



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTA' DI INGEGNERIA
LAUREA TRIENNALE IN INGEGNERIA BIOMEDICA

Analisi numerica dell'effetto di healing della frattura in un simulacro di tibia con validazione sperimentale

Candidato:
Marco Pierotti

Relatore: Prof.
Milena Martarelli

Correlatore:
Paolo Chiarotti

Indice

Introduzione	2
1. Analisi dello stato dell'arte.....	3
1.1. Aspetti medici	3
1.2. Fattori determinanti nel processo di healing	3
1.3. Tipologie di modelli numerici del processo di guarigione della frattura ossea.....	4
1.4. Modelli considerati nello studio attuale.....	4
1.4.1. Y. Lu e T. Lekszycki [1].....	4
1.4.2. Monan Wang & Ning Yang [2].....	7
1.4.3. D. P. Byrne, D. Iacox e P. J. Prendergast [3]	7
1.4.4. L. Claes, D. Nolte, U. Simon et al. [4].....	8
1.4.5. Fuzzy logic controller	9
2. Modellazione numerica	13
2.1. FEM.....	13
2.1.1. Elementi finiti.....	13
2.1.2. Equazioni differenziali alle derivate parziali (PDE).....	13
2.2. Modelli numerici elaborati.....	14
2.2.1. Transmission Loss	15
2.2.2. Primo modello elaborato	16
2.2.2.1. Perfectly matched layers (PML).....	16
2.2.3. Secondo modello elaborato	19
2.2.4. Terzo modello elaborato	22
2.2.5. Quarto modello elaborato.....	23
2.2.6. Quinto modello elaborato.....	25
3. Analisi dei risultati	29
3.1. Studio precedente sul simulacro di tibia	31
3.2. Confronto dei risultati ottenuti dalla simulazione con quelli sperimentali	33
4. Validazione sperimentale	34
4.1. Rigidezza flessionale	34
4.2. Modello di tibia tridimensionale	34
4.3. Simulazione delle acquisizioni sperimentali e confronto con i dati delle stesse	35
4.4. Confronto con i dati sperimentali.....	37
5. Conclusioni.....	39
6. Riferimenti.....	40

Introduzione

Le ossa sono organi vitali nell'uomo poiché forniscono supporto strutturale e protezione fisica. Tuttavia, queste sono spesso sottoposte a fratture nella nostra vita quotidiana, soprattutto per le persone anziane. Sfortunatamente, nonostante la speciale capacità di autorigenerazione e di guarigione senza la presenza di cicatrici, ci sono ancora casi in cui possono verificarsi ritardi nella guarigione o non unioni, come nel caso di fratture patologiche o fratture con grandi distanze tra i frammenti ossei.

Per questo, negli ultimi anni sono stati compiuti diversi studi riguardanti il processo di guarigione (o "healing") e ricalcificazione delle fratture ossee, in particolare, nelle ossa lunghe come la tibia, a causa della loro importanza strutturale. L'analisi del processo di healing di questa tipologia di ossa è stata fatta sia praticando un monitoraggio sperimentale in vivo, sia ricorrendo a simulazioni numeriche per modellare queste strutture e ampliare il numero di dati a disposizione. Queste ultime sono state realizzate utilizzando diversi tipi di software e utilizzando diversi approcci.

Lo studio corrente tratta il monitoraggio dello stato dell'healing di un osso di tibia umano, tramite la misura della trasmissione di vibrazioni meccaniche nell'osso fratturato. Lo scopo dello studio è quello di andare a determinare le tempistiche di guarigione dell'osso, di supportare il medico nel processo decisionale e quindi, in un futuro, migliorare il processo terapeutico. Il monitoraggio viene fatto, non a livello sperimentale, ma attraverso simulazioni numeriche, per validare i dati sperimentali e popolare il campione già misurato. Quest'ultimo proviene da uno studio precedente su di un simulacro di tibia.

Il procedimento che ho seguito per affrontare il problema è stato il seguente: dopo aver elaborato un modello matematico semplificato, l'ho implementato tramite software ed ho misurato il livello di vibrazioni trasmesse a valle della zona fratturata. Il parametro fondamentale che permette di monitorare il livello di healing è la perdita di trasmissione (Transmission Loss), che rappresenta la dissipazione della vibrazione tra monte e valle della frattura. La frattura infatti si presenta come un materiale a diversa impedenza rispetto all'osso sano e pertanto, mentre nell'osso sano la vibrazione si trasmette indisturbata lungo un certo cammino di propagazione nella tibia, quando in questo cammino è presente una frattura, la vibrazione non si trasmette più completamente ma viene in parte assorbita. In questo caso dunque la transmission loss è molto elevata. Il modello è stato poi validato attraverso un confronto con delle misure sperimentali riportate in letteratura ed infine comparato con le acquisizioni sperimentali fatte sul simulacro. Nello specifico, la struttura della tesi è la seguente: nel secondo capitolo viene descritto lo stato dell'arte riguardante lo studio, ovvero viene descritto il problema dal punto di vista medico, le fasi del processo di guarigione, le tipologie di modelli numerici creati negli ultimi anni, con particolare attenzione ai modelli ai quali mi sono ispirato o da cui ho tratto informazioni. Nel terzo capitolo è contenuta una spiegazione della modellazione numerica, concentrata soprattutto sul modello ad elementi finiti. Nello stesso capitolo è inoltre contenuta la parte originale della tesi, ovvero tutti i modelli da me elaborati durante lo studio, fino a quello definitivo. Nel quarto capitolo vengono analizzati i risultati ottenuti da quest'ultimo e confrontati con le misurazioni sperimentali fatte nel precedente studio sul simulacro di tibia, al quale inoltre viene dedicata una breve descrizione. Il quinto ed ultimo capitolo descrivono la validazione del modello finale sulla base di parametri ricavati da articoli in letteratura. A questo scopo, è stato elaborato un ulteriore modello, più realistico ovvero un modello tridimensionale di tibia, del quale è stata simulata la rigidità flessionale al variare degli stati di healing. L'andamento di questo valore è stato poi confrontato con la rigidità flessionale di tibie reali misurata in vivo su pazienti umani e riportata in un lavoro scientifico reperito in letteratura.

1. Analisi dello stato dell'arte

Per capire la struttura dei modelli utilizzati nelle simulazioni, bisogna prima analizzare il fenomeno dal punto di vista medico.

1.1. Aspetti medici

Il processo di guarigione ossea, dovuto a interventi chirurgici o a fratture, è molto complesso e regolato da fattori biochimici e meccanici; Innanzitutto è necessario distinguere tra 2 tipi di guarigioni:

- l'healing primario, che si verifica nei casi in cui la frattura è ben stabilizzata e i frammenti ossei sono a diretto contatto. Questo è meno frequente e non è oggetto dei nostri studi
- l'healing secondario, più comune, il quale avviene qualora i frammenti fratturati non abbiano una sufficiente stabilità ed è caratterizzato dalla formazione intermedia di tessuto fibroso o di cartilagine che riduce progressivamente la mobilità dei frammenti e quindi crea le condizioni di stabilità necessarie alla formazione di osso. Questo processo è quello che viene trattato dai lavori scientifici analizzati.

In letteratura [1], una guarigione ossea riuscita con successo viene divisa in quattro fasi (anche se non vi è una netta separazione tra di esse):

- Ematoma e formazione del coagulo. In questa fase vi è la fuoriuscita di sangue dai vasi danneggiati, il quale si diffonde nella matrice porosa circostante la frattura, si solidifica a contatto con altri tessuti e forma il coagulo. Quest'ultimo risulta essere cruciale nell'healing poiché fornisce una prima stabilizzazione meccanica ed è un'importante fonte di cellule coinvolte nelle fasi successive.
- Reazione infiammatoria e inizio dell'angiogenesi. Qui vengono rimossi frammenti di tessuto morto da parte di macrofagi e altre cellule specializzate. Inoltre, inizia la differenziazione dei tessuti, nonché lo sviluppo di nuovi vasi sanguigni (angiogenesi).
- Riparazione. In questa fase continua la differenziazione dei tessuti con la formazione del callo osseo, che funge da ponte tra i diversi frammenti ossei. La stabilità meccanica di questi ultimi è garantita da alcuni fenomeni come la calcificazione, la formazione di cartilagine e l'angiogenesi. Inoltre, vi è lo sviluppo di osso fibroso, poi rimpiazzato da osso di tipo lamellare
- Rimodellamento. Il callo viene gradualmente rimosso e sostituito da una connessione diretta tra i frammenti ossei. Questa è composta da osso lamellare e permette il ripristino delle proprietà meccaniche.

In queste fasi la differenziazione dei tessuti risulta essere fondamentale nel processo di guarigione. Questa, è dovuta all'attività di diverse cellule specifiche (regolazione meccanica) a loro volta generate da una differenziazione cellulare a partire da cellule osteoprogenitrici. Le cellule interessate in questo fenomeno sono gli osteoblasti, gli osteoclasti e gli osteociti. Le prime due tipologie sono quelle attivamente coinvolte nella regolazione: gli osteoclasti distruggono tessuto osseo danneggiato o la matrice ossea provvisoria; al contrario gli osteoblasti sintetizzano nuovo tessuto osseo fino a che nel momento in cui sono circondati da esso, si trasformano in osteociti. Questi fungono da cellule sensori che ricevono in input stimoli meccanici esterni, regolando così l'attività di osteoblasti/clasti.

1.2. Fattori determinanti nel processo di healing

I meccanismi di regolazione biomeccanica sopra descritti sono fortemente influenzati da fattori di tipo meccanico e biochimico che devono essere quindi essere tenuti in considerazione nel monitoraggio del processo di healing.

Per questo motivo in diversi studi, come riportato in [1], vengono analizzati:

- **L'ambiente meccanico ottimale.** Questo è costituito dalla presenza di un fissatore, che produce un movimento interframmentario (IFM InterFragmentary Movement), dalla presenza del carico dovuto al peso corporeo e al suo movimento e infine dalla presenza di un varco tra i frammenti ossei. A partire da esperimenti su ovini è stato rilevato che l'utilizzo di fissatori dinamici porta ad un significativo miglioramento nella formazione del callo ed una maggiore resistenza del nuovo tessuto osseo. Tramite i suddetti esperimenti è stato quantificato l'effetto dei IFM e dello spessore della frattura: maggiori IFM sembrano portare ad una maggiore formazione di cartilagine mentre minori IFM si sono rivelati propedeutici per la vascolarizzazione e in generale per la guarigione dell'osso.
- **Il ruolo dei nutrienti, dell'apporto di ossigeno e della tempestiva vascolarizzazione.** Queste sostanze giocano un ruolo cruciale nel processo di guarigione poiché sono necessarie per la sopravvivenza delle cellule e per la loro attività. Esperimenti compiuti su roditori hanno dimostrato che condizioni in carenza di ossigeno portano ad una diminuzione della produzione di osso e della vascolarizzazione. Al contrario una maggiore presenza di ossigeno porta ad un minor rischio di ritardo nella guarigione. Al fine di fornire il giusto apporto di nutrienti e ossigeno è necessario un sistema vascolare. Con la comparsa della frattura anche i vasi presenti nell'osso vengono danneggiati; perciò è richiesta una tempestiva rivascularizzazione al fine di prevenire un'unione non riuscita tra le parti o comunque ritardata. Per questo tipo di studio sono stati definiti dei fattori di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF Vascular Endothelial Growth Factor).

1.3. Tipologie di modelli numerici del processo di guarigione della frattura ossea

Le principali tipologie di modelli numerici riguardanti l'argomento, come viene descritto in [2], sono tre:

- Modelli basati sulla **meccanoregolazione** nei quali gli stimoli meccanici regolano della differenziazione tessutale. Questi stimoli vengono calcolati mediante l'utilizzo di FEM (modelli ad elementi finiti) in particolare:
 - modelli a elementi singoli, dove la differenziazione è regolata da stimoli meccanici e simulata da fuzzy logic control
 - modelli bifasici dove la differenziazione è regolata da stimoli meccanici e simulata tramite equazioni differenziali parziali per descrivere l'attività cellulare
- Modelli basati sulla **bioregolazione e/o meccanobioregolazione**. L'healing è descritto dall'attività delle cellule all'interno del callo. L'attività è regolata da fattori di crescita (e in aggiunta da stimoli meccanici). Sono usate equazioni differenziali parziali per simulare la popolazione cellulare e FEM per calcolare gli eventuali stimoli meccanici. Un passo in avanti è stato fatto con l'utilizzo di un modello multiscala che va dal livello intracellulare a quello tissutale.

1.4. Modelli considerati nello studio attuale

1.4.1. Y. Lu e T. Lekszycki [1]

Viene proposto un modello 2D di un osso di tibia fratturato. Nella regione fratturata non viene simulato il callo osseo poiché questo è sostituito da un materiale poroso riassorbibile che funge da collegamento tra i frammenti ossei. È inoltre presente un fissatore esterno ai capi della tibia, uno dei quali è vincolato a terra.

Nel modello sono inclusi diversi effetti come l'apporto di nutrienti, la dipendenza del processo di guarigione dal numero di cellule attive e di cellule sensori: inizialmente gli osteociti sono presenti solamente nell'osso che circonda la regione della frattura. In quest'ultima agiscono però gli osteoblasti che una volta circondati dalla matrice extracellulare si trasformano in osteociti che quindi iniziano ad apparire nel dominio della

frattura. Si suppone quindi, che la concentrazione di osteociti (n_{cellule}/dV) sia proporzionale alla densità dell'osso e quindi indirettamente al modulo di Young. Si suppone inoltre che il numero di cellule attive (osteoclasti/blasti) sia proporzionale all'adesione sulla superficie disponibile della parete dei pori. La superficie è a sua volta dipendente dalla porosità e perciò indirettamente dal modulo di Young; infatti grandi valori di quest'ultimo corrispondono ad una maggiore porosità e aumenta così l'adesione. Sono quindi utilizzate le seguenti formule:

$$db = \frac{E - E_{\min}}{E_{\max} - E_{\min}} \quad (1)$$

Dove db indica la concentrazione degli osteociti, E_{\min} , E_{\max} ed E corrispondono rispettivamente al valore allo stato iniziale, allo stato finale e allo stato attuale del modulo di Young nella zona della frattura.

$$\dot{E} = A \quad (2)$$

Dove A indica l'abilità di sintesi/riassorbimento di tessuto e materiale ed \dot{E} indica la derivata nel tempo del modulo di Young. Questa formula è quella che effettivamente permette la simulazione del processo di guarigione, in quanto la maturazione dell'osso non è rappresentata dalla differenziazione tessutale, non considerata dal modello ma dall'evoluzione del modulo di elasticità nel tempo.

$$A_0 = b \text{ StimHz} \quad (3)$$

$$H = e^{-\alpha \left(\frac{E}{E_m} - \delta\right)^2} \quad (4)$$

Dove H corrisponde alla superficie disponibile effettiva, mentre α e δ sono due coefficienti corrispondenti rispettivamente a 5 e 0.75

Accanto ai fattori biochimici un altro parametro fondamentale che regola il processo di guarigione è il carico meccanico, che può essere rappresentato dalla densità di energia di deformazione:

$$W_s = \frac{1}{2} \sigma \varepsilon \quad (5)$$

Gli osteociti possono essere considerati come cellule attive che emettono un segnale proporzionale a W_s che decade con la distanza di propagazione come mostra la seguente formula:

$$W_s e^{-\alpha r} \quad (6)$$

dove r è la distanza da una cellula ricevente. Viene quindi definito lo stimolo generato da un'arbitraria regione contenente osteociti come:

$$\text{Stim} = \int_{\theta} W_s e^{-\alpha r} db(E) d\theta - S_0 \quad (7)$$

con S_0 pari al valore di riferimento dello stimolo associato ad uno stato d'equilibrio.

Viene inoltre definita una funzione che descrive l'apporto di nutrienti e che verrà introdotta nella (3) per generalizzarla. Questo processo viene visto come un processo di diffusione e fortemente legato al sistema vascolare:

$$\frac{\delta c}{\delta t} = D \nabla^2 c + R \quad (8)$$

Con c pari alla concentrazione di nutrienti, D corrispondente al coefficiente di diffusione e R pari al consumo di nutrienti da parte di cellule. Quest'ultimo in particolare coincide col minimo tra due valori:

$$R = \min \{R_1, R_2\} \quad (9)$$

Dove R_1 corrisponde al consumo di nutrienti nel caso in cui questi siano sufficienti in relazione al numero di cellule mentre R_2 corrisponde al caso in cui questi siano insufficienti.

$$R_1 = C_1 N_1 H(E) + C_2 N_2 db(E) \quad (10)$$

C_1 e C_2 indicano il consumo da parte di una singola cellula nei due casi mentre N_1 e N_2 indicano il numero massimo di cellule di cellule sensori e attive rispettivamente, nell'osso compatto.

$$R_2 = c \frac{V_m}{K_m + c} \quad (11)$$

V_m è il tasso di consumo massimo mentre K_m rappresenta la concentrazione di nutrienti per $\frac{V_m}{2}$.

$$z = \frac{R}{R_1} \quad \text{con } z \in [0,1] \quad (12)$$

z è definito fattore dell'attività cellulare ed espresso come il rapporto tra il consumo di nutrienti effettivo e quello che si avrebbe nel caso di un sufficiente apporto di nutrienti

Viene quindi definita l'abilità di sintesi/riassorbimento di tessuto come:

$$A = A_0 L \quad \text{con} \quad L = \begin{cases} 1 & \text{se } (A_0 < -l) \vee (A_0 > l) \\ 0 & \text{se } -l < A_0 < l \end{cases} \quad (13)$$

L viene introdotto per tenere conto di una 'zona refrattaria' cioè un range di valori di A che non causa alcun effetto.

Nelle simulazioni sono usati i valori di 2 GPa per il modulo di Young nell'osso sano e 0.2 GPa per quello della frattura al suo stato iniziale. Vengono considerate inoltre 2 diverse dimensioni della frattura, rispettivamente 3 e 6 mm, e al contempo 2 diversi coefficienti di diffusione rispettivamente di $D=1 \times 10^{-12} m^2/s$ e $D=5 \times 10^{-13} m^2/s$.

I valori in input considerati sono:

- I valori iniziali del modulo di Young
- I valori iniziali delle concentrazioni di nutrienti
- I coefficienti di diffusione dei nutrienti
- I valori iniziali delle concentrazioni di osteociti. In particolare, questi, in base alla loro concentrazione, sono distribuiti in diversi punti della geometria del modello.

I valori in output considerati sono:

- il modulo di Young, in particolare nella condizione di equilibrio
- il consumo di nutrienti nel corso del tempo lungo alcune zone della tibia
- l'abilità di sintesi/riassorbimento nel corso del tempo, in diversi punti della tibia.

1.4.2. Monan Wang & Ning Yang [2]

Viene proposto un modello dinamico 3D di un osso di tibia fratturato che nella regione centrale presenta un callo osseo. Vengono considerati due situazioni con diversi movimenti interframmentari (IFM): nel primo caso (A) si ipotizza una frattura di 2.1 mm e movimenti di 0.25 mm mentre nel secondo caso (B) la frattura misura 3.1 mm e gli IFM sono pari a 1.25 mm. Il modello è sottoposto ad un'analisi ad elementi finiti ipotizzando che la frattura sia composta da un materiale bifasico poroelastico. Viene inoltre considerato il processo di differenziazione dei tessuti simulato da fuzzy logic controller. Quest'ultimo riceve in ingresso diversi valori riferiti a coefficienti di diffusione, a concentrazione dei diversi tessuti e agli stimoli biomeccanici (considerati anche nell'analisi FEM). I parametri considerati in output sono gli IFM, le concentrazioni finali dei differenti tessuti e le loro proprietà meccaniche

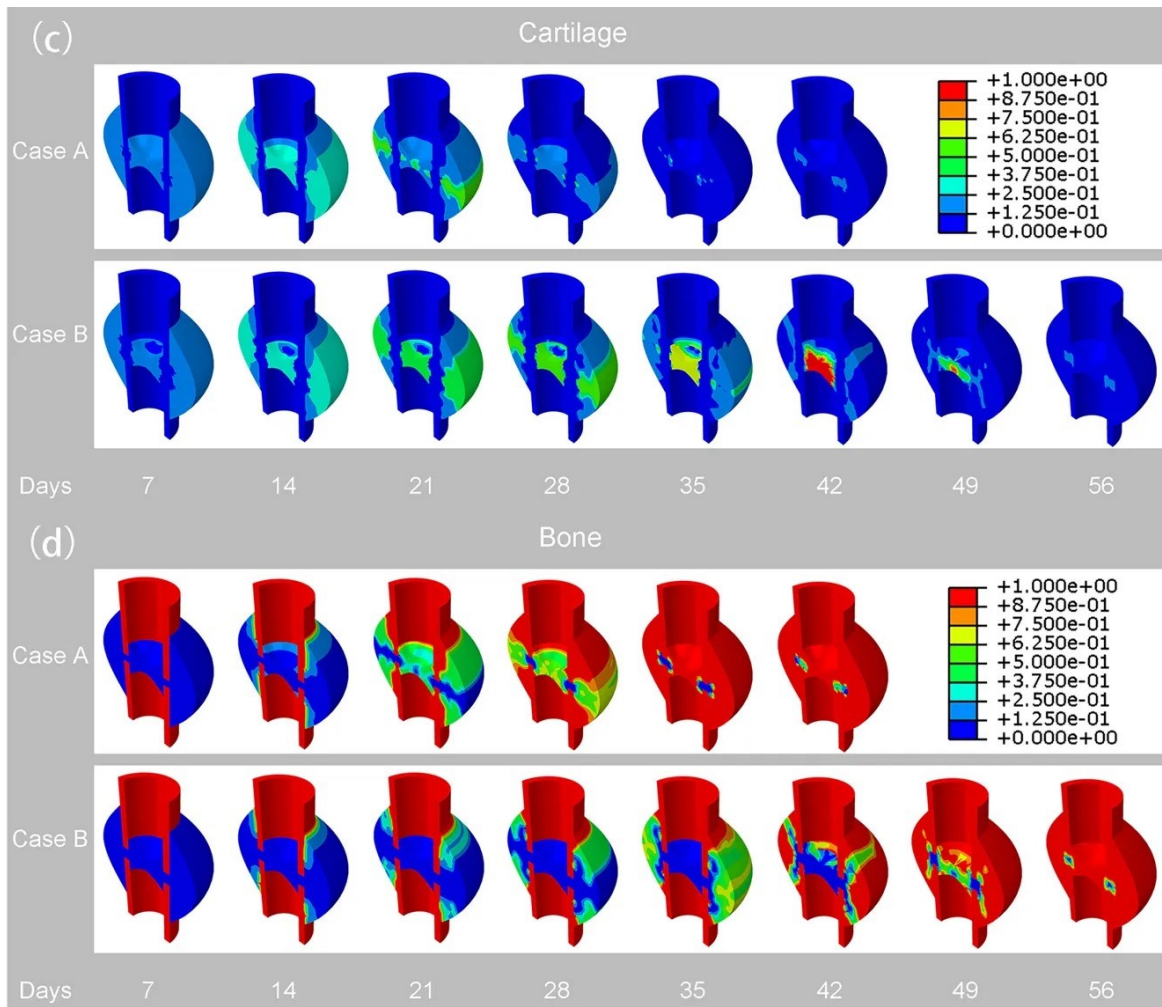


Figura 1 Andamento predetto delle concentrazioni in entrambi i casi A e B per c) cartilagine e d) osso non lamellare per intervalli di 7 giorni.

1.4.3. D. P. Byrne, D. Iacox e P. J. Prendergast [3]

Viene proposto un modello dinamico 3D di un osso di tibia fratturato per simulare il processo di guarigione, in particolare dalla fase riparativa a quella del riassorbimento.

Il modello è ottenuto combinando FEM (per simulare gli stimoli meccanici nei tessuti) e algoritmi di regolazione meccanica (per adattare le proprietà dei materiali). Questi ultimi possono seguire diverse teorie, come quella della diffusione per simulare l'attività cellulare ma nello studio viene utilizzata quella del cammino casuale delle cellule (random walk) all'interno di un reticolo (lattice). L'obiettivo dello studio è determinare il miglior trattamento biomeccanico per ottenere il processo di guarigione ottimale dell'osso. La differenziazione tessutale S è regolata dalla seguente formula:

$$S = \frac{\gamma}{a} + \frac{\nu}{b}$$

con a e b pari a due coefficienti e γ e ν corrispondenti rispettivamente allo sforzo di taglio e alla velocità relativa dei fluidi nella matrice extracellulare. In base al valore di S un diverso fenotipo è predetto. Viene anche modellato il callo osseo, nel quale le cellule staminali mesenchimali possono migrare ed evolversi. L'approccio "random walk" viene utilizzato per modellare la dispersione delle varie popolazioni cellulari in tre dimensioni (3D) utilizzando un "reticolo" globale. Ogni punto reticolare è considerato una regione di spazio in cui possono essere posizionate sia una cellula che la matrice extracellulare. Una volta che una cellula è migrata e si è differenziata, in base agli stimoli meccanici ricevuti, questa richiede tempo per sintetizzare e rimodellare il nuovo tessuto. All'aumentare del tempo la cellula produce una variazione del modulo di Young nel punto reticolare. Il modello tratta l'osso corticale ed il fissatore esterno come materiali lineari elastici mentre gli altri tessuti vengono simulati come materiali poroelastici bifasici. In ogni elemento finito sono presenti migliaia di punti reticolari e quindi in un singolo punto coesistono più tessuti; perciò le proprietà meccaniche vengono ricavate facendo una media.

I parametri considerati in output sono:

- La rigidezza torsionale calcolata come il momento flettente diviso l'angolo di flessione
- Lo sforzo interframmentario calcolato come lo spostamento interframmentario diviso la dimensione iniziale della frattura.

1.4.4.L. Claes, D. Nolte, U. Simon et al. [4]

In questo lavoro vengono presentati due modelli di osso fratturato: uno in 2D e l'altro in 3D, come rappresentati in Figura 2, a) e b) rispettivamente. Il processo di guarigione viene simulato nella fase in cui il callo osseo è già formato e la cui geometria è assunta costante durante tutto il processo. In particolare, la geometria del callo è simmetrica rispetto all'asse dell'osso e proprio per questo la rappresentazione 2D è plausibile e realistica.

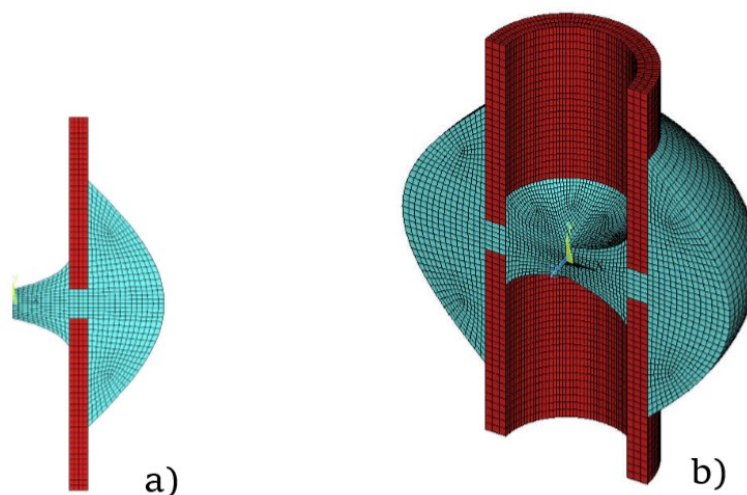


Figura 2 griglia del modello ad elementi finiti del callo osseo costituito da osso corticale (rosso) e tessuti molli (blu), nel caso a) 2D e b) 3D

L'obiettivo del modello è ottenere un algoritmo per l'ottimizzazione della stabilità assiale del fissatore utilizzato nella guarigione della frattura. Nel modello l'evoluzione dell'osso è rappresentata dalla differenziazione tissutale e simulata tramite l'utilizzo di fuzzy logic controller definiti in [2]. I fattori

determinanti per l'healing tenuti in considerazione nello studio sono il tasso di vascolarizzazione e la deformazione dovuta al carico al quale è sottoposto il sistema. Nel caso più semplice, vengono considerati solo carichi assiali con una forza costante per tutto il periodo di tempo. Per il calcolo delle deformazioni viene fatta un'analisi FEM utilizzando il software ANSYS; sono quindi necessari valori riferiti alle proprietà meccaniche, in particolare il modulo di Young e il coefficiente di Poisson. Questi sono dipendenti dalle concentrazioni dei tessuti in ogni nodo della mesh, a loro volta governate dalle regole del fuzzy logic controller, e sono ricavate tramite le seguenti equazioni:

$$v = v_{bone}c_{bone} + v_{cart}c_{cart} + v_{conn}(1 - c_{bone} - c_{cart}) \quad (14)$$

$$E = E_{conn} + (E_{bone} - E_{conn})c_{bone}^3 + (E_{cart} - E_{conn})(c_{bone}^3 + 3c_{cart}^2c_{bone} + 3c_{cart}c_{bone}^2) \quad (15)$$

1.4.5. Fuzzy logic controller

L'idea alla base di questo approccio per la modellazione della differenziazione tessutale, introdotto per la prima volta in [5], è che la guarigione di una frattura ossea può essere considerata un processo di adattamento dei tessuti gestito da un sistema retroazionato. Il modello è costituito da elementi finiti, al fine di calcolare le sollecitazioni meccaniche, determinanti per l'evoluzione dell'osso. Ognuno di questi elementi contiene un agglomerato di cellule e perciò diversi tipi di tessuto in differenti concentrazioni. In particolare, vengono considerati tre tipologie di tessuti:

- Osso, il più rigido, che appare in diverse forme come osso compatto, non lamellare, lamellare e osteonale
- Cartilagine, materiale elastico collocato nelle zone più esterne dell'osso del callo osseo
- Tessuto connettivo fibroso, il più debole meccanicamente.

Ad ogni elemento viene associato un **grado di appartenenza** μ , ovvero un vettore di tre componenti corrispondenti alle concentrazioni dei tre tessuti. Ad esempio per l'elemento n-esimo avremo

$$\mu_{set,n} = \{ \mu_{Bone,n} = 0.6 \quad \mu_{Cart,n} = 0 \quad \mu_{Conn,n} = 0.4 \}$$

Viene fatta inoltre la seguente assunzione:

$$\mu_{Bone,n} + \mu_{Cart,n} + \mu_{Conn,n} = 1 \quad \text{per } n = 1, \dots, n_{max} \quad (16)$$

La composizione dei tessuti iniziale (per $t = 0$) viene data come input ed è rappresentata da:

$$\begin{cases} \mu_{Bone,n} = 1 & \mu_{Cart,n} = 0 & \mu_{Conn,n} = 0 \end{cases} \text{ se } n \in \text{regione osso}$$

$$\begin{cases} \mu_{Bone,n} = 0 & \mu_{Cart,n} = 0 & \mu_{Conn,n} = 1 \end{cases} \text{ se } n \in \text{regione frattura}$$

Per quantificare lo stimolo meccanico viene utilizzata come indicatore la **densità di energia di deformazione** $u(\mathbf{x})$. Quest'ultima è proporzionale al prodotto del vettore di deformazione $\varepsilon(\mathbf{x}) = [\varepsilon_x, \varepsilon_y, \varepsilon_z, \varepsilon_{xy}, \varepsilon_{yz}, \varepsilon_{zx}]^T$ e del vettore degli sforzi $\sigma(\mathbf{x}) = [\sigma_x, \sigma_y, \sigma_z, \tau_{xy}, \tau_{yz}, \tau_{zx}]^T$ ed è espresso come:

$$u(\mathbf{x}) = \frac{1}{2} \varepsilon^T(\mathbf{x}) \cdot \sigma(\mathbf{x}) \quad (17)$$

$u(x)$ viene calcolata a partire dalla conoscenza del coefficiente di Poisson e del modulo di Young, ricavabili dalla (14) e dalla (15), e dal valore del carico esterno F . Quest'ultimo ha il suo massimo valore corrispondente al peso effettivo del soggetto.

Nel modello sono inclusi anche fattori di tipo biochimico come la vascolarizzazione e l'azione delle cellule attive. Poiché vicino alla superficie del tessuto osseo esistente la vascolarizzazione è buona e gli osteoblasti formano strati di nuovo tessuto osseo, questa viene usata per quantificare questi fattori; in particolare la superficie dell'osso esistente è indicata dal cambiamento spaziale del grado di appartenenza al tessuto osseo $\mu_{Bone}(x)$ e quindi è quantificata con il valore assoluto del seguente gradiente, detto **fattore osteogenico** $c(x)$

$$c(x) = \left| \frac{\partial \mu_{Bone}(x)}{\partial x} \right| \quad (18)$$

Per rappresentare entrambi gli stimoli u_n e c_n in un contesto di logica fuzzy, essi devono essere definiti mediante dei fuzzy set. Lo stimolo meccanico u_n è classificato in quattro fuzzy sets: {"basso", "fisiologico", "aumentato", "patologico"}. Per il fattore osteogenico c_n sono distinti i fuzzy sets: {"povero", "alto"}. Per tutti i fuzzy sets sono definite delle funzioni di appartenenza che associano il valore di u_n o c_n ad un grado di appartenenza. Il processo di attribuzione dei valori appartenenti ai fuzzy sets ai corrispondenti parametri (u_n o c_n) viene detto fuzzification.

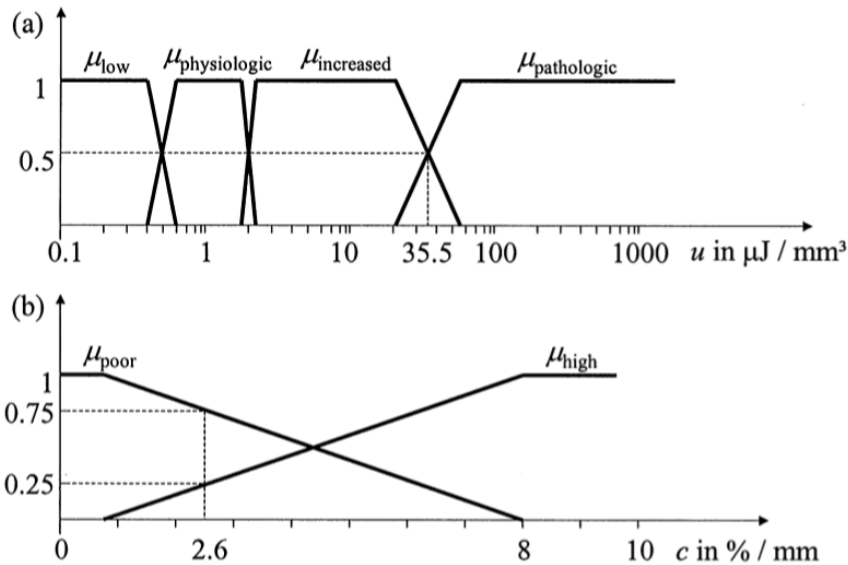


Figura 3: Funzioni di appartenenza (a) degli stimoli meccanici u , (b) del fattore osteogenico c . Sono presi in esempio i valori di $u_n = 35.5 \frac{\mu J}{mm}$ e $c_n = 2.6 \frac{\%}{mm}$

In base alla tipologia dello stimolo e alla composizione tessutale, vengono elaborate delle regole caratterizzanti la reazione dei tessuti (fuzzy rules). Queste derivano dalle conoscenze mediche e sono alla base del corretto funzionamento del modello

IF μ_{Conn} AND μ_c alto AND μ_u fisiologico THEN ossificazione intramembrana (R1)

IF μ_{Conn} AND μ_c alto AND μ_u aumentato THEN ossificazione intramembrana (R2)

IF μ_{Cart} AND μ_{Conn} AND μ_{Conn} THEN ossificazione condrale (R3)

IF μ_{Cart} AND μ_{Conn} AND μ_{Conn} THEN ossificazione condrale (R4)

IF μ_{Conn} AND $\mu_{c\text{ povero}}$ AND $\mu_{u\text{ aumentato}}$ THEN condrogenesi (R5)

IF μ_{bone} AND $\mu_{u\text{ basso}}$ THEN atrofia dell'osso (R6)

IF μ_{cart} AND $\mu_{u\text{ basso}}$ THEN atrofia della cartilagine (R7)

IF μ_{bone} AND $\mu_{u\text{ patologico}}$ THEN distruzione dell'osso (R8)

IF μ_{cart} AND $\mu_{u\text{ patologico}}$ THEN distruzione della cartilagine (R9)

In tutti gli altri casi, se l'osso è solo fisiologicamente stimolato, il tessuto si trova in uno stato di equilibrio e la sua composizione non cambia.

Ad ogni reazione tessutale corrisponde un nuovo grado di appartenenza della nuova specie cellulare formata, pari a p.

Si segue la notazione μ_a AND μ_b THEN $p = \mu_a \mu_b$

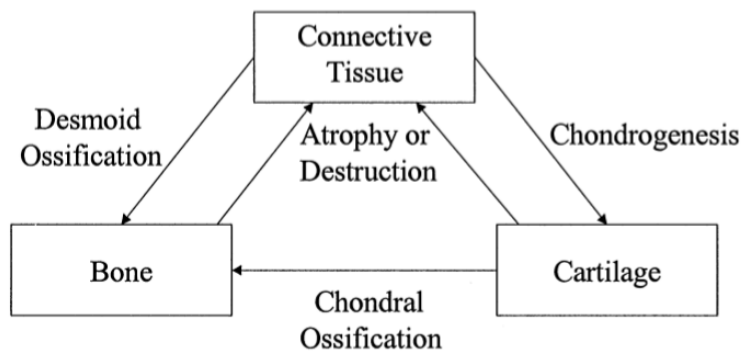


Figura 4: schema delle reazioni dei tessuti in base alle diverse condizioni

Per quantificare l'evoluzione dei tessuti è necessaria un'ulteriore fase detta defuzzyfication in cui

vengono definiti i tassi di trasformazione $\frac{d\mu(\cdot)}{dt}$, descritti in figura 5

Fuzzy conclusion	From (-)	To (+)	Rate (\pm) (%/day)
Intramembraneous ossification	Conn. tissue	Bone	1
Chondrogenesis	Conn. tissue	Cartilage	5
Chondral ossification	Cartilage	Bone	2
Atrophy of cartilage	Cartilage	Conn. tissue	8
Atrophy of bone	Bone	Conn. tissue	4
Destruction of cartilage	Cartilage	Conn. tissue	20
Destruction of bone	Bone	Conn. tissue	10

Figura 5: tassi di trasformazione per le diverse reazioni tessutali

Per ottenere i tassi di trasformazione effettivi $\frac{d\mu_{Bone}}{dt}$, $\frac{d\mu_{Cart}}{dt}$ e $\frac{d\mu_{Conn}}{dt}$, si moltiplicano i tassi di trasformazione per i gradi di appartenenza μ .

Perciò data le concentrazioni dei tessuti allo step k , viene fatta un'integrazione euleriana per calcolare la concentrazione tessutale allo step $(k+1)$

$$\begin{aligned}\mu_{bone,n}^{k+1} &= \mu_{bone,n}^k + \Delta t \frac{d}{dt} \mu_{bone,n}^k \\ \mu_{Cart,n}^{k+1} &= \mu_{Cart,n}^k + \Delta t \frac{d}{dt} \mu_{Cart,n}^k \\ \mu_{Conn,n}^{k+1} &= \mu_{Conn,n}^k + \Delta t \frac{d}{dt} \mu_{Conn,n}^k\end{aligned}\tag{19}$$

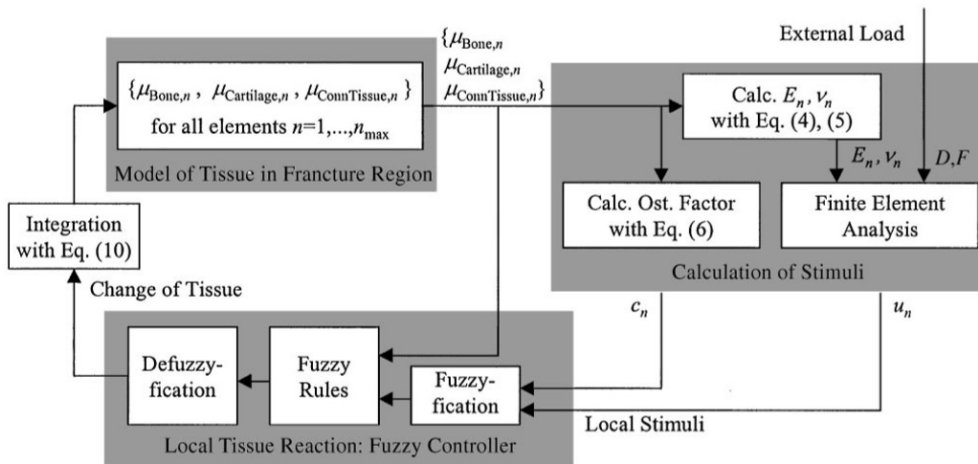


Figura 6: schema generale dei processi attuati dal fuzzy logic controller

2. Modellazione numerica

Lo studio presentato in questa tesi è stato fatto ricorrendo al software di simulazione e analisi di problemi ingegneristici COMSOL Multiphysics [6], basato sul metodo ad elementi finiti FEM (Finite Element Method)

2.1. FEM

Il metodo ad elementi finiti è una tecnica numerica utilizzata per ottenere soluzioni approssimate di problemi ingegneristici descritti da equazioni differenziali alle derivate parziali. Queste ultime vengono approssimate ad un sistema di equazioni algebriche.

2.1.1. Elementi finiti

Ogni corpo fisico viene suddiviso in un numero elevato di elementi di forma definita e di ridotte dimensioni, i cosiddetti elementi finiti. Si costruisce quindi una griglia (mesh) composta da primitive (elementi finiti) di forma standard (triangoli e quadrilateri per domini 2D, tetraedri ed esaedri per domini 3D). La geometria di ognuno di essi è definita da nodi, punti precisi dell'elemento nei quali viene associato il valore di un campo o gradiente che interessa l'intera struttura. Inoltre, nei nodi agiscono delle forze esterne, rappresentate dal vettore \mathbf{f} , la risultante delle forze agenti in un dato nodo. Viene quindi definita la seguente relazione:

$$\mathbf{K}\mathbf{u} = \mathbf{f} \quad (20)$$

dove \mathbf{K} corrisponde alla matrice di rigidezza e \mathbf{u} indica il vettore degli spostamenti del generico DOF (Degree Of Freedom). Questa relazione evidenzia una dualità tra forze esterne e spostamenti. I vari nodi sono poi dotati di un certo numero di gradi di libertà e di determinate proprietà costitutive (dipendenti dal materiale), come il Modulo di Young ed il coefficiente di Poisson.

Ogni software FEM è dotato di una libreria di elementi finiti standard monodimensionali, bidimensionali e tridimensionali per facilitare la modellazione di una struttura reale:

- gli elementi monodimensionali sono composti da due nodi come aste, che possiedono rigidezza solo per le traslazioni e quindi vengono usate solo per trasmettere forze assiali o come travi, che possiedono rigidezza in tutti i sei gradi di libertà e quindi trasmettono qualsiasi tipo di sollecitazione.
- gli elementi bidimensionali sono composti da tre o quattro nodi come lastre, che possiedono solamente due gradi di libertà per nodo corrispondenti alle traslazioni nel suo piano o come piastre, aventi tre gradi di libertà per nodo corrispondenti alla traslazione perpendicolare al suo piano e alle rotazioni rispetto ai due assi giacenti nel piano (rigidezza flessionale).
- gli elementi tridimensionali, detti elementi solidi, possiedono da quattro a ventisette nodi e solamente tre gradi di libertà.

2.1.2. Equazioni differenziali alle derivate parziali (PDE)

Sono delle equazioni differenziali che coinvolgono le derivate parziali di una funzione incognita di più variabili indipendenti, del tipo

$$F = (x_1, x_2, \dots, x_n, u, \frac{\partial u}{\partial x_1}, \dots, \frac{\partial u}{\partial x_n}, \frac{\partial^2 u}{\partial x_1^2}, \dots, \frac{\partial^2 u}{\partial x_1 \partial x_2}, \dots) \quad (21)$$

con $u = u(x_1, x_2, \dots, x_n)$

Le PDE del secondo ordine possono essere classificate in ellittiche, iperboliche e paraboliche. In base alla tipologia vengono definite delle condizioni iniziali e/o al contorno e ricavate tramite determinati valori in input. Per la risoluzione di questa tipologia di equazioni ci sono due principali approcci, il metodo delle differenze

finite (FDE) ed il metodo variazionale (o energetico). Quest'ultimo viene adottato nel FEM e si basa sul Principio di minimizzazione dell'energia: ovvero quando una particolare condizione al contorno viene applicata a un corpo, ciò può portare a diverse configurazioni, ma solo una di esse è realisticamente possibile. La configurazione scelta è quella nella quale l'energia totale del sistema risulta essere minima. Quindi una volta determinata la PDE associata al fenomeno fisico, la si converte dalla sua forma differenziale (forte) a quella integrale (debole).

Successivamente, si procede con la discretizzazione: l'integrale per poter essere risolto numericamente viene tradotto in una sommatoria, ovvero in una serie di equazioni matriciali che possono essere risolte ricorrendo a teorie ben note dell'algebra. Le soluzioni dell'equazione considerata vengono determinate per ogni nodo della cosiddetta, mesh.

2.2. Modelli numerici elaborati

Dovendo misurare la propagazione di vibrazioni in un corpo solido, la quale è principalmente influenzata dalle proprietà del materiale e dal suo spessore e non tanto dalla sua geometria, ho elaborato un modello bidimensionale semplificato della tibia, ovvero un rettangolo suddiviso in tre sezioni: due strati di osso corticale separati da uno strato centrale rappresentante la frattura. Ognuno dei diversi modelli è stato studiato in frequenza, quindi ogni sollecitazione utilizzata per osservare la propagazione delle vibrazioni, è stata applicata alle diverse frequenze; in particolare, in un intervallo di frequenze compreso tra 1000 e 20000 Hz.

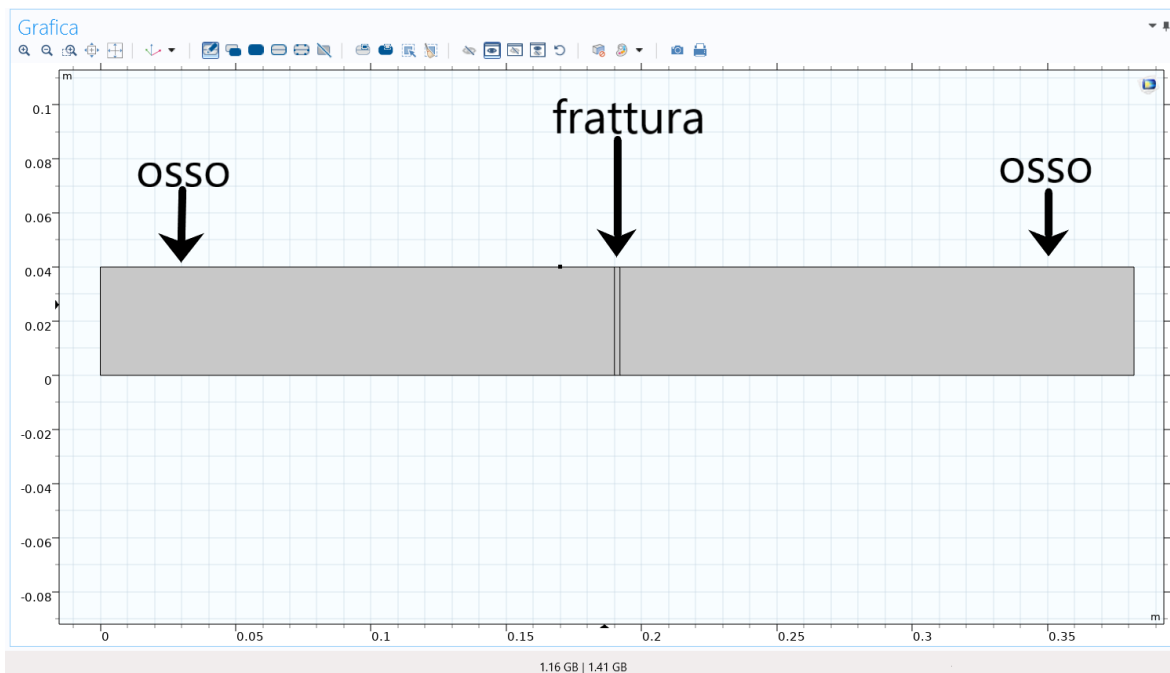


Figura 7: modello semplificato della tibia

In tutti i modelli da me elaborati il parametro caratterizzante la propagazione delle vibrazioni nella tibia è stata la perdita di trasmissione (Transmission Loss).

2.2.1. Transmission Loss

La perdita di trasmissione (transmission loss) è un parametro molto studiato in campo acustico e di grande importanza in diverse applicazioni ingegneristiche. La sua definizione si basa sul fenomeno fisico della trasmissione dell'energia acustica (o vibrazionale) attraverso un corpo materiale.

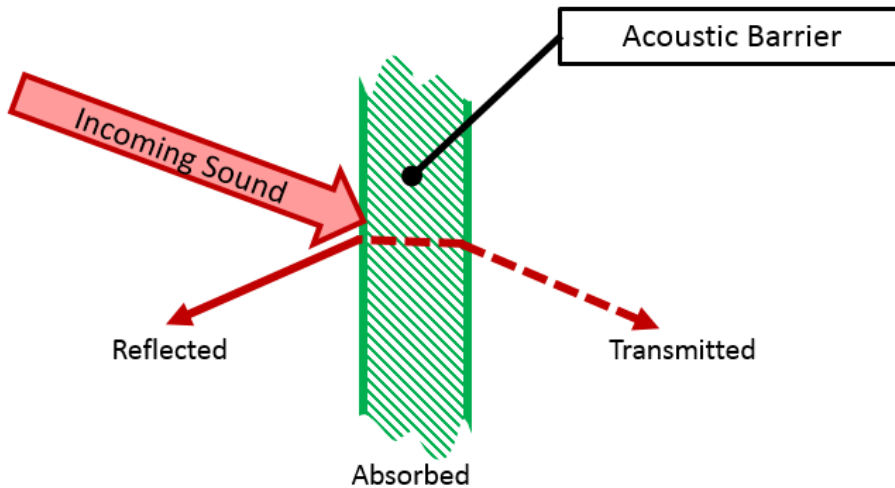


Figura 8 Propagazione del suono attraverso una barriera acustica

Infatti, come mostra la figura 8, data un'onda sonora incidente in un corpo materiale, come una barriera acustica, una parte dell'energia sonora trasportata dall'onda verrà assorbita dal corpo dissipandosi sotto forma di calore, una parte verrà riflessa dalla superficie dello stesso (con un certo angolo di riflessione, dipendente dalle caratteristiche del materiale) ed una parte verrà trasmessa al di là del corpo sotto forma di una nuova onda sonora. Perciò valgono le seguenti relazioni:

$$I_{trasm} + I_{diss} + I_{rifl} = I_{inc} \quad (22)$$

$$\frac{I_{trasm}}{I_{inc}} + \frac{I_{diss}}{I_{inc}} + \frac{I_{rifl}}{I_{inc}} = 1 \quad (23)$$

$$\tau + \rho + \delta = 1 \quad (24)$$

Con τ, ρ e δ detti coefficienti rispettivamente di trasmissione, dissipazione e riflessione. A partire dalle precedenti formule possiamo definire la perdita di trasmissione come:

$$TL = 10 \log_{10} \frac{I_{inc}}{I_{trasm}} = -10 \log_{10} \tau \text{ [dB]} \quad (25)$$

Poiché si sta misurando un rapporto i cui valori variano fortemente in ampiezza viene utilizzata come unità di misura (come per molte altre grandezze acustiche) il decibel. Questo valore quantifica l'energia che viene dissipata dal materiale rispetto all'energia incidente ed in ambito acustico applicativo è un indice dell'efficacia di una superficie fonoisolante. Per il calcolo della transmission loss è necessario inoltre tenere conto della frequenza dell'onda, poiché il valore è fortemente dipendente da quest'ultima, come si può notare dai successivi grafici che mostrano l'andamento della TL in frequenza.

2.2.2. Primo modello elaborato

Poiché il software Comsol permette l'applicazione di diverse fisiche (o di combinazioni di esse) ai corpi studiati, ho provato diversi approcci.

Inizialmente, ho trattato le due sezioni di osso come zone di propagazione acustica mentre ho considerato la zona della frattura come una zona di propagazione strutturale o meccanica, in analogia al fenomeno di assorbimento acustico di una parete divisoria tra due stanze. Ho quindi applicato un'onda di pressione piana ad un'estremità del dominio osseo pari a 100 Pa e misurato la pressione p nell'interfaccia tra la frattura e la sezione di osso a valle della stessa. Inoltre, in aggiunta allo studio in frequenza, ho parametrizzato il valore dello spessore della frattura, facendolo variare nell'intervallo [0.1;2] mm; in questo modo, è stato possibile simulare l'avanzamento del processo di guarigione, passando dal valore iniziale di due millimetri a quello finale di un decimo di millimetro. Infine, allo scopo di eliminare le riflessioni all'interno dei diversi domini, ho introdotto un dominio di perfectly matched layers all'altra estremità del dominio osseo.

2.2.2.1. Perfectly matched layers (PML)

Questo elemento, come descritto in [7], corrisponde ad uno 'strato assorbente' che permette di simulare il completo assorbimento di onde in domini aperti. Il metodo è stato inizialmente introdotto per le onde elettromagnetiche e successivamente esteso ad altri modelli di propagazione, inclusi quelli riguardanti onde vibrazionali in mezzi isotropi ed anisotropi.

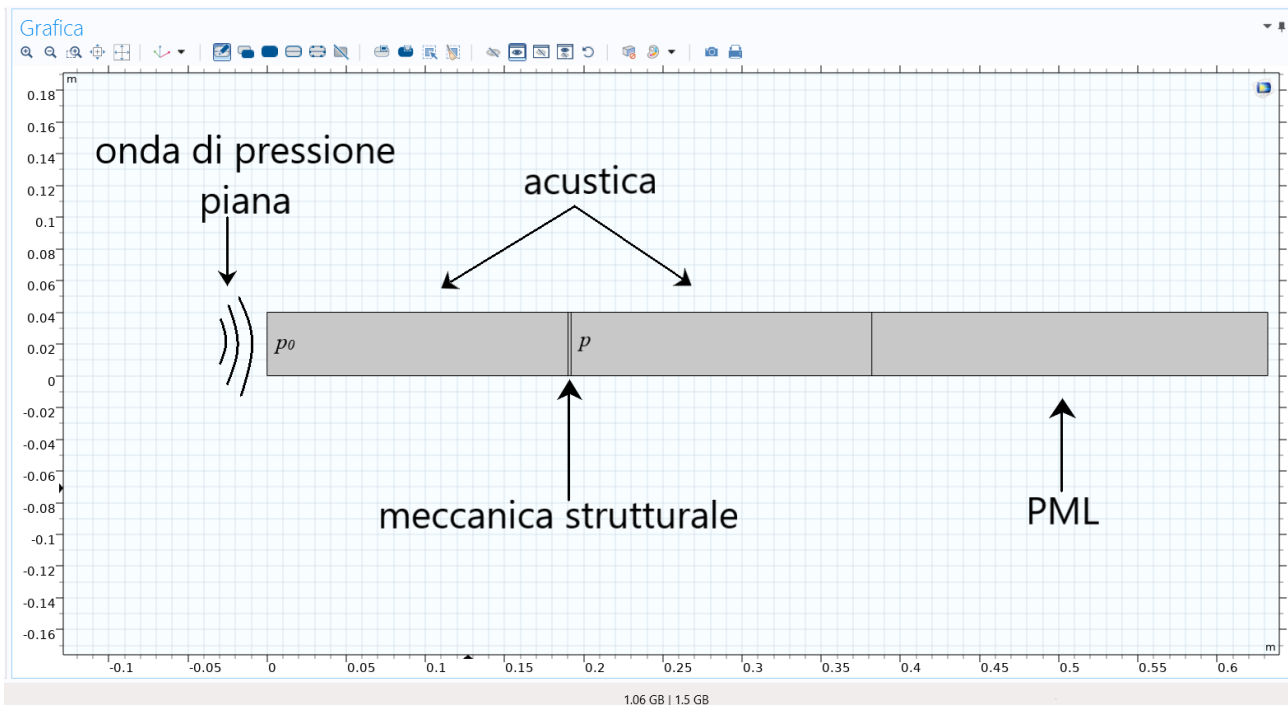


Figura 9: Primo modello elaborato

In questo caso ho calcolato la perdita di trasmissione come:

$$TL_p = -20 \log_{10} \frac{p}{p_0} \quad (26)$$

Utilizzando la formula precedente, ho ricavato i seguenti risultati (nei quali si distinguono i valori ottenuti nel caso in cui è stato considerato lo smorzamento da parte dei materiali, e quelli in cui il fenomeno è stato trascurato):

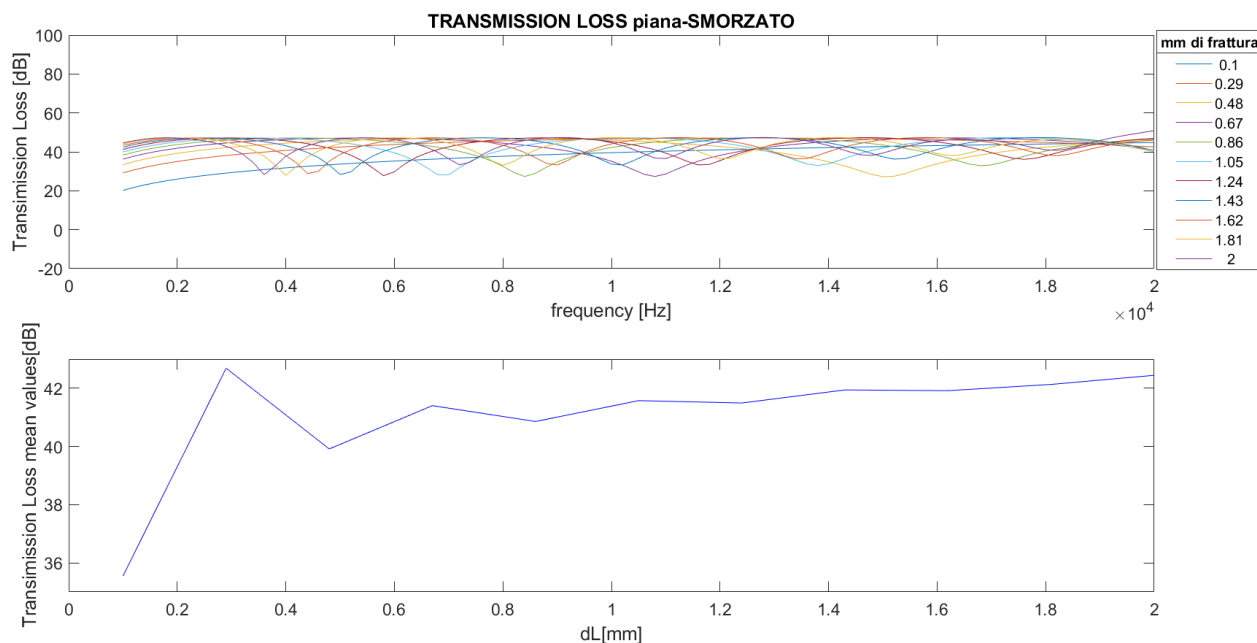


Figura 10 grafici dell'andamento della transmission loss considerando lo smorzamento: in alto, in funzione della frequenza. In basso, il valor medio di ogni curva della TL in frequenza, plottato in funzione dello spessore della frattura (dL).

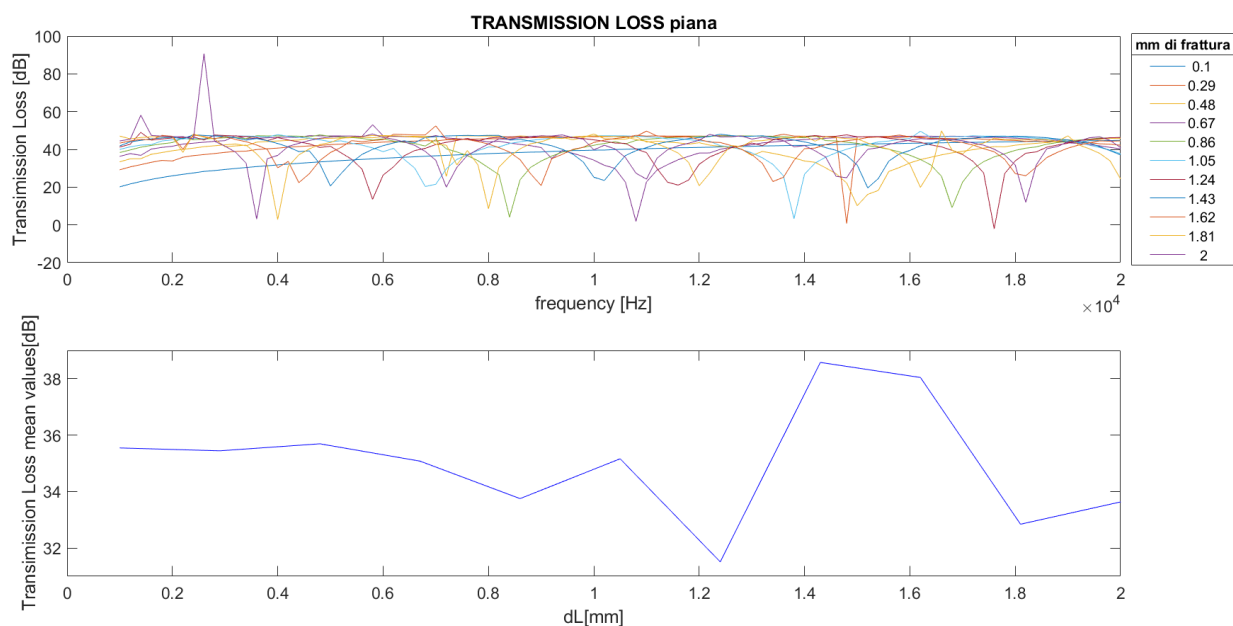


Figura 11 grafici dell'andamento della transmission loss, trascurando lo smorzamento: in alto, in funzione della frequenza. In basso, il valor medio di ogni curva della TL in frequenza, plottato in funzione dello spessore della frattura (dL).

Osservando il secondo caso, si possono notare diversi 'spikes', attribuibili a riflessioni ed errori numerici, che scompaiono introducendo il fenomeno dello smorzamento. Nello stesso modello ho lanciato un'ulteriore simulazione nella quale ho stimolato la tibia con onda di pressione sferica generata in un punto in prossimità della frattura. Anche in questo caso ho distinto i valori ricavati considerando e trascurando lo smorzamento ed inoltre, ho inserito un ulteriore dominio di PML nell'altra estremità della tibia.

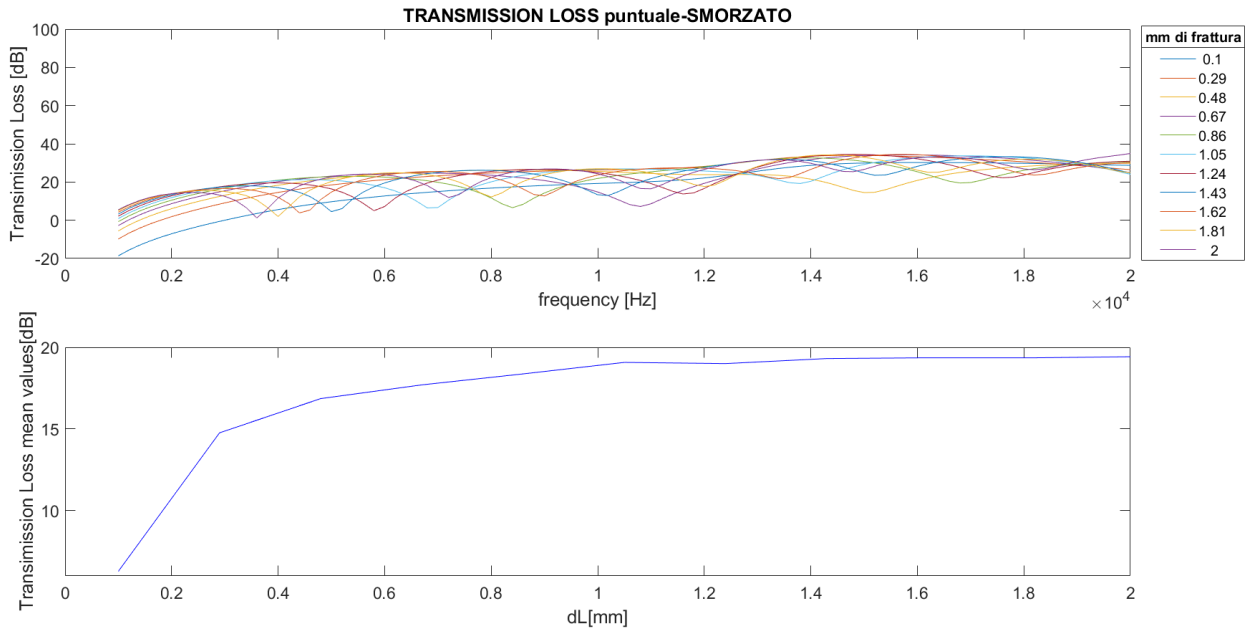


Figura 12 grafici dell'andamento della transmission loss considerando lo smorzamento: in alto, in funzione della frequenza. In basso, il valor medio di ogni curva della TL in frequenza, plottato in funzione dello spessore della frattura (dL).

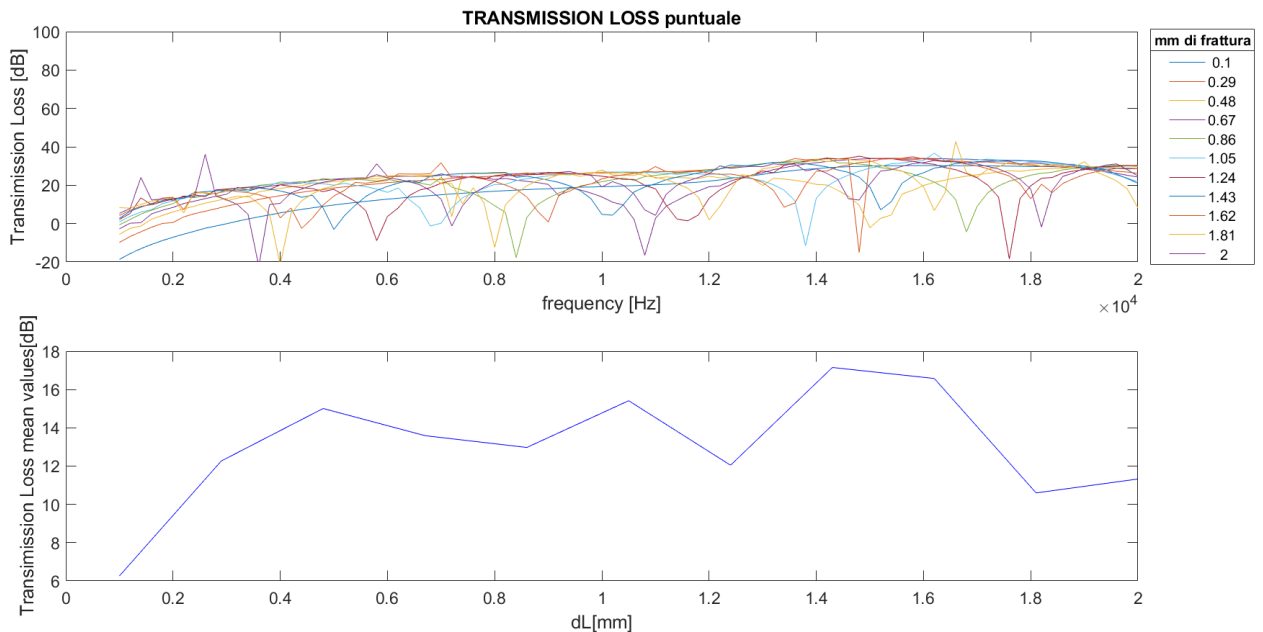


Figura 13 grafici dell'andamento della transmission loss trascurando lo smorzamento: in alto, in funzione della frequenza. In basso, il valor medio di ogni curva della TL in frequenza, plottato in funzione dello spessore della frattura (dL).

Per l'eccitazione di tipo puntuale si possono notare valori negativi della transmission loss in corrispondenza delle frequenze più basse. Questi, ovviamente, non sono fisicamente plausibili ed ipotizzo siano dovuti ad un'eccessiva presenza di riflessioni (maggiore rispetto al caso dell'onda piana) a valle della frattura, le quali fanno sì che la pressione trasmessa p sia maggiore della pressione incidente p_0 . Fatte queste considerazioni, nelle successive simulazioni ho applicato solamente eccitazioni tramite onde piane.

2.2.3. Secondo modello elaborato

A causa dei risultati fisicamente poco plausibili, ho elaborato un secondo modello, nel quale geometria e fisiche associate ai vari domini sono state modificate: sono stati considerati solamente la sezione di osso a monte della frattura e la frattura stessa; alla sezione di osso a valle della frattura è stato applicato un dominio di PML e quindi non è stata considerata nei risultati. Il primo dominio è stato trattato a livello meccanico strutturale, essendo l'osso molto più rigido della frattura mentre quest'ultima è stata studiata dal punto di vista acustico. In questo modo viene valutata non più la trasmissione di onde acustiche, ma quella di onde vibrazionali meccaniche, adottando così un approccio al problema più vicino al fenomeno realmente studiato. L'eccitazione viene data applicando una forza F_0 di al contorno di un'estremità della tibia e vengono misurate la velocità vibrazionale delle particelle nell'interfaccia frattura-PML v e quella all'interfaccia osso-frattura v_0 . Lo studio in frequenza e la parametrizzazione dello spessore rimangono invariati al modello precedente.

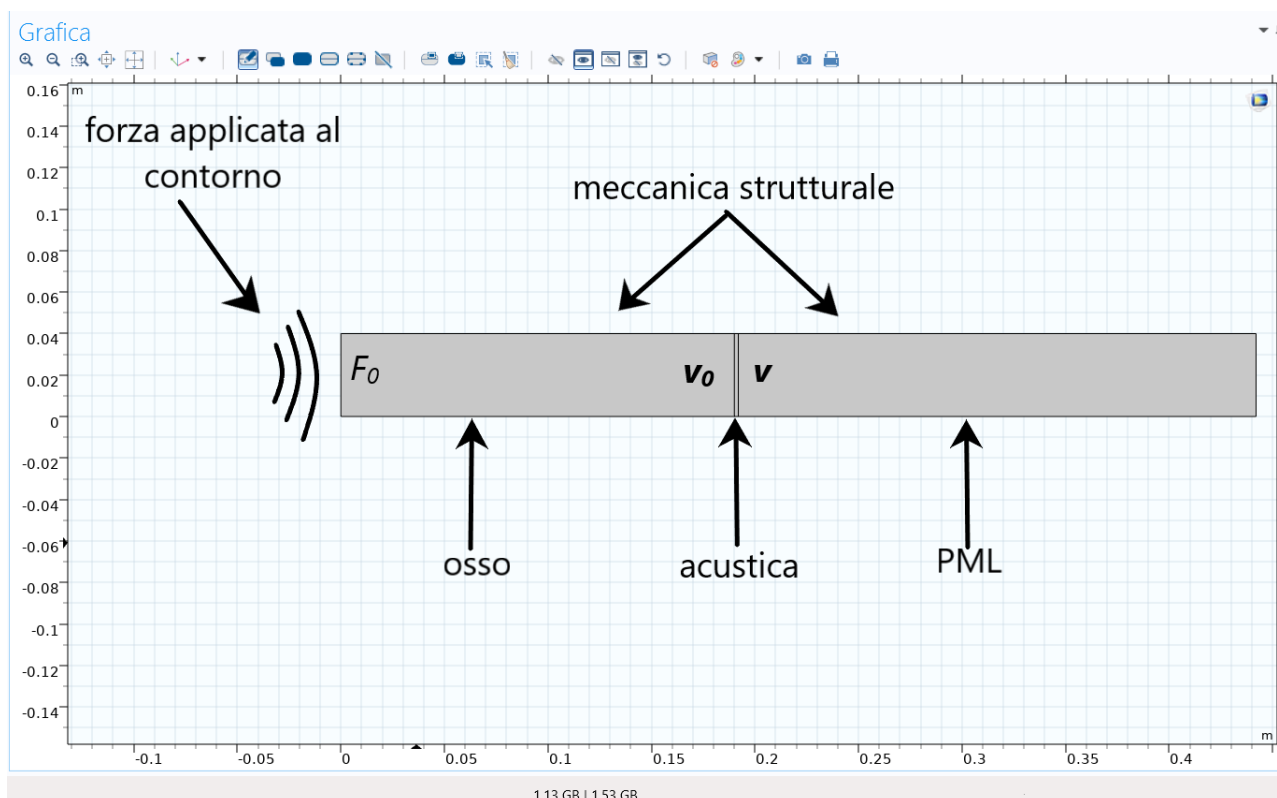


Figura 14 secondo modello elaborato

In questo caso ho calcolato la perdita di trasmissione come:

$$TL_p = -20 \log_{10} \frac{v}{v_0} \quad (27)$$

dove v e v_0 sono i valori medi delle velocità rispettivamente lungo il contorno a valle e a monte della frattura. Nonostante, a livello teorico, la componente della velocità maggiormente influenzata da tipo eccitazione data, sia quella orizzontale, ho comunque distinto tra i risultati ottenuti utilizzando i valori medi della norma del vettore velocità e quelli ricavati tramite la componente orizzontale della velocità.

Nel primo caso, la transmission loss è stata calcolata sia considerando lo smorzamento che trascurandolo, come mostrano rispettivamente le figure 15 e 16. Le immagini mostrano un aumento della TL sia all'aumentare della frequenza che dello spessore; tuttavia le ampiezze della perdita di trasmissione sono troppo basse per essere fisicamente plausibili.

Nel secondo caso, come si può notare nella figura 17, l'andamento della TL (calcolata considerando lo smorzamento) è piuttosto anomalo; infatti esso presenta valori negativi e non mostra alcun evidente aumento generale dei valori al crescere di dL. Andando ad analizzare l'andamento della componente y della velocità lungo il contorno della frattura si osserva facilmente che il contributo medio della stessa è nullo. Tuttavia, sono i singoli valori di questa componente ad influenzare i risultati e perciò ne ho studiato l'andamento dei massimi lungo il contorno, al variare della frequenza e dello spessore, come mostrato in figura 18. Osservando l'immagine, si notano dei picchi dei massimi in corrispondenza di particolari frequenze caratteristiche i quali hanno valori perfino superiori a quelli della componente x. I risultati, non plausibili fisicamente, sono attribuibili alla presenza di riflessioni nella frattura, causate a loro volta dalla mancanza di strati assorbenti sopra e sotto la frattura.

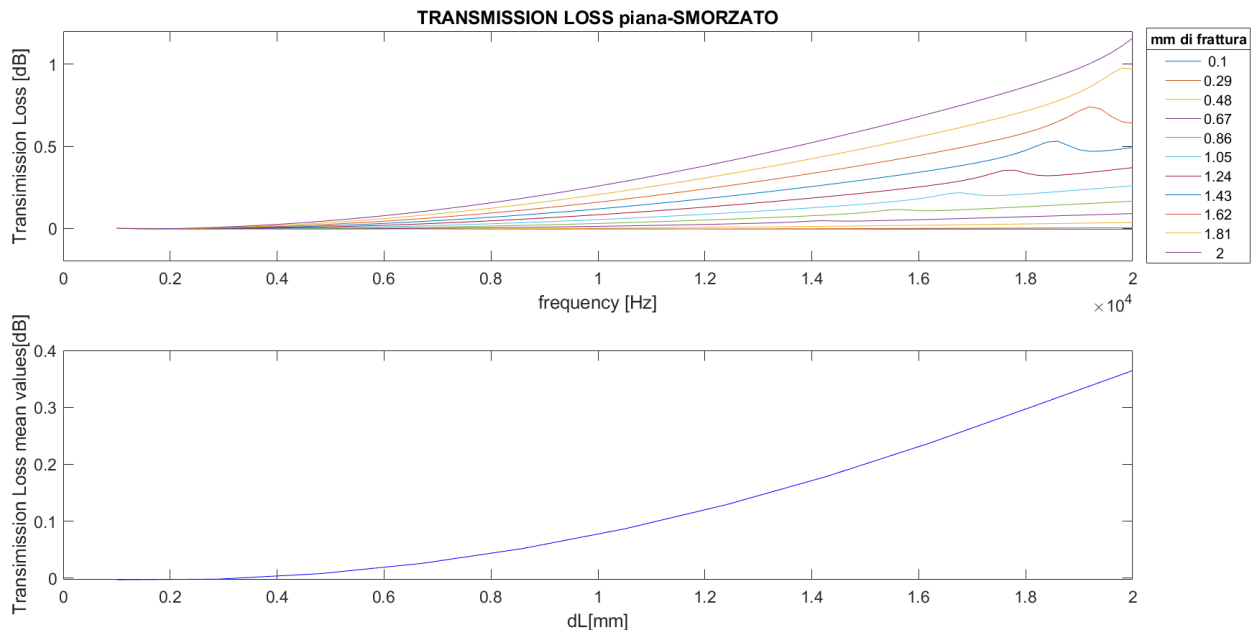


Figura 15 Grafici dell'andamento della transmission loss considerando lo smorzamento: in alto, in funzione della frequenza. In basso, il valor medio di ogni curva della TL in frequenza, plottato in funzione dello spessore della frattura (dL).

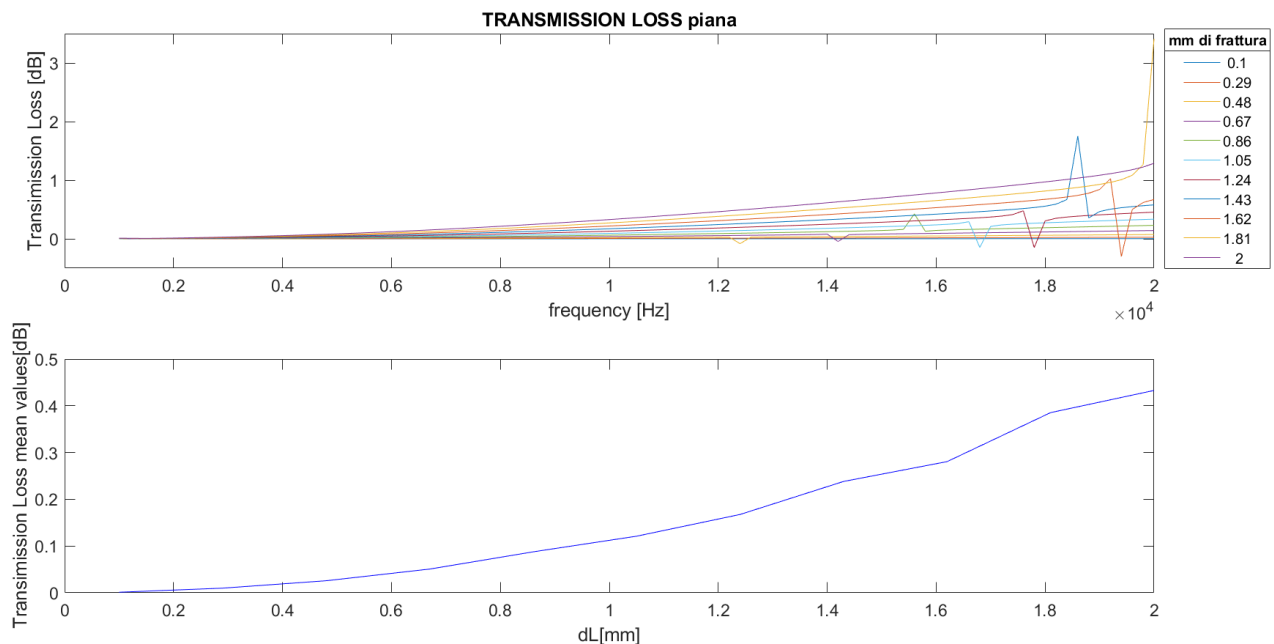


Figura 16 grafici dell'andamento della transmission loss trascurando lo smorzamento: in alto, in funzione della frequenza. In basso, il valor medio di ogni curva della TL in frequenza, plottato in funzione dello spessore della frattura (dL).

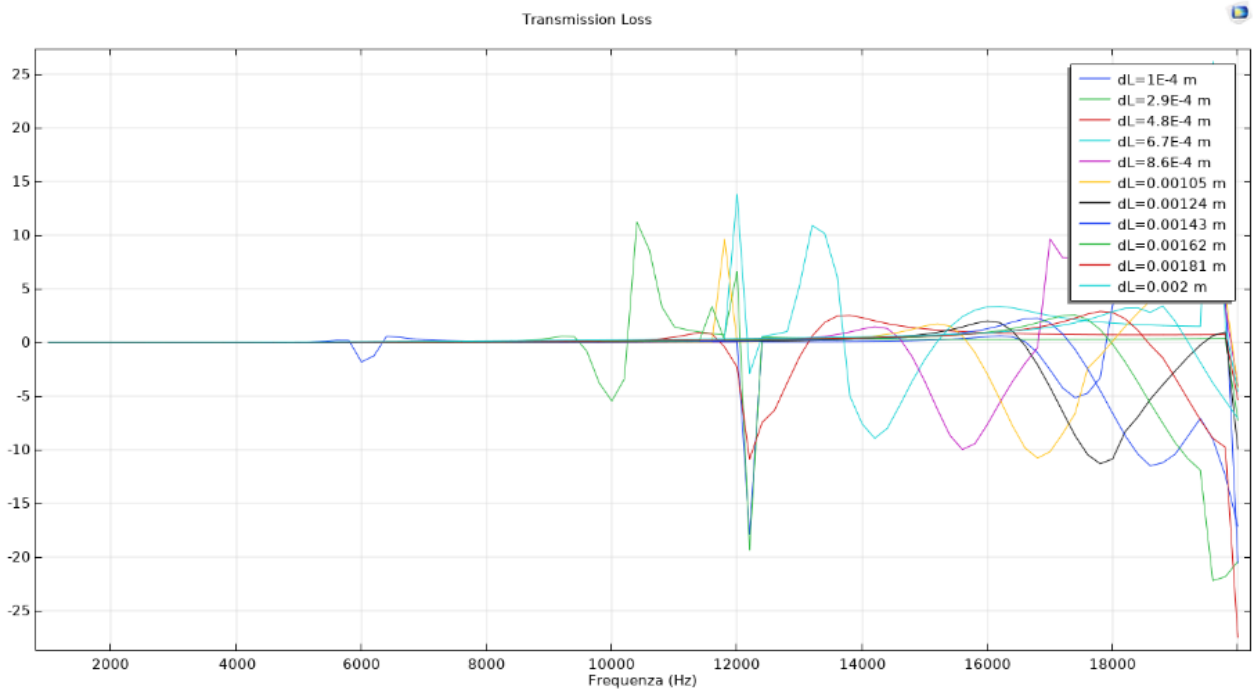


Figura 17 Andamento della transmission loss in funzione della frequenza, ai diversi spessori della frattura

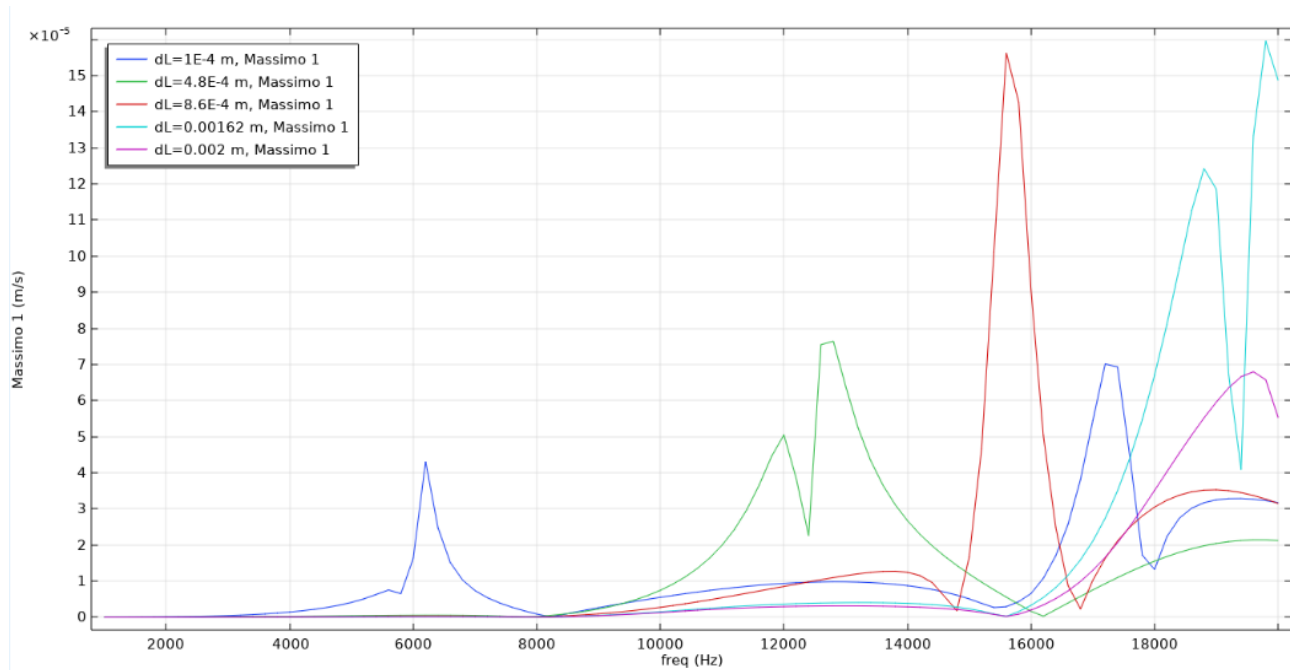


Figura 18 Andamento in frequenza dei massimi della componente y della velocità lungo il contorno della frattura, per 5 diversi spessori

2.2.4. Terzo modello elaborato

Prendendo atto delle considerazioni precedenti, ho sviluppato un terzo modello, identico al precedente ma che presenta in aggiunta due strati di PML sopra e sotto il dominio della frattura

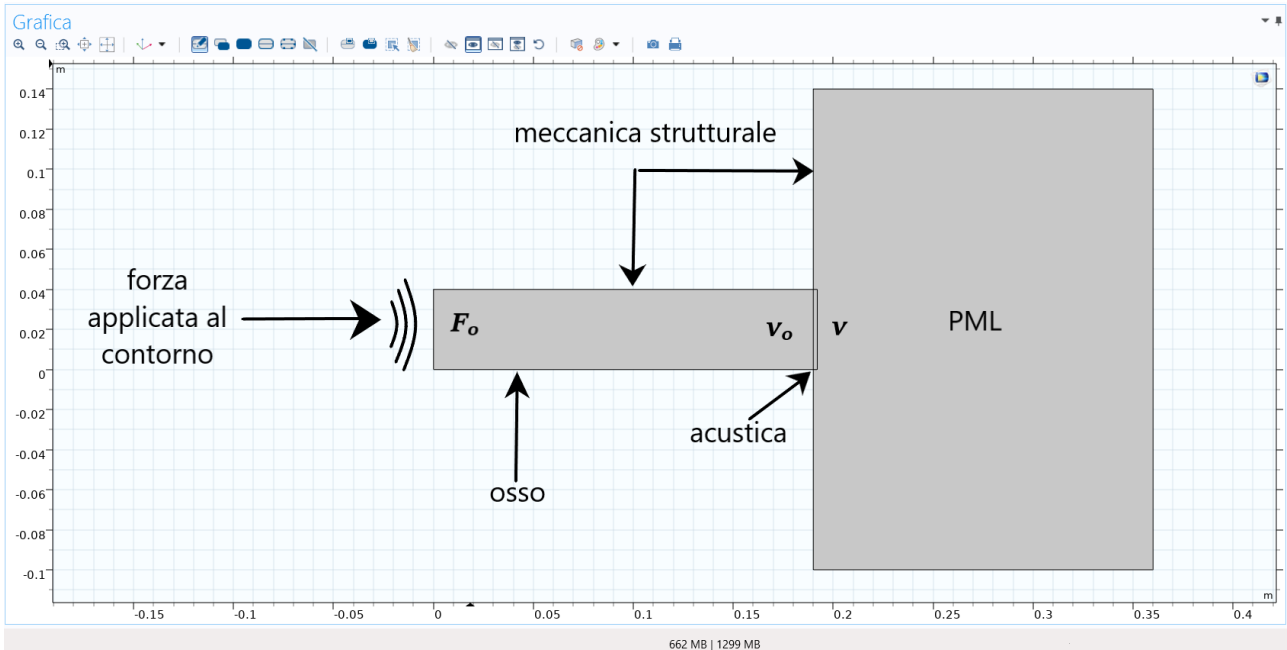


Figura 19 Terzo modello elaborato

I risultati ottenuti considerando solamente la componente orizzontale della velocità rimangono pressoché invariati rispetto al modello precedente per quanto riguarda l'andamento, mentre c'è un considerevole miglioramento nelle ampiezze. Infatti, come mostra la figura 20 la perdita di trasmissione varia in un intervallo, molto più realistico, di circa 30 dB.

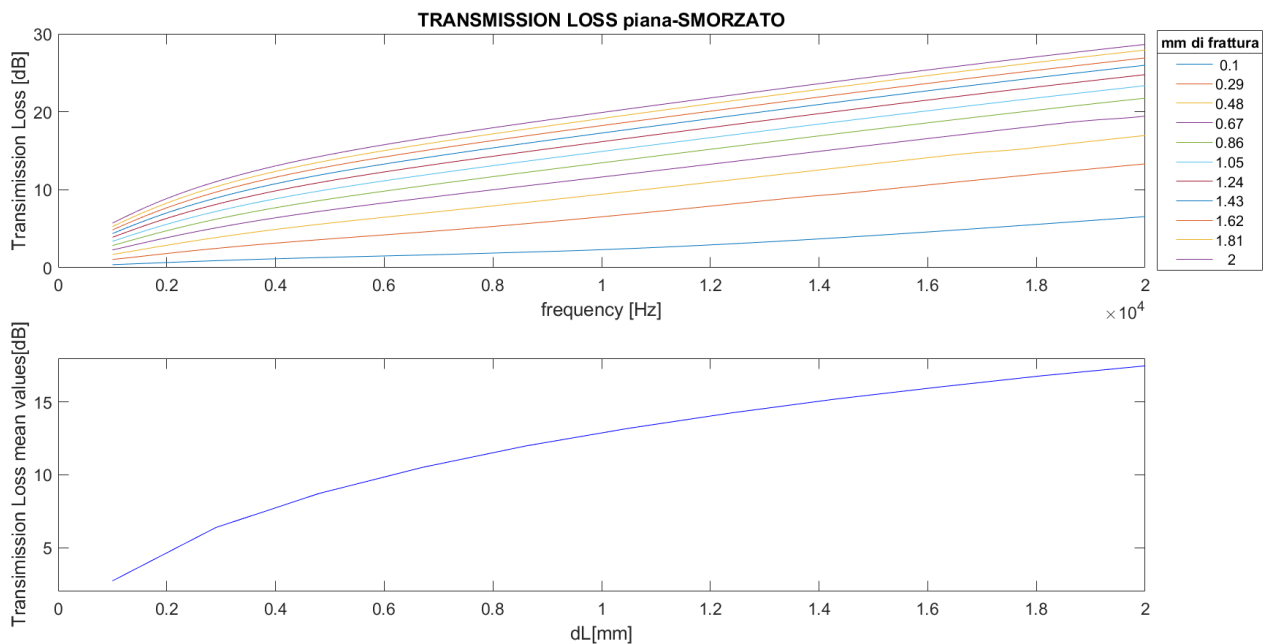


Figura 20 Grafici dell'andamento della transmission loss considerando lo smorzamento: in alto, in funzione della frequenza. In basso, il valor medio di ogni curva della TL in frequenza, plottato in funzione dello spessore della frattura (dL).

I risultati ricavati tramite la norma del vettore velocità sono mostrati nella figura 21.

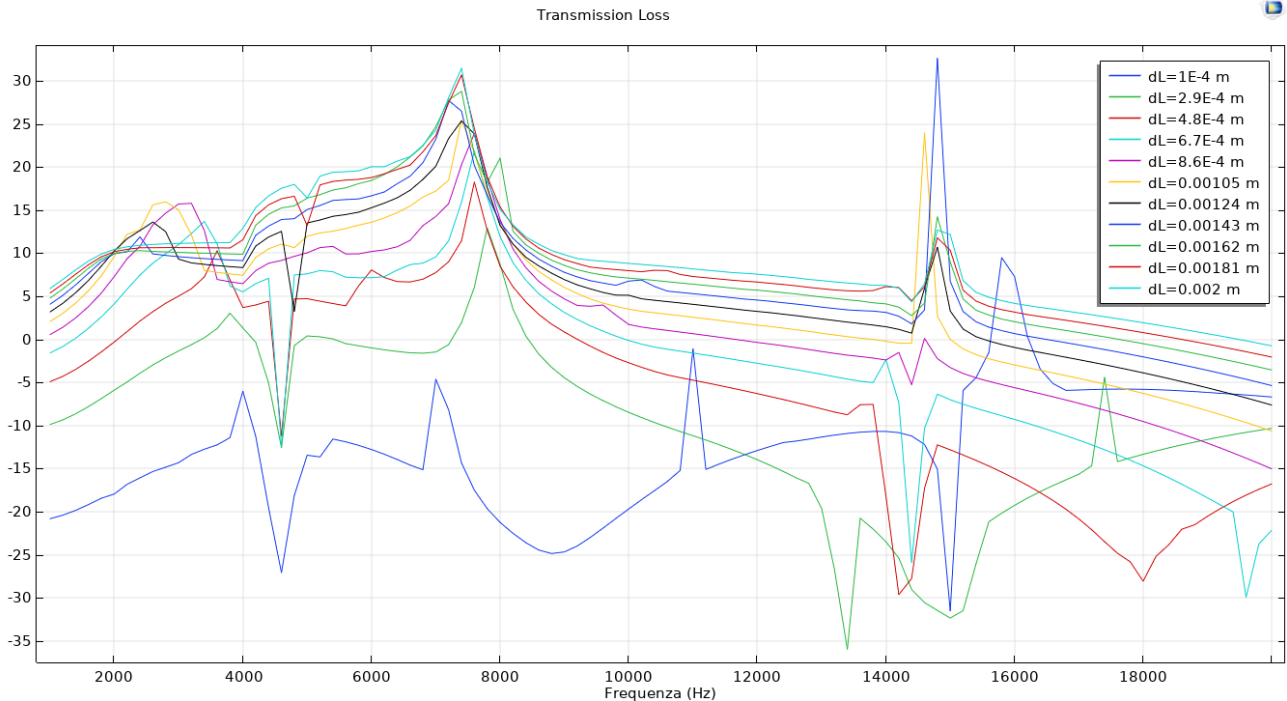


Figura 21 Andamento della transmission loss in funzione della frequenza, ai diversi spessori della frattura

Dall' immagine si possono notare dei miglioramenti rispetto al modello precedente, infatti, vi è un generale aumento dei valori al crescere della dimensione della frattura. Tuttavia, il fenomeno è confinato solamente a determinati intervalli di frequenze ed inoltre continuano a persistere valori della TL negativi

2.2.5. Quarto modello elaborato

Visti i risultati, ho elaborato un ulteriore modello, nel quale vengono considerati sia la sezione di osso a monte della frattura che quella a valle della stessa. Tutti i domini sono stati trattati al livello meccanico strutturale, in modo da avvicinare maggiormente il problema al caso reale. Inoltre, ricorrendo a questa fisica, non risultano essere necessari dei domini di PML; è stato solamente aggiunto un vincolo fisso nell'estremo a valle della frattura, presente anche nella misurazione sperimentale. L'eccitazione data al sistema, i valori misurati e gli studi fatti (sia in frequenza che sul parametro dL) rimangono invariati ai precedenti modelli.

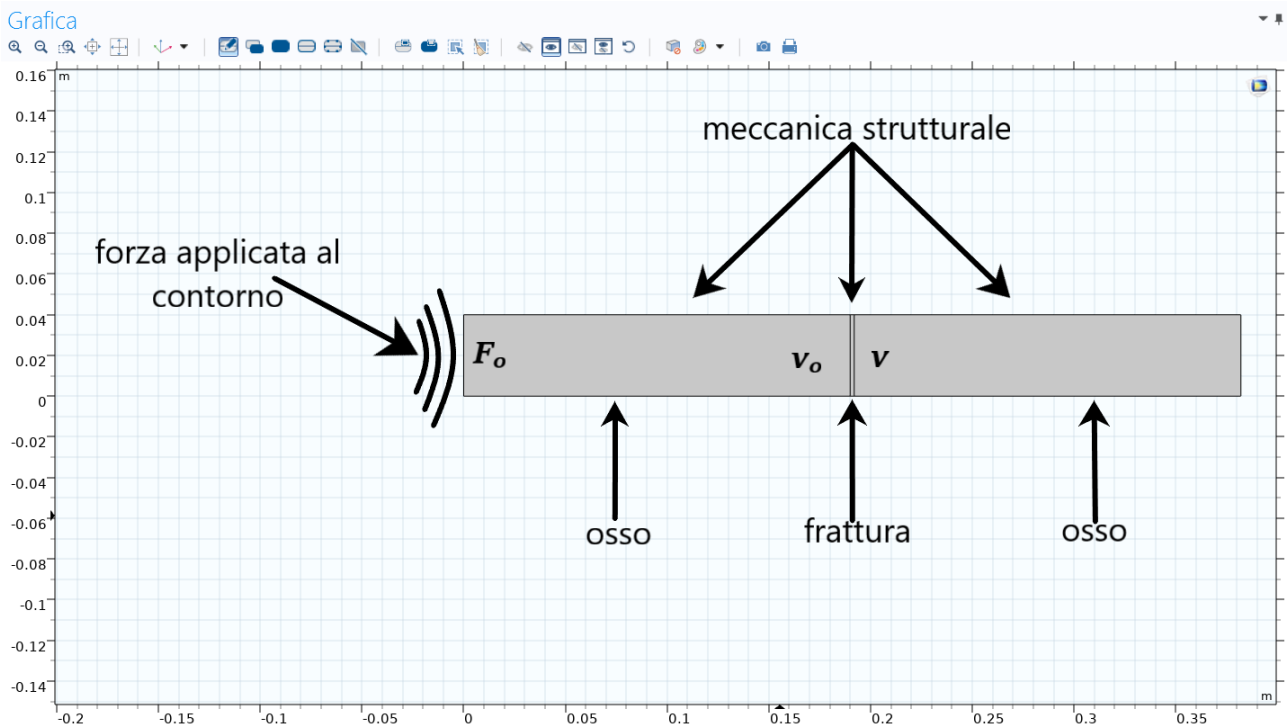


Figura 22 Quarto modello elaborato

In questo caso i risultati ottenuti (tutti considerando lo smorzamento) sono i seguenti:

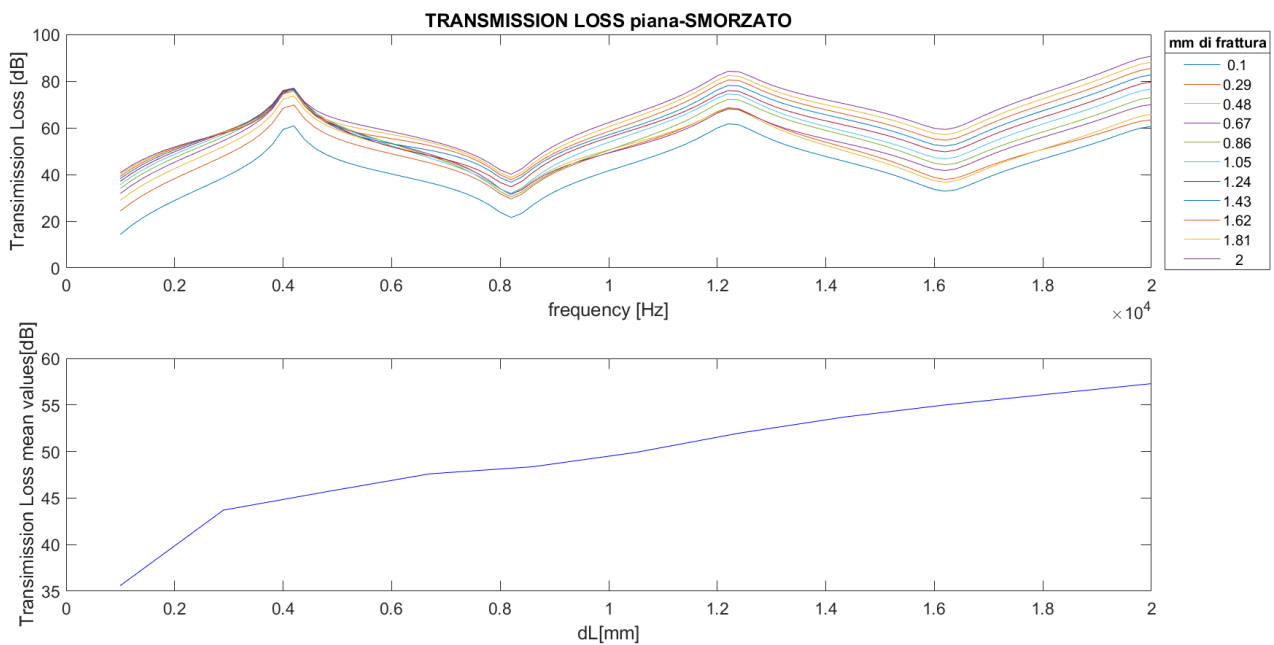


Figura 23 Grafici dell'andamento della transmission loss considerando solo la componente x della velocità: in alto, in funzione della frequenza. In basso, il valor medio di ogni curva della TL in frequenza, plottato in funzione dello spessore della frattura (dL).

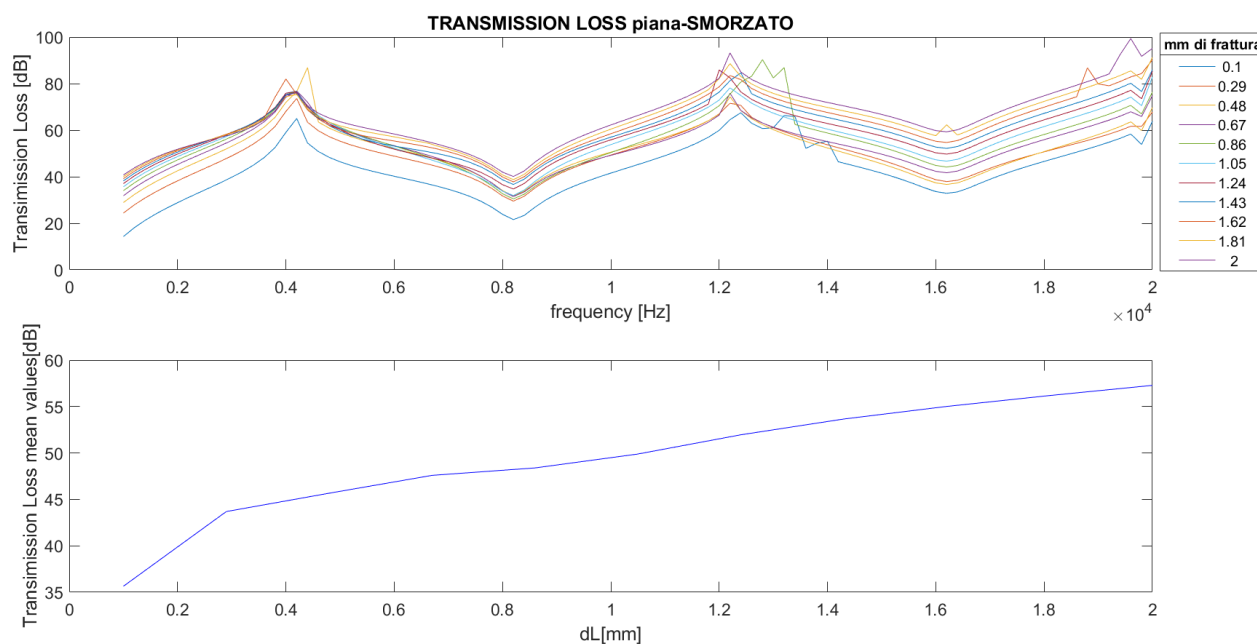


Figura 24 Grafici dell'andamento della transmission loss considerando entrambe le componenti della velocità: in alto, in funzione della frequenza. In basso, il valor medio di ogni curva della TL in frequenza, plottato in funzione dello spessore della frattura (dL).

Confrontando le immagini 23 e 24 si può notare che non ci sono più variazioni consistenti della perdita di trasmissione considerando una o entrambe le componenti. Inoltre, andando ad osservare i valori medi, i due andamenti sono pressoché identici. Questo risultato è dovuto alla componente verticale della velocità, che è inferiore a quella orizzontale di circa due ordini di grandezza.

Nonostante l'andamento della perdita di trasmissione sia fisicamente plausibile ho voluto tentare un nuovo approccio al problema, andando a considerare altri parametri.

2.2.6. Quinto modello elaborato

Il modello rimane invariato al precedente per quanto riguarda la geometria (ad eccezione del gap di frattura che è fissato a 3 mm), il calcolo della TL e le eccitazioni applicate. Tuttavia, il processo di guarigione non avanza più al diminuire del gap della frattura, ma il suo stato è scandito dalla variazione delle proprietà del materiale all'interno della frattura. Questo accorgimento, oltre a diminuire considerevolmente i tempi di calcolo della simulazione riducendo il peso computazionale, rende il modello molto più realistico. Infatti, come descritto nel secondo capitolo, a livello fisiologico la frattura non diminuisce progressivamente fino a scomparire, ma diversamente si trasforma modificando le proprie proprietà meccaniche sotto l'azione di osteociti, osteoblasti e condroblasti. Perciò, nel modello corrente i parametri scelti sono il modulo di Young, il coefficiente di Poisson e la densità del materiale che costituisce la frattura. Per quanto riguarda i valori assegnati ai parametri, ho tentato di ricavarli ispirandomi al modello che utilizza il fuzzy logic controller, descritto nel paragrafo 1.4.7: in questo approccio, i valori vengono considerati dipendenti dalle concentrazioni dei tre tessuti principali presenti nella frattura, ovvero tessuto connettivo, cartilagine e osso non lamellare (woven bone). A loro volta le concentrazioni variano in funzione di numerosi fattori considerati nella logica fuzzy. Purtroppo, non avendo le conoscenze e le risorse per implementare un algoritmo che realizzi questa tipologia di logica, ho elaborato delle funzioni (in maniera autonoma) che descrivono l'andamento delle diverse concentrazioni dei tessuti al variare dello stato dell'healing. Le funzioni sono state ricavate in parte da alcuni valori riportanti nella figura 5 ed in parte osservando il grafico nella figura 1 riferito all'evoluzione delle concentrazioni nel tempo. Una volta elaborate le funzioni, le ho implementate nel software Matlab, come riportato nella seguente figura.

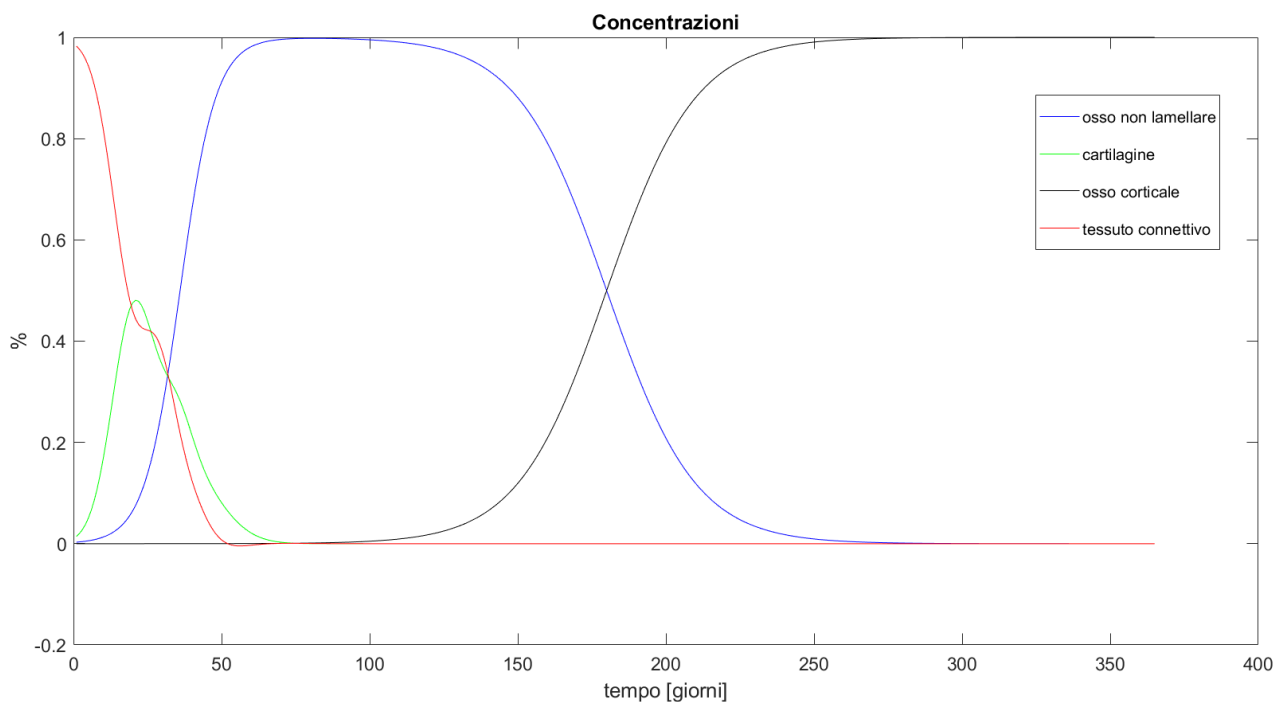


Figura 25 Andamento delle 4 diverse concentrazioni all'interno della frattura

In realtà, le funzioni mostrate nell'immagine sono quattro. Questo perché, per completezza, ho voluto considerare anche la fase di rimodellamento (durante la quale l'osso non lamellare viene sostituito progressivamente da quello definitivo lamellare), che inizia dopo circa 60 giorni dall'inizio della guarigione e persiste per diversi mesi. Tuttavia, il rimodellamento non viene considerato né negli articoli considerati né nello studio attuale, visto che già al termine della fase riparativa l'osso può considerarsi ricalcificato ed è possibile rimuovere i fissatori esterni. In base a queste considerazioni, il periodo di interesse per lo studio è quello dei primi sessantatré giorni. A partire dalle concentrazioni ho ricavato l'andamento del modulo di Young, del coefficiente di Poisson e della densità, descritti nelle figure 26, 27 e 28

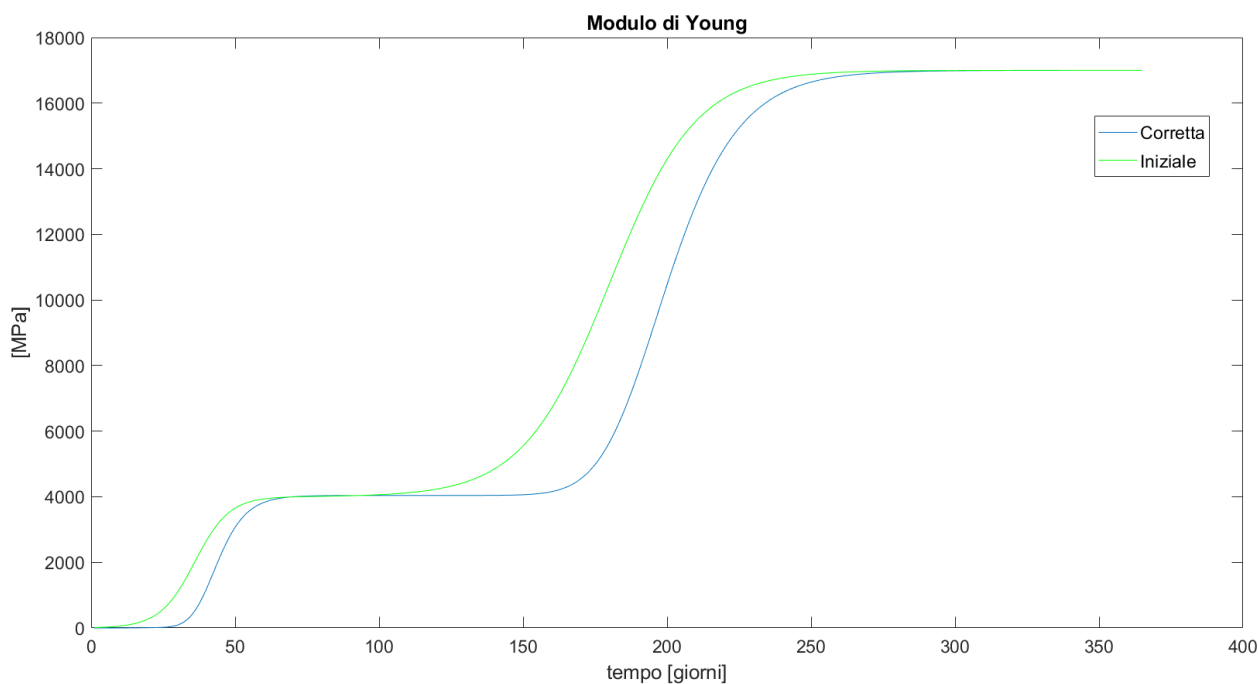


Figura 26 Andamento del modulo di Young in funzione del tempo [in giorni]

In particolare, il Modulo di Young è stato inizialmente calcolato tramite una semplice media pesata sulle concentrazioni:

$$E = E_{bone}c_{bone} + E_{cart}c_{cart} + E_{conn}(1 - c_{bone} - c_{cart}) \quad (28)$$

Successivamente, è stata utilizzata la (14), i cui valori sono stati effettivamente utilizzati nelle simulazioni

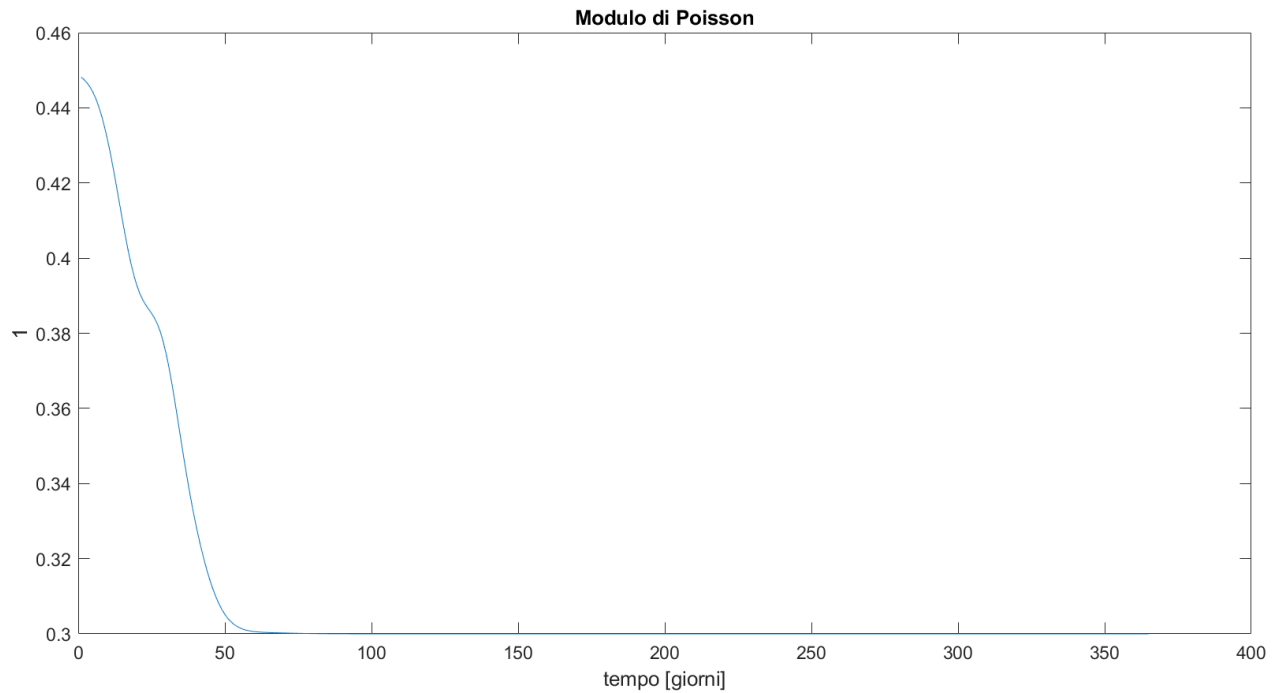


Figura 27 Andamento del modulo di Poisson in funzione del tempo [in giorni]

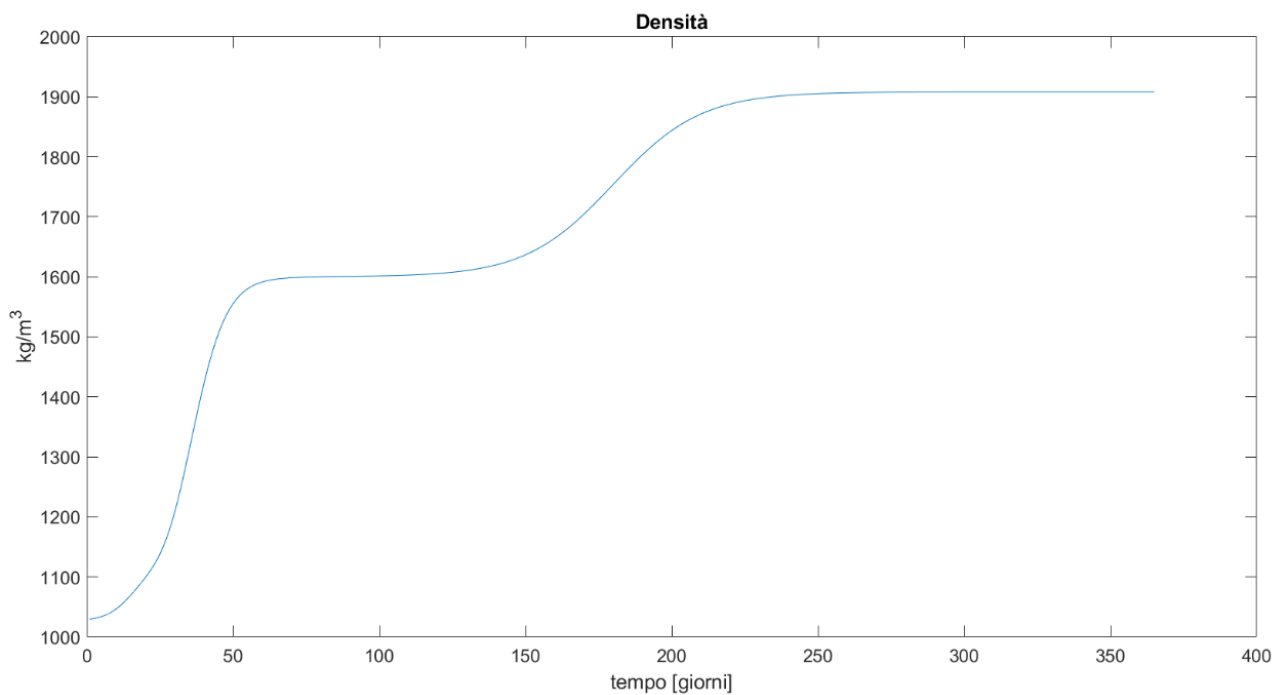


Figura 28 Andamento della densità in funzione del tempo [in giorni]

Il modulo di Poisson e la densità sono stati calcolati tramite una semplice media pesata sulle concentrazioni utilizzando rispettivamente la (14) e la funzione:

$$\rho = \rho_{bone}c_{bone} + \rho_{cart}c_{cart} + \rho_{conn}(1 - c_{bone} - c_{cart}) \quad (29)$$

3. Analisi dei risultati

La perdita di trasmissione calcolata nell'ultimo modello è mostrata nelle seguenti figure. In particolare, si distinguono 2 casi con differenti dimensioni della frattura, 2 mm e 3 mm. In ognuna delle due situazioni sono mostrate entrambe le formulazioni del valore in questione.

- Frattura di 2 mm

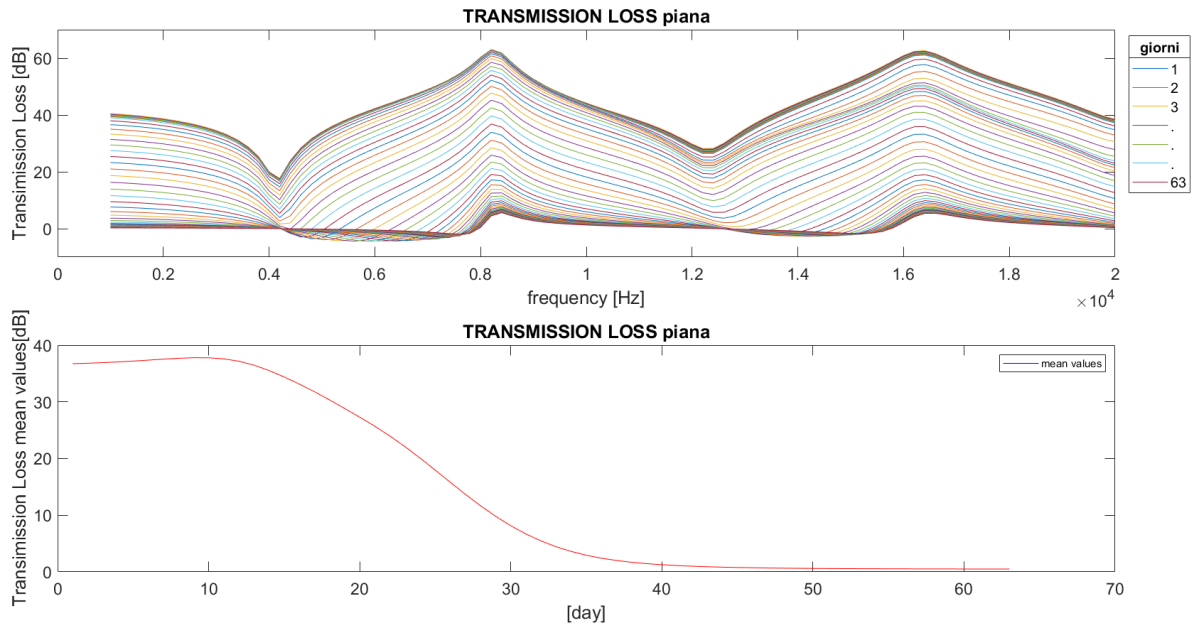


Figura 29 Grafici dell'andamento della transmission loss considerando solo la componente x della velocità: in alto, in funzione della frequenza. In basso, il valor medio di ogni curva della TL in frequenza, plottato in funzione dell'avanzamento dell'healing [in giorni].

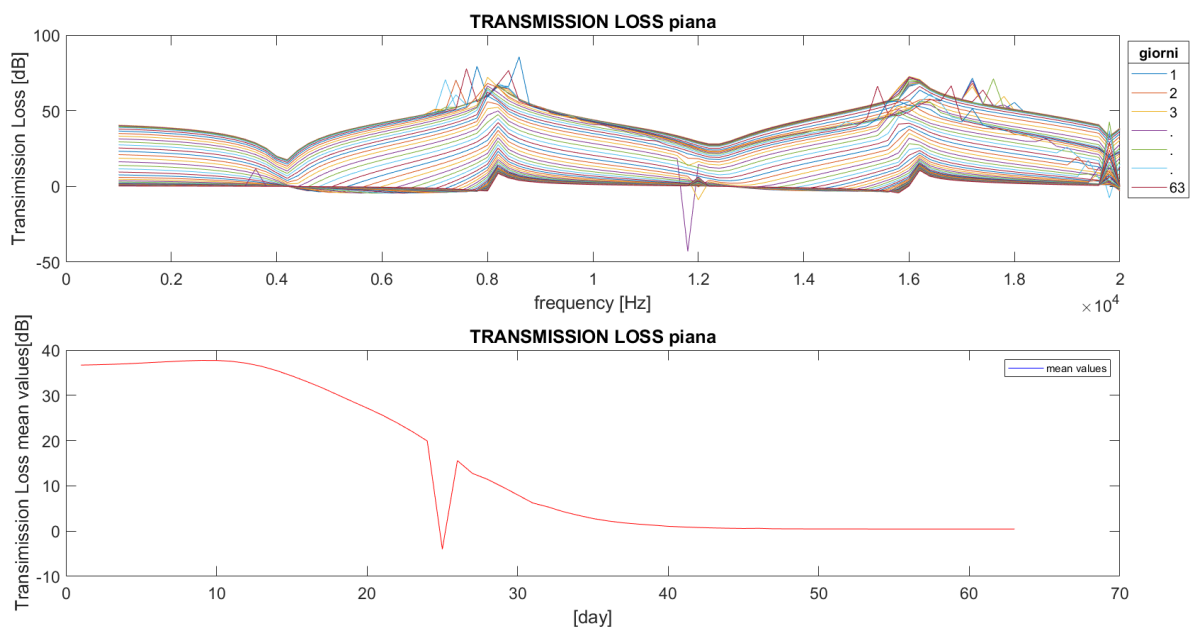


Figura 30 Grafici dell'andamento della transmission loss considerando entrambe le componenti della velocità: in alto, in funzione della frequenza. In basso, il valor medio di ogni curva della TL in frequenza, plottato in funzione dell'avanzamento dell'healing [in giorni]

- Frattura di 3 mm

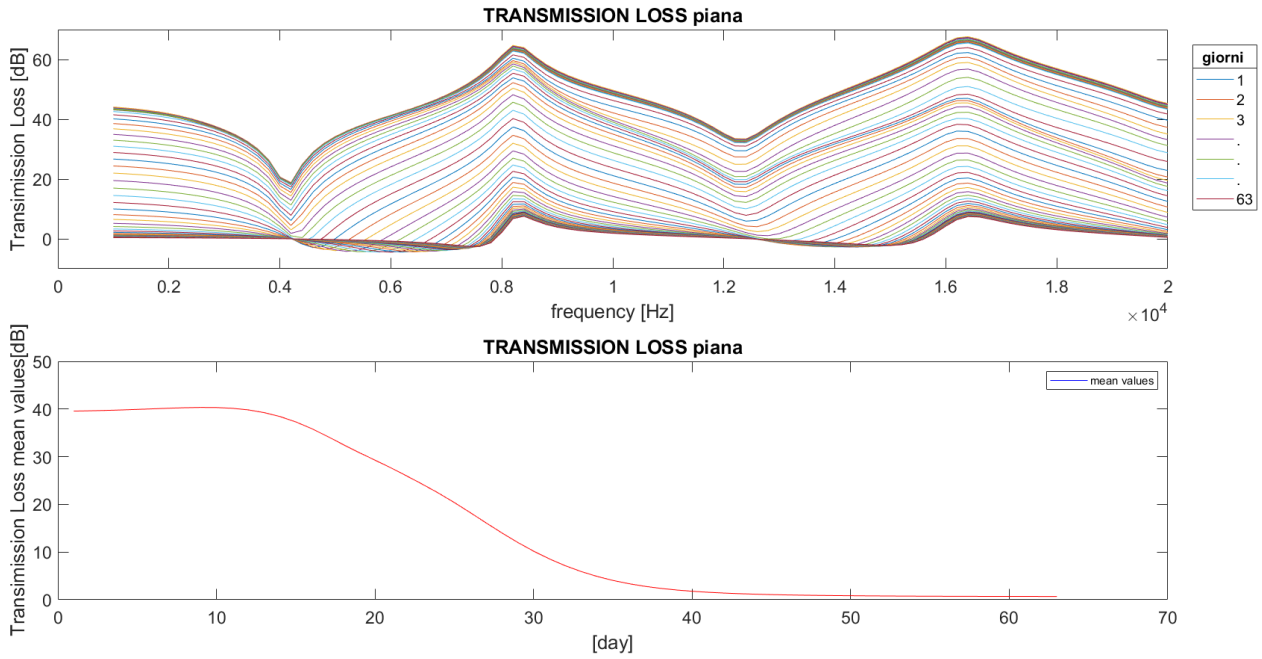


Figura 31 Grafici dell'andamento della transmission loss considerando solo la componente x della velocità: in alto, in funzione della frequenza. In basso, il valor medio di ogni curva della TL in frequenza, plottato in funzione dell'avanzamento dell'healing [in giorni].

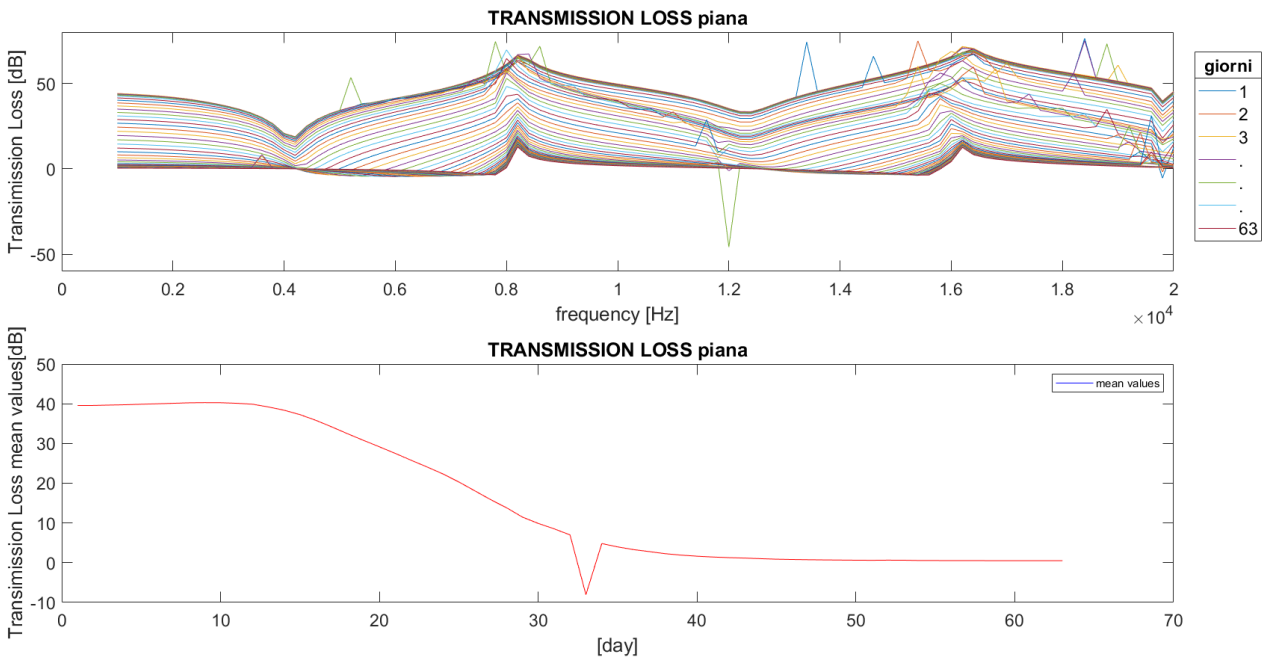


Figura 32 Grafici dell'andamento della transmission loss considerando entrambe le componenti della velocità: in alto, in funzione della frequenza. In basso, il valor medio di ogni curva della TL in frequenza, plottato in funzione dell'avanzamento dell'healing [in giorni].

Per quanto riguarda i due casi di fratture, si osserva solamente una leggera differenza nelle ampiezze. Inoltre, confrontando le due coppie di immagini, in entrambi i casi, non si è notato considerevoli differenze tra le due formulazioni della perdita di trasmissione, se non alcuni errori numerici dovuti alla componente verticale della velocità.

Rispetto ai modelli precedenti, si riscontra un andamento molto più realistico del segnale, che nelle prime fasi di coagulo, risposta infiammatoria e vascolarizzazione rimane pressoché costante. Infatti, nel periodo iniziale dell'healing, a livello medico non si riscontrano consistenti mutamenti di tipo strutturale. Al contrario, trascorsi i primi 10 giorni, ovvero all'inizio della fase riparativa, si registra un progressivo aumento di segnale che coincide con una progressiva diminuzione della transmission loss. Il fenomeno è fisiologico e corrisponde ad una ricalcificazione dei tessuti che porta ad un irrigidimento della struttura, permettendo una maggiore trasmissione. Una volta formato il callo osseo, l'aumento di segnale si assesta ad un valore per il quale la perdita di trasmissione tende ad annullarsi. Per quanto riguarda l'analisi in frequenza, si possono distinguere due zone di risonanza, all'incirca alle frequenze di 4200 Hz e 12400 Hz, e due zone di anti-risonanza, alle frequenze di 8200 Hz e 16400 Hz. In realtà in prossimità delle zone di risonanza sono presenti valori negativi della TL, in particolare per le curve corrispondenti ai giorni superiori al trentesimo. In realtà, le zone di risonanza per le curve corrispondenti ai giorni superiori al trentesimo, si spostano a frequenze maggiori, alle quali inoltre i valori della TL diventano negativi. Tuttavia, questi valori sono di ampiezza piuttosto limitata e attribuibili all'ipotesi di materiale isotropo fatta nella simulazione.

3.1. Studio precedente sul simulacro di tibia

Nello studio, riportato in [9], è stato utilizzato un modello di tibia sinistra di quarta generazione, costituito da materiali compositi, per riprodurre il più fedelmente possibile il comportamento meccanico di un osso reale. Il modello è costituito esternamente da resina epossidica rinforzata (modulo elastico compreso tra 10-16 GPa), per simulare l'osso corticale, e internamente da schiuma poliuretanicica rigida (modulo elastico compreso tra 137-155 MPa) per simulare l'osso spugnoso; è stata inoltre considerata la presenza di fissatori esterni. Le acquisizioni sperimentali sono state fatte dando un'eccitazione di tipo vibrazionale in ingresso alla tibia tramite uno shaker, e misurando il segnale in uscita utilizzando due accelerometri monoassiali, uno posizionato a monte ed uno a valle della frattura. Sensori (accelerometri) e attuatore (shaker) sono stati montati sui fissatori come mostra la seguente immagine.

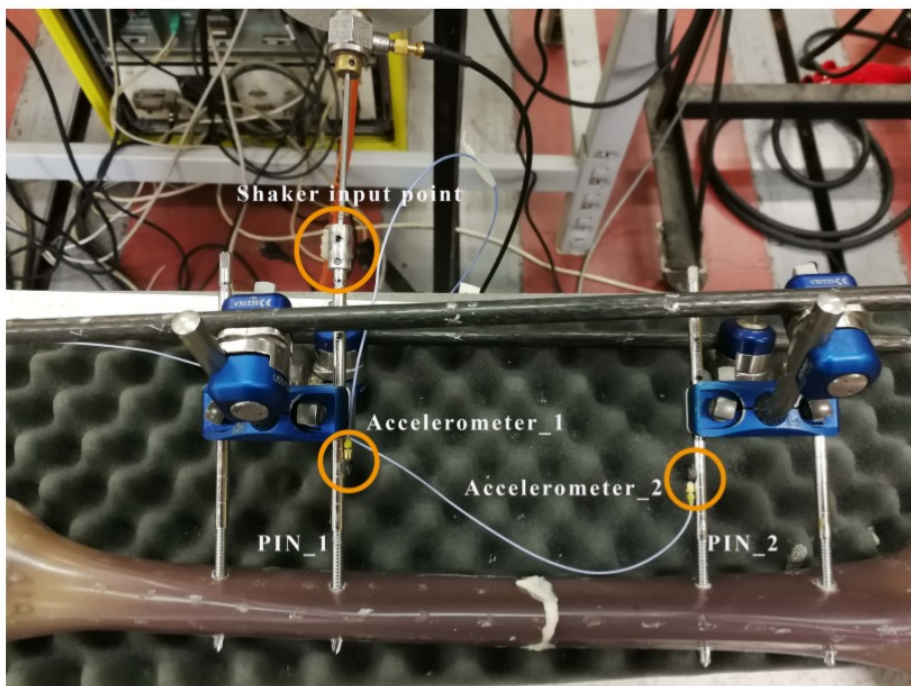


Figura 33 Set-up sperimentale

La presenza della frattura è stata simulata praticando un'incisione trasversale di 2 millimetri. La zona risultante è stata riempita con un cemento bicomponente X60, il quale solidifica in pochi minuti, simulando il processo di healing. Il segnale di eccitazione in ingresso è un impulso random di brevissima durata, generato periodicamente per in intervallo di circa 16 minuti.

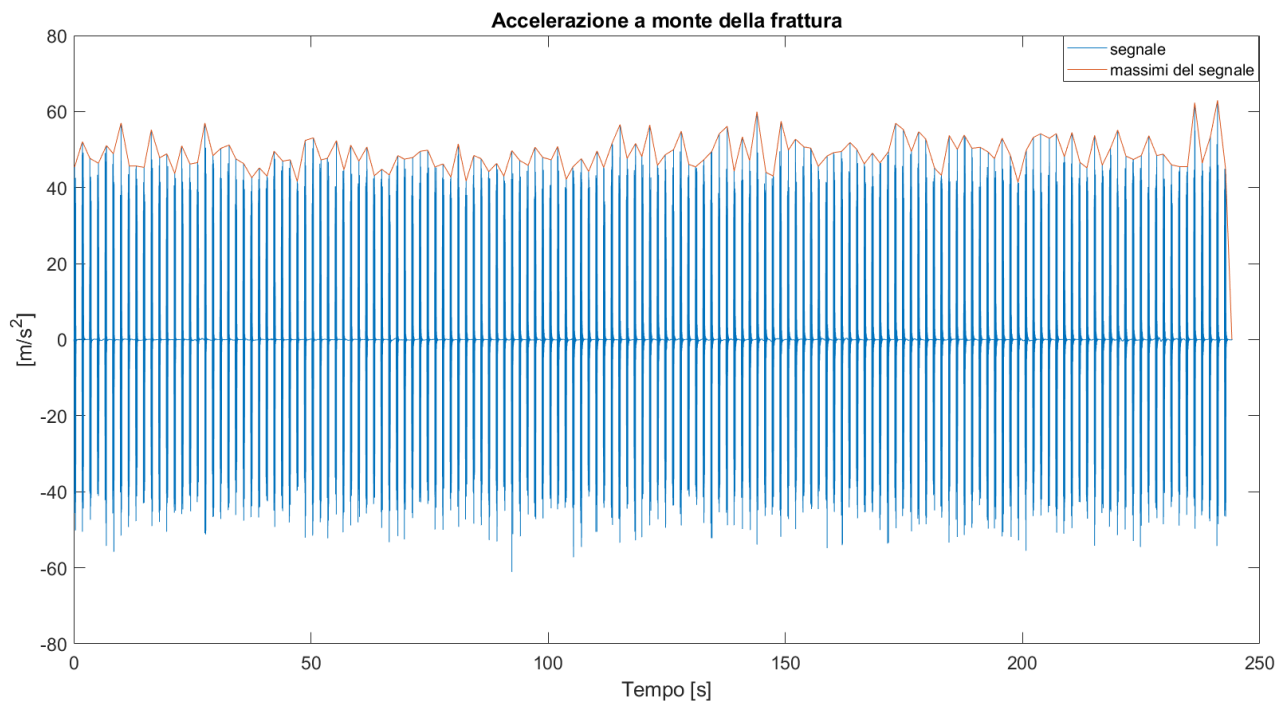


Figura 34 Grafico dell'andamento del segnale acquisito dall'accelerometro a monte della frattura(blu) e dei corrispondenti massimi (in rosso)

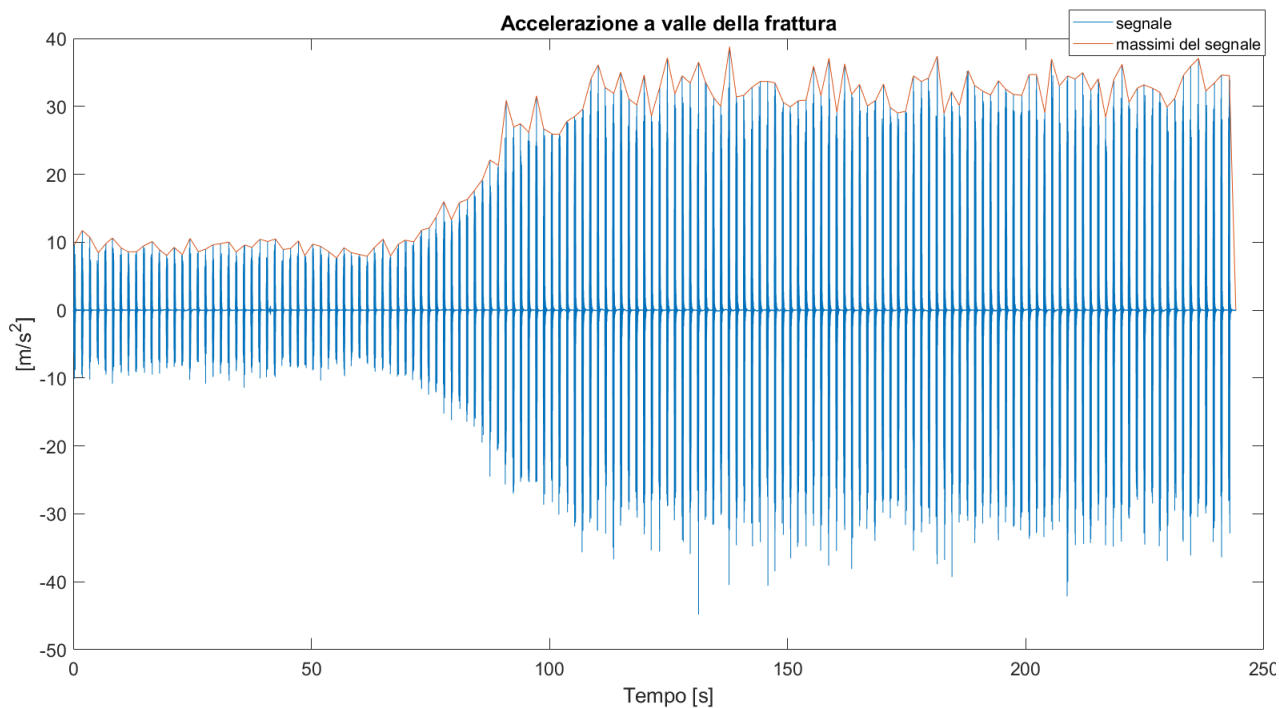


Figura 35 Grafico dell'andamento del segnale acquisito dall'accelerometro a valle della frattura(blu) e dei corrispondenti massimi (in rosso)

Dai dati sperimentali acquisiti, mostrati nelle figure 34 e 35, utilizzando il software Matlab, ho estrapolato l'andamento dei massimi ed ho calcolato la perdita di trasmissione corrispondente utilizzando la (25).

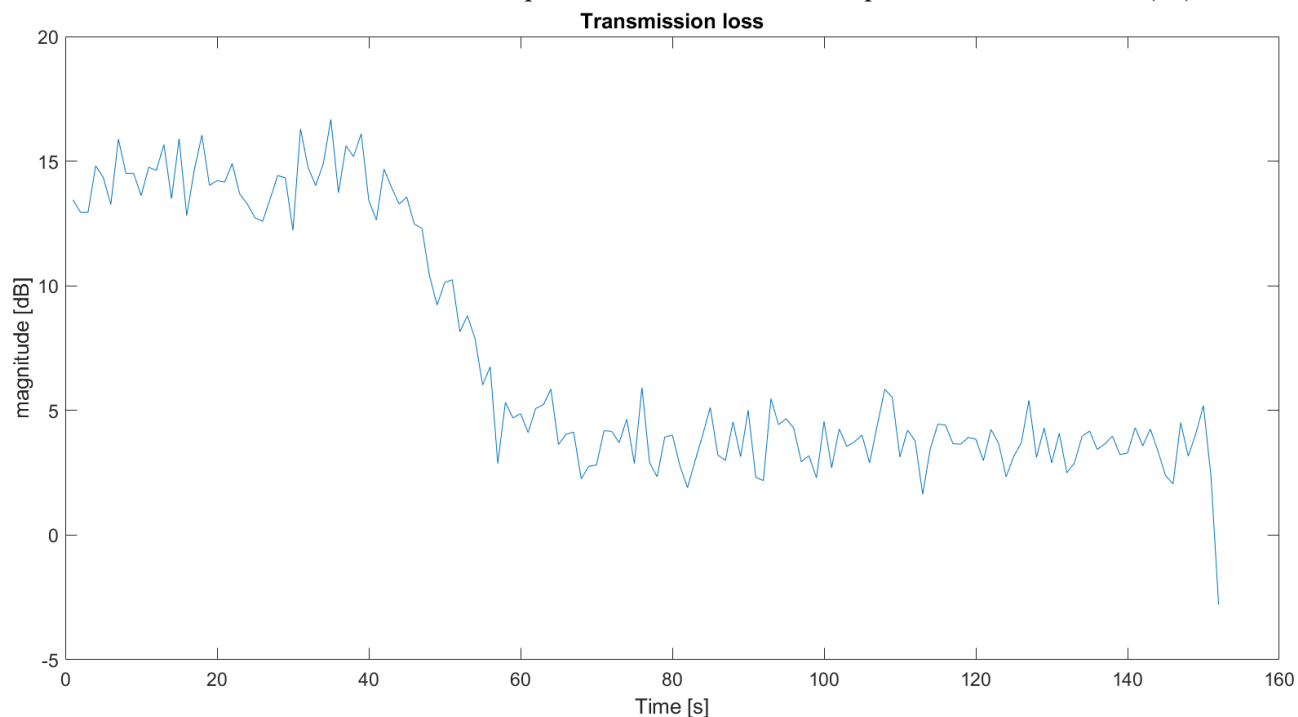


Figura 36 Grafico dell'andamento della perdita di trasmissione calcolata sperimentalmente

3.2. Confronto dei risultati ottenuti dalla simulazione con quelli sperimentali

Osservando il grafico dei valori medi della TL (nel caso di 2 mm) in figura 29 ed il grafico in figura 36, si nota una corrispondenza per quanto riguarda l'andamento delle curve, mentre sono visibili delle incongruenze nelle ampiezze; infatti, mentre i valori sperimentali inizialmente rimangono costanti a 15 dB e dopo la solidificazione della colla si assestano a 5 dB, i valori della simulazione inizialmente si trovano a circa 35 dB e procedendo con la guarigione tendono a 0 dB. Nell'asse dei tempi i due grafici non sono confrontabili, avendo la colla dei tempi di indurimento estremamente inferiori alle tempistiche del processo reale studiato.

4. Validazione sperimentale

Una volta ottenuti i dati dalle simulazioni sul modello elaborato, occorre validare lo stesso confrontandolo con misurazioni sperimentali in vivo (su pazienti con tibia fratturata) presenti in letteratura. In particolare, ho cercato di validare i valori dei parametri (Modulo di Young, coefficiente di Poisson, densità) riferiti alle proprietà meccaniche della frattura e le corrispondenti funzioni da me elaborate, dati utilizzati per simulare l'avanzamento del processo di guarigione. Per fare questo, ho comparato l'andamento nel tempo della rigidità flessionale di ossa di tibia fratturate, riportato in [8] e citato in [3], con quello calcolato tramite simulazione sul modello da validare. Nell'articolo [8], il valore in questione viene calcolato sperimentalmente durante il monitoraggio periodico dell'healing di diversi pazienti. Il processo con il quale viene misurata la rigidità flessionale è mostrato in figura 37.

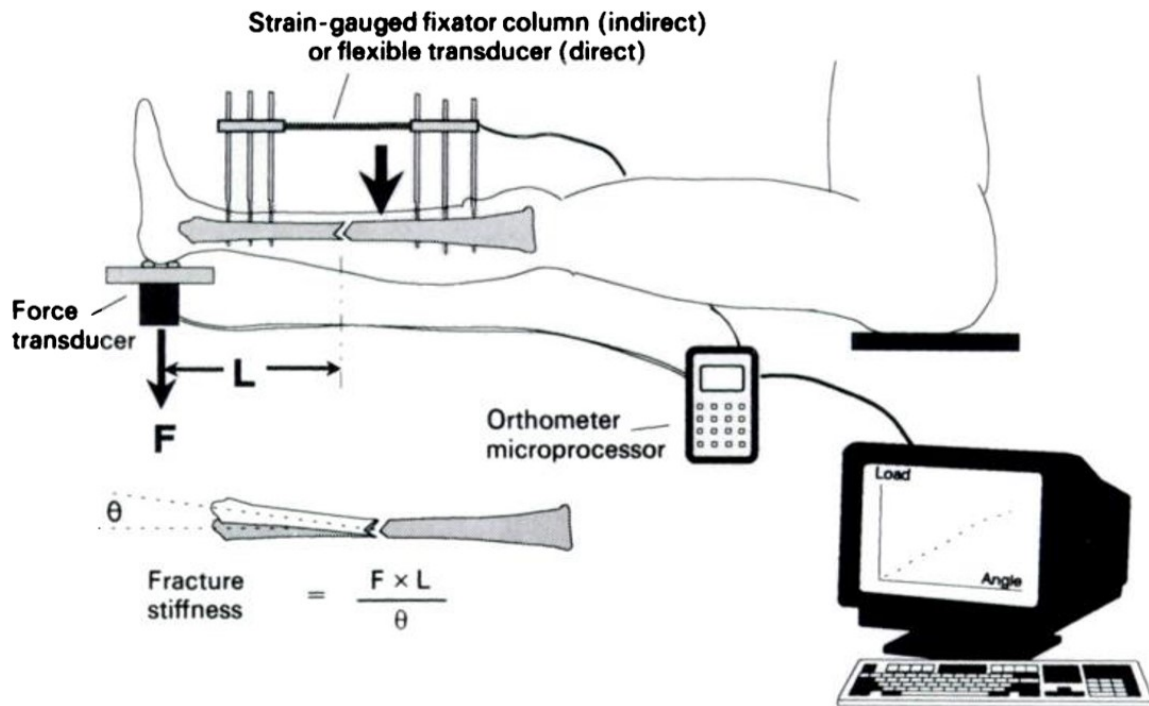


Figura 37 Misura della rigidità flessionale della tibia fratturata, calcolata come rapporto del momento flettente (pari al prodotto tra la forza applicata F e la distanza estremo-frattura) per l'angolo di deflessione. Quest'ultimo viene misurato tramite l'applicazione di un goniometro flessibile attraverso la frattura o tramite estensimetri sulla colonna del fissatore.

4.1. Rigidità flessionale

La rigidità flessionale è una grandezza che quantifica la capacità di un corpo di opporsi ad una sollecitazione causata da momento flettente. Il valore dipende sia dalle caratteristiche del materiale (modulo di Young e coefficiente di Poisson), sia dalla geometria dell'oggetto. In questo caso è definita dalla seguente formula:

$$k_F = \frac{M_F}{\vartheta} \quad (30)$$

con il momento flettente $M_F = F \times L$.

4.2. Modello di tibia tridimensionale

Inizialmente ho provato calcolare la rigidità flessionale direttamente sul modello bidimensionale utilizzato nello studio; tuttavia, osservando i risultati, ho dedotto che per la variabile in questione, l'approssimazione alle

due dimensioni era eccessiva: infatti il modello 2D considera la profondità della tibia come estesa ad un piano infinito e ciò aumenta considerevolmente i valori della rigidità.

Perciò, per ottenere valori più attendibili ho utilizzato un modello di tibia tridimensionale, elaborato nel precedente studio fatto sul simulacro [9]. Quest'ultimo è stato ottenuto tramite una scansione tridimensionale del simulacro e successivamente sottoposto ad una rifinitura della mesh per poterlo utilizzare nelle simulazioni. Il modello è suddiviso in due strati: uno esterno che rappresenta l'osso corticale, ed uno interno che rappresenta l'osso spugnoso ed i vasi sanguigni.

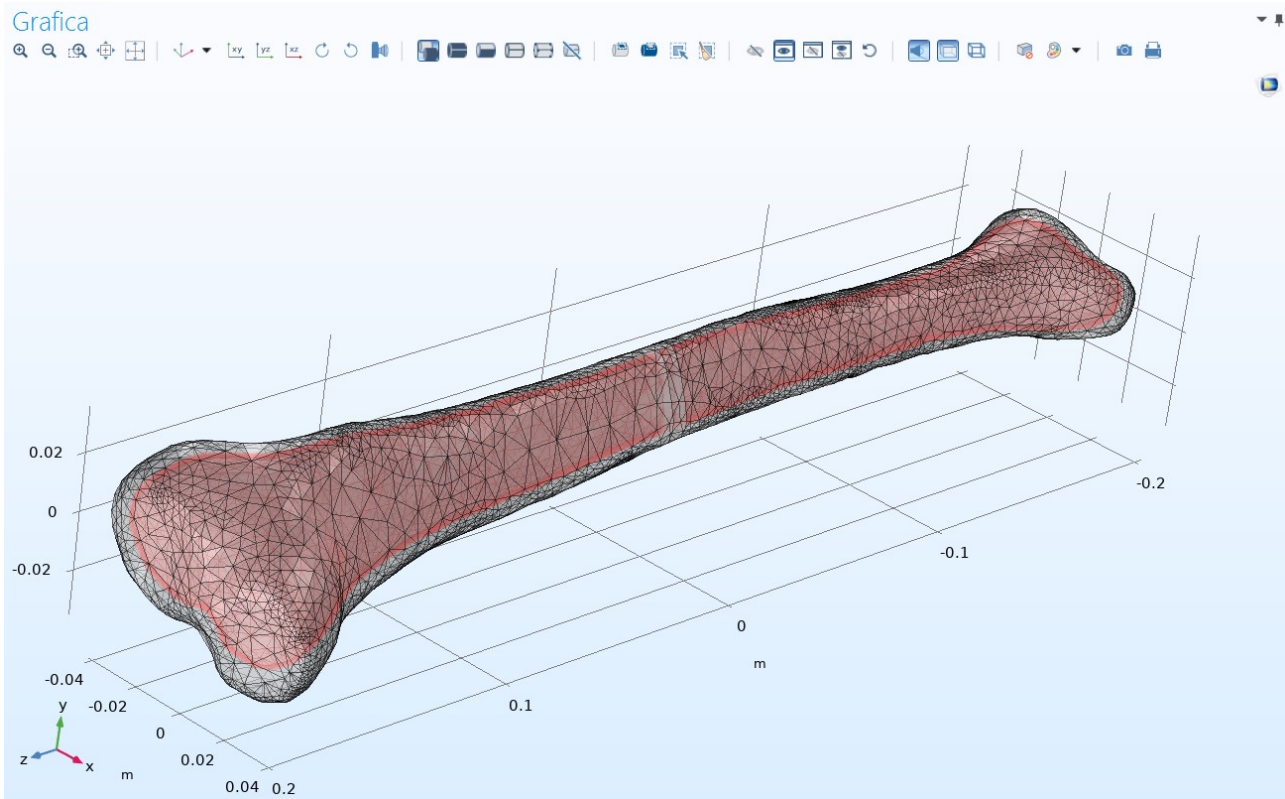


Figura 38 Struttura del modello 3D della tibia: in rosso l'osso spugnoso, in grigio l'osso corticale.

4.3. Simulazione delle acquisizioni sperimentali e confronto con i dati delle stesse

Nella simulazione, sono stati creati due sottodomini nella zona centrale della tibia, uno esterno ed uno interno, per rappresentare la zona della frattura. Ad entrambi i sottodomini, sono stati assegnati gli stessi valori dei parametri da validare; tuttavia nel sottodominio interno, l'avanzamento dei valori di densità, modulo di Young e coefficiente di Poisson si ferma ai valori propri dell'osso spugnoso, inferiori a quelli di quello corticale. In aggiunta, è stato necessario infittire la mesh in corrispondenza della frattura per evitare possibili errori numerici durante il calcolo.

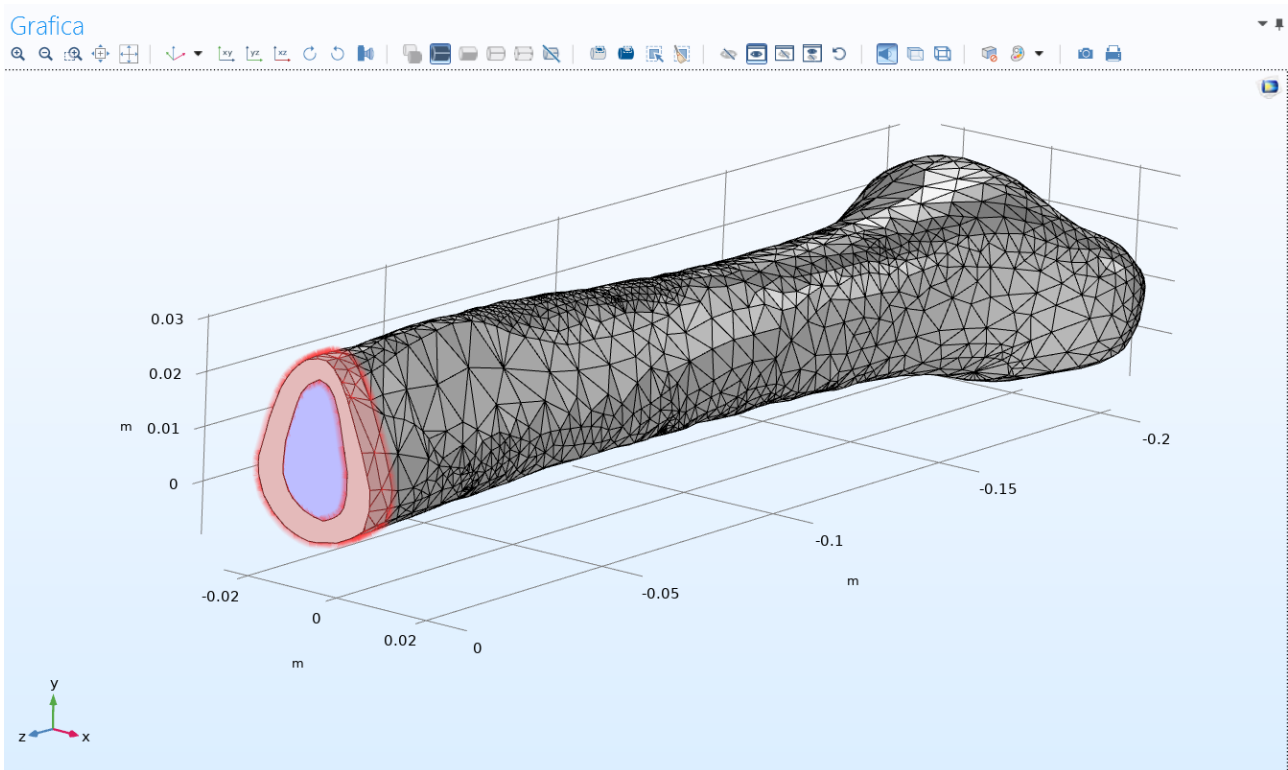


Figura 39 Sezione della tibia: in rosso la zona della frattura esterna, in blu quella interna.

Per quanto riguarda l'impostazione del modello, ho applicato a tutti i domini la fisica riferita alla meccanica strutturale ed ho effettuato uno studio stazionario. Ho inoltre cercato di riprodurre il più fedelmente le condizioni sperimentali; infatti, ho applicato due vincoli fissi, in prossimità dell'articolazione del ginocchio (simulando la presenza dello stesso) e nella sezione di osso a valle della frattura, in prossimità della stessa e parallelamente al piano xz (poiché nelle acquisizioni sperimentali i pazienti hanno la gamba distesa su di un lettino e quindi è possibile muovere solo la sezione di gamba a valle della frattura). Infine, ho applicato un carico di 100 N diretto lungo l'asse y con verso negativo, sul contorno dell'estremo libero della tibia, come viene mostrato in figura 37.

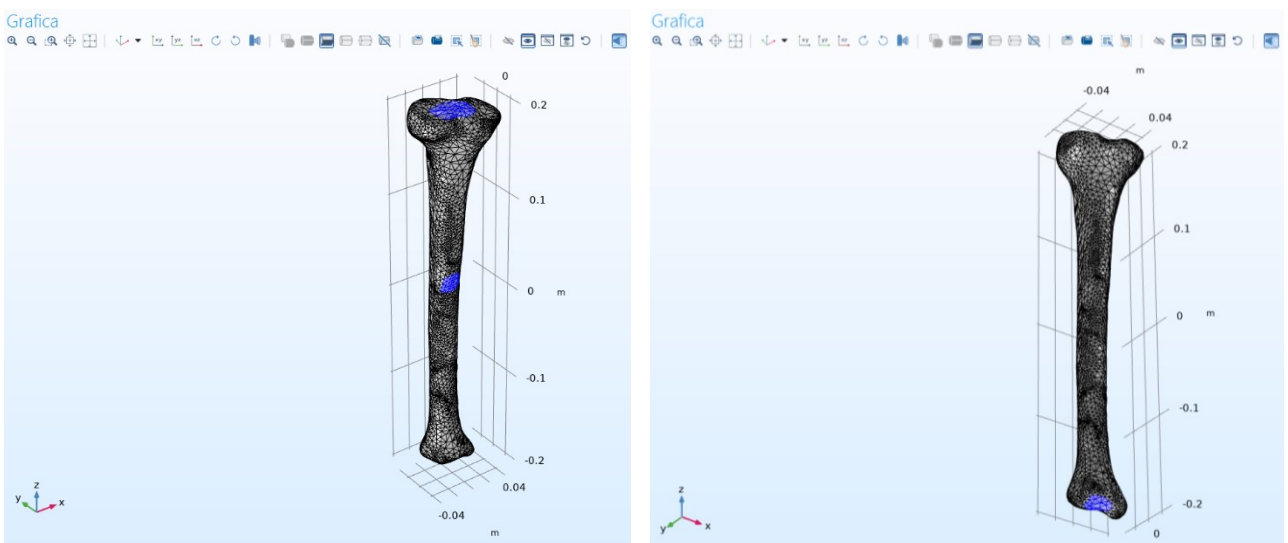


Figura 40 A sinistra: vincoli fissi applicati alla tibia. A destra: carico al contorno applicato alla tibia.

4.4. Confronto con i dati sperimentali

I risultati ottenuti mediante la simulazione e tramite le misurazioni sperimentali sono mostrati rispettivamente nelle figure 41 e 42

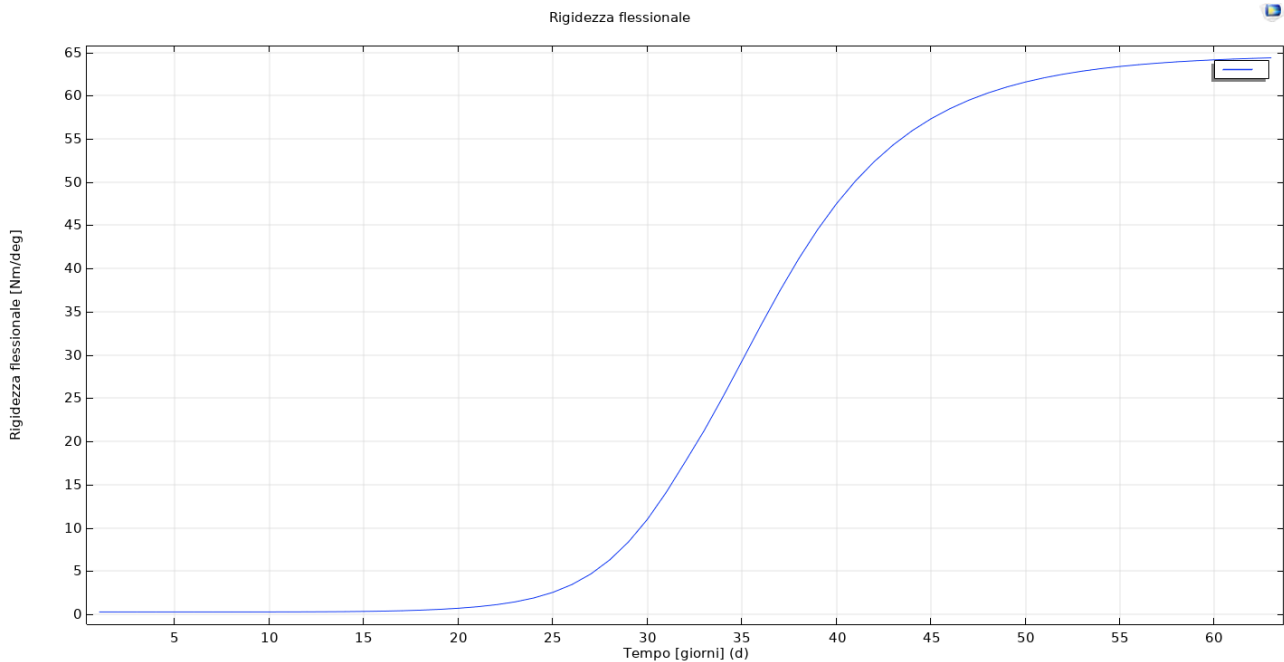


Figura 41 Grafico che mostra l'andamento della rigidezza flessionale (bending stiffness) in funzione del tempo (giorni dalla frattura)

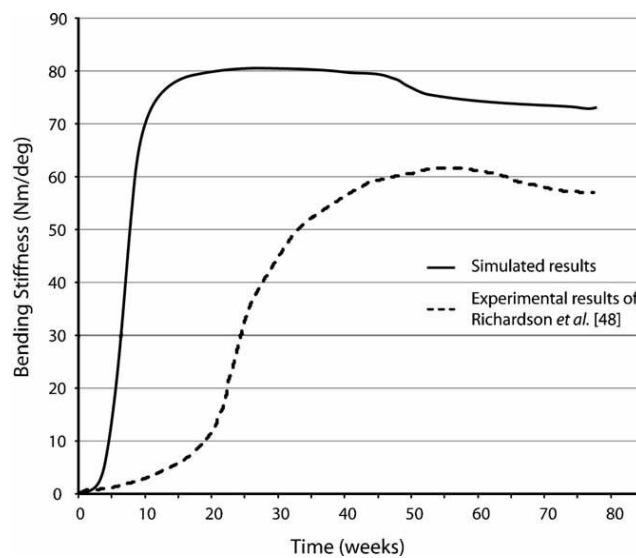


Figura 42: Grafico, riportato in [8], che mostra l'andamento della rigidezza flessionale misurata sperimentalmente in [3] (linea tratteggiata) e dello stesso valore calcolato tramite simulazione numerica in [8] (linea continua). L'andamento del tempo è riportato in settimane.

Osservando le due immagini, si nota una forte corrispondenza tra la funzione ricavata sperimentalmente e quella ottenuta tramite simulazione nel modello 3D, sia per quanto riguarda l'andamento che per le ampiezze; entrambe le funzioni presentano una crescita sigmoidea assestandosi sui 60 Nm/deg. Tuttavia, nel primo caso, l'evoluzione nel tempo avviene molto più rapidamente (i giorni nel primo grafico corrispondono alle settimane

del secondo) ed è comparabile alla funzione simulata in [8]. Questa differenza temporale può essere attribuita alle approssimazioni di materiale isotropo fatte nel modello ad elementi finiti.

5. Conclusioni

Il processo di guarigione e ricalcificazione di un osso è molto complesso e studiandolo è necessario tenere conto di molteplici fattori. Nello studio attuale, l'attenzione è stata focalizzata sulla variazione delle concentrazioni dei differenti tessuti presenti nella frattura, che a loro volta causano un cambiamento delle proprietà meccaniche della stessa; tuttavia, l'andamento delle concentrazioni non è stato ottenuto nello studio attuale, ma è stato ricavato da dati presenti in letteratura. Si auspica, quindi, che nei successivi studi venga elaborato un algoritmo, ad esempio basato su logica fuzzy, che tenga conto dei vari fattori in gioco nell'healing al fine di ottenere dei dati che abbiano maggiore attendibilità. Nonostante ciò, i risultati al termine dello studio si possono considerare soddisfacenti; infatti, l'andamento della perdita di trasmissione calcolato nella simulazione combacia con quello misurato sperimentalmente sia nell'ordine di grandezza dei valori sia nell'andamento, andando così ad arricchire i dati sperimentali precedentemente ottenuti. Inoltre, la validazione sperimentale ha prodotto una buona corrispondenza tra la curva della rigidità flessionale calcolata nella simulazione e quella calcolata sperimentalmente. Nei futuri modelli numerici, si potrebbe considerare la presenza di fissatori esterni (opportunamente posizionati in base all'entità della frattura) o tentare di calcolare la transmission loss nel modello tridimensionale della tibia, cosa che non è stata fatta nello studio attuale sia per problemi con le tempistiche sia per l'elevato peso computazionale (che aumenta esponenzialmente nel caso 3D). Un possibile obiettivo, in questo ambito di ricerca, potrebbe essere quello di andare a determinare dei valori per i quali coincide un particolare stato del processo di guarigione ossea, andando così a sviluppare e consolidare delle tecniche sperimentali di monitoraggio che possano limitare il numero di esami più invasivi ai quali sarebbe altrimenti sottoposto il paziente.

6. Riferimenti

- [1] Yanfei Lu, Tomasz Lekszycki. Modelling of bone fracture healing: influence of gap size and angiogenesis into bioresorbable bone substitute. Warsaw University of Technology, st. Narbutta 85, 02-524 (2016)
- [2] Monan Wang & Ning Yang. Three-dimensional computational model simulating the fracture healing process with both biphasic poroelastic finite element analysis and fuzzy logic control. *Scientific reports*, 8:6744 (2018).
- [3] D. P. Byrne, D. Lacroix, P. J. Prendergast. Simulation of Fracture Healing in the Tibia: Mechanoregulation of Cell Activity Using a Lattice Modeling Approach. *Wiley Online Library* 29: 1496–1503 (2011)
- [4] D. Nolte, K. Urbanb, F. Niemejera, L. Claesa, U. Simona. Simulation and Optimization of Fracture Healing (2007).
- [5] Ch. Ament and E. P. Hofer. A fuzzy logic model of fracture healing. *Journal of Biomechanics*, 33:961–968, 2000.
- [6] Ajay Harish. Finite Element Method – What Is It? FEM and FEA Explained. Simescale blog (2019)
- [7] E. Bécache, S. Fauqueux et al. Stability of perfectly matched layers, group velocities and anisotropic waves. *Journal of computational physics*, 188: 399-433 (2003).
- [8] J. B. Richardson, J. L. Cunningham et al. Measuring stiffness can define healing of tibial fractures, *The Bone & Joint Journal*. June 1994.
- [9] Lorenzo Verdenelli, Dynamic Characterization of a Human Tibia: Experimental and Numerical Analysis. *Polytechnic University of Marche*.
- [10] Sound Transmission Loss, *Siemens*, August 2019.