

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PAVIA
Facoltà di Ingegneria
Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica

APPLICAZIONI NON CORONARICHE
DELLO STENT:
STATO DELL'ARTE
E ANALISI COMPUTAZIONALE

Relatore: prof. Ferdinando AURICCHIO

Correlatore: ing. Lorenza PETRINI

Tesi di Laurea di:

Davide CURONE

Anno Accademico 2002-2003

Indice

Introduzione

Sezione I: applicazioni non coronariche dello stent

Introduzione: il sistema arterioso

- I.1 Anatomia delle arterie
- I.2 Patologie a carico dei vasi arteriosi
- I.3 Stents per patologie vascolari

Capitolo I: stents per l'arteria aorta

- 1.1 Struttura anatomica dell'aorta
- 1.2 Caratterizzazione meccanica
- 1.3 Patologie a carico dell'aorta
- 1.4 Stents per trattamento delle patologie a carico dell'aorta
- 1.5 Applicazioni e sviluppi futuri

Capitolo II: stents per altre applicazioni vascolari

- 2.1 Struttura anatomica dell'albero arterioso
- 2.2 Caratterizzazione meccanica
- 2.3 Patologie a carico delle arterie periferiche
- 2.4 Stents per applicazioni vascolari periferiche
- 2.5 Applicazioni e sviluppi futuri

Capitolo III: stents per trachea e bronchi

- 3.1 Struttura anatomica della trachea
- 3.2 Caratterizzazione meccanica
- 3.3 Patologie a carico della trachea
- 3.4 Stents per trattamento delle patologie tracheali
- 3.5 Applicazioni e sviluppi futuri

Capitolo IV: stent per esofago

- 4.1 Struttura anatomica dell'esofago
- 4.2 Caratterizzazione meccanica
- 4.3 Patologie a carico dell'esofago
- 4.4 Stents per trattamento delle patologie esofagee
- 4.5 Applicazioni e sviluppi futuri
- 4.6 Appendice: Stents per patologie di altri tratti dell'apparato digerente

Capitolo V: stents per dotti biliari

- 5.1 Struttura anatomica dei dotti biliari
- 5.2 Caratterizzazione meccanica
- 5.3 Patologie a carico dei dotti biliari
- 5.4 Stents per trattamento delle patologie dei dotti biliari
- 5.5 Applicazioni e sviluppi futuri

Capitolo VI: stents per uretere

- 6.1 Struttura anatomica degli ureteri
- 6.2 Caratterizzazione meccanica
- 6.3 Patologie a carico dell'uretere
- 6.4 Stents per trattamento delle patologie dell'uretere
- 6.5 Applicazioni e sviluppi futuri

Sezione II: analisi computazionale

Capitolo VII: il metodo agli elementi finiti

- 7.1 Introduzione
- 7.2 Il metodo agli elementi finiti
- 7.3 Fondamenti teorici
- 7.4 Appendice: calcolo della “weak form” nel caso uni-dimensionale

Capitolo VIII: simulazione del comportamento meccanico di uno “z-stent”

- 8.1 Lo strumento utilizzato: FEAP[®].
- 8.2 Simulazioni preliminari
- 8.3 Simulazione del comportamento meccanico di uno “z-stent”: confronto tra geometrie.

Bibliografia

Introduzione.

La pratica clinica che prevede l'applicazione di stents all'interno dei vasi coronarici, allo scopo di evitarne l'occlusione del lume e permettere la normale circolazione sanguigna, è ormai ampiamente consolidata, e un gran numero di studi ne ha provato la maggiore efficacia rispetto al tradizionale intervento chirurgico di angioplastica. Questo trattamento ha senza dubbio rivoluzionato, in pochi anni, il settore della chirurgia cardio-vascolare, tant'è che ogni anno vengono eseguiti al mondo migliaia di interventi di questo tipo, e che centinaia di studi hanno analizzato il fenomeno, contribuendo fortemente a migliorarne gli standard, dal punto di vista terapeutico e medico, ma anche da punto di vista ingegneristico: non va infatti dimenticato che la realizzazione di dispositivi per uso endo-vascolare comporta approfondite valutazioni meccaniche, chimiche e di compatibilità con i tessuti.

Con l'affermazione di questa procedura e con lo sviluppo di nuovi materiali e design, si è anche diffusa l'idea di poter applicare stents in altri organi per poter risolvere, o almeno offrire una soluzione palliativa, ad altre patologie precedentemente ritenute incurabili o trattabili solo chirurgicamente in modo invasivo e rischioso.

In particolare, si sono tentate applicazioni in ambito vascolare, testimoniate da studi condotti sulle lesioni dell'aorta e delle arterie periferiche, ma anche in ambito non vascolare, per ripristinare la funzionalità di tratti dell'apparato respiratorio, digerente ed urinario.

L'applicazione di stents in tessuti extra-vascolari è un settore di sviluppo avviato soltanto di recente, ma molto incoraggiante: è questo l'ambito che promette i risultati migliori e la maggiore "rivoluzione" delle attuali pratiche mediche e chirurgiche legate al trattamento di patologie di fronte alle quali la medicina moderna è ancora in larga misura inefficace, come nel caso di stenosi congenite e tumori.

Il presente lavoro è diviso in due sezioni, nelle quali verranno presentate le applicazioni vascolari e non-vascolari degli stent, e i risultati delle simulazioni di confronto del comportamento meccanico di dispositivi con diverse geometrie, realizzate utilizzando il programma di calcolo FEAP[®].

In particolare, nella prima sezione verrà affrontato il problema dello stenting aortico, pratica già molto diffusa ed affermata, e dello stenting di arterie periferiche, pratica più recente, ma derivata direttamente dall'esperienza nel campo coronarico e aortico. Dal momento che queste due applicazioni presentano molte analogie, e che per poter affrontare con accuratezza tali argomenti è necessario fornire alcune informazioni generali relative alla fisio-patologia del sistema arterioso e alle pratiche di intervento su di esso, si è deciso di realizzare un primo capitolo di "introduzione" allo stenting vascolare, seguito da due capitoli nei quali verranno descritte con maggiore precisione le caratteristiche delle due pratiche cliniche. All'interno della prima sezione ci si occupa anche della valutazione delle problematiche relative all'applicazione di stents in caso di patologie stenotiche della trachea, dell'esofago e di altri tratti dell'apparato digerente, dei dotti biliari e dell'uretere.

La seconda sezione è dedicata infine alla descrizione del metodo di calcolo agli elementi finiti, del programma FEAP[®], e dei risultati ottenuti nelle simulazioni realizzate per confrontare fra loro tre dispositivi, appartenenti alla categoria degli "z-stents" per applicazioni nei dotti biliari, con geometrie diverse.

Sezione I

Applicazioni non coronariche dello stent

Introduzione: il sistema arterioso

L'apparato circolatorio è costituito da un sistema chiuso di vasi che contengono il sangue, liquido che consente di trasportare ai tessuti l'ossigeno e tutte le sostanze assorbite dall'apparato digerente, e di drenare ai polmoni l'anidride carbonica e al rene gli altri cataboliti da eliminare. Un'adeguata perfusione sanguigna è inoltre un elemento fondamentale per la termoregolazione cutanea.

Il sangue viene pompato dal cuore, organo costituito da due pompe in serie. Attraverso le arterie e le arteriole raggiunge i capillari, dove avvengono gli scambi di sostanze nutritive, e tramite venule e vene viene ricondotto all'atrio destro (grande circolazione o circolazione sistemica). Da qui, passa al ventricolo destro che, attraverso i vasi polmonari e l'atrio sinistro, lo pompa nel ventricolo sinistro (piccola circolazione o circolazione polmonare).

I.1 Anatomia delle arterie

La struttura della parete dei vasi sanguigni è estremamente complessa, e variabile in funzione della dimensione, della posizione anatomica e della funzionalità dello stesso lungo l'albero arterioso. In prima approssimazione si possono individuare in tutti i vasi tre strati concentrici, istologicamente distinti, che prendono il nome, dall'interno verso l'esterno, di tunica intima, tunica media e tunica avventizia.

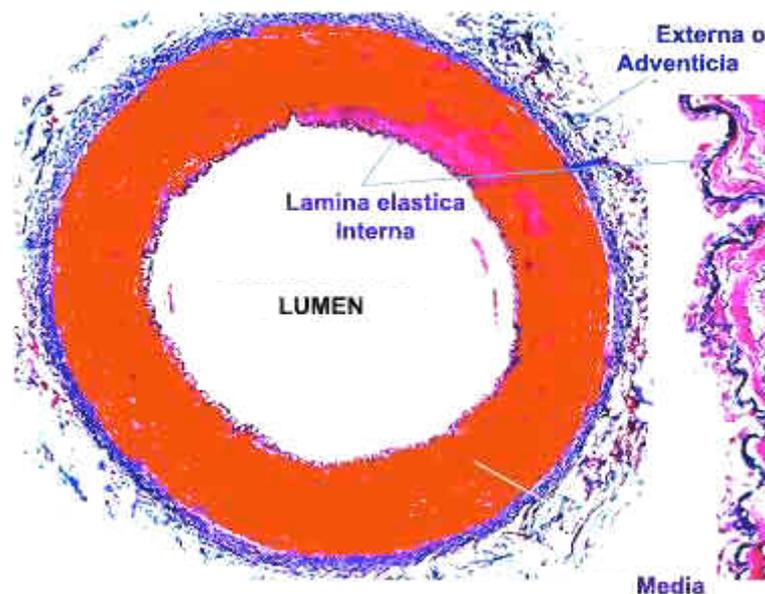


Figura I.1- Sezione di una arteria: sono chiaramente distinguibili la tunica intima, media ed avventizia

- la tunica intima, che delimita il lume vasale, è costituita da uno strato singolo di cellule endoteliali estremamente sottili e disposte in modo tale da creare una superficie continua, liscia e compatta così da non creare turbolenze nel flusso sanguigno con cui è in contatto. Questo strato di cellule è sostenuto da una membrana basale di tessuto connettivo, selettivamente permeabile nei confronti di alcune molecole;
- la tunica media, separata dalla precedente da uno strato di materiale connettivo (la membrana elastica interna), è formata essenzialmente da fibro-cellule muscolari lisce innervate e da elementi connettivali elastici, questi ultimi prevalenti nelle arterie dal diametro maggiore (aorta, carotide,...);
- la tunica avventizia è infine costituita da cellule connettivali e da fibre di collagene, ed è separata dalla precedente dalla cosiddetta membrana elastica esterna; nei vasi dal diametro maggiore, la tunica avventizia comprende anche un complesso intreccio di arterie e vene di piccola dimensione il cui ruolo è quello di “nutrire” le cellule del vaso sanguigno principale: tale complesso prende il nome di *vasa vasorum*.

In generale si osservano quindi due tipi diversi di tessuto, il tessuto connettivo ricco di collagene ed elastina, e il tessuto muscolare liscio:

- il primo, preponderante nelle arterie di dimensione maggiore, ha il compito di definire l'estensibilità del vaso durante la fase di sistole, ed il ritorno elastico nella successiva fase di diastole: nell'aorta, l'elevata elasticità delle pareti permette di “linearizzare” l'andamento del flusso sanguigno (caratterizzato in origine dall'elevata pulsatilità data dal ciclo cardiaco), grazie alla capacità del vaso di accumulare sangue durante la fase di sistole cardiaca e di rilasciarlo in modo graduale durante la fase di diastole;
- il tessuto muscolare liscio, controllato in modo involontario dal Sistema Nervoso Centrale, contraendosi e rilassandosi, permette di definire l'ampiezza del lume vascolare e conseguentemente la pressione del flusso ematico; questo tessuto è presente in prevalenza nei vasi di piccole dimensioni, nei quali dalla pressione e dall'entità del flusso dipende in buona parte la capacità di rilascio di sostanze ai tessuti circostanti, e la capacità da parte del sangue di fungere da termoregolatore.

I.2 Patologie a carico dei vasi arteriosi

La struttura elastica delle pareti dei vasi sanguigni descritta nel paragrafo precedente è altamente variabile nel singolo soggetto a causa di fattori quali età, sesso, stili di vita, patologie specifiche che colpiscono il sistema arterioso; in particolare, con l'aumentare dell'età si verificano in tutti i soggetti fenomeni quali:

- l'aumento del diametro dei vasi sanguigni dalle dimensioni maggiori;
- l'assottigliamento delle pareti degli stessi (più evidente nell'uomo che nella donna);
- il progressivo irrigidimento delle pareti: le conseguenze di questa alterazione sono essenzialmente legate all'aumento della pressione sistolica nel soggetto con conseguente rischio di ipertensione, e di lesioni alle pareti.

A livello microscopico, i cambiamenti nei tessuti coinvolgono principalmente la tunica intima e la tunica media: si assiste alla formazione di cellule endoteliali dal profilo irregolare e dalle dimensioni anormali, alla frammentazione delle fibre elastiche e all'aumento della percentuale di fibre di collagene.

Le patologie a carico delle arterie sono diverse a seconda del tipo di vaso coinvolto, del diametro dello stesso, della pressione del flusso ematico, ecc. e saranno analizzate nel dettaglio nelle sezioni dedicate ai diversi tipi di vasi presi in considerazione.

I.3 Stents per applicazioni vascolari

La chirurgia vascolare si è decisamente evoluta nella seconda parte del ventesimo secolo, e si è passati da procedure invasive che prevedevano l'incisione diretta dell'arteria nel sito di stenosi, allo sviluppo di pratiche meno "cruente", con interventi effettuati per via endo-luminare, introducendo dispositivi chirurgici nell'arteria a partire da punti periferici del sistema circolatorio; queste tecniche hanno permesso di ridurre fortemente i rischi connessi agli interventi vascolari, in precedenza talmente alti da rendere impossibile la pratica su molte categorie di pazienti (anziani, soggetti affetti da patologie secondarie debilitanti,...). Nel caso del trattamento della stenosi, la procedura più diffusa è l'"angioplastica", introdotta da Dotter nel 1964 (Dotter e Judkins, 1964) inizialmente per il trattamento dell'arteria femorale, ed in seguito applicata soprattutto nella cura delle patologie coronariche. L'intervento consiste nell'introduzione per via percutanea nel sistema arterioso di un catetere con, all'estremità, un palloncino realizzato in materiale polimerico; una volta giunto nel sito di interesse, il palloncino viene gonfiato fino a 12 atm., pompandovi all'interno soluzione fisiologica ad alta pressione; questa azione, ripetuta più volte secondo le necessità, porta alla compressione della massa responsabile della stenosi contro le pareti del vaso, migliorando la circolazione. Il problema maggiore connesso a questo tipo di intervento, risiede nel fatto che non è in grado di portare a risultati definitivi: l'arteria può infatti andare incontro a successive restenosi causate dall'accumulo di nuove placche di materiale nello stesso sito.

Per risolvere questo inconveniente, negli ultimi vent'anni si è sviluppata la pratica clinica che prevede di introdurre nel sito di stenosi dispositivi endo-luminari permanenti, i cosiddetti stents, tali da mantenere il lume arterioso aperto in via definitiva. Questi dispositivi sono realizzati prevalentemente in leghe metalliche (acciaio inossidabile, Tantal, Nitinol e altre leghe a memoria di forma,...), e vengono introdotti nel circolo arterioso mediante un catetere guida. Una volta raggiunto il sito di interesse, vengono depositati, con sistemi diversi a seconda del tipo di dispositivo, e lasciati permanentemente sul posto.

I.3.1 Classificazione degli stents vascolari

Gli stents vascolari sono classificati, in base al materiale con cui sono realizzati e al meccanismo di rilascio, in tre grandi categorie:

- Stents espandibili con palloncino: sfruttano le proprietà di plasticità dei materiali metallici con cui sono realizzati e la tecnica dell'angioplastica. Vengono introdotti fino al sito di applicazione mediante un catetere guida, posizionati sopra al palloncino da angioplastica situato all'estremità del catetere stesso. Dopo il posizionamento del dispositivo di rilascio, il palloncino viene gonfiato, così da fare acquistare allo stent le sue dimensioni finali; una volta fissato lo stent, il palloncino viene sgonfiato ed il catetere estratto. I dispositivi di questa categoria sono caratterizzati da buona rigidità radiale.
- Stents auto-espandibili: sfruttano le proprietà elastiche e super-elastiche del materiale di cui sono costituiti. In fase di assemblaggio, vengono inseriti sul catetere che servirà per la loro deposizione e "compressi" mediante una membrana di costrizione; una volta inserito il dispositivo di rilascio, tale membrana viene lentamente ritratta e lo stent è lasciato libero di espandersi, fino a raggiungere la dimensione massima. I dispositivi di questa categoria sono realizzati sia in acciaio inossidabile che in leghe metalliche di Nichel e Titanio (Nitinol): questi ultimi sono caratterizzati dalla migliore bio-compatibilità e dal minore diametro richiesto al catetere di introduzione.
- Stents espandibili termicamente: realizzati in leghe metalliche a memoria di forma, sono in grado di mantenere due diverse configurazioni cristalline stabili al di sopra di una certa temperatura A_f (fase austenitica) e al di sotto di una seconda temperatura M_f (fase martensitica); a queste due configurazioni cristalline si possono fare corrispondere due diverse strutture

geometriche a livello macroscopico (diametro maggiore nella fase austenitica per il dispositivo posizionato nel sito di impiego e diametro minore per la fase martensitica durante il posizionamento). Sono però stati documentati vari rischi (ustione del tessuto, poco controllo sul meccanismo di rilascio,...) connessi alla deposizione degli stents appartenenti a questa categoria.

Esistono poi vari altri tipi di stents disponibili sul mercato, utilizzati più raramente e solo in applicazioni particolari: tra questi vanno citati:

- Stents metallici ricoperti con materiale polimerico, con lo scopo di aumentare la biocompatibilità dei dispositivi o per rilasciare nel sito di applicazione farmaci anti-trombogenici e sostanze chimiche atte a ridurre il rischio di reazioni allergiche da parte del soggetto (drug-delivery).
- Stents ricoperti con materiale autologo, generalmente tratti di vene asportati dal paziente stesso, per permettere una migliore integrazione del dispositivo artificiale con i tessuti naturali.
- Stents polimerici, poco diffusi a causa della difficoltà di trovare materiali con le stesse caratteristiche meccaniche delle leghe metalliche, e perché spesso i polimeri impiantati possono essere colonizzati da batteri responsabili di pericolose infezioni. Alcuni studi si sono concentrati sulla ricerca di materiali degradabili da parte dell'organismo una volta assolta la loro funzione di sostegno per un periodo di tempo valutato a priori (Susawa et al., 1993). Questi dispositivi possono essere realizzati in polimeri dell'acido polilattico (PLLA) e poliglicolico (PGA), materiali caratterizzati da una ottima emo-compatibilità, dalla possibilità di fissare il tempo di degradazione durante il processo di polimerizzazione, e dalla assoluta non tossicità per l'organismo dei prodotti di degradazione. Attualmente esiste un unico modello di stent polimerico biodegradabile, proposto da Igaki-Tamai (Tamai et al., 2000, prodotto dalla Igaki Medical Planning, Kyoto, Japan).

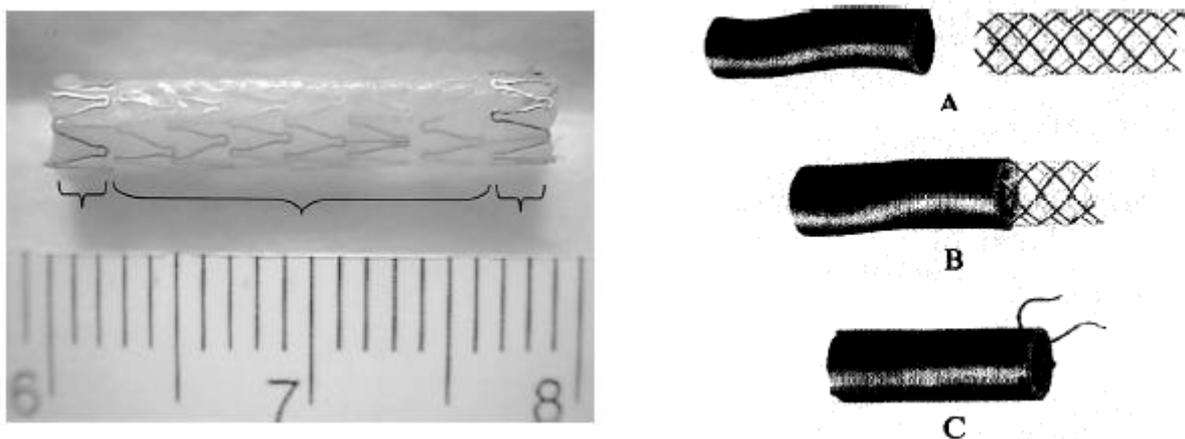


Figura I.2 Stent metallico ricoperto con tessuto di pericardio bovino (sinistra) e procedimento di costruzione del dispositivo: la dimensione del tratto di tessuto animale è pari a quella del dispositivo espanso (A); la porzione di tessuto è fatta scorrere sullo stent (B) e suturata al dispositivo (C).

I.3.2 Caratteristiche degli stents vascolari

I fattori che influenzano l'efficacia di uno stent applicato in ambito vascolare sono numerosi, e coinvolgono sia la scelta del materiale che il design con cui realizzare il dispositivo. Tra i principali fattori da prendere in considerazione, vanno ricordati la biocompatibilità, le buone proprietà meccaniche del materiale e la radio-opacità del dispositivo.

Per quanto riguarda il primo aspetto, il dispositivo impiantato non deve generare nel paziente reazioni allergiche o infezioni, per cui devono essere scelti materiali inerti e tali da non permettere la colonizzazione da parte di batteri (principali responsabili delle reazioni infiammatorie). È stato notato, in particolare, che all'uso di materiali polimerici è associato un maggiore rischio di infezione, anche in punti dell'albero arterioso diversi da quello di applicazione dello stent, rispetto alle leghe metalliche, a causa dell'alto tasso di proliferazione delle colonie batteriche. Il materiale utilizzato deve inoltre essere inerte, cioè non modificare le proprie caratteristiche chimiche una volta impiantato: fenomeni quali la corrosione del metallo possono infatti compromettere l'integrità meccanica del dispositivo, rendendolo più fragile e soggetto a rottura, ma rischiano anche di disperdere nel circolo sanguigno sostanze (ioni metallici, in particolare) potenzialmente tossiche.

Come verrà descritto nei prossimi capitoli, la compatibilità del dispositivo con il tessuto arterioso non dipende soltanto dalle proprietà chimiche e fisiche del materiale con cui il dispositivo è realizzato, ma anche dalle condizioni di posizionamento: recenti studi hanno infatti dimostrato come l'alterazione della tensione fisiologica esercitata sulle pareti del vaso influenzi una sorta di "risposta" da parte dell'organismo, con aumento smisurato della proliferazione della tunica intima (Wentzel et al., 2003).

Trattando il tema della bio-compatibilità, è importante anche sottolineare l'importanza della compatibilità tra dispositivo e sangue. Materiali inadatti (in particolare quelli altamente elettro-positivi) o design imperfetti possono aumentare considerevolmente il rischio di turbolenze nel flusso in prossimità del dispositivo, con conseguente rischio di formazione di coaguli e trombi. Per ovviare a questo problema, e per aumentare l'emo-compatibilità degli stents vascolari, sono state ideate varie soluzioni, tra cui il trattamento chimico della superficie del dispositivo o dell'eventuale copertura polimerica con sostanze anti-coagulanti (eparina, aspirina ed altre; per un maggiore approfondimento circa questo tema, si rimanda a Bertrand et al, 1998).

La seconda importante caratteristica del dispositivo endo-vascolare riguarda le sue proprietà meccaniche: al catetere utilizzato per il rilascio dello stent, e al dispositivo stesso è innanzitutto richiesta una buona flessibilità longitudinale, importante per facilitarne il trasporto per via endo-vascolare prima della deposizione. La flessibilità è importante anche per permettere allo stent espanso di adattarsi alla morfologia dell'arteria nel quale è posizionato (questa proprietà è fondamentale nel caso di stent realizzati per applicazioni vascolari periferiche, quali coronarie o arterie femorali). Contemporaneamente, lo stent deve possedere una rigidità radiale tale da permettergli di sostenere le pareti arteriose, allo scopo di evitarne il collasso.

Un terzo problema da valutare attentamente nello studio di una protesi endo-vascolare è quello dell'ancoraggio alle pareti dell'arteria: uno stent è infatti costruito per rimanere ancorato alle pareti del vaso sanguigno solo grazie alla forza radiale che è in grado di esercitare. Sono stati però documentati numerosi casi di modelli in cui tale tensione si è rivelata inadeguata, o troppo alta (con conseguente danneggiamento dell'arteria), o troppo bassa (alta probabilità di migrazione). Per ottimizzare la scelta del dispositivo è necessario quindi avere informazioni circa il diametro dell'arteria e del dispositivo espanso, in modo da poter prevedere l'entità della pressione esercitata.

Un altro importante parametro è l'espansione ottenibile dello stent. Per ridurre l'invasività dell'intervento è infatti necessario che il rapporto tra stent espanso e non-espanso sia alto (in modo tale da ridurre le dimensioni del catetere di posizionamento).

Il design dello stent deve poi essere tale da evitare lesioni alla parete arteriosa dopo l'impianto: per questo motivo si tende a privilegiare la scelta di dispositivi con una maggiore area di copertura radiale, in modo tale da permettere una maggiore distribuzione della tensione esercitata sulle pareti. D'altra parte, un'elevata area superficiale favorisce l'insorgere di reazioni di iperplasia della parete arteriosa, con conseguente rischio di stenosi del vaso (Tominaga et al., 1992). La soluzione a queste due problematiche contrapposte sta quindi nello sviluppare design tali da permettere una buona distribuzione della tensione sulle pareti vasali, evitandone al tempo stesso un'area di copertura troppo elevata.

E' infine importante che le caratteristiche meccaniche che il dispositivo possiede all'atto dell'impianto siano mantenute per tutto il periodo di permanenza dello stent nell'arteria: per questo motivo devono essere scelti materiali resistenti all'usura (problema non trascurabile se si pensa alle forti sollecitazioni cicliche cui il dispositivo è sottoposto e all'alta pressione del flusso ematico all'interno delle arterie) e alla corrosione da parte del sangue.

Per radio-opacità si intende infine la capacità del materiale con cui è realizzato lo stent di essere visibile radiograficamente. Questo elemento è essenziale sia per monitorare lo spostamento del catetere utilizzato per il posizionamento nelle arterie, sia per visualizzare, mediante angiografia, lo stato del dispositivo dopo il suo impianto.

I materiali maggiormente radio-opachi (in grado cioè di assorbire una percentuale maggiore di radiazione elettromagnetica nel campo dei raggi X) sono ovviamente i metalli, e tra questi, il tantalio e il nitinol risultano migliori dell'acciaio inossidabile. Per migliorare la radio-opacità dei materiali è possibile utilizzare dispositivi con un'area superficiale o con uno spessore maggiori (soluzioni non sempre praticabili a causa dei problemi che comportano in quanto ad alterazione del flusso ematico e a rischio di iperplasia), oppure applicando in vari punti del dispositivo appositi "marker" realizzati in materiali altamente radio-opachi, come argento, platino oppure oro.

Capitolo I

Stents per l'arteria aorta

1.1 Struttura anatomica dell'aorta

L'aorta è la maggiore arteria del corpo. Originatasi dal ventricolo sinistro del cuore, risale dapprima verso l'alto, nella cosiddetta *aorta ascendente*, forma poi un arco, *arco dell'aorta*, ed infine discende nel torace (*aorta discendente toracica*), parallelamente alla colonna vertebrale e a stretto contatto con le vertebre. Superato il diaframma, l'arteria attraversa l'intero addome (*aorta addominale*), procedendo sempre nella parte posteriore dello stesso a contatto con le vertebre. A livello delle vertebre lombari l'arteria termina diramandosi in tre rami: due di dimensioni maggiori, le *arterie iliache comuni*, ed uno molto sottile, l'*arteria sacrale media*.

Dall'aorta hanno origine tutte i rami del sistema arterioso dell'organismo:

- le arterie coronarie, il cui ruolo è quello di irrorare il muscolo cardiaco;
- l'arteria carotide e l'arteria succlavia, originate dall'arco aortico;
- le arterie diaframmatiche, che hanno origine dall'aorta addominale;
- il tronco celiaco, originato sempre dall'aorta addominale e dal quale hanno origine le arterie dirette a stomaco, fegato e milza;
- le arterie mesenteriche, dirette all'intestino;
- le arterie renali e surrenali.

1.2 Caratterizzazione meccanica

Dal punto di vista morfologico, l'aorta ha un diametro medio in condizioni fisiologiche di circa 20-25 mm e pareti con uno spessore di circa 2 mm; come evidenziato in precedenza, le sue pareti hanno un'elevata componente elastica, specialmente nel tratto in prossimità del muscolo cardiaco, tali da permettere al vaso di sopportare la pressione del flusso ematico al suo interno. Il flusso pulsante in uscita dal ventricolo sinistro è caratterizzato dai seguenti parametri:

- frequenza: 60-80 battiti/minuto;
- pressione massima: 160-170 mmHg, in condizioni normali;
- velocità del flusso: 0,2 m/s.

La caratterizzazione meccanica del comportamento del tessuto arterioso sottoposto alla pressione del flusso ematico, in condizioni normali o patologiche, è un elemento molto importante per valutare l'efficacia e la fattibilità di un intervento chirurgico, o per sviluppare dispositivi da utilizzare in ambito vascolare. Per questo motivo, fino dai primi anni '50, si sono compiuti esperimenti per valutare le proprietà di tale tessuto. In questo modo si è dimostrata l'essenziale anisotropia delle pareti arteriose, che presentano una maggiore rigidità nella direzione parallela al

flusso ematico. Vari studi, condotti a partire dalla fine degli anni '70 (Cox, 1978), hanno inoltre dimostrato come la risposta del tessuto arterioso sia variabile in base al tipo di sollecitazione imposta ai provini. In particolare si sono evidenziate due “zone”: una prima caratterizzata da un comportamento elastico con basso modulo elastico, ed una seconda, in presenza di sollecitazioni maggiori, caratterizzata da un comportamento elastico con modulo maggiore.

Il differente comportamento meccanico è stato spiegato in termini fisiologici, considerando il ruolo delle fibre di elastina e di collagene che compongono il tessuto vascolare: per bassi livelli di sollecitazione (corrispondenti a pressioni più basse di quelle cui è fisiologicamente sottoposto il tessuto arterioso), la resistenza alla deformazione è dovuta solo all'elastina, mentre per livelli di sollecitazione fisiologici o a pressione superiore, non è trascurabile il ruolo delle fibre di collagene.

Sono stati inoltre realizzati vari studi atti a definire la relazione che intercorre tra pressione interna all'aorta (e quindi tensione esercitata sulle pareti della stessa) e diametro del vaso (ad esempio, Schulze-Bauer e Holzapfel, 2003) in vivo: misure di pressione, ottenute con cateteri-manometro introdotti nell'aorta, e di diametro del vaso, ottenuti con mezzi di imaging ecografico, radiografico o con risonanza magnetica, hanno permesso di definire un modello matematico della dilatazione dell'arteria se sottoposta a pressioni diverse da quelle fisiologiche. Anche nel caso della relazione pressione-sezione dell'aorta si possono individuare due regioni caratterizzate da comportamenti meccanici distinti, sempre a causa della risposta alla trazione offerta dalle fibre di elastina e collagene.

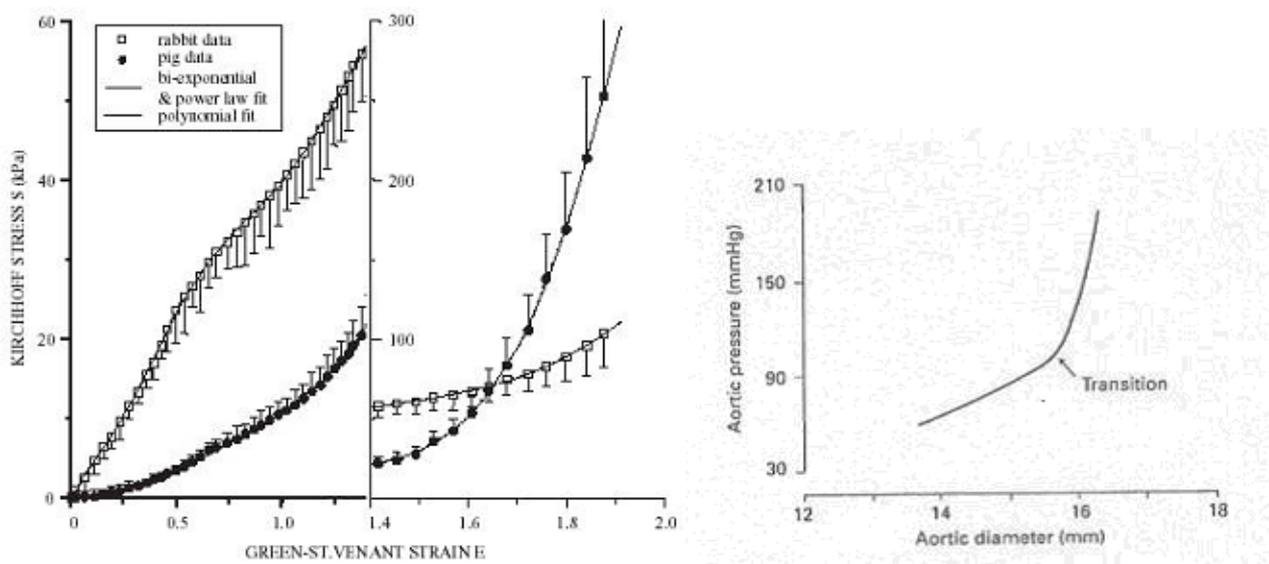


Figura 1.1 Il primo grafico (da Sokolis et al., 2002) mostra il rapporto tensione-deformazione nel caso di provini di tessuto animale sottoposti a prove di trazione. Il secondo grafico mostra invece il rapporto tra pressione interna all'aorta e diametro della stessa; in entrambi i casi si nota la presenza di due regioni con comportamento meccanico diverso, a causa dell'attività delle fibre di elastina, per bassi livelli di sollecitazione, e collagene.

Va infine ricordato come il comportamento meccanico dell'aorta sia variabile a seconda del sito considerato: in prossimità del ventricolo sinistro l'arteria presenta una elevata elasticità, essenziale per contrastare l'elevata pressione del flusso ematico. Inoltre, dilatandosi durante la sistole cardiaca, l'arteria trattiene una parte del sangue in uscita dal ventricolo sinistro, che viene poi rilasciato lentamente durante la fase di diastole; in questo modo l'aorta riesce a trasformare il moto pulsante dello stesso in un moto quasi-lineare. Il tessuto in porzioni distali dell'aorta addominale presenta invece una minore elasticità e un comportamento meccanico simile a quello delle arterie muscolari.

1.3 Patologie a carico dell'aorta

Le principali patologie che colpiscono le pareti dell'aorta sono direttamente collegate alla perdita di elasticità del vaso, problema che si riscontra comunque “fisiologicamente” anche con l'avanzare dell'età del soggetto. Tra le principali cause della degenerazione del tessuto arterioso si trovano:

- ipertensione, ossia aumento patologico della pressione arteriosa, con conseguente maggiore tensione esercitata sulle pareti dell'aorta e aumento del diametro della stessa;
- sindromi degenerative a carattere congenito, quali la Sindrome di Marfan;
- patologie di tipo infettivo (aortite infettiva data dalla sifilide);
- traumi di tipo penetrante e non;
- aterosclerosi, ossia accumulo di placche di materiale lipidico sulle pareti, fenomeno relativamente raro nel caso dell'aorta a causa dell'elevato diametro della stessa e dell'alta pressione del flusso ematico, e preponderante in vasi dalle dimensioni minori.

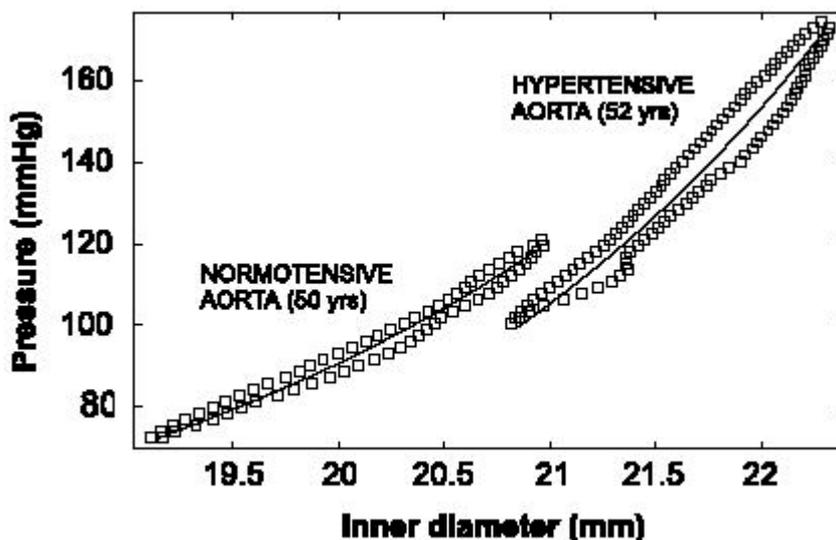


Figura 1.2 – Relazione tra pressione arteriosa e diametro interno dell'aorta in un paziente sano e in un paziente iperteso (da Schulze-Bauer et al., 2003).

Le principali conseguenze della degenerazione delle pareti dell'aorta sono l'aneurisma e la dissecazione (o dissezione), che hanno come conseguenza ultima la rottura del vaso:

- l'aneurisma è definito come perdita acquisita e permanente del parallelismo delle pareti di un'arteria (Dubost), e può coinvolgere il tratto toracico dell'aorta, o, più frequentemente, il tratto addominale della stessa. L'allargamento del lume arterioso comporta una diminuzione della pressione del flusso ematico, la creazione di moti turbolenti (con possibile conseguenza di formazione di coaguli e trombi di sangue), e l'indebolimento della parete, fino all'eventuale rottura. Con riferimento alla forma e alle dimensioni del rigonfiamento, l'aneurisma può essere classificato come:
 - aneurisma diffuso, dilatazione cilindrica dell'aorta che coinvolge il vaso per un lungo tratto;
 - aneurisma fusiforme, dilatazione fusiforme del vaso;
 - aneurisma sacculare;
 - aneurisma a forma di cupola o navetta, estremamente raro.

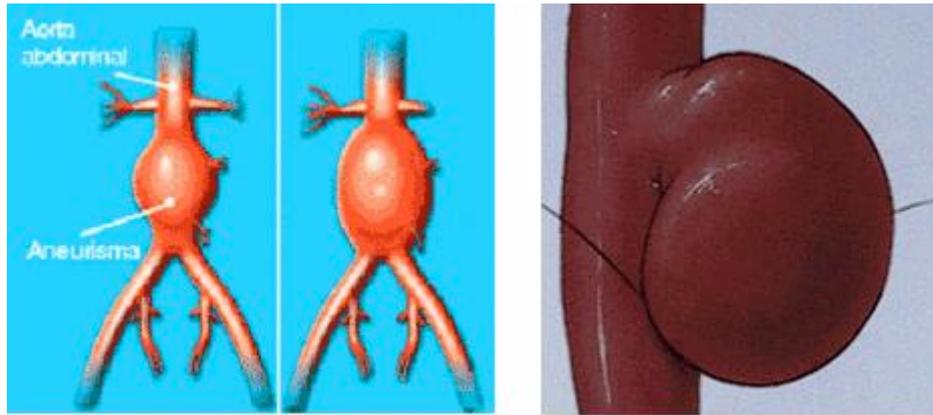


Figura 1.3 - Aneurisma fusiforme (sinistra) e saccolare (destra) dell'aorta addominale

I trattamenti tradizionali per ripristinare la normale circolazione arteriosa nella zona interessata dall'aneurisma prevedono interventi chirurgici di tipo invasivo, non privi di rischio, sia per quanto riguarda la mortalità intraoperatoria, sia per i rischi di conseguenze permanenti: la letteratura medica riporta, come principali conseguenze, paraplegia (4,6% dei casi), insufficienza renale (11,2%) e morte a breve termine (4,8%) (Coselli et al., 2000). Il tasso di insuccesso dell'intervento risulta essere maggiore nel caso di aneurisma di grandi dimensioni. L'intervento chirurgico prevede l'inserimento di porzioni artificiali di arteria, realizzati sia in materiale autologo (tratti di vene prelevati in diversi siti nel paziente) o eterologo (goretex o altri polimeri), sia in sostituzione di un tratto di aorta danneggiato, sia per mettere in contatto i tratti a monte e a valle dell'aneurisma (by-pass).

- La dissezione della parete, ossia lo slaminamento delle fibre della tunica media, è presente quando la tensione indotta dal flusso ematico sulle pareti del vaso è troppo alta per essere contrastata dalla parete stessa; in questo caso, il tessuto della tunica intima tende a separarsi dai tessuti più esterni, ed il sangue, a causa del moto pulsante e dell'elevata pressione si insinua tra i tessuti; il vaso perde le sue capacità elastiche e di compattezza e, come conseguenza, si assiste alla rottura completa dello stesso; il motivo per cui la dissezione ha luogo in uno specifico punto dipende dalle caratteristiche del flusso sanguigno in tale punto, ma soprattutto da caratteristiche locali del tessuto. Inoltre, il fatto che solo una minima parte dei soggetti che presentano fattori di rischio per questa patologia (ipertensione, fumo,...) sviluppi effettivamente la dissezione, può far pensare che siano necessarie anche malformazioni a livello microscopico dei tessuti interessati, che rendono gli stessi particolarmente fragili. Le dissezioni aortiche possono essere classificate in base a vari criteri a seconda della dimensione, della profondità e del tratto di aorta interessato (De Backey, 1965; Crawford, 1997).

1.4 Stents per trattamento delle patologie a carico dell'aorta

In presenza di aneurisma o dissezione dell'aorta, il trattamento chirurgico tradizionale prevede l'incisione dell'arteria e la sutura del segmento coinvolto, in modo tale da ripristinare la normale circolazione sanguigna. La probabilità non trascurabile di rottura irreversibile del vaso e i tempi di degenza prolungati, per permettere di seguire il decorso dell'intervento, rendono però la procedura particolarmente rischiosa per molte categorie di pazienti. Per questo motivo, a partire dai primi anni '90, si sono cercate soluzioni diverse: nel 1991 fu realizzato il primo studio di valutazione dell'efficacia del trattamento endo-vascolare in presenza di aneurisma dell'aorta

addominale (Parodi et al., 1991): i primi dispositivi impiantati erano realizzati in metallo, e personalizzati in base alle esigenze di ogni paziente.

Da allora sono stati messi in commercio decine di modelli di stents (ed altri sono tuttora allo studio), ma il principio alla base della pratica rimane immutato: nel sito in cui è presente la lesione, viene depositato uno stent metallico ricoperto con uno strato di materiale polimerico, in modo tale da evitare la fuoriuscita di sangue dal lume principale dell'arteria; la copertura serve, oltre che come protezione meccanica al passaggio del sangue, eventualmente anche come sistema di rilascio di farmaci in grado di agevolare la naturale ricostruzione della parete.

Gli stents di "prima generazione" avevano comunque un gran numero di problemi, legati al loro posizionamento e alla permanenza del dispositivo nel sito di utilizzo; in particolare:

- la loro efficacia era praticamente nulla in presenza di regioni interessate molto estese;
- in presenza di tessuti particolarmente fragili il posizionamento di uno stent poteva aumentare il rischio di provocare lesioni all'arteria, a causa dell'imprecisione dei meccanismi di posizionamento. Questo problema non è per nulla trascurabile, se si pensa che la maggior parte delle patologie di tipo dissecante colpisce proprio soggetti "predisposti" ad esse dalla fragilità delle pareti arteriose;
- spesso i dispositivi non erano sufficientemente elastici per adattarsi perfettamente alla forma dell'aneurisma, che peraltro è suscettibile di variazioni nel tempo: questo rendeva necessari interventi di dilatazione del dispositivo in momenti successivi all'innesto, con conseguenti rischi per la salute del paziente;
- la maggior parte delle lesioni alle pareti dell'aorta colpisce siti in prossimità di biforcazioni: i primi stents realizzati non erano adatti a trattare questo tipo di patologie, dal momento che la copertura polimerica rischiava di occludere l'arteria originante dall'aorta. Inoltre, il moto pulsante e turbolento rischiava di provocare l'usura a breve termine del dispositivo;
- la rigidità longitudinale dello stent e del catetere utilizzato per il suo posizionamento spesso costituivano un problema.

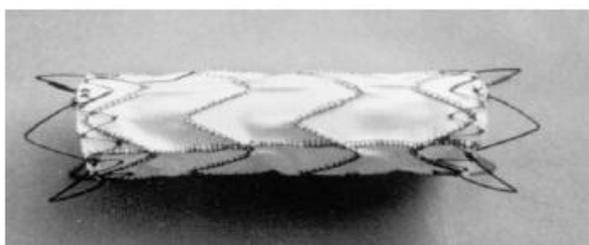


Figura 1.4- stent "di prima generazione" utilizzato nel trattamento dell'aneurisma aortico addominale (sopra), e rappresentazione schematica del ruolo dello stent una volta applicato (a lato).

In un decennio, la tecnologia utilizzata nel costruire stents per applicazioni aortiche si è molto evoluta, e la maggior parte dei problemi sopra-elencati è stata risolta, almeno parzialmente. Attualmente, vari studi (Ehrlich et al., 1998, ad esempio) hanno dimostrato come il trattamento endo-vascolare dell'aneurisma toracico e addominale sia migliore, in quanto a limitazione dei rischi e risultati a breve e medio termine, rispetto all'intervento chirurgico tradizionale, anche se non mancano autori più "cauti", che ricordano come si conosca ancora molto poco degli effetti a lungo termine dell'applicazione di dispositivi metallici, in quanto a interazione meccanica e biologica con il tessuto arterioso (Rao, 1997). L'autore citato, in particolare, suggerisce l'utilizzo di dispositivi endo-vascolari solo nel caso di pazienti non trattabili diversamente.

Parameter	Conventional	Stent	p Value
Length of intervention (min)	320 ± 94	150 ± 28	<0.05
Mean length of intensive care unit stay (days)	13 ± 15	4 ± 2	<0.05
Mean hospital stay (days)	10 ± 3	6 ± 1	<0.05
Spinal cord injury (%)	12	0	NS
Operative mortality (%)	31	10	NS

^a Values are mean ± standard deviation.

NS = not significant.

Figura 1.5 – Confronto tra risultati del trattamento convenzionale e dello stenting in caso di aneurisma addominale (da Ehrlich, 1998).

Risolti i problemi maggiori di questo tipo di dispositivi, gli studi più recenti sono indirizzati a tre ulteriori aspetti, essenziali per ottenere un'alta efficacia nel trattamento delle lesioni aortiche: lo studio del flusso ematico in presenza di uno stent, la valutazione della relazione tra proliferazione della tunica intima e forza radiale esercitata dal dispositivo sulle pareti vasali e l'indagine dei meccanismi di usura degli stents vascolari.

1.4.1 Alterazione del flusso ematico in presenza di stents

Il primo problema è stato affrontato, ad esempio, in un recente studio (Walsh et al. 2003), mirato a valutare il cambiamento nel moto sanguigno indotto dalla presenza di uno stent posizionato in prossimità della diramazione dell'aorta nelle due arterie iliache. Lo studio è motivato dal fatto che la maggior parte delle lesioni dell'aorta coinvolge tratti in prossimità di diramazioni della stessa, siti in cui è più alta la probabilità di aterosclerosi. Gli esperimenti condotti hanno dimostrato come la presenza di turbolenze generate dalle maglie dello stent siano in buona misura trascurabili, così come le modificazioni del flusso in ingresso nelle arterie "figlie" dell'aorta. Nonostante questo, gli autori ricordano come siano necessari ulteriori studi per approfondire l'argomento, e la necessità monitorare, caso per caso, questi parametri in seguito ad ogni intervento, dato l'alto rischio connesso all'alterazione del flusso ematico nel sistema circolatorio.

1.4.2 Proliferazione del tessuto endoteliale

Ulteriori studi (Wentzel et al. 2003) sono stati condotti per indagare la relazione tra forza radiale esercitata dallo stent sulla parete arteriosa, e tasso di ricrescita della tunica intima. Si è infatti osservato come ad una improvvisa variazione della forza esercitata sulle pareti del vaso (rispetto a quella fisiologica dovuta alla pressione del flusso sanguigno) corrisponda una sorta di reazione da parte dell'organismo, con una modificazione della proliferazione del tessuto endoteliale. In termini fisiologici, questo può essere probabilmente spiegato come un tentativo di aumentare la robustezza delle pareti dell'arteria: il tessuto tende però a "intrappolare" lo stent, e a provocare la stenosi del lume vasale. Questi studi dimostrano quanto sia importante, nella scelta del dispositivo più adatto alle proprie esigenze, valutare anche la forza radiale che lo stesso esercita, allo scopo di evitare complicazioni a lungo termine per il paziente.

1.4.3 Usura meccanica dello stent

Il terzo ambito di indagine relativo alle applicazioni aortiche degli stents, riguarda la valutazione dei tipi e dei meccanismi di usura dei dispositivi impiantati (Jacobs et al., 2003). Sono stati riscontrati diversi tipi di usura sugli stents impiantati per un lungo periodo di tempo (maggiore di 6-8 mesi), a carico sia della matrice metallica che della copertura polimerica.

Il cedimento meccanico dei filamenti di cui è costituita la maglia metallica è dovuto sia alla corrosione del materiale che all'azione meccanica esercitata dal flusso ematico ad alta pressione sullo stent. La prima situazione era relativamente comune con gli stent della prima generazione realizzati in Nitinol, e si manifestava dopo molti mesi dall'impianto: il motivo della corrosione era imputato alla salinità del sangue, in grado di modificare lo strato superficiale di ossido che si formava naturalmente sui dispositivi; successivi studi su queste leghe metalliche hanno aumentato la bio-compatibilità e diminuito la probabilità di corrosione degli stents. L'elevata pressione esercitata dal sangue sullo stent, unita alla pulsatilità ad alta frequenza dei cicli cardiaci rappresenta poi un ulteriore rischio di rottura dello stesso, ed è maggiormente evidente nel caso di posizionamento dello stent nel tratto ascendente dell'aorta toracica, dove pressione e deformazione del tessuto parietale sono maggiori; anche in questo caso, lo studio di nuovi materiali e dispositivi ha permesso di ridurre il rischio di fratture, diminuendo così la probabilità di interventi di sostituzione degli stents.

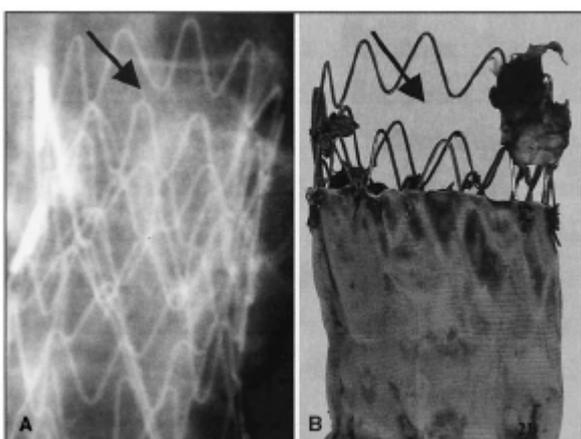


Figura 1.6 – Esempio di usura in uno stent aortico: cedimento di numerosi links in un dispositivo di tipo “Vanguard”, a 36 mesi dall'impianto: immagine radiografica (sinistra), e dispositivo dopo l'espianto resosi necessario (a destra).

Studi realizzati su stents espianati dopo molto mesi di permanenza nell'aorta, hanno dimostrato come non sia trascurabile neppure il fenomeno della rottura della copertura polimerica dei dispositivi, provocata generalmente dell'alta pressione del flusso ematico sul sottile strato di polietilene, dallo “sfregamento” periodico delle maglie metalliche contro la copertura (indotto dal flusso ematico pulsante), o da incidenti durante la fase di inserimento e deposizione dello stent. L'usura si manifesta in tagli e “buchi” nella copertura polimerica, con il conseguente rischio che il sangue fluisca anche nella zona interessata dall'aneurisma, rendendo inutile la presenza del dispositivo.

1.4.4 Modelli di stents per applicazioni aortiche

Da quando è stata introdotta la pratica dell'applicazione di stents in caso di lesioni aortiche, sono stati studiati e messi in commercio almeno una ventina di dispositivi diversi, alcuni per uso generale, altri (realizzati ad esempio in materiale polimerico ri-assorbibile) per specifiche applicazioni. Tra i dispositivi più utilizzati, possono essere citati:

- Gianturco Z-Stents, stent metallico auto-espandibile, fu uno dei primi modelli ad essere utilizzato, in versione ricoperta da un sottile film di poliestere. L'uso di questi stents si è poi ridotto a causa della rigidità dei dispositivi di rilascio e dei problemi di posizionamento connessi;
- Gore Excluder (W.L. Gore and Associates, Flagstaff, AZ), stent auto-espandibile realizzato in Nitinol e con un sottile strato di poli-tetra-fluoro-etilene (PTFE); alle estremità presenta un diametro maggiore che nella parte centrale e caratteristiche terminazioni, realizzate per migliorare l'ancoraggio alla parete del vaso. E' commercializzato in modelli con diametri da 26

a 40 mm e lunghezze da 7.5 a 40 cm. Questo dispositivo, grazie alla grande flessibilità radiale e longitudinale, è attualmente uno dei più diffusi ed utilizzati;

- Talent (AVE/Medtronic Inc., Santa Rosa, CA, USA), dispositivo realizzato a partire dai primi anni '90 e che ha subito una forte evoluzione nel design: il modello attualmente commercializzato è costituito da elementi sinusoidali realizzati in Nitinol bloccati tra due sottili strati di poliestere; gli elementi più esterni sono scoperti, in modo tale da migliorare l'ancoraggio e prevenire il rischio di migrazione. Questa struttura garantisce al dispositivo una eccellente flessibilità longitudinale, tale da permetterne l'impiego in qualunque punto dell'aorta;
- Palmaz (Johnson and Johnson Co., Miami Lakes, FL, USA), realizzato in acciaio inossidabile, con copertura in poli-tetra-fluoro-etilene, ed espandibile mediante angioplastica.

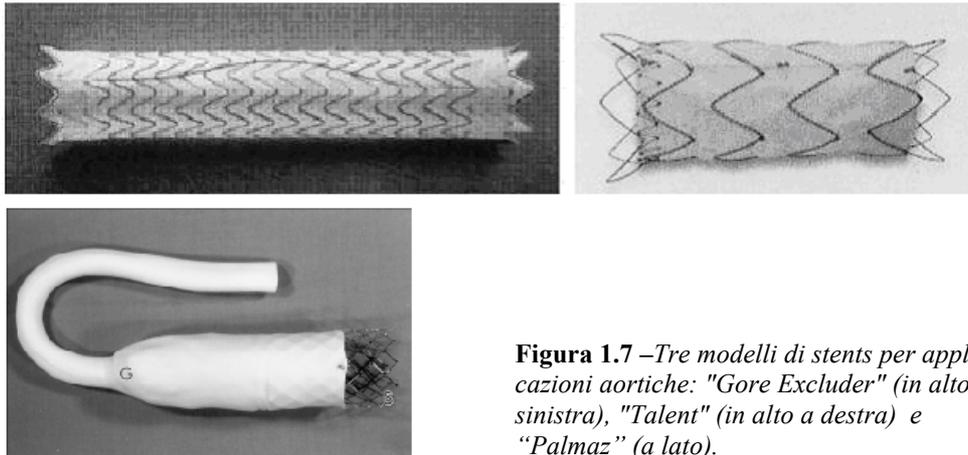


Figura 1.7 –Tre modelli di stents per applicazioni aortiche: "Gore Excluder" (in alto a sinistra), "Talent" (in alto a destra) e "Palmaz" (a lato).

1.5 Applicazioni e sviluppi futuri

Nel settore della chirurgia endo-vascolare, le procedure di applicazione di stents per risolvere patologie aortiche sono tra le più diffuse e studiate, nel corso degli ultimi dieci anni; nonostante questo, come hanno dimostrato gli studi citati in precedenza, si conosce ancora molto poco dell'interazione meccanica e biologica tra il tessuto delle pareti delle arterie e il dispositivo artificiale: in particolare non si possono ancora valutare gli effetti a lungo termine (dopo 10-12 anni dall'intervento) della presenza dello stent, dell'alterazione del flusso ematico, e di come questa influenza lo sviluppo dei tessuti coinvolti.

Il fenomeno della iperplasia della tunica intima, ad esempio, è stato associato alla presenza di una forza "non-fisiologica" agente sulle pareti dell'aorta solo di recente, e sicuramente in futuro sarà necessario studiare più accuratamente questo fenomeno per prevenire le gravi complicazioni portate dallo sviluppo anormale del tessuto endoteliale.

Allo stesso modo, lo studio di design atti a ridurre le turbolenze nel sangue che si vengono inevitabilmente a creare in presenza di una endo-protesi artificiale, permetterà di ridurre fenomeni quali la trombosi, attualmente una delle maggiori limitazioni all'uso degli stents come alternativa ai tradizionali interventi chirurgici.

Infine, mancano completamente informazioni relative alla durata del dispositivo una volta impiantato: basti pensare, a questo proposito che, nel periodo in cui venivano eseguiti i primi impianti, era diffusa la convinzione che gli stents metallici ricoperti da polietilene potessero durare "a vita", dati gli alti tempi di degrado dei materiali (in particolare si riteneva che il polietilene avesse una durata minima di 15-20 anni una volta impiantato, ma non si teneva conto della forte pressione del flusso ematico e dell'interazione meccanica tra copertura e scheletro metallico del dispositivo).

Capitolo II

Stents per altre applicazioni vascolari

2.1 Struttura anatomica dell'albero arterioso

Tutti i vasi dell'albero arterioso hanno origine dall'aorta, e hanno la funzione di condurre il sangue ai distretti periferici dell'organismo; a seconda della dimensione e dalla struttura del tessuto che le compongono, vengono classificate in arterie di medio calibro (o arterie muscolari), e arterie di piccolo calibro:

- le arterie muscolari sono caratterizzate da una tonaca intima molto sottile e costituita da cellule "fenestrate" in grado di permettere il passaggio delle sostanze nutritive agli strati esterni delle pareti. La tonaca media è costituita prevalentemente da fibro-cellule muscolari lisce ad andamento prevalentemente circolare, che, contraendosi, sono in grado di diminuire la sezione del vaso, permettendo l'aumento della pressione all'interno dello stesso a seconda delle necessità; nello strato intermedio sono presenti in discreta quantità anche fasci di fibre elastiche, orientate circolarmente. La tonaca avventizia è infine molto sviluppata e costituita da fasci elastici e di collagene variamente intrecciati; all'esterno sono presenti vasi sanguigni e fibre muscolari che entrano in contatto diretto con i muscoli della tonaca media;
- nelle arterie di piccolo calibro, la tonaca intima ha una struttura analoga a quella delle arterie muscolari, la tonaca media è generalmente ridotta, ed ha uno spessore dipendente direttamente dalla dimensione del vaso; è costituita da sottili strati di fibro-cellule muscolari. La tonaca avventizia è infine piuttosto sottile e presenta una struttura fibro-elastica.

E' inoltre necessario sottolineare come il passaggio dalle arterie di diametro medio a quelle più piccole è molto graduale, e spesso la costituzione del tessuto del vaso è dipendente, oltre che dalla dimensione dello stesso, anche dalla sua posizione anatomica.

Le arterie sulle quali è possibile intervenire con terapie di tipo endoscopico sono principalmente quelle di diametro medio, sia per la dimensione sia per l'importanza che queste rivestono (l'organismo riesce a compensare l'ostruzione delle arteriole creando circoli sanguigni alternativi in grado di portare il sangue in ogni settore, mentre la compensazione è per ovvi motivi impossibile nel caso di vasi dal diametro maggiore), per cui su queste si concentrerà l'attenzione del presente lavoro nei prossimi paragrafi.

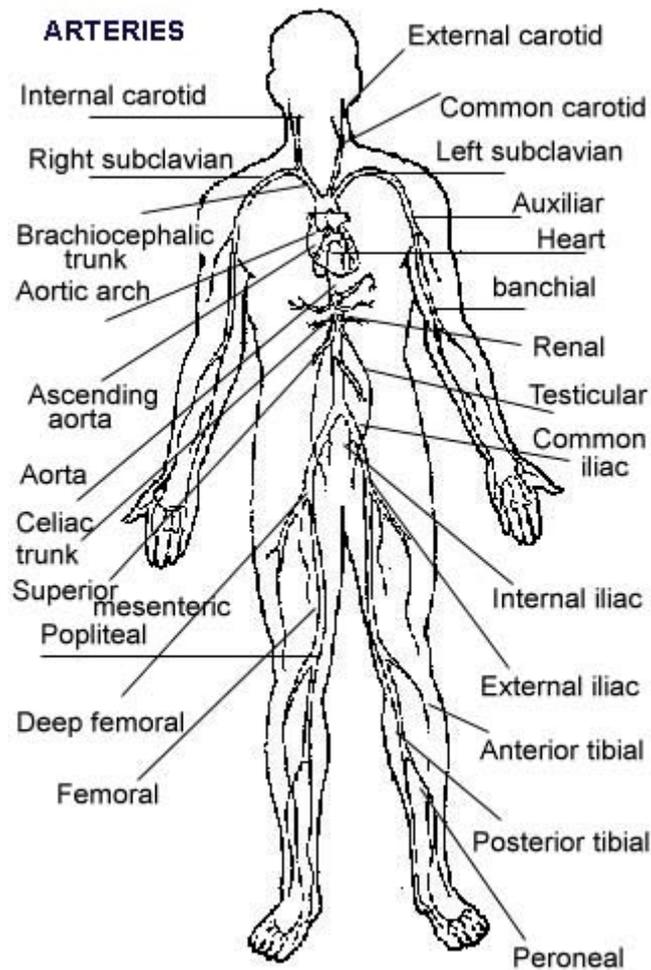


Figura 2.1 - Principali arterie dell'organismo umano

2.2 Caratterizzazione meccanica

Il comportamento meccanico del tessuto che compone le pareti delle arterie può in buona parte essere paragonato a quello dell'aorta descritto nel precedente capitolo, a cui si rimanda per una trattazione più approfondita: gli studi condotti su questo tessuto dimostrano come la risposta dello stesso sia fortemente anisotropa, fatto comunque prevedibile data la struttura anatomica, e anche in questo caso prove di trazione condotte su provini di origine animale mostrano la presenza di due regioni di deformazione, corrispondenti a tensioni applicate con modulo ridotto (basso modulo elastico a causa dalla deformazione prevalente delle fibre di elastina) e di entità maggiore (maggiore rigidità a causa della deformazione delle fibre di collagene).

Va però sottolineato come il tipo di risposta e il valore della transizione tra le due regioni descritte in precedenza varino considerevolmente in base al tipo di arteria esaminata, alla sua locazione all'interno dell'albero arterioso, al diametro e allo spessore delle pareti. E' infine importante osservare come il tessuto colpito da patologie aterosclerotiche modifichi le sue proprietà meccaniche, dato l'aumento della rigidità delle pareti e la variazione dei parametri (velocità e pressione) del flusso sanguigno.

2.3 Patologie a carico delle arterie

La maggior parte delle malattie delle arterie si manifesta allorché qualcosa ostacola l'arrivo del sangue ai tessuti periferici, che pertanto vengono a soffrire a causa di una inadeguata nutrizione ed ossigenazione: la principale conseguenza dell'inadeguata perfusione di un tessuto è l'ischemia.

Fortunatamente l'organismo è in grado di adattarsi a situazioni di stenosi permanenti di un vaso periferico, compensandole con la costituzione di un circolo collaterale; per essere abbastanza efficiente questo circolo deve costituirsi lentamente e progressivamente nel tempo. Un altro fattore critico da questo punto di vista è la posizione dell'ostruzione all'interno dell'albero arterioso: è infatti evidente che solo le arterie più piccole possano essere validamente sostituite, mentre i vasi dal diametro maggiore non hanno naturalmente un "sostituto". Tra le patologie stenotiche più diffuse, si hanno embolie, trombosi, arteriopatie di origine aterosclerotica ed aneurismi:

- l'embolia consiste nel distacco di trombo (piccola massa di sangue coagulato), formatosi in genere in una cavità cardiaca, che migra verso la periferia dove si arresta occludendo acutamente una arteria;
- si ha invece trombosi quando il trombo si forma direttamente a livello periferico, in seguito alla formazione di una massa di sangue coagulato;
- mentre i due fenomeni precedentemente descritti hanno come conseguenza l'ischemia acuta, l'arteriopatia di origine aterosclerotica porta all'ischemia cronica: l'occlusione del vaso avviene in modo graduale nel tempo, il che comporta un'alta probabilità di formazione di un adeguato circolo collaterale, in grado anche di rendere asintomatica la patologia;
- l'aneurisma, di cui si è già discusso nel capitolo precedente, può coinvolgere anche arterie diverse dall'aorta, e in particolare i vasi dalle dimensioni maggiori, come nel caso dell'arteria femorale superficiale.

L'ischemia acuta si manifesta prevalentemente in corrispondenza delle biforcazioni delle arterie muscolari, dove il diametro dei vasi diminuisce bruscamente (gli emboli di dimensioni tali da muoversi agevolmente nei vasi con sezione maggiore rischiano occludere le arterie "figlie", dalle dimensioni minori), e dove la parete è soggetta a moti turbolenti del flusso ematico e a pressioni maggiori (con conseguente maggiore probabilità di lesioni e formazione di trombi).

L'ostruzione cronica di un'arteria è un fenomeno molto comune negli arti inferiori, a livello della coscia, del polpaccio, o del piede; è invece meno comune l'ischemia cronica delle arterie degli arti superiori o delle carotidi.

Tradizionalmente, per ridurre l'estensione di placche aterosclerotiche sono possibili sia interventi di tipo farmacologico che chirurgico. Nel primo caso si interviene con il rilascio di farmaci antispastici e vasodilatatori, di anticoagulanti (essenzialmente eparina e urochinasi) e di anti-aggreganti piastrinici (acido acetil-salicilico e derivati): un intervento di questo tipo è risultato efficace soprattutto nel caso di patologie croniche non troppo gravi.

Nel caso di occlusioni acute o croniche di particolare gravità, si procede principalmente per via chirurgica, intervenendo con tecniche di tipo invasivo e mini-invasivo. Appartengono alla prima categoria gli interventi di by-pass, che prevedono l'utilizzo di un condotto realizzato in materiale autologo (tratti di vena safena, ad esempio), o artificiale (goretex) per mettere in contatto diretto il tratto di vaso a monte e a valle del segmento interessato. Interventi di questo tipo presentano alti tassi di mortalità intra-operatoria e di complicazioni post-operatorie, e non sono adatti a tutte le categorie di pazienti. Le procedure di tipo mini-invasivo prevedono invece di intervenire sulla lesione per via endo-luminare, e comportano rischi molto più accettabili per il paziente: l'applicazione più diffusa è l'angioplastica, introdotta da Dotter negli anni '60 (Dotter, 1964) per il trattamento dell'occlusione dell'arteria femorale.

PTA location	Demanded technical success rate (%)
An iliac stenosis	95
An iliac occlusion	70-80
A femoral superficial-stenosis/short occlusion	90
A femoral superficial-long occlusion	> 70

Figura 2.2 Percentuali di successo negli interventi di angioplastica, classificati in base al sito della stenosi

Tale intervento prevede l'introduzione per via percutanea in un'arteria periferica di una guida flessibile, che viene guidata per via fluoroscopica fino al sito della stenosi; una volta posizionata la guida, un catetere con un piccolo pallone realizzato in materiale polimerico viene fatto scorrere sulla guida e, una volta raggiunto il sito di utilizzo, viene ripetutamente gonfiato allo scopo di schiacciare la placca contro le pareti vasali. Una volta estratto il palloncino, l'arteria dovrebbe mantenere il proprio lume aperto e il sangue dovrebbe circolare senza difficoltà al suo interno; in realtà sono stati documentati vari casi in cui l'arteria tende a ri-occludersi per il deposito di nuove sostanze nel sito di stenosi o per la ricrescita anomala del tessuto della tunica intima dell'arteria (iperplasia della tunica intima). Queste complicazioni rendono spesso inefficace l'angioplastica, e richiedono la ripetizione dell'intervento a distanza di pochi mesi dal primo. Per ovviare a questo problema si può ricorrere allo stenting dell'arteria nel sito interessato dalla stenosi, con un procedimento del tutto simile a quello utilizzato nel trattamento delle patologie coronariche.

2.4 Stents per applicazioni vascolari periferiche

Nel corso degli ultimi venti anni, la pratica clinica che prevede l'applicazione di stents all'interno dei vasi coronarici si è molto diffusa e perfezionata, con l'introduzione di nuovi materiali e nuovi design per la realizzazione dei dispositivi, e con lo sviluppo di migliori tecniche chirurgiche per l'impianto. Parallelamente si è anche sperimentata l'applicazione di stents in altri siti dell'albero arterioso, per apportare una soluzione diretta e permanente alla stenosi dei vasi, o come terapia complementare agli interventi di angioplastica.

Le applicazioni di maggiore interesse sono quelle che prevedono di impiantare stents nelle arterie muscolari degli arti, come nel caso delle arterie femorali e poplitee, o nelle grandi arterie derivate dall'aorta (arterie iliache). Una interessante review su questo tema (Lampmann, 1999) ha dimostrato come gli stents impiantati siano fortemente soggetti a fenomeni di ricrescita smisurata della tunica intima del vaso arterioso (iperplasia), con conseguente occlusione del dispositivo. L'autore citato riporta i risultati di vari studi, che dimostrano come il rischio di iperplasia sia direttamente legato a vari fattori, tra cui:

- sezione dell'arteria interessata: il rischio di restenosi è infatti maggiore nelle arterie dal diametro minore (arterie coronarie, arterie poplitee,...);
- dimensione della lesione e dei dispositivi impiegati, dal momento che maggiore è la quantità di materiale artificiale che viene introdotto, più è alta la probabilità di reazione da parte dell'organismo (Strecker et al, 1997). A questo proposito, l'applicazione di stents ha dato buoni risultati nel caso di lesioni di dimensioni inferiori ai 3-4 cm, mentre non ha portato alcun beneficio se la lesione si estendeva per oltre 8-10 cm;

- pressione esercitata dallo stent sulla parete del vaso: si è infatti osservato che a una maggiore pressione corrisponde uno sviluppo più rapido del tessuto endoteliale della tunica intima;
- materiale impiegato per la realizzazione del dispositivo: è stata infatti comprovata la maggiore compatibilità di dispositivi realizzati in metallo rispetto a quelli realizzati in composti polimerici, e, all'interno della prima categoria, del Nitinol rispetto all'acciaio;
- condizioni generali del paziente: la presenza contemporanea di patologie secondarie che comportano una elevata concentrazione di globuli bianchi e piastrine nel plasma comporta un maggiore rischio di reazioni da parte dei tessuti arteriosi alla presenza di dispositivi artificiali;
- predisposizione del paziente allo sviluppo di reazioni allergiche a determinati materiali;

Vari studi hanno inoltre dimostrato come il fattore design del dispositivo sia invece meno rilevante, in relazione all'iperplasia dell'intima, nonostante si ammetta che le conoscenze riguardo questo aspetto sono ancora molto ridotte e andrebbero fortemente sviluppate in futuro. Un ambito in cui il disegno del dispositivo sembra essere invece particolarmente rilevante è quello della formazione di trombi in corrispondenza del sito della lesione: è infatti probabile che particolari soluzioni aumentino la perturbazione del flusso ematico all'interno del dispositivo, rendendo possibile la formazione di zone di ristagno con conseguente aggregazione di coaguli di sangue. Inoltre il design influenza la rigidità e la flessibilità radiale del dispositivo: per questo motivo, gli stents più innovativi sono realizzati mediante schemi a "maglie e link"; la presenza delle maglie (strutture cilindriche rigide) garantisce la massima rigidità radiale una volta impiantato il dispositivo, mentre i links posti tra le maglie garantiscono una buona flessibilità longitudinale, essenziale per permettere lo spostamento del complesso stent - catetere all'interno dell'albero arterioso durante l'operazione di impianto, e una volta eseguito l'impianto per evitare danni ai tessuti delle pareti del vaso. La rigidità longitudinale dello stent è infatti attualmente uno dei problemi maggiori che impediscono l'applicazione di questa pratica ai vasi periferici dalle dimensioni minori (e raggiungibili solo con percorsi lunghi e tortuosi all'interno dell'albero arterioso) e in pazienti pediatrici.



Figura 2.3 Stent metallico: si noti la struttura a maglie e links

Gli stents che vengono utilizzati in ambito vascolare sono, come sottolineato in precedenza, principalmente realizzati in leghe metalliche (acciaio inossidabile, Tantal, Nitinol, ecc.), dati i considerevoli vantaggi rispetto ai polimeri, e sono sia di tipo espandibile con angioplastica che auto-espandibile. E' stato dimostrato (Shapiro and Levin, 1993) come gli stents espandibili con angioplastica comportino un minore rischio di lesione dei tessuti vascolari in fase di deposizione rispetto a quelli auto-espandibili, ma, al tempo stesso, questi ultimi sono in grado di esercitare una forza costante nel tempo sulle pareti; inoltre, non si riscontra nessuna differenza in quanto a entità della reazione di formazione anomala del tessuto della tunica intima.

Attualmente sono presenti sul mercato vari modelli di stents per applicazioni vascolari, tra cui:

- Palmaz-Schatz (Johnson & Johnson Company, Warren, NJ, USA), realizzato per estrusione di un tubo di acciaio inossidabile cavo: questa metodologia di costruzione garantisce una buona rigidità radiale ed una buona flessibilità;
- Gianturco (Cook Inc., Bloomington, IN, USA), realizzato a partire da sottili fili metallici saldati tra loro per ottenere particolari disegni strutturali;

- Wallstent (Medinvent-Schneider, Losanna, Svizzera), anch'esso realizzato con filamenti di acciaio inossidabile intrecciati fra loro per formare vere e proprie maglie ("Wire Stent").

Molti ricercatori hanno tentato di risolvere il problema dell'iperplasia utilizzando stents ricoperti con un sottile film di materiale polimerico (poliuretano o poliestere), con risultati contrastanti (Schurmann et al, 1996): si è infatti notata una riduzione della proliferazione del tessuto sullo stent, anche grazie ai trattamenti con farmaci anti-proliferativi come l'eparina, compensata però dalla ricrescita del tessuto in prossimità delle estremità degli stents, in quantità tale da produrre una occlusione seria del lume vasale.

A causa dei problemi presentati e dell'evoluzione del trattamento mediante angioplastica (di cui si sono ridotti rischi, tempi di degenza post-operatori ed efficacia), allo stato attuale si preferisce ancora intervenire sulle arterie colpite da stenosi utilizzando l'angioplastica tradizionale, e impiantando stents solo come trattamento secondario in caso di complicazioni (quali ri-occlusione del vaso dovuta all'accumulo di nuove sostanze nel sito trattato). La tecnica dello stenting è comunque ancora in piena evoluzione, e sicuramente in pochi anni sarà possibile, grazie allo sviluppo di nuovi dispositivi e a più efficaci trattamenti contro l'iperplasia, applicare direttamente dispositivi intra-luminari espandibili come trattamento primario delle patologie stenotiche delle arterie.

2.5 Applicazioni e sviluppi futuri

Oltre alla necessità di migliorare le caratteristiche meccaniche dei dispositivi per facilitare le operazioni di inserzione ed innesto, e quelle di compatibilità con il tessuto con cui entra in contatto per evitare il fenomeno dell'iperplasia, la sfida maggiore per il futuro è probabilmente quella della miniaturizzazione dei dispositivi. Uno dei maggiori limiti, allo stato attuale, è infatti quello della impossibilità di intervenire sulle arterie dalle dimensioni minori, senza il rischio di arrecare danni alle pareti dei vasi interessati. Si è ancora lontani dalla possibilità di impiantare dispositivi con diametri, una volta espansi, di pochi millimetri, per due motivi:

- gli stents dalle dimensioni così ridotte hanno difficilmente le stesse caratteristiche meccaniche (robustezza e rigidità radiale, in particolare) di quelli dal diametro maggiore attualmente in commercio;
- nel caso di una miniaturizzazione molto spinta, anche utilizzando stents metallici, il rapporto tra lume vasale disponibile e larghezza effettiva dell'arteria tende ad essere molto basso (il problema è analogo a quello che limita l'utilizzo dei dispositivi polimerici di dimensioni maggiori), quindi la sola applicazione dello stent comporta una stenosi, con ovvie conseguenze negative.

L'auspicio è, ovviamente, quello di poter realizzare in futuro dispositivi con materiali dalle caratteristiche meccaniche tali da garantire robustezza, rigidità radiale e dimensioni adatte ad applicazioni a livello delle arteriole cerebrali. Un trattamento di questo tipo potrebbe offrire un'ottima soluzione per ripristinare il normale flusso ematico in caso di ischemie ed ictus, patologie sulle quali risulta attualmente molto complesso l'intervento chirurgico.

Capitolo III

Stents per trachea e bronchi

3.1 Struttura anatomica della trachea

La trachea è un ampio condotto che fa seguito alla laringe; dal collo discende nel torace, dove si divide nei due bronchi. Ha forma cilindrica nella parte anteriore e laterale, e appiattita nella parte posteriore; nell'adulto ha una lunghezza pari a circa 12 cm, ed un diametro variabile dai 13 ai 22 mm. Morfologicamente la parete tracheale appare costituita da più tessuti sovrapposti; tra i più importanti:

- uno *scheletro esterno* costituito da tessuto connettivo denso, ricco di fibre elastiche, nel cui spessore sono presenti circa 16-20 anelli cartilaginei, caratterizzati da un'altezza massima di 3-4 mm e da uno spessore di 1,5 mm. Le estremità posteriori degli anelli cartilaginei sono collegate tra loro da fasci di fibrocellule muscolari lisce (muscolo tracheale) che contraendosi possono restringere il lume dell'organo; posteriormente, mancando gli anelli cartilaginei, la parete appare appiattita, e costituisce la cosiddetta parete membranacea, strettamente connessa all'esofago per mezzo di piccoli fasci muscolari;
- uno strato intermedio, detto *tonaca sottomucosa*, di connettivo lasso e contenente una grossa percentuale di tessuto adiposo;
- lo strato più interno è costituito dalla *tonaca mucosa*, liscia e rivestita da tessuto epiteliale cigliato, essenziale nel limitare l'ingresso di polveri nelle vie aeree; la mancanza di questo rivestimento epiteliale porta anche a infiammazioni degli strati più esterni, e alla possibile necrosi della parete tracheale.

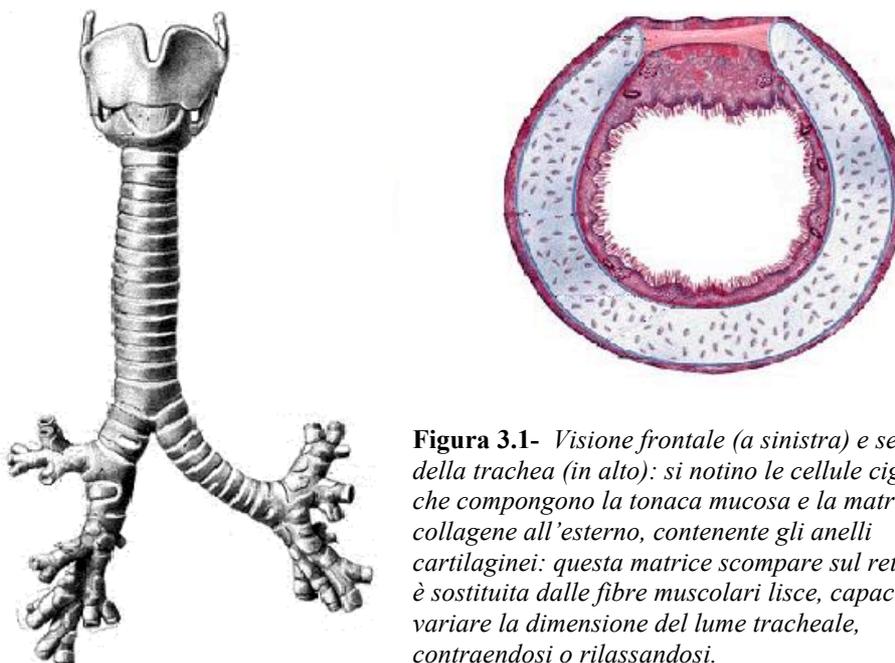


Figura 3.1- Visione frontale (a sinistra) e sezione della trachea (in alto): si notino le cellule cigliate che compongono la tonaca mucosa e la matrice di collagene all'esterno, contenente gli anelli cartilaginei: questa matrice scompare sul retro, ed è sostituita dalle fibre muscolari lisce, capaci di variare la dimensione del lume tracheale, contraendosi o rilassandosi.

3.2 Caratterizzazione meccanica

Dal punto di vista meccanico, il tessuto di maggiore importanza risulta essere lo scheletro cartilagineo esterno, il cui ruolo è quello di evitare il collasso della struttura nella fase di inspirazione o l'eccessiva espansione durante l'espirazione.

Misurazioni condotte su campioni di tessuto tracheale di origine animale per valutare le proprietà meccaniche di questo organo sono state condotte solo recentemente (*Kawaguchi et al*, 2001), ed hanno fornito i risultati rappresentati nel grafico riportato.

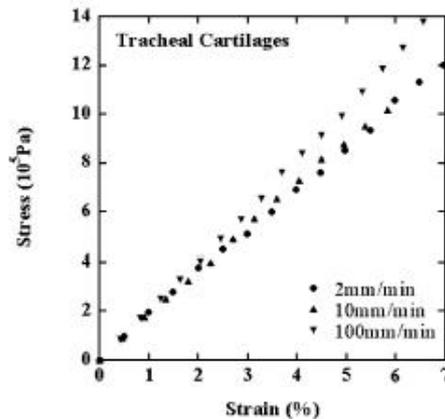


Fig. 6. Stress vs. strain plots for canine tracheal cartilages under extension. The cross-head speeds used are specified in the figure.

Un ulteriore studio (*Hramiec e Haasler*, 1997) sottolinea come non sia sufficiente la valutazione del tessuto in condizioni fisiologiche per definire le caratteristiche meccaniche di uno stent tracheale: la differenza tra il tessuto in condizioni fisiologiche e il tessuto tumorale è infatti molto rilevante, sia per quanto riguarda le proprietà meccaniche (elasticità, rigidità, ...), sia per quanto riguarda la forma geometrica. In particolare, forma e diametro della massa tumorale possono variare sensibilmente durante il normale ciclo respiratorio o durante un attacco di tosse. Secondo gli autori di questo studio, le forze che agiscono sugli stents sono tutt'altro che uniformi, e queste differenze possono influenzare la resistenza del dispositivo, a lungo termine.

3.3 Patologie a carico della trachea

La trachea può subire un processo di stenosi, causato sia da patologie che ne colpiscono i tessuti, sia da traumi di varia natura; tra le principali cause ricordiamo:

- malformazioni congenite del tessuto tracheale: in questo caso l'intervento di ripristino della circolazione nelle vie aeree è effettuato su pazienti in tenerissima età (qualche settimana o, al massimo, pochi mesi di vita) e comporta problemi legati essenzialmente alla ridotta dimensione dei tessuti interessati;
- tumori di natura benigna o maligna che colpiscono direttamente il tessuto tracheale, o il tessuto esofageo nella sua porzione superiore; in questi casi, la massa tumorale, aumentando di dimensione, tende ad occludere in maniera sempre più evidente il lume tracheale, portando, come conseguenze, a difficoltà respiratorie; nei casi in cui la massa tumorale è poco sviluppata, si procede chirurgicamente alla rimozione della porzione di tessuto coinvolta, ma nei casi in cui la diagnosi della patologia non è fatta in modo tempestivo, le probabilità di successo dell'intervento sono molto ridotte, e presentano un elevato tasso di rischio. Risultano inoltre

- rischiosi interventi su pazienti in età avanzata o affetti contemporaneamente da altre patologie. Si preferisce, in queste situazioni, mettere in atto trattamenti di tipo palliativo come l'inserimento di endo-protesi, con lo scopo di mantenere aperto il lume tracheale;
- compressione da parte di agenti esterni della trachea, effetti di un prolungato periodo di intubazione (superiore ai 10 giorni, ad esempio) o di un intervento di tracheotomia, che possono indebolire o compromettere del tutto la struttura della parete, con rischio di collasso della stessa ed occlusione del lume; in questi casi, l'impianto di endo-protesi temporanee tali da sostenere le pareti tracheali favorisce la naturale "ricostruzione" dei tessuti indeboliti;
 - trapianto del polmone: in questi casi si rende necessaria la recisione delle vie aeree e la sutura del bronco del polmone trapiantato con il bronco del paziente; un simile trattamento ha come conseguenze possibili la perdita di resistenza del tessuto e il collasso delle vie aeree; anche in questo caso l'introduzione di stents tali da sorreggere temporaneamente le pareti nel sito di sutura sembra rappresentare una buona soluzione.

3.4 Stents per trattamento delle patologie tracheali

I primi trattamenti endoscopici in caso di stenosi della trachea furono sperimentati all'inizio degli anni '80 da Clarke. Da allora, sono stati utilizzati una grande varietà di dispositivi, realizzati dapprima in silicone (studi circa l'efficacia di questo tipo di dispositivi sono stati riportati da Dumon, ad esempio) e plastiche, e in seguito (a partire dai primi anni '90) in metallo auto-espandibile. Attualmente sono allo studio stents, realizzati con materiale polimerico, in grado di essere riassorbiti dall'organismo una volta espletata la loro funzione. Nei prossimi paragrafi saranno analizzate nel dettaglio le caratteristiche di queste classi di dispositivi.

3.4.1 Stents polimerici

I primi stents ad essere utilizzati nel trattamento dell'occlusione della trachea erano rigidi e realizzati in silicone. Dispositivi di questo tipo si sono molto diffusi nel corso degli anni '80, principalmente grazie alla relativa facilità di costruzione, al basso costo del materiale, e alla disponibilità sul mercato di una vasta scelta di modelli, adatta al trattamento di pazienti pediatrici (affetti da stenosi congenite della trachea e operati nel corso dei primi mesi di vita), così come di adulti. Nonostante la grande diffusione, questa categoria di stents presenta molti problemi, legati alla fase di impianto e alla permanenza nel sito di utilizzo:

- il silicone è caratterizzato da una bassa biocompatibilità, e stimola la formazione di tessuto endoteliale anomalo, granuloso, al posto del normale epitelio cigliato. La superficie priva del normale epitelio è esposta al rischio di infezioni e di fibrosi; inoltre, la cartilagine sottostante perde la propria vascolarizzazione e va incontro a necrosi e perdita delle tipiche proprietà meccaniche con rischio di collasso della struttura (Dohar, Stool; 1995);
- per garantire una sufficiente resistenza meccanica al dispositivo, il diametro dei "filamenti" che costituiscono lo stesso deve essere relativamente alto; di conseguenza, il rapporto tra lume del condotto "utile" e sezione effettiva del condotto è basso. Si viene cioè a creare una sorta di stenosi del condotto causata dalla presenza del dispositivo, con ovvie conseguenze sull'attività respiratoria;
- dispositivi realizzati in silicone hanno una elevata probabilità di intasarsi a causa del muco che viene secreto dalle pareti delle vie aeree per "reagire" alla presenza del corpo estraneo;
- è stata documentata una elevata probabilità di migrazione (durante la fase di dilatazione della trachea) dei dispositivi realizzati con questo materiale;
- nel caso infine di applicazioni pediatriche, si rende necessaria la sostituzione periodica dello stent per seguire la naturale crescita dei tessuti tracheali.

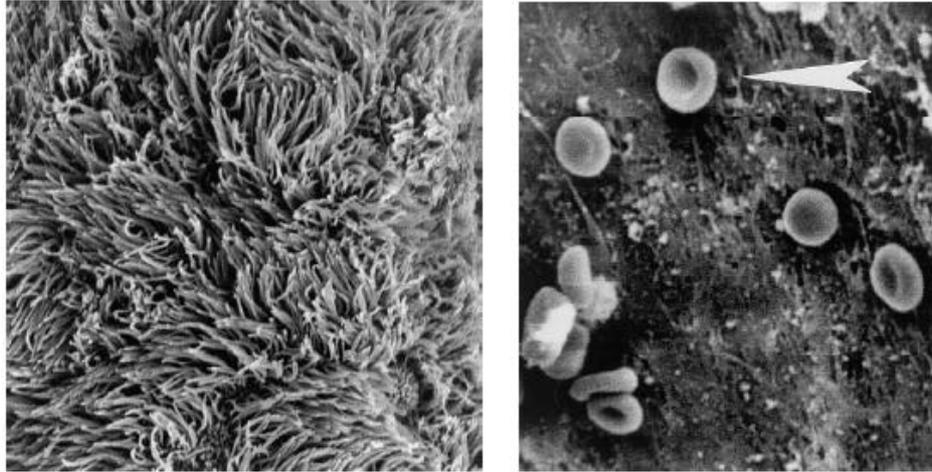


Figura 3.3 Tessuto endoteliale della trachea in condizioni fisiologiche (sinistra) e 4 mesi dopo l'impianto di uno stent realizzato in silicone (destra). Da notare la formazione di tessuto granuloso.

Tra i modelli di stents realizzati in materiale polimerico disponibili sul mercato riportiamo:

- Dumon , dal nome dell'ideatore del primo modello di endo-protesi tracheale;
- Montgomery T-tube (realizzato in silicone dalla Boston Medical Products, Westborough, MA);
- Alboulker (in teflon, realizzato dalla DuPont, Wilmington, DE);

Le caratteristiche presentate rendono gli stents realizzati in materiale plastico adatti solo a trattamenti temporanei, e per periodi di impianto non superiori ai 6-8 mesi, come sottolineato dallo stesso Dumon. E' inoltre prevista la possibilità di effettuare periodici interventi (per via endoscopica) di "ripulitura" dello stent da eventuali formazioni anomale di tessuto.

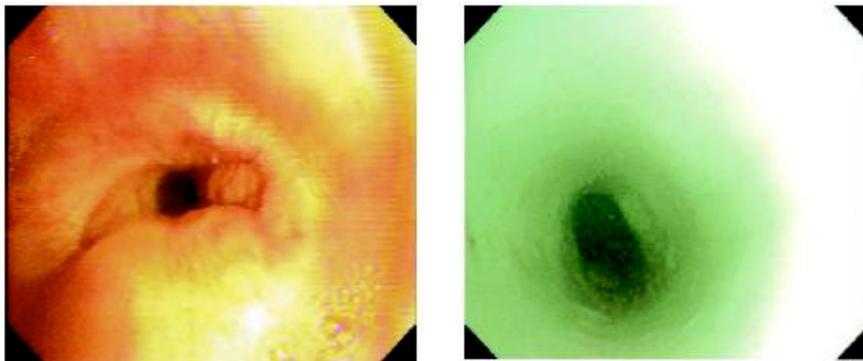


Figura 3.4 Stenosi tracheale dopo un lungo periodo di intubazione (destra); ri-canalizzazione della trachea con l'uso di uno stent in silicone (modello Dumon).

3.4.2 Stents metallici espandibili

Gli stents tracheali realizzati in metallo presentano, al confronto con quelli costruiti da polimeri, indubbi vantaggi, legati al meccanismo di posizionamento e all'interazione con il tessuto circostante:

- i principali modelli di stents sono introdotti per via orale e posizionati nella trachea grazie ad un catetere guida: una volta raggiunto il sito di interesse, il dispositivo viene dilatato utilizzando un pallone per tracheoplastica (il processo è in tutto e per tutto simile a quello dell'angioplastica);

eventuali aggiustamenti vengono effettuati per via endoscopica. L'intero processo di deposizione del dispositivo è pilotato valutando la posizione esatta dello stesso grazie alla fluoroscopia;

- il rischio di occlusione del dispositivo è ridotto, sia grazie al fatto che, date le caratteristiche del metallo, si possono realizzare dispositivi molto più sottili rispetto a quelli realizzati in silicone, sia grazie alla migliore compatibilità tra stent e parete della trachea. Alcuni studi, (De Mello-Filho et al., 2003 ad esempio) riportano infatti una minore produzione di muco, principale elemento di intasamento dei dispositivi, da parte delle cellule endoteliali cigliate;
- le leghe metalliche garantiscono una buona visibilità radiografica, elemento importante nella valutazione della posizione esatta del dispositivo durante la fase di deposizione e nel corso di eventuali controlli successivi;
- gli stent posizionati con tracheoplastica si adattano perfettamente alla forma delle pareti della trachea, rendendo trascurabile il fenomeno della migrazione del dispositivo: un rischio connesso alla procedura di impianto è però quello di esercitare troppa pressione: in tal caso, il dispositivo può comprimere la trachea in modo da impedire la normale vascolarizzazione del tessuto (con conseguente formazione di tessuto anomalo), o danneggiare meccanicamente le pareti.

L'unico importante problema associato all'utilizzo di stents metallici riguarda la difficoltà di estrazione del dispositivo una volta svolto il suo compito; il problema può essere risolto con l'utilizzo di stents realizzati in leghe a memoria di forma, nei quali il diametro può essere modificato semplicemente variando la temperatura: stents di questo tipo possono essere estratti semplicemente scaldandoli, in maniera tale da produrre una diminuzione delle dimensioni.

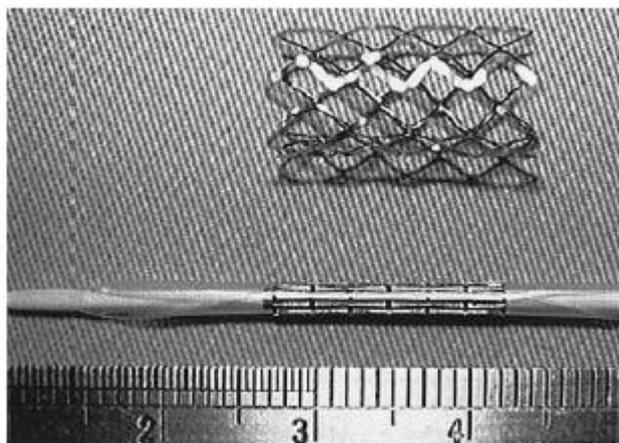


Figura 3.5 Stent metallico espandibile (modello "Palmaz").

Sul mercato è disponibile un'ampia gamma di dispositivi realizzati in metallo, sui quali sono stati compiuti diversi studi (si veda De Mello-Filho et al., 2003); tra questi:

- Gianturco (Cook Cardiology, Bloomington, IN), in acciaio: questo modello, di diretta derivazione dagli stents vascolari, è stato il primo dispositivo in metallo utilizzato per il trattamento della stenosi tracheale (Varela et al., 1990);
- Palmaz, realizzato in acciaio da Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ;
- Wallstent (Boston Scientific Corp, Natick, MA), realizzato in leghe di cobalto;
- Strecker (Medi-Tech Inc, Miami, FL) e Ultraflex (Boston Scientific Corp, Natick, MA), realizzati in titanio o in Nitinol (lega a memoria di forma composta da Titanio e Nichel), leghe che hanno dimostrato un'ottima bio-compatibilità coi tessuti epiteliali della trachea.

3.4.3 Stents riassorbibili

Stents realizzati in materiale plastico riassorbibile sono al momento ancora molto poco diffusi, nonostante presentino notevoli vantaggi rispetto ai dispositivi realizzati in silicone o in metallo, soprattutto in quelle applicazioni in cui è richiesto un impiego solo temporaneo; al momento sono stati compiuti solo studi in laboratorio, su animali, per valutarne l'efficacia (si veda, ad esempio, Korpela et al., 1998). Tra le caratteristiche principali di questa classe di dispositivi:

- l'estrazione dello stent non è necessaria, e l'organo preserva le sue normali funzioni fisiologiche dopo il riassorbimento dello stesso;
- il materiale bio-assorbibile viene naturalmente metabolizzato in H₂O e composti organici (CO₂ ad esempio);
- il tempo di riassorbimento può essere modificato variando la composizione chimica del dispositivo, e il processo di costruzione;
- l'utilizzo di dispositivi riassorbibili per applicazioni in altri organi ha dimostrato una buona biocompatibilità, nel caso di materiali quali l'acido poliglicolico e polimeri derivati da esso.

Lo studio menzionato in precedenza, e condotto su conigli, ha valutato l'efficacia di stents realizzati in poli-L-lactide nel trattamento di stenosi della trachea, al confronto con comuni dispositivi realizzati in silicone. Il poli-L-lactide è stato scelto grazie alla sua duttilità e al fatto che presenta un tempo di degradazione più alto rispetto ad altri materiali riassorbibili. L'unico inconveniente legato a questo tipo di materiale è la scarsa resistenza meccanica, che ha richiesto di rinforzare lo stesso, per renderlo adatto alle condizioni di lavoro "in-vivo".

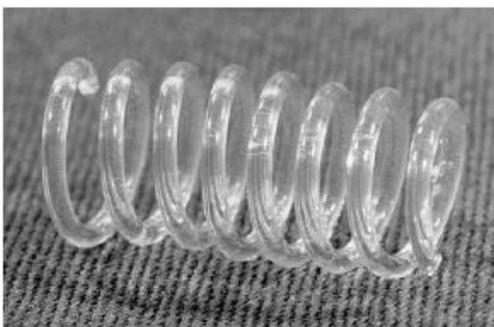


Figura 3.6 Stent realizzato in poli-L-lactide (polimero biodegradabile) per trattamento della stenosi della trachea. Diametro del dispositivo: 5.5mm; lunghezza del dispositivo: 12 mm; diametro del filamento: 0.7mm.

I risultati sono stati incoraggianti, soprattutto per quanto riguarda la compatibilità del dispositivo con il tessuto circostante, problema non trascurabile nel caso dei modelli attualmente disponibili sul mercato.

Stents di questo tipo potranno, a detta degli autori dello studio, essere utilizzati prevalentemente nel campo del trapianto del polmone, come stents bronchiali: questo grazie al grado di miniaturizzazione che si può ottenere con i materiali riassorbibili rinforzati, e alla eliminazione del problema dell'espianto del dispositivo, procedura molto delicata a causa della ridotta dimensione e della scarsa accessibilità del bronco.

3.5 Applicazioni e sviluppi futuri.

Il dispositivo "ottimo" nel campo degli stents tracheali non è stato probabilmente ancora inventato; il fatto però che la pratica sia relativamente recente (la letteratura medica evidenzia applicazioni cliniche sistematiche sull'uomo da non più di 15 anni) e che in questo periodo si sia

assistito ad importanti evoluzioni nello “stato dell’arte” dei dispositivi, e nella tecnica endoscopica per l’impianto, lascia ben presagire per il futuro.

Gli ambiti di ricerca, attualmente, riguardano la scelta di materiali innovativi, di nuovi design per gli stents e la fattibilità di terapie antitumorali che utilizzino gli stents come base per drug-delivery:

- nel campo dei materiali il maggiore interesse è rivolto ai polimeri riassorbibili, ottimi per evitare il problema dell’estrazione del dispositivo (la quasi totalità degli interventi sulla trachea prevede infatti di utilizzare stents solo per un periodo limitato di tempo, per ripristinare la normale funzionalità della stessa). Sarà necessario, da questo punto di vista, scegliere i materiali coi quali sia possibile definire con la massima precisione il tempo di degradazione, per adattarlo perfettamente alle esigenze, e che garantiscano al tempo stesso una buona bio-compatibilità;
- per quanto riguarda il design dei dispositivi, è indubbio che si conosca ancora molto poco dell’interazione tra stent e tessuto tracheale: è stato infatti ipotizzato che la formazione di tessuto anomalo (il “tessuto granuloso” descritto in precedenza , ad esempio) dipenda dalla pressione esercitata dal dispositivo sulle pareti della trachea, pressione tale da impedire la buona vascolarizzazione dell’epitelio intra-luminare, con tutte le conseguenze del caso; una migliore conoscenza dell’interazione tra proprietà meccaniche e fisiologia del tessuto tracheale consentirebbe di realizzare stents con forma e dimensione tali da arrecare il minimo danno possibile, e da consentire la ricrescita di tessuto sano e “normale”;
- nel caso di stents utilizzati con scopo palliativo per mantenere il lume della trachea aperto in presenza di occlusioni date da masse tumorali che colpiscono le vie aeree o l’esofago, si sono sperimentati stents ricoperti, in grado di rilasciare farmaci tali da rallentare la crescita del tumore; studi di questo tipo hanno comunque evidenziato vari “effetti collaterali”, tra cui l’infezione del sito di applicazione a causa del depositarsi di batteri sulla copertura polimerica dello stent, tanto che alcuni autori (Takamori et al., 1996) ne sconsigliano l’utilizzo; è comunque auspicabile che miglioramenti nel campo della farmacologia e della scienza dei biomateriali portino a risultati futuri, nel trattamento di patologie che attualmente lasciano una speranza di vita estremamente bassa.

Capitolo IV

Stents per esofago

4.1 Struttura anatomica dell'esofago

L'esofago è un condotto che nell'adulto ha lunghezza di circa 25 cm ed una larghezza variabile dai 2 ai 3 cm. Ha inizio a seguito della faringe, nella parte inferiore del collo; percorre tutta la cavità toracica, subito davanti alla colonna vertebrale. Attraversa il diaframma ed appena giunto nella cavità addominale termina nello stomaco, in corrispondenza del cardia. Nel suo tratto superiore, l'esofago è situato posteriormente rispetto alla trachea, ed è strettamente collegato a questa da piccoli fasci muscolari.

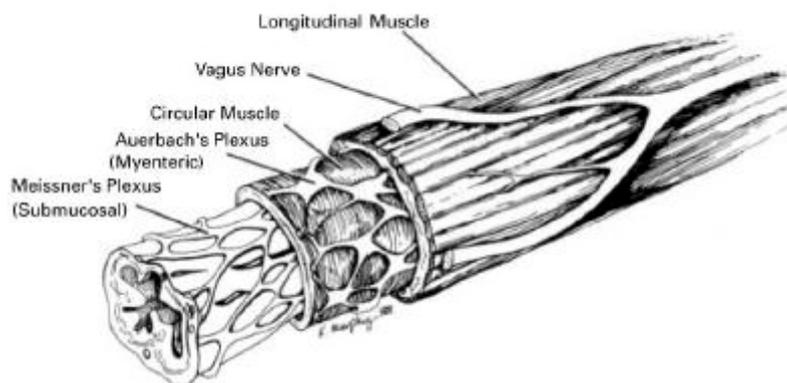


Figura 4.1 rappresentazione schematica dell'esofago; da notare la composizione stratificata della parete.

Anatomicamente, la parete dell'esofago è costituita da quattro strati sovrapposti:

- una tonaca mucosa costituita da uno strato di epitelio pavimentoso stratificato dal notevole spessore e che mostra sulla superficie cellule appiattite;
- una tonaca sottomucosa, contenente vasi sanguigni, nervi e piccole ghiandole;
- una tonaca muscolare, costituita a sua volta da due strati di muscoli lisci: uno, più interno, con fibre a decorso prevalentemente circolare, ed uno esterno con fibre con orientamento longitudinale; questo strato conferisce le principali proprietà meccaniche alla parete esofagea. La composizione di questo strato varia notevolmente a seconda che ci si trovi nel tratto craniale dell'organo, oppure nella parte media o caudale;
- una tonaca avventizia formata essenzialmente da tessuto connettivo fibroso.

4.2 Caratterizzazione meccanica

Una valutazione meccanica del tessuto appare più complessa che nelle altre situazioni esaminate nell'ambito del presente elaborato, dal momento che, nello studio in vivo, oltre al normale comportamento elastico (passivo) dell'organo dato dalle componenti connettive, è presente anche un comportamento "attivo" dato dalla muscolatura che costituisce le pareti dell'organo, e che è controllata direttamente dal Sistema Nervoso Centrale. Si può infatti osservare come, all'ingresso del bolo nell'esofago, l'attivazione dei muscoli a decorso circolare è inibita. Subito dopo si assiste ad una sequenza di contrazioni di tali fasci muscolari localizzate nelle regioni esofagee appena attraversate da bolo, e tale da permettere allo stesso di spostarsi con facilità fino allo stomaco mediante un trasporto di tipo peristaltico (è infatti proprio la peristalsi il motivo dello spostamento del bolo nell'esofago, e non la semplice forza di gravità). Il ruolo dei muscoli a decorso longitudinale è meno chiaro, ma in recenti studi si è ipotizzato che possano, mediante sequenze di contrazioni e rilassamenti, coadiuvare l'attività dei muscoli a decorso circolare.

Il comportamento "passivo" del tessuto, valutato mediante studi di laboratorio (Tottrup et al. 1990) su porzioni di esofago umano può essere riassunto dal seguente grafico:

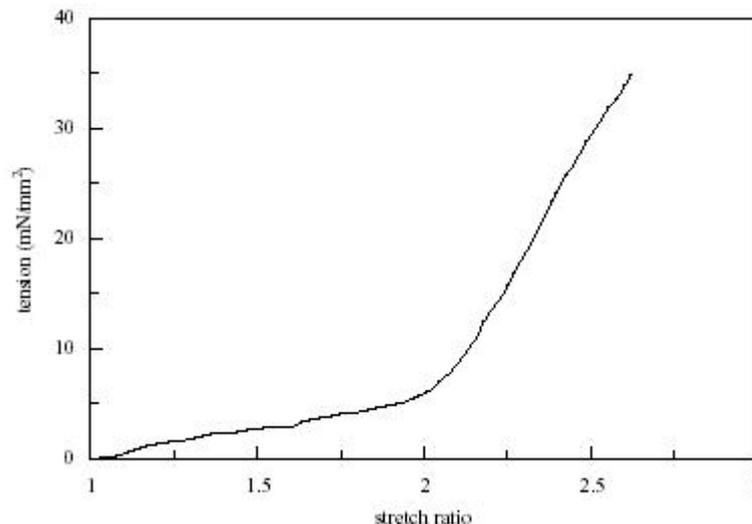


Figura 4.2 legame tensione-lunghezza in un campione di muscolo circolare esofageo studiato "in-vivo" in uno stato farmacologico tale da evidenziarne solo le componenti passive.

La componente "attiva" del tessuto muscolare è stata invece valutata sviluppando un modello matematico della deformazione della parete all'aumento della pressione intra-luminare, conseguente al passaggio di un bolo alimentare (Nicosia, Brasseur, 2002), che tiene conto in particolare del ruolo dei muscoli a orientamento circolare, ipotizzando che il ruolo dei muscoli a orientamento longitudinale possa modificare solo marginalmente il comportamento generale della struttura. Il modello è stato sperimentato "in-vivo", valutando la pressione interna all'esofago durante il passaggio di un bolo radio-opaco mediante l'uso di un manometro, e mettendo questa in relazione alle componenti attiva e passiva della tensione della parete.

La presenza di una componente "attiva" nei movimenti peristaltici esofagei, il cui controllo è totalmente involontario da parte del soggetto, costituisce un problema non trascurabile nello studio di dispositivi impiantabili, motivo per cui il problema dello "stenting" esofageo risulta essere più complesso rispetto allo stesso intervento in contesto vascolare.

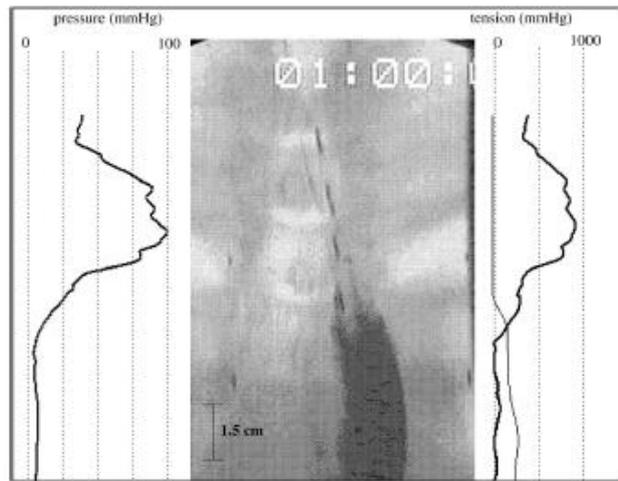


Figura 4.3 Immagine radiografica del passaggio di un bolo radio-opaco nell'esofago (al centro), distribuzione spaziale della pressione intra-luminare (sinistra), e delle componenti attiva (linea. scura) e passiva (linea. chiara) della tensione della parete (destra).

4.3 Patologie a carico dell'esofago

Le patologie a carico dell'esofago e di interesse ai fini del presente elaborato sono quelle che comportano la stenosi, parziale o totale, dell'organo; possono essere originate da:

- esofagite, o infiammazione della tonaca mucosa: questo tipo di patologia, provocato dal reflusso di succhi gastrici o dall'ingestione di sostanze caustiche ha come conseguenza la distruzione dei tessuti epiteliali e sotto-epiteliali, alla quale segue un processo di riparazione connettivale anomalo, che può portare alla stenosi;
- carcinomi dell'esofago, che colpiscono in prevalenza le cellule squamate dell'epitelio interno; l'evoluzione temporale della patologia porta all'aumento in dimensione della massa tumorale, e alla diffusione della stessa attraverso metastasi ad altre aree dell'organo, con conseguente occlusione dello stesso in più punti; l'occlusione dell'esofago nella sua porzione superiore a causa della formazione di masse tumorali può portare anche all'occlusione della trachea o dei bronchi, con i quali l'esofago è in stretto contatto. Il trattamento di questa patologia appare estremamente complesso, e può essere effettuato per via chirurgica, con resezione del segmento interessato dalla patologia, o con irradiazione della parte coinvolta. La veloce diffusione del tumore mediante metastasi, che avviene di solito prima che la patologia si manifesti e sia diagnosticata, porta però alla non-operabilità della maggior parte dei soggetti, il che rende necessario trovare almeno strumenti palliativi per evitare la totale stenosi del condotto e permettere l'ingestione degli alimenti in maniera almeno parzialmente normale.

Risulta anche particolarmente utile considerare in questa sezione una valutazione del rischio connesso alla perforazione della parete esofagea, evento non escludibile durante l'operazione di deposizione di uno stent. La perforazione è infatti un evento estremamente grave, poiché porta a violente infezioni del tessuto periesofageo e del mediastino, spesso con conseguenze mortali. Va infatti ricordato che le pareti interne dell'esofago non sono sterili, e sono spesso colonizzate da batteri ingeriti accidentalmente con il cibo: la perforazione di queste ha come conseguenza il fatto di permettere il passaggio dei batteri a regioni che dovrebbero rimanere sterili, inducendo grossi focolai di infezione. Il trattamento della perforazione è eseguito per via chirurgica, e prevede la sutura della zona perforata: l'intervento comporta dei rischi per l'incolumità del paziente, essendo estremamente invasivo.

4.4 Stents per trattamento delle patologie esofagee.

L'utilizzo di stents per il trattamento di patologie comportanti l'occlusione dell'esofago è relativamente recente, ed è tuttora in fase sperimentale; le prime valutazioni, ottenute con prove su animali risalgono infatti all'inizio degli anni '90, e si hanno applicazioni sull'uomo solo da pochissimi anni.

La principale considerazione che deve essere fatta come premessa riguarda la valutazione da un punto di vista clinico circa l'utilizzo di endo-protesi in materiale artificiale nella cura delle patologie esofagee: l'applicazione di stents è stata infatti usata fino ad oggi solo con scopo palliativo, per permettere cioè la parziale apertura del lume esofageo, e di conseguenza la normale alimentazione, in caso di patologie stenotiche. Il problema principale a questo riguardo è connesso alla totale mancanza di evidenze cliniche sull'effettiva utilità, sia nel breve periodo che a lungo termine, degli stents: questi sono stati infatti applicati principalmente in soggetti giudicati inadatti alla terapia chirurgica di rimozione della massa tumorale, a causa dell'eccessivo sviluppo di questa, dell'età avanzata del paziente o a causa delle patologie contemporaneamente presenti che rendevano l'intervento troppo rischioso. I primi trials clinici svolti potranno fornire risultati certi sull'utilità degli stents solo non prima di altri due o tre anni. I primi studi condotti sembrano però confermare la bontà di questo tipo di trattamento, se confrontato con il tradizionale intervento di dilatazione del lume esofageo effettuato per via endoscopica, in grado di portare solo vantaggi a breve termine (Munizzi et al. 1995). Attualmente, si sta anche teorizzando l'utilizzo di stents come dispositivi di rilascio di farmaci in grado di rallentare, se non bloccare completamente, lo sviluppo della massa tumorale.

Nell'ultimo decennio si sono sperimentate diverse soluzioni circa i dispositivi da applicare, ponendo particolare attenzione ai materiali utilizzati per realizzare gli stessi: attualmente si utilizzano stents costruiti in materiale polimerico o in metallo.

4.4.1 Stents Polimerici.

I primi tentativi di effettuare trattamenti palliativi su pazienti affetti da carcinoma esofageo risalgono alla metà degli anni '80, e prevedevano l'introduzione nell'esofago di un tubo rigido di materiale plastico (Ogilvie et al. 1983): la procedura di deposizione del dispositivo prevedeva l'anestesia completa del paziente, e la pre-dilatazione dell'organo. Un intervento di questo tipo poteva provocare anche gravi conseguenze sulla salute del paziente, essendo associato ad un rischio pari al 15% di perforazione della parete, con le conseguenze descritte in precedenza. A lungo termine, non erano rari fenomeni di migrazione del dispositivo, di ricrescita della massa tumorale alle estremità dello stesso e di lesioni provocate alle pareti esofagee, data la rigidità del materiale.

L'utilizzo di questo tipo di dispositivi è stato abbandonato con l'immissione sul mercato di stents metallici auto-espandibili.

4.4.2 Stents Metallici

Nell'ultimo decennio si sono diffusi diversi tipi di stents metallici auto-espandibili per il trattamento palliativo del carcinoma esofageo: questo tipo di dispositivi presenta indubbi vantaggi rispetto alle endo-protesi polimeriche utilizzate in precedenza:

- l'inserimento del dispositivo è più agevole: gli stents auto-espandibili sono inseriti all'interno di un catetere dal diametro estremamente esiguo (3-4 mm) e tale da attraversare anche le occlusioni più importanti; per questo motivo non è richiesto alcun trattamento di dilatazione preventiva dell'organo, e all'operazione è associato un rischio di complicanze molto basso

(alcuni autori riportano una percentuale di successo di questo tipo di intervento pari al 95%); un trattamento di questo tipo può anche essere effettuato in regime di anestesia locale;

- una volta espansi, i dispositivi possono avere un diametro anche di 2.5 cm, e si adattano perfettamente alla parete del condotto;
- possono essere utilizzati stents in versione “ricoperta”, ossia si può prevedere l’utilizzo di dispositivi metallici sui quali viene posizionato un sottile strato di ricopertura realizzato in materiale polimerico (solitamente poliuretano o polietilene). Sulla copertura possono essere depositate sostanze chimiche utili a ridurre la proliferazione della massa tumorale sul dispositivo. Solitamente la ricopertura dello stent non è totale: ne vengono lasciati scoperti i tratti finali, per una lunghezza di 15 mm per lato, per garantire una migliore adesione dello stesso alla parete del condotto.

Tra i modelli più utilizzati si ricordano:

- *Wallstent* (Schneider AG, Switzerland), realizzato con sottili filamenti in acciaio e disponibile sia in versione ricoperta (con un foglio di poliuretano) che non ricoperta. Ha lunghezza pari a 105 o 110 mm e diametro di 20 o 25 mm;

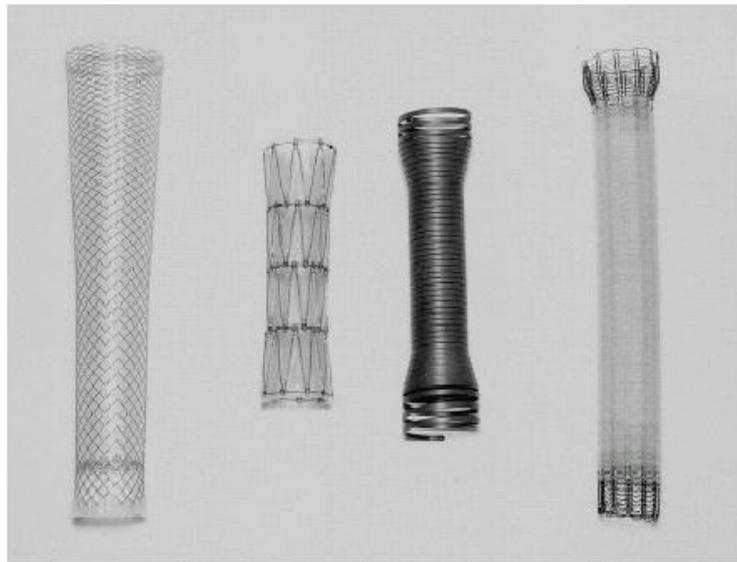


Figura 4.4 Da sinistra: *Wallstent*, *Granturco-Rosch*, *Esophacoil*, *Ultraflex Stent* (versione ricoperta).

- *Gianturco* (William Cook Europe, Denmark), realizzato in acciaio inossidabile, con copertura in polietilene della stessa lunghezza del dispositivo; in questo caso la migrazione dello stent viene evitata dal raggio non uniforme e dalla forma dei filamenti metallici alle estremità;
- *Strecker*, (Boston Scientific, USA.) realizzato in Nitinol, una lega a memoria di forma costituita da Nichel e Titanio. Questo modello ha però lo svantaggio di esercitare una bassa forza radiale sulle pareti interne dell’esofago, necessitando in molti casi una dilatazione successiva alla deposizione per prevenire fenomeni di migrazione. E’ costruito con lunghezze di 70-100 e 150 mm e raggio di 18 mm.
- I problemi di quest’ultima classe di dispositivi sono stati parzialmente risolti da un nuovo tipo di stent costruito in Nitinol, l’*InStent* (InStent Inc., U.S.A.): E’ costituito da un unico filamento di tale materiale avvolto a spirale, ed è in grado di esercitare una maggiore forza radiale.

Per una più approfondita valutazione delle caratteristiche geometriche e meccaniche dei principali tipi di stents utilizzati e descritti in precedenza, si riporta la seguente tavola riassuntiva:

	Wallstent		Gianturco-Rösch Z stent		Esophacoil	Ultraflex
Type	Flamingo	Telestep	American	European		
Material	Stainless steel	Stainless steel	Stainless steel	Stainless steel	Nitinol	Nitinol
Atraumatic stent ends	-	-	+	+	+	+
Nominal length (mm)	120, 140	105, 110	60, 80, 100, 120, 140	100, 120, 140	75, 100, 150	100, 120, 150
Nominal diameter (mm)	16, 20	20, 25	18	18	14, 16, 18, 20	18, 23
Minimal internal diameter (mm)	12, 16	18, 22	16	16	13, 15, 17, 19	17.5, 22.5
Flared ends (mm)	Proximal (24, 30) + distal (16, 20)	None	Proximal + distal (21, 25)	Proximal + distal (21, 25)	Proximal + distal (18, 21, 24, 25.5)	Proximal (23, 28)
Diameter of delivery catheter (F)	15.5, 18	18, 22	30	28	32	15
Covering	Partial	Partial	Full	Full	None	Optional (partial)
Stent retraction (%)	30-35	25	<10	<10	50	45
Radio-opacity	++	++	+++	+++	++++	+
Flexibility	+	+	-	-	++	++++
Current price (euros)	1325	1217	1527	1147	1375	1662
Manufacturer	Schneider, Bülach, Switzerland	Schneider, Bülach, Switzerland	Wilson-Cook, Winston-Salem, NC, USA	William Cook, Bjaeverskov, Denmark	Medtronic, Eden Prairie, MN, USA	Boston Sc., Natick, MA, USA

F = French.
 Symbols '-' to '++++' indicate increasing degrees, from absent to very high.

L'utilizzo di stents metallici comporta molti vantaggi rispetto ai diversi trattamenti palliativi alternativi, ma lascia irrisolti diversi problemi, sia a breve che a lungo termine; tra i problemi a breve termine, i più gravi sono:

- migrazione del dispositivo, sia verso la zona cervicale dell'esofago, sia (molto più spesso) verso la zona distale; questo fenomeno risulta più probabile nel caso di stents ricoperti, ed in particolare con l'utilizzo di Wallstent (Ellul et al, 1995), e nel caso di stents posti in prossimità della giunzione con lo stomaco (problema non trascurabile, dal momento che circa il 70% dei carcinomi coinvolge proprio questa regione) ;
- dolore cronico, presente soprattutto nei primi giorni dopo l'impianto, e associato in modo particolare all'uso di quegli stents (Gianturco e InStent) che esercitano una maggiore pressione sulla parete esofagea;
- dilatazione insufficiente a mantenere il lume esofageo abbastanza aperto per permettere la normale alimentazione del paziente;
- perforazione della parete esofagea o di strutture adiacenti, come la parete tracheale, e conseguente emorragia: complicazioni di questo tipo risultano comunque estremamente rare in letteratura.

Le conseguenze a lungo termine riguardano in modo particolare la ricrescita del tumore sopra o intorno al dispositivo, molto più evidenti nel caso di stents non ricoperti: la copertura, infatti, oltre a rappresentare essa stessa una barriera contro la ricrescita del tessuto, può anche fungere da base per il rilascio di sostanze farmaceutiche anti-tumorali (vari studi sono stati condotti da questo punto di vista sul farmaco "Paclitaxel" da Herdeg et al, 1998).

Sono stati infine evidenziati da vari studi altri effetti collaterali, dovuti al posizionamento del dispositivo in particolari regioni o alla concomitanza con terapie anti-tumorali:

- un primo problema connesso all'utilizzo di stents nella parte inferiore dell'esofago, in prossimità dello stomaco, è quello del reflusso di succhi gastrici, in grado di "corrodere" la parete dell'esofago, provocando la perforazione della stessa. Per ovviare a questo tipo di inconveniente sono stati recentemente sperimentati con buoni risultati stents dotati di una valvola anti-riflusso (Kocher et al, 1998);
- un secondo problema, evidenziato in un recente studio da Allen Li et al. (2002), è quello della perturbazione della dose di radiazioni assorbite dal tessuto in seguito a sedute di radio-terapia o a trattamenti di brachiterapia, a causa della presenza di stents metallici. Tale perturbazione si manifesta in pratica in un sovra-dosaggio di radiazione a carico dei tessuti epiteliali posti a diretto contatto con il dispositivo metallico, e varia a seconda che le radiazioni siano generate all'esterno del lume esofageo o al suo interno (trattamento di brachiterapia). L'effetto clinico di una tale dose di radiazioni non è ancora del tutto chiara e necessita di ulteriori indagini.

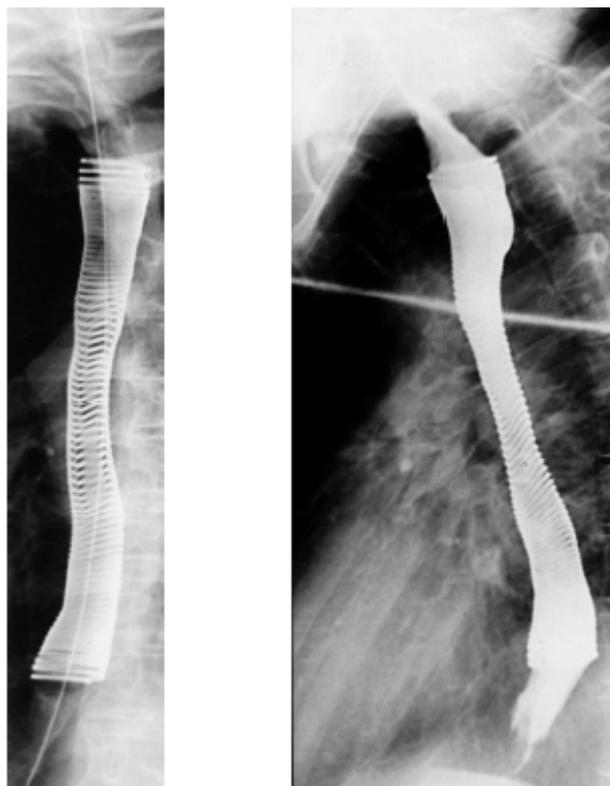


Figura 4.6 Stents di tipo Esophacoil, dopo l'espansione nell'esofago

4.5 Applicazioni e sviluppi futuri

Il principale problema ancora privo di soluzione nel campo dell'applicazione di stents esofagei riguarda la possibilità di eseguire contemporaneamente una efficace terapia anti-tumorale, in modo da rendere gli stents strumenti di terapia, oltre che semplice mezzo palliativo. La soluzione di questo problema necessita contemporaneamente di sviluppi nel campo dell'ingegneria e della farmacologia:

- in campo farmaceutico non si è ancora trovato un farmaco che possa essere depositato sulla copertura di uno stent e che sia realmente efficace nel bloccare la crescita della massa tumorale, a causa della velocità di proliferazione delle cellule neoplastiche e dell'alta probabilità di formazione di metastasi;
- dal punto di vista più strettamente "ingegneristico", sono sicuramente necessari ulteriori approfonditi studi sul comportamento del tessuto esofageo in contatto con lo stent, dal momento che quello dell'ancoraggio e della stabilità del dispositivo nel sito di innesto risulta essere un problema ancora irrisolto; questo è evidente soprattutto nel caso di stents ricoperti (essenziali per il rilascio di sostanze chimiche anti-tumorali) e per dispositivi dalle dimensioni ridotte. Inoltre, l'unico approccio alternativo a quello farmaceutico è rappresentato dalla radioterapia: in questo caso risulta necessario valutare materiali per la realizzazione di dispositivi che siano "trasparenti" alle frequenze delle onde elettromagnetiche utilizzate nei trattamenti, pur conservando tutte le altre caratteristiche richieste: materiali di questo tipo hanno l'indubbio vantaggio di non interferire con la radioterapia, permettendo un irraggiamento il più possibile uniforme sull'intero tessuto colpito dal carcinoma.

4.6 Appendice: stents per patologie di altri tratti dell'apparato digerente.

L'applicazione di stents in altri siti dell'apparato digerente è un'operazione sicuramente più complessa rispetto all'intervento eseguito sull'esofago, a causa della conformazione dei tessuti dello stomaco, del duodeno e dell'intestino (molto elastici e in grado di dilatarsi considerevolmente) e della difficoltà nel raggiungere il sito di interesse. Per questi motivi la pratica clinica è molto poco diffusa e riservata ad un numero ridotto di patologie.

4.6.1 Stomaco e duodeno

Esiste un numero molto limitato di patologie a carico di questi tratti dell'apparato digerente tale da comportare la stenosi parziale o totale dei condotti: le pareti di stomaco e duodeno sono caratterizzate infatti da una importante componente elastica, che conferisce la capacità agli organi di dilatarsi considerevolmente. Anche in presenza di forti ostruzioni, il flusso del cibo all'interno dello stomaco non viene generalmente compromesso. In presenza di stenosi tali da non permettere l'adeguata digestione (di solito a causa di masse tumorali presenti negli organi adiacenti e che comprimono la parte inferiore dello stomaco o il duodeno), l'intervento tradizionale prevede un approccio chirurgico, con resezione del segmento di tessuto interessato e sutura dei tratti a monte e a valle. Il rischio maggiore di questo intervento è l'infezione peritoneale, dovuta alla non perfetta sutura e al conseguente passaggio di agenti patogeni dallo stomaco ai tessuti circostanti.

Recentemente (Cowling et al., 1998; Zollkofer et al., 2000) si sono dimostrati i buoni risultati di un approccio di tipo endo-luminare al problema, con inserimento di stents nel sito di stenosi, per via endoscopica, percutanea, o trans-epatica con l'introduzione del catetere utilizzato per la deposizione dello stent attraverso le vie biliari, fino al duodeno (Davies et al., 1999). Vengono di norma utilizzati stents metallici auto-espandibili non ricoperti (il modello più utilizzato è probabilmente il Wallstent di derivazione esofagea adattato alle caratteristiche del sito di impianto).

Questo tipo di intervento comporta comunque alcuni problemi, il più evidente dei quali è dato dalla crescita del tessuto tumorale tra le maglie dello stent; alcuni autori sostengono però come, data la limitata aspettativa di vita dei pazienti colpiti da questa forma di cancro, questa difficoltà possa essere ritenuta secondaria (Acunas et al., 2002). Ben più gravi sono i problemi relativi alla facilità di migrazione dello stent e al rischio di perforazione della parete gastrica.

4.6.2 Colon e retto

L'applicazione di stents al tratto intestinale è una pratica palliativa relativamente recente ed utilizzata nel caso di tumori del colon: in presenza di queste patologie, circa un terzo dei pazienti va incontro al rischio di occlusioni acute (Deans et al., 1994), causate dalla pressione esercitata dalla massa tumorale sulle pareti del colon. In questo caso si ricorre ad interventi chirurgici di rimozione parziale della massa occludente, e si procede alla deposizione di stents in via provvisoria per mantenere una buona apertura del lume e per "proteggere" il tratto di tessuto interessato dall'intervento.

Sono stati documentati anche casi in cui lo stato del tumore era tale da non permettere alcun tipo di intervento: in questi casi endo-protesi sono state applicate in via definitiva come soluzione palliativa per evitare disagi ulteriori al paziente.

Gli stents utilizzati in entrambi i casi sono di tipo metallico, generalmente non-ricoperti (la protezione principale che devono esercitare è di tipo meccanico, e una copertura in materiale polimerico è utile solo nel caso in cui debbano essere eseguite terapie antitumorali o per evitare infezioni), e vengono introdotti per via endoscopica. I modelli impiegati derivano direttamente dai dispositivi utilizzati nel trattamento delle ostruzioni esofagee; tra i più utilizzati si possono citare:

- Wallstent (Boston Scientific/Medi-tech);

- Gianturco–Rosch stent (William Cook, Europe);
- Ultraflex stent (Boston Scientific/Medi-tech);
- Memotherm stent (Bard, Karlsruhe, Germany).

Il tasso di successo di questo tipo di interventi è relativamente alto (riduzione dell'ostruzione dell'83% a 48 h e del 100% a 4 giorni dalla deposizione, secondo le esperienze di Mainar et al., 1996). Il rischio maggiore connesso all'uso di stents riguarda l'elevato tasso di migrazione del dispositivo (nel 22% dei casi, secondo gli studi citati), dovuta sia al mal-posizionamento dello stesso sia, a lungo termine, alla modificazione della massa tumorale, che cambia la pressione esercitata sullo stent. Sono stati anche documentati casi di perforazione della parete intestinale, ad opera dei dispositivi di posizionamento e delle estremità dello stent.

Nonostante questo, la terapia non-chirurgica nel caso di occlusioni acute dell'intestino sembra essere una pratica estremamente promettente, grazie al maggiore tasso di successo e ai minori disagi procurati al paziente rispetto agli interventi tradizionali.

Capitolo V

Stents per dotti biliari

5.1 Struttura anatomica dei dotti biliari

Il sistema biliare è costituito da una ramificata rete di capillari, che hanno origine a livello epatico, e che si uniscono tra loro, fino a formare un unico condotto (definito nel suo tratto superiore come condotto epatico, quindi come condotto coledoco) in grado di trasportare la bile fino al duodeno, e quindi all'intestino. La bile è un liquido denso, dal colore giallo-verdastro secreto continuamente dal fegato, ed immagazzinato all'interno della cistifellea; è costituito da acqua (97%), ioni Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- , altri sali minerali, e componenti organici quali pigmenti biliari, colesterolo, mucina e lecitina, ed ha il ruolo di facilitare la digestione dei lipidi a livello intestinale.

Il sistema biliare, per semplicità, può essere suddiviso nelle due componenti intra-epatica ed extra-epatica.

Analizzando nel dettaglio la struttura dei dotti biliari intra-epatici, si individuano:

- i capillari biliari, condotti che si originano a partire dai lobuli epatici: sono privi di una parete propria e sono delimitati solo dalle pareti, costituite di membrane permeabili, degli epatociti;
- i capillari biliari terminano nei duttuli biliari, o colangioli, canali dal diametro estremamente ridotto e dotati di una parete epiteliale propria;
- più duttuli biliari si uniscono formando i condotti biliferi interlobulari, che a loro volta danno origine ai condotti biliferi propriamente detti, dal diametro medio di 0,2 mm. La parete di questi vasi è formata internamente da uno strato di cellule epiteliali, rivestite all'esterno da una tonaca fibrosa costituita a sua volta da due strati: uno composto da fibre di collagene a decorso prevalentemente circolare, ed uno di fibre elastiche a decorso prevalentemente longitudinale;
- questi condotti tendono a loro volta ad unirsi in strutture dalle dimensioni sempre maggiori, fino a costituire, a livello dell'ilo del fegato, le due radici del condotto epatico esterno.

Le vie bilifere extra-epatiche, sulle quali si focalizzerà l'attenzione di questo lavoro, hanno origine in corrispondenza dell'ilo del fegato, e terminano a livello del duodeno; anatomicamente si distinguono varie componenti:

- il condotto epatico, originante dall'unione delle radici del condotto epatico esterno, che ha una lunghezza di circa 2-3 cm, ed un diametro medio di 0,5 cm: le sue pareti presentano una tonaca mucosa interna, costituita da cellule epiteliali dalla superficie irregolare, ed un rivestimento esterno, tonaca fibro-muscolare, formato a sua volta da:
 - o fasci connettivali fibro-elastici orientati circolarmente, nella parte più interna;
 - o uno strato molto sottile di fibre muscolari a prevalente decorso longitudinale all'esterno.
- dal condotto epatico si distacca un ramo collaterale, detto dotto cistico, che si dilata presto in un organo cavo piriforme, la cistifellea, il cui ruolo è quello di immagazzinare la bile prodotta dal fegato; la struttura delle pareti del dotto cistico è estremamente simile a quella del dotto epatico;
- il ramo principale del condotto epatico, dopo la diramazione del condotto cistico, prende il nome di condotto coledoco, che si congiunge al duodeno nella giunzione coledoco-duodenale.

Questo condotto ha lunghezza media nell'adulto di 6-8 cm ed un calibro di 0,5-0,6 cm. Il tessuto delle pareti del coledoco presenta differenze significative con quello dei condotti analizzati in precedenza: in particolare, la tonaca fibro-muscolare mostra, in corrispondenza della sua parete interna, un corredo di fasci muscolari lisci più sviluppato. Ai fasci a decorso longitudinale analizzati in precedenza, si aggiunge infatti uno strato di fibre muscolari lisce a decorso prevalentemente obliquo, che si ispessisce particolarmente nella parte conclusiva del condotto.

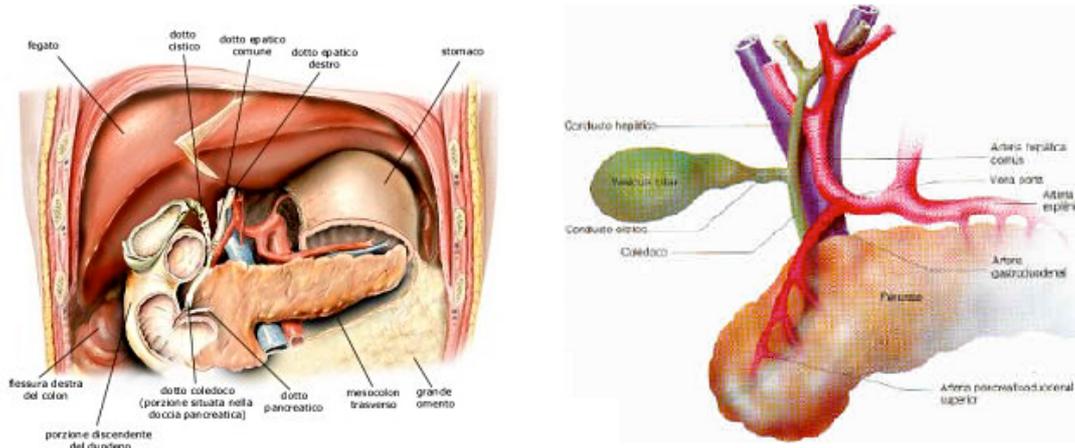


Figura 5.1 - Anatomia delle vie biliari esterne.

5.2 Caratterizzazione meccanica

Dalla ricerca effettuata, in letteratura non sembrano essere presenti studi realizzati per determinare il comportamento meccanico di tale tipo di tessuto: questo può, probabilmente, essere spiegato dal fatto che le applicazioni che richiedono approfondite conoscenze della meccanica della parete del dotto biliare, come l'introduzione di endo-protesi, sono state sviluppate solo in tempi molto recenti. E' probabile che studi circa questo argomento siano attualmente in fase di realizzazione, e che tra pochi anni si disponga di risultati certi.

Si possono comunque compiere alcune considerazioni, derivate direttamente dall'analisi fisiologica del tessuto: la risposta meccanica è certamente anisotropa, dal momento che le pareti dei dotti biliari sono costituite da materiale fibroso orientato variamente; inoltre, l'osservazione di fasci muscolari a controllo involontario suggerisce la presenza di movimenti di tipo peristaltico, simili a quelli già evidenziati per altri organi dell'apparato digerente, e responsabili dello spostamento della bile. Le contrazioni di questi fasci muscolari sono tali da modificare sostanzialmente la risposta meccanica del tessuto in vivo (così come descritto nel capitolo precedente a proposito dell'esofago), sommando al comportamento "passivo" dello stesso, provocato dalle fibre di collagene, una componente "attiva" controllata direttamente dal Sistema Nervoso Centrale.

5.3 Patologie a carico dei dotti biliari

L'occlusione delle vie biliari esterne (condotto epatico e coledoco) avviene in presenza di:

- malformazioni, congenite o derivanti da difetti nello sviluppo embrionale: in questo caso l'occlusione si manifesta molto precocemente, e necessita un tempestivo trattamento chirurgico di ricostruzione dei dotti biliari per evitare conseguenze ulteriori per il soggetto;
- calcolosi delle vie biliari, patologia estremamente diffusa e più frequente in soggetti in età avanzata, che può essere trattata chirurgicamente o mediante l'utilizzo di litotrittori;

- carcinoma delle vie biliari, fenomeno relativamente raro e spesso associato alla calcolosi. Si manifesta con masse tumorali dalle dimensioni ridotte (1-2 cm) ma in grado di creare una diminuzione della sezione del lume del condotto coledoco tale da impedire il normale deflusso della bile. L'unico trattamento radicale in questo caso è rappresentato dall'asportazione chirurgica del tratto interessato, e dalla ricostruzione dello stesso. Nel caso di masse tumorali particolarmente sviluppate e tali da rendere impossibile il trattamento chirurgico, si è recentemente tentato di operare trattamenti palliativi, che prevedono l'introduzione di endo-protesi tali da mantenere aperto il lume del condotto e permettere il deflusso della bile nell'intestino;
- carcinoma pancreatico, patologia molto rara (la letteratura riporta una incidenza pari a 8-10 casi su 100000) che colpisce prevalentemente la popolazione maschile anziana; una delle conseguenze di questa patologia è la pressione esercitata dalla massa tumorale sul condotto coledoco, tale da condurre alla stenosi dello stesso. Il decorso della malattia è estremamente rapido, tanto che la diagnosi viene spesso posta troppo tardi perché sia possibile un trattamento chirurgico con speranza di radicalità; ancora una volta si rende necessario utilizzare stents con caratteristiche tali da mantenere il coledoco aperto, con scopo prevalentemente palliativo.

5.4 Stents per trattamento delle patologie dei dotti biliari

Il trattamento palliativo per ovviare all'occlusione dei dotti biliari prevedeva, fino alla fine degli anni '70, interventi chirurgici di by-pass del tratto coinvolto dalla patologia: a questo tipo di interventi, specialmente in certe categorie di pazienti, erano associati un elevato tasso di mortalità post-operatoria e periodi di degenza ospedaliera molto lunghi. Nel 1979 viene tentato il primo intervento di ripristino del flusso biliare per via endoscopica, grazie all'introduzione nel coledoco di una endo-protesi realizzata in polietilene (Soehendra et al., 1980). Per circa un decennio il polietilene risulta essere l'unico materiale utilizzato nella realizzazione di stents biliari, e le leghe metalliche fanno la loro comparsa solo all'inizio degli anni '90.

5.4.1 Stents polimerici

Dispositivi realizzati in polietilene e, più recentemente, in teflon hanno rappresentato lo standard nel settore delle endo-protesi per dotti biliari per tutti gli anni '80, e risultano tuttora molto utilizzati nell'ambito di specifiche applicazioni. Questa categoria di dispositivi presenta però un gran numero di limitazioni, legate alle caratteristiche chimiche e meccaniche dei materiali (Enns, 2000):

- i dispositivi hanno un diametro costante (8-10-11.5 F, a seconda del tipo di applicazione e del paziente), e sono rigidi: questo rende difficoltosi l'inserzione, il posizionamento, e l'eventuale estrazione dello stent;
- le caratteristiche chimiche del materiale, soprattutto nel caso del polietilene, fanno sì che il dispositivo sia colonizzato da batteri capaci di sintetizzare proteine, che si depositano a loro volta sullo stent (formazione del "bio-film" proteico). Tali proteine fanno da collante per sali ed altri componenti della bile, e per particelle alimentari che rifluiscono dal duodeno. Come risultato, lo stent si occlude nell'arco di poche settimane, impedendo il normale flusso biliare. Nel corso degli anni si sono sperimentate varie sostanze chimiche con cui trattare il dispositivo (tra cui aspirina e antibiotici), o nuovi materiali (nuovi polimeri o sottili lamine di argento, di cui sono note le proprietà battericide, da usare come copertura dello stent), senza però ottenere grandi successi. Allo stato attuale si realizzano dispositivi in grado di operare in discrete condizioni per non più di 4-6 mesi, tempo oltre il quale vanno necessariamente sostituiti.

5.4.2 Stents metallici

Il primo studio di applicazione di stents metallici per dotti biliari risale al 1989. Da allora sono stati sviluppati vari modelli, realizzati in acciaio, tantalio, e leghe a memoria di forma. Varie indagini hanno dimostrato come questo tipo di dispositivi risulti tecnicamente migliore rispetto a quelli realizzati in materiale polimerico (uno degli studi più significativi da questo punto di vista è stato condotto da Carr-Locke et al, nel 1993). La migliore qualità si manifesta in una grande facilità di impianto, dal momento che gli stents sono inseriti mediante cateteri guida dal diametro estremamente ridotto e possono essere espansi fino ad un diametro di 30 F, pari a 10 mm circa, e nel minore rischio di ostruzione (evidente, secondo lo studio menzionato, solo nel 5% dei pazienti cui era stato impiantato un Wallstent metallico). Inoltre, si è osservato come l'ostruzione non aveva origine dai depositi batterici e dalla conseguente formazione del "bio-film" proteico, ma dalla ricrescita della massa tumorale all'interno del dispositivo.

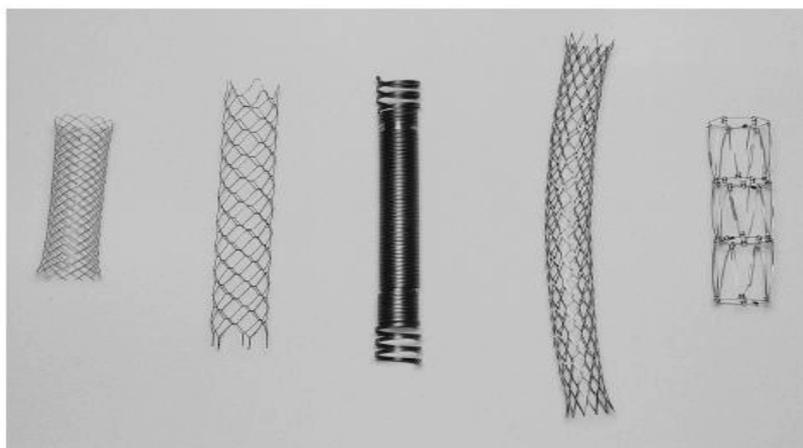


Figura 5.2- Stents metallici per vie biliari. Da sinistra: Wallstent, Ultraflex Diamond stent, EndoCoil, Memotherm II, Gianturco (z-stent).

La ricrescita tumorale può, in una certa misura, essere rallentata dall'impiego di farmaci anti-tumorali, o dalla radio-terapia, per cui la "vita utile" dei dispositivi metallici risulta essere molto maggiore dei 4-6 mesi tipica per i dispositivi polimerici. L'unico difetto di questa categoria di stents sta però nell'alto prezzo, a confronto di quello dei dispositivi in polietilene.

Ulteriori studi (Prat et al. 1998, ad esempio) hanno quindi dimostrato come il migliore rapporto costo-efficacia nell'impiego degli stents metallici si ha per quei pazienti con speranza di vita maggiore di 6 mesi, per i quali, in caso di impianto di stents polimerici, sarebbe richiesto almeno un intervento di sostituzione.

L'evoluzione più recente nel settore degli stents per dotti biliari è probabilmente rappresentata dagli studi realizzati sugli stents metallici ricoperti da fogli di materiale polimerico (poliuretano o silicone), sperimentati soprattutto in laboratorio su animali, e con i quali si eseguono interventi sull'uomo solo da pochissimi anni. I risultati preliminari sembrano essere incoraggianti, nonostante si osservino i tipici problemi connessi all'uso di stents ricoperti presenti anche in altre applicazioni in cui l'uso di questi dispositivi è più consolidato: migrazione dello stent verso la congiunzione con il duodeno, ricrescita della massa tumorale alle estremità dello stent e parziale occlusione dello stesso, ecc. La copertura polimerica offre però la possibilità di eseguire terapie di drug-delivery, con rilascio di farmaci in grado di ostacolare la crescita del tumore.

Attualmente sono disponibili sul mercato vari modelli di stents realizzati in metallo; tra i più utilizzati ricordiamo:

- Wallstent (Schneider, Boston Scientific, Minneapolis, MN);

- Diamond Ultraflex (Boston Scientific, Natick, MA);
- Endocoil (Instent, Eden Prairie, MN), dispositivo utilizzato molto più raramente degli altri a causa dell'elevata (e spesso eccessiva) forza radiale esercitata sulle pareti del coledoco;
- Gianturco (Wilson Cook, Winston-Salem, NC); questo modello appartiene alla categoria degli z-stents, design per cui è stata provata da vari studi la propensione a favorire la ricrescita del tumore. Per questo motivo, si sono realizzati negli ultimi anni soprattutto modelli ricoperti, per i quali mancano però dati certi circa l'effettiva utilità.

Table 4. Characteristics of different models of metal biliary stent for endoscopic use.

	Wallstent	Ultraflex Diamond	EndoCoil	Memotherm II
Material	Stainless steel	Nitinol	Nitinol	Nitinol
Atraumatic stent ends	–	+	+	±
Nominal length (mm)	50, 70, 90	40, 60, 80	50, 60, 70	30 to 100, in increments of 10
Nominal diameter (mm)	10	10	8	7, 8, 9, 10
Diameter of delivery catheter (FG)	8	9.25	10	7
Covering	None	None	None	None
Stent retraction (%)	25	20	55	<10
Radio-opacity	+++	++	++++	+
Flexibility	+	+++	–	++
Current price (euros)	910	900	865	715
Manufacturer	Schneider (Europe), Bulach, Switzerland	Boston Sc., Natick, MA, USA	Medtronic, Eden Prairie, MN, USA	Angiomed, Karlsruhe, Germany

Signs '–' to '++++' indicate increasing degrees, from absent to very high.

Negli ultimi anni sono stati realizzati molti studi con lo scopo di comparare le prestazioni dei diversi modelli di stents metallici (per una trattazione completa riguardo questo aspetto si rimanda a Enns, 2000), da cui risulta che gli stents più utilizzati (modelli “Wallstents” e “Diamond Ultraflex”) siano probabilmente anche quelli che offrono migliori garanzie di sicurezza e qualità.

5.5 Applicazioni e sviluppi futuri

L'applicazione per via endoscopica o percutanea di stents nelle vie biliari è, dopo quello vascolare, uno dei settori in cui è stata fatta più ricerca e in cui sono state sviluppate più soluzioni, sia nel campo dei modelli realizzati e delle tecniche di inserzione, sia nell'ambito delle valutazioni tecniche, economiche e cliniche. Nonostante questo, allo stato attuale, ci sono ancora autori (Enns, 2000) che sostengono come in questo campo siano presenti “più domande che risposte”, riguardo all'efficacia del trattamento in relazione alle terapie chirurgiche tradizionali e alla scelta di materiali e modelli. Il vero progresso si avrà in futuro con lo sviluppo di dispositivi che possano rimanere impiantati nel paziente per il resto della sua vita (nel caso di tumore del pancreas, la speranza di vita è comunque di pochi anni), evitando così i rischi ulteriori connessi ai vari interventi di sostituzione cui è necessario sottoporsi. Un simile risultato si può ottenere probabilmente con dispositivi metallici, e trovando dei design tali da impedire la crescita del tumore tra le maglie dello stent.

Parallelamente, il miglioramento delle proprietà meccaniche degli stents ricoperti e l'evoluzione nel campo dei farmaci anti-tumorali permetterà di utilizzare questa categoria di stents non solo come palliativo, ma anche come vero e proprio strumento di terapia. Studi preliminari condotti negli ultimi anni hanno fornito risposte incoraggianti, ma si è ancora molto lontani dall'averne risultati definitivi.

Capitolo VI

Stents per uretere

6.1 Struttura anatomica degli ureteri

L'uretere è un lungo e sottile condotto (circa 20-25 cm di lunghezza e 3-4 mm di diametro nell'adulto) che ha origine dall'apice del bacinetto renale, sito nel quale viene convogliata l'urina filtrata dai glomeruli renali, e termina nel fondo della vescica mediante l'orifizio ureterico.



Figura 6.1 - Rappresentazione schematica della parte superiore dell'apparato urinario (a sinistra) e sezione di uretere umano (a destra): si notino la tonaca mucosa (freccia gialla), la tonaca fibro-muscolare (freccia azzurra), e il complesso di vasi sanguigni e fibre nervose che compone la tonaca avventizia (freccia nera).

Il condotto ha un diametro non uniforme, presentando tre restringimenti successivi: nei due spazi tra i restringimenti l'uretere aumenta il proprio calibro, formando due "fusi": il fuso addominale ed il fuso pelvico. In particolare, nel tratto di fuso addominale, il condotto entra in contatto, oltre che con la muscolatura dell'addome, anche con la parete dell'intestino tenue.

Anatomicamente, la parete dell'uretere è costituita da quattro strati istologicamente diversi e sovrapposti. Dall'interno:

- *tonaca mucosa*, sollevata in pieghe longitudinali tali da conferire al lume un profilo "stellato", e rivestita all'esterno da tessuto connettivo prevalentemente costituito da fibre di collagene e riccamente vascolarizzato;
- *tonaca sottomucosa*, dallo spessore molto ridotto e costituita da tessuto connettivale;
- *tonaca fibro-muscolare*, costituita da piccoli fasci di fibro-cellule muscolari, immerse in una matrice di tessuto connettivo. Le fibre muscolari si dispongono in uno strato interno con andamento longitudinale e in uno esterno con andamento prevalentemente circolare. Nella parte terminale del condotto, a questi due strati se ne sovrappone un terzo, ancor più esterno, in cui i fasci muscolari decorrono longitudinalmente;

- *tonaca avventizia*, formata da tessuto connettivo lasso, dai vasi sanguigni e dai nervi collegati alla parete del condotto.

6.2 Caratterizzazione meccanica

Per quanto riguarda la caratterizzazione meccanica del tessuto parietale dell'uretere, può essere fatto un discorso simile a quello del capitolo precedente. La letteratura analizzata non sembra riportare dati relativi a studi a questo proposito, probabilmente a causa della relativa "novità" delle applicazioni che richiedono approfondite conoscenze in tale settore. Per questo motivo ci si può auspicare che studi meccanici sul tessuto della parete dell'uretere siano realizzati nei prossimi anni, data la sempre maggiore diffusione degli interventi di ricostruzione di tessuto compromesso da patologie e traumi.

Analogamente a quanto evidenziato nel capitolo precedente, si possono comunque compiere alcune osservazioni a partire dall'analisi fisiologica del tessuto, e riguardanti principalmente l'anisotropia (presenza di fasci di fibre con vari orientamenti) e la presenza di una componente "attiva" di peristalsi nel tessuto studiato "in vivo".

6.3 Patologie a carico degli ureteri

Le principali patologie che colpiscono l'uretere hanno come effetto quello di impedire il passaggio fisiologico dell'urina dal rene alla vescica; tali patologie possono essere classificate in:

- malformazioni congenite del condotto: non richiedono, nella maggior parte dei casi, un trattamento di tipo chirurgico, e non comportano particolari disagi al soggetto; fanno eccezione le stenosi totali congenite del condotto, per le quali si fa spesso ricorso al trattamento chirurgico (la difficoltà del passaggio dell'urina, nelle sue forme più gravi, può infatti avere conseguenze anche sulla funzionalità renale);
- neoplasie dell'uretere, cioè tumori con differente grado di malignità, che colpiscono le pareti dell'uretere, spesso in conseguenza allo sviluppo di una patologia analoga a carico delle pelvi renali: una delle conseguenze più gravi di questo tipo di patologia è l'occlusione, parziale o totale del condotto, a causa dell'ispessimento anomalo del tessuto fibroso. In questo caso il trattamento tradizionale prevede interventi di tipo chirurgico di ureterectomia, con asportazione del tratto di uretere anomalo e collegamento del condotto a monte e a valle del tratto asportato, o di ureterostomia, intervento che prevede la messa in contratto diretto della porzione dell'uretere a monte dell'ostruzione con l'esterno, by-passando la parte seguente del sistema urinario. Questi trattamenti, oltre ad essere associati ad un elevato rischio operatorio, comportano anche molti disagi permanenti per il paziente (soprattutto nel caso della stomia). Tali problemi hanno portato, nel corso degli anni, alla ricerca e allo sviluppo di tecniche di intervento alternative e meno invasive.

6.4 Stents per trattamento delle patologie dell'uretere

L'utilizzo di dispositivi artificiali per permettere il drenaggio dei fluidi all'interno delle vie urinarie, e nell'uretere in particolare, risale probabilmente alla metà del ventesimo secolo,

nonostante la parola “stent” associata ad applicazioni nel campo dell’urologia risalga alla fine degli anni ’70 (il termine viene utilizzato, ad esempio, nei lavori di Gibbson et al., 1976).

In realtà, fino alla meta degli anni ’80, la pratica dell’introduzione di stents nell’uretere non è mai stata considerata come terapia medica da applicare sistematicamente in caso di occlusioni, ma piuttosto come intervento da mettere in pratica in casi eccezionali, ed utilizzando veri e propri “tubi” realizzati in materiale plastico e adattati secondo le necessità. Questo tipo di dispositivi permetteva applicazioni solo temporanee, e si rendeva necessaria, nella quasi totalità dei casi e a poche settimane dall’impianto, l’estrazione e l’eventuale sostituzione dello stent.

Con il miglioramento delle conoscenze nel campo dei bio-materiali, e dell’interazione tra materiali artificiali ed organismo umano, si è arrivati a costruire dispositivi dalla “vita utile” molto maggiore, che possono rimanere impiantati anche per parecchi mesi, prima di dover essere sostituiti. Allo stato attuale, comunque, non si è ancora riusciti a costruire stents da impiantare permanentemente, e per mantenere un dispositivo impiantato a lungo occorre anche un elevato numero di controlli medici a cui è necessario sottoporre il paziente. Un interessante studio sulle problematiche connesse all’applicazione degli stents all’uretere è stato svolto da Richter et al. (2000); vi si sottolinea, in particolare, come negli ultimi anni sia aumentato considerevolmente il numero di applicazioni, e come a queste procedure sia associata una riduzione della mortalità per il paziente (rispetto ai trattamenti chirurgici tradizionali), ma anche un aumento degli “effetti collaterali” presenti per tutta la durata dell’impianto, tra cui dolore, diminuzione della funzionalità renale, incrostazione ed occlusione dei dispositivi.

Sequelae of ureteric stenting	
Common	Rare
● Trigonal irritation	● Obstruction
● Haematuria	● Kinking
● Fever	● Ureteric rupture
● Infection	● Ureteric perforation
● Tissue inflammation	● Stent misplacement
● Encrustation	● Stent migration
● Biofilm formation	● Stent misfit
	● Stent forgotten
	● Tissue hyperplasia

Figura 6.3 Conseguenze, comuni e rare, dell’impianto di endo-protesi ureterali (da Tolley, 2000).

Alla luce di tali considerazioni, Tolley (2000) definisce le principali caratteristiche che uno stent deve possedere per essere realmente utile nel trattamento di patologie delle vie urinarie:

- biocompatibilità, intesa come compatibilità tra dispositivo e tessuto circostante, e tra dispositivo e fluido circolante nell’uretere:
 - nel primo caso il problema principale è quello della ricrescita anomala del tessuto della tonaca mucosa in reazione al posizionamento di un corpo estraneo: tale tessuto può, da un lato, portare all’occlusione del condotto, dall’altro “intrappolare” lo stent, rendendo problematica la procedura di estrazione; inoltre, una volta inglobato dal tessuto endoteliale, si modificano le proprietà meccaniche dello stent, che può andare anche incontro al rischio di rottura. Questo problema è molto più evidente nel caso di stents realizzati in materiale polimerico o in silicone;
 - l’incompatibilità tra dispositivo ed urina ha come possibile conseguenza l’incrostazione dello stent: si è infatti osservata in molti casi la formazione sul dispositivo di un sottile strato proteico (“bio-film” proteico), sul quale, con il trascorrere del tempo, tendono ad accumularsi vari tipi di sali minerali contenuti nell’urina (principalmente ossalato di calcio,

fosfato di calcio e fosfato di magnesio, Robert et al. 1997). Questo tipo di incrostazioni, che in alcuni casi possono dar luogo a formazioni rigide e tali da modificare le proprietà meccaniche dello stent, sono statisticamente più evidenti in pazienti affetti da disfunzioni renali di varia natura e da tumore del rene o dell'uretere. Un recente studio (Hildebrandt et al, 2001) ha inoltre dimostrato come il rischio di incrostazione è direttamente correlato ad un alto pH dell'urina, condizione tipica nel caso di infezioni delle pareti dell'uretere. Il problema, come nel caso precedente, è molto più alto se si fa uso di stents realizzati in materiale polimerico, ma è parzialmente risolvibile trattando i dispositivi con sostanze inibitrici come l'eparina, molecola già largamente utilizzata in campo vascolare come anticoagulante.

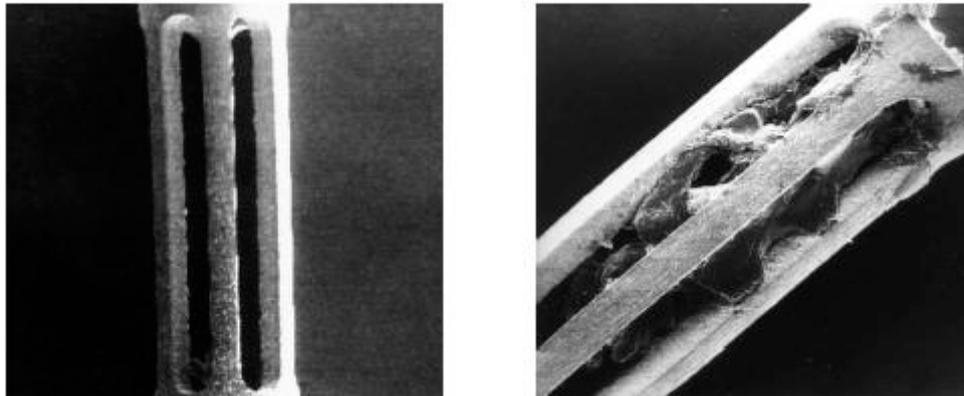


Figura 6.4 - *Stents metallici impiantati per 120 giorni: a sinistra stent trattato con eparina prima dell'impianto (ingrandimento 40 X); a destra, dispositivo non trattato (ingrandimento 60 X).*

- flessibilità del materiale con cui è realizzato lo stent, per facilitare le operazioni di inserzione ed estrazione del dispositivo, accompagnata comunque ad una buona resistenza dello stesso;
- forma del dispositivo, tale da non creare alcun tipo di fastidio al paziente: per questo lo stent deve essere in grado di adattarsi perfettamente alla parete del condotto, esercitando una forza radiale non troppo alta (la sensazione di dolore deriva proprio da una eccessiva tensione esercitata sulle pareti), ma nemmeno troppo bassa (il dispositivo non sarebbe in grado di contrastare la tensione che occlude il condotto, e andrebbe incontro ad un elevato rischio di migrazione); per risolvere questo problema, alcuni recenti modelli sono dotati di anelli a “coda di maiale” ad entrambe le estremità: questi dispositivi di ancoraggio permettono di mantenere lo stent in una posizione stabile, senza che il dispositivo debba esercitare una eccessiva pressione radiale sulle pareti dell'uretere.

A partire dalle prime applicazioni, sono stati sperimentati anche in questo campo diversi materiali e design, adatti alle diverse esigenze di trattamento; in particolare, nel corso degli anni sono stati utilizzati dapprima stents realizzati in materiali polimerici e in silicone, in metallo espandibile e, più recentemente, in materiale riassorbibile, sia di origine artificiale che naturale. Nei prossimi paragrafi verranno analizzate nel dettaglio le principali categorie di dispositivi.

6.4.1 Stents polimerici.

Stents realizzati in materiale plastico sono stati i primi ad essere utilizzati nel trattamento delle patologie dei dotti urinari (ad esempio Tulloch, 1952: il primo caso documentato in letteratura di ripristino della circolazione nell'uretere con l'ausilio di una endo-protesi realizzata in polietilene). Ciò nonostante, questo tipo di materiale presenta notevoli problemi, meccanici e di compatibilità.

In particolare, il polietilene e il C-flex (un co-polimero realizzato con stirene, etilene e butilene) hanno proprietà di compatibilità, ma, se messi in contatto con determinati agenti, tendono a perdere le loro caratteristiche elastiche, e a diventare fragili e soggetti a rottura, col tempo.

Il silicone ha sostanziali limitazioni come materiale per la realizzazione di stents ureterali: nonostante sia abbastanza immune dal rischio di incrostazione, è un materiale poco resistente, e costringe a realizzare stents molto “spessi”, con un ridotto rapporto lume interno - sezione del condotto (rapporto pari a 0.6-0.7 a seconda della dimensione del dispositivo), motivo per cui il passaggio dell’urina risulta difficoltoso. Inoltre, gli stents realizzati in silicone presentano notevoli difficoltà all’atto del posizionamento e dell’estrazione a causa della loro rigidità, e un’elevata propensione alla migrazione.

6.4.2 Stents metallici espandibili.

La difficoltà nel risolvere le problematiche legate all’utilizzo di stents polimerici ha portato a sperimentare l’utilizzo di stents metallici espandibili: le applicazioni di questo tipo sono relativamente recenti (risalgono alla prima metà degli anni ’90), e i dispositivi utilizzati derivano direttamente da quelli per applicazioni vascolari e biliari. Esiste di conseguenza solo una limitata letteratura sull’uso di questi dispositivi, che sottolinea però come il rischio di complicazioni associato al loro uso è relativamente basso, e considerevolmente minore rispetto all’utilizzo di stents polimerici:

- i dispositivi metallici sono facili da inserire, per via percutanea e monitorando lo spostamento del catetere guida per via fluoroscopica: sia i modelli in metallo auto-espandibile, che quelli dilatabili con palloncino (con un procedimento simile all’angioplastica nei vasi arteriosi) sono introdotti mediante un catetere dal diametro ridotto, che può essere fatto passare attraverso l’uretere parzialmente occluso senza il bisogno di interventi di pre-dilatazione;
- una volta posizionati, i dispositivi hanno un basso rischio di migrazione, e, al tempo stesso, non esercitano una pressione troppo elevata sulle pareti del condotto;
- la compatibilità tra leghe metalliche ed urina nel condotto è alta: il fenomeno della formazione del “bio-film” proteico e dell’incrostazione del dispositivo sono relativamente rari, e presenti solo in pazienti con elevata predisposizione alla calcolosi;



Figura 6.5- La nefrostomografia mostra un lungo restringimento nell’uretere (sinistra); due Wallstent s con diametro di 10 mm e lunghezza di 8 cm sono posizionati in serie per mantenere aperto il lume del condotto (sinistra)

L'unica limitazione all'uso dei dispositivi metallici è legata alla ricrescita smisurata del tessuto endoteliale della tonaca mucosa, che tende ad "intrappolare" lo stent e a creare una stenosi del condotto urinario; va però sottolineato come vari studi condotti per indagare questo fenomeno (da Van Sonnenberg et al, 1994, ad esempio) abbiano dimostrato come sia solo temporaneo, e colpisca solo una ridotta percentuale dei pazienti, regredendo generalmente nell'arco di 4-6 settimane dell'intervento.

Alcuni recenti studi (Barbalias et al., 2002) hanno permesso di valutare l'utilità di stents metallici ricoperti da materiale polimerico (tetra-fluoro-etilene, ad esempio): i risultati ottenuti non sono particolarmente incoraggianti, dal momento che sono stati evidenziati:

- un alto rischio di migrazione del dispositivo, causato dal minore attrito con la parete del vaso;
- il rischio di infezione dell'uretere a causa della colonizzazione della copertura ad opera di batteri che in condizioni normali sarebbero stati espulsi con l'urina senza complicazioni;
- un alto tasso di incrostazione dello stent a causa dei sali minerali contenuti nell'urina: l'autore citato in precedenza ha evidenziato come circa l'80% dei dispositivi impiantati nel corso dello studio abbia richiesto un intervento di sostituzione a causa dei fenomeni di incrostazione nei 2-3 mesi successivi all'impianto.

I principali modelli di stents metallici disponibili sul mercato derivano direttamente da dispositivi progettati per applicazioni vascolari:

- Wallstent, costruito in acciaio, autoespandibile (realizzato dalla Boston Scientific, Watertown, MA, USA);
- Strecker, in acciaio, dilatabile meccanicamente mediante palloncino, anch'esso realizzato dalla Boston Scientific; entrambi i tipi di dispositivi sono costruiti in diversi formati, in modo da renderli adatti alle diverse necessità;
- Passager Mibs (Meadox, Boston Scientific Corporation, Oakland, NJ, USA), realizzato in metallo auto-espandibile, disponibile anche in versione ricoperta (con un sottile foglio di politetra-fluoro-etilene).



Figura 6.6 - Stent Passager Mibs: viene introdotto mediante un catetere guida mediante controllo fluoroscopico, e rilasciato semplicemente ritraendo il dispositivo di posizionamento. Grazie alla temperatura del flusso urinario lo stent si auto-espande fino alle sue dimensioni finali: nelle immagini, dispositivo con diametro di 7 mm e lunghezza di 10 cm.

6.4.3 Stents in materiale bio-assorbibile.

Il campo di studi più recente nell'ambito dello stenting ureterale riguarda l'utilizzo di materiali bio-assorbibili. Recentemente sono state eseguite delle valutazioni su dispositivi realizzati in acido poliglicolico e polilattico (Valimaa, Tormala, 1998), materiali che possono facilmente degradarsi all'interno dell'apparato urinario in quanto altamente solubili in acqua. La velocità di degradazione va valutata con attenzione, in quanto dipende dalla composizione del materiale, ma anche dalle condizioni di acidità del liquido che entra in contatto con esso e dalla presenza di certi enzimi; nello studio citato, questi materiali sono stati utilizzati per la costruzione di uno stent per uretra con buoni risultati. Purtroppo, per avere risultati certi sull'effettiva utilità a lungo termine di

questa categoria di dispositivi nel trattamento sistematico delle patologie stenotiche dell'uretere sono necessari ancora ulteriori studi e valutazioni.

Un trattamento “pionieristico” in questo settore è quello della ricostruzione di un tratto di uretere, rimosso in quanto interessato da una complessa formazione tumorale, con materiale biologico di origine animale, lo “small intestine submucosa (SIS)” descritta da O'Connor et al. (2002).

Questo materiale, costituito essenzialmente da fibre di collagene, può essere utilizzato come “scaffold” tale da permettere la ricrescita al di sopra di esso del tessuto delle pareti dell'uretere. Un'applicazione di questo tipo richiede il rinforzo della struttura del tessuto trapiantato mediante stents in materiale bio-degradabile e realizzati in modo da rimanere in loco fino a quando il tessuto naturale non si sia completamente ricostruito.

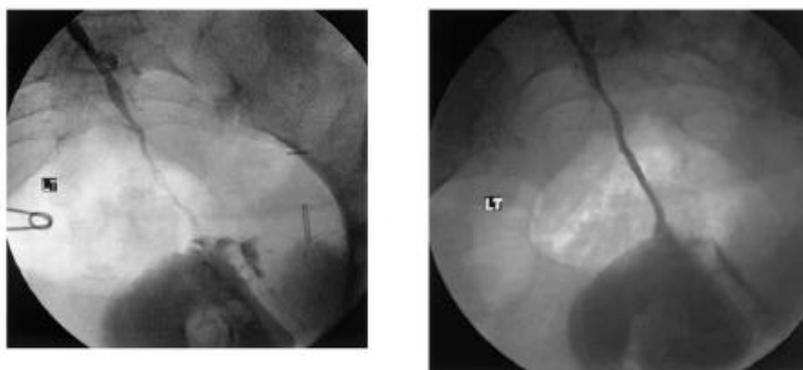


Figura 6.7- *L'immagine radiografica mostra la presenza di una estesa occlusione nell'uretere (sinistra); tre mesi dopo l'impianto dell'uretere artificiale realizzato con SIS, si osservava la completa riapertura del dotto (sinistra).*

6.5 Applicazioni e sviluppi futuri

L'applicazione di stents in caso di patologie dall'apparato urinario è un campo in continua evoluzione, come testimoniato dai recenti studi proposti sull'argomento, anche perché si è ancora molto lontani dal progetto del dispositivo “ottimo”: infatti tutti i tipi di materiali e tutti i modelli presi in considerazione presentano difetti, o potrebbero comunque essere migliorati in qualche modo per aumentarne il tempo di utilizzo utile (con ovvi benefici per il paziente e per la struttura sanitaria legati al minor numero di interventi di sostituzione, e alla maggiore semplicità nel “follow-up” post-operatorio). Il fatto di essere così lontani da dispositivi veramente affidabili, allo stato attuale, fa comunque ancora dubitare alcuni autori (ad esempio il già citato Tolley) sulla reale efficacia di molte applicazioni di stenting ureterale, se messe a confronto con le procedure tradizionali. L'auspicio è, ovviamente, che l'evoluzione di medicina ed ingegneria (studio dell'interazione tra dispositivo e tessuto naturale, scelta di materiali bio-compatibili e dalle adeguate caratteristiche meccaniche) possano portare, in un futuro prossimo, alla risoluzione delle attuali difficoltà in questo settore.

Infine, il campo dei materiali bio-assorbibili è ancora completamente da esplorare, così come l'utilizzo di materiali biologici in sostituzione di porzioni di tessuto rimosse: in questi settori si conosce ancora ben poco del comportamento dei materiali “in-vivo”, delle loro caratteristiche meccaniche una volta iniziato il processo di degradazione, dell'interazione con le sostanze chimiche che si possono trovare nell'urina in condizioni fisiologiche o in seguito a specifiche terapie, ecc.

Sezione II

Analisi computazionale

Capitolo VII

Il metodo agli elementi finiti

7.1 Introduzione

Come è stato evidenziato nei capitoli precedenti, l'applicazione di stents come trattamento curativo o palliativo in caso di patologie di molti organi è una pratica in via di diffusione e dai risultati molto promettenti. Purtroppo, ad essa sono associati anche vari effetti collaterali, causati principalmente dall'interazione chimica del tessuto biologico con protesi realizzate in materiale artificiale, e dalla modificazione della pressione fisiologica nel lume dei vari organi provocata dalla tensione che il dispositivo esercita sulle pareti degli stessi. Questi rischi sono stati evidenziati da molti studi clinici nel corso degli anni, realizzati dapprima per valutare le applicazioni vascolari (rischio di restenosi del lume arterioso a seguito dell'intervento di angioplastica, rischio di danneggiamento delle pareti vasali a seguito dell'espansione di uno stent, ecc.), e solo recentemente nell'ambito dell'applicazione degli stents ad altri organi (si vedano, ad esempio, gli studi realizzati circa la bio-compatibilità dei materiali polimerici per applicazioni tracheali presentati nel capitolo III, ecc.).

Parallelamente alle indagini di laboratorio, agli esperimenti condotti su animali, e alle valutazioni cliniche condotte durante il "follow-up" di pazienti interessati da interventi di stenting, si è anche sviluppata la pratica di studiare i dispositivi con un approccio più tecnico, grazie a metodi di analisi numerica, costruendo modelli "virtuali" degli stessi, da utilizzare in simulazioni computazionali. Le analisi numeriche, e in particolare modo il metodo agli elementi finiti, sono infatti attualmente uno strumento affermato e molto utile per lo studio di componenti meccanici in molti ambiti di applicazione, specialmente quando ci si trovi ad affrontare problematiche molto complesse.

Il vantaggio principale dell'utilizzo di modelli e analisi computazionali consiste nel poter prevedere il comportamento in esercizio del dispositivo prima della sua effettiva realizzazione, riducendone quindi i costi di produzione. Questo tipo di analisi permette di esaminare un'ampia gamma di soluzioni alternative al fine di ottimizzare il design e migliorare le caratteristiche del componente in esame, riducendo il numero dei più costosi test su prototipi. Infine, le analisi numeriche possono fornire dettagli sul comportamento meccanico del dispositivo, difficilmente stimabili eseguendo solo test sperimentali.

Purtroppo, la capacità dell'analisi numerica di predire perfettamente il comportamento meccanico del dispositivo simulato, è strettamente vincolata alla scelta di un buon modello, delle sue proprietà fisiche e delle necessarie ipotesi semplificative, come verrà meglio illustrato nel paragrafo seguente.

In ambito biomedico, i metodi numerici non sono stati comunque solo utilizzati per predire il comportamento di dispositivi impiantabili, ma anche per caratterizzare meccanicamente i tessuti biologici, sistemi spesso troppo complessi per essere valutati solo con studi di tipo sperimentale.

Come sottolineato da Prendergast (1997), per comprendere la complessità di un sistema biologico è infatti essenziale crearne una rappresentazione semplificata, allo scopo di mettere in relazione ogni alterazione del sistema dovuta alla variazione degli input solo a un numero limitato ma significativo di parametri. Per questo motivo, le prime applicazioni dei metodi numerici in campo biomedico sono state compiute per caratterizzare i tessuti (l'autore citato in precedenza ricorda come i primi studi realizzati in questo senso risalgano ai primi anni '70 nell'ambito delle applicazioni ortopediche), e solo in seguito per studiare dispositivi.

Con l'introduzione della pratica clinica degli stent in ambito vascolare, nel corso degli anni '90 sono state realizzate numerose pubblicazioni che hanno avuto come oggetto il loro studio. Tali lavori si concentrano soprattutto sulla valutazione del comportamento meccanico dello stent metallico durante l'espansione (Auricchio et al., 2001; Dumoulin e Cochelin, 2000, entrambi aventi come oggetto il modello Palmaz-Schatz), sulla determinazione della resistenza alla fatica in seguito all'impianto (Dumoulin e Cochelin, 2000), e sul confronto fra più geometrie (Migliavacca et al., 2002). Accanto alle pubblicazioni relative allo studio del comportamento meccanico degli stents vascolari, sono disponibili in letteratura anche diversi studi relativi all'analisi dell'interazione tra stents e parete vasale (a questo proposito, si veda ad esempio Massarotti e Schievano, 2002).

Se, per quanto riguarda la letteratura relativa agli studi meccanici su stents vascolari sono disponibili molte pubblicazioni, sono invece relativamente pochi gli studi computazionali effettuati su altre applicazioni degli stents, a causa della recente diffusione di queste pratiche, e del fatto che si hanno ancora pochissime conoscenze circa la caratterizzazione meccanica dei tessuti in esame (valutazione dei legami costitutivi, in primo luogo).

7.2 Il metodo agli elementi finiti

La maggior parte dei fenomeni fisici studiati in campo ingegneristico è descrivibile mediante equazioni differenziali, spesso troppo complicate per essere risolte con i metodi analitici tradizionali. Per questo motivo, a partire dalla seconda metà del Ventesimo secolo, sono stati elaborati approcci con metodi numerici che permettono la risoluzione di equazioni differenziali con metodi approssimati: tra questi, uno dei più utilizzati è certamente il metodo agli elementi finiti, sviluppato negli anni '60 per applicazioni in campo aeronautico, e attualmente diffuso in molti altri settori, tra cui quello biomedico.

Le equazioni differenziali che descrivono un problema fisico hanno validità nell'ambito di una certa regione di variazione del dominio della funzione considerata, regione che può essere mono-, bi- o tri-dimensionale. Il metodo agli elementi finiti, invece di cercare una approssimazione della funzione che sia valida per l'intera regione di interesse, prevede la suddivisione della stessa in aree dalla dimensione minore (i cosiddetti elementi finiti), e la ricerca di molte soluzioni distinte, valide ognuna per una singola area. In questo modo, se anche la funzione incognita varia in modo altamente non lineare sull'intero dominio, essa può essere ben approssimata da variazioni lineari sui singoli elementi.

L'approssimazione che viene fatta nel singolo elemento è solitamente polinomiale e consiste in una interpolazione a partire dai valori della variabile in un numero finito di punti dell'elemento, i cosiddetti punti nodali. In questo modo, un problema con un numero infinito di variabili (il valore della funzione incognita negli infiniti punti della regione di interesse) si riduce ad un problema con un numero finito di incognite (i valori della funzione nei punti nodali, il cui numero dipende dal tipo e dalla dimensione degli elementi in cui si è deciso di suddividere la struttura principale, ma è comunque finito) dalle quali poi ricavare per approssimazione l'andamento della funzione in tutta l'area dell'elemento.

Una volta determinato il comportamento della variabile nei singoli elementi è possibile collegare tra loro tali andamenti, usando regole specifiche, in maniera tale da ottenere una soluzione approssimata valida per l'intera regione di interesse.

Il metodo agli elementi finiti risulta essere un sistema estremamente versatile ed applicabile nella risoluzione di equazioni differenziali descrittive di una grandissima varietà di problemi fisici. Un altro grande vantaggio del metodo è quello di poter essere facilmente implementato mediante programmi di simulazione per calcolatore, e proprio adottando uno di questi programmi (FEAP[®]) verranno realizzate le simulazioni presentate all'interno di questa sezione.

Prima di passare alla descrizione del software utilizzato e dei risultati delle analisi è però importante descrivere dal punto di vista teorico il principio alla base del metodo agli elementi finiti.

7.3 Fondamenti teorici

Come è stato evidenziato in precedenza, ogni problema fisico può essere descritto mediante una equazione o un sistema di equazioni differenziali, che definiscono l'andamento della funzione incognita in esame nella regione di interesse. L'insieme costituito da tali equazioni e da un numero di condizioni al contorno tale da permetterne la soluzione in modo univoco prende il nome di "formulazione forte" ("strong form") del problema esaminato. E' possibile dimostrare (si veda la successiva appendice) come questa formulazione sia assolutamente equivalente ad una seconda forma, di tipo integro-differenziale, che prende il nome di "formulazione debole" ("weak form"). Quest'ultima presenta l'indubbio vantaggio di essere insensibile alle eventuali discontinuità della funzione incognita, a differenza della formulazione forte, e su di essa si fonda il metodo agli elementi finiti.

Una volta ottenuta la formulazione debole di un problema, a partire dalla sua formulazione differenziale (presentata in seguito nel caso del problema termico unidimensionale trattato in appendice),

$$\int_0^L \frac{dv}{dx} Ak \frac{dT}{dx} dx = -(vAq)_{x=L} + (vA)_{x=0} h - \int_0^L vQ dx$$

$$T(x=L) = q$$

si rende necessario scegliere una funzione in grado di approssimare la funzione incognita in ogni punto del suo dominio. La scelta di una funzione approssimante deve essere la più generale possibile, per permettere di adattare il metodo a strutture con geometrie diverse: per questo motivo si sceglie di dividere la regione di interesse in parti più piccole, i cosiddetti elementi finiti, e di operare le necessarie approssimazioni a livello di questi ultimi.

Il tipo di approssimazione scelta è generalmente polinomiale e deve rispettare i due criteri di convergenza: il requisito di completezza e quello di compatibilità. Secondo il primo criterio, l'approssimazione realizzata deve essere in grado di rappresentare sia un gradiente che un valore della variabile arbitrari e costanti; per questo motivo, la scelta minima che garantisce il rispetto della condizione è una approssimazione polimerica lineare, del tipo:

$$F \approx \alpha + \alpha_1 x + \alpha_2 y + \alpha_3 z$$

Il rispetto della condizione di compatibilità richiede invece la continuità del valore della variabile nel passaggio tra un elemento e quello adiacente; in realtà non è strettamente necessario soddisfare questo secondo criterio per ottenere la convergenza dell'approssimazione, tanto che

esistono vari ambiti di applicazione in cui vengono utilizzati elementi per cui non vale il criterio di compatibilità (elementi di tipo “non-conforming”).

Come si è detto, il rispetto dei criteri di convergenza comporta l’utilizzo di una approssimazione di tipo polinomiale, comprendente i termini almeno di primo grado: in realtà, spesso, il grado del polinomio utilizzato risulta molto maggiore di uno, e rappresenta una mediazione tra la necessità di ottenere una approssimazione precisa (soprattutto se si tratta con funzioni incognite che variano con notevole rapidità) e i tempi di calcolo necessari.

Indipendentemente dalla forma dell’elemento, è comunque possibile dimostrare che la funzione incognita può essere approssimata mediante una interpolazione tra i valori assunti dalla stessa in un numero finito di punti dell’elemento (i cosiddetti punti nodali), secondo l’espressione matriciale:

$$\mathbf{F} = \mathbf{N} \cdot \mathbf{a}$$

Dove \mathbf{a} rappresenta il vettore coi valori della funzione nei punti nodali dell’intera struttura

$$\mathbf{a} = [F_1 \ F_2 \ \dots \ F_n]^T$$

mentre \mathbf{N} rappresenta la matrice delle funzioni di forma degli elementi:

$$\mathbf{N} = [N_1 \ N_2 \ \dots \ N_n]$$

con $N_i = 1$ nel punto nodale “i” e $N_i = 0$ altrove.

Si può, a questo punto, definire:

$$\frac{d\mathbf{F}}{dx} = \mathbf{B}\mathbf{a} \quad \text{con} \quad \mathbf{B} = \frac{d\mathbf{N}}{dx}$$

Il passaggio dalla forma forte a quella debole comporta inoltre l’introduzione di una “funzione peso”, \mathbf{v} ; per ottimizzarne la scelta, in accordo con il metodo di Galerkin, si sceglie una funzione peso del tipo

$$\mathbf{V} = \mathbf{N} \cdot \mathbf{c}$$

con \mathbf{c} matrice arbitraria.

In base alle considerazioni fatte sulla “funzione peso” e sul tipo di approssimazione, la formulazione debole dell’equazione differenziale, nel caso mono-dimensionale analizzato, può essere scritta come:

$$\left(\int_a^b \mathbf{B}^T \mathbf{A} k \mathbf{B} dx \right) = -[\mathbf{N}^T \mathbf{A} q] + \int_a^b \mathbf{N}^T \mathbf{Q} dx$$

Definendo poi la “matrice di rigidità” \mathbf{K} come:

$$\mathbf{K} = \int_a^b \mathbf{B}^T \mathbf{A} k \mathbf{B} dx$$

il vettore delle condizioni al contorno \mathbf{f}_b :

$$\mathbf{f}_b = -[\mathbf{N}^T \mathbf{A} q]_a^b$$

e il vettore dei carichi \mathbf{f}_i :

$$\mathbf{f}_i = \int_a^b \mathbf{N}^T \mathbf{Q} dx$$

l'equazione di prima può essere riscritta come:

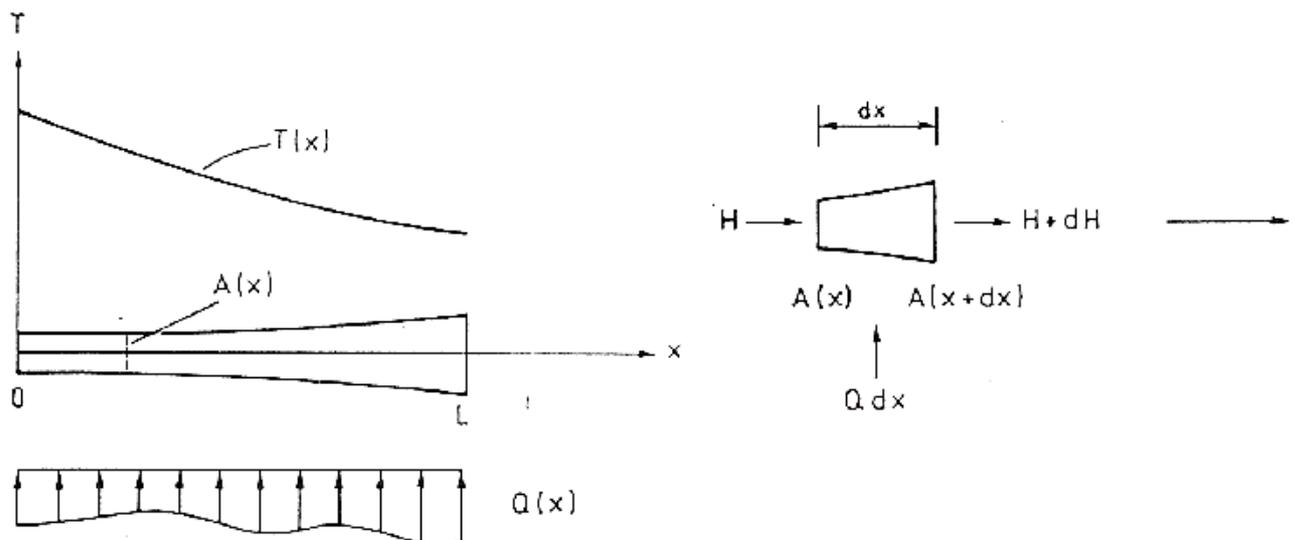
$$\mathbf{K} \cdot \mathbf{a} = \mathbf{f}_b + \mathbf{f}_i = \mathbf{f} \quad \text{con } \mathbf{f} = \mathbf{f}_b + \mathbf{f}_i$$

In questa espressione le uniche incognite sono rappresentate dagli elementi del vettore \mathbf{a} , cioè dai valori della funzione nei punti nodali degli elementi, e possono essere ricavate risolvendo l'equazione matriciale. Una volta noti tali dati, i valori della funzione e del gradiente della funzione in ogni punto possono essere facilmente ricavati utilizzando le espressioni descritte in precedenza, in modo da ottenere una buona approssimazione del comportamento della funzione incognita valida per tutta la regione di interesse.

7.4 Appendice: calcolo della “weak form” nel caso uni-dimensionale

Per dimostrare come la forma integrale (“weak form”), sulla quale si basa il metodo agli elementi finiti, possa essere ricavata dalla formulazione differenziale (“strong form”) di un problema fisico, nel presente paragrafo verrà analizzato un semplice caso di conduzione di calore lungo un'asta metallica di lunghezza L : un dispositivo con questa geometria presenta una dimensione preponderante rispetto alle altre, quindi la variazione di calore può, con buona approssimazione, essere considerata uni-dimensionale. Si assume che la sezione longitudinale dell'asta sia $A(x)$ e che il calore Q (calore per unità di tempo e di superficie, con dimensione $J/(s \cdot m)$) possa essere trasferito all'asta attraverso la sua superficie esterna o creato internamente.

Se si considera un segmento di asta di lunghezza infinitesima dx (si veda la figura riportata), si può mettere in evidenza il flusso di calore per unità di tempo, H , in ingresso nella posizione x , e il flusso in uscita $H+dH$, nella posizione $x+dx$, entrambi considerati positivi nel senso delle frecce; inoltre va evidenziato il calore fornito nell'unità di tempo alla struttura dall'esterno, $Q dx$.



Nel caso in cui il problema considerato sia di tipo stazionario, il calore in ingresso nella struttura risulta essere uguale a quello ceduto dalla struttura stessa, per cui può essere costruita la seguente equazione di bilancio del calore:

$$H + Q dx = H + dH$$

cioè:

$$\frac{dH}{dx} = Q$$

inoltre, per definizione:

$$H(x) = A(x)q(x)$$

dove $q(x)$ rappresenta l'energia che passa attraverso l'unità di superficie nell'unità di tempo, ed è definita dalla legge di Fourier sulla conduzione del calore (1822) come

$$q = -k \frac{dT}{dx}$$

La sostituzione delle due precedenti equazioni nell'equazione differenziale ricavata in precedenza, conduce al seguente risultato:

$$\frac{d}{dx} \left(Ak \frac{dT}{dx} \right) + Q = 0; \quad 0 \leq x \leq L$$

L'equazione differenziale del secondo ordine così ricavata descrive l'andamento del flusso di calore all'interno della struttura in esame. Per risolverla è necessaria la conoscenza di condizioni al contorno del problema, ad esempio valori noti di $q(x)$ o della temperatura nei punti terminali dell'asta. In particolare si suppongono noti il valore di $q(0)$ e di $T(L)$, cioè:

$$q(x=0) = - \left(k \frac{dT}{dx} \right)_{x=0} = h$$

$$T(x=L) = g$$

L'equazione differenziale ricavata in precedenza e le relative condizioni al contorno rappresentano la cosiddetta "formulazione forte" (o "strong form") del problema analizzato. A partire da questa è possibile ricavare direttamente la "forma debole" (o "weak form") dello stesso problema, formulazione sulla quale si basa l'approccio mediante metodo agli elementi finiti.

E' infatti possibile moltiplicare entrambi i membri dell'equazione differenziale ricavata in precedenza per una funzione arbitraria $v(x)$, la cosiddetta "funzione-peso". In questo modo si ottiene:

$$v \left[\frac{d}{dx} \left(Ak \frac{dT}{dx} \right) + Q \right] = 0$$

E' inoltre possibile integrare l'equazione così ottenuta sul dominio di variazione di x , ossia nell'intervallo $[0 ; L]$:

$$\int_0^L v \left[\frac{d}{dx} \left(Ak \frac{dT}{dx} \right) + Q \right] dx = 0$$

Applicando il principio dell'integrazione per parti,

$$\int_a^b \frac{dy}{dx} dx = \int_a^b dy = [y(x)]_a^b$$

e ponendo

$$y(x) = \phi(x)\psi(x)$$

si ottiene

$$\int_a^b \left(\frac{d\phi}{dx} \psi + \phi \frac{d\psi}{dx} \right) dx = [\phi(x)\psi(x)]_a^b$$

ossia

$$\int_a^b \phi \frac{d\psi}{dx} dx = [\phi\psi]_a^b - \int_a^b \frac{d\phi}{dx} \psi dx$$

Applicando questo risultato all'equazione in esame, con $\Phi = v$ e $\Psi = Ak \frac{dT}{dx}$ è possibile concludere:

$$\int_0^L v \frac{d}{dx} \left(Ak \frac{dT}{dx} \right) dx = \left[v Ak \frac{dT}{dx} \right]_0^L - \int_0^L \frac{dv}{dx} Ak \frac{dT}{dx} dx$$

Sostituendo il risultato ottenuto nell'equazione integrale di partenza, si può concludere che:

$$\int_0^L \frac{dv}{dx} Ak \frac{dT}{dx} dx = \left[v Ak \frac{dT}{dx} \right]_0^L + \int_0^L v Q dx$$

Dall'osservazione di questa equazione è possibile valutare l'unico vincolo imposto alla funzione arbitraria $v(x)$, ossia il fatto che sia derivabile. Inoltre, uno dei termini dell'equazione dipende direttamente dai valori al contorno del problema:

$$\left[v Ak \frac{dT}{dx} \right]_0^L = \left(v Ak \frac{dT}{dx} \right)_{x=L} - \left(v Ak \frac{dT}{dx} \right)_{x=0} = -(vAq)_{x=L} + (vA)_{x=0} h$$

Sostituendo nell'equazione precedente, si ottiene direttamente la "formulazione debole" del problema in esame:

$$\int_0^L \frac{dv}{dx} Ak \frac{dT}{dx} dx = -(vAq)_{x=L} + (vA)_{x=0} h - \int_0^L v Q dx$$

$$T(x=L) = g$$

In questo modo è stato dimostrato come la “weak form” del problema possa essere ricavata direttamente a partire dalla “strong form”, con passaggi algebrici appropriati; in modo analogo è anche possibile ricavare la “strong form” a partire dalla prima (si omette la dimostrazione in questa sede, e per una più ampia trattazione si rimanda a Ottosen e Peterson, 1992). Ovviamente, i risultati della presente dimostrazione possono essere estesi anche al caso di problemi bidimensionali e tridimensionali, operando le opportune trasformazioni.

Il fatto che ognuna delle due formulazioni implichi l'altra dimostra di conseguenza come esse siano identiche, ipotesi fondamentale per poter ricondurre il metodo agli elementi finiti, basato sulla “formulazione debole”, alla risoluzione di un problema fisico descritto mediante equazioni differenziali.

E' importante infine osservare come la forma debole, nonostante risulti essere del tutto equivalente alla formulazione differenziale abbia un ambito di applicazione più generale: si può infatti dimostrare come la prima possa essere applicata indifferentemente a problemi in cui la funzione esaminata è continua o presenta delle discontinuità, a differenza della formulazione differenziale, che richiede sostanziali modifiche nei due casi. Questa osservazione implica il fatto che il metodo agli elementi finiti può essere utilizzato indifferentemente per risolvere problemi continui o discontinui.

Capitolo VIII

Simulazione del comportamento meccanico di uno “z-stent”

8.1 Lo strumento utilizzato: FEAP[©].

Come preannunciato nel capitolo precedente, uno dei vantaggi del metodo di analisi numerica agli elementi finiti è quello di poter essere implementato facilmente mediante software, grazie ai quali è possibile simulare la risposta meccanica di materiali e strutture, difficilmente analizzabili con i metodi analitici tradizionali senza avvalersi della capacità di calcolo di un elaboratore elettronico. In particolare, per la realizzazione delle simulazioni del comportamento meccanico di uno stent descritte nei prossimi paragrafi, si è fatto uso del codice di elaborazione “Finite Element Analysis Program” (FEAP[©], versione 7.4 - Agosto 2002).

Il programma, sviluppato primariamente per essere utilizzato su work-station e personal computer, permette la costruzione di modelli a elementi finiti di strutture mono-, bi- e tri-dimensionali, la definizione di vincoli e tensioni imposte alla struttura, e consente la risoluzione dei problemi studiati mediante algoritmi di calcolo impostabili da parte dell'utilizzatore. Il software consente inoltre all'utilizzatore di costruire proprie “procedure” personalizzate, da aggiungere alla vasta gamma di procedure standard già presenti nella versione originale dello stesso.

Per gli scopi della presente trattazione, non si è affrontato il tema dello sviluppo di nuove applicazioni, e si è semplicemente utilizzato lo strumento allo scopo di costruire mesh e di simularne il comportamento meccanico. La definizione di un problema del tipo di quelli affrontati nel corso della attività di laboratorio e descritti in seguito, in particolare, prevede vari passaggi successivi, tra cui:

- l'identificazione dello spazio geometrico occupato dal modello dell'oggetto in esame, e la conseguente suddivisione dello stesso in un numero discreto di elementi;
- la definizione del tipo di materiale con il quale viene realizzato il corpo in esame;
- la definizione delle condizioni di carico e dei vincoli imposti alla struttura.

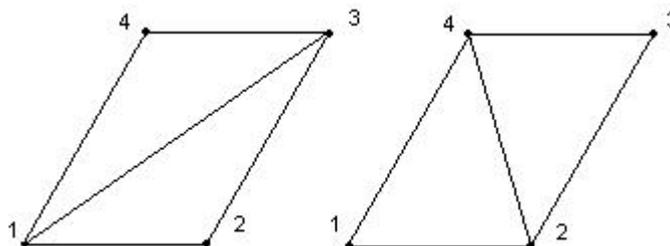
Una più approfondita trattazione dei primi due aspetti sarà realizzata nei prossimi paragrafi, mentre il problema di vincoli e carichi cui è sottoposta la struttura esaminata sarà analizzato dettagliatamente nell'ambito della descrizione del problema fisico studiato, nel paragrafo 8.3.

8.1.1 Costruzione della mesh

Il primo passo nell'analisi di un problema con il metodo agli elementi finiti utilizzando uno strumento software consiste nella creazione di una mesh (ossia di un modello “virtuale” della struttura analizzata, nella sua suddivisione in elementi), scegliendo opportunamente il tipo e la dimensione degli elementi stessi.

Non esistono regole precise per definire il primo parametro, mentre per quanto riguarda la dimensione, risulta evidente che al decrescere del parametro (cioè all'aumentare del numero degli elementi nei quali è suddivisa la struttura) aumenta l'accuratezza del risultato ottenibile. Empiricamente si può decidere di utilizzare elementi dalle dimensioni ridotte se la funzione incognita che caratterizza il problema varia rapidamente, ed elementi dalle dimensioni maggiori in caso contrario. Da questa considerazione deriva la necessità di conoscere accuratamente il problema in esame "a priori", per ottenere un risultato il più possibile realistico.

Un altro parametro da prendere in considerazione nella creazione della mesh è l'uniformità delle dimensioni del singolo elemento.



Nel caso rappresentato in figura la seconda suddivisione in elementi triangolari risulta decisamente migliore della prima, in quanto le due dimensioni degli elementi risultano essere molto simili. Nel primo caso invece, una dimensione è decisamente prevalente rispetto all'altra. Il rapporto tra la dimensione maggiore e quella minore di un elemento prende il nome di "aspect ratio", e per ottimizzare i risultati dovrebbe essere il più possibile simile a "1".

Nella decisione della dimensione e della forma degli elementi va inoltre considerato il parametro "costo dell'analisi", in particolare in quanto a capacità di elaborazione del calcolatore utilizzato e a tempo necessario per la stessa: per ottimizzare l'efficienza dell'elaborazione è necessario valutare, di conseguenza, la relazione tra accuratezza del risultato (in rapporto alle necessità effettive) e "costo dell'elaborazione".

Per questo motivo si rende spesso indispensabile introdurre necessarie semplificazioni al problema, ovviamente sempre cercando di valutare quanto queste possano influire sul risultato conseguibile.

Per realizzare un'analisi complessa si può quindi procedere iniziando a creare un modello estremamente semplificato dell'oggetto, e utilizzando i risultati ottenuti dalla prima elaborazione come base per successivi miglioramenti e "raffinamenti" dell'oggetto analizzato.

8.1.2 Scelta del materiale

La risposta meccanica di una struttura sottoposta a carico è, ovviamente, fortemente dipendente dal tipo di materiale con il quale la stessa è realizzata. Il programma FEAP[®] permette di definire il tipo di materiale impostandone il tipo di comportamento meccanico (elastico, plastico, visco-elastico, termico) e le simmetrie nella struttura (materiale isotropo, trasversalmente isotropo, ortotropo o anisotropo).

Per le successive simulazioni preliminari, atte a valutare le dimensioni ottimali degli elementi nella simulazione del comportamento meccanico dello stent si è scelto di utilizzare un materiale elastico isotropico, per caratterizzare il quale è necessario inserire soltanto i due parametri E (modulo di Young) e ν (modulo di Poisson). Per questo tipo di materiale è infatti possibile dimostrare come la matrice costitutiva \mathbf{D} (che definisce la relazione tra la tensione imposta $\boldsymbol{\sigma}$ e la deformazione risultante $\boldsymbol{\varepsilon}$ secondo l'uguaglianza matriciale $\boldsymbol{\sigma} = \mathbf{D}\boldsymbol{\varepsilon}$) dipende unicamente dai due parametri precedentemente menzionati. In particolare:

$$\mathbf{D} = \frac{E}{(1+\nu)(1-2\nu)} \begin{bmatrix} 1-\nu & \nu & \nu & 0 & 0 & 0 \\ \nu & 1-\nu & \nu & 0 & 0 & 0 \\ \nu & \nu & 1-\nu & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & (1-2\nu)/2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & (1-2\nu)/2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & (1-2\nu)/2 \end{bmatrix}$$

8.2 Simulazioni preliminari

8.2.1 Applicazione 1: mesh bidimensionale

La prima simulazione preliminare è stata eseguita per valutare la risposta meccanica di una semplice struttura bidimensionale realizzata con un materiale elastico isotropico (così come descritto in precedenza) caratterizzato dai parametri:

$$E = 1000$$

$$\nu = 0,3$$

La struttura è stata vincolata rispetto ad entrambe le possibili direzioni di spostamento in corrispondenza dell'asse di coordinate $X = 0$ e le è stata applicata una tensione pari a 10 N in corrispondenza del punto di coordinate $X = 12,0$; $Y = 0,5$.

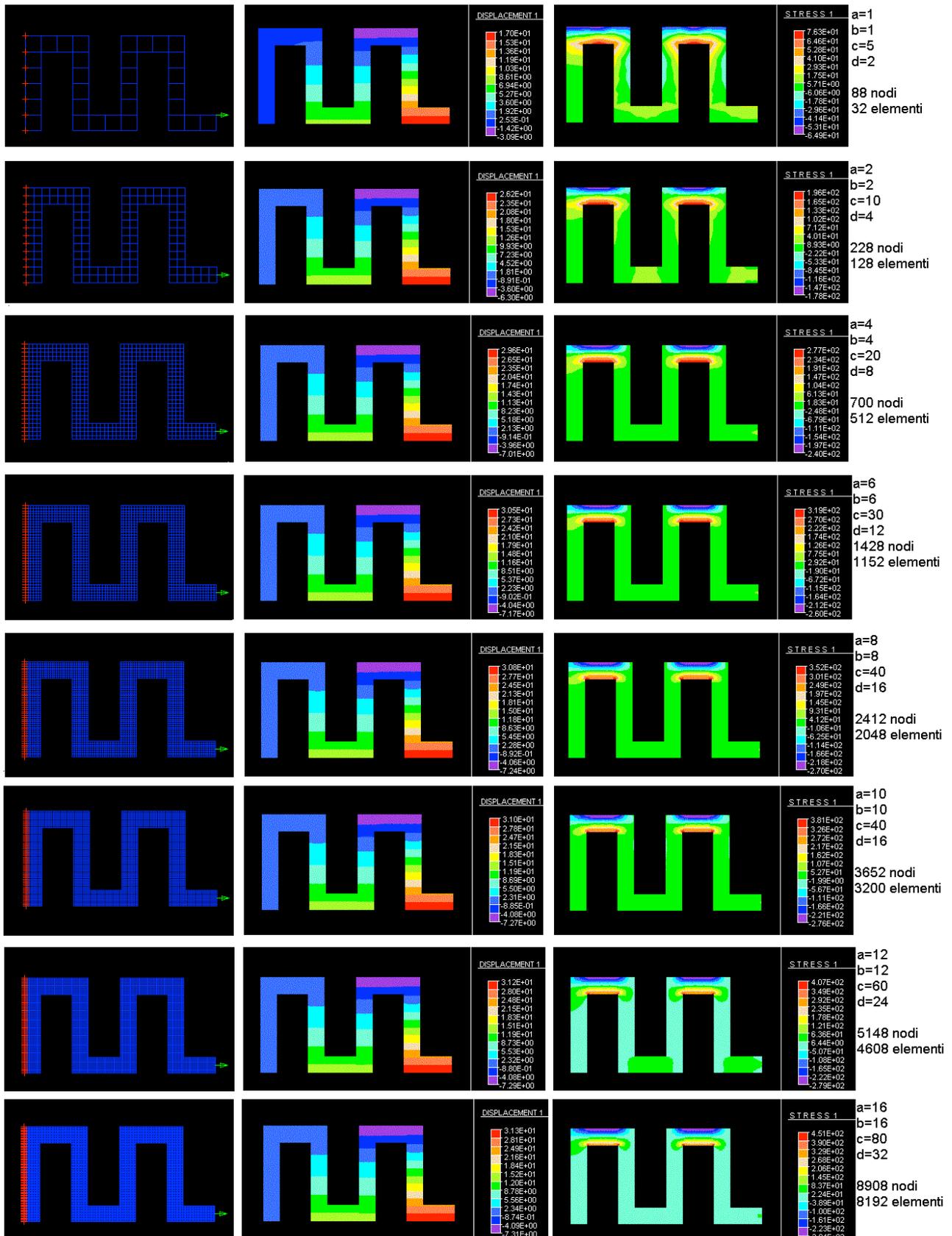
Per quanto riguarda la geometria degli elementi, si è infine scelto di utilizzare strutture di tipo quadrato (forma in grado di ottimizzare l'“aspect ratio” definito in precedenza), e di variarne la dimensione, allo scopo di valutare il cambiamento dei risultati ottenuti. In particolare, si sono realizzate otto simulazioni, mantenendo costanti i parametri caratterizzanti il materiale, le tensioni applicate e le condizioni al contorno, e diminuendo progressivamente la dimensione dei singoli elementi (con conseguente aumento del numero degli stessi e dei punti nodali), e si sono valutati, come parametri descrittivi della risposta del software, le tensioni massima e minima e le deformazioni massima e minima rappresentate.

I risultati ottenuti dalle simulazioni sono riassunti nella tabella riportata in seguito, in cui vengono anche messi in relazione al parametro “dimensione” del singolo elemento. Come si può osservare dalla tabella, e dalla serie di grafici estrapolati da essa (nei quali si mettono in relazione i parametri deformazione massima e minima al numero di elementi della mesh), è evidente la tendenza delle variabili a convergere a valori asintotici al crescere del numero degli elementi.

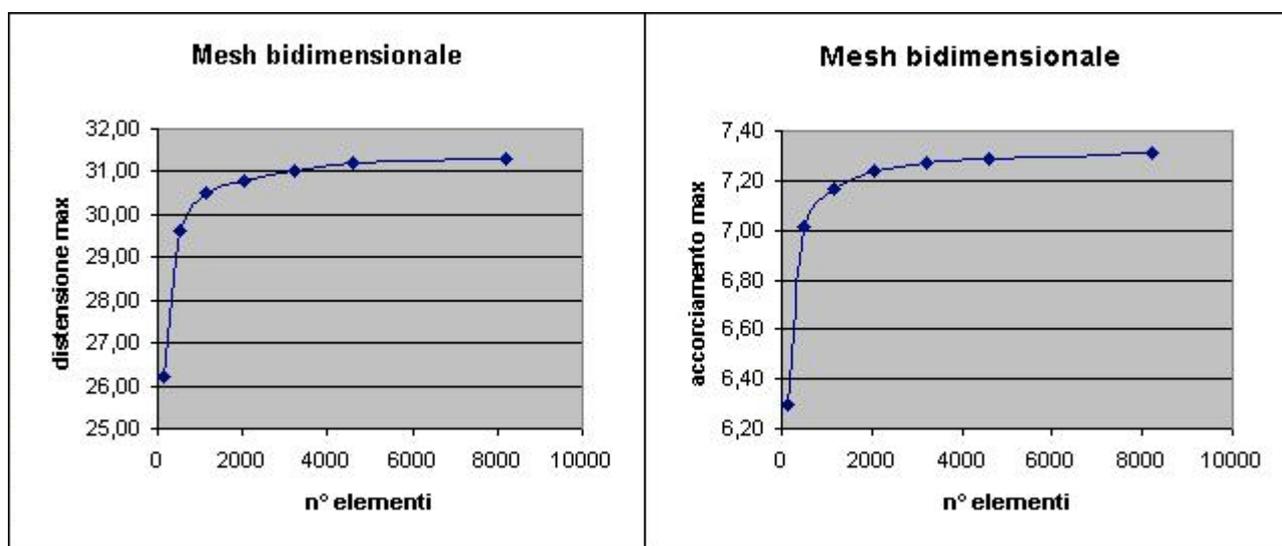
In conclusione, nonostante la scelta della dimensione “ottima” degli elementi possa essere effettuata solo per via empirica, e considerando quanto affermato in precedenza relativamente al concetto di accuratezza del risultato, è possibile sostenere come la dimensione degli elementi dovrebbe essere inferiore a 0,12 unità.

Prendendo in considerazione tale caso limite si osserva, ad esempio, come la differenza percentuale del parametro “deformazione massima”, fatta rispetto al caso con elementi di dimensione minima ottenibile (con la versione del software FEAP[®] e con il processore utilizzati) risulta inferiore a 1,59%, valore più che accettabile tenendo presenti gli scopi del presente elaborato.

Per approfondire questo tema si è deciso di realizzare ulteriori serie di simulazioni, su strutture tridimensionali dalla geometria più complessa.



Par. A	Dim. Elem.	N° Nodi	N° Elem.	Distensione Max	Accorc. Max	Tensione Max	Tensione Min
1	1,00	88	32	17,00	3,09	73,60	-64,90
2	0,50	228	128	26,20	6,30	196,00	-178,00
4	0,25	700	512	29,60	7,01	277,00	-240,00
6	0,17	1428	1152	30,50	7,17	319,00	-260,00
8	0,12	2412	2048	30,80	7,24	352,00	-270,00
10	0,10	3652	3200	31,00	7,27	381,00	-276,00
12	0,08	5148	4608	31,20	7,29	407,00	-279,00
16	0,06	8908	8192	31,30	7,31	451,00	-284,00



8.2.2 Applicazione 2: mesh tridimensionale

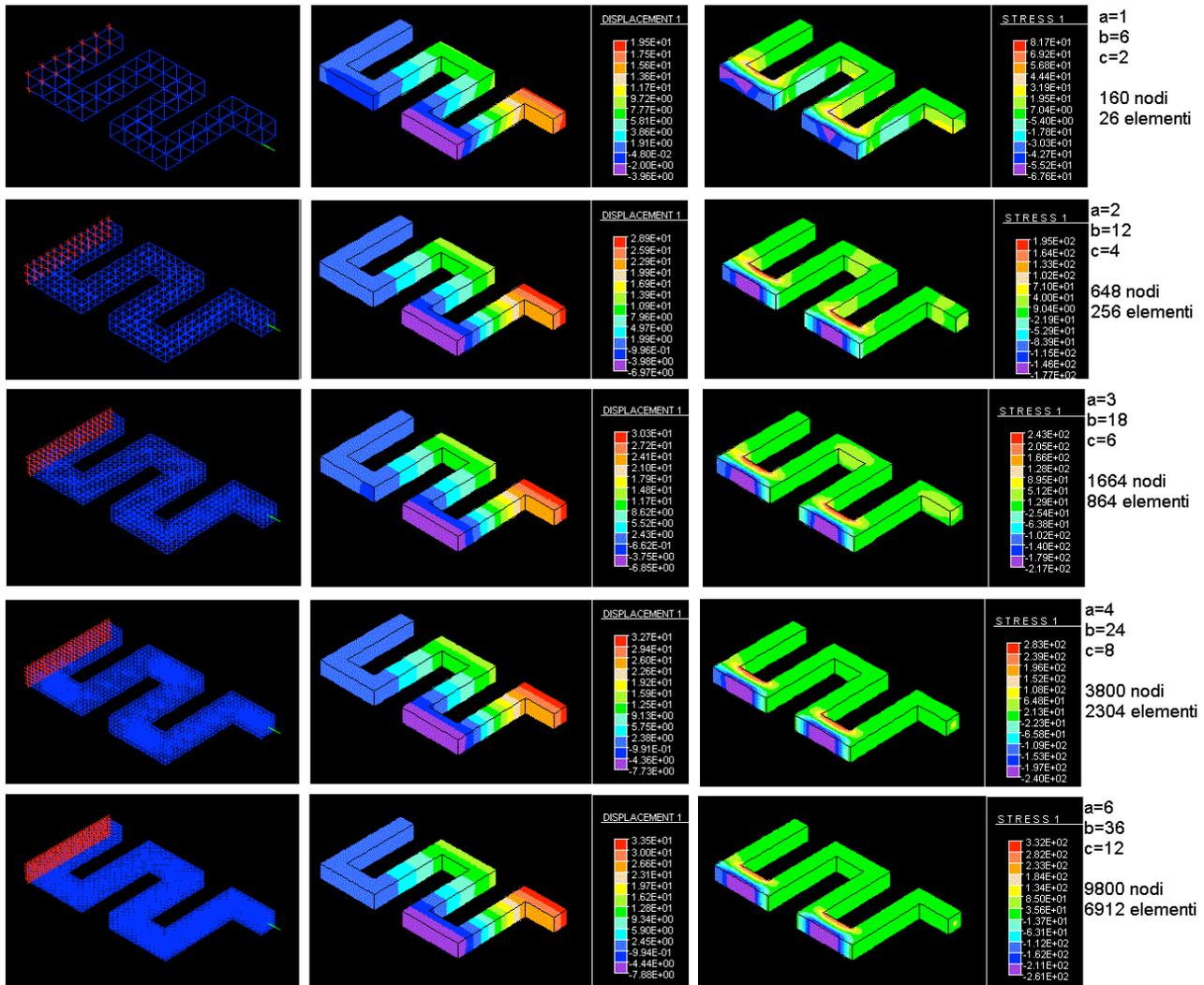
La seconda serie di simulazioni preliminari ha comportato lo sviluppo di una semplice mesh tridimensionale derivata direttamente dalla struttura bidimensionale analizzata nel paragrafo precedente.

Il materiale scelto per la realizzazione del corpo presenta le stesse caratteristiche (comportamento elastico lineare ed isotropia) e gli stessi parametri caratterizzanti E e ν del caso trattato in precedenza. Anche in questo caso si è scelto di vincolare il corpo relativamente alle tre direzioni di spostamento in corrispondenza del piano di coordinate $X = 0$, e di applicare una tensione pari a 10 N in corrispondenza del punto di coordinate $X = 12,0$; $Y = 0,5$.

Si è poi deciso di realizzare cinque simulazioni, diminuendo progressivamente la dimensione dei singoli elementi (quindi aumentando il numero degli stessi) per valutare il risultato fornito dal software al variare di tale parametro.

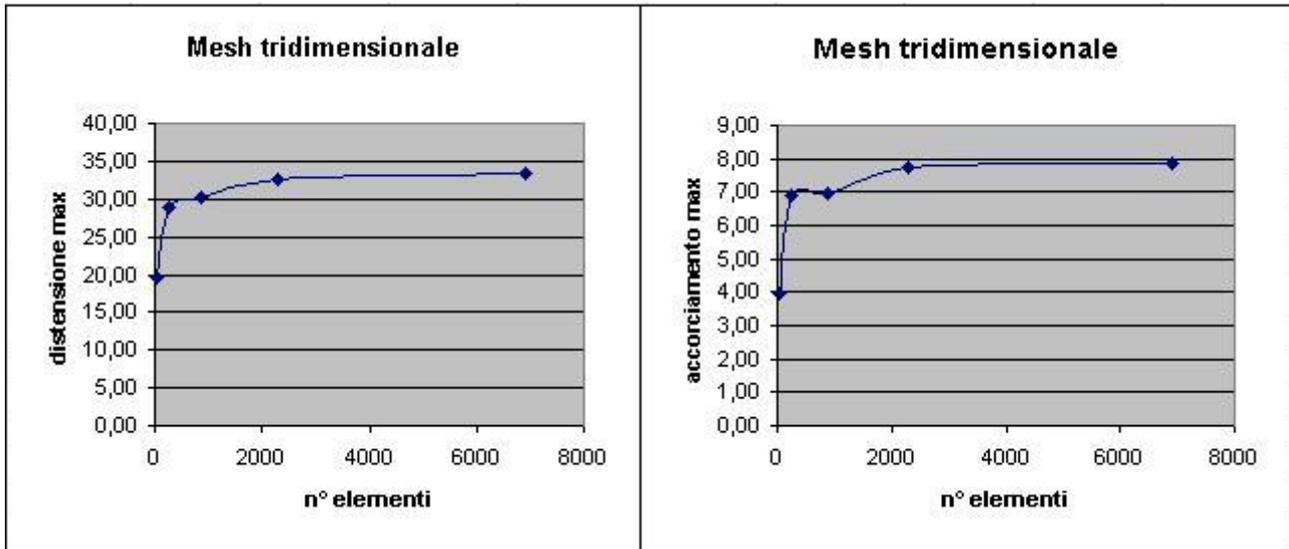
I risultati ottenuti sono riportati nell'immagine nella pagina seguente, nella quale sono rappresentati, per ogni simulazione effettuata:

- la mesh, i vincoli e le tensioni imposte prima dell'inizio della simulazione;
- la deformazione risultante all'applicazione del carico;
- la tensione risultante all'applicazione del carico;
- i dati caratterizzanti (valori dei parametri utilizzati nell'elaborazione del programma), il numero dei punti nodali e degli elementi.



Nella successiva tabella sono riassunti i dati risultanti dalla serie di simulazioni effettuate, messi in relazione alla dimensione unitaria degli elementi. Come nel caso precedente, dai dati riportati nella tabella e dai grafici ottenuti da essa (nei quali i parametri “deformazione massima” e “deformazione minima” sono messi in relazione al numero di elementi), è possibile osservare la convergenza delle funzioni prese in esame a valori asintotici, e la conseguente differenza percentuale minima delle variabili considerate tra i casi con un sufficiente infittimento della mesh e il caso con elementi di dimensione minima ottenibile.

Par. A	Dim. Elem.	N° Nodi	N° Elem.	Distensione Max	Accorc. Max	Tensione Max	Tensione Min
1	1,00	160	36	19,50	3,96	81,70	-67,60
2	0,50	648	256	28,90	6,97	195,00	-177,00
3	0,33	1664	864	30,30	6,85	243,00	-217,00
4	0,25	3200	2304	32,70	7,73	283,00	-240,00
6	0,17	9800	6912	33,50	7,88	332,00	-261,00

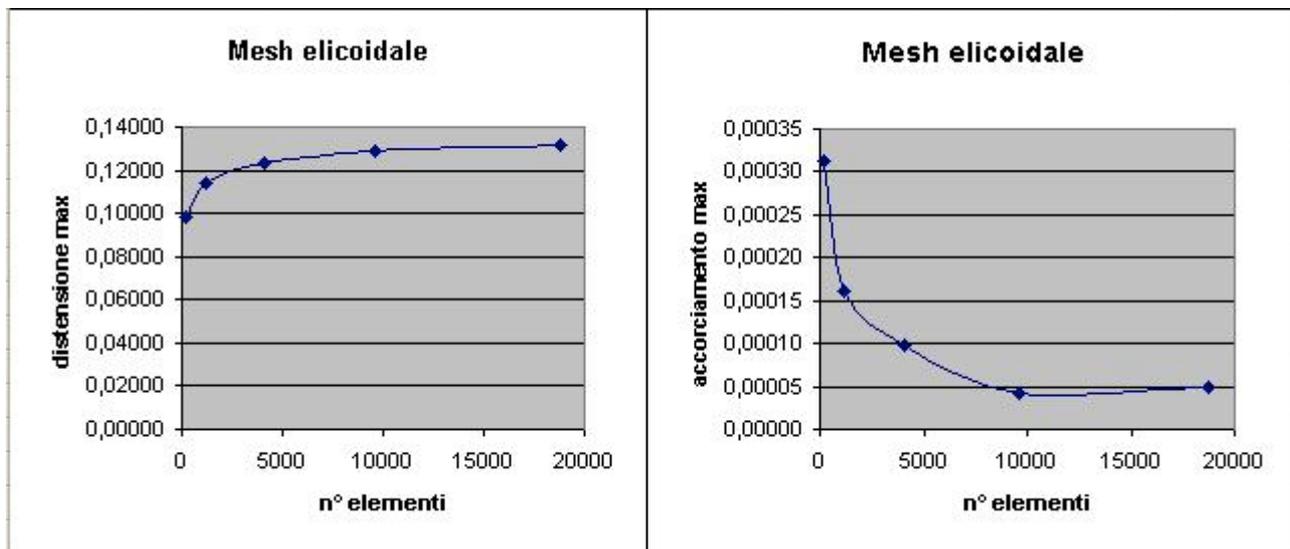
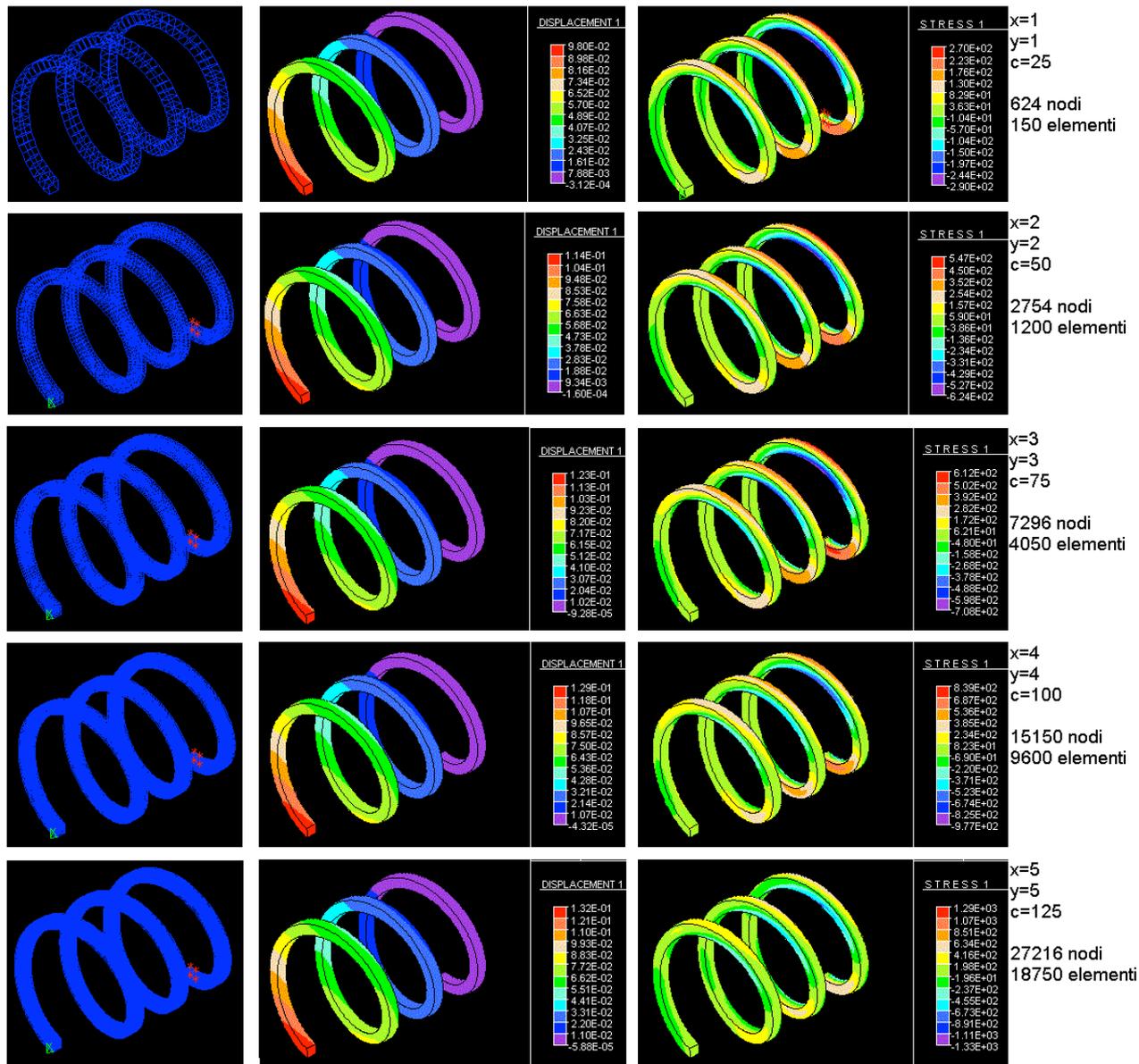


8.2.3 Applicazione 3: mesh elicoidale

I risultati ottenuti nelle due precedenti analisi sono stati confermati dalla terza serie di simulazioni, condotte su una mesh elicoidale tridimensionale, come messo in evidenza dalle successive immagini, dalla tabella che riassume i risultati ottenuti e dai grafici ricavati da essa.

Anche per questa terza serie si è costruita una struttura con materiale caratterizzato dagli stessi parametri dei casi precedenti, si sono applicati vincoli e carichi arbitrari (ma uguali per tutta la serie di rilevazioni, evidenziati nella serie di immagini successive) e si è valutata la risposta del software al variare del tipo di suddivisione della mesh, ottenendo, come ulteriore dimostrazione, la convergenza delle funzioni prese in esame a valori asintotici, una volta raggiunto un sufficiente infittimento della mesh.

Par. A	Dim. Elem.	N° Nodi	N° Elem.	Distensione Max	Accorc. Max	Tensione Max	Tensione Min
1	1,00	624	150	0,09800	0,00031	270,00	-290,00
2	0,50	2754	1200	0,11400	0,00016	547,00	-624,00
3	0,33	7296	4050	0,12300	0,00010	612,00	-708,00
4	0,25	15150	9600	0,12900	0,00004	839,00	-977,00
5	0,20	27216	18750	0,13200	0,00006	1290,00	-1330,00



8.3 Simulazione del comportamento meccanico di uno “z-stent”: confronto tra geometrie.

Gli strumenti software in grado di implementare metodi di analisi numerica, come nel caso del FEAP[®], sono ampiamente utilizzati durante la fase di progettazione di nuovi dispositivi, per valutarne le caratteristiche meccaniche in relazione alla scelta di materiali e geometrie. Mediante l’analisi numerica è infatti possibile confrontare tra loro soluzioni differenti, nelle quali tutti i parametri sono mantenuti invariati ad eccezione di quello in esame, senza la necessità di costruire prototipi dei dispositivi (con evidenti vantaggi in termini economici e di tempo richiesto allo sviluppo del nuovo stent). Lo scopo del presente elaborato è quello di fornire un esempio dei possibili confronti operabili su “versioni” differenti di uno stesso dispositivo, per valutare pregi e difetti di ognuna, ed eventualmente per indicare quale rappresenti la soluzione migliore.

In particolare, si è scelto di studiare la geometria dei cosiddetti “z-stents”, dispositivi attualmente molto diffusi, e utilizzati sia in ambito vascolare che nel trattamento di patologie occludenti in altri organi (per la cui trattazione dettagliata si rimanda ai paragrafi relativi agli stents metallici nei capitoli precedenti). Tali dispositivi sono realizzati in acciaio inossidabile, e sono disponibili, a seconda del tipo di applicazione, sia in versione ricoperta da un “foglio” di materiale polimerico, che in versione non ricoperta.

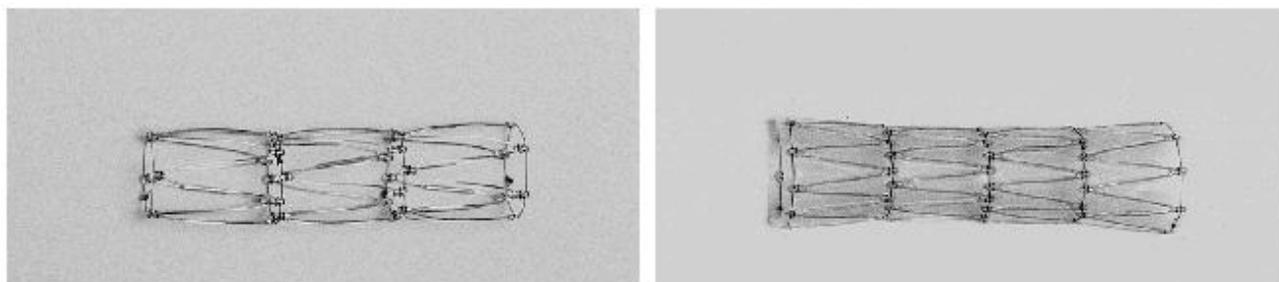


Figura 3 - "Z-stents" per applicazioni biliari (Wilson-Cook Medical Inc. USA, in versione non-ricoperta, a sinistra) e per applicazioni esofagee (William Cook Europe, Denmark, in versione ricoperta, a destra).

Come si può osservare dalle immagini precedenti, la geometria di questi stents è relativamente semplice: essi sono realizzati da anelli di acciaio uniti da sottili fili dello stesso materiale cui sono saldati. Tutte le versioni sono introdotte nel sito di applicazione mediante un catetere-guida per via endoscopica, e sono in grado di auto-espandersi fino al raggiungimento delle dimensioni dell’organo. Nella valutazione meccanica di questi dispositivi è importante valutare parametri quali la flessibilità e la forza radiale che essi sono in grado di esercitare sulle pareti dell’organo con cui vengono in contatto. In particolare, una buona forza radiale comporta il miglioramento dell’ancoraggio alle pareti, con conseguente riduzione del rischio di migrazione del dispositivo, ma è anche stato dimostrato che, se tale forza è eccessiva, esiste il rischio di serie lacerazioni prodotte sulle pareti degli organi, con conseguenze talvolta mortali per il paziente. Inoltre, l’eccessiva rigidità comporta serie difficoltà nella fase di introduzione del dispositivo nel sito di interesse, in modo particolare se quest’ultimo è fisiologicamente di difficile accesso (come nel caso delle applicazioni nei dotti biliari, o in regioni periferiche dell’albero arterioso).

Osservazioni di questo tipo hanno validità generale, e trascendono le singole applicazioni di questa categoria di dispositivi, motivo per cui, nonostante in seguito verrà analizzato uno specifico modello, le osservazioni fatte possono, con buona approssimazione, essere estese a tutti gli stents della categoria.

8.3.1 Modello analizzato e geometrie alternative:

Nell'ambito del presente elaborato si è scelto di riprodurre la geometria di uno “z-stent” per applicazioni biliari, prodotto dalla “Wilson-Cook Medical Inc.” (Winston-Salem, NC, USA).

Tale dispositivo, riprodotto nell'immagine nella pagina precedente è costituito da quattro anelli realizzati in acciaio inossidabile, dal diametro esterno di 10 mm e dallo spessore di 0,5 mm; gli anelli sono disposti a distanza variabile a seconda delle misure dello stent, commercializzato nelle lunghezze di 35, 45 e 55 mm. Nella versione esaminata (con lunghezza di 35 mm) la distanza tra gli anelli è di circa 11 mm; questi sono uniti da dodici sottili fili realizzati con lo stesso metallo, dalla sezione di 0,5 mm, saldati agli anelli alle estremità.

Il dispositivo è commercializzato in versione ricoperta da un sottile film di polietilene, per impedire la ricrescita di eventuale tessuto anomalo tra le maglie dello stent (situazione relativamente frequente nel caso di “z-stents” utilizzati in versione “non-ricoperta”), ma, dal momento che questa influenza solo parzialmente il comportamento meccanico globale, nella realizzazione della mesh, non verrà presa in considerazione.

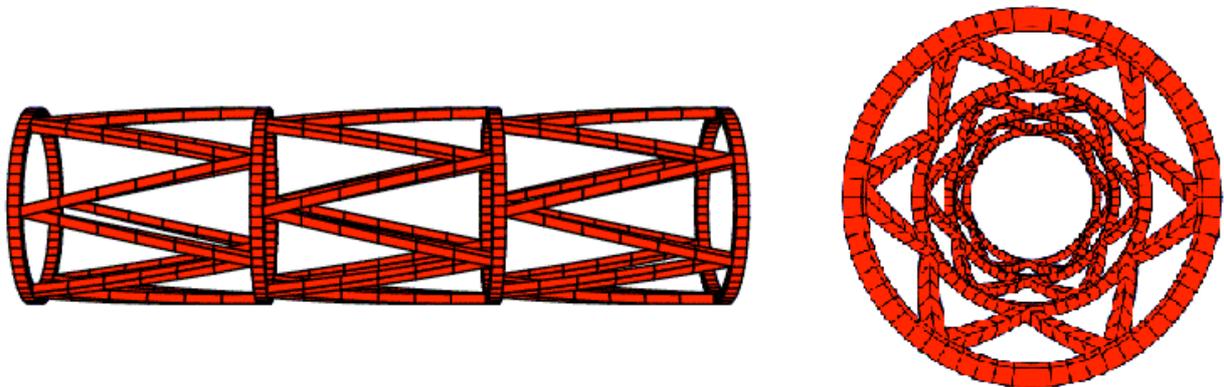


Figura 4 - *Visione laterale (a sinistra) e frontale (a destra) della mesh riprodotte lo stent per applicazioni biliari prodotto dalla “Wilson-Cook Medical Inc.”*

La presente attività ha lo scopo di confrontare questo dispositivo con due soluzioni alternative, caratterizzate dall'aver la stessa geometria, le stesse dimensioni e lo stesso numero di anelli, uniti però, rispettivamente da otto e sedici fili metallici, allo scopo di valutare le differenze tra i tre stents in quanto a flessibilità e a forza radiale esercitata.

A questo scopo sono stati realizzati “modelli” dei tre dispositivi mediante il software FEAP[®], descritto nei paragrafi precedenti. Per quanto riguarda la realizzazione della geometria della mesh, si è scelto di dividere la struttura in blocchi dalle dimensioni minori, ciascuno rappresentante un anello o un filamento dello stent, e di utilizzare in questi un numero di elementi opportuno, in base ai risultati ottenuti nel corso delle simulazioni preliminari descritte in precedenza. Inoltre, dal momento che le dimensioni delle singole componenti (anello o filamento di collegamento) dei tre “prototipi” risultano essere uguali, il numero di elementi che costituisce gli stessi nelle diverse mesh si è mantenuto costante: questo fattore rappresenta una ulteriore garanzia di uniformità dei risultati ottenuti.

Nelle successive immagini sono presentate le ricostruzioni mediante FEAP[®] dei due modelli alternativi presi in considerazione, nei quali è evidente il diverso numero di giunzioni tra gli anelli.

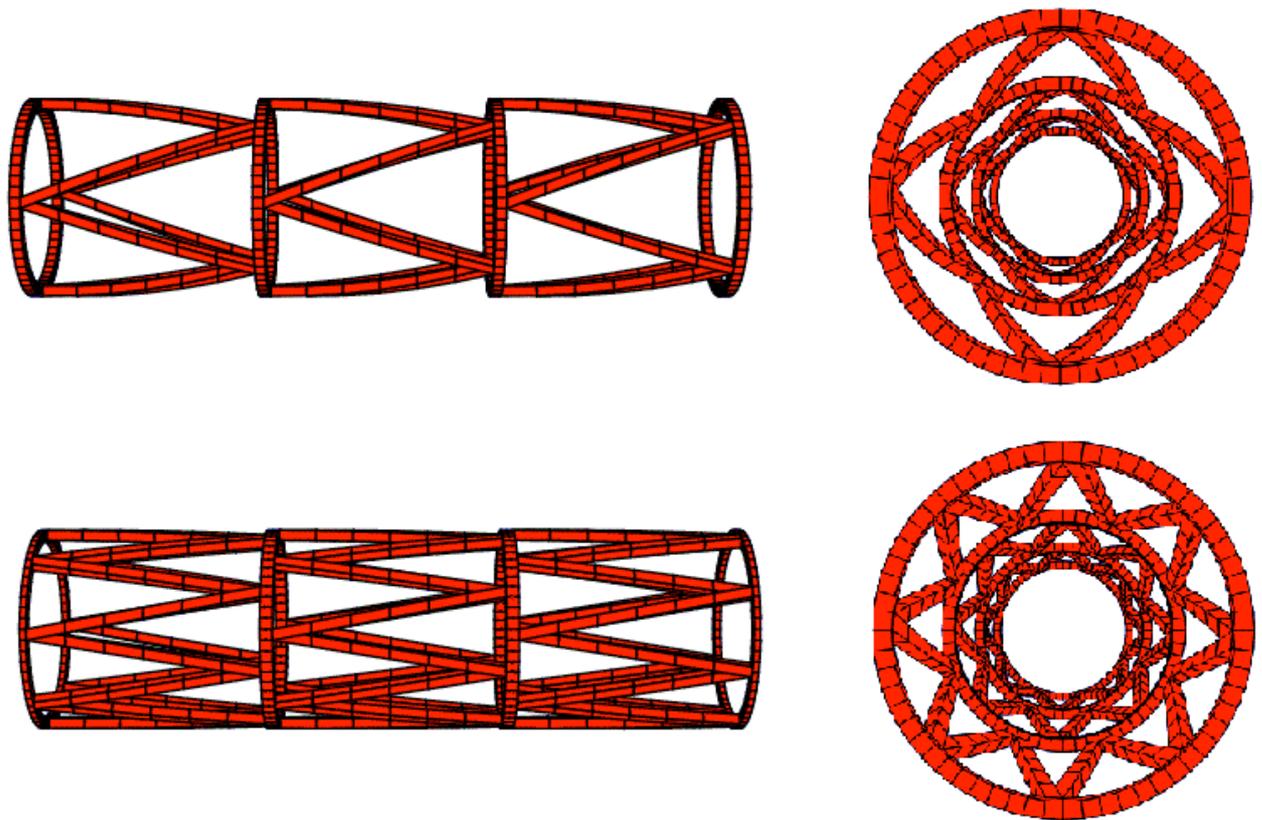


Figura 5 *Visione laterale (a sinistra) e frontale (a destra) dei dispositivi con geometrie alternative a quella dello stent raffigurato alla pagina precedente: stent con otto links tra gli anelli (nelle due immagini in alto) e stent con sedici links tra gli anelli (nelle immagini in basso).*

Il passo successivo alla definizione delle geometrie dei modelli consiste nella definizione del materiale con cui i modelli stessi sono stati realizzati. A questo scopo, non essendo in possesso di dati precisi circa il tipo di lega metallica effettivamente utilizzata nella realizzazione dello stent in commercio, si è scelto di utilizzare per tutti i tre dispositivi parametri relativi ad un generico tipo di acciaio, definito come materiale elastico isotropo caratterizzato dai parametri:

$$E = 210000 \text{ MPa}$$

$$\nu = 0.3$$

Dal momento che lo scopo della presente attività è quello di fornire un confronto tra parametri caratterizzanti le differenti geometrie, piuttosto che valori precisi e di validità “assoluta” relativi a ciascuna geometria, è evidente come l’introduzione di questa approssimazione non modifica in modo rilevante i risultati ottenuti.

Il terzo passo nella realizzazione delle simulazioni è costituito dalla scelta delle condizioni imposte (vincoli e “carichi”) alla struttura analizzata; nell’ambito della presente attività si è scelto di realizzare tre diverse serie di simulazioni, per valutare il comportamento meccanico delle strutture in condizioni diverse. In particolare si sono realizzate prove di:

- flessione di una estremità del dispositivo in direzione perpendicolare all’asse dello stent;
- compressione uniforme di tutta la superficie dello stent in direzione normale alla stessa;
- deformazione dello stent in direzione parallela all’asse.

8.3.2 Flessione in direzione ortogonale

Una delle caratteristiche fondamentali che deve possedere uno stent, soprattutto se impiegato in siti raggiungibili solo in seguito a percorsi tortuosi, o se deposto in corrispondenza di tratti non rettilinei dei condotti, è quello della flessibilità longitudinale: durante la fase di inserimento e deposizione, questa è necessaria per evitare che il dispositivo arrechi danni alle pareti dei condotti che attraversa, mentre, in seguito all’impianto, lo stent deve potersi adattare perfettamente alla geometria delle pareti dell’organo, esercitando una pressione il più possibile uniforme sulle stesse.

Per quanto riguarda gli stents per applicazioni biliari, durante la fase di deposizione, i dispositivi sono inseriti nel coledoco per via endoscopica, compressi all’interno di appositi cateteri-guida dal diametro estremamente ridotto. Nell’ambito della presente serie di simulazioni non è stato possibile ricreare mediante FEAP[®] la configurazione “inespansa” degli stents, per mancanza di dati a riguardo: per questo motivo, gli esperimenti descritti nel presente paragrafo sono riferiti al dispositivo in configurazione espansa.

I risultati ottenuti sono quindi da ritenersi validi per quanto riguarda la flessibilità dello stent una volta posizionato nel sito di interesse, ma possono essere adattati, in prima approssimazione, anche al caso della configurazione pre-espansione. In tale caso, infatti, la flessibilità da valutare è quella del complesso catetere-stent: i cateteri guida utilizzati per la deposizione dei tre stents sono uguali (essendo uguali le dimensioni dei dispositivi stessi), quindi la loro presenza non dovrebbe modificare il comportamento meccanico globale del dispositivo di inserimento, ed è plausibile ipotizzare una corrispondenza diretta tra la flessibilità dello stent in configurazione espansa e inespansa.

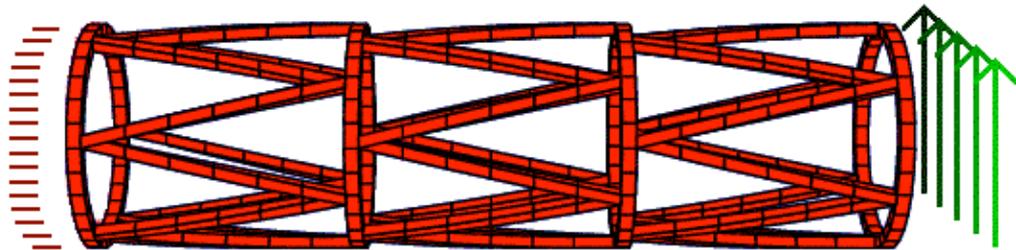


Figura 6- mesh del prototipo a 12 links nella fase precedente all'avvio della simulazione: sono messi in evidenza i vincoli (in rosso, a sinistra) e le forze applicate (in verde, a destra).

Per valutare la flessibilità dei tre prototipi, si è scelto di vincolare le strutture (per impedirne lo spostamento in tutte le direzioni) ad una delle estremità, e di applicare alla seconda estremità un campo di forze uniforme, di intensità pari a 1 N, diretto perpendicolarmente all’asse del dispositivo, in direzione “y”. In questo modo, valutando lo spostamento lungo tale direzione di punti posti a differente distanza dal piano di applicazione della forza, è possibile definire un indice della deformazione longitudinale subita dal dispositivo in seguito all’applicazione della forza. Tale deformazione è inoltre direttamente proporzionale alla flessibilità longitudinale dello stesso. Nella pratica, si sono scelti 12 punti nodali con coordinate “x” e “y” costanti (in particolare $x = 0$ mm e $y = 5$ mm) e con differenti coordinate “z” (con passo costante e crescente da 0 mm, in corrispondenza cioè del piano vincolato, fino a 35 mm, in corrispondenza del piano di applicazione della forza uniforme), ed è stato valutato lo spostamento lungo la direzione “y” di tali punti; ovviamente, per tutti i dispositivi, lo spostamento è risultato proporzionale alla distanza dal piano di applicazione dei vincoli, ma si è notata una sensibile differenza nel comportamento dei tre modelli.

I risultati ottenuti dalla serie di simulazioni sono riassunti nella tabella e nel grafico seguenti, e dimostrano come il prototipo con otto links risulti essere molto più deformabile, quindi più flessibile, degli altri; tra gli altri due prototipi, la differenza è meno evidente, ma va comunque notato come lo stent con sedici links risulti essere più rigido di quello con dodici.

Coord. Z	stent a 8 links	stent a 12 links	stent a 16 links
0,000	0,000	0,000	0,000
5,640	0,189	0,356	0,219
8,460	0,291	0,448	0,335
11,300	0,283	0,462	0,407
14,120	1,426	0,998	0,715
16,780	2,364	1,505	0,914
19,700	4,314	1,931	1,099
22,600	4,569	2,294	1,272
25,380	6,188	2,997	1,551
28,250	7,792	3,649	1,838
31,000	9,045	4,288	2,100
33,900	11,033	4,914	2,391

Figura 5 - Dati ricavati nel corso della prima serie di simulazioni: nella prima colonna la coordinata nella direzione "z" dei punti considerati; nelle altre colonne lo spostamento in direzione "y" dei punti nei tre dispositivi.

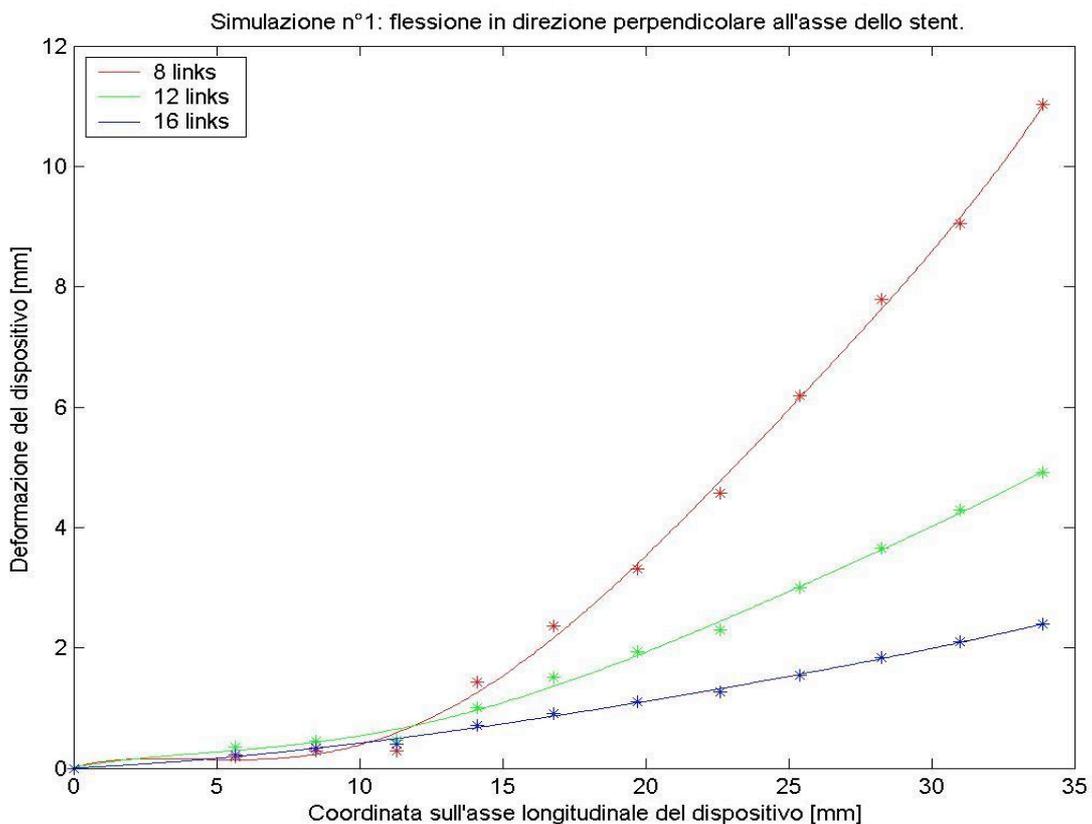


Figura 6- Grafico ottenuto con l'ausilio di MATLAB a partire dai dati mostrati nella tabella precedente: in ascissa la coordinata lungo la direzione "z", in ordinata lo spostamento dei punti considerati in direzione "y".

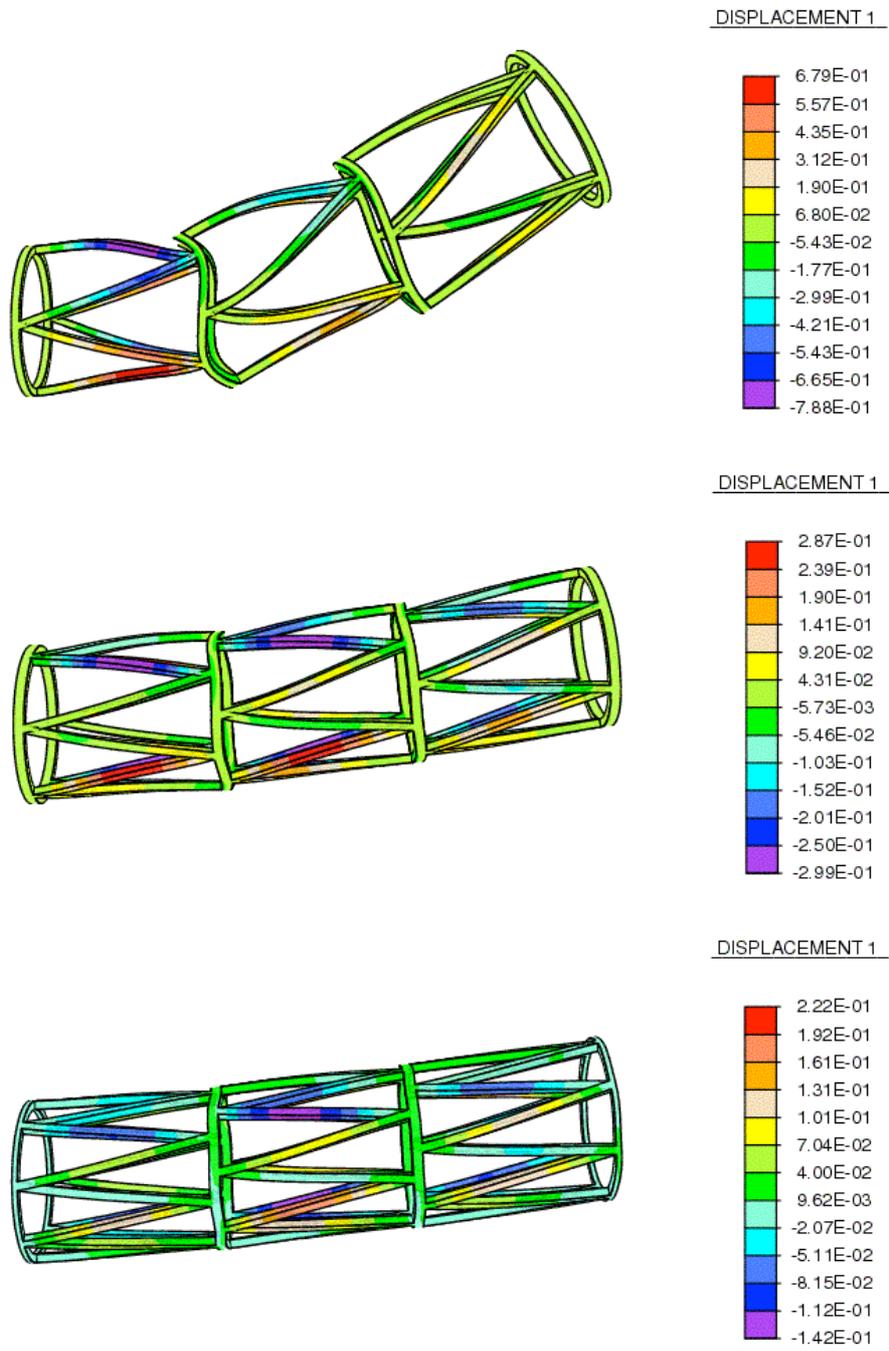


Figura 7 - Mesh dei tre stents deformati in seguito a flessione di una delle estremità; da sinistra, stent con 8 links, stent con 12 links, stents con 16 links.

8.3.3 Compressione uniforme del dispositivo

Dopo aver valutato la flessibilità longitudinale, si è deciso di sottoporre i prototipi ad una prova atta a verificarne il comportamento meccanico in presenza di una pressione esterna costante e diretta in direzione normale alla superficie. Un test di questo tipo è giustificato dal fatto che, in seguito all'impianto, uno stent per applicazioni biliari è sottoposto alla pressione esercitata su di esso dalle pareti del coledoco, pressione eventualmente responsabile della deformazione della geometria del dispositivo.

Grazie ai dati raccolti nel corso della simulazione si è potuto valutare, in particolare, la deformazione assiale subita dai dispositivi, e la conseguente riduzione del raggio degli stessi. In condizioni fisiologiche, in presenza di una riduzione importante della sezione interna di uno stent ad opera della pressione che i tessuti circostanti esercitano su di esso, sono ipotizzabili difficoltà nel normale deflusso della bile e un maggiore rischio di ostruzione a causa di calcoli renali e di sostanze solide comunemente presenti nella bile.

Per realizzare la simulazione, si è provveduto a vincolare le strutture in corrispondenza degli anelli esterni (in modo tale da impedire lo spostamento nelle direzioni ortogonali all'asse del dispositivo) e si è applicata una pressione uniforme, di intensità pari a 10 N/mm^2 , orientata in direzione normale alla superficie esterna, così come mostrato nella successiva immagine.

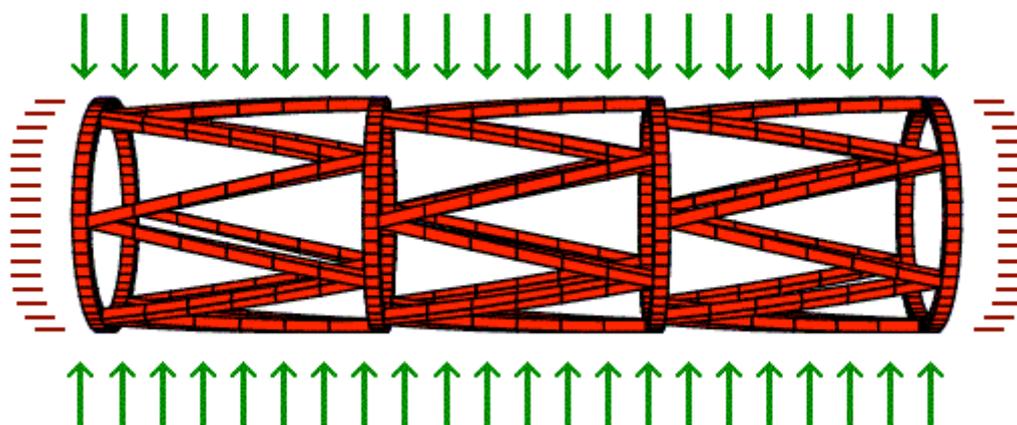


Figura 8 - Mesh del dispositivo a 12 links nelle condizioni di lavoro della simulazione 2: sono messi in evidenza i vincoli (rispetto alle direzioni perpendicolari all'asse, in rosso) e la pressione normale alla superficie del dispositivo (in verde)

Come nel caso della simulazione precedente, sono stati poi rilevati i valori di spostamento in direzione ortogonale all'asse del dispositivo (in direzione "y") di 19 punti nodali, caratterizzati dall'aver coordinate in direzione "x" e "y" costanti ($x = 0 \text{ mm}$ e $y = 5 \text{ mm}$), e coordinata "z" crescente. I risultati forniti dalle tre simulazioni effettuate con il software FEAP[®] sono rappresentati in *figura 9*, ed una successiva elaborazione grafica, realizzata con MATLAB[®], è presentata nella successiva *figura 10*.

Dall'analisi dei dati e del grafico ottenuto da essi, possono essere estrapolate importanti informazioni relative alle geometrie studiate. In primo luogo la deformazione indotta dalla pressione esterna risulta essere praticamente nulla in corrispondenza degli anelli metallici, e molto più evidente nello spazio tra questi: nel grafico si può notare come, in corrispondenza dei valori di lunghezza di 0 mm, 11.3 mm, 22.6 mm e 33.9 mm (dove sono presenti i quattro anelli) il raggio della struttura deformata è circa uguale a 5 mm, mentre negli spazi tra gli anelli, questo si riduce anche del 20%. Questo risultato è facilmente spiegabile, osservando la geometria dei dispositivi: gli anelli sono realizzati in acciaio inossidabile, e la forza radiale impressa su di essi non è tale da

poterli deformare; i filamenti metallici sono invece vincolati solo alle estremità, e la forza applicata nella loro regione centrale crea un momento tale da provocarne la flessione.

Inoltre, è facile osservare come la funzione di deformazione non sembra essere influenzata dal numero di collegamenti presenti tra anello e anello, dal momento che i tre andamenti della stessa raffigurati nell'immagine precedente sono sostanzialmente simili. Va però osservato che, per poter definire con maggiore certezza l'indipendenza dei due parametri, sarebbe necessario ripetere un esperimento come quello descritto, applicando alla struttura forze con intensità maggiore; non è infatti escluso che la minore "robustezza" della struttura dotata di 8 links, in presenza di carichi di questa natura, possa influenzarne la deformazione (ammettendo comunque che, in applicazioni reali, condizioni come quelle della simulazione rappresentano già valori estremamente alti e difficilmente raggiungibili).

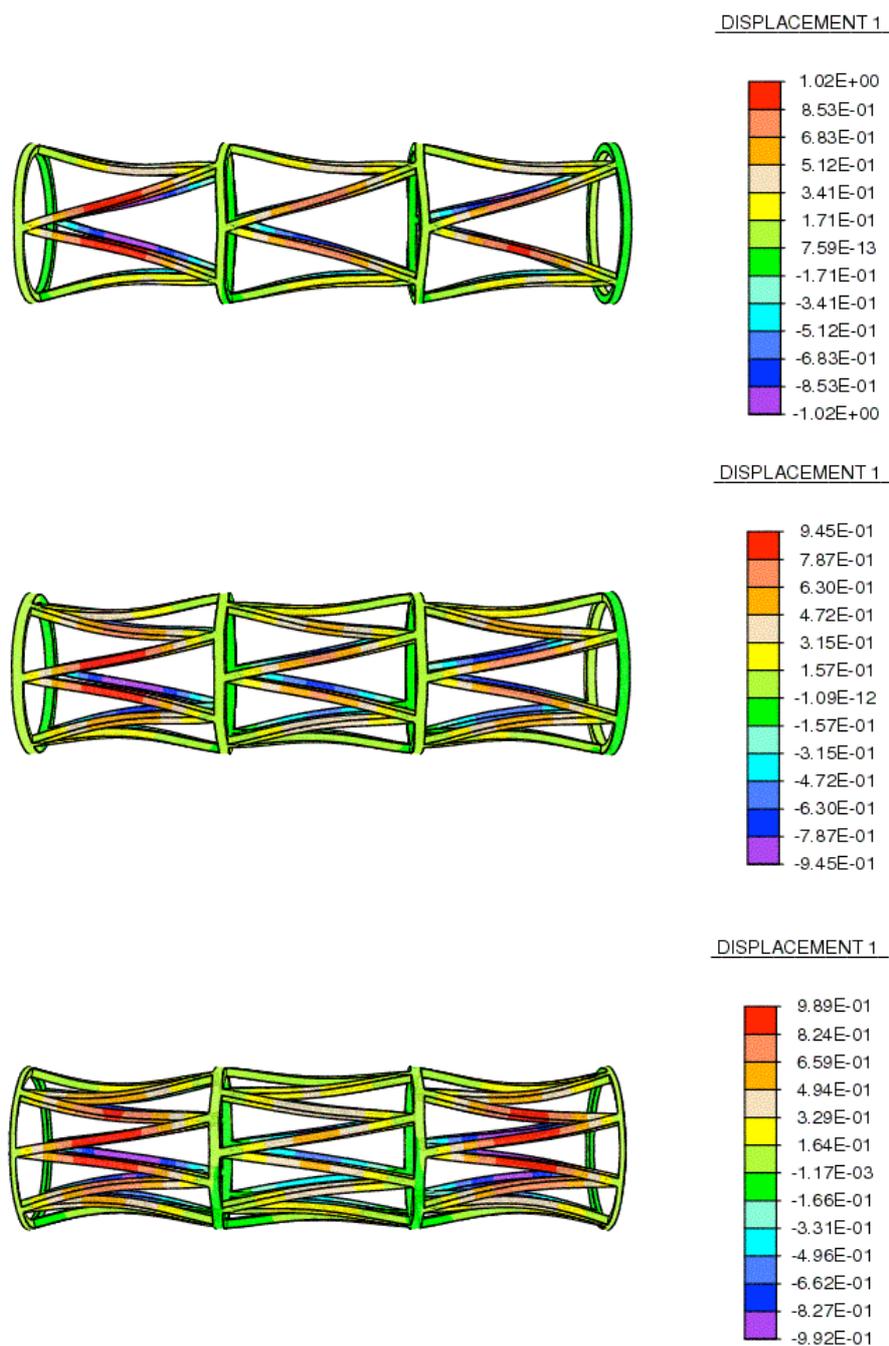


Figura 9 - Mesh dei tre modelli nelle condizioni di compressione uniforme (dall'alto: modello a 8 links, modello a 12 links, modello a 16 links): nelle strutture deformate sono messi in evidenza gli spostamenti subiti.

Coord Z	stent a 8 links	stent a 12 links	stent a 16 links
0,000	5,000	5,000	5,000
1,410	4,715	4,940	4,685
2,820	4,434	4,326	4,287
5,640	4,169	4,095	4,078
8,460	4,330	4,394	4,327
9,880	5,007	4,577	4,592
11,300	5,007	4,950	4,977
12,700	4,791	5,002	4,852
14,100	4,557	4,553	4,676
16,920	4,315	4,336	4,444
19,740	4,419	4,539	4,571
21,160	5,007	4,677	4,740
22,600	5,007	4,959	4,986
24,010	4,780	4,997	4,785
26,830	4,536	4,448	4,531
29,650	4,270	4,169	4,195
31,060	4,395	4,401	4,340
32,470	5,000	4,677	4,587
33,900	5,000	5,000	5,000

Figura 10- Dati ricavati nel corso della seconda serie di simulazioni: nella prima colonna la coordinata nella direzione "z" dei punti considerati; nelle colonne successive il raggio del dispositivo nel punto (definito come distanza del punto dall'asse dello stent).

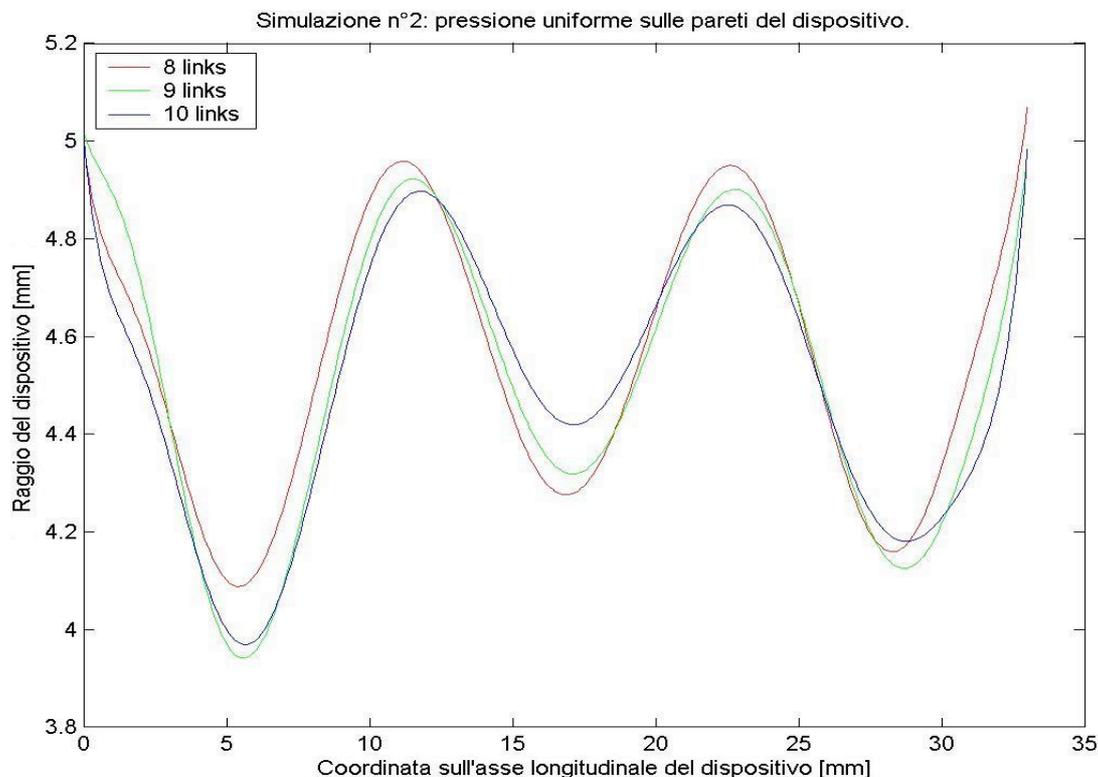


Figura 11 - Grafico ottenuto con l'ausilio di MATLAB a partire dai dati mostrati nella tabella precedente: l'interpolazione di tali dati permette di valutare il valore del raggio in funzione della coordinata lungo l'asse longitudinale dello stent.

8.3.4 Deformazione in direzione parallela all'asse

Dopo aver valutato la deformazione subita dai dispositivi in seguito all'applicazione di una pressione costante agente su di essi, si è provveduto a valutare il modulo della tensione in direzione radiale che gli stents sono in grado di esercitare se opportunamente deformati. In condizioni fisiologiche, dopo l'impianto, gli stents permangono nel sito di impiego in configurazione deformata, adattandosi alla geometria delle pareti del coledoco. L'entità di tale deformazione è fortemente dipendente dai parametri anatomici del paziente e da genere e dimensione della massa responsabile dell'occlusione. Dato che una valutazione dell'esatta deformazione che i dispositivi possono subire va al di là degli scopi del presente elaborato, si è deciso di definire una semplice configurazione "standard" di deformazione degli stents tale da ricreare, in prima approssimazione, condizioni paragonabili a quelle fisiologiche. La valutazione della forza in direzione radiale che uno stent è in grado di esercitare sulle pareti dell'organo nel quale è inserito è estremamente importante nello studio di nuovi modelli: vari studi condotti su modelli attualmente in commercio hanno infatti dimostrato come una forza radiale troppo ridotta sia associata al rischio di spostamento e migrazione dello stent, mentre una forza radiale troppo alta sia causa di lacerazione delle pareti degli organi, con rischio spesso mortale per il paziente (per una trattazione più dettagliata di questo argomento si rimanda alla sezione bibliografica del presente elaborato).

Prima della simulazione, i modelli sono stati deformati per allungamento in direzione parallela all'asse, applicando due campi di spostamento di modulo pari a 2 mm, con verso opposto, ad entrambe le estremità: questa azione ha comportato l'allungamento dello stent e la riduzione del suo raggio.

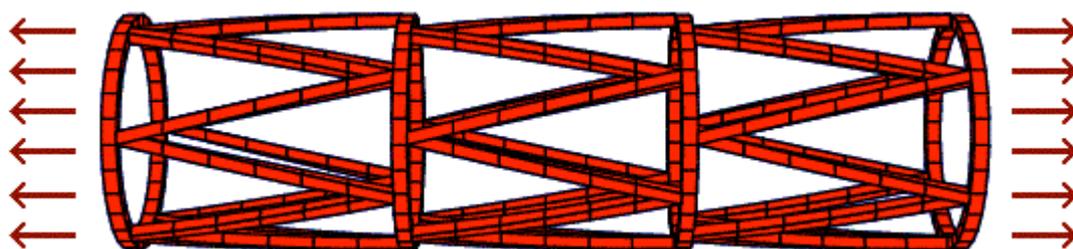


Figura 12 - Mesh del dispositivo a 12 links nelle condizioni di lavoro della simulazione 3: le frecce rosse indicano la direzione nella quale il prototipo è stato deformato.

Ovviamente, al mantenimento di questa condizione di deformazione è associato uno stato tensionale non nullo dell'intera struttura. Per ottenere un indice di tale stato tensionale, ed in particolare della componente normale alla superficie, sono state eseguite rilevazioni "a campione" in 20 punti nodali del modello. In particolare, sono state scelte cinque sezioni tra loro equidistanti e ortogonali all'asse dello stent, e, per ogni sezione, è stata rilevata la componente della tensione esercitata in direzione perpendicolare alla superficie in quattro punti. Si è deciso di effettuare le rilevazioni solo nella regione centrale del dispositivo, dal momento che i dati ottenuti dalle regioni periferiche si sono rivelati alterati, probabilmente a causa della particolare scelta di configurazione effettuata: l'applicazione di un campo di spostamento in direzione parallela all'asse dello stent ha infatti prodotto una forte componente tensionale orientata nella stessa direzione, in prossimità dei piani di applicazione degli spostamenti, producendo un risultato inadatto agli scopi dello studio. Nella regione centrale, al contrario, si sono create le condizioni volute, con la presenza di una componente normale alla superficie prevalente sulle altre.

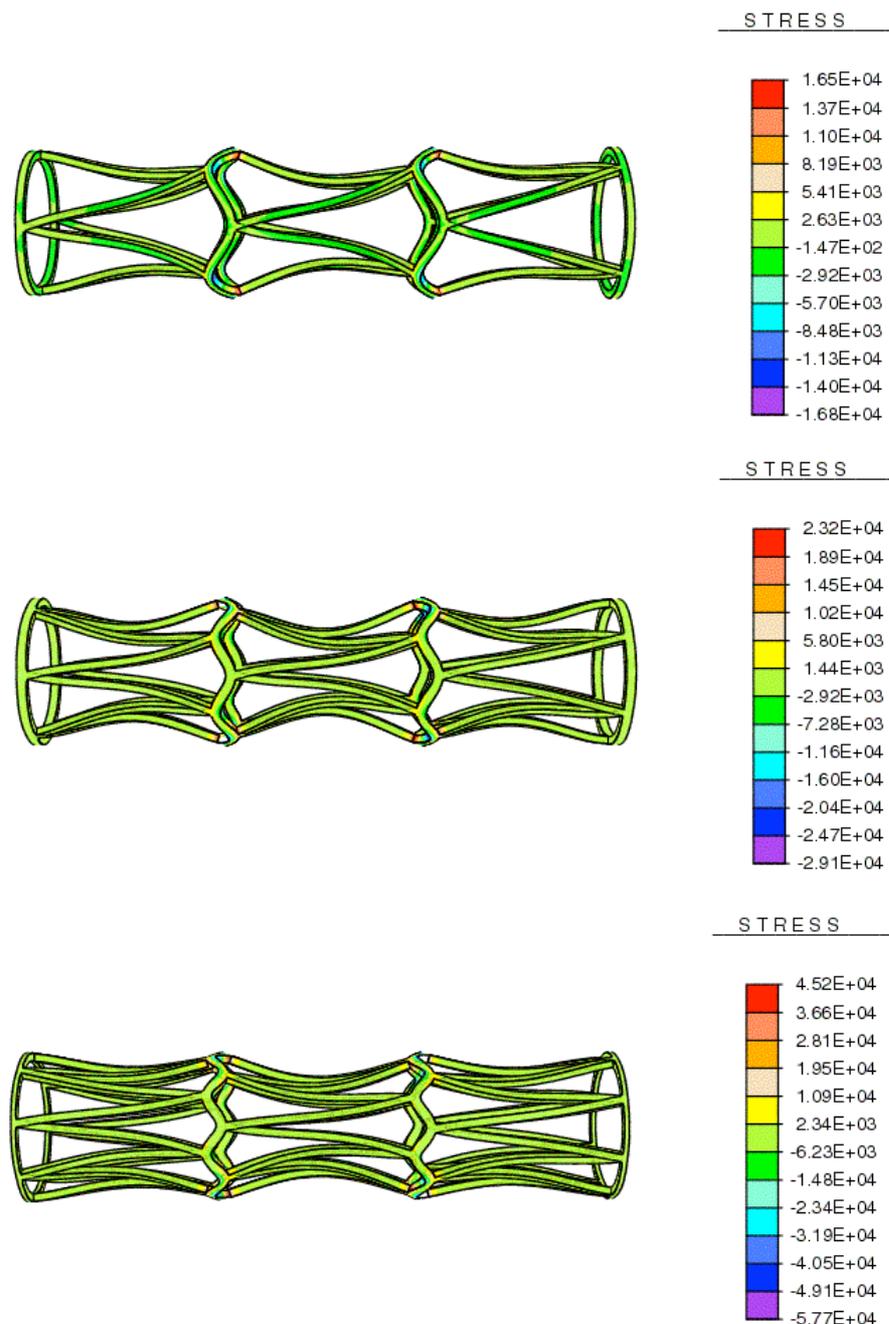


Figura 13- Mesh dei tre modelli nelle condizioni di simulazione di deformazione in direzione assiale (dall'alto: modello a 8 links, modello a 12 links, modello a 16 links): nelle strutture deformate sono messe in evidenza le tensioni.

I dati raccolti nel corso della simulazione sono presentati nelle successive tabelle, nelle quali sono anche evidenziati i valori di “pressione radiale media” esercitata dallo stent in ogni sezione, valore ottenuto a partire dalla rilevazione nei punti-campione. Questi dati sono stati successivamente elaborati con l’ausilio di MATLAB[®] al fine di ottenere un grafico dell’andamento teorico di tale valore, presentato nella successiva *figura 15*; dall’analisi del grafico risulta evidente che la pressione assume valori massimi in corrispondenza degli anelli dello stent (per $z = 11.45$ e $z = 22.75$), e valori minimi in corrispondenza della parte centrale tra i due anelli. Si osserva inoltre una profonda differenza negli andamenti della funzione nei tre dispositivi: come ipotizzabile, infatti,

lo stent con 16 links ha dimostrato di esercitare una pressione massima molto maggiore (doppia rispetto alla geometria a 8 links, addirittura quadrupla rispetto alla geometria a 8 links), rispetto ai due concorrenti; la differenza nel comportamento di questi ultimi è meno marcata, ma comunque evidente, e tale da fare supporre un diverso comportamento meccanico dei due dispositivi impiantati.

Alla luce dei risultati ottenuti, pur non avendo a disposizione dati relativi alla pressione massima tollerabile da parte delle pareti dei condotti del sistema biliare, è possibile quindi ipotizzare che la geometria più “equilibrata” sia quella del prototipo con dodici connessioni.

Stent a 8 links

Coordinate del punto	z=5.65	z=8.55	z=11.45	z=14.28	z=17.10	z=19.53	z=22.75	z=25.53	z=28.4
x = 0; y = -5	215,15	548,04	1254,90	410,84	492,43	742,83	1264,00	384,78	338,75
x = 0; y = 5	215,15	548,04	1254,90	410,84	492,43	742,83	1264,00	384,78	338,75
x = 5; y = 0	215,15	548,04	1254,90	410,84	492,43	742,83	1264,00	384,78	338,75
x = -5; y = 0	215,15	548,04	1254,90	410,84	492,43	742,83	1264,00	384,78	338,75
Valore medio:	215,15	548,04	1254,90	410,84	492,43	742,83	1264,00	384,78	338,75

Stent a 12 links

Coordinate del punto	z=5.65	z=8.55	z=11.45	z=14.28	z=17.10	z=19.53	z=22.75	z=25.53	z=28.4
x = 0; y = -5	335,53	510,21	1626,20	898,04	663,96	692,75	1675,40	642,09	412,12
x = 0; y = 5	335,53	510,21	1626,20	898,04	663,96	692,75	1675,40	642,09	412,12
x = 5; y = 0	355,39	822,03	3194,70	216,19	695,72	1016,10	3226,20	70,29	405,96
x = -5; y = 0	355,39	822,03	3194,70	216,19	695,72	1016,10	3226,20	70,29	405,96
Valore medio:	345,46	666,12	2410,40	557,11	679,84	854,42	2450,80	356,19	409,04

Stent a 16 links

Coordinate del punto	z=5.65	z=8.55	z=11.45	z=14.28	z=17.10	z=19.53	z=22.75	z=25.53	z=28.4
x = 0; y = -5	308,75	515,80	5082,40	257,27	657,14	693,02	5124,30	204,88	392,24
x = 0; y = 5	358,94	531,69	4607,70	283,81	697,09	723,45	4725,70	241,62	420,81
x = 5; y = 0	357,26	526,38	4622,60	276,11	700,41	726,08	4689,60	235,27	421,77
x = -5; y = 0	362,66	526,76	4596,90	274,93	701,41	729,51	4711,90	234,09	419,45
Valore medio:	346,90	525,16	4727,50	273,06	689,01	718,01	4812,87	228,96	413,57

Figura 14 - Nelle tre tabelle sono riportati i risultati ricavati nel corso della terza simulazione: per ogni geometria, sono stati ricavati dati relativi al modulo della forza esercitata in direzione normale alla superficie, in corrispondenza di cinque sezioni perpendicolari all’asse dello stent: ogni colonna è relativa alla sezione giacente sul piano di coordinata “z” riportata; le coordinate “x” e “y” sono relative ai punti analizzati su ogni piano. Nell’ultima riga di ogni tabella è riportato il valore medio del modulo della forza nella relativa sezione.

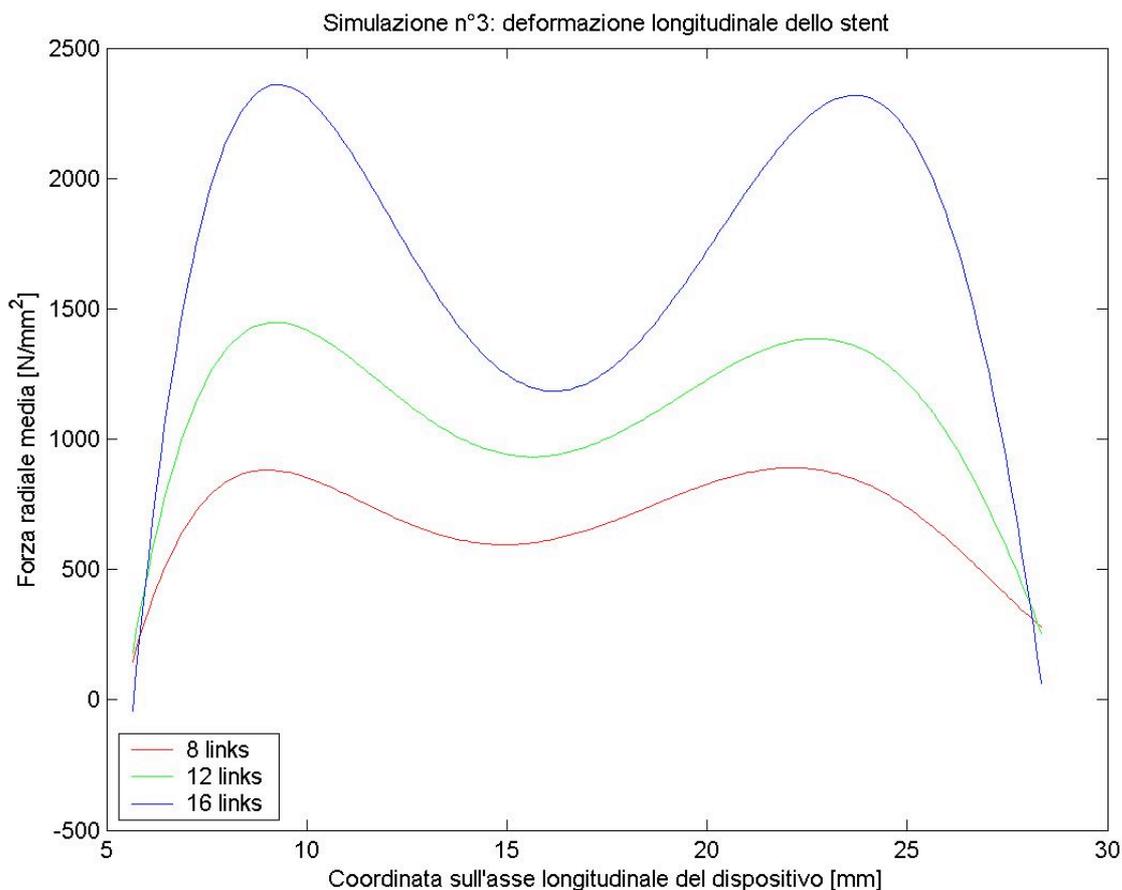


Figura 15 - Funzione "forza radiale media", ottenuta (con l'ausilio di MATLAB) per interpolazione dei dati riportati nelle tabelle precedenti.

8.3.5 Risultati delle prove eseguite

In conclusione alla serie di esperimenti di simulazione realizzati mediante codice di analisi numerica, e, pur dovendo considerare i molti limiti di essi (descritti dettagliatamente nel prossimo paragrafo), è possibile presentare alcune considerazioni in merito alle geometrie analizzate:

- tra i tre modelli studiati, il prototipo "ottimale" è sicuramente rappresentato dalla geometria a 12 links, che ha ottenuto buoni risultati in tutti i tre esperimenti condotti; l'unico limite è stato rappresentato dalla bassa flessibilità, al confronto con lo stent ad otto giunzioni, i cui limiti sono però stati evidenziati dagli studi successivi.
- il modello ad 8 links ha presentato una grande flessibilità, evidenziata nel corso della prima prova; al tempo stesso, ha dimostrato di essere in grado di esercitare una forza radiale, nelle condizioni della terza prova, molto minore rispetto ai modelli "concorrenti", il che lo rende probabilmente soggetto, in condizioni reali di utilizzo, ad una alta probabilità di migrazione, dato lo scarso attrito che eserciterebbe sulle pareti del coledoco.
- il modello a 16 links, infine, si è mostrato sostanzialmente troppo rigido longitudinalmente (nelle condizioni dell'esperimento riportato ha presentato una deformazione pari alla metà di quella dell'alternativa a dodici giunzioni, e a un quinto di quella ad otto giunzioni); inoltre è caratterizzato dall'esercitare una forza radiale troppo elevata al confronto degli altri modelli, come messo in evidenza nel corso della terza simulazione. Una tensione di questo tipo sarebbe in grado, probabilmente, di causare danni alle pareti del coledoco durante la fase di deposizione e durante il periodo di permanenza dello stent in sito. Esistono infine anche motivi non strettamente "meccanici" per cui questa geometria dovrebbe essere scartata: come si è messo in

evidenza nella prima sezione del presente elaborato, l'introduzione di dispositivi dalle maglie molto fitte (all'interno dei quali la percentuale di tessuto a contatto diretto con lo stent è molto alta), è anche stata associata a un rischio maggiore di fenomeni di reazione "allergica" dell'organismo, con conseguente formazione di tessuto anomalo in grado di ostruire il drenaggio biliare.

8.3.6 Limiti delle simulazioni eseguite

I risultati ottenuti a partire da questa serie di simulazioni sono in grado di fornire, con buona approssimazione, informazioni relative al comportamento meccanico dei tre dispositivi analizzati, e a evidenziare come il dispositivo con dodici links rappresenti la soluzione indubbiamente più interessante al confronto con le due alternative.

E' però importante osservare come i risultati ottenuti, seppure utili per un confronto come quello eseguito, non possano essere considerati validi "in assoluto" per la geometria di stents analizzata (ad esempio nell'ambito di eventuali raffronti con geometrie completamente diverse) a causa delle inevitabili semplificazioni che si sono rese necessarie nell'implementazione del problema. Queste riguardano principalmente:

- la geometria del dispositivo: per la creazione della mesh non si è avuta infatti la possibilità di consultare direttamente i parametri di progetto della ditta costruttrice (per ovvi motivi di protezione dei progetti mediante brevetto), e non si è neppure avuta la possibilità di effettuare misure su una copia del dispositivo reale (a causa della difficoltà di reperire dispositivi per applicazioni biliari, e dei tempi comunque necessari per una operazione di questo tipo). I dati utilizzati nella realizzazione della mesh sono stati ottenuti a partire da dati reperiti in pubblicazioni a carattere clinico-ingegneristico (Dumonceau e Deviere, 2000 – Kozarek, 2000), e sono risultati, purtroppo, in parte incompleti;
- la scelta delle caratteristiche del materiale, per motivi sostanzialmente analoghi a quelli relativi alla geometria dei dispositivi. In entrambi i casi, la scelta di eseguire approssimazioni (o di utilizzare parametri fittizi definiti in modo "ragionevole") valide per tutti i modelli, contribuisce a modificare solo marginalmente i risultati ottenuti nell'ambito della presente analisi, ma, al tempo stesso, li rende inadatti all'utilizzo per il confronto con i risultati di simulazioni condotte in condizioni diverse;
- la scelta di vincoli e "condizioni di carico" imposte: nel presente lavoro si sono infatti realizzate simulazioni del comportamento meccanico dei dispositivi in condizioni certamente non-fisiologiche. Per valutare il comportamento di uno stent "in vivo" è infatti necessario possedere conoscenze precise e dettagliate sul tessuto con il quale lo stent entra in contatto, per poter valutare l'interazione tra le due componenti (probabilmente uno studio dettagliato su questo aspetto è possibile, con le conoscenze attuali, solo per applicazioni in ambito vascolare, per la cui trattazione nel dettaglio si rimanda, ad esempio, a Massarotti e Schievano, 2002). Come già evidenziato nella sezione bibliografica riguardante gli stents per applicazioni biliari, mancano, ad oggi, conoscenze precise relative alla caratterizzazione meccanica del tessuto del coledoco, al flusso della bile, ai movimenti peristaltici, ecc. per cui non è risultato possibile individuare "condizioni fisiologiche" da utilizzare nelle simulazioni.

8.3.7 Conclusioni

Come risulta evidente dalla descrizione dei "limiti" delle simulazioni nel paragrafo precedente, lo scopo del presente elaborato non è certamente quello di fornire una dettagliata descrizione meccanica della geometria degli "z-stents", o di fornire una serie di dati con validità "assoluta" riguardo tale classe di dispositivi. Lo scopo principale di questa sezione è invece quello di dimostrare, grazie all'esempio della geometria esaminata, le potenzialità degli strumenti software di analisi numerica nel fornire utili indicazioni nella fase di sviluppo di un nuovo modello di stent

(così come di qualunque altro genere di dispositivi medici impiantabili), circa la scelta di soluzioni ottimali da utilizzare nella realizzazione di dispositivi, evitando spesso inutili operazioni di realizzazione di prototipi fisici e di effettuazione di prove meccaniche.

L'analisi computazionale descritta rappresenta comunque solo il primo passo della lunga serie di studi computazionali necessari per arrivare all'eventuale progetto di un modello innovativo: un'analisi di questo tipo può essere effettuata per passaggi successivi, partendo dall'analisi di dettagli geometrici macroscopici e procedendo a valutare progressivamente dettagli sempre più minuti: soltanto a questo punto è possibile (e necessario) costruire un prototipo del dispositivo, basato sulle soluzioni ottimali proposte dal programma di analisi numerica, sul quale compiere gli opportuni esperimenti.

Ovviamente, all'aumentare del grado di complessità del problema (proporzionale al grado di dettaglio del particolare indagato e alla precisione desiderata), aumentano anche la precisione delle informazioni richieste per l'implementazione dello stesso e le potenzialità del software solutore: per questo motivo, in ambito industriale, vengono utilizzati spesso codici commerciali con potenzialità molto superiori rispetto a quelle del FEAP[®] adottato per realizzare le simulazioni presentate nel presente elaborato.

Bibliografia

1. Acunas B., Poyanli A., Rozanes I., Intervention in gastrointestinal tract: the treatment of esophageal, gastroduodenal and colorectal obstructions with metallic stents. *European Journal of Radiology* 2002; 42; 240–248.
2. Allen Li X, Chibani O, Greenwald B., Suntharalingam M, Radiotherapy dose perturbation of metallic esophageal stents, *Int J. Radiation Oncology*, 2002; 4; 1276-1285.
3. Auricchio F., Di Loreto M., Sacco E.. Finite-element analysis of a stenotic artery revascularization through a stent insertion. *Computer methods in biomedical engineering*. 2001; vol.4: 249-263.
4. Barbalis G.A., Liatsikos E. N., Kalogeropoulou C., Karanbatidis D., Zabakis P., Athanasopoulos A., Perimenis P., Siablis D., Externally coated ureteric metallic stent: an unfavorable clinical experience. *European Urology*; 2002; 42; 276-280.
5. Bertrand O.F., Sipehia R., Mongrain R., Rodes J., Tardif J.C., Bilodeau L., Cotè G., Bourassa M.G., Biocompatibility aspects of new stent technology. *JACC*, 1998; 32: 562-571.
6. Bloom D.A., Clayman R.V., McDougal E.: Stents and related terms: a brief history. *Urology*; 1999; 54:767-771.
7. Carr-Locke DL, Ball TJ, Connors PJ, et al. Multicenter, randomized trial of Wallstent biliary endoprosthesis versus plastic stents. *Gastrointest Endosc* 1993;39:310
8. Coselli JS, MD, Scott A LeMaire, MD, Charles C Miller III, PhD, Zachary C Schmittling, MD, Cuneyt Koksoy, MD, José Pagan, MD, and Patrick E Curling, MD. Mortality and paraplegia after thoracoabdominal aortic aneurysm repair: a risk factor analysis. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:409-14.
9. Cowling MG, Goh P, Mason RC, Adam A. The role of self-expanding metallic stents in the relief of gastric outflow obstruction. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998;21(Suppl 1):130.
10. Cox, R.H., 1978. Passive mechanics and connective tissue composition of canine arteries. *American Journal of Physiology* 234, H533–H541.
11. Crawford E.S, Svensson L.G.: Cardiovascular and vascular disease of the aorta. *W.B. Saunders Company* 1997; Philadelphia p42-83.

12. Dake M.D., Endovascular stent-graft management of thoracic aortic diseases. *European Journal fo radiology* 2001; 39: 41-49.
13. Daskalopoulos G., Hatzidakis A., Triantafyllou T., Delakas D., Anezinis P., Metaxari M., Cranidis A., Intraureteral metallic endoprosthesis in the treatment of ureteral strictures, *European Journal of Radiology* 2001; 39: 194–200.
14. Davies NH, McCall J. Transhepatic placement of combined biliary and duodenal stents. *Am J Roentgenol* 1999; 172(1): 57–8.
15. Deans GT, Krukowski ZH, Irwin ST. Malignant obstruction of the left colon. *Br J Surg* 1994; 81: 1270–6.
16. De Bakey M.E., Henley W.S., Cooley D.A. et al : Surgical management of dissecting aneurysm of the aorta. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1965; 49: 130-149.
17. De Mello-Filho F.V., Antonio S.M., Carrau R.L., Endoscopically Placed Expandable Metal Tracheal Stents for the Management of Complicated Tracheal Stenosis, *American Journal of Otolaryngology*, 2003; 24; 34-40.
18. Dohar JE, Stool SE: Respiratory mucosa wound healing and its management. *Otolaryngol Clin* 1995; 28:897-912,
19. Dotter C.T., Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. *Circulation*, 1964; 30; 654-670.
20. Dumon JF. A dedicated tracheobronchial stent. *Chest* 1990; 97:328–32.
21. Dumoulin C., Cochelin B., Mechanical behaviour modelling of balloon-expandable stents; *Journal of biomechanics*. 2000; 33: 1461-1470.
22. Ehrlich M., Grabenwoeger M., Cartes-Zumelzu F., Grimm M., Petzl D., Lammer J., Thurnher S., Wolner E., Havel M., Endovascular Stent Graft Repair for Aneurysms on the Descending Thoracic Aorta. *Ann Thorac Surg* 1998;66:19 –25
23. Ellul JP, Watkinson A, Khan RJ, Adam A, Mason RC. Self-expanding metal stents for the palliation of dysphagia due to inoperable oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 1995; 82(12): 1678–81.
24. Enns, R.A., Expandable Biliary Stents: More Questions Than Answers. *The American Journal of Gastroenterology*; 2000; 95; 575-577.
25. Gibbons RP, Correa RJ Jr, Cummings KB, et al: Experience with indwelling ureteral stent catheters. *J Urol* 1976; 115: 22–26.
26. Herdeg C, Oberhoff M, Karsch KR. Antiproliferative stent coatings: Taxol and related compounds. *Semin Interv Cardiol* 1998; 3(3-4): 197–9.
27. Hildebrandt P., Sayyad M., Rzany A., Schaldach M., Seiter H.: Prevention of surface encrustation of urological implants by coating with inhibitors, *Biomaterials*; 2001; 22; 503-507.

28. Holzapfel G.A., Eberlein R., Wriggers P., Weizsacker H.W., Large strain analysis of soft biological membranes: formulation and finite element analysis. *Computer Methods in applied mechanics and engineering*. 1996; 32: 45-61.
29. Holzapfel G.A., Gasser T.C., Stadler M.. A structural model of viscoelastic behaviour of arterial walls: continuum formulation and finite element analysis. *European Journal of Mechanics*. 2002; 21: 441-463.
30. Hramiec J.E., Haasler G.B. Tracheal wire stents complication in malacia: implication of position and design. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:209 –13.
31. Jacobs T.S., Won J., Gravereaux E.C., Faries P.L., Morrissey N., Teodorescu V.J., Hollier L.H., Marin M.L.; Mechanical failure of prosthetic human implants: a 10-year experience with aortic stent graftdevices. *Journal of vascular surgery*. 2003; 37: 16-26.
32. Kawaguchi S, Nakamura T, Shimizu Y, Masuda T, Takigawa T, Liu T, Ueda H, Sekine T, Matsumoto K. Mechanical properties of artificial tracheas composed of a mesh cylinder and a spiral stent, *Biomaterials*, 2001; 22: 3085-3090.
33. Kocher M, Dlouhy M, Neoral C et al. Esophageal stent with antireflux valve for tumors involving the cardia: work in progress. *J Vasc Interv Radiol*, 1998; 9(6): 1007–10.
34. Korpela A, Aarnio P, Sariola H, Tormala P, Harjula A, Comparison of Tissue Reactions in the Tracheal Mucosa Surrounding a Bioabsorbable and Silicone Airway Stents, *Ann Thorac Surg* 1998; 66:1772– 6
35. Lampmann L.E.H., Stenting in the femoral superficial artery: an overview. *European Journal of Radiology* 29 (1999) 276–279.
36. Laurent A., Materials and biomaterials for interventional radiology. *Biomed & Pharmacother* 1998; 52: 76-88.
37. Mainar A, Tejero E, Maynar M, Ferral H, Castaneda- Zuniga W. Colorectal obstruction: treatment with metallic stents. *Radiology* 1996; 198(3): 761–4.
38. Mason R. Palliation of oesophageal cancer. *Surgical Oncology* 10, 2001: 123–126
39. Massarotti P, Schievano S. Studio computazionale dell'interazione meccanica tra parete vasale e stent in acciaio o in lega a memoria di forma. Tesi di Laurea presso Politecnico di Milano. 2001.
40. Maudgil D.D, Aviv R., Williams M., Watkinson A. Gastrointestinal stents—a review. *Radiography* 7, 2001. 153–158.
41. Miglivacca F., Petrini L., Colombo M., Auricchio F., Pietrabissa R. Mechanical behaviour of coronary stents investigated through the finite element method. *Journal of Biomechanics*. 2002; 35: 803-811.
42. Munizzi F, Aste H, Martines H, Pugliese V. Oesophageal dilatation in malignant dysphagia. *Cancer* 1995; 56:2713–5.

43. Nicosia M.A., Brasseur J.G. A Mathematical Model for Estimating Muscle Tension in vivo during Esophageal Bolus Transport. *J. theor. Biol.* 2002; 219; 235–255.
44. O'Connor R.C., Hollowell C.M.P., Steinberg G. Distal ureteral replacement with tubularized porcine small intestine submucosa. *Urology* 2002; 60; 697x-697xii.
45. Ogilvie AL, Dronfield MW, Ferguson R, Atkinson M. Palliative intubation of oesophagogastric neoplasms at breoptic endoscopy. *Gut* 1982;23:1060–7.
46. Ottosen N.S., Peterson H., Introduction to the finite element method: cap I, cap IV. *Prentice Hall International Ltd*, 1992.
47. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1991;5:491-9.
48. Prat F, Chapat O, Ducot B, et al. A randomized trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant strictures of the common bile duct. *Gastrointest Endosc* 1998;47:1–7.
49. Pretre R., Von Segesser L.K., Aortic dissection. *The Lancet*, 1997; 349 ; 1461-64.
50. Rao P.S., Stents in treatment of aortic coarctation. *JACC*. 1997; 30; 1853-55.
51. Richter S, Ringel A, Shalev M, Nissenkorn I. The indwelling ureteric stent: a friendly procedure with unfriendly high morbidity. *BJU Int* 2000; 85: 408–11.
52. Robert M, Boularan AM, El Sandid M, et al: Double J ureteric stent encrustations: clinical study on crystal formation on polyurethane stents. *Urology*; 1997; 58: 100–103.
53. Schulze-Bauer C.A.J., Holzapfel G.A., Determination of constitutive equations for human arteries from clinical data; *Journal of Biomechanics*. 2003; 36: 165-169.
54. Schurmann K, Vorwerk D, Kulisch A, et al. Neointimal hyperplasia in low-profile nitinol stents, Palmaz stent, and Wall stents: a comparative experimental study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1996;19:248–54.
55. Shapiro MJ, Levin DC. Percutaneous femoropopliteal graft placement: is this the next step? *Radiology* 1993;187:618–9.
56. Soehendra N, Reynders-Frederix V. Palliative bile duct drainage: A new endoscopic method of introducing a transpapillary drain. *Endoscopy* 1980;12:8 –11.
57. Sokolis D.P., Boudoulas H., Karayannacos P.E., Assessment of the aortic stress–strain relation in uniaxial tension. *Journal of Biomechanics*. 2003; 35: 1213-1223.
58. Strecker EP, Boos IB, Gottmann D. Femeropopliteal artery stent placement: evaluation of long-term success. *Radiology* 1997;205:375–83.
59. Susawa T., Shiraki K., Shimizu Y., Biodegradable intravascular stent in adult dog, *JACC*, 1993; 21: 483.

60. Tamai H., Igaki K., Kyo E., Kosuga K., Kawashima A., Matsui S., Komori H., Tsuji T., Motohara S., Uehata H. Initial and 6-month results of biodegradable poly-l-lactic coronary stents in humans. *Circulation*, 2000; 102; 399-404.
61. Tolley D. Ureteric stents: far from ideal. *The Lancet*, 2000; 356; 872-873.
62. Tominaga R., Kambic H.E., Emoto H., Harasaki H., Sutton C., Hollman J., Effect of design geometry of intravascular endoprotheses on stenosis rate in normal rabbits. *Amer Heart J*, 1992; 123: 21-27.
63. Tottrup A., Forman A., Uldbjerg N., Funch-Jensen P., Andersson K.E.: Mechanical properties of isolated human esophageal smooth muscle. *J. Physiol.* 1990; 258:G338 –G343.
64. Tulloch WS. Restoration of the continuity of the ureter by means of polythene tubing. *Br J Urol* 1952; 24: 42–45.
65. Valimaa T., Tormala P., Bioabsorbable materials in urology. In Yachia D. Stenting the urinary system, chapter 6. Oxford.ISIS Medical Media, 1998.
66. Van Sonnenberg E, D’Agostino HB, O’Laoide R, Donaldson J, Sanchez RB, Hoyt A, Pittman CC. Malignant ureteral obstruction: treatment with metal stents-technique, results, and observations with percutaneous intraluminal US. *Radiology* 1994;191:765–8.
67. Varela A, Maynar M, Irving D, et al. Use of Gianturco self-expandable stents in the tracheobronchial tree. *Ann Thorac Surg* 1990; 49:806–9.
68. Walsh P.W., Chin-Quee S., Moore J.E., Flow changes in the aorta associated with the deployment of a AAA stent graft. *Medical Engineering & Physics*. 2003; 25: 299–307.
69. Wentzel J.J., Gijssen F.J.H., Stergiopoulos N., Serruys P.W., Slager C.J., Krams R., Shear stress, vascular remodelling and neointimal formation. *Journal of Biomechanics*; 2003; 36: 681-688.
70. Zaccheo D. Cattaneo L. Grossi C.E. Anatomia microscopica degli organi dell’uomo, vol 1-2 . UTET, 1977.
71. Zollikofer CL, Jost R, Schoch E, Decurtins M. Gastrointestinal stenting. *Eur Radiol* 2000;10:329–41.