
ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITA' DI BOLOGNA
CAMPUS DI CESENA
INGEGNERIA DELL'ENERGIA ELETTRICA E
DELL'INFORMAZIONE
"GUGLIELMO MARCONI"

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**INDAGINE BIOMECCANICA DEL DISPOSITIVO DI
FISSAZIONE ESTERNA REKREA PER
L'ALLUNGAMENTO DEGLI ARTI**

Elaborato in

Comportamento meccanico dei biomateriali e delle strutture

Relatore
Prof. Luca Cristofolini

Presentata da
Chiara Soli

Correlatore
Fabiano Landi

Anno Accademico 2021/2022

INTRODUZIONE.....	4
1. Contesto clinico e trattamenti chirurgici.....	6
1.1 Composizione e rigenerazione ossea	6
1.2 Allungamento osseo controllato monofocale	8
1.2.1 Fase di Latenza.....	9
1.2.2 Fase di Distrazione.....	10
1.2.3 Fase di Neutralizzazione	10
1.2.4 Fase di Dinamizzazione	11
1.2.5 Forze registrate durante l’allungamento osseo	12
1.3 Trasporto osseo monofocale	14
1.3.1 Forze originate durante il trasporto osseo.....	15
1.4 Problematiche legate al trattamento.....	15
1.5 Rigidezza assiale e micromovimenti interframmentari	17
2. Dispositivo Rekrea – Citieffe srl	20
2.1 Descrizione del sistema	20
2.1.1 Corpo fissatore	20
2.1.2 Morsetti mobili.....	22
2.1.3 Viti ossee.....	22
3. Applicazioni relative a casi clinici particolari	24
3.1 Acondroplasia	24

3.2	Trattamento di allungamento di tibia.....	25
4.	Obbiettivi della tesi.....	27
	MATERIALI E METODI.....	29
5.	Laboratorio di Test & Validazione – Citieffe srl.....	29
6.	Pianificazione prove meccaniche	31
6.1	Caso paziente acondroplasico.....	31
6.2	Caso trattamento di tibia.....	33
6.3	Analisi statistica dei dati ottenuti dalle prove meccaniche.....	38
	RISULTATI e DISCUSSIONI.....	41
7.	Risultati singoli morsetti Standard e Small – Caso Acondroplasico.....	41
8.	Discussione risultati ottenuti prove singoli morsetti Standard e Small.....	44
9.	Risultati configurazioni Tandem e Sandwich.....	45
9.1	Risultati analisi statistica dei dati ottenuti dalle prove meccaniche	46
10.	Discussione risultati prove Tandem e Sandwich.....	47
	CONCLUSIONI.....	52

INTRODUZIONE

Le fratture ossee possono essere definite come interruzioni della continuità ossea in due o più parti, ciascuna delle quali chiamate monconi di frattura. [31] Le fratture ossee si differenziano principalmente per come risulta l'osso a seguito della rottura, ed esistono diversi metodi per il trattamento delle fratture ossee, tra cui la fissazione esterna.

Negli scorsi decenni la fissazione esterna è diventata una delle principali tecniche a cui si ricorre per il trattamento di numerose patologie ossee e dei tessuti molli. Se i primi dispositivi di fissazione esterna consistevano per lo più in assi di legno, via via i progressi nella costruzione e nella scelta dei materiali dei fissatori hanno permesso ai chirurghi di ridurre l'incidenza delle complicanze, oltre a consentire la loro crescente popolarità.

Nel 1904, il medico Italiano Codivilla impiegò per la prima volta un dispositivo di fissazione di tipo unilaterale per l'allungamento degli arti. Nel 1951, Gavriel Ilizarov propose il fissatore esterno circolare. [9]

I vantaggi della fissazione esterna sono numerosi. Rispetto alle placche interne e ai chiodi intramidollari, i fissatori esterni si distinguono per una minore invasività. Questa proprietà rende i fissatori ideali per la gestione dei tessuti molli in particolare per traumi acuti dove il potenziale di guarigione è compromesso. Diversamente dalla fissazione interna, i fissatori esterni consentono la regolazione post-operatoria e la manipolazione dei frammenti della frattura.

È possibile distinguere tra i vari elementi dei fissatori esterni il telaio o frame, i morsetti e le viti ossee.



Figura 1: fissatore esterno circolare [24] Figura 2: fissatore esterno unilaterale [24]

I telai unilaterali [fig.2] si distinguono dai telai circolari [fig.1] in quanto sono posizionati su un lato dell'arto. Inoltre, consentono un inserimento tecnicamente più facile e generalmente meglio tollerato dai pazienti grazie al ridotto ingombro della struttura permettendo, quindi, all'arto di rimanere funzionale e fornire stabilità ossea.

Il dispositivo di fissazione esterna unilaterale viene utilizzato per il trattamento di differenti patologie ed uno tra gli aspetti più critici del suo utilizzo consiste nella scelta della configurazione da utilizzare che oltre a dipendere dal dispositivo stesso, deriva anche dal paziente trattato.

1. Contesto clinico e trattamenti chirurgici

Uno dei fondamentali principi alla base dell'ortopedia ricostruttiva è la capacità intrinseca dell'osso di rigenerarsi.

1.1 Composizione e rigenerazione ossea

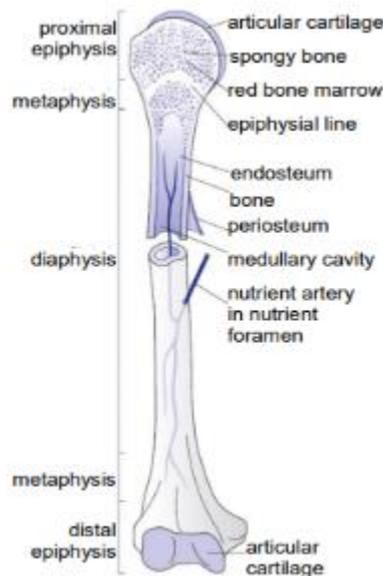


Figura 3: struttura ossa lunghe [14]

Le ossa lunghe, quali femore e tibia, hanno una struttura simile, suddivisa in tre principali macro-zone [fig.3]:

- Epifisi: le due estremità ossee. Sono ricoperte di cartilagine per avere basso attrito e resistere al meglio a diversi cicli di carico; formano le superfici articolari.
- Diafisi: parte centrale dell'osso. All'interno della diafisi è presente il midollo osseo, il quale presenta un ruolo fondamentale nella formazione di piastrine, globuli rossi e bianchi.
- Metafisi: zona tra l'epifisi e la diafisi. Negli adulti è completamente calcificata, mentre nei bambini è formata da cartilagine metafisaria ed è l'area in cui avviene l'accrescimento in lunghezza di queste ossa. [32]

La superficie delle ossa lunghe è ricoperta dal periostio, una membrana connettiva responsabile dei processi di crescita e nutrizione dell'osso e della formazione dei calli in caso di frattura. [15] Al di sotto del periostio si trova uno strato di osso denso chiamato osso corticale o compatto, formato da una

serie di osteoni ovvero unità strutturali dell'osso compatto. Al centro di ogni osteone è presente il canale di Havers che contiene uno o più vasi sanguigni responsabili della vascolarizzazione della struttura e dell'eliminazione delle sostanze di scarto. L'osso corticale funge da guscio esterno dell'osso. Al di sotto dell'osso compatto è presente l'osso spugnoso o trabecolare. È costituito da trabecole le quali si dispongono in modo da rendere l'osso altamente poroso. Le funzioni principali di questo tessuto sono quella di ridurre il peso complessivo dell'osso e di fungere da riempimento per l'osso compatto. All'interno dell'osso trabecolare è contenuto il midollo osseo.

Il tessuto osseo si forma e viene rimodellato in risposta alle forze meccaniche che subisce, un fenomeno descritto dalla legge di Wolff [fig.4]. La formazione e l'adattamento indotti meccanicamente del tessuto osseo sono mediati dalle cellule ossee che percepiscono e rispondono a segnali meccanici locali:

- Gli osteoblasti: sono cellule responsabili della formazione di matrice ossea;
- Gli osteoclasti: sono cellule responsabili della disgregazione di matrice ossea;
- Gli Osteociti: cellule definite come mecano - sensori in grado di trasformarsi in osteoblasti quando sottoposti a determinate stimolazioni. Queste cellule rilevano le deformazioni della matrice extracellulare in cui sono immersi generate dal movimento fisico dell'individuo.

Le sollecitazioni cicliche generate dai carichi di cui risente l'osso stimolano e mantengono la rigenerazione di alcuni tessuti attiva. Con un adeguato apporto sanguigno, la trazione graduale costante dei tessuti che avviene durante il trattamento attiva le funzioni proliferative. La rigenerazione si sviluppa lungo l'asse della trazione applicata.

In condizioni fisiologiche, l'organismo vivente mantiene un corretto equilibrio tra la quantità di tessuto formato e la quantità di tessuto assorbito e questo evita l'insorgenza di problematiche.

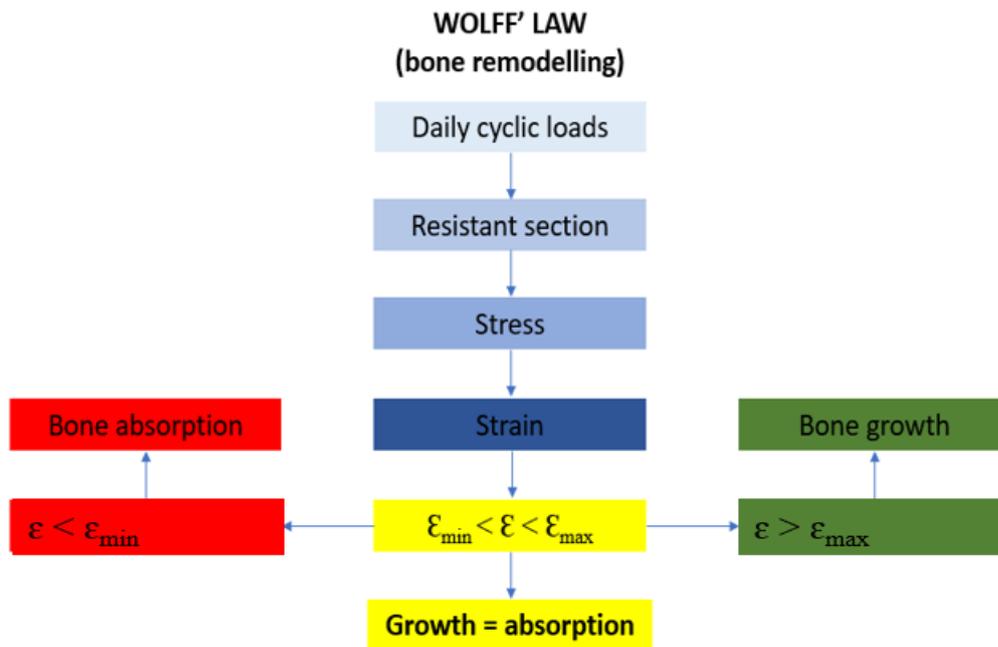


Figura 4: legge di Wolff

Nel caso in cui le ossa siano sottoposte a valori di carico inferiori rispetto al loro range fisiologico viene innescato un processo di riassorbimento osseo, ovvero la riduzione della massa ossea attraverso l'attività degli osteoclasti. Contrariamente, se la quantità di deformazione di cui risentono le cellule risulta superiore ai valori corporei allora viene incrementata la formazione di tessuto osseo formato. Quello che la legge di Wolff afferma è che l'osso si adatta in continuazione al variare dei carichi e delle sollecitazioni statiche e dinamiche, rimodellandosi in modo da rispondere alle situazioni funzionali e impegnando la minima quantità necessaria di tessuto osseo. [31]

1.2 Allungamento osseo controllato monofocale

L'allungamento controllato monofocale viene svolto nel caso di discrepanza nella lunghezza degli arti. Questo trattamento è utilizzato nel caso di discrepanze che creano gravi difficoltà fisiche al paziente, infatti, differenze inferiori ai 2 cm non vengono ritenute clinicamente significative e, quindi, non necessitano di tale operazione. [3]

Al fine di ottenere il massimo aumento della lunghezza nei pazienti di bassa statura, si consiglia di attuare la procedura in età adolescenziale. L'età ottimale di intervento è generalmente tra i 7 e i 16 anni. [3]

A seguito della scelta della configurazione del dispositivo e del suo successivo impianto, l'osteotomia tra i due morsetti interrompe la continuità del segmento osseo in modo da creare il divario all'interno del quale avverrà la crescita del callo. È consigliato nella pratica clinica di eseguire l'osteotomia nella regione metafisaria poiché in quest'area si ha il maggior potenziale osteogenico dell'osso. In conseguenza alla frattura, si possono osservare cellule ematiche intorno al sito ed entro poche ore dando forma a coaguli o ematomi [3].

Il trattamento di Allungamento osseo controllato monofocale si può suddividere in quattro diverse fasi di seguito descritte.

1.2.1 Fase di Latenza

Durante questa prima fase di durata variabile, inizia a formarsi un ematoma nel divario di osteotomia. Successivamente, la membrana periostale vicino all'osteotomia comincia a favorire l'attività dei condroblasti, i quali si occupano della formazione della cartilagine ialina. Le cellule del periostio alle estremità dell'osso esistente si trasformano in osteoblasti e cominciano a formare tessuto osseo che tende a raggiungere il tessuto sull'altro lato della frattura. [15]

Una possibile complicazione che può insorgere durante questa fase è un consolidamento prematuro della frattura.

Questa fase ha due obiettivi:

- Facilitare la guarigione delle ferite chirurgiche.
- Facilitare la proliferazione cellulare formando un ponte tra i due segmenti ossei in modo che possano stabilizzarsi.

La rigenerazione dell'osso sarà più o meno semplice in base a diversi fattori. La capacità osteogenica dell'osso sarà molto più elevata se è consentita un'adeguata vascolarizzazione.

1.2.2 Fase di Distrazione

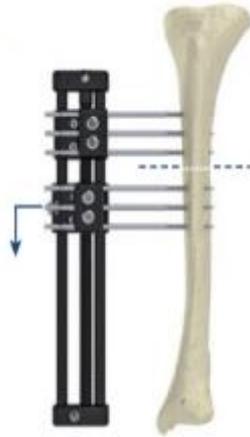


Figura 5: fase di distrazione [24]

Successivamente alla fase di latenza inizia la fase di distrazione ovvero la fase di allungamento. Il paziente ruotando una chiave a T inserita nel terminale prossimale o distale del telaio del fissatore realizza degli incrementi di distrazione di pochi per ogni click di rotazione. Utilizzando il dispositivo Rekrea vengono svolti incrementi di 0,25 mm ogni 6 ore al fine di ottenere un allungamento di 1 mm al giorno, a meno di complicazioni. Il segmento osseo distaccato viene gradualmente spostato con un sistema di trasporto che esercita una trazione continua e un corrispondente allungamento sulla zona di guarigione. Ulteriori fibroblasti proliferano nel callo formato depositando collagene, il quale è organizzato in fibrille nella direzione della distrazione. Quindi, si sviluppa un'interzona fibrosa contenente cellule altamente proliferative.

Vengono effettuati dei controlli radiografici periodici per verificare la corretta separazione delle estremità ossee. In caso di scarsa formazione del callo, il tasso di distrazione viene ridotto. In caso invece di un'ossificazione troppo elevata con conseguente rischio di consolidamento prematuro, il tasso di allungamento viene aumentato. [3]

1.2.3 Fase di Neutralizzazione

Raggiunta la lunghezza desiderata, il fissatore viene bloccato per stabilizzare la rigenerazione ossea. In questo momento, è consigliabile sottoporre l'arto

trattato ad una certa quantità di carico in modo che il processo di maturazione del callo possa proseguire. [3]

1.2.4 Fase di Dinamizzazione

Infine, una volta che il callo è sufficientemente maturo, viene avviata la fase di dinamizzazione. Esistono diverse tecniche che possono essere eseguite al fine di aumentare lo spessore osseo e prevenire recidiva delle fratture a seguito della rimozione del dispositivo di fissazione.

Durante questa fase il carico che inizialmente era complessivamente sostenuto dal dispositivo di distrazione esterno viene progressivamente ceduto al callo osseo in maniera direttamente proporzionale alla sua rigidità. Se non insorgono complicazioni, la rigidità del callo osseo crescerà nel tempo [fig.6] generando un aumento della forza che è in grado di sostenere commisurato alla decrescita della forza sostenuta dal dispositivo di fissazione esterna.

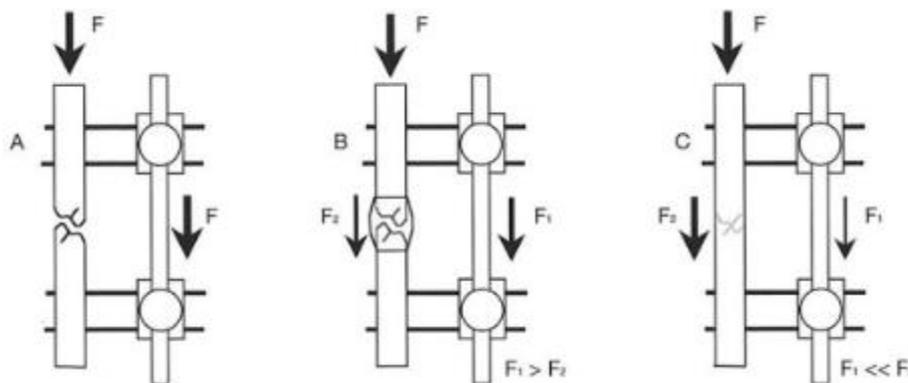


Figura 6: trasformazione del callo osseo durante la fase di Dinamizzazione [38]

Una volta terminata anche quest'ultima fase di dinamizzazione e raggiunta una corretta maturazione ossea, il fissatore viene rimosso.

Un ulteriore metodo che può essere utilizzato per la verifica dell'ossificazione del callo osseo, oltre ai controlli radiografici, è la misurazione della forza di reazione al suolo (GRF) attraverso una pedana di forza. Nello specifico, vengono disposte delle celle di carico sul dispositivo di fissazione esterna in modo da rilevare la quantità di forza F_F che è in grado di sostenere. Una volta

misurata la GRF, sarà possibile quantificare la forza che attraversa il callo F_C come:

$$F_C = GRF - F_F$$

Il valore F_C è direttamente proporzionale alla rigidità del callo osseo. [40]

1.2.5 Forze registrate durante l'allungamento osseo

Durante la tecnica di allungamento controllato monofocale la forza assiale di distrazione applicata dal fissatore deve superare la resistenza imposta dal callo osseo formato e dai tessuti molli circostanti. La forza di distrazione totale sarà, quindi, composta dalla forza necessaria per distrarre il tessuto del callo presente nel divario di osteotomia, nonché dalla forza che deve essere applicata per vincere la resistenza dei tessuti molli, come i muscoli. [6] Quest'ultimi, oltre a subire un allungamento durante il trattamento a cui si oppongono, vengono anche recisi dal progressivo spostamento delle viti ossee del fissatore.

Nello studio "The forces which develop in the tissues during leg lengthening" [7] sono state misurate le forze assiali durante diversi trattamenti di allungamento osseo. In particolare, in ogni dispositivo di fissazione esterna unilaterale è stata incorporata una cella di carico in modo da rilevare la forza di distrazione assiale prima e dopo ogni incremento di allungamento. Gli incrementi di distrazione sono stati misurati attraverso il filo calibrato presente sul corpo fissatore.

L'andamento della forza totale di distrazione nel tempo [fig.8] durante la fase di allungamento è caratterizzato da:

- Forze di picco [fig.7]
- Forze a riposo [fig.7]

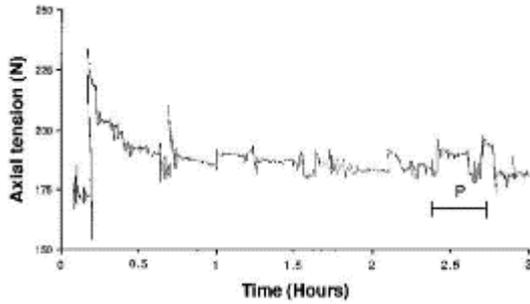


Figura 7: andamento forza per singolo incremento di distrazione [7]

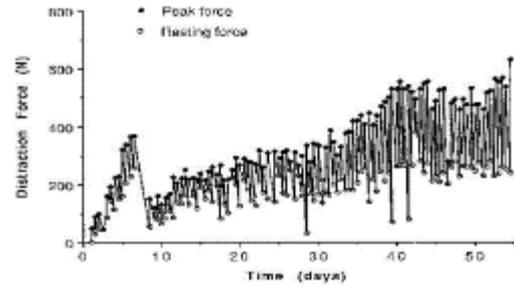


Figura 8: andamento forza per trattamento distrattivo completo [7]

A seguito di ogni incremento di distrazione avviene un istantaneo aumento del valore di forza fino al raggiungimento del valore di picco. La forza di picco decresce esponenzialmente a causa del comportamento viscoelastico dei tessuti [fig.9] caratterizzato dal rilassamento dello stress che prevede un decremento delle tensioni nel tempo mentre la deformazione imposta rimane

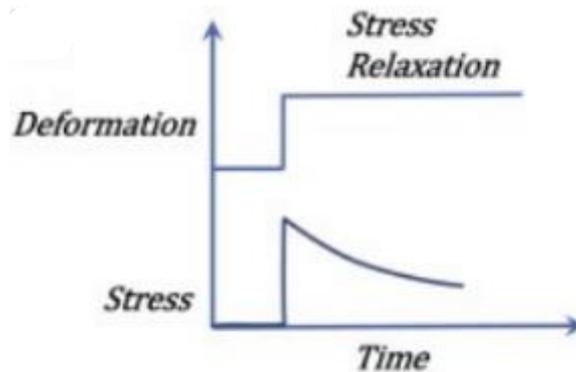


Figura 9: comportamento viscoelastico dei tessuti molli

costante. Quando si raggiunge un livello di forza approssimativamente costante, la forza residua è definita come forza a riposo.

Diversi autori hanno riportato i valori di forza assiale registrati durante la fase di distrazione da cui è stato possibile definire i range di forze assiali di seguito riportati in figura 10 per il trattamento di femore e tibia:

	F_{peak} [N]	F_{Resting} [N]
Femore	300 – 735	300
Tibia	360 - 1300	300 – 500

Figura 10: range di forze di picco e di riposo di femore e tibia [7] [8] [42]

Ai fini di una corretta pianificazione e svolgimento del trattamento è necessario analizzare in maniera approfondita le caratteristiche del paziente. È possibile suddividere in due macrocategorie i pazienti che devono subire questo trattamento:

- Pazienti con Discrepanza Congenita: presentano differenza nella lunghezza degli arti fin dalla nascita;
- Pazienti con Discrepanza Acquisita: a seguito di un trauma o di una patologia presentano differenza nella lunghezza degli arti.

Dalla letteratura scientifica [8] è stato possibile definire come i soggetti che presentano discrepanze congenite presentano, durante la fase di allungamento, forze di entità maggiori rispetto a pazienti acquisiti. Questo risultato è correlato al fatto che la discrepanza della lunghezza degli arti presente dalla nascita si ripercuote anche sulla dimensione dei tessuti molli che, quindi, saranno più corti rispetto ad una condizione fisiologica. Pertanto, ad ogni incremento di distrazione i tessuti molli dovranno essere educati per arrivare a lunghezze mai raggiunte prima. Questo non accade per pazienti acquisiti poiché il trattamento viene svolto a seguito di un trauma o dell'insorgenza di una patologia, i quali generano discrepanza nella lunghezza degli arti. Dato che la lunghezza dei tessuti molli in questi pazienti rispetta la condizione fisiologica, il decremento della dimensione dell'arto, a seguito del trauma, genera allentamento dei tessuti molli circostanti i quali, a seguito dell'incremento di distrazione, tenderanno a generare forze di resistenza all'allungamento minori.

Il trattamento di allungamento controllato monofocale viene maggiormente utilizzato per pazienti congeniti ed è per questo motivo che, rispetto al trasporto osseo monofocale, descritto nel paragrafo successivo, risulta più critico in termini di forze assiali che insorgono durante l'operazione.

1.3 Trasporto osseo monofocale

Il trasporto osseo [fig.11] permette di ricostruire lunghi difetti ossei causati da traumi o resezioni di tumori ossei, per questo motivo i pazienti che subiscono questo trattamento vengono definiti pazienti con discrepanza acquisita.

A seguito della scelta della configurazione del dispositivo e del suo impianto, viene effettuata l'osteotomia tra il morsetto prossimale ed il morsetto centrale. In questo caso, a differenza del trattamento di allungamento osseo, vengono utilizzati tre morsetti: i morsetti prossimale e distale vengono bloccati e viene attivato solamente il morsetto centrale per consentirne il movimento lungo il corpo fissatore verso quello distale [24].



Figura 11: Trasporto osseo [24]

1.3.1 Forze originate durante il trasporto osseo

Durante il trattamento insorgono forze di diversa natura. In particolare, avremmo una forza associata alla resistenza che oppongono i tessuti molli, circostanti al segmento osseo trasportato e quelli che vengono recisi dal movimento delle viti ossee. In seguito, sarà presente una forza associata al rigenerato presente nel divario di osteotomia, il quale tenderà a contrastare anch'esso il suo allungamento. Infine, lo spostamento del moncone osseo centrale verso l'area di perdita ossea tenderà a spostare i tessuti molli presenti nel divario di spostamento e quest'ultimi a loro volta tenderanno ad opporsi generando una forza di resistenza.

1.4 Problematiche legate al trattamento

Durante i trattamenti sopra descritti possono insorgere diverse complicazioni.

L'infezione all'interfaccia pin – osso è una delle complicazioni più comuni durante il trattamento di fissazione esterna. La comparsa di tali complicazioni è dovuta alla durata della fissazione, al materiale dei fili o delle viti, alla procedura chirurgica e alla cura della ferita. [9] L'uso delle viti ossee rivestite in idrossiapatite può ridurre significativamente l'incidenza dell'infezione del

sito di inserimento della vite, grazie ad una maggiore capacità di osteointegrazione con l'osso.

Una scarsa o eccessiva rigenerazione ossea è una complicazione che può insorgere durante l'allungamento degli arti ed al fine di evitare queste complicazioni è necessario modificare la velocità e la frequenza della distrazione.

Applicare del carico ad un'articolazione già instabile può provocarne la sublussazione articolare ovvero la perdita parziale dei normali rapporti anatomici tra i capi articolari [36]. Le ossa coinvolte in articolazioni sono caratterizzate un asse meccanico ed uno anatomico. L'asse meccanico congiunge i centri articolari prossimale e distale, mentre l'asse anatomico è coincidente con la linea diafisaria media. [15] [fig.12]

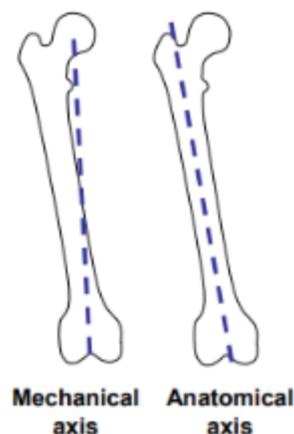


Figura 12: asse meccanico e anatomico del femore [14]

In particolare, nel caso di trattamento di femore, effettuare l'allungamento secondo l'asse anatomico forzerà l'asse meccanico dell'articolazione in direzione laterale, determinando una deformità in valgo del ginocchio.

Si deve considerare che posizionare il corpo del fissatore parallelo all'asse meccanico comporterà invece un maggiore stato tensionale all'interfaccia vite – osso poiché le viti non verranno inserite perpendicolarmente rispetto all'osso stesso [3].

Queste considerazioni non riguardano la tibia poiché il suo asse anatomico coincide con quello meccanico. Ulteriori complicazioni, riportate in

letteratura, sono risultate essere strettamente legate alle caratteristiche specifiche del paziente in esame.

1.5 Rigidezza assiale e micromovimenti interframmentari

Un aspetto di fondamentale importanza durante l'allungamento osseo è la rigidezza assiale dell'intero sistema di fissazione esterna.

La rigidezza assiale del costrutto di fissazione è un fattore che dipende principalmente dalla configurazione del dispositivo che si decide di utilizzare in un trattamento specifico, la quale, a sua volta, è caratterizzata da diversi fattori tra cui:

- Numero delle viti ossee: maggiore è il numero delle viti utilizzate e maggiore è la rigidezza assiale del costrutto. [16]
- Diametro delle viti ossee: maggiore è il diametro delle viti utilizzate e maggiore è la rigidezza assiale del costrutto. Tuttavia, se il diametro è troppo grande, questo può indebolire l'osso fino al punto di romperlo. È prassi comune non utilizzare un diametro della vite superiore ad un terzo del diametro dell'osso in cui è fissata. [3]
- Distanza morsetto – prima corticale: minore è la distanza morsetto – prima corticale maggiore è la rigidezza assiale del costrutto. [16] Questa distanza, infatti, non è altro che il braccio della forza che agisce sull'osso da trattare, all'aumentare del quale aumenta il momento flettente a cui vengono sottoposte le viti ossee.

Il significato di rigidezza assiale del fissatore dipende dalla fase del trattamento in cui ci troviamo. In particolare, durante la fase di distrazione corrisponde alla rigidezza necessaria affinché il dispositivo sia in grado di resistere alle forze di picco che si generano a causa della resistenza all'allungamento imposta dai tessuti molli ed in minor quantità dalla resistenza prodotta dal callo osseo. Durante la fase di consolidamento, il valore della rigidezza assiale è correlato ai micromovimenti interframmentari necessari per favorire la mineralizzazione del callo osseo nel divario di frattura.

Nel corso degli anni il parere clinico di garantire una configurazione che presentasse una rigidezza assiale quanto più elevata possibile per la riuscita

del trattamento, ha lasciato il posto alla necessità di favorire dei micromovimenti in corrispondenza del callo osseo tramite l'elasticità del costrutto.

Due caratteristiche del costrutto risultano quindi essere importanti: la deformabilità e la stabilità.

La stabilità dell'assieme è un fattore cruciale per un esito positivo del trattamento e fa riferimento alla capacità del dispositivo di sostenere i carichi a cui è sottoposto senza variazioni permanenti della configurazione dei singoli componenti. I fattori più importanti che influenzano la stabilità di un fissatore sono la connessione osso – viti e viti – telaio.

La deformabilità del costrutto consente che si verifichino micromovimenti in corrispondenza della frattura e, quindi, fa sì che i frammenti di un osso si spostino reciprocamente sotto l'effetto del carico applicato e ritornino nella posizione originale quando il carico cessa di esistere. È possibile regolare la deformabilità di un fissatore esterno variando la distanza tra le aste che compongono il telaio e l'asse dell'osso da trattare, il diametro delle viti ossee, la loro disposizione e numero o la loro distanza reciproca.

La rigidità del sistema deve, quindi, consentire la generazione di movimenti interframmentari in corrispondenza della frattura, che si devono manifestare durante l'attività di carico del paziente [37]. Per un esito positivo del trattamento, è necessario che questi movimenti siano limitati perché se eccessivi si potrebbe verificare un ritardo nel consolidamento della guarigione, rischio di disallineamento, insorgenza di infezioni o pseudoartrosi; mentre se limitati si potrebbe verificare il riassorbimento osseo, ovvero una perdita di massa ossea. [fig.13]

Dall'analisi degli articoli disponibili in letteratura scientifica è stato possibile definire i range di movimenti interframmentari (IFM in Tab. 1) consigliati al fine di non generare complicazioni:

Tabella 1: range movimenti interframmentari [37] [43] [44] [45] [46]

	IFM In Vivo [mm]	IFM Simulazioni FEM o In Vitro [mm]
Femore	/	0,48
Tibia	1,4 → 0,1	0,11 - 1,93

La valutazione di questi intervalli di valori è tutt'oggi oggetto di studio.

In generale, i telai dovrebbero inizialmente essere molto stabili. Ciò aiuterà con la guarigione della frattura e consentirà un carico precoce. Con il progredire della guarigione, i telai possono essere gradualmente dinamizzati. Durante questa fase viene aggiunto gradualmente un carico crescente nel sito dell'osteogenesi. Non esiste ancora oggi una tecnica univoca di

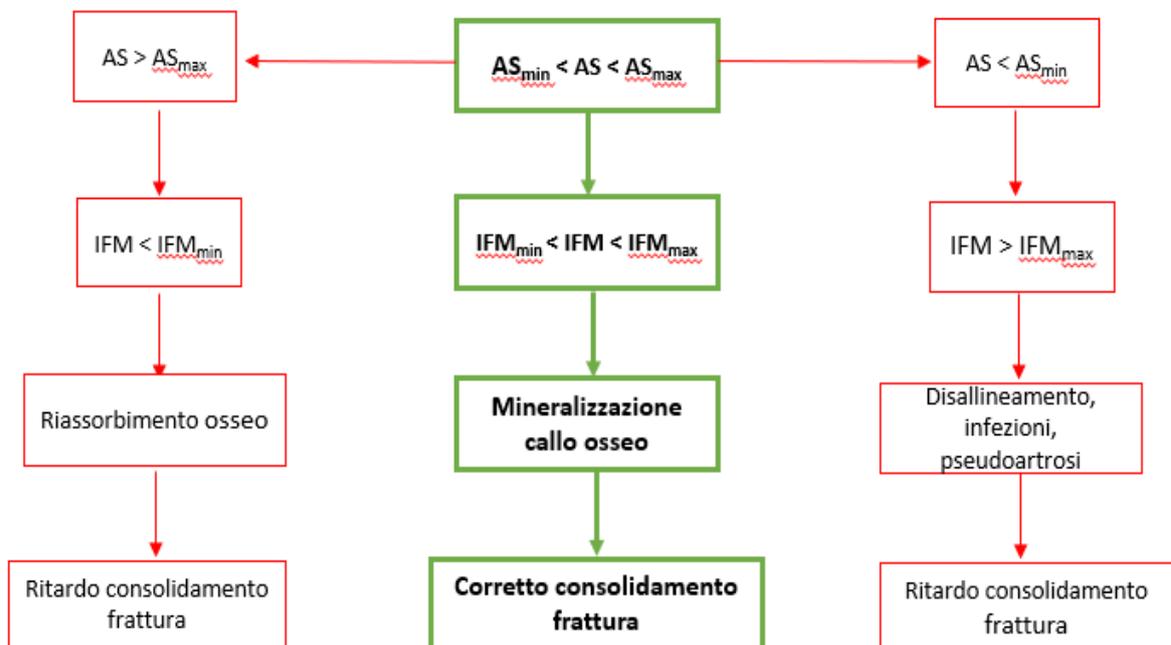


Figura 13: relazione rigidità assiale e movimenti interframmentari

dinamizzazione del fissatore unilaterale ma può essere realizzata aumentando la distanza del telaio dall'osso o rimuovendo alcune viti ossee.

Sono ancora oggetto di studio i metodi per la definizione dei tempi di rimozione del dispositivo di fissazione esterna. Il metodo più utilizzato per quantificare il consolidamento del rigenerato è l'indagine radiografica, che fornisce solo informazioni quantitative non direttamente correlate alle proprietà meccaniche dell'osso. È prassi comune mantenere le viti ossee in posizione per qualche giorno anche a seguito della rimozione del dispositivo per poter riposizionare il fissatore in caso di necessità.

2. Dispositivo Rekrea – Citieffe srl

2.1 Descrizione del sistema

Rekrea è un dispositivo di fissazione esterna monolaterale ideato e realizzato dall'azienda Citieffe srl, per il trattamento degli arti superiori e inferiori. Il sistema è disponibile nella versione Standard e Small, quest'ultima dedicata a trattamenti pediatrici ed ossa di dimensioni ridotte.

Gli elementi principali del sistema Rekrea sono:

- Corpo fissatore monolaterale;
- Morsetti per viti ossee;
- Strumentario dedicato per viti ossee e fili di Kirschner. ϵ_{\min} ϵ_{\max}

2.1.1 Corpo fissatore

Il corpo fissatore monolaterale è costituito da tre barre radiotrasparenti di cui una ha la funzione di trasporto dei morsetti per la compressione/distrazione. Questo meccanismo di trasporto integrato nel corpo fissatore permette il movimento individuale di ciascun morsetto senza l'aggiunta di ulteriori dispositivi. Due di esse sono realizzate in carbonio mentre la barra filettata è creata in Ketron CA30 PEEK. Quest'ultimo viene estruso dalla resina di polietereeterchetone (PEEK) ed è un materiale termoplastico. [28]

Il corpo fissatore è disponibile in differenti lunghezze e tipologie per permettere una maggior versatilità e precisione in base alle caratteristiche del paziente trattato. Le tre versioni disponibili sono:

- Corpo fissatore Rekrea Standard [fig.14]



Figura 14: corpo fissatore Rekrea [24]

- Corpo fissatore Rekrea Standard Bifocale [fig.15]: la barra filettata è divisa in due parti uguali che risultano in grado di ruotare indipendentemente tra loro.



Figura 15: corpo fissatore Rekrea Bifocale [24]

- Corpo fissatore Rekrea Small [fig.16]



Figura 16: corpo fissatore Rekrea Small [24]

2.1.2 Morsetti mobili

I morsetti mobili [fig.17] per viti ossee realizzati in lega di alluminio (Ergal) consentono vari tipi di configurazione e movimenti a seconda delle necessità di trattamento. Si distinguono in:



- Morsetto Retto;
- Morsetto Standard;
- Morsetto Traslante;
- Morsetto Swiveling.

Figura 17: morsetti mobili [24]

I morsetti presentati sono tutti disponibili anche nella versione Small utilizzabili esclusivamente con corpo fissatore Rekrea Small.

2.1.3 Viti ossee

Le viti ossee [fig. 18] sono elementi cardine del dispositivo di fissazione esterna, in quanto sono responsabili della trasmissione delle forze tra l'osso ed il telaio esterno tramite i morsetti. Pertanto, il dispositivo deve essere configurato in modo da rispondere opportunamente alle sollecitazioni imposte

durante il trattamento. Il dispositivo Rekrea utilizza delle viti ossee a doppio diametro auto-perforanti e auto-filettanti. Il profilo a doppio diametro è uno degli elementi che contribuisce a garantire la stabilità del sistema. [24]

Sono realizzate in acciaio 316L, materiale amagnetico, cioè non subisce l'influenza di campi magnetici, lavorabile e che presenta un alto modulo elastico ed elevate proprietà meccaniche a compressione.



Figura 18: vite ossea [24]

Per pazienti che presentano reazioni infiammatorie o allergiche possono essere utilizzate viti ossee Nichel free.

Inoltre, sono disponibili viti ossee con rivestimento in idrossiapatite, il

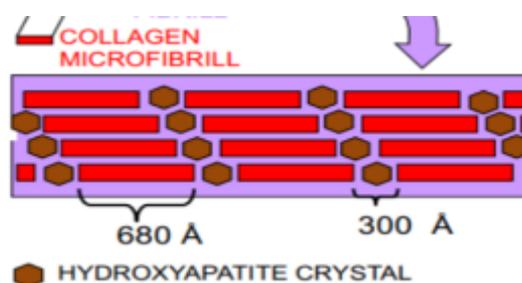


Figura 19: struttura tessuto osseo

principale elemento inorganico presente nella matrice extracellulare che si trova nelle ossa e si compone di apatite di calcio e fosforo. È un cristallo minerale che si dispone nel tessuto osseo tra una microfibrilla [fig.19] e l'altra in percentuali diverse a seconda delle proprietà meccaniche specifiche dell'osso considerato. Il rivestimento della vite migliora la produzione di tessuto osseo e favorisce l'integrazione, grazie alla sua elevata biocompatibilità, in situazioni in cui le viti rimangono in sito per periodi di tempo prolungati.

3. Applicazioni relative a casi clinici particolari

Per il presente elaborato sono state considerate applicazioni del fissatore Rekrea dedicate a due contesti clinici di seguito riportati.

3.1 Acondroplasia

L'acondroplasia è una malattia genetica ereditaria caratterizzata da uno sviluppo anomalo dello scheletro [fig.20]. Si manifesta con bassa statura, arti sproporzionatamente brevi, capo voluminoso, tronco di dimensioni normali e mani a tridente.



Figura 20: paziente acondroplastico [41]

L'acondroplasia è causata da una mutazione del gene FGFR3. Normalmente questo gene è responsabile della creazione dei fibroblasti, importanti cellule del tessuto connettivo che hanno il ruolo di creare la matrice del tessuto stesso e di fornire supporto agli altri tessuti. In presenza di tale malattia invece, il gene esprime livelli molto elevati del recettore 3 del fattore di crescita dei fibroblasti, il quale agisce in modo da bloccarne lo sviluppo delle ossa, specialmente di quelle lunghe come braccia e gambe. [30]

In questi casi i tessuti molli che circondano gli arti si sviluppano in condizioni fisiologiche, a differenza delle ossa notevolmente ridotte pertanto, è possibile considerare questi pazienti non con discrepanza congenita ma come pazienti con differenze nella lunghezza degli arti acquisite. Di conseguenza, le forze registrate durante la distrazione risulteranno inferiori rispetto ad un trattamento di allungamento osseo.

Inoltre, a causa dello sviluppo e accumulo di tessuti molli attorno ad ossa fisiologicamente ridotte in lunghezza, questi pazienti necessitano di una marcata distanza morsetto – prima corticale dell’osso trattato. Questo causerà una diminuzione della rigidità del costrutto a seguito dell’aumento del braccio, corrispondente alla distanza morsetto – prima corticale.

3.2 Trattamento di allungamento di tibia

Il successo dell’allungamento tibiale tramite fissazione esterna unilaterale dipende in particolar modo da una attenta valutazione dei fattori implicati nel trattamento. È noto come in seguito ai trattamenti di allungamento tibiale insorgano problemi e/o complicazioni.

È importante selezionare aree sicure per l’inserimento di strumentazione percutanea al fine di non intaccare nervi o vasi sanguigni e danneggiare così la struttura neuro vascolare limitrofa all’osso da trattare [12].

Uno dei fattori principali causa dell’insorgenza di complicazioni durante il trattamento di allungamento osseo tibiale è l’elevata quantità di tessuti molli presenti nella zona posteriore nel piano sagittale. Le forze di resistenza che essi generano durante la fase di distrazione portano a deformazione del telaio del dispositivo. Inoltre, questa complicazione può portare ad una flessione delle viti ossee tale da generare considerevoli deformità in valgo dell’arto. A causa di tale caratteristica della tibia, è consigliato l’inserimento della tibia sul piano anteromediale dove la quantità di tessuti molli è minima.

Tali informazioni, sono state riportate dal Dottor Silvio Boero, responsabile – UOC ortopedia e traumatologia presso l’istituto ortopedico Gaslini di Genova, durante un incontro svolto nella medesima città che, oltre a darmi la possibilità

di presentare il lavoro svolto, ha reso possibile lo svolgimento di domande per ricevere chiarimenti sui punti più critici del trattamento di allungamento osseo.

4. Obbiettivi della tesi

È stato definito come fattori diversi influiscono sulla qualità del risultato del trattamento di allungamento degli arti ed i produttori di dispositivi, in stretta collaborazione con il contesto medico-scientifico, sono alla continua ricerca di soluzioni che forniscano la soluzione migliore per il corretto esito del trattamento.

È necessario ribadire quindi quanto sia fondamentale la stabilità di un dispositivo di fissazione esterna monolaterale per il successo di un trattamento di allungamento osseo. In generale, un chirurgo fa affidamento alla sua esperienza personale per definire la configurazione migliore del dispositivo da utilizzare poiché non disponibili delle linee guida che tengano conto di tutte le variabili del trattamento.

L'azienda Citieffe srl è una realtà che ha cominciato a produrre strumenti chirurgici su commissione del vicino Istituto Ortopedico Rizzoli. È un'azienda che sviluppa, produce e commercializza dispositivi medici per la traumatologia ortopedica, in particolare dispositivi impiantabili di fissazione interna ed esterna [25].

Anch'essa è impegnata attivamente nella ricerca della migliore configurazione di utilizzo del suo dispositivo di fissazione esterna Rekrea in base alle specifiche del paziente, tramite collaborazioni con gli utilizzatori finali del dispositivo.

In questo contesto ho partecipato con il mio tirocinio curriculare al fine di indagare il comportamento meccanico dei morsetti impiegati in due contesti clinici particolari:

- I pazienti acondroplasici
- Il trattamento di allungamento di tibia

Considerando le caratteristiche di entrambi i trattamenti, sono state pianificate e svolte diverse prove meccaniche.

È stato esaminato il comportamento del morsetto Standard e del morsetto Small con lo scopo di consigliare la migliore configurazione tra quelle testate per i pazienti acondroplasici. Inoltre, è stato caratterizzato il comportamento meccanico di un'innovativa configurazione chiamata Tandem e del morsetto

Sandwich con l'intento di suggerire la più adeguata configurazione tra quelle testate nel caso di trattamento di allungamento di tibia.

MATERIALI E METODI

Per perseguire gli obiettivi della presente tesi sono stati effettuati dei test meccanici come descritto di seguito.

5. Laboratorio di Test & Validazione – Citieffe srl

Ertacetal C (POM – C) è il materiale utilizzato durante le prove meccaniche per simulare l'analogo osseo. A partire da una barra (Diam. 30 mm) dello stesso materiale sono stati realizzati i fori per l'inserimento delle viti ossee a distanze adeguate in modo da poter realizzare tutte le configurazioni testate.

Inoltre, la scelta dell'utilizzo di tale materiale ha consentito di comparare i risultati della presente tesi con le caratterizzazioni di verifica del dispositivo Rekrea effettuate in fase di sviluppo e sottomissione dall'azienda secondo la normativa ASTM F1541 – A.2 o A.4. Anche i test svolti nel presente elaborato sono stati eseguiti seguendo tale Standard.

Per lo svolgimento delle prove meccaniche è stata utilizzata una macchina di prova MTS 858 Mini Bionix II [fig.21], equipaggiata con cella di carico assiale ± 15 kN e torsionale da ± 150 Nm (scadenza taratura 01/2023).



Figura 21: macchina di prova MTS 858 Mini Bionix II [27]

Le prove meccaniche di sollecitazione ciclica non distruttiva sono state eseguite imponendo un carico compressivo sinusoidale oscillante tra 20 N e 200 N. La frequenza di sollecitazione risulta pari a 0,1 Hz per cinque cicli totali per le configurazioni Tandem e Sandwich (vedi di seguito 6.2 **Caso** trattamento di tibia) mentre tre cicli per le configurazioni ad un singolo morsetto.

Nei test svolti sui singoli morsetti è stato impiegato uno staffaggio [fig.22] rigido dei morsetti al centro della cella di carico realizzato per mezzo di piastre

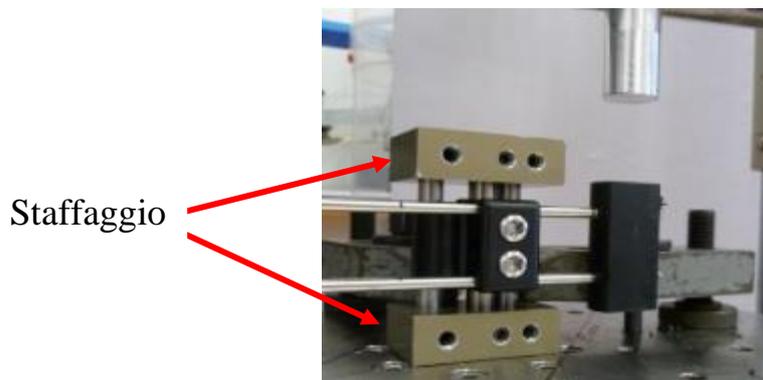


Figura 22: Staffaggio configurazione test singolo morsetto Standard

e barre che simulano rispettivamente il fine barra e le barre del telaio, realizzate entrambe in acciaio AISI 303.

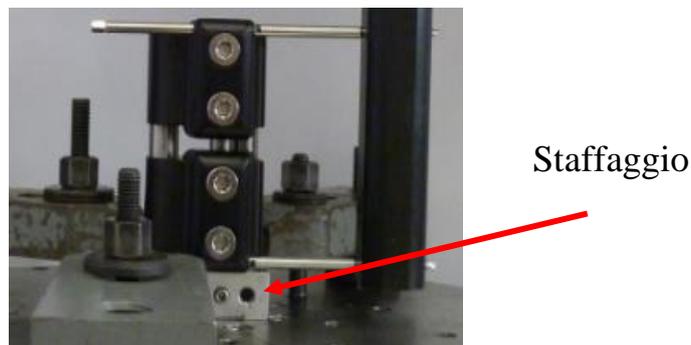


Figura 23: Staffaggio configurazione Tandem e Sandwich

Nei test svolti per le configurazioni Tandem e Sandwich non è stata inserita la placca di AISI 303 superiore ma solo quella inferiore [fig.23], a causa della minore lunghezza disponibile sugli assi di acciaio che fungono da telaio.

Prima di iniziare le prove meccaniche, è stato imposto come valore di Offset della corsa dell'attuatore la posizione in cui vi si verifica il contatto fra il punzone di carico e l'analogo osseo.

Tramite l'utilizzo del software Matlab (ver. 2015b, MathWorks), è stata svolta l'analisi dei dati registrati durante le prove meccaniche. I grafici forza spostamento relativi ad ogni prova presentano cinque curve di sollecitazione delle quali l'ultima rappresenta il comportamento a regime del costruito grazie all'assestamento del sistema dovuto alla riduzione dei giochi presenti (serraggio accoppiamenti dei diversi elementi). In particolare, tale curva è stata considerata per misurare la rigidità a regime del costruito. Successivamente, è stata calcolata attraverso regressione lineare, la retta che meglio approssima l'ultima curva selezionata. Da questa si è ricavata poi la pendenza nonché rigidità del costruito testato.

6. Pianificazione prove meccaniche

6.1 Caso paziente acondroplastico

Durante la fase di pianificazione delle prove meccaniche sono state considerate equazioni disponibili in letteratura che approssimano il comportamento dei morsetti per fissazione esterna [38].

Nello specifico, è stata considerata la formula [fig.24] che definisce la rigidità delle viti ossee sottoposte a compressione assiale vincolate al medesimo moncone osseo tramite l'utilizzo di un solo morsetto:

E = modulo di Young delle viti ossee

d = diametro delle viti ossee

D = distanza dall'asse dell'osso

DP = distanza dall'asse del gruppo di viti ossee

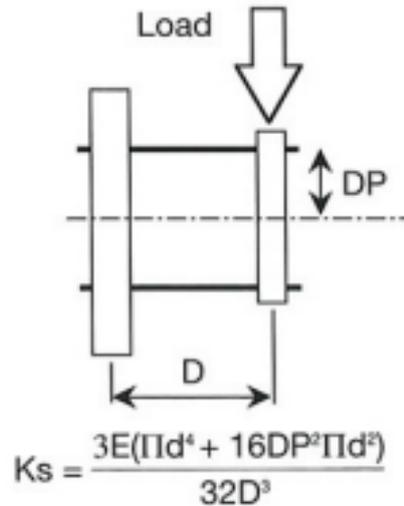


Figura 24: formula costante di rigidità delle viti ossee [38]

Dalla formula è possibile dedurre che l'aumento della distanza D dall'asse dell'osso provoca una decrescita cubica della rigidità Ks mentre raddoppiando la distanza tra i perni si ottiene un telaio quattro volte più rigido. In più anche l'aumento del diametro delle viti ossee, come già definito, provoca un aumento della rigidità del costruito.

Durante la fase di realizzazione delle prove meccaniche, sono stati valutati dei costrutti testati meccanicamente che comprendevano il morsetto connesso all'analogo osseo attraverso due viti disposte rispettivamente nel primo e quarto foro per il morsetto Standard e nel primo e terzo foro per il morsetto Small. [fig.25]

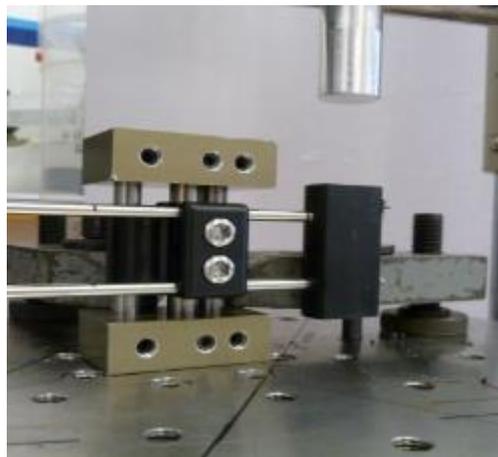


Figura 25: configurazione singolo morsetto Standard

Per ogni configurazione sono state svolte tre ripetizioni sullo stesso provino per valutare la ripetibilità dei risultati. In particolare, questo fattore valuta il grado di concordanza tra una serie di misure di uno stesso misurando, quando le singole misurazioni sono effettuate lasciando immutate le condizioni di misura. [47]

Le diverse configurazioni testate sono presentate nella seguente tabella 2:

Tabella 2: Configurazioni singoli morsetti Standard e Small testate meccanicamente

D [mm]	50		25	
Diametro [mm]	5	6	5	6
Morsetto Standard	rigidezza assiale delle configurazioni [N/mm]			
Morsetto Small				

6.2 Caso trattamento di tibia

Una delle complicazioni presenti nel trattamento di tibia è la deformazione che il telaio subisce a causa delle elevate forze di resistenza generate dall'accumulo di tessuti molli presenti nella zona posteriore alla tibia. Considerando questa problematica, è stata analizzata una particolare configurazione del dispositivo denominata Tandem. [fig.26]

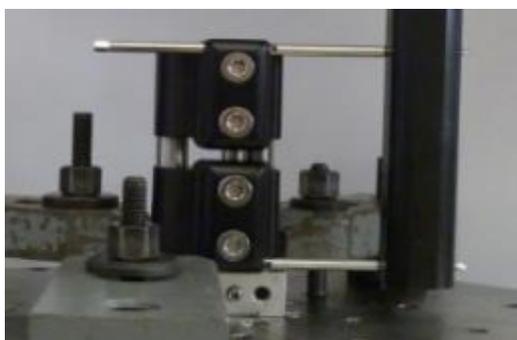


Figura 26: configurazione Tandem standard A

Questa rispetto alla classica configurazione si differenzia in quanto presenta uno dei due segmenti ossei collegato, attraverso le viti ossee, a due morsetti disposti a pochi millimetri di distanza sul telaio del fissatore. Questa nuova configurazione permette una maggiore variabilità nel posizionamento delle viti ossee, ma in particolare consente di aumentare la distanza DP definita nel paragrafo 6.1 tra le viti rispetto all'utilizzo di un singolo morsetto.

L'applicazione della configurazione Tandem è resa possibile grazie alla caratteristica peculiare del Rekrea, il quale tramite la vite senza fine nel telaio del dispositivo permette in contemporanea il movimento di entrambi i morsetti adiacenti.

Così come riportato in [13] la distribuzione delle viti ossee ha effetto sulla rigidità assiale del fissatore. I risultati mostrano che distribuendo le viti per l'intera lunghezza del moncone osseo, si ottiene una maggiore stabilità rispetto all'impianto ravvicinato delle viti. Inoltre, l'inserimento delle viti in prossimità del sito di frattura conferisce una maggiore stabilità rispetto all'inserimento delle viti lontane dal sito di frattura. In [13] viene riportato come le viti prossime alla frattura hanno un ruolo importante per la riuscita del trattamento, in quanto la distanza tra la posizione di tali viti ed il sito di frattura costituisce il raggio dell'arco di movimento del frammento. Ne consegue che quanto più piccolo è il raggio, tanto più piccolo sarà lo spostamento relativo tra i monconi ossei [13].

Per verificare che questa configurazione apportasse effettivamente un aumento della rigidità del costruito sono state svolte delle prove meccaniche di compressione ciclica. Al fine di garantire la ripetibilità dei risultati ottenuti sono state svolte cinque prove per ogni configurazione. Tutti i test svolti presentavano una distanza D pari a 50 mm.

In particolare, sono state riportate di seguito le configurazioni testate meccanicamente:

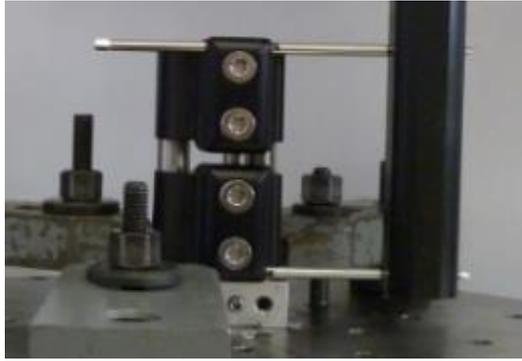


Figura 27: Tandem Standard A

- Configurazione Tandem Standard A [fig.27]: due morsetti standard e due viti poste nel primo foro del morsetto prossimale e nel quarto foro del morsetto distale.

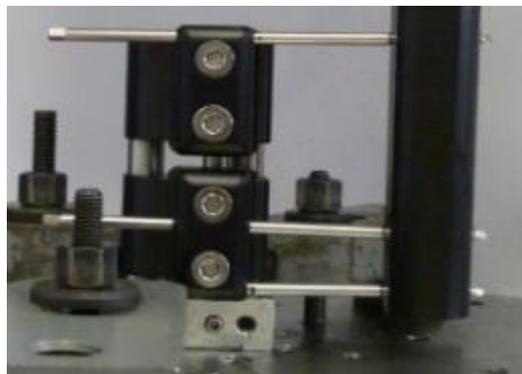


Figura 28: Tandem Standard C

- Configurazione Tandem Standard C [fig.28]: due morsetti standard e tre viti poste una nel primo foro del morsetto prossimale, la seconda e la terza rispettivamente nel secondo e quarto foro del morsetto distale.

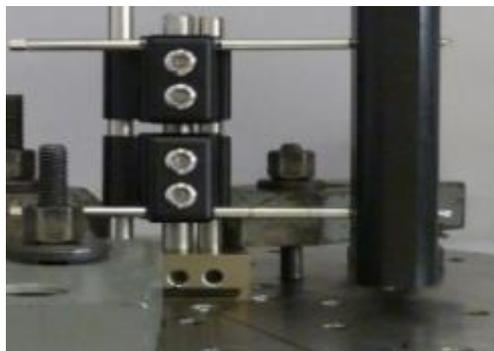


Figura 29: Tandem Small D

- Configurazione Tandem Small D [fig.29]: due morsetti small distanti 5 mm e due viti poste una nel primo foro del morsetto prossimale e la seconda nel terzo foro del morsetto distale.

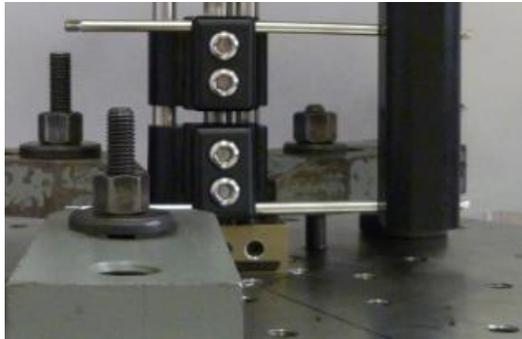


Figura 30: Tandem Small G

- Configurazione Tandem Small G [fig.30]: due morsetti small distanti 5 mm e due viti poste rispettivamente nel primo foro del morsetto prossimale e nel terzo foro del morsetto distale. In questa configurazione è stato lasciato uno spazio minore, pari a 2,5 cm tra il perno del morsetto distale e l'estremità distale dell'analogo osseo, rispetto alla configurazione D.

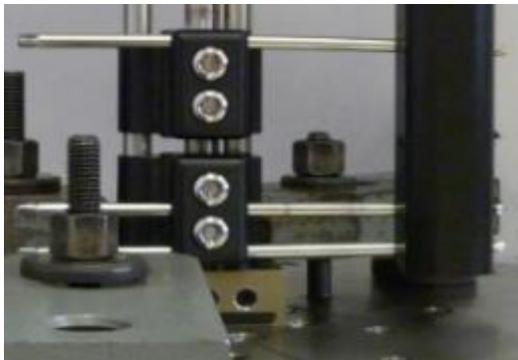


Figura 31: Tandem Small I



Figura 32: Tandem Small I_bis

- Configurazione Tandem Small I [fig.31]: due morsetti small distanti 5 mm e tre viti disposte rispettivamente nel primo foro del morsetto prossimale, nel secondo e terzo foro del morsetto distale. In questa configurazione è stato lasciato uno spazio minore, pari a 2,5 cm tra il perno posto nel terzo foro del morsetto distale e l'estremità distale dell'analogo osseo, rispetto alla configurazione F.
- Configurazione Tandem Small I_bis [fig.32]: oltre alle viti poste come nella configurazione I è presente una spina rispettivamente inserita nel

secondo foro del morsetto prossimale. In questa configurazione è stato lasciato uno spazio minore, pari a 2,5 cm tra il perno posto nel terzo foro del morsetto distale e l'estremità distale dell'analogo osseo, rispetto alla configurazione F_bis.

Altre prove meccaniche di compressione ciclica sono state svolte attraverso l'utilizzo del dispositivo Sandwich, ideato e realizzato dall'azienda Citieffe. Il morsetto Sandwich [fig.33] permette, così come la configurazione Tandem, di aumentare la distanza tra le viti ossee di un segmento lungo, incrementando la stabilità del sistema. [25]



Figura 33: morsetto Sandwich [25]

Attraverso l'utilizzo di questo morsetto abbiamo testato diverse configurazioni, tra cui quella riportata di seguito:



Figura 34: Sandwich A

- Configurazione Sandwich A [fig.34]: morsetto Sandwich e due viti poste nel primo e nell'ottavo foro.

Per completezza di trattazione sono state riportate di seguito alcune delle configurazioni testate con viti ossee da 6 mm di diametro:

- Tandem Standard C
- Tandem Standard C_bis
- Sandwich C
- Tandem Small I
- Tandem Small I_bis

6.3 Analisi statistica dei dati ottenuti dalle prove meccaniche

È stato svolto il confronto dei dati ottenuti dalle prove meccaniche attraverso test statistici.

Per prima cosa è stata verificata la normalità delle distribuzioni. Una tra le più comuni distribuzioni di probabilità continue è la densità di probabilità normale [fig.35], anche detta distribuzione normale o distribuzione di Gauss. In statistica, la distribuzione normale è importante per diversi motivi fondamentali, tra cui il fatto che diversi fenomeni continui seguono, almeno approssimativamente, una distribuzione normale. In più, la distribuzione di Gauss può essere utilizzata per approssimare numerose distribuzioni di probabilità discrete. [17]

Tale distribuzione ha una forma a campana come riportato in Fig. 35 :

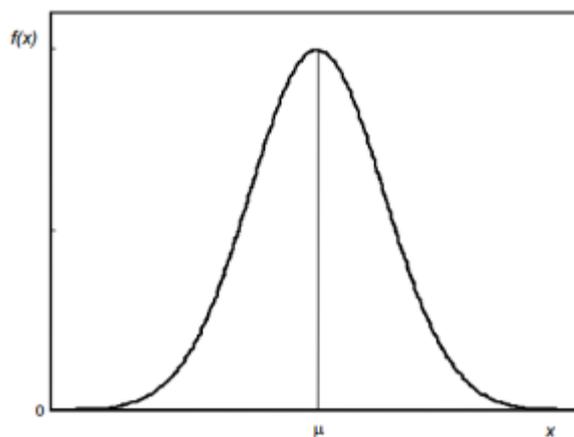


Figura 35: distribuzione normale [17]

L'analisi della normalità delle distribuzioni è stata svolta attraverso il test Shapiro-Wilk.

Attraverso questo test viene eseguito il calcolo del p – value. Nei test di verifica d'ipotesi, il valore p permette di determinare se esiste o meno una differenza significativa tra una certa quantità ed il valore che viene ipotizzato. Il valore p è una misura della credibilità dell'ipotesi nulla H_0 , infatti, se p è piccolo significa che il valore osservato nel campione si discosta molto da quanto previsto dell'ipotesi nulla. Il valore di soglia α , che indica il livello di significatività del test, è stato fissato a 0,05. Una volta calcolato il p-value è possibile comportarsi come segue:

- se $p > \alpha$ allora accettiamo l'ipotesi nulla H_0 e rifiutiamo quella alternativa, quindi si suppone che i dati siano distribuiti normalmente.
- se $p < \alpha$ allora accettiamo l'ipotesi alternativa e rifiutiamo l'ipotesi nulla H_0 , quindi si suppone che i dati non siano distribuiti normalmente.

Successivamente, è stata verificata l'omoschedasticità dei dati tramite il test di Bartlett, ovvero se più campioni provengono da popolazioni con varianze uguali. Alcuni test statistici, come il T-test, richiedono che le varianze siano uguali tra i gruppi o i campioni [20]. La varianza è una variabile statistica che definisce la media dei quadrati degli scarti dei singoli valori della popolazione dalla loro media aritmetica [34].

Dopo aver verificato la normalità e l'omoschedasticità delle distribuzioni è stato svolto il T-test, test statistico utilizzato per confrontare le medie di due gruppi. Il T-test è un metodo parametrico e può essere utilizzato quando i campioni soddisfano le condizioni di normalità e uguale varianza. [21]

Attraverso la funzione TESTT di Microsoft Excel è stato svolto il test tra diverse configurazioni. Oltre a selezionare le due distribuzioni di dati tra cui si vuole svolgere il test, la funzione richiede di specificare la "coda" ed il "tipo" di test da applicare.

Il test a una coda si riferisce ad un test di ipotesi nulla H_0 in cui l'ipotesi alternativa è articolata in senso direzionale. In questo caso la regione critica, ovvero la regione del rifiuto, appare solo su un'estremità della distribuzione. Esso rappresenta che il parametro di test stimato è maggiore o minore del valore critico. Il test a una coda [fig.36] può essere:

- test a coda di sinistra: quando si ritiene che il parametro della popolazione sia inferiore a quello ipotizzato, il test di ipotesi effettuato è il test a coda di sinistra. [22]
- test a coda destra: quando il parametro della popolazione deve essere maggiore di quello presunto, il test statistico condotto è un test a coda destra. [22]

★ Rappresenta i valori critici

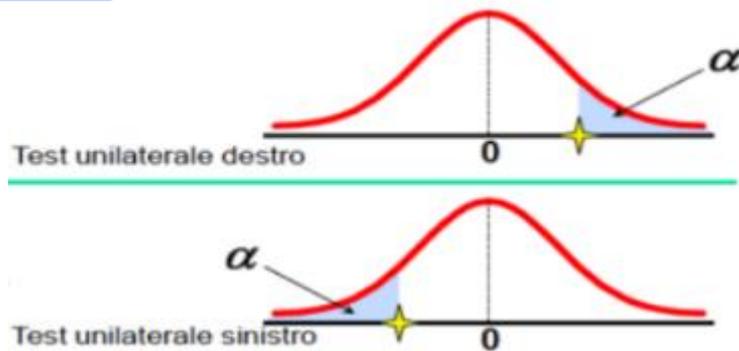


Figura 36: test unilaterale destro e sinistro [39]

Nel test a due code [fig.37], la regione di rigetto o area critica si trova su entrambe le estremità della distribuzione normale.

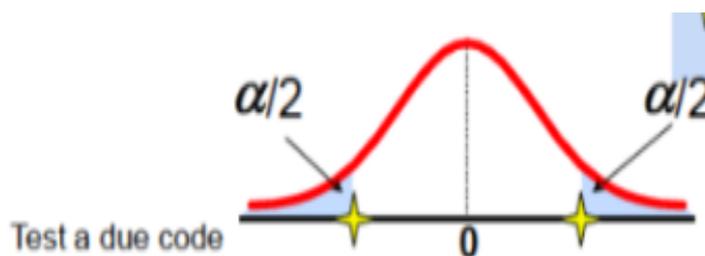


Figura 37: test t due code [40]

Determina se il campione testato rientra o meno in un certo intervallo di valori. Pertanto, un'ipotesi alternativa è accettata al posto dell'ipotesi nulla, se il valore calcolato cade in una delle due code della distribuzione di probabilità. [23].

α rappresenta il livello di significatività del test e viene fissato a 0,05.

Un'altra caratteristica che la funzione TTEST di Excel richiede di specificare è il “tipo” che si distingue in:

- t-test accoppiato
- t-test omoschedastico: viene utilizzato quando si ha varianza uguale di due campioni.
- t-test eteroschedastico: viene utilizzato quando si ha varianza disuguale di due campioni.

I t-test sono stati svolti a due code e di tipo omoschedastico.

RISULTATI e DISCUSSIONI

7. Risultati singoli morsetti Standard e Small – Caso Acondroplastico

Per valutare il comportamento dei singoli morsetti standard e small è stata inizialmente considerata la formula, presentata in 6.1, per il calcolo di K_s :

$$K_s = \frac{(\pi d^4 + 16DP^2 \pi d^2)}{32D^3}$$

Il valore del modulo elastico delle viti ossee è stato considerato uguale a 200 GPa essendo realizzate in acciaio AISI 316L. I risultati ottenuti sia per il morsetto Standard che per il morsetto Small sono riportati nella seguente Tabella 3:

Tabella 3: rigidezze teoriche [N/mm] singoli morsetti Standard e Small - formula K_s

D [mm]	50		25	
d [mm]	5	6	5	6
Standard (DP = 20,5 mm)	79,51	114,68	636,08	917,45
Small (DP = 15 mm)	42,71	61,68	341,65	493,47

Dall'analisi dei risultati ottenuti è possibile identificare come le rigidezze del costruito variano al variare dei parametri di configurazione:

Tabella 4: fattori moltiplicativi indici della variazione delle rigidezze, calcolata con formula K_s , dei singoli morsetti al variare dei parametri considerati

D [mm]	50		25	
d [mm]	5	6	5	6
Standard (DP = 20,5 mm)	0,54	1,44	8,00	11,54
Small (DP = 15 mm)				

In particolare, tramite la formula del K_s , è possibile notare come la rigidità del montaggio con singolo morsetto con diametro delle viti pari a 5 mm sia il 69,3% della rigidità con diametro delle viti di 6 mm a parità di montaggio, sia nel caso del morsetto Standard che del morsetto Small. Le viti di diametro maggiore, mostrando una maggiore resistenza alle forze di flessione, riducono le sollecitazioni all'interfaccia vite – osso, ma il limite all'aumento della dimensione della vite è fissato dal diametro dell'osso in cui essa è inserita.

La variazione da 50 mm a 25 mm della distanza D del morsetto dall'asse osseo genera un aumento della rigidità del costruito calcolata tramite la formula K_s di un fattore moltiplicativo pari a 8.

La rigidità del costruito calcolata tramite la formula K_s considerando le geometrie di un morsetto Small rispetto ad uno Standard diminuisce del 53,7%. Questa diminuzione dipende dalla riduzione del valore DP , ovvero della distanza dall'asse di ciascuna vite, da 20,5 mm a 15 mm.

I valori riportati in tab. [3] mostrano che distribuendo le viti per l'intera lunghezza del moncone osseo, si ottiene una maggiore stabilità del costruito creato.

Questo, come riportato in [13], è dovuto al fatto che la distanza tra la pin prossima al sito di frattura e la frattura stessa è minore e questo comporta un minore spostamento tra i monconi ossei.

Per verificare che i risultati sopra riportati corrispondessero al reale comportamento di questi dispositivi sono state svolte delle prove meccaniche dei morsetti. Nella tabella 5 sono riportati i risultati dei test:

Tabella 5: rigidezze [N/mm] prove meccaniche su singoli morsetti Standard e Small

D [mm]	Rigidezza assiale [N/mm]			
	50		25	
d [mm]	5	6	5	6
Media ± Dev Std Rigidezza Tandem Standard	210,0 ± 2,3	406,0 ± 12,2	643,4 ± 16,8	1061,4 ± 12,2
Media ± Dev Std Rigidezza Tandem Small	297,2 ± 2,1	478,9 ± 5,1	766,4 ± 9,0	917,9 ± 12,8

Anche in questo caso è possibile analizzare il variare della rigidezza del costruito al variare dei parametri di configurazione:

Tabella 6: fattori moltiplicativi indici della variazione della rigidezza, calcolata attraverso prove meccaniche, dei singoli morsetti al variare dei parametri considerati

D [mm]	Rigidezza assiale [N/mm]			
	50		25	
d [mm]	5	6	5	6
Standard		✘ 1,9	✘ 3,1	✘ 5,1
Small		✘ 1,6	✘ 2,6	✘ 3,1

8. Discussione risultati ottenuti prove singoli morsetti Standard e Small

Dai risultati ottenuti si può notare come, a differenza di quanto emerso dai valori ricavati attraverso la formula K_s , la rigidezza ottenuta dai test meccanici con il morsetto Small sia maggiore rispetto a quella ottenuta con le prove del morsetto Standard. Questa discordanza è attribuibile alla maggiore compattezza [fig.38-39] del morsetto Small rispetto a quello Standard, fattore del quale non viene tenuto conto nella formula K_s . Infatti, oltre ad avere dimensioni inferiori, il morsetto Small presenta una distanza minore tra il piano delle barre del frame ed il piano delle viti rispetto al morsetto Standard [Fig. 38 e 39].



Figura 38: Morsetto Small
[24]

$$S_{small} > S_{standard}$$



Figura 39: Morsetto Standard
[24]

La forza assiale agente sul moncone osseo risulta essere perpendicolare a questa distanza, per cui questo spessore corrisponde al braccio di tale forza, la quale genererà un momento flettente. Pertanto, maggiore è lo spessore maggiore sarà il momento flettente a cui è sottoposto il costruito a parità di carico.

Oltre ad avere una rigidezza maggiore, il morsetto Small permette di ridurre di alcuni mm la distanza tra la superficie periostale dell'analogo osseo e la superficie mediale del morsetto [fig.40] grazie alle sue caratteristiche strutturali definite in fase progettuale. Infatti, la placca del morsetto in cui sono presenti i fori nei quali si inseriscono le barre del telaio, è disallineata dalle placche in cui sono presenti i fori dove si inseriscono le viti ossee ma di una quantità minore rispetto al caso del morsetto Standard.

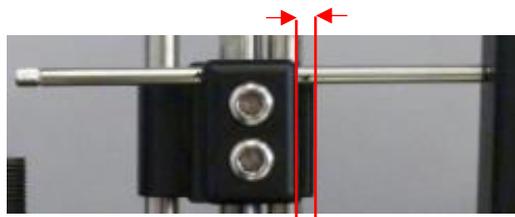


Figura 40: disallineamento placche morsetto

9. Risultati configurazioni Tandem e Sandwich

Dalle prove meccaniche svolte utilizzando le configurazioni Tandem e Sandwich si riportano i seguenti risultati:

Tabella 7: media rigidezze e deviazioni standard configurazioni Tandem Standard A, C e C_bis

d [mm]		Tandem Standard		
		A	C	C_bis
5	Media \pm Dev standard [N/mm]	236,9 \pm 1,6	346,6 \pm 3,0	355,8 \pm 2,1
6	Media \pm Dev standard [N/mm]		710,1 \pm 2,5	637,7 \pm 0,9

Tabella 8: media rigidezza e deviazione standard configurazioni Sandwich A e C

d [mm]		Sandwich	
		A	C
5	Media \pm Dev standard [N/mm]	240,9 \pm 3,1	378,8 \pm 2,2
6	Media \pm Dev standard [N/mm]		667,5 \pm 3,8

Tabella 9: media rigidezze e deviazioni standard configurazioni Tandem Small G, I e I_bis

d [mm]		Tandem Small		
		G	I	I_bis
5	Media ± Dev standard [N/mm]	306,3 ± 1,1	397,3 ± 1,1	384,1 ± 1,6
6	Media ± Dev standard [N/mm]		567,4 ± 2,2	655,1 ± 4,1

Dai risultati ottenuti attraverso le prove meccaniche è possibile notare come ci sia un aumento della rigidezza:

- del 32% passando dalla configurazione Tandem Standard A alla configurazione Tandem Standard C
- del 36% passando dalla configurazione Sandwich A alla configurazione Sandwich C
- del 23% passando dalla configurazione Tandem Small G alla configurazione Tandem Small I

9.1 Risultati analisi statistica dei dati ottenuti dalle prove meccaniche

Le distribuzioni di dati ottenute attraverso le prove meccaniche sono risultate normali e omoschedastiche.

Attraverso lo svolgimento del T-test è stato possibile dedurre che la rigidezza relativa alla configurazione Small D non sia significativamente diverso (p – value = 0,77) a quella della configurazione Sandwich A. Per cui, nel caso le dimensioni dell'osso da trattare siano ridotte in termini di lunghezza è possibile sfruttare la configurazione Small D, la quale presenta un interesse fra le due viti ossee di 74 mm rispetto ai 96 mm della configurazione Sandwich A, ottenendo pari rigidezza del costruito.

10. Discussione risultati prove Tandem e Sandwich

In prima analisi, sono state confrontate le medie delle rigidezze tra le configurazioni realizzate impiegando singoli morsetti e le configurazioni Tandem.

Il primo confronto è stato svolto tra la configurazione con un singolo morsetto Standard e la configurazione Tandem Standard A [fig.41].

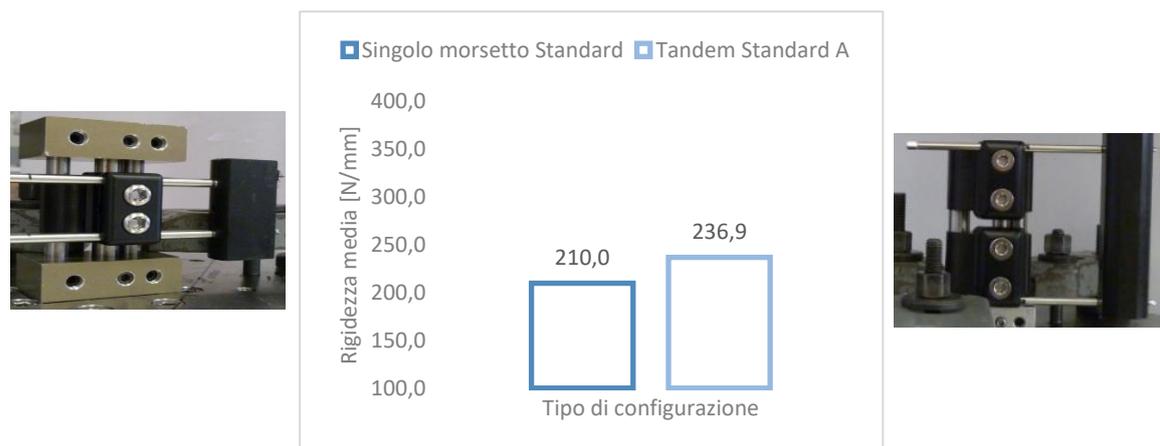


Figura 41: confronto dei valori delle rigidezze medie tra le configurazioni "Singolo morsetto Standard" e "Tandem Standard A"

È possibile evidenziare come ci sia un aumento del valore della rigidezza del costruito pari all'11% passando dalla configurazione ad un singolo morsetto alla configurazione Tandem considerata.

Il secondo confronto è stato svolto tra la configurazione ad un singolo morsetto Small e la configurazione Tandem Small G [fig.42].

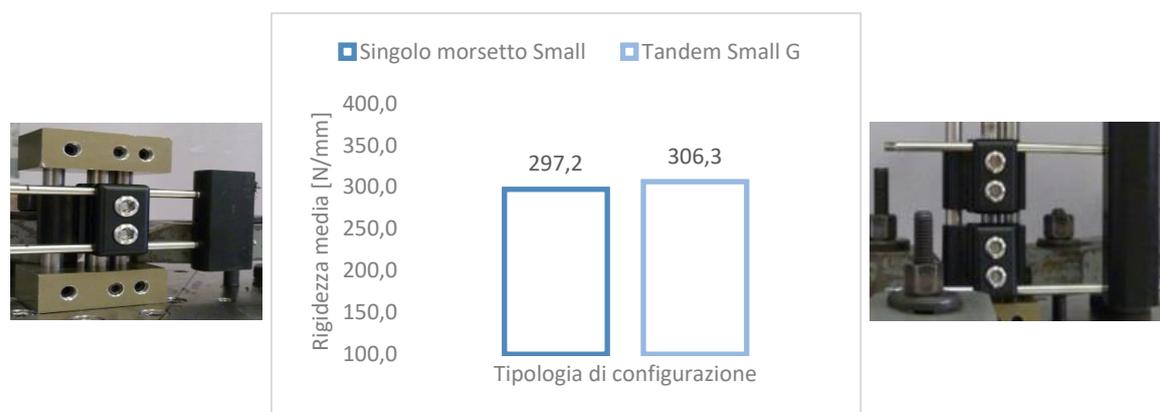


Figura 42: confronto dei valori delle rigidezze medie tra le configurazioni "Singolo morsetto Small" e "Tandem Small G"

Anche in questo caso abbiamo un aumento del valore medio della rigidità del costruito passando dalla configurazione ad un singolo morsetto Small alla configurazione Tandem Small G, pari al 3%.

La configurazione Tandem risulta, quindi, una valida alternativa alle configurazioni costituite dai singoli morsetti in quanto fornisce una maggiore rigidità assiale del costruito.

Successivamente, abbiamo confrontato altre configurazioni per identificare quale fosse la più conveniente in termini di rigidità del costruito. Nello specifico, abbiamo paragonato la configurazione Tandem Standard A con la configurazione Tandem Standard C [fig.43], le quali si differenziano principalmente per il numero di viti utilizzate.

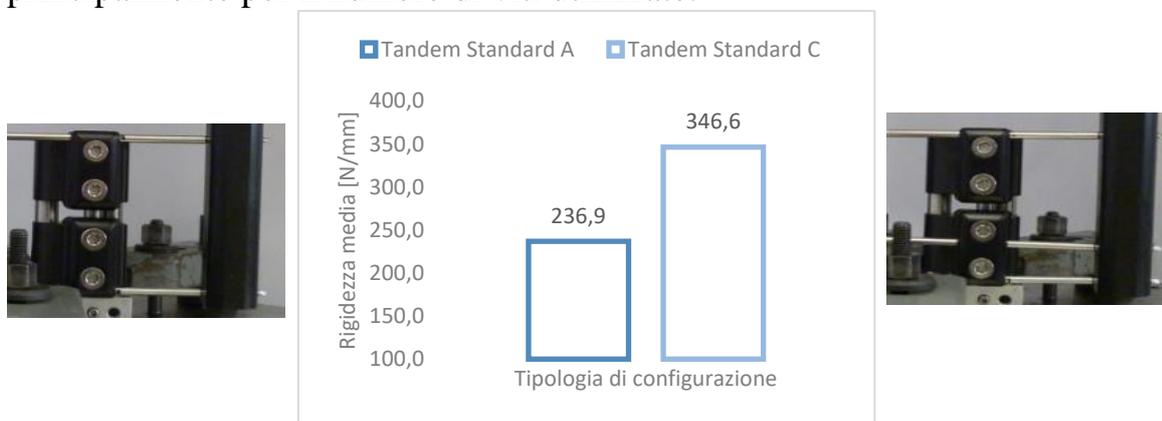


Figura 43: confronto dei valori delle rigidità medie tra le configurazioni "Tandem Standard A" e "Tandem Standard C"

Aumentando il numero delle viti ossee utilizzate da due a tre, si verifica un aumento della rigidità del costruito pari al 32%.

La stessa analisi è stata svolta tra le configurazioni Tandem Small G e tandem Small I [fig.44] per verificare se anche in questo caso un incremento del numero di viti ossee corrispondesse ad un accrescimento del valore della rigidità del dispositivo.

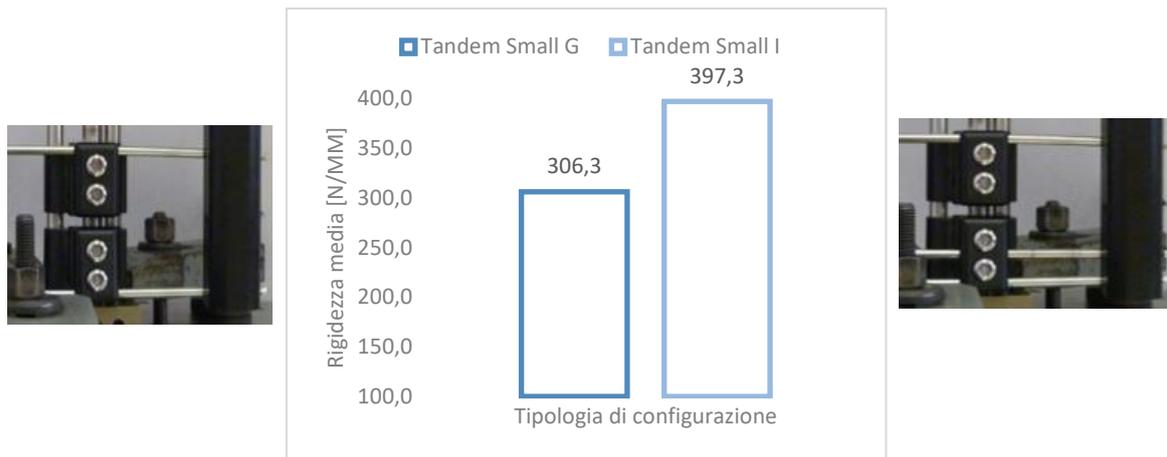


Figura 44: confronto dei valori delle rigidità medie tra le configurazioni "Tandem Small G" e "Tandem Small I"

Da questa analisi è possibile osservare che passando dalla configurazione Tandem small G alla configurazione Tandem Small I si verifica un aumento di rigidità del costruito pari al 23%.

Dalle precedenti valutazioni è possibile notare come le configurazioni più rigide siano quelle in cui sono stati utilizzati tre viti ossee. Questo risultato si trova in accordo con quanto viene suggerito in letteratura scientifica, come nell'articolo "Bone elongation using monolateral external fixation: a practical guide." [3] dove viene svolta un'analisi e descrizione degli aspetti teorici e pratici utili al chirurgo per lo svolgimento di un corretto allungamento osseo. Un ulteriore articolo che definisce vantaggioso l'utilizzo di tre viti ossee al fine di raggiungere una maggiore stabilità del costruito è lo studio "Stability with unilateral external fixation in the tibia", nel quale vengono descritti da un punto di vista meccanico i principi della fissazione esterna unilaterale. [16]

La configurazione Tandem Small C è in grado di conferire una maggiore rigidità rispetto alle altre configurazioni testate. Per questo motivo potrebbe essere una valida opzione nel caso di allungamento di tibia in cui sono necessari elevati valori di rigidità del costruito per far fronte alle grandi forze generate dai tessuti molli.

La configurazione Tandem risulta, quindi, un eccellente sostituto del morsetto Sandwich grazie al fatto che i valori medi di rigidezze registrate per le due configurazioni risultano differenti solo per piccole quantità. [fig.45]

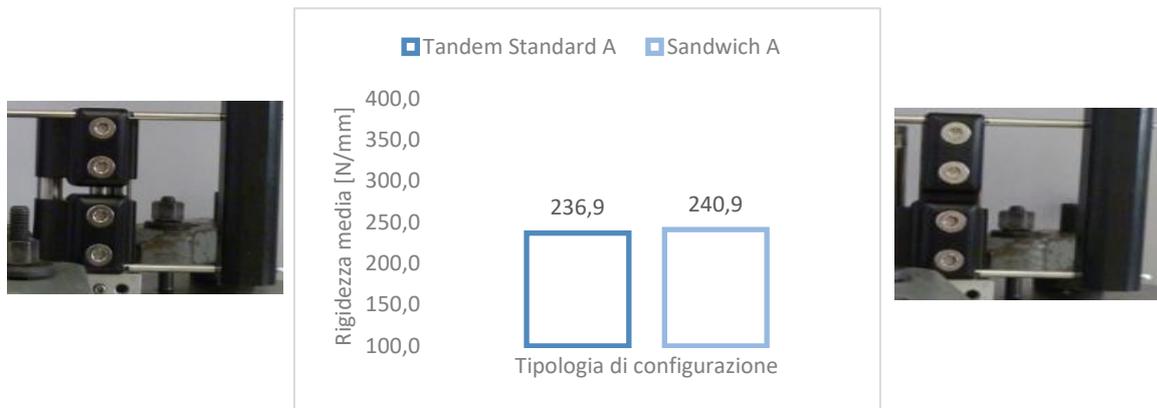


Figura 45: confronto dei valori delle rigidezze medie tra le configurazioni "Tandem Standard A" e "Sandwich A"

In particolare, abbiamo un lieve aumento della rigidezza del costruito passando dalla configurazione Tandem Standard A alla configurazione Sandwich A pari al 2%.

Considerando le prove svolte con le viti ossee di diametro di 6 mm, è possibile osservare come il valore medio della rigidezza diminuisca del 25% passando dalla configurazione Tandem Standard C alla configurazione Tandem Small I. [fig.46]

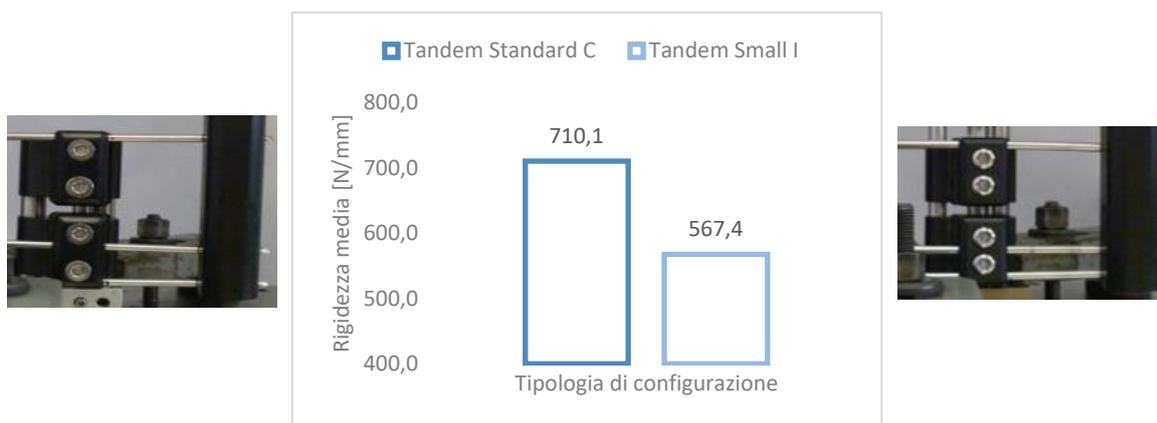


Figura 46: confronto dei valori delle rigidezze medie tra le configurazioni "Tandem Standard C" e "Tandem Small I"

Questo risultato è in opposizione con quanto ottenuto dai risultati delle medesime configurazioni con viti di diametro di 5 mm. È possibile presupporre che questo esito sia causato dall'elevato sbilanciamento di cui risente la placca superiore del morsetto, sia nel caso dello Small che per lo Standard, generato dall'utilizzo di pin di maggiore diametro. L'influenza di tale variabile sulla rigidezza del costruito è visibile anche dal confronto tra la configurazione Tandem Small I e Tandem Small I_bis. [fig.47]

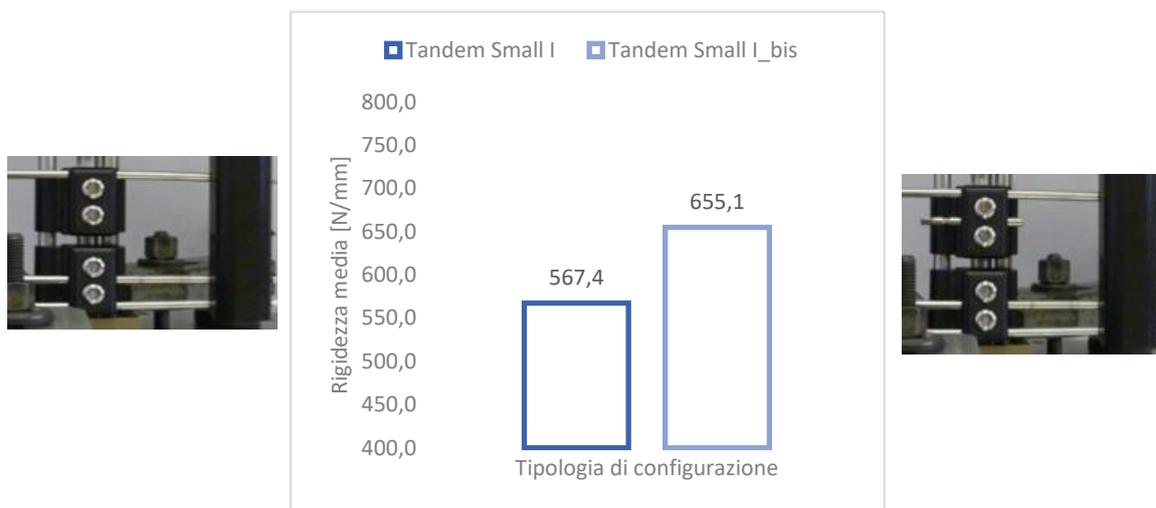


Figura 47: confronto dei valori delle rigidezze medie tra le configurazioni "Tandem Small I" e "Tandem Small I_bis"

In particolare, è possibile notare come in quest'ultima configurazione, in cui è stata utilizzata una spina che evita l'inclinazione della placca superiore del morsetto, la rigidezza aumenti del 13% rispetto alla configurazione Tandem Small I.

CONCLUSIONI

Il presente elaborato di tesi ha come obiettivo indagare le performance delle configurazioni dei morsetti in termini di rigidità assiale per pazienti acondroplasici e per il trattamento di allungamento di tibia.

Inizialmente è stata svolta una ricerca bibliografica, in modo da analizzare nel dettaglio le caratteristiche della fissazione esterna unilaterale ed in particolare dell'allungamento osseo, identificato come trattamento più oneroso in termini di entità dei carichi.

Il primo obiettivo, relativo ai pazienti acondroplasici, è stato esaminato tramite la caratterizzazione del comportamento meccanico del morsetto Standard e del morsetto Small attraverso dedicate prove meccaniche. Dall'analisi dei risultati ottenuti, si possono osservare ottime prestazioni per quanto riguarda il morsetto Small. In particolare, oltre ad avere un'elevata rigidità, questo morsetto risulta essere un buon candidato per il trattamento di un paziente acondroplasico in cui è necessaria una marcata distanza tra prima corticale e la superficie prossimale del morsetto a causa dell'accumulo dei tessuti molli. Il morsetto Small permette, grazie alle sue caratteristiche progettuali, di diminuire questa distanza rispetto al morsetto Standard rendendo le viti soggette ad un momento flettente minore e, quindi, aumentando la rigidità del costruito.

Il secondo obiettivo, relativo al trattamento di allungamento di tibia, è stato analizzato andando a caratterizzare il comportamento meccanico di un'innovativa configurazione denominata Tandem e del morsetto Sandwich. In particolare, è stato possibile verificare come la disposizione Tandem dei morsetti sia una valida alternativa all'utilizzo di un singolo morsetto e del morsetto Sandwich e come l'utilizzo di tre viti ossee conferisca una maggiore rigidità al sistema in accordo con quanto descritto in letteratura [3][16].

I risultati ottenuti in questo studio fanno riferimento a prove meccaniche in cui l'analogo osseo era costituito da Ertacetal C (POM C). In futuro, lo svolgimento di prove attraverso l'utilizzo di materiali caratterizzati da un comportamento analogo a quello del tessuto osseo potrebbe portare a risultati che meglio approssimano una condizione fisiologica. Inoltre, si dovrebbero

svolgere indagini meccaniche considerando test sul dispositivo Rekrea completo di frame e diversi morsetti e caratterizzarne il comportamento.

L'indagine descritta in questo studio è un buon punto di partenza, insieme alle analisi già svolte, per arrivare in futuro a suggerire le migliori configurazioni per il dispositivo di fissazione esterna Rekrea in base alle diverse specifiche relative ai pazienti da trattare.

BIBLIOGRAFIA

1. Fragomen, Austin T., and S. Robert Rozbruch. "The mechanics of external fixation." *HSS Journal*® 3.1 (2007): 13-29.
2. Kani, Kimia Khalatbari, Jack A. Porrino, and Felix S. Chew. "External fixators: looking beyond the hardware maze." *Skeletal Radiology* 49.3 (2020): 359-374.
3. Salcedo Cánovas, César. "Bone elongation using monolateral external fixation: a practical guide." *Strategies in Trauma and Limb Reconstruction* 10.3 (2015): 175-188.
4. Chen, Jan-Hung, et al. "Boning up on Wolff's Law: mechanical regulation of the cells that make and maintain bone." *Journal of biomechanics* 43.1 (2010): 108-118.
5. Teichtahl, Andrew J., et al. "Wolff's law in action: a mechanism for early knee osteoarthritis." *Arthritis research & therapy* 17.1 (2015): 1-9.
6. Bachmeier, A. T., et al. "Novel approach to estimate distraction forces in distraction osteogenesis and application in the human lower leg." *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 128 (2022): 105133.
7. Simpson, A. H. R. W., J. L. Cunningham, and J. Kenwright. "The forces which develop in the tissues during leg lengthening: a clinical study." *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume* 78.6 (1996): 979-983.
8. Lauterburg, Martin Th, G. Ulrich Exner, and Hilaire AC Jacob. "Forces involved in lower limb lengthening: an in vivo biomechanical study." *Journal of orthopaedic research* 24.9 (2006): 1815-1822.

9. Hosny, Gamal A. "Limb lengthening history, evolution, complications and current concepts." *Journal of Orthopaedics and Traumatology* 21.1 (2020): 1-8.
10. Emara, Khaled M., et al. "Effect of lengthening along the anatomical axis of the femur and its clinical impact." *World journal of orthopedics* 8.5 (2017): 431.
11. Coleman, SHERMAN S., and P. M. Stevens. "Tibial lengthening." *Clinical Orthopaedics and Related Research* 136 (1978): 92-104.
12. <https://surgeryreference.aofoundation.org/orthopedic-trauma/adult-trauma/tibial-shaft/approach/safe-zones-of-the-tibia-for-pin-insertion>
13. Oni, O. O. A., M. Capper, and C. Soutis. "A finite element analysis of the effect of pin distribution on the rigidity of a unilateral external fixation system." *Injury* 24.8 (1993): 525-527.
14. <https://bura.brunel.ac.uk/bitstream/2438/7669/1/FulltextThesis.pdf>
15. <https://www.humanitas.it/enciclopedia/anatomia/apparato-muscolo-scheletrico/ossa/ossa-lunghe/>
16. Giotakis, N., and B. Narayan. "Stability with unilateral external fixation in the tibia." *Strategies in trauma and limb reconstruction* 2.1 (2007): 13-20.
17. http://www.mat.unimi.it/users/zampieri/chimica/garetto_statistica.pdf
18. Sam S. Shapiro, Martin Bradbury Wilk (1965). "An analysis of variance test for normality (complete samples)", *Biometrika*, 52, 3 e 4, pagine 591-611
19. Bartlett, Maurice Stevenson. "Properties of sufficiency and statistical tests." *Proceedings of the Royal Society of London. Series A-Mathematical and Physical Sciences* 160.901 (1937): 268-282.
20. Kim, Tae Kyun. "T test as a parametric statistic." *Korean journal of anesthesiology* 68.6 (2015): 540-546.

21. <https://matematicaoltre.altervista.org/test-dipotese/>
22. <https://it.gadget-info.com/difference-between-one-tailed>
23. <https://www.medicalexpo.it/prod/tst-orthopedic-implants/product-70382-493692.html>
24. <https://www.citieffe.com/wp-content/uploads/2021/03/TC-001T-rev.9IT-rekrea-system-1.pdf>
25. <https://www.shakletonimplants.com/test/prove-statiche>
26. <https://www.capovani.com/iinfo.cfm?itemno=181448>
27. <https://it.misumi-ec.com/vona2/detail/221000579253/>
28. <https://www.mcam.com/eu-en/products/engineering-plastics/engineering-80-160-c/ertacetalracetrone/>
29. <https://www.nurse24.it/studenti/patologia/acondroplasia.html#:~:text=L'acondroplasia%20si%20trasmette%20con,un%20genitore%20anch'e sso%20affetto.>
30. <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/f/frattura-ossea#:~:text=La%20frattura%20%C3%A8%20un'interruzione,%C3%A8%20chiamata%20prima%20di%20frattura.>
31. <https://www.my-personaltrainer.it/fisiologia/massa-ossea.html#:~:text=La%20legge%20di%20Wolff%20afferma,quantit%C3%A0%20necessaria%20di%20tessuto%20osseo.>
32. <https://www.clinicacastelli.it/wiki-types/osso-corticale/>
33. https://it.wikipedia.org/wiki/Test_di_verifica_d%27ipotesi#:~:text=In%20statistica%2C%20i%20test%20di, smentita%20dai%20dati%20osservati%20sperimentalmente.
34. <https://www.treccani.it/vocabolario/varianza/>
35. <https://www.statology.org/bartletts-test-calculator/>

36. <https://www.treccani.it/enciclopedia/sublussazione#:~:text=sublussazione%20In%20medicina%2C%20la%20perdita,sintomatologia%20e%20il%20trattamento%20terapeutico.>
37. Paulino, Maria F., et al. "Evaluation of Bone Consolidation in External Fixation with an Electromechanical System." *Applied Sciences* 12.5 (2022): 2328.
38. Asche, Gernot, Wolfgang Roth, and Ludwig Schroeder. "The External Fixator."
39. <https://tecnoacciai.it/wp-content/uploads/2017/11/acciai-inossidabili-resistenti-alla-corrosione-AISI-303.pdf>
40. Blázquez-Carmona, Pablo, et al. "Real-time wireless platform for in vivo monitoring of bone regeneration." *Sensors* 20.16 (2020): 4591.
41. <https://it.depositphotos.com/stock-photos/nanismo.html>
42. Gardner, T. N., et al. "Force-displacement behaviour of biological tissue during distraction osteogenesis." *Medical engineering & physics* 20.9 (1998): 708-715.
43. Wehner, Tim, et al. "Influence of the fixation stability on the healing time—a numerical study of a patient-specific fracture healing process." *Clinical biomechanics* 25.6 (2010): 606-612.
44. Abd Aziz, Aishah Umairah, et al. "A finite element study: Finding the best configuration between unilateral, hybrid, and ilizarov in terms of biomechanical point of view." *Injury* 51.11 (2020): 2474-2478.
45. Martins Amaro, Ana, et al. "The effect of external fixator configurations on the dynamic compression load: an experimental and numerical study." *applied sciences* 10.1 (2019): 3.
46. Kenwright, J., et al. "Axial movement and tibial fractures. A controlled randomised trial of treatment." *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 73.4 (1991): 654-659.

47. <https://it.wikipedia.org/wiki/Ripetibilit%C3%A0#:~:text=La%20ripetibilit%C3%A0%20%C3%A8%20il%20grado,immutate%20le%20condizioni%20di%20misura>.

RINGRAZIAMENTI

Innanzitutto, vorrei ringraziare il personale dell'azienda Citieffe che mi ha ospitato e mi ha dato la possibilità di svolgere un'interessante esperienza di tirocinio curriculare. In particolare, ringrazio l'Ing. Fabiano Landi e il direttore tecnico Alan Dovesi per avermi seguito durante tutto il percorso di tirocinio e tesi, per la loro disponibilità, i loro consigli e per avermi resa partecipe delle attività svolte all'interno dell'azienda.

Inoltre, ringrazio il Prof. Luca Cristofolini per avermi dato la possibilità di svolgere questo lavoro e per avermi guidato nella stesura di tale elaborato.

Infine, ringrazio le persone che sono state al mio fianco durante questo percorso. Ringrazio di cuore la mia famiglia per il supporto che mi ha dato la forza di arrivare fino ad oggi, per la pazienza e l'affetto che mi hanno dimostrato in tutti questi anni stando al mio fianco, aiutandomi a raggiungere questo obiettivo. In più ringrazio i miei amici il cui aiuto e sostegno è stato fondamentale. Grazie per essere stati al mio fianco nei momenti difficili, grazie per i momenti di svago, per i momenti di sfogo, per i momenti felici e di festa: avete reso questa esperienza indimenticabile!