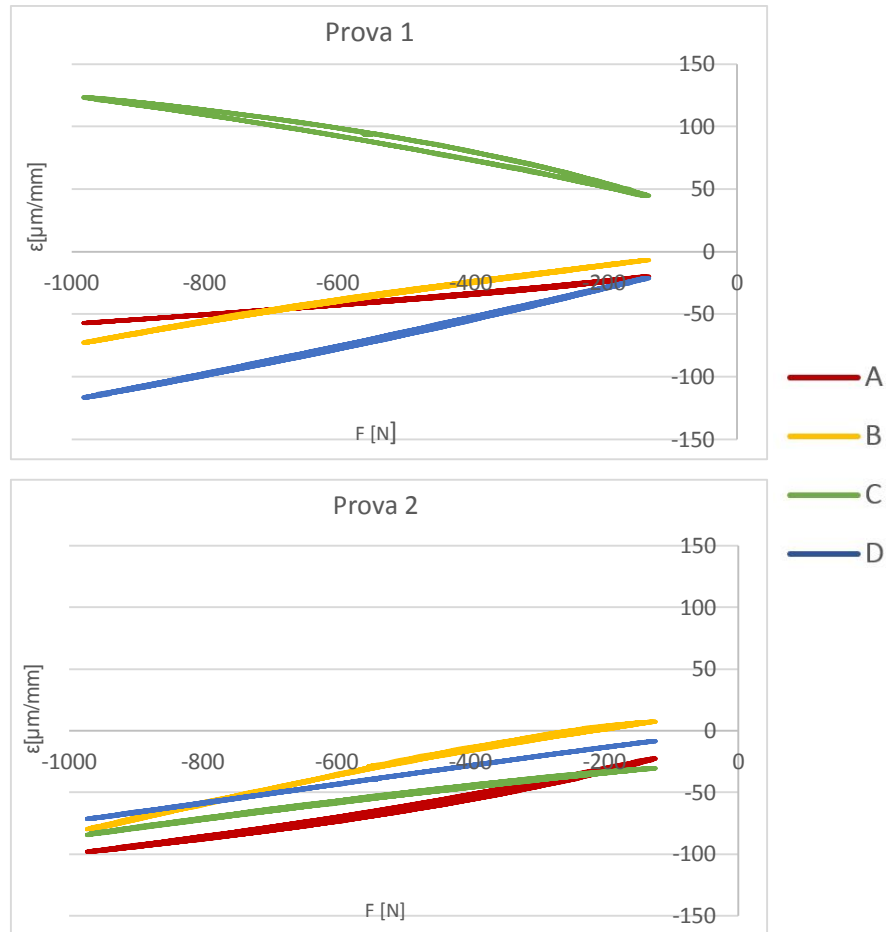


Grafico 4.6: Confronto tra due diverse prove dello stesso campione nella configurazione “tibia + femore”

Come si può notare il comportamento dei quattro strain gauge varia da una prova all'altra, ed è dunque chiaro che la posizione reciproca tra tibia e femore influenza notevolmente i risultati delle prove. È stato quindi necessario individuare dei punti di riferimento sia tra i due segmenti ossei che tra ogni afferraggio e la macchina di prova, in modo tale da rendere le prove ripetibili e non introdurre errori nei risultati. Dopo aver preso nota dei punti di riferimento sono state eseguite ulteriori prove sullo stesso campione, sempre smontando e rimontando i due segmenti ossei tra una prova e l'altra. I risultati sono mostrati nel grafico 4.7.

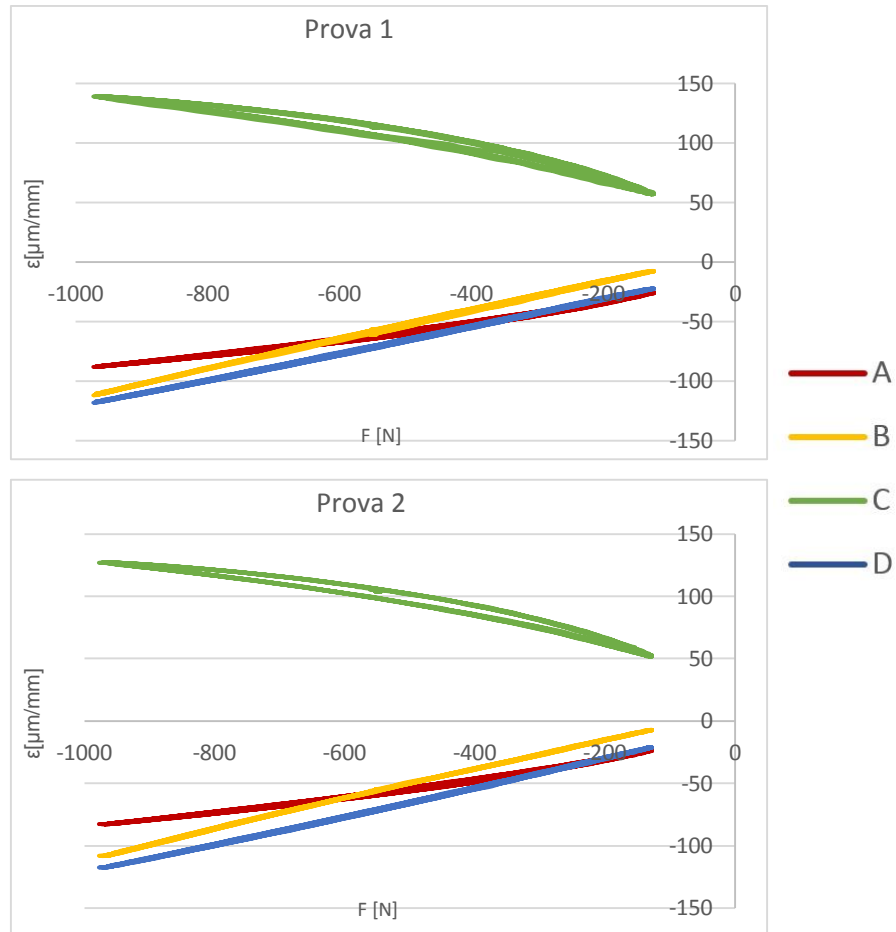


Grafico 4.7: confronto tra due prove dello stesso campione nella configurazione “tibia + femore”, dopo aver segnato dei punti di riferimento

Dalle curve riportate si nota come utilizzando dei punti di riferimento le prove della configurazione “tibia + femore” diventino ripetibili.

#### 4.2.2.2 Osso integro

In figura 4.2 è mostrato l’osso integro nelle due diverse configurazioni di prova, mentre nei grafici sottostanti vengono visualizzate le deformazioni degli estensimetri prossimali in funzione della forza applicata.



Figura 4.2: Prove effettuate nelle diverse configurazioni sull'osso integro

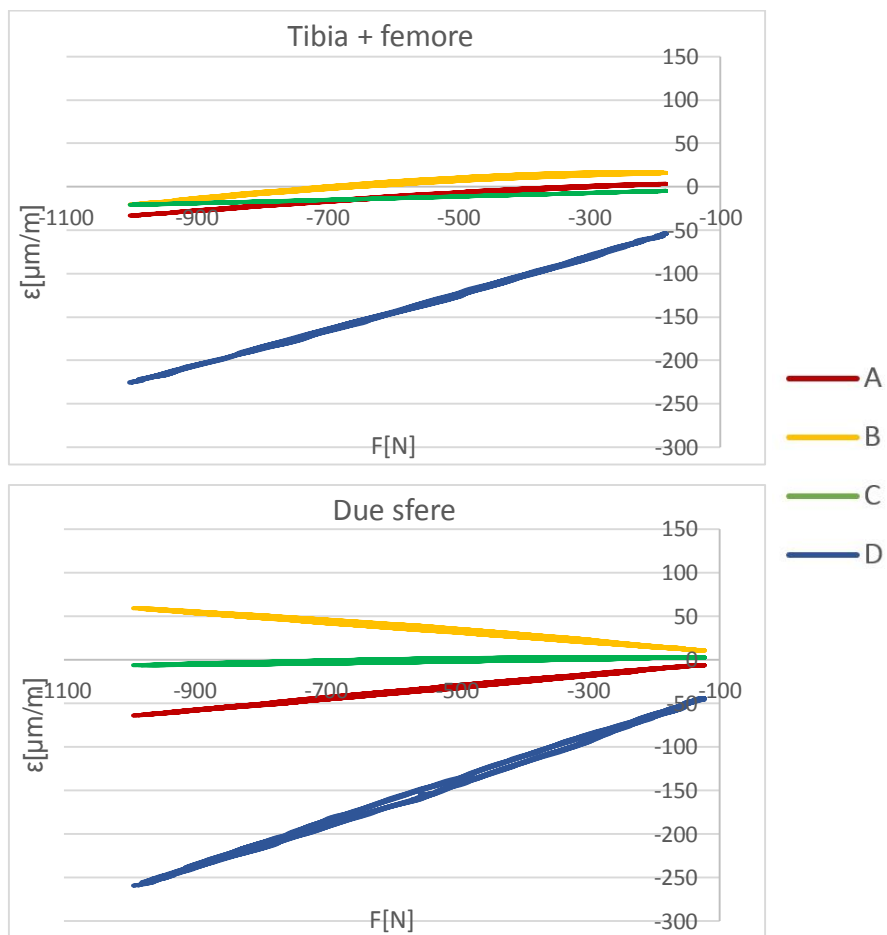


Grafico 4.11: Grafici forza-deformazione degli estensimetri prossimali delle prove effettuate su osso integro

L'estensimetro A (in rosso), situato sopra alla tuberosità tibiale, viene maggiormente caricato in compressione nella configurazione con le sfere, raggiungendo un valore di deformazione massima medio di  $-63.336 \mu\text{m}/\text{m}$ , mentre nella configurazione "tibia + femore" riporta valori vicini allo zero. Anche la porzione mediale della tibia, visualizzata attraverso lo SG B (in giallo), in questa configurazione non sembra subire deformazioni elevate, mentre nella configurazione "due sfere" risulta essere in trazione, raggiungendo una deformazione massima media di  $59.941 \mu\text{m}/\text{m}$ . L'estensimetro C (in verde), posizionato sulla cerniera laterale, viene deformato pochissimo in entrambe le configurazioni di prova, mentre lo SG maggiormente deformato in compressione è in entrambi i casi il D (in blu), posizionato posteriormente. Esso raggiunge valori di deformazione massima pari a  $-225.522 \mu\text{m}/\text{m}$  nella configurazione "tibia + femore", e pari a  $-259.629 \mu\text{m}/\text{m}$  nella configurazione "due sfere".

I grafici seguenti riportano invece le deformazioni degli SG distali.

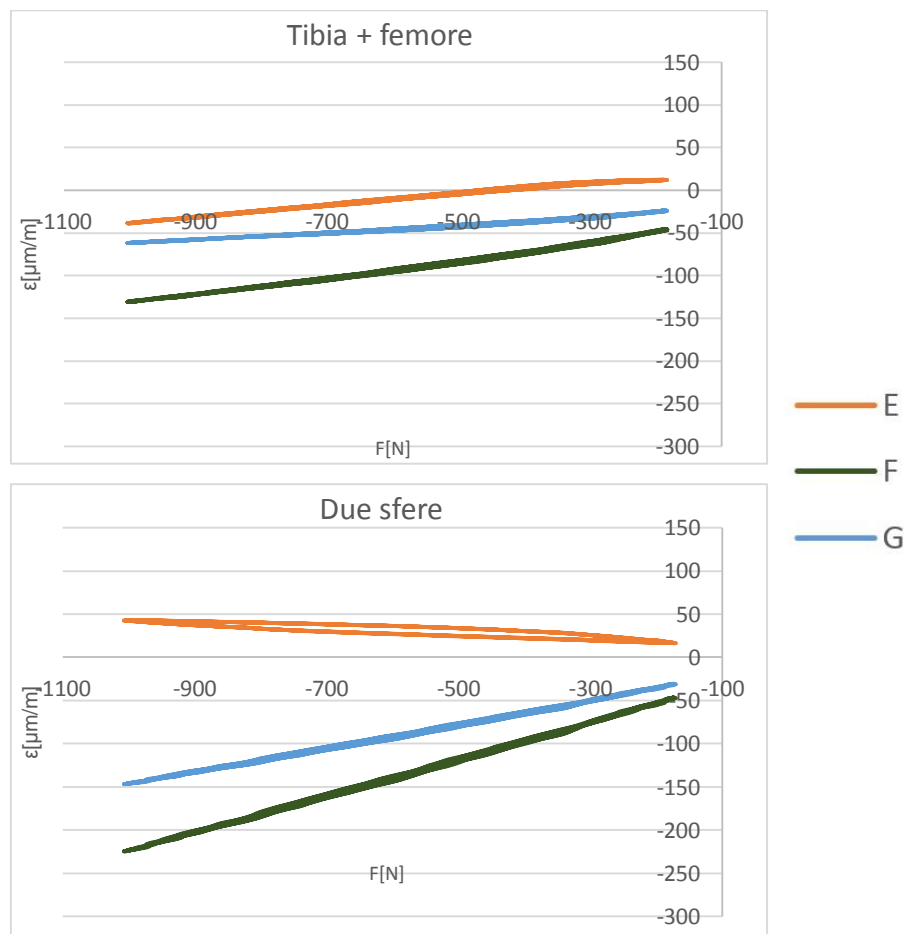


Grafico 4.12: Grafici forza-deformazione degli estensimetri distali delle prove effettuate su osso integro

L'estensimetro E (in arancione), situato nella parte mediale distale della tibia, risulta essere in trazione nel caso delle prove effettuate con le due sfere, mentre nella configurazione "tibia + femore" andava leggermente in compressione. Gli estensimetri F e G, posizionati lateralmente, sono in compressione in entrambi i casi, ma nelle prove effettuate con le due sfere raggiungono deformazioni molto più elevate. Ciò accade perché trasmettendo il carico attraverso il femore, esso viene distribuito in maniera più omogenea attraverso la tibia, mentre applicandolo tramite una sfera posta lateralmente si ha una distribuzione diversa del carico nell'osso.

In tabella vengono riportati i valori delle deformazioni massime, mediati su tutte le nove prove effettuate, per ognuna delle due diverse configurazioni.

<b>Tibia + femore</b>	A	B	C	D	E	F	G
Media [ $\mu\text{m}/\text{m}$ ]	-37.776	-25.326	-20.800	-225.522	-39.922	-129.639	-59.551
Dev. St.	4.939	4.624	1.331	2.849	0.914	2.191	3.855

<b>Due sfere</b>	A	B	C	D	E	F	G
Media [ $\mu\text{m}/\text{m}$ ]	-63.336	59.941	-6.243	-259.629	44.604	-228.293	-149.346
Dev. St.	0.178	1.129	0.929	0.443	0.811	1.116	0.715

Tabella 4.7: deformazioni massime dei sette SG nelle diverse configurazioni di prova, osso integro

#### 4.2.2.3 Osso fratturato



Figura 4.3: Prove realizzate nelle due diverse configurazioni sull'osso fratturato

In figura 4.3 è mostrato l'osso fratturato nelle due diverse configurazioni di prova. Il grafico seguente riporta le curve di deformazione degli estensimetri prossimali in funzione della forza applicata.

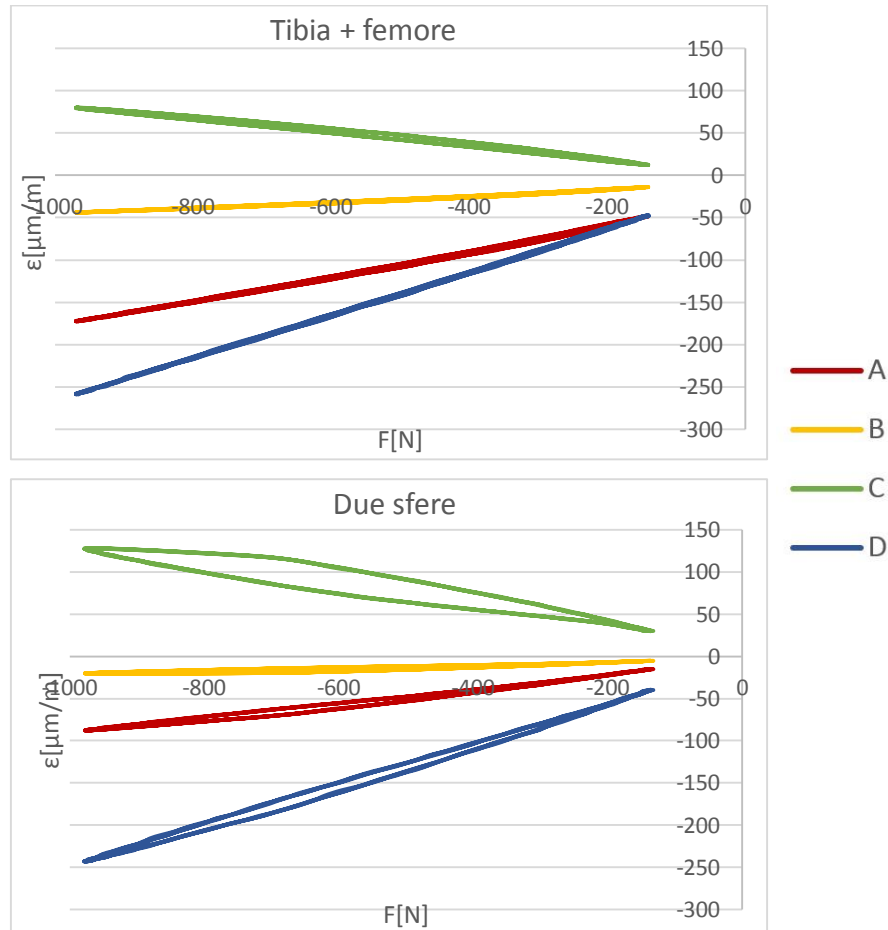


Grafico 4.13: Grafici forza-deformazione degli estensimetri prossimali delle prove effettuate su osso con apertura chirurgica

Rispetto alle deformazioni riportate dagli strain gauges prossimali nel caso della tibia integra, si nota come la differenza più marcata si ha per l'estensimetro C (in verde), posizionato sulla cerniera laterale. Con la tibia integra, infatti, le sue deformazioni erano pressoché nulle, mentre con la tibia fratturata esso risulta essere in trazione, in entrambe le configurazioni di prova. Le deformazioni raggiungono valori di 81.639  $\mu\text{m}/\text{m}$  nella configurazione "tibia + femore" e di 131.668  $\mu\text{m}/\text{m}$  nella configurazione "due sfere". Lo strain gauge A inoltre risulta essere maggiormente in compressione, in particolar modo nelle prove effettuate con il femore, dove raggiunge deformazioni di -173.424  $\mu\text{m}/\text{m}$ . Come nel caso precedente tuttavia l'estensimetro che raggiunge valori più alti di compressione è il D, posizionato posteriormente, che in entrambe le configurazioni di prova raggiunge deformazioni di circa 250  $\mu\text{m}/\text{m}$  in compressione.



Di seguito sono mostrati i grafici degli strain gauges distali.

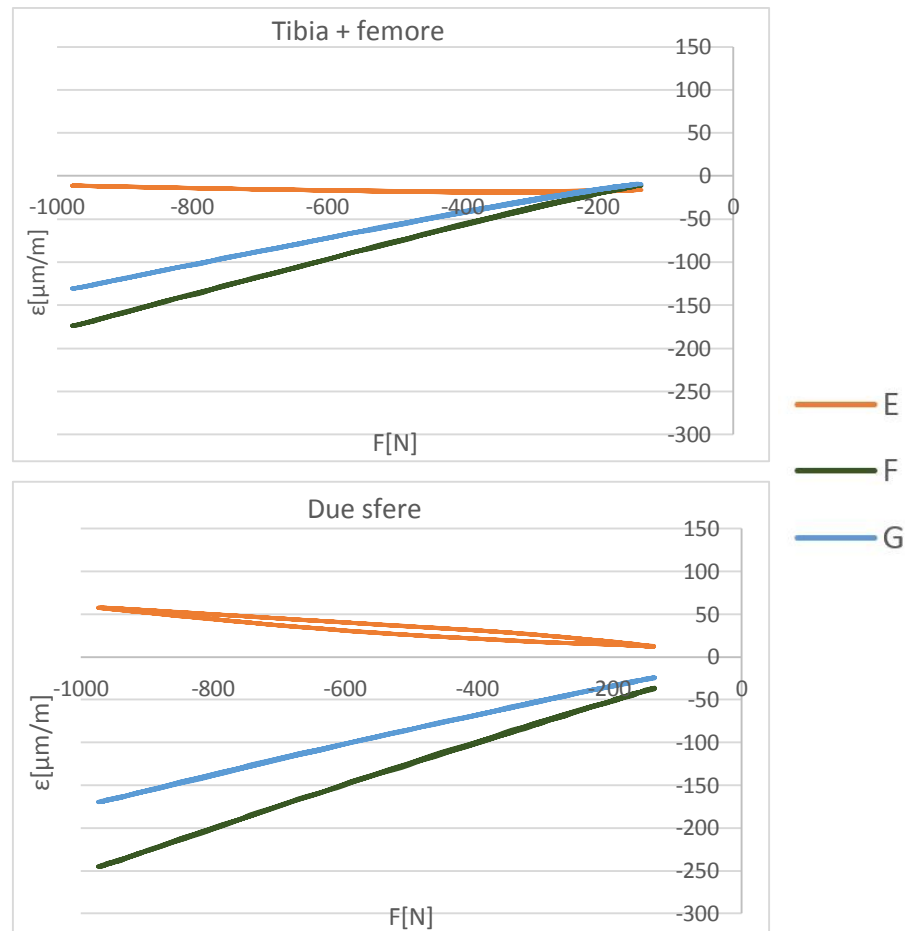


Grafico 4.14: Grafici forza-deformazione degli estensimetri distali delle prove effettuate su osso fratturato

In questo caso si nota che, come avviene per la tibia integra, gli estensimetri F e G laterali sono compressi maggiormente e lo SG E, mediale, si trova in trazione con la configurazione “due sfere”. Le prove effettuate tramite le due sfere sembrano quindi caricare maggiormente la tibia. Le deformazioni massime sono indicate nella tabella seguente:

<b>Tibia + femore</b>	A	B	C	D	E	F	G
Media [ $\mu\text{m}/\text{m}$ ]	-173.424	-44.097	81.639	-260.566	-18.809	-176.663	-132.371
Dev. St.	1.463	0.270	2.500	2.124	0.357	2.129	1.351

<b>Due sfere</b>	A	B	C	D	E	F	G
Media [ $\mu\text{m}/\text{m}$ ]	-87.180	-19.590	131.668	-245.854	59.278	-250.302	-172.644
Dev. St.	2.908	1.201	1.009	0.619	0.779	3.041	1.149

Tabella 4.8: deformazioni massime dei sette SG nelle diverse configurazioni di prova, osso fratturato

4.2.2.4 Osso fratturato con SmartBone®



Figura 4.4: Prove realizzate nelle due diverse configurazioni sull'osso fratturato con inserito il cuneo di SmartBone®

In figura 4.4 sono riportate le immagini del campione durante le prove in entrambe le configurazioni, mentre nei grafici sottostanti sono visualizzate le deformazioni degli estensimetri prossimali.

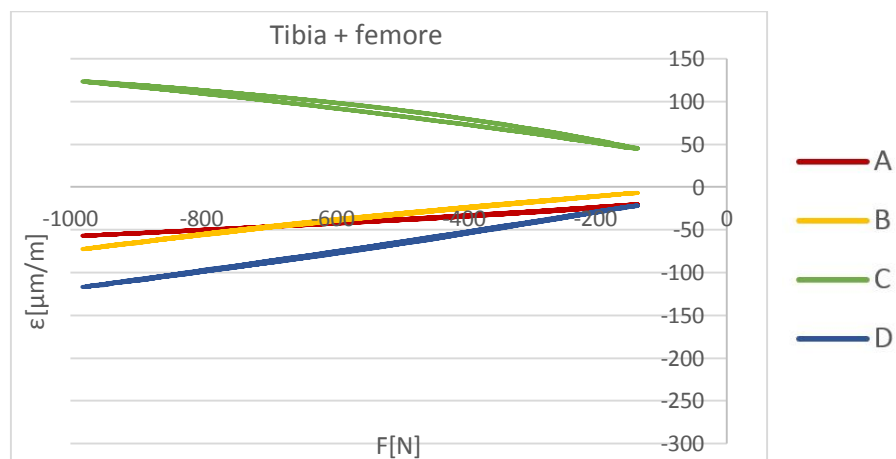


Grafico 4.15: Grafico forza-deformazione degli estensimetri prossimali delle prove effettuate su osso fratturato con SmartBone® nella configurazione "tibia + femore"

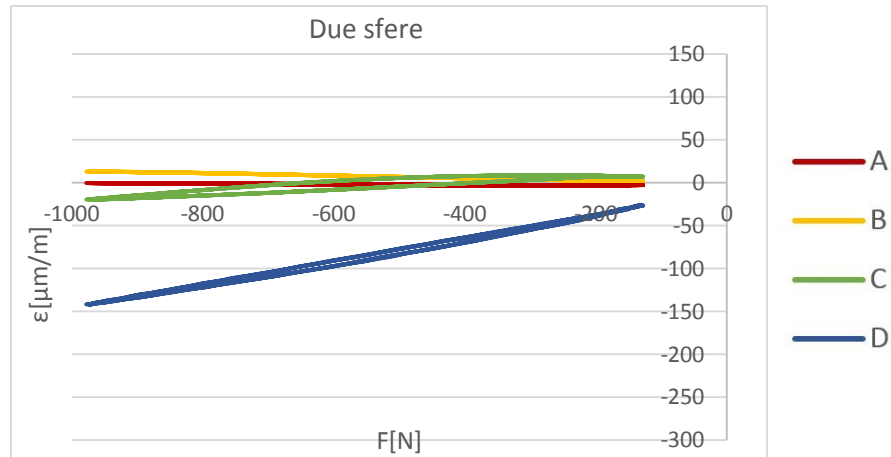


Grafico 4.16: Grafici forza-deformazione degli estensimetri prossimali delle prove effettuate su osso fratturato con SmartBone® nella configurazione “due sfere”

In questo caso si nota una forte differenza tra le due configurazioni. L'estensimetro C infatti nel caso della tibia caricata attraverso il femore risulta essere in trazione, come nel caso dell'osso fratturato, ed è stata misurata una deformazione massima di 125.697  $\mu\text{m}/\text{m}$ , mentre nel caso delle prove effettuate con le due sfere risulta avere deformazioni quasi nulle. Rispetto alle prove realizzate sulla tibia fratturata, inoltre, si nota come le deformazioni dell'estensimetro posto sopra alla tuberosità tibiale (A, in rosso) siano molto inferiori. Il punto maggiormente in compressione è anche in questo caso quello posteriore, ma le deformazioni massime sono molto minori se confrontate con quelle dell'osso integro e dell'osso fratturato, per entrambe le configurazioni di prova. Nei grafici 4.17 e 4.18 vengono riportate le deformazioni degli estensimetri distali.

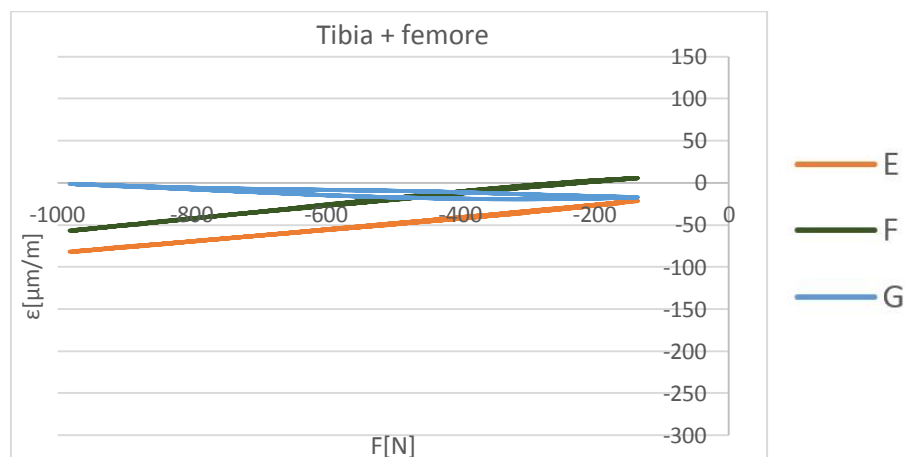


Grafico 4.17: Grafici forza-deformazione degli estensimetri distali delle prove effettuate su osso fratturato con SmartBone® nella configurazione “tibia + femore”

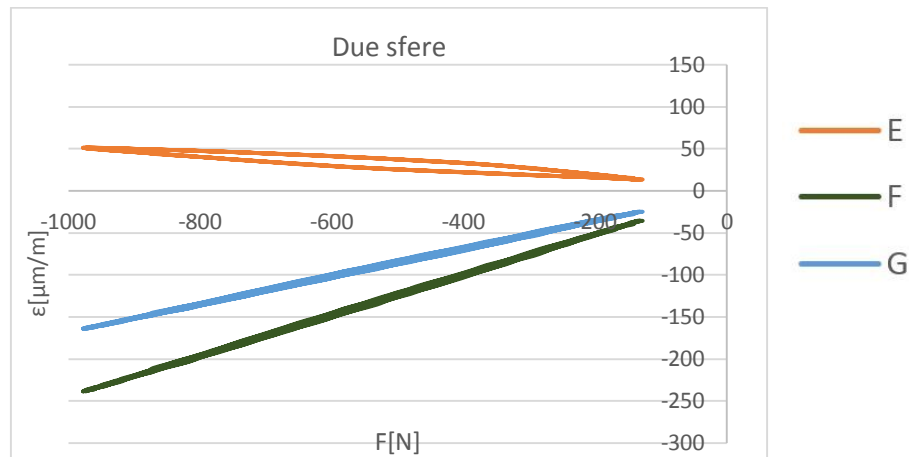


Grafico 4.18: Grafici forza-deformazione degli estensimetri distali delle prove effettuate su osso fratturato con SmartBone® nella configurazione “due sfere”

I risultati delle due configurazioni di prova nel caso degli estensimetri distali risultano essere estremamente differenti. Nelle prove effettuate vincolando la tibia tramite le due sfere si può notare come le deformazioni dei tre punti siano quasi uguali a quelle della tibia integra e fratturata. In questa configurazione di prova dunque, la condizione della parte prossimale della tibia sembra non influenzare la distribuzione dei carichi della parte distale. Risultati differenti si hanno invece nella configurazione con il femore, in cui gli SG sembrano presentare deformazioni minori rispetto ai casi precedenti.

In tabella sono riportati i valori delle deformazioni massime di tutti gli estensimetri, per entrambe le configurazioni.

<b>Tibia + femore</b>	A	B	C	D	E	F	G
Media [ $\mu\text{m}/\text{m}$ ]	-56.975	-72.780	125.697	-117.659	-83.941	-56.546	-22.790
Dev. St.	0.294	0.473	3.485	1.040	2.738	0.468	5.322

<b>Due sfere</b>	A	B	C	D	E	F	G
Media [ $\mu\text{m}/\text{m}$ ]	-3.824	14.946	13.307	-146.615	53.346	-241.912	-166.049
Dev. St.	1.372	2.265	6.930	4.332	1.262	1.367	0.886

Tabella 4.9: deformazioni massime dei sette SG nelle diverse configurazioni di prova, osso fratturato con SmartBone®

#### 4.2.2.5 Osso fratturato con sistema di fissazione

Nella figura sottostante è riportata l'immagine della tibia stabilizzata con il sistema di fissazione nelle due diverse configurazioni di prova.



*Figura 4.5: Prove realizzate sull'osso fratturato con il sistema di fissazione*

Il grafico 4.19 riporta le deformazioni subite dagli SG prossimali nelle prove effettuate con il fissatore applicato alla tibia fratturata. Si può notare come gli estensimetri A e B, posti rispettivamente sopra la tuberosità tibiale e medialmente sotto il taglio chirurgico, subiscano deformazioni pressoché nulle. L'estensimetro C, posto sulla cerniera laterale, risulta essere leggermente in trazione nella configurazione "tibia + femore", mentre nella configurazione "due sfere" è in compressione, con valori di deformazione massima di  $-83.499 \mu\text{m}/\text{m}$  in media. Come negli altri casi, lo SG che subisce maggiori deformazioni in compressione è quello posto nella parte posteriore della tibia, in entrambe le configurazioni. I valori di deformazione massima misurati sono di circa  $-150 \mu\text{m}/\text{m}$ , confrontabili con quelli dell'osso stabilizzato con il cuneo di SmartBone®, e inferiori rispetto a quelli della tibia integra e della tibia fratturata.

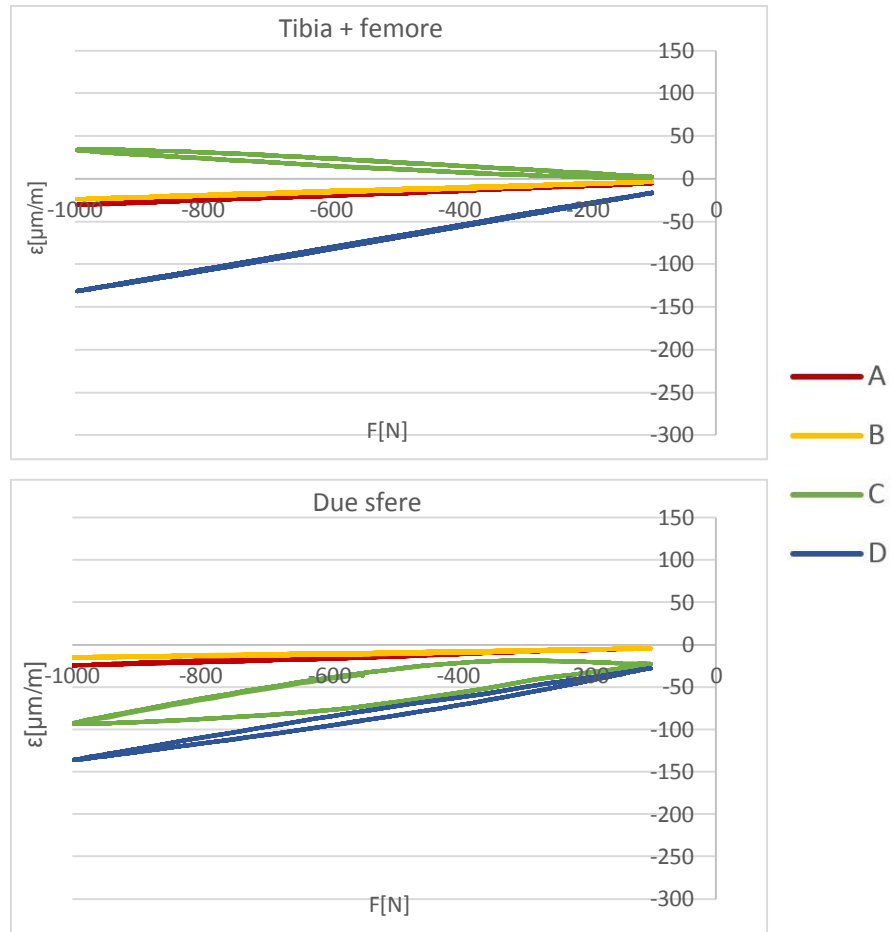


Grafico 4.19: Grafici forza-deformazione degli estensimetri prossimali delle prove effettuate su osso fratturato con il fissatore

Nei grafici seguenti sono riportate le deformazioni subite dagli estensimetri distali, in funzione della forza applicata. Essi risultano essere confrontabili con quelli delle altre configurazioni della tibia, in particolar modo nelle prove effettuate utilizzando le due cerniere per applicare il carico.

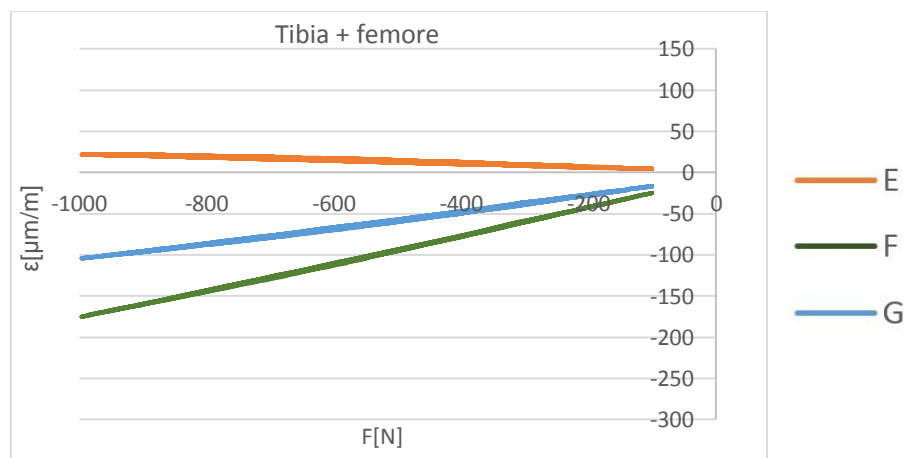


Grafico 4.20: Grafici forza-deformazione degli estensimetri distali delle prove effettuate su osso fratturato con il sistema di fissazione

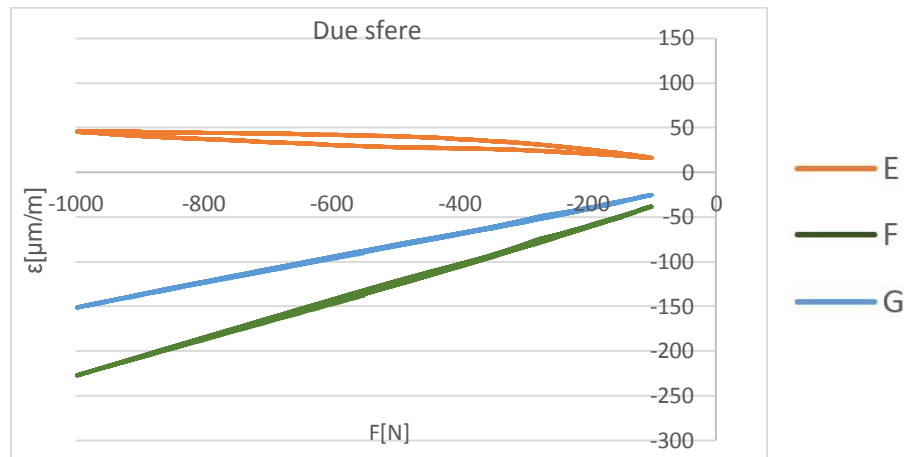


Grafico 4.21: Grafici forza-deformazione degli estensimetri distali delle prove effettuate su osso fratturato con il sistema di fissazione

In tabella 4.10 sono riportate medie e deviazioni standard delle deformazioni massime subite dagli SG nelle nove prove effettuate per ciascuna configurazione.

<b>Tibia + femore</b>	A	B	C	D	E	F	G
Media [ $\mu\text{m}/\text{m}$ ]	-32.377	-24.715	38.334	-132.436	20.995	-175.285	-104.793
Dev. St.	1.985	1.227	5.769	1.940	1.169	2.580	2.171

<b>Due sfere</b>	A	B	C	D	E	F	G
Media [ $\mu\text{m}/\text{m}$ ]	-23.830	-14.608	-83.499	-135.532	46.868	-226.563	-151.063
Dev. St.	0.336	0.217	8.104	0.460	0.585	0.706	0.464

Tabella 4.10: deformazioni massime dei sette SG nelle diverse configurazioni di prova sull' osso fratturato stabilizzato con il fissatore

#### 4.2.2.6 Deformazioni massime

Al fine di valutare l'effettiva influenza dei diversi sistemi di fissazione sulla ripartizione delle deformazioni all'interno della tibia è stato eseguito un confronto comparativo delle diverse configurazioni considerando separatamente i singoli SG. I valori riportati negli istogrammi indicano i valori medi di deformazione massima nelle nove prove effettuate per ogni configurazione.

- Strain gauge A:

Nel grafico sottostante si nota come l'estensimetro A, posto sopra alla tuberosità tibiale, sia sempre in compressione, anche se i valori di deformazione massima raggiunti variano molto a seconda della configurazione di prova e della condizione della tibia. La configurazione "tibia + femore" sembra sottoporre a carichi maggiori la tibia in questo punto, raggiungendo valori massimi di deformazione di  $-173.42 \mu\text{m}/\text{m}$  quando l'osso è fratturato. Anche nel caso delle prove effettuate tramite le due sfere questa condizione è infatti quella maggiormente sottoposta a deformazione, ma il valore massimo raggiunto è di  $-87.18 \mu\text{m}/\text{m}$ . È importante sottolineare come, per entrambe le configurazioni di prova, l'inserimento del cuneo si SmartBone® faccia diminuire le deformazioni subite da questa regione della tibia, riportando valori di deformazione massima vicini a quelli dell'osso integro. Utilizzando invece il sistema di fissazione si ottengono deformazioni ancora più simili a quelle dell'osso integro nella configurazione "tibia + femore", mentre nella configurazione "due sfere" l'estensimetro subisce deformazioni leggermente maggiori.

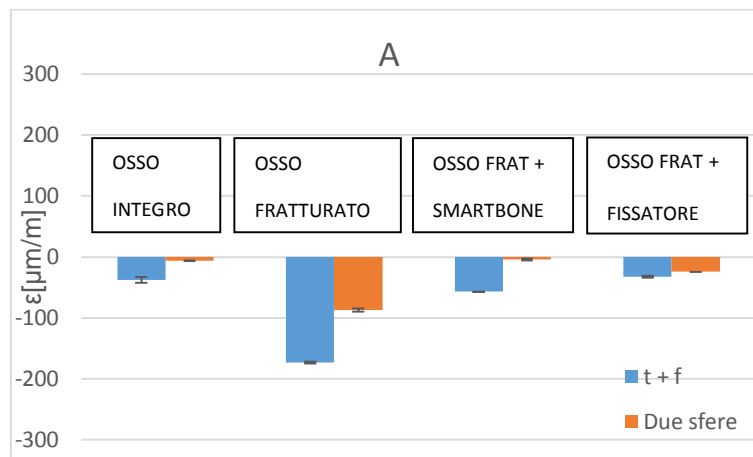


Grafico 4.22: Deformazioni massime dello SG A

- Strain gauge B:

Il grafico 4.23 riporta le deformazioni massime subite dall'estensimetro B, posto nella parte mediale della tibia, sotto al taglio chirurgico. Si nota come esso subisca deformazioni diverse a seconda della configurazione di prova utilizzata anche nel caso dell'osso integro, venendo infatti sottoposto a trazione nel caso della configurazione "due sfere", dove il carico è applicato lateralmente. Le prove effettuate sull'osso fratturato indicano come la frattura abbia aumentato la compressione in questa zona, in entrambi i tipi di prova. Inserendo il cuneo di SmartBone® si



nota che nel caso della configurazione “tibia + femore” la compressione aumenti ancora e raggiunga valori di  $-72.780 \mu\text{m}/\text{m}$ , mentre nella configurazione “due sfere” esso torni a essere in trazione, anche se con valori prossimi allo zero. In questo tipo di prova, infatti, la parte mediale della tibia è sottoposta a trazione, come nel caso della tibia integra. Trasferendo invece la forza attraverso i condili femorali si ha una distribuzione più omogenea del carico, quindi anche la parte mediale risulta essere in compressione. Inoltre inserendo il cuneo di SmartBone® aumenta la compressione tra i due segmenti di osso che lo contengono. Stabilizzando la tibia con il fissatore si ottiene un comportamento simile a quello dell’osso fratturato, ovvero con lo SG in compressione in entrambe le configurazioni di prova, ma con valori di deformazione massima più bassi. Le deformazioni subite dalla tibia in questo caso sono minori in quanto il carico viene per la maggior parte sopportato dal fissatore.

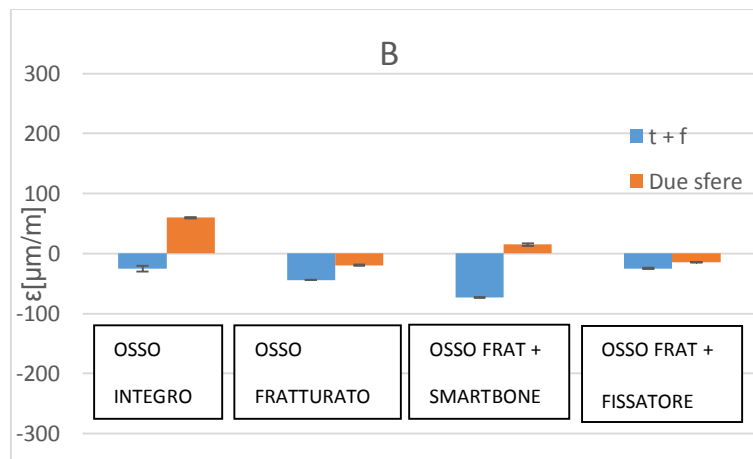


Grafico 4.23: Deformazioni massime dello SG B

- Strain gauge C:

Il grafico seguente riporta le deformazioni dell’estensimetro C, posto sulla cerniera laterale, sotto al taglio chirurgico. La cerniera laterale è il punto dove più frequentemente si verifica la rottura dell’osso, sia durante l’operazione di osteotomia che nel post operatorio. Mantenere la cerniera laterale integra è fondamentale per avere successo dell’operazione e una corretta guarigione. Per questo motivo le deformazioni in questa zona non devono essere troppo elevate. Dall’istogramma si può notare come, nella condizione di osso integro, le deformazioni subite dallo SG situato in questo punto siano minime. Nella configurazione di prova “due sfere” risulta essere maggiormente in compressione in quanto il carico è applicato lateralmente. Effettuando il taglio chirurgico, in entrambe le condizioni di prova, lo SG viene sottoposto a trazione, con valori di deformazione massima media di  $81.639 \mu\text{m}/\text{m}$  nella configurazione “tibia + femore” e

di 131.668  $\mu\text{m}/\text{m}$  nella configurazione “due sfere”. Inserendo il cuneo di SmartBone<sup>®</sup> si osserva un differente comportamento dell’estensimetro per le due condizioni di prova. Applicando il carico attraverso il femore, infatti, esso viene sottoposto ancora di più a trazione, mentre applicandolo tramite la sfera posta lateralmente si ha una diminuzione della deformazione dell’estensimetro, che risulta essere vicina allo zero. Utilizzando il sistema di fissazione, lo SG è in trazione nel caso della configurazione “tibia + femore”, ma con valori di deformazione massima minori rispetto al caso dell’osso fratturato o dell’osso stabilizzato con lo SmartBone<sup>®</sup>. Nella configurazione “due sfere”, invece, esso risulta essere in compressione, più che nel caso dell’osso integro.

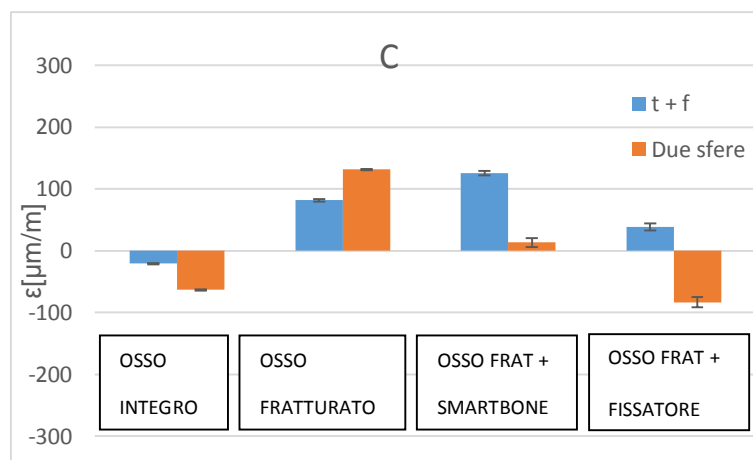


Grafico 4.24: Deformazioni massime dello SG C

- Strain gauge D:

L’estensimetro D, posizionato posteriormente, è quello che subisce le deformazioni maggiori, come mostrato nel grafico 4.25. In entrambe le configurazioni di prova dunque la porzione posteriore della tibia risulta essere quella maggiormente sollecitata. Anche per l’osso fratturato le deformazioni sono elevate, in quanto con l’apertura chirurgica i carichi vengono trasmessi solo attraverso la cerniera laterale e posteriore della tibia. Con l’inserimento del cuneo di SmartBone<sup>®</sup> si ha una diminuzione delle deformazioni, dovuta al fatto che il dispositivo non ricopre tutto il sito di osteotomia, ma solo la parte mediale. Si ha quindi un mancato trasferimento del carico allo SG D, che è posizionato nella porzione laterale. Anche utilizzando il sistema di fissazione si ottiene una diminuzione delle deformazioni massime subite da questo estensimetro, in quanto parte del carico viene trasferito al fissatore.

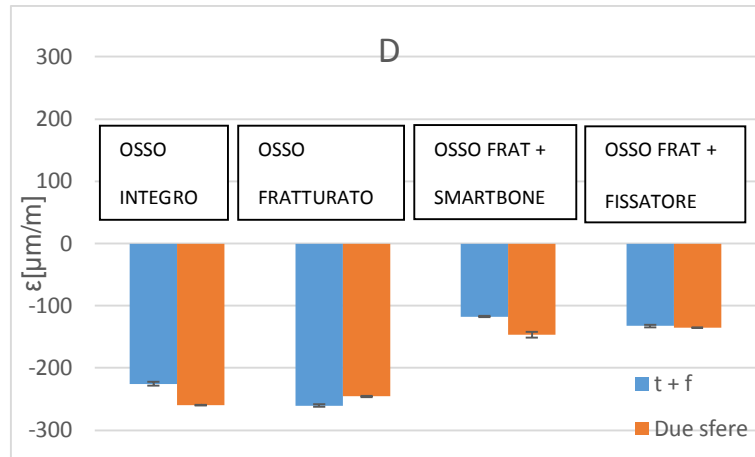


Grafico 4.25: Deformazioni massime dello SG D

- Strain gauge E:

Nel grafico 4.26 sono visualizzate le deformazioni massime subite dall'estensimetro E, posto lungo la diafisi della tibia, nella porzione mediale. In questo caso si può notare una grande differenza tra le due configurazioni di prova. Le prove effettuate tramite l'utilizzo del femore, infatti, comprimono anche la porzione mediale indicando una distribuzione più omogenea del carico lungo la sezione della tibia. Nelle prove realizzate con le due sfere, invece, il carico viene applicato nella parte laterale del piatto tibiale e la parte mediale della diafisi risulta quindi essere in trazione. Si può notare inoltre che l'andamento delle deformazioni per le prove effettuate in questa configurazione è lo stesso per tutti gli estensimetri distali, ovvero si ha un innalzamento del valore di deformazione massima per l'osso fratturato rispetto a quello integro, e un leggero abbassamento di esso con l'inserimento del cuneo di SmartBone®. Per quanto riguarda la configurazione "tibia + femore" invece si ha un innalzamento della deformazione subita con l'aggiunta del sostituto osseo rispetto alla condizione dell'osso fratturato. Questo è dovuto al fatto che il carico, anche se applicato medialmente, in presenza dell'apertura chirurgica non viene trasferito in quella porzione, ma viene sopportato unicamente dalla cerniera laterale.

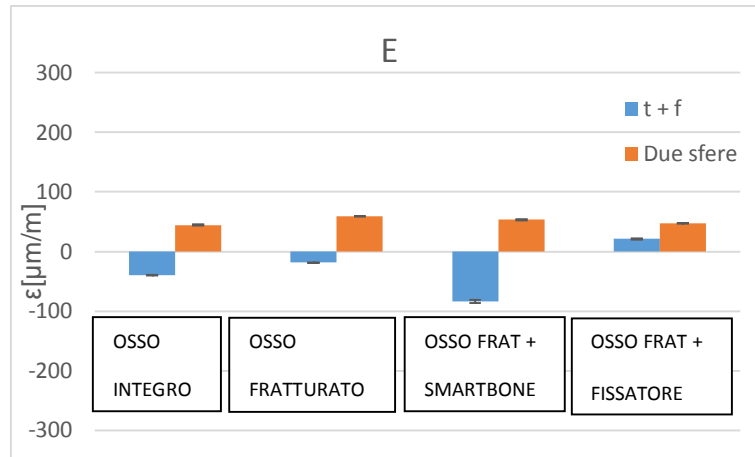


Grafico 4.26: Deformazioni massime dello SGE

- Strain gauge F e G :

I grafici degli estensimetri F e G sono stati posti a confronto in quanto entrambi sono situati sulla diafisi della tibia, nella porzione laterale. Entrambi sono sempre caricati in compressione, anche se nella configurazione “due sfere” subiscono deformazioni maggiori, in quanto il carico viene applicato nella porzione laterale del piatto tibiale. Applicando il carico attraverso il femore, invece, esso viene ripartito tra i due condili, e quindi anche nella parte distale dell’osso è ripartito più omogeneamente lungo la sezione. In entrambi i grafici si può notare inoltre come le deformazioni aumentino in presenza della frattura chirurgica, e diminuiscano con l’inserimento del cuneo di SmartBone® e del sistema di fissazione. Questo andamento è particolarmente evidente nel caso delle prove effettuate con il femore in cui la presenza del sostituto osseo fa diminuire notevolmente le deformazioni subite, mentre nel caso delle due sfere le differenze sono inferiori.

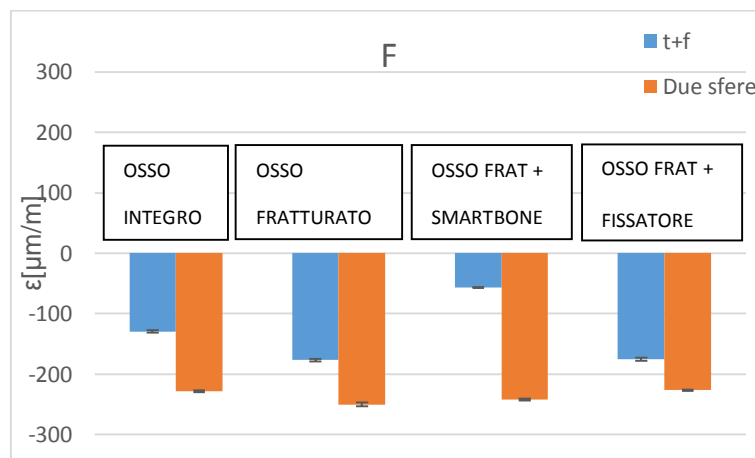


Grafico 4.27: Deformazioni massime dello SG F

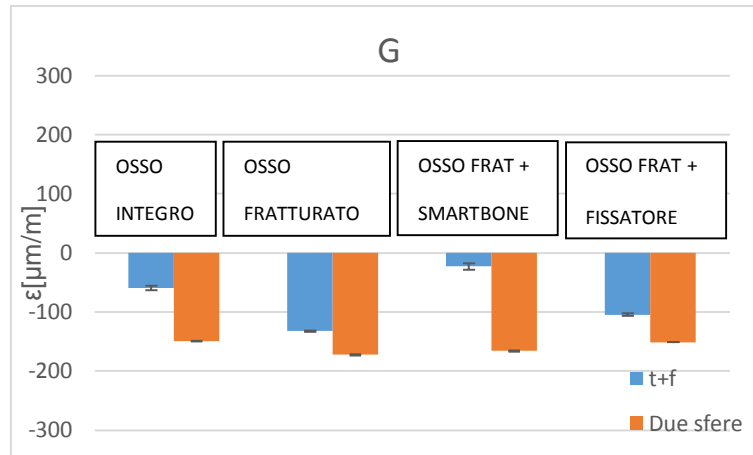


Grafico 4.28: Deformazioni massime dello SGG

#### 4.2.3 Discussione

Attraverso le prove statiche comparative effettuate si è voluta analizzare la stabilità primaria e il comportamento meccanico di un nuovo sistema di fissazione per l'osteotomia tibiale realizzato con un cuneo di SmartBone®. Durante le prove non si è verificata rottura del sostituto osseo o della cerniera laterale della tibia, punto maggiormente critico. Il materiale è risultato dunque essere in grado di resistere al carico statico di compressione applicato.

Valutando la rigidità assiale complessiva dei diversi campioni di prova, si è potuto notare come la rigidità dell'osso fratturato e stabilizzato con il cuneo di SmartBone® sia comparabile con il valore riscontrato per la tibia integra. Si riporta infatti una differenza di circa il 5% per la condizione di prova "tibia + femore" e di circa il 15% per la configurazione "due sfere". La rigidità assiale dell'osso fratturato risulta invece essere di circa il 30% inferiore rispetto a quella dell'osso integro in entrambi i tipi di prova effettuati. Utilizzando il sistema di fissazione si osservano valori di rigidità assiale superiori a quelli della tibia con il cuneo di SmartBone® solo nel caso della configurazione "due sfere". Il sostituto osseo risulta dunque stabilizzare il sistema. Dall'analisi delle deformazioni locali misurate tramite estensimetri è emerso che il carico viene trasferito nella porzione mediale della tibia attraverso il cuneo di SmartBone®. Rispetto alla condizione dell'osso integro sono state misurate deformazioni maggiori dello SG posto sulla cerniere laterale, nella condizione di prova "tibia + femore". Nessuna delle deformazioni misurate, tuttavia, supera i 3000 microstrain, valore indicato da Frost [51] come limite. In base alla sua teoria, infatti, oltre questo valore aumenta il rischio di sviluppare microrotture e fallimento della guarigione.

### 4.3 Prove a fatica

Le prove a fatica sono state realizzate al fine di verificare che il cuneo di SmartBone® possa conferire stabilità meccanica al sistema anche a lungo termine, in modo da permettere una corretta guarigione dell'osso. A questo scopo è inoltre importante che esso rimanga stabile all'interno del sito di osteotomia, sia perché se si muovesse verrebbe meno la stabilità del sistema, ma anche perché nel caso ci fossero movimenti reciproci tra la superficie dell'osso e quella del cuneo troppo elevati, non si avrebbe l'osteointegrazione del sostituto osseo. Per questo motivo durante le prove a fatica sono stati monitorati gli spostamenti del cuneo di SmartBone® tramite un trasduttore di spostamento (LVDT) al fine di verificare che esso rimanga stabile all'interno del taglio chirurgico. Ad un primo esame visivo non si sono riscontrate fratture nel sostituto osseo, si deduce quindi che esso è in grado di sopportare il carico applicato anche per un lungo periodo.

#### 4.3.1 Rigidezza assiale

Durante le tre prove a fatica effettuate sono stati misurati lo spostamento dell'attuatore della macchina di prova e la forza esercitata da quest'ultima. A partire da questi dati è stata calcolata la rigidezza assiale del sistema ogni 50000 cicli di prova, in modo da verificare se essa fosse costante nel tempo. Nel grafico sottostante sono riportati i valori di rigidezza assiale calcolati per ogni prova.

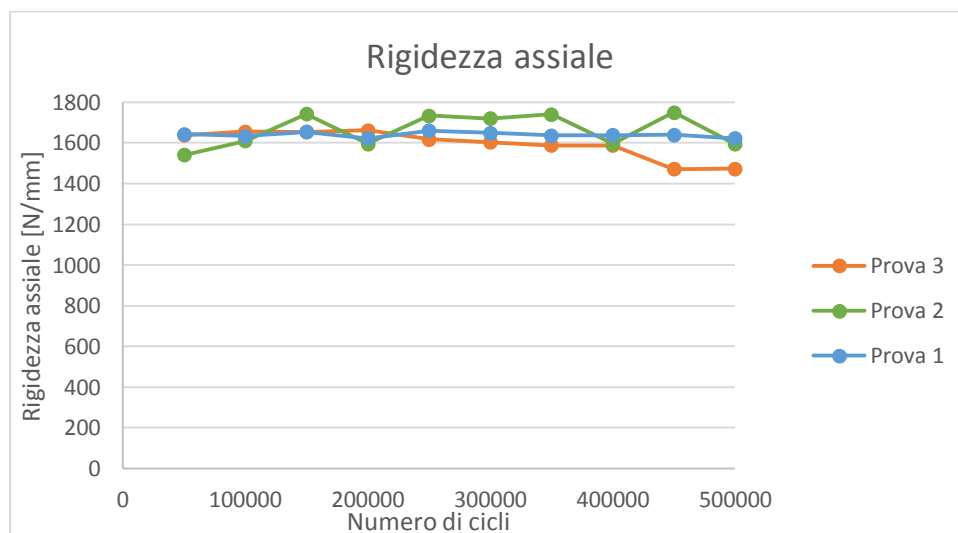


Grafico 4.29: Rigidezza assiale dei campioni nelle tra prove a fatica

Come si può notare dal grafico, la rigidezza è pressoché costante per tutti i cicli di prova.

### 4.3.2 Spostamento del sostituto osseo

Nei grafici seguenti vengono riportati gli spostamenti rilevati dall’LVDT posto in contatto con il cuneo di SmartBone®, per ogni prova effettuata, considerando come spostamento nullo iniziale quello misurato con la forza applicata di -550 N all’inizio della prova. In ogni grafico sono visualizzati li spostamenti misurati dopo 100, 200, 300 e 400 mila cicli, in modo tale da valutare se essi cambiano durante il corso della prova.

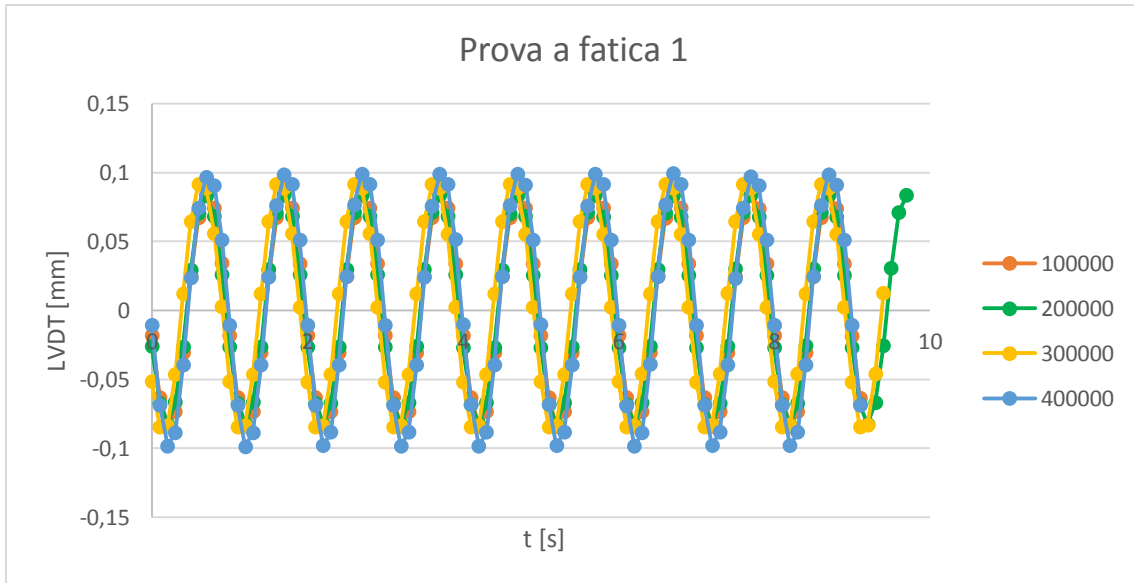


Grafico 4.30: spostamento dell’LVDT nella prima prova a fatica

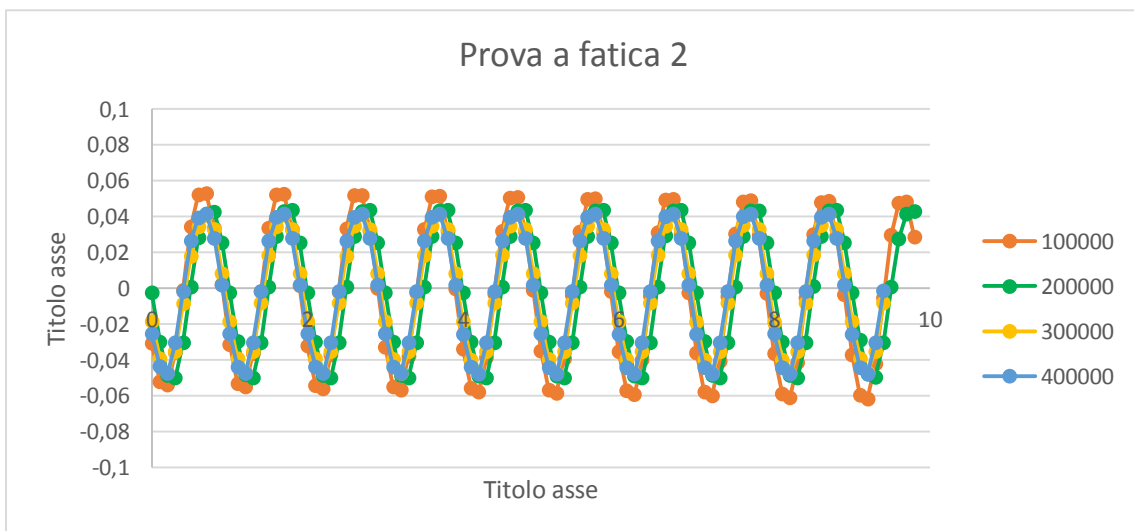


Grafico 4.31: spostamento dell’LVDT nella prima prova a fatica

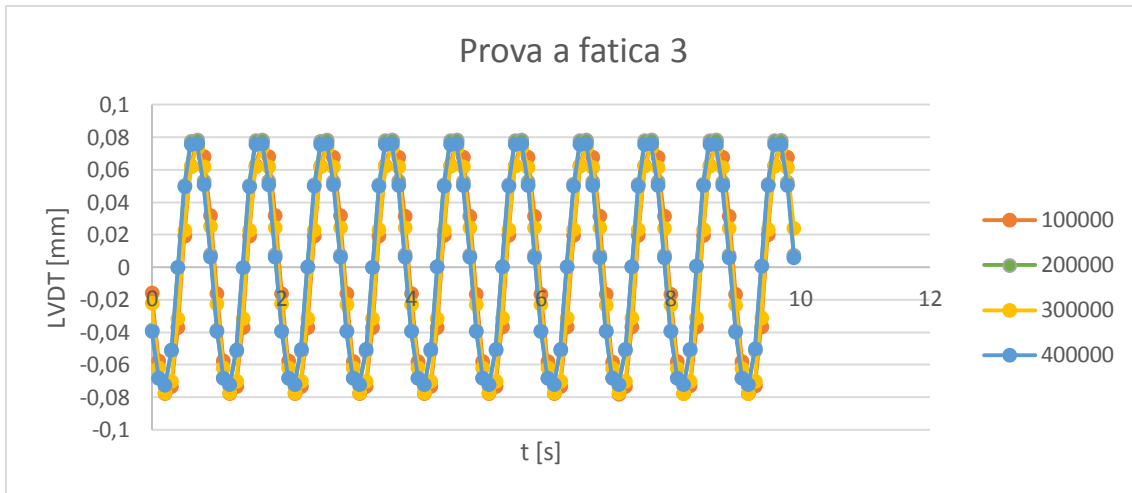


Grafico 4.32: spostamento dell'LVDT nella prima prova a fatica

Come si può notare, viene rilevato lo spostamento sinusoidale dovuto ai cicli di carico e scarico della forza, ma non vi sono differenze tra le curve procedendo con la prova. L'ampiezza massima dello spostamento è differente per le diverse prove in quanto l'LVDT era posizionato in punti diversi del cuneo di SmartBone®.

### 4.3.3 Discussione

Le prove a fatica sono state effettuate al fine di verificare che il sostituto osseo possa garantire stabilità al sistema per un lungo periodo di tempo, almeno fino al raggiungimento della guarigione dell'osso. Perché questo avvenga è necessario che il cuneo di SmartBone® rimanga stabile nel sito di osteotomia, senza subire movimenti. Tale condizione è anche importante al fine dell'osteointegrazione del sostituto, che può avvenire solo in assenza di elevati micromovimenti tra la sua superficie e quella dell'osso. I valori di rigidità assiale del sistema calcolati hanno mostrato che essa rimane pressoché costante nel corso della prova. Il sostituto osseo è quindi in grado di garantire stabilità meccanica a lungo termine. Inoltre, non si riscontrano differenze negli spostamenti misurati dall'LVDT posto in contatto con il graft durante tutta la durata della prova. Il cuneo di SmartBone® è quindi stabile nel sito di osteotomia in quanto, in caso di fuoriuscita del sostituto osseo dalla sede, si otterrebbero degli spostamenti che variano nel corso della prova.



# Capitolo 5

## Conclusioni e sviluppi futuri

### 5.1 Conclusioni

Varismo e valgismo degli arti inferiori sono patologie che possono portare allo sviluppo di processi degenerativi a carico del ginocchio. Esse causano infatti lo spostamento dell'asse del carico corporeo, che porta a un sovraccarico funzionale di uno dei due condili dell'articolazione. A causa di ciò viene spesso sviluppata o aggravata l'osteoartrosi monocompartimentale del ginocchio, patologia che degrada la cartilagine articolare. Una possibile soluzione a questo problema consiste in un intervento chirurgico di osteotomia tibiale, che permette di correggere le deviazioni della gamba e redistribuire così il carico nel compartimento del ginocchio non coinvolto nel processo degenerativo. In particolare, in caso di deformità vara, viene spesso realizzata un'osteotomia tibiale di addizione, che consiste nella sezione della tibia nella parte mediale, a livello prossimale, e nell'allontanamento delle due superfici di sezione di un angolo prestabilito. Tale frattura chirurgica viene poi stabilizzata con sistemi di fissazione con placche e viti che permettono di evitare la perdita della correzione e provvedono alla stabilità del sistema fino alla formazione del callo osseo. In combinazione con i sistemi di fissazione vengono spesso inseriti nel sito di osteotomia dei sostituti ossei che svolgono la funzione di riempitivo, accelerando la guarigione dell'osso. I sostituti ossei ad oggi utilizzati sono di varia natura, ma nessuno di essi possiede le caratteristiche meccaniche necessarie a sopportare i carichi a cui viene sottoposta la tibia. Per questo motivo sono sempre utilizzati insieme a un sistema di fissazione, il quale però ha lo svantaggio di richiedere un secondo intervento chirurgico per la rimozione.

Lo scopo del presente lavoro di tesi è stato la valutazione meccanica di un nuovo sostituto osseo da utilizzare non solo come riempitivo, ma come sistema di fissazione alternativo per la consolidazione della frattura chirurgica negli interventi di osteotomia tibiale. Il materiale di

partenza utilizzato è lo SmartBone<sup>®</sup>, un materiale composito costituito da matrice ossea bovina rinforzata con biopolimeri attivi riassorbibili. Tale materiale è prodotto e commercializzato da IBI S.A., e attualmente viene largamente utilizzato per la chirurgia orale e maxillofacciale. Al fine di valutare se esso sia adatto per l'utilizzo nell'osteotomia tibiale, sono state realizzate diverse indagini sperimentali:

- Prove sul materiale di partenza, per valutare l'effetto del trattamento polimerico
- Prove statiche su tibia sintetica in diverse configurazioni, per verificare che il device costituito da SmartBone<sup>®</sup> trasmetta in modo idoneo i carichi alla tibia e che esso garantisca stabilità meccanica al sistema
- Prove a fatica su tibia sintetica, al fine di valutare la stabilità a lungo termine.

Il design del device da inserire nel sito di osteotomia è stato realizzato in un precedente lavoro di tesi. A partire dalla geometria della tibia sintetica successivamente utilizzata per le prove, è stato ricavato il sostituto osseo in modo tale che si adattasse al taglio eseguito e alla superficie corticale esterna dell'osso. Al centro di esso è stata poi asportata una parte in corrispondenza del midollo osseo.

Le prove sperimentali di valutazione del materiale di partenza sono state svolte su campioni cubici di matrice ossea bovina non trattata e su altrettanti campioni di SmartBone<sup>®</sup>. Esse hanno mostrato che le proprietà meccaniche del nuovo materiale, valutate in termini di modulo elastico e sforzo massimo, non risultano essere maggiori di quelle del materiale non trattato, ma meno dipendenti dalla densità apparente. Le proprietà meccaniche delle strutture porose, infatti, sono strettamente correlate alla densità del materiale, ma in questo caso il trattamento polimerico le ha diminuito tale dipendenza, rendendole più omogenee. Considerando infatti un gradiente di dipendenza delle proprietà meccaniche con la densità, quello dei campioni non trattati risulta essere doppio rispetto a quello dei campioni di SmartBone<sup>®</sup>, sia per il modulo elastico che per lo sforzo massimo.

Le prove statiche effettuate su tibia sintetica hanno reso possibile il confronto del comportamento meccanico dell'osso con inserito nel taglio chirurgico il cuneo di SmartBone<sup>®</sup> con quello di un osso integro, di un osso fratturato e di un osso stabilizzato con il sistema di fissazione. I risultati hanno mostrato una rigidità complessiva del sistema con il sostituto osseo paragonabile a quella dell'osso integro o dell'osso stabilizzato con il fissatore. La rigidità dell'osso con la frattura chirurgica è risultata essere inoltre inferiore di circa il 30% rispetto a quella delle altre configurazioni della tibia. L'analisi delle deformazioni locali ha permesso di provare che il carico viene trasferito nella porzione mediale della tibia attraverso il cuneo di

SmartBone<sup>®</sup>, senza che la presenza di esso induca deformazioni elevate attorno al sito di osteotomia, che potrebbero provocare microrotture e conseguente fallimento della guarigione. Infine, le prove a fatica hanno dimostrato che il cuneo di SmartBone<sup>®</sup> garantisce stabilità meccanica al sistema anche a lungo termine, in quanto non si sono riscontrate cricche o fratture e la rigidità assiale del sistema è rimasta la stessa per tutta la durata della prova. Sono stati inoltre misurati gli spostamenti del sostituto osseo per valutare se esso rimane stabile nel sito di osteotomia o subisce movimenti. Da questa analisi è emerso che il cuneo di SmartBone<sup>®</sup> è stabile e non subisce movimenti durante tutta la durata delle prove.

In conclusione, dalle prove effettuate è emerso che il device costituito da SmartBone<sup>®</sup> è in grado di sopportare il carico applicato e di trasmetterlo alla tibia. Esso inoltre garantisce stabilità meccanica al sistema, anche a lungo termine. Per come sono state configurate le prove, si può supporre che esso può essere utilizzato da solo, senza l'utilizzo di sistemi di fissazione.

## 5.2 Sviluppi futuri

Possibili sviluppi futuri per integrare il presente studio potrebbero essere:

- L'implementazione di un modello a elementi finiti (FEM) per il calcolo dell'intero campo di deformazioni attorno al sito di osteotomia, nelle diverse condizioni della tibia
- L'analisi sperimentale e a elementi finiti di diversi gradi di apertura dell'osteotomia
- La valutazione del comportamento meccanico della tibia in presenza del cuneo di SmartBone<sup>®</sup> utilizzato in aggiunta al sistema di fissazione
- L'utilizzo di diversi sistemi di fissazione per valutare eventuali differenze con quello utilizzato

## Bibliografia

1. Paul et al. (1976) *Force actions transmitted by joints in the human body*. Proc Roy Soc Lond B Biol Sci 192: 163-172
2. Bergmann et al. (2001) *Hip contact forces and gait patterns from routine activities*. J Biomech 34: 859-871
3. Taylor et al. (2004) *Tibio-femoral loading during human gait and stair climbing*. Journal of orthopaedic 22: 625-632
4. Amis et al. (2013) *Biomechanics of high tibial osteotomy*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 21: 197-205
5. Hsu et al. *Normal axial alignment of the lower extremity and load bearing distribution at the knee*
6. Foroughi et al. (2009) *The association of external knee adduction moment with biomechanical variables in osteoarthritis: a systematic review*. Knee 16: 303-309
7. Rozen (2007) *Biomechanical aspects of knee osteoarthritis and AposTherapy*
8. Pape et al. (2007) *Preoperative planning for high tibial osteotomy*. Oper Tech Orthop 17: 2-11
9. Kapandji (1994) *Fisiologia articolare: arto inferiore*, Monduzzi editore, 5° edizione
10. Cooke (2007) *Frontal plane knee alignment: a call for standardized measurement*
11. Lobenhoffer (2008) *Osteotomies around the knee*. Thieme editore
12. Rand (1993) *Total knee arthroplasty*. Lippincott Williams and Wilkins editore

13. Jackson et al. (1961) *Tibial osteotomy for osteoarthritis of the knee*. J Bone Joint Surg Br. 43: 746-751
14. Coventry et al. (1965) *Osteotomy of the upper portion of the tibia for degenerative arthritis of the knee*. J Bone Joint Surg Am. 47:984-990; (1985) *Upper tibial osteotomy for osteoarthritis*. J Bone Joint Surg Am 67:1136-1140
15. Flamme (1999) *Primary stability of different implants used in conjunction with high tibial osteotomy*. Arch Orthop Trauma Surg 119: 450-455
16. Hernigou (2000) *Open wedge high tibial osteotomy with acrylic bone cement as bone substitute*. The knee 8:103-110; (1987) *Proximal tibial osteotomy for osteoarthritis with varus deformity: a ten to thirteen year follow-up study*. J Bone Joint Surg Am 69:332-354
17. Javidan (2013) *Effect of medial opening wedge proximal tibial osteotomy on patellofemoral contact*. The Am J Sports Med, 41: 80-86
18. Brinkmann et al. (2008) *Osteotomies around the knee*. J Bone Joint Surg, 90: 1548-57
19. Dugdale et al. (1992) *Preoperative planning for high tibial osteotomy. The effect of lateral tibiofemoral separation and tibiofemoral length*. Clin Orthop 274:248-264
20. Noyes et al. (1993) *High tibial osteotomy and ligament reconstruction in varus angulated, anterior cruciate ligament-deficient knees. A two- to seven-year follow-up study*. Am J Sports Med 21:2-12
21. Fushisawa et al. (1979) *The effect of high tibial osteotomy on osteoarthritis of the knee. An arthroscopic study of 54 knee joints*. Orthop Clin North Am 10:585-608
22. Lee et al. (2012) *High tibial osteotomy*. Knee surgery & related research, 24: 61–9.
23. Raffaella Esposito (2013) *Design, fabbricazione e valutazione sperimentale di un sostituto osseo per l'osteotomia tibiale*.

24. Smith et al. (2012) *Osteotomy around the knee: evolution, principles and results*. Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA
25. Aglietti et al. (1983) *Tibial osteotomy for the varus osteoarthritic knee*. Knee Surg sport
26. Hui (2011) *Long-term survival of high tibial osteotomy for medial compartment osteoarthritis of the knee*. Am J Sports Med, 39: 64-70
27. Niinimaki et al. (2012) *Survivorship of high tibial osteotomy in the treatment of osteoarthritis of the knee. FINNISH REGISTRY-BASED STUDY OF 3195 KNEES*. J Bone Joint Surg Br 94: 1517-21
28. Naudie et al.(1999) *Survivorship of the high tibial valgus osteotomy. A 10- to -22-year followup study*. Clin Orthop Relat Res 367: 18-27
29. Viskontas et al. (2006) *High tibial osteotomy with use of Taylor Spatial Frame external fixator for osteoarthritis of the knee*. Can J Surg 49: 245-250
30. Zuegel N.P. (1996) *Stabilization of high tibial osteotomy with staples*. Orthop A Surg, T. 290–294.
31. Harrison (2005) *A comparison of plate versus staple-and-cast fixation in maintaining femoral tibial alignment after valgus tibial osteotomy*. Can J Surg 48: 33-38
32. Yasuda et al. (1992) *A ten to 15-year follow-up observation of high tibial osteotomy in me- dial compartment osteoarthrosis*. Clin Orthop 282 : 186-195
33. Rudan et al. (1990) *High tibial osteotomy. A prospective clinical and roentgenographic review*. Clin Orthop 255: 251-256
34. Cotic (2014) *Prospective evaluation of a new plate fixator for valgus-producing medial open-wedge high tibial osteotomy*. Knee Surg Sport Traumatol Arthrosc.
35. Brosset (2011) *Opening wedge high tibial osteotomy performed without filling the defect but with locking plate fixation (TomoFix™) and early weight-bearing: Prospective*

- evaluation of bone union, precision and maintenance of correction in 51 cases. Orthop Traumatol Surg Res 97: 705-711*
36. Stabuli (2003) *TomoFix: a new LCP-concept for open wedge osteotomy for the medial proximal tibia – early results in 92 cases. Injury, Int. J. Care Injured 34: S-B55–S-B62*
  37. Agneskirkner (2006) *Primary stability of four different implants for open wedge high tibial osteotomy. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 14: 291-300*
  38. Stoffel (2004) *Open wedge high tibial osteotomy: biomechanical investigation of the modified Arthrex Osteotomy Plate (Puddu Plate) and the TomoFix Plate. Clinical Biomechanics 19 944–950*
  39. Izaham (2012) *Finite element analysis of Puddu and Tomofix plate fixation for open wedge high tibial osteotomy. Injury, Int. J. Care Injured 43: 898–902*
  40. Govalakh (2014) *Comparison of theoretical fixation stability of three devices employed in medial opening wedge high tibial osteotomy: a finite element analysis. BMC Musculoskeletal disorders 15: 230*
  41. Zorzi et al. (2010) *Opening-wedge high tibial osteotomy with and without bone graft. Artif Organs 35(3):301-7*
  42. Doron et al. (2003) *Bone graft substitutes. Operative Techniques in Plastic and Reconstructive Surgery, Vol 9, No 4: pp 151-160*
  43. Cho et al. (2013) *Comparison between Autogenous Bone Graft and Allogeneous Cancellous Bone Graft in Medial Open Wedge High Tibial Osteotomy with 2-Year Follow-up. Knee Surg Relat Res 25:117-125*
  44. Yacobucci et al. (2008) *Union of medial opening-wedge high tibial osteotomy using a corticocancellous proximal tibial wedge allograft. Am J Sports Med. 36:713-9*
  45. Giannoduis et al. (2005) *Bone substitutes: an update. Injury, Int. J. Care Injured 36S: S20—S27*

46. Pertici et al. (2014) *Composite polymer-coated mineral grafts for bone regeneration: material characterization and model study*. *Annals of Oral and Maxillofacial Surgery* 14
47. Miller et al. (2005). *The effect of lateral cortex disruption and repair on the stability of the medial opening wedge high tibial osteotomy*. *The American journal of sports medicine*, 33(10), 1552–7
48. Takeuchi et al. (2010) *In vitro stability of open wedge high tibial osteotomy with synthetic bone graft*. *The knee* 17:217-220
49. Yao et al. (2006) *Sensitivities of medial meniscal motion and deformation to material properties of articular cartilage, meniscus and meniscal attachments using design of experiments methods*. *J Biomech Eng.* 128: 399-408
50. Yasura (2007) *Estimation of the mechanical property of meniscus using ultrasound: examination of native meniscus and effects of enzymatic digestion*. *J Orthop Res* 25: 884-893
51. Frost et al. (2003) *A 2003 update of bone physiology and Wolff's law for clinicians*, *Angle Orthodontist* 74: 3-15



*Desidero ringraziare profondamente il professor Tomaso Villa  
per avermi guidata durante lo svolgimento della tesi,  
Gigi e tutti coloro del LaBS che mi hanno aiutata nei momenti di difficoltà.*

*Un sentito ringraziamento anche a Giuseppe Perale,  
che ha reso possibile la realizzazione di questo lavoro.*

*Grazie ai miei genitori,  
che mi hanno sempre sostenuta e incoraggiata.*

*Grazie a Luca e a tutti gli amici,  
per avermi fatto sorridere anche nei momenti più difficili,  
e ai miei compagni di corso,  
che hanno reso questi anni indimenticabili.*