

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA
FACOLTÀ DI INGEGNERIA
DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA CIVILE E ARCHITETTURA
Laurea Magistrale in Bioingegneria

STAMPA 3D DI MODELLI VASCOLARI
PATIENT-SPECIFIC PER PIANIFICAZIONE
E TRAINING PRE-OPERATORIO

Relatore:
MICHELE CONTI
Correlatore:
STEFANIA MARCONI

Autore:
ALESSANDRA GANZU
Matr: **404713**

INTRODUZIONE

L'obiettivo del presente lavoro è lo sviluppo di strumenti di pianificazione pre-operatoria e training per il settore della chirurgia vascolare, con particolare attenzione alle patologie dell'aorta.

Per quanto riguarda la pianificazione pre-operatoria, partendo da esperienze pregresse condotte nel laboratorio di prototipazione (Protolab) del Dipartimento di Ingegneria Civile e Architettura, si sono costruiti modelli stampati 3D dell'aorta da utilizzare come supporto visivo dai Chirurghi Vascolari; dall'altro si sono studiati differenti materiali per riuscire a simulare le caratteristiche meccaniche dei vasi sanguigni ed in particolare dell'aorta, per poter effettuare attività di *training chirurgico*, partendo da geometrie semplificate per arrivare successivamente a geometrie *patient-specific*.

Nella prima parte di lavoro sono state segmentate diverse TAC di casi clinici riguardanti pazienti sottoposti ad interventi chirurgici per patologie dell'aorta, per arrivare a modelli virtuali successivamente stampati 3D in gesso. I casi clinici analizzati erano sia retrospettivi, che casi attuali, utilizzati in maniera pratica dai chirurghi del reparto di Chirurgia Vascolare del Policlinico San Matteo di Pavia per la pianificazione di interventi.

Nella seconda parte di lavoro ci si è concentrati sullo studio di materiali che potessero simulare le caratteristiche meccaniche dell'aorta, soprattutto per quanto riguarda il comportamento alla sutura. Sono stati scelti 3 materiali considerati i migliori (un lattice e due gomme siliconiche) e li si è utilizzati per creare modelli per il training chirurgico.

Inizialmente sono stati sviluppati modelli con geometrie semplificate e, dopo successivi feedback con i chirurghi vascolari sul tipo di materiale e approccio migliore, ci si è concentrati sui modelli *patient-specific*.

ABSTRACT

The main objective of this research is the developing of pre-operative training and planning instruments for vascular surgery with particular attention on aorta's pathologies.

On one hand, we investigated the design and the 3D printing of aorta's models for being used by vascular surgeons as visual supports. These studies started from previous experiences made in the Protolab of the Department of Civic Engineer and Architecture. On the other hand, different materials have been tested in order to simulate blood vessels mechanical characteristics, in particular the aorta ones, as well as to carry out the surgery training, starting by working on simple geometries while thus operating on those patient-specific.

In the first phase of this work, many different TAC from a variety of clinics cases concerning patients who had undergone surgical interventions due to aorta's pathologies were segmented. These led to the design of virtual models that were printed by using chalk. The cases that have been analyzed were both retrospective and actual, and practically used by surgeons of the Vascular Surgery Department of the Policlinico San Matteo, in Pavia, for surgical planning.

The second phase was focused on the study of those materials that might simulate the mechanical characteristics of the aorta, mainly in terms of behavior under stitching operations. Three materials have been selected, considered to be the best, and have been used for creating surgical training models.

Initially, models characterized by simplified geometries had been developed while, after having received feedbacks from vascular surgeons on material types and the best working approach, the research focused on patient-specific models.

INDICE

CAPITOLO 1-INTRODUZIONE	1
1.1 CENNI ANATOMICI	1
1.1.1 Aorta Ascendente	2
1.1.2 Arco Aortico.....	3
1.1.3 Aorta Discendente Toracica	3
1.1.4 Aorta Addominale	4
1.2 CONSIDERAZIONI ISTOLOGICHE.....	5
1.3 PATOLOGIE.....	11
1.3.1 Aneurisma Aortico Addominale	11
1.3.2 Aneurisma Aortico Toracico	14
1.3.3 Dissecazione Aortica.....	15
1.4 DIAGNOSI	19
1.4.1 Diagnosi Aneurisma Aortico	19
1.4.2 Diagnosi Dissecazione Aortica.....	20
1.5 TERAPIA.....	21
1.5.1 Terapia Aneurisma Aortico.....	21
1.5.2 Terapia Dissecazione Aortica	24
CAPITOLO 2-LA STAMPA 3D PER LA PIANIFICAZIONE CHIRURGICA.....	25
2.1 INTRODUZIONE ALLA STAMPA 3D	25
2.1.1 Metodi di stampa	26
2.1.2 Applicazioni	29
2.2 STAMPA 3D IN CAMPO MEDICO	31

2.2.1 Prototipazione di dispositivi medici	31
2.2.2 Test preclinico dei dispositivi medici.....	31
2.2.3 Modelli per formazione clinica.....	32
2.2.4 Cure personalizzate	33
2.3 STATO DELL'ARTE DELLE APPLICAZIONI VASCOLARI	34
2.3.1 Casi analizzati	34
CAPITOLO 3-STUDIO DEI MATERIALI	44
3.1 MATERIALI PER STAMPA.....	46
3.1.1 Resine Fotopolimeriche.....	46
3.1.2 Filamenti.....	46
3.2 MATERIALI PER DIPPING E MOLDING	48
3.2.1 Resina di uretano elastomerico	48
3.2.2 Lattici	49
3.2.3 Gomme Siliconiche.....	50
3.3 MATERIALI SELEZIONATI	53
CAPITOLO 4-MODELLI PATIENT-SPECIFIC DELL'AORTA	58
4.1 INTRODUZIONE	58
4.2 SOFTWARE DI SEGMENTAZIONE ITK-SNAP.....	59
4.2.1 Segmentazione	60
4.3 PASSI DEL PROCESSO DI SEGMENTAZIONE.....	62
4.4 DAL MODELLO VIRTUALE AL MODELLO FISICO: STAMPA 3D	68
CAPITOLO 5-MODELLI 3D PER IL TRAINING CHIRURGICO.....	73
5.1 USO CLINICO.....	73

5.2 TEST SULLA GEOMETRIA SEMPLIFICATA.....	74
5.3 DESCRIZIONE ESPERIMENTI	76
5.3.1 Tecnica di Dipping	79
5.3.2 Tecnica di Molding	85
CAPITOLO 6-GENERAZIONE DI UNO STAMPO PATIENT-SPECIFIC	93
CAPITOLO 7-RISULTATI.....	102
7.1 UTILIZZO PER IL SUPPORTO CHIRURGICO.....	102
7.2 RISULTATI TEST PER IL TRAINING CHIRURGICO	108
CAPITOLO 8-CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI.....	118
Bibliografia	119
Ringraziamenti	

CAPITOLO 1-INTRODUZIONE

1.1 CENNI ANATOMICI

L'aorta, anticamente definita "l'arteria magna", è la principale arteria del corpo umano, sia per dimensioni che in termini di elasticità: nell'adulto, è lunga approssimativamente 30-40 cm e presenta un diametro medio di 2,5-3,5 cm.

Durante una vita di media durata, questo vaso dalle pareti sottili, ma di grande calibro e notevolmente resistente, deve assorbire l'impatto di 2,3-3 miliardi di battiti cardiaci, mentre trasporta circa 200 milioni di litri di sangue in tutto il corpo.

L'aorta origina dal cuore, in particolare dal ventricolo sinistro, che spinge al suo interno il sangue ricco di ossigeno proveniente dall'atrio sinistro. Il compito dell'aorta è quindi quello di distribuire il sangue ricco di ossigeno ai vasi arteriosi di calibro inferiore; questi, a loro volta, si diramano ripetutamente per vascolarizzare i tessuti dell'intero organismo. L'aorta, tuttavia, non è un semplice condotto di trasporto del sangue, ma un vero e proprio organo costituito istologicamente da tre tonache: *intima, media ed avventizia*. Con l'età, per il sopraggiungere di fenomeni involutivi, quali l'aterosclerosi, calcificazioni e fibrosi, l'aorta diventa via via un tubo rigido.

La spiccata elasticità delle sue pareti fa sì che l'aorta sia in grado di dilatarsi durante la sistole e di rilassarsi durante la diastole, in modo da assicurare un flusso costante di sangue nelle arterie secondarie. L'endotelio aortico, inoltre, secerne numerosi peptidi vasoattivi in grado di modulare l'attività, non solo delle varie strutture della parete vasale, ma anche delle cellule ematiche e delle proteine del sistema coagulativo che entrano a contatto con esso.

Se paragoniamo il cuore alle radici di un albero, l'aorta rappresenta il tronco con i suoi rami; dall'aorta, quindi, derivano tutte le arterie della circolazione generale.

Il percorso che compie l'aorta è lungo e tortuoso: emerge dal ventricolo sinistro del cuore, dietro l'arteria polmonare, si porta in alto a destra (aorta ascendente), indi si incurva posteriormente scavalcando il peduncolo polmonare sinistro (arco dell'aorta) per volgere poi verticalmente verso il basso, addossata alla colonna vertebrale (aorta addominale). Arrivata al livello della quarta vertebra lombare, termina dividendosi in due grossi rami, le arterie iliache comuni destra e sinistra e nel suo minuscolo ramo terminale. L'arteria sacrale media, che prosegue discendendo sulla linea mediana della faccia anteriore di L5, dell'osso sacro fino al coccige.

1.1.1 Aorta Ascendente

L'aorta ascendente è il primo breve tratto dell'aorta. Trae origine dall'orifizio della valvola aortica, all'altezza del margine inferiore della terza cartilagine costale, dopodiché si dirige verso l'alto e verso destra fino a raggiungere la seconda cartilagine costale destra, dove termina continuandosi nell'arco aortico.

Lunga circa 5 cm e con un diametro medio di tre cm, l'*aorta ascendente* può essere didatticamente suddivisa in due tratti:

- **radice aortica**, è costituita da:
 - *valvola aortica o semilunare*: formata da tre cuspidi (lembi di tessuto), due posteriori ed una anteriore, si apre durante la sistole ventricolare sinistra permettendo la fuoriuscita del sangue spinto nell'aorta dalla contrazione del ventricolo;
 - *seni aortici di Valsalva*: poco sopra l'origine dell'aorta, sono presenti tre rigonfiamenti, situati dietro le cuspidi valvolari, che accolgono le escursioni dei lembi della valvola. Considerate nel loro insieme queste dilatazioni formano un rigonfiamento detto bulbo;
 - *osti coronarici* anteriore e posteriore, da cui originano rispettivamente due rami collaterali - la coronaria di destra e di sinistra - che trasportano il sangue ricco di ossigeno al miocardio.
- **tratto tubulare**, si estende fino all'arco aortico. A livello della congiunzione con l'arco aortico è possibile riconoscere una più o meno ampia dilatazione sul lato destro, definita grande seno aortico, il cui diametro si accentua con l'età e può divenire sede di aneurismi.

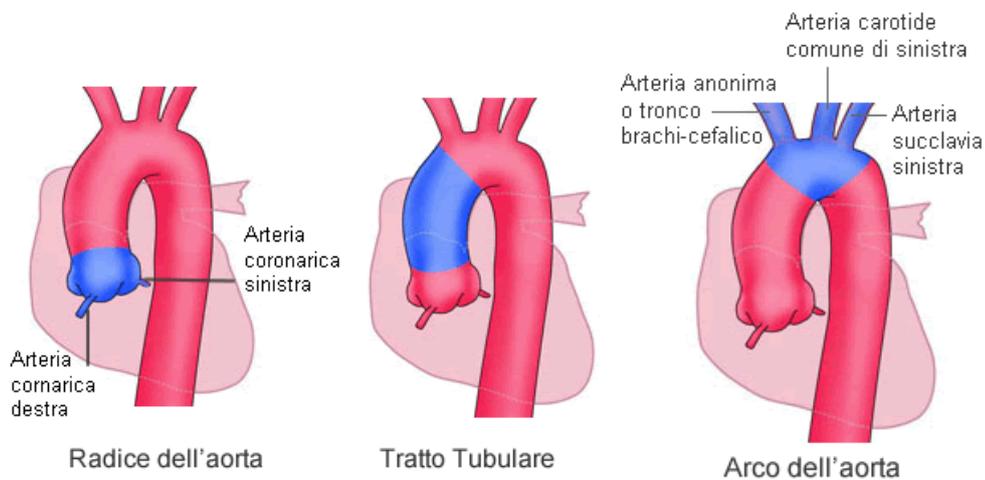


Figura 1.1: descrizione visiva delle parti dell'aorta

1.1.2 Arco Aortico

L'arco aortico segue l'aorta ascendente. Decorre a sinistra davanti alla trachea e posteriormente prende rapporti anche con l'esofago. Ha inizio all'altezza del margine superiore della seconda articolazione sternocostale destra; da qui assume un percorso diretto posteriormente verso sinistra, raggiungendo il margine del corpo della IV vertebra toracica, dove termina e si continua nell'aorta discendente.

Dall'**arco aortico** originano, da destra a sinistra:

- *il tronco arterioso brachicefalico* (o arteria anonima), dividendosi nell'arteria carotide comune di destra e nell'arteria succlavia di destra, trasporta il sangue al braccio destro, al collo e alla testa;
- *l'arteria carotide comune sinistra*, trasporta il sangue al collo e alla testa;
- *l'arteria succlavia sinistra*, trasporta il sangue al braccio sinistro.

Talvolta, nel punto in cui l'arco aortico si continua nel segmento toracico (corrispondente all'estremità sternale della seconda cartilagine costale sinistra) si può talvolta notare un restringimento anulare a cui si è dato il nome di *istmo aortico*. Questo restringimento è immediatamente seguito da una dilatazione, il cosiddetto *fuso aortico*.

1.1.3 Aorta Discendente Toracica

L'aorta discendente fa seguito all'arco aortico. Discende nel torace attraversando il mediastino posteriore, davanti e lateralmente alla colonna vertebrale: inizia dal margine inferiore della IV vertebra toracica e termina davanti al margine inferiore della XII vertebra toracica, in corrispondenza dell'orifizio diaframmatico.

Dall'**aorta toracica** originano rami parietali che irrorano la parete toracica ed il diaframma, e rami viscerali che vascolarizzano gli organi contenuti nel torace.

- *Rami parietali*: arterie intercostali posteriori ed arterie freniche superiori;
- *Rami viscerali*: arterie bronchiali (irrorano i tessuti nel polmone), le arterie pericardiche (irrorano il pericardio), le arterie mediastiniche (il mediastino) e le arterie esofagee (vascolarizzano l'esofago).

1.1.4 Aorta Addominale

L'aorta addominale fa seguito all'aorta toracica, inizia nel diaframma e decorre parallelamente e a sinistra della vena cava inferiore. Termina a livello del corpo della IV vertebra lombare, dove si biforca originando le due arterie iliache comuni destra e sinistra.

Dal **tratto addominale dell'aorta discendente** hanno origine:

- *Tripode celiaco*: vascolarizza il fegato, lo stomaco, l'esofago, la colecisti, il duodeno, il pancreas e la milza;
- *Arterie mesenteriche* (superiore ed inferiore): nell'insieme vascolarizzano l'intestino tenue, l'intestino crasso ed il pancreas; la mesenterica superiore irrora pancreas, intestino tenue ed i tratti iniziali del crasso, mentre la mesenterica inferiore vascolarizza la porzione terminale del colon e del retto;
- *Arterie renali*: vascolarizzano i reni.

Inoltre, l'aorta addominale dà origine alle arterie freniche inferiori (diaframma e porzione inferiore dell'esofago), alle arterie surrenali (i surreni), alle arterie renali (i reni), alle arterie genitali (arterie testicolari nell'uomo e arterie ovariche nella donna) e alle arterie lombari (vascolarizzano il midollo spinale e la parete addominale).

L'aorta addominale si continua inferiormente nell'arteria iliaca comune di destra e sinistra, che si dividono in arterie iliache interne ed esterne vascolarizzando la pelvi e gli arti inferiori, e termina con l'arteria sacrale media posta sulla faccia anteriore del sacro [1].

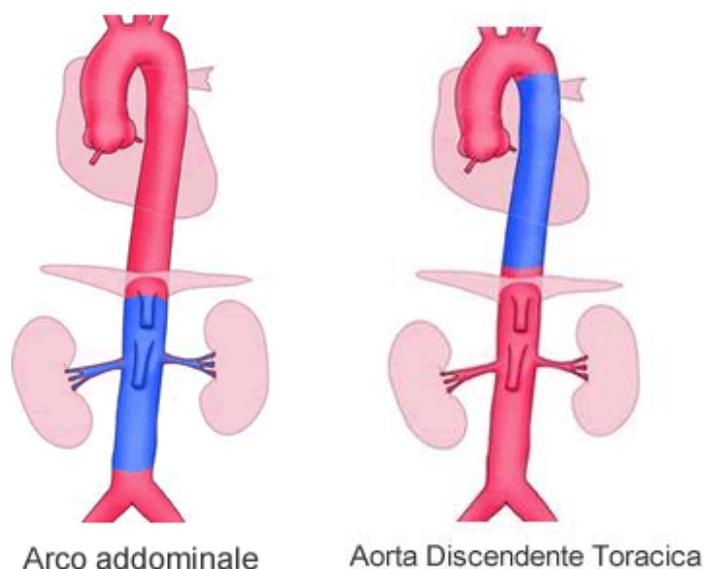


Figura 1.2: descrizione visiva delle parti dell'aorta addominale e toracica

1.2 CONSIDERAZIONI ISTOLOGICHE

L'aorta è biologicamente un vero e proprio organo, costituito istologicamente da tre tonache: intima, media ed avventizia [2].

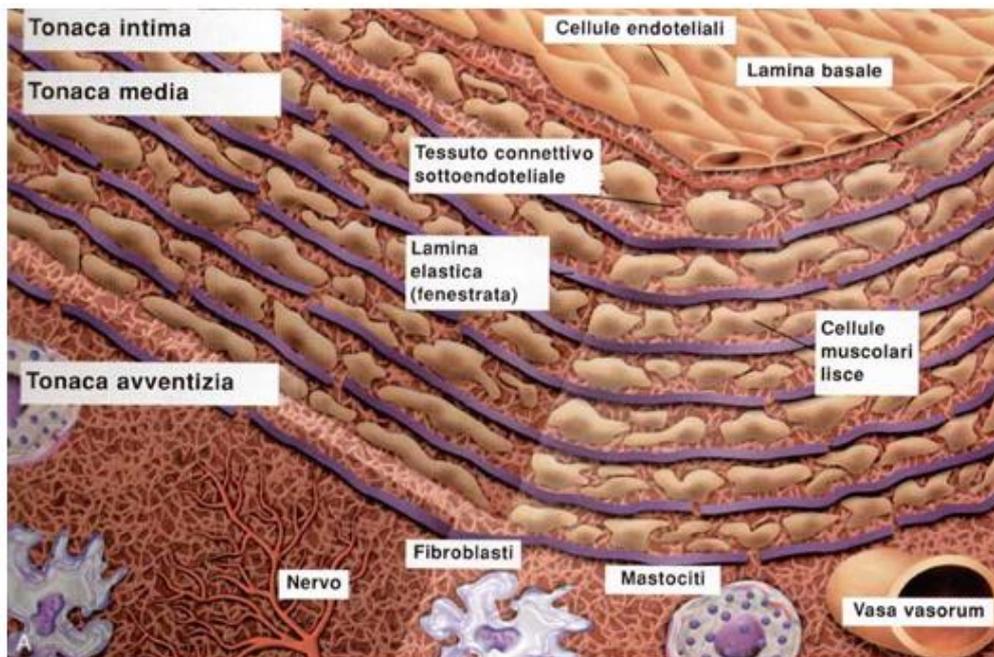


Figura 1.3: Struttura dell'aorta normale. Notare le lamine concentriche di tessuto elastico che formano una struttura a sandwich con gli strati successivi di fibrocellule muscolari lisce. Ogni livello dell'albero delle arterie elastiche ha un numero caratteristico di lamine elastiche.

La **tonaca intima** ha uno spessore di circa 100-130 μm e rappresenta circa un sesto dello spessore della parete [3]. Essa è costituita dalle cellule endoteliali, che poggiano su una lamina basale, e da uno strato sub-endoteliale, costituito da connettivo con fibre elastiche e collagene intrecciate. Le cellule endoteliali sono cellule di forma poligonale, ricche di vescicole del plasmalemma e contengono una quantità variabile di filamenti citoplasmatici. Tali cellule sono ampiamente interconnesse mediante una combinazione fortemente organizzata di giunzioni occludenti (strette) con strettamente intercalate giunzioni comunicanti (serrate). L'endotelio costituisce una popolazione di cellule a lento rinnovamento, che si dividono raramente [4]. La superficie dell'endotelio è differente nella parte rivolta verso il sangue ed in quella a contatto con i tessuti. Nella parte rivolta verso il sangue la membrana delle cellule endoteliali è associata ad un rivestimento filamentoso dello spessore di 50-60 \AA , definito *strato endocapillare* o *endoendoteliale*, costituito da mucopolisaccaridi o da una pellicola adsorbita di fibrina. Come nelle cellule del sangue, la superficie luminale delle cellule endoteliali è carica negativamente, impedendo così l'aggregazione e l'agglutinazione intravasale. Alla superficie tessutale, l'endotelio

è separato dalla fine lamina basale microfibrillare mediante una matrice abbastanza amorfa dello spessore di 300-500Å. L'endotelio prima descritto come un monostrato cellulare con funzione di barriera, oggi viene considerato un organo diffuso nel contesto di altri organo e dotato di numerose proprietà: mantenimento di permeabilità selettiva, regolazione del tono vascolare, regolazione del sistema infiammatorio ed immune, angiogenesi, regolazione dell'interazione tra leucociti e tessuti, integrazione della traduzione di specifici segnali, produzione ed attivazione di fattori che inducono il rilascio del vaso, produzione ed attivazione di fattori di costrizione. La lamina basale ha spessore di circa 400-800Å e, come negli altri epitelii, è probabilmente prodotta dall'endotelio stesso; è principalmente costituita da collagene di tipo III e IV e la sua incapacità a polimerizzare in fibrille può dipendere dall'elevato contenuto in carboidrati. Nell'uomo circa un quarto dello spessore totale della parete è rappresentato dallo *strato subendoteliale*, che contiene tessuto connettivo lasso, fibre elastiche orientate in senso longitudinale, sparsi fibroblasti e poche cellule muscolari lisce allungate, a decorso prevalentemente longitudinale. L'elastica interna al microscopio ottico è poco distinta come struttura separata; al microscopio elettronico essa appare come la prima lamella elastica che si fonde con la tonaca media.

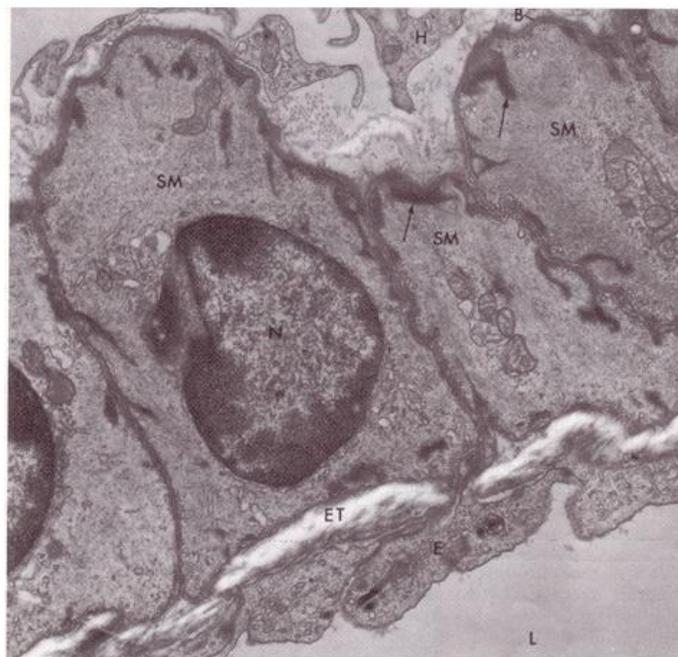


Figura 1.4: Lo strato endoteliale (E) è separato dallo strato muscolare liscio (SM) mediante una sottile lamina elastica (ET).

La **tonaca media** è la tonaca di spessore maggiore nella parete aortica: nell'uomo misura 500 micrometri ed è essenzialmente costituita da 40-70 lamine elastiche concentriche, poste alla

distanza di 5-15 μm [5]. Ogni lamina ha lo spessore di 2-3 μm ed è costituita da grossi nastri fenestrati intrecciati tra loro e da pochi fasci di connessione situati fra le lamine.

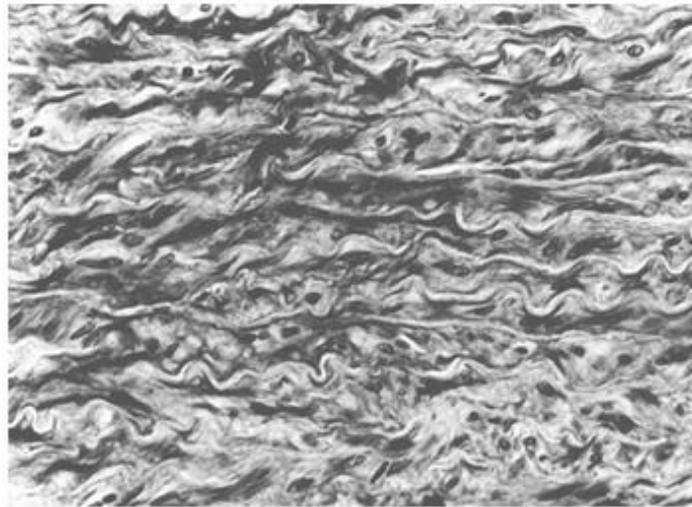


Figura 1.5: *Struttura della tonaca media dell'aorta. In evidenza le spesse lamine elastiche congiunte da tratti elastici di connessione ad andamento obliquo.*

Queste ultime sono inframmezzate a sostanza fondamentale in cui si trovano cellule muscolari lisce allungate e ramificate, connesse alle lamelle elastiche adiacenti per mezzo di microfibrille e collagene. Tali cellule producono le fibre elastiche, le fibre collagene e la sostanza fondamentale acida [6], la quale è presente in una forma libera (10%) e in una forma legata (90%) [7].

Poco si conosce della biologia cellulare e molecolare della tonaca media dell'aorta e del turn over delle sue componenti. Le fibre elastiche sembrerebbero essere costituenti perenni, mentre le cellule muscolari lisce e la matrice interstiziale sembrerebbero soggette ad un ricambio [8]. La lamina elastica esterna non sembra evidente all'osservazione al microscopio ottico ed appare a forte ingrandimento come una lamella discontinua.

L'**avventizia** è relativamente sottile e non altamente organizzata, contiene fasci di fibre collagene a decorso longitudinale- elicoidale, poche fibre elastiche disposte in modo simile, fibroblasti, mastociti e rare cellule muscolari lisce ad orientamento longitudinale, ingloba inoltre piccole arterie, vene, linfatici e nervi. I vasa vasorum possono essere dimostrati soltanto fino alla metà esterna della tonaca media, talora accompagnati da nervi mielinici ed amielinici. La tonaca media, infatti, risulta irrorata sia dal lume che dai vasa vasorum dell'avventizia.

L'aorta è il vaso di conduttanza per eccellenza. È dotata di elasticità che le consente, al pari del cuore, una diastole (riempimento), ed una sistole (svuotamento), opposte a quelle dei ventricoli, atte a mantenere un flusso sanguigno pulsato [9].

Durante la sistole ventricolare l'aorta viene distesa dalla forza del sangue espulso in essa dal ventricolo di sinistra e, in questo modo, parte dell'energia cinetica generata dalla contrazione ventricolare di sinistra viene trasformata in energia potenziale immagazzinata nella parete aortica. Poi, durante la diastole, questa energia potenziale viene ritrasformata in energia cinetica quando la parete aortica torna alle normali dimensioni e spinge il sangue nel lume aortico e distalmente nel letto arterioso. L'onda pressoria, grazie all'effetto di spremitura, si trasmette lungo l'aorta fino alla periferia, ad una velocità di circa 5 m/sec. Questa velocità è molto superiore a quella del sangue che viaggia all'interno del vaso, che percorre soltanto 40-50 cm/sec [10].

La pressione che si sviluppa nell'aorta è funzione del volume di sangue espulso nell'aorta stessa, della sua *compliance* o distensibilità e della resistenza al flusso ematico, quest'ultima determinata principalmente dal tono delle arterie muscolari periferiche e dalle arteriole e, in misura minore, dall'inerzia della colonna di sangue presente nell'aorta all'inizio della sistole. A pressioni basse o fisiologiche sono le fibre elastiche a determinare la rigidità aortica. A pressioni più alte (superiori a 200 mmHg), sono le fibre collagene a mediare la compliance, prevenendo la rottura dell'aorta.

Le **fibre elastiche** sono le principali componenti della tonaca media dell'aorta.

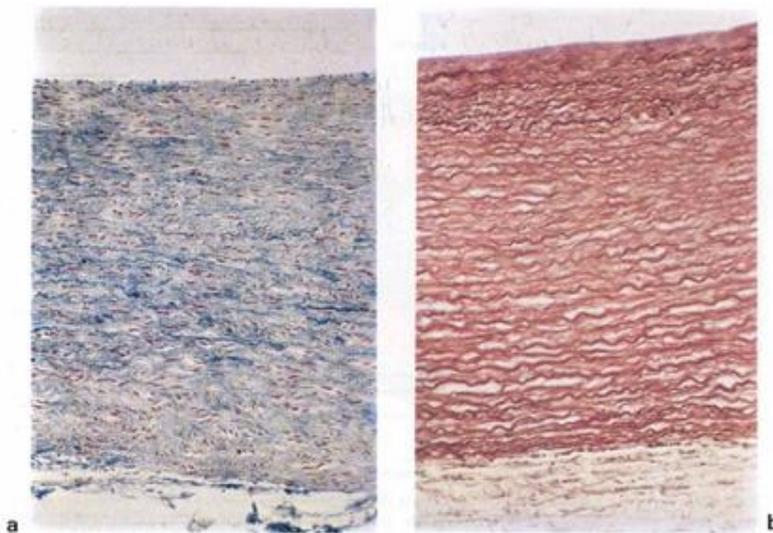


Figura 1.6: Sezioni trasverse di aorta umana colorate con il metodo di Azan (a) e con un metodo elettivo per il tessuto elastico (b). In a nel contesto del tessuto elastico (di colore azzurro) si notano rari fascetti di cellule muscolari lisce (di colore rosso); in b, le strutture laminari elastiche, colorate in rosso, appaiono estendersi, senza interruzione dall'intima all'avventizia.

Al microscopio elettronico esse appaiono per la maggior parte costituite da materiale che non ha struttura fibrillare, né periodica. Alla periferia della componente amorfa la colorazione permette di definire microfibrille dal diametro di 110 Å circa. Quando le fibre elastiche si formano, compare

prima la componente microfibrillare, in seguito si accumula la componente amorfa. Le microfibrille servono come impalcatura su cui si deposita l'elastina nell'assemblaggio delle fibre elastiche. Microfibrille e componente amorfa hanno una composizione differente. La proteina delle microfibrille è la *fibrillina*, una glicoproteina extracellulare principalmente costituita da aminoacidi idrofilici, che si associa o con se stessa o con le altre proteine della matrice extracellulare. In una malattia ereditaria piuttosto comune, la sindrome di Marfan, sono presenti difetti nelle fibrilline che provocano la formazione di fibre elastiche anomale.

La componente amorfa è costituita da *elastina*, una proteina insolubile che è costituita principalmente da aminoacidi idrofobici non polari. L'elastina è resistente all'azione di molti enzimi, ad eccezione delle elastasi. Essa ha una struttura particolare, caratterizzata da una trama tridimensionale di catene spiralizzate in modo casuale unite da legami crociati covalenti. Si ritiene che le forze non covalenti fra le catene sono deboli e che i legami crociati covalenti siano ampiamente distanziati, così forze unidirezionali minime potrebbero determinare un notevole scivolamento reciproco delle catene (distensione) prima che i legami crociati ne limitino il movimento. Tale organizzazione strutturale conferisce alle fibre elastiche la proprietà di essere facilmente distendibili e tornare alla loro lunghezza originale quando cessa la forza deformante [11]. Le fibre elastiche supportano la parete arteriosa sia in senso longitudinale che in senso circonferenziale, rendendola uniformemente elastica e distensibile [12].

Le **fibre collagene** limitano la distensione dell'aorta in risposta all'aumento di pressione intramurale, conferendo resistenza alla parete arteriosa [13]. Nell'aorta normale sono presenti il collagene di tipo I, III, IV.

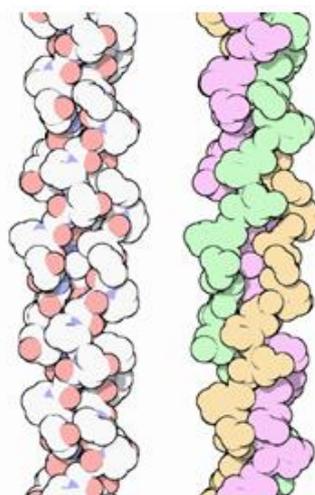


Figura 1.7: Struttura del collagene della parete arteriosa.

Il collagene è composto da tre catene polipeptidiche, che si avvolgono ad elica in senso sinistrorso, mentre tutte e tre le catene si avvolgono attorno all'asse centrale formando un'elica principale destrorsa. Interazioni non covalenti fra le molecole collagene sono responsabili dell'aggregazione della fibra collagene, ma una volta che questa si è formata viene stabilizzata da legami crociati covalenti fra le molecole. L'introduzione nella fibra di legami crociati covalenti ne aumenta la resistenza alla trazione, impedendo lo scivolamento fra le molecole, rende la fibra meno solubile e riduce la suscettibilità alla degradazione proteolitica. Essa rappresenta il principale costituente dell'avventizia ed è, anche se presente in minor quantità, un'importante componente della tonaca media.

Con il passare degli anni, l'elasticità dell'aorta si riduce [14]. La perdita della compliance aortica è probabilmente responsabile dell'aumento della pressione differenziale che si osserva normalmente negli anziani. Istologicamente, l'invecchiamento della parete aortica è caratterizzato da una frammentazione dell'elastina e dalla necrosi delle miocellule (medionecrosi) con aumento del collagene. L'aumento del rapporto collagene- elastina contribuisce alla perdita di distensibilità osservata fisiologicamente. Si assiste inoltre all'invecchiamento dell'intima, contraddistinto dall'insediamento di monociti (cellule schiumose o "foam cell"), che danno luogo alla formazione di ateromi e placche aterosclerotiche, con successiva ulcerazione ed incrostazioni di trombi e precipitati di calcio.

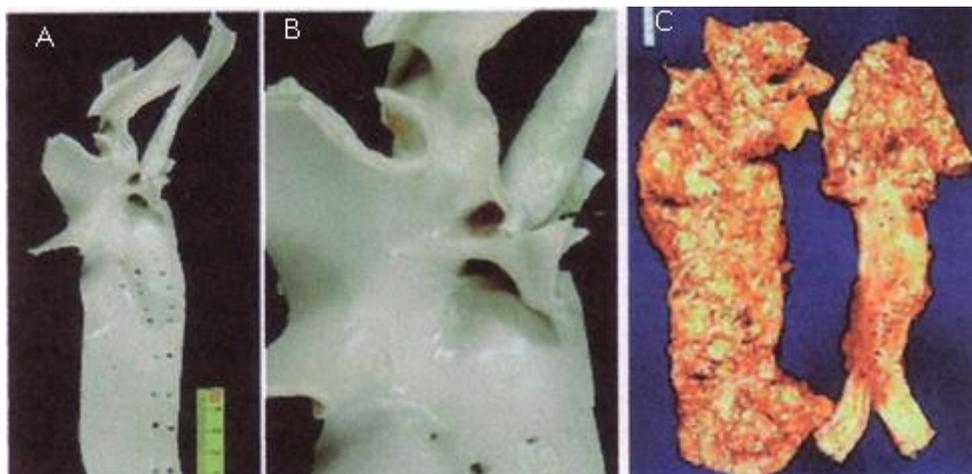


Figura 1.8: Confronto fra aorta di un ventenne (**A e B**), morto per incidente stradale, e aorta di un ottantenne (**C**). La prima è liscia, la seconda è incrostata di placche aterosclerotiche

1.3 PATOLOGIE

Le principali patologie che colpiscono l'aorta sono due:

- **ANEURISMA AORTICO:** eccessiva e permanente dilatazione del lume aortico: colpisce soprattutto i fumatori, i diabetici, le persone con la pressione alta (ipertesi) e quelle con alti valori di colesterolo nel sangue (dislipidemici) ed aterosclerosi; anche alcune malattie sistemiche (sindrome di Marfan) e alcune infezioni (sifilide) ne favoriscono l'insorgenza.
- **DISSECAZIONE AORTICA:** il sangue penetra nella tonaca media della parete aortica dividendola longitudinalmente e formando un falso lume; compare più facilmente in corrispondenza di un sottostante aneurisma aortico. Tra le cause che favoriscono la rottura dei vasi a livello della tonaca media dell'aorta, ricordiamo: sindromi come quella di Marfan ed Ehlers-Danlos, Noonan, Turner, anomalie congenite cardiovascolari, infiammazioni, gravidanza, traumi, ulcerazioni aterosclerotiche, abuso di cocaina, e cause iatrogene per interventi chirurgici o cateterismo.

1.3.1 Aneurisma Aortico Addominale

Un Aneurisma dell'Aorta Addominale (AAA), detto più semplicemente aneurisma addominale, è una dilatazione patologica permanente, una sorta di rigonfiamento simile ad una pallina, che interessa la parete della più grande arteria dell'addome.

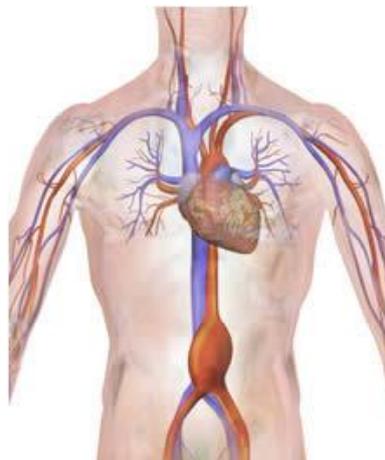


Figura 1.9: illustrazione raffigurante un aneurisma (rigonfiamento) dell'aorta addominale.

Sebbene le cause precise siano al momento ignote, i medici ritengono che l'insorgenza di un aneurisma addominale sia favorita da diversi fattori, quali ipertensione, invecchiamento, fumo di sigaretta.

I sintomi, quando presenti, consistono in una strana sensazione pulsante a livello dell'ombelico, accompagnata da dolore addominale persistente e dolore lombare.

Come per ogni altro aneurisma, la parete aortica interessata dal rigonfiamento è fragile e può rompersi con relativa facilità, provocando una grave perdita di sangue.

Per dare un'idea della gravità degli aneurismi addominali, si pensi che il 70-90% dei casi di rottura spontanea si conclude con la morte del soggetto colpito.

Insieme agli aneurismi cerebrali, quelli che interessano l'aorta addominale sono gli aneurismi che più mettono in pericolo la vita di un individuo.

In condizioni normali, nell'adulto, il diametro dell'aorta addominale misura circa 20 millimetri (cioè 2 cm); si parla di aneurisma addominale quando il rigonfiamento aortico raggiunge almeno i 30 millimetri (ovvero 3 cm) di diametro e l'aneurisma è ritenuto di grandi dimensioni quando raggiunge un diametro di 55 millimetri (5.5 cm).

Gli aneurismi addominali possono insorgere in vari punti dell'aorta addominale: sotto, sopra e allo stesso livello dei reni (rispettivamente posizione sottorenale, sovrarenale e pararenale), e in prossimità della diramazione che porta alle arterie iliache. Secondo una ricerca statistica, il 90% degli aneurismi dell'aorta addominale è sottorenale.

La formazione di un aneurisma addominale è assai più frequente tra gli individui di età avanzata, tra i fumatori e i soggetti affetti da ipertensione; inoltre si è notato che gli uomini sono più colpiti delle donne e che la razza maggiormente interessata è quella caucasica.

Secondo alcuni studi statistici, gli uomini di età superiore ai 65 anni di età hanno dall'1 al 3% di probabilità di andare incontro alla rottura di un AAA; come si è detto, la mortalità in caso di rottura di un aneurisma addominale è assai elevata (tra il 70 e il 90%).

La causa precisa che porta alla formazione di un aneurisma dell'aorta addominale è sconosciuta. Molti medici e scienziati, tuttavia, concordano nell'attribuire un ruolo fondamentale a fattori come:

- *L'invecchiamento*: la parete dei vasi sanguigni è composta da elastina e collagene. La prima assicura elasticità ai vasi; la seconda ne garantisce la forza e la resistenza alle sollecitazioni. E' ormai assodato che l'invecchiamento determini una perdita progressiva sia di elastina che di

collagene; ciò irrigidisce e rende più fragile la parete vasale, pertanto è anche più facilmente soggetta a dilatazioni permanenti e rotture.

- *L'aterosclerosi*: si tratta di una malattia degenerativa che interessa le arterie di medio e grosso calibro e che dipende da numerosi fattori di rischio (quali fumo, obesità, diabete, sedentarietà,...)

L'aterosclerosi è caratterizzata dall'accumulo, sulla parete interna dei vasi, di depositi di grasso e di altre sostanze (i cosiddetti ateromi o placche aterosclerotiche); questi, una volta infiammati, possono rompersi e provocare sanguinamento. A tale emorragia fa seguito il normale processo di coagulazione, che, però, quando avviene all'interno dei vasi e in prossimità di ciò che rimane degli ateromi, può avere pericolose conseguenze: possono infatti formarsi trombi o coaguli sanguigni, che vanno a sommarsi alla placca aterosclerotica ostacolando il normale flusso ematico.

- *L'ipertensione*: l'alta pressione arteriosa è scatenata da numerosi fattori, tra cui: il sovrappeso, l'obesità, la sedentarietà, il fumo di sigaretta, l'invecchiamento, lo stress, una certa predisposizione genetica, l'ipercolesterolemia ecc. Di conseguenza, tutte queste situazioni sono anche fattori favorevoli un aneurisma dell'aorta addominale.
- *Il fumo di sigaretta*: il fumo di sigaretta, sia attivo che passivo, oltre a danneggiare direttamente le arterie, favorisce anche la formazione di ateromi e l'innalzamento della pressione arteriosa.
- *La vasculite*: è il termine medico che indica un'infiammazione delle pareti dei vasi sanguigni. Può essere provocata da un'infezione, un'allergia, alcuni tipi di tumore, alcune malattie autoimmuni o certi farmaci.
- *Una determinata predisposizione genetica*: gli individui che hanno una storia familiare di aneurisma addominale sono predisposti a sviluppare tali disturbi con maggiore facilità e prima del solito (cioè prima dell'età soglia di 65 anni). Ciò ha indotto a pensare che giochi un ruolo fondamentale anche la componente genetica.

Di solito, i fattori sopradescritti agiscono di concerto, cioè insieme. Pertanto, è più facile che un individuo sviluppi un aneurisma se è contemporaneamente fumatore e affetto da ipertensione oppure se è fumatore, obeso, predisposto geneticamente al problema ecc.

1.3.2 Aneurisma Aorta Toracica

Le malattie congenite del tessuto connettivo (p. es., sindrome di Ehlers-Danlos, sindrome di Marfan, v. Patologie Ereditarie del Tessuto Connettivo) danno caratteristicamente luogo alla medionecrosi cistica, che coinvolge l'aorta prossimale e può dar luogo ad aneurismi (di solito fusiformi).

Una forma comune di aneurisma dell'aorta toracica comporta la dilatazione dell'aorta prossimale e della radice aortica, con conseguente insufficienza aortica (ectasia anuloaortica). Circa il 50% dei pazienti con ectasia anuloaortica è affetto dalla sindrome di Marfan o da una sua variante; tale condizione è idiopatica nel restante 50%.

La sifilide terziaria è una causa non comune di aneurismi. Gli aneurismi causati dalla sifilide sono solitamente localizzati a livello della radice aortica e dell'aorta ascendente.

Gli aneurismi traumatici sono più frequentemente causati da traumi toracici non perforanti e sono di solito localizzati a livello dell'aorta toracica discendente, dove questa si fissa alla gabbia toracica posteriore. Tuttavia, si tratta in genere di falsi aneurismi, vale a dire che essi contengono degli ematomi che hanno avuto origine dal sangue passato attraverso la parete aortica danneggiata. Spesso si evidenziano alla rx del torace molto tempo dopo gravi traumi non penetranti del torace.

I sintomi sono in relazione alla pressione esercitata contro le strutture adiacenti o alla loro erosione da parte dell'aorta che si ingrandisce e consistono in dolore (specie al dorso, dove l'aneurisma entra in rapporto con la colonna vertebrale o con la gabbia toracica); tosse, sibili o emottisi (per compressione o erosione tracheale o bronchiale); disfagia (per compressione esofagea); afonia (per compressione del nervo laringeo ricorrente sinistro). La sindrome di Horner, una trazione o deviazione della trachea e pulsazioni anomale della parete toracica possono indicare la presenza di un aneurisma toracico. Comunque, come gli AAA, anche gli aneurismi toracici possono diventare enormi pur rimanendo asintomatici.

L'insufficienza aortica e la stenosi infiammatoria degli osti coronarici sono comuni sequele degli aneurismi sifilitici della radice aortica e le calcificazioni delle pareti dell'aneurisma sono spesso massive.

1.3.3 Dissecazione aortica

Il termine dissecazione aortica identifica una grave condizione medica in cui lo strato interno (tonaca intima) della più grande arteria dell'organismo (l'aorta) è interessato da una lacerazione, attraverso cui il sangue penetra e determina la formazione di un falso lume.

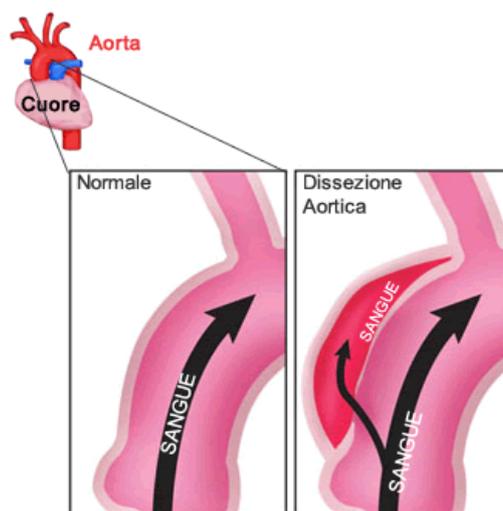


Figura 1.10: descrizione visiva della dissecazione aortica

La dissecazione aortica è spesso causata da un deterioramento o da un danno a carico della parete del vaso sanguigno. In caso di rottura dei falsi canali con fuoriuscita del sangue attraverso la parete aortica esterna (tonaca avventizia), la dissecazione è spesso fatale.

Comunemente, questa malattia vascolare è associata all'ipertensione, presente in più di due terzi dei pazienti. La dissecazione aortica può essere causata da difetti congeniti e da disturbi del tessuto connettivo, come la sindrome di Marfan e la sindrome di Ehlers-Danlos. Altre cause sono rappresentate da arteriosclerosi (indurimento tissutale della parete arteriosa) e da processi degenerativi ed infiammatori a carico delle strutture cardiovascolari. In rari casi, una dissecazione aortica si verifica accidentalmente durante l'inserimento di un catetere in un'arteria (per esempio, durante un'aortografia od un'angiografia) o l'esecuzione di un intervento chirurgico.

La dissecazione aortica si presenta con un dolore improvviso e lancinante al torace e tra le scapole. I sintomi possono inizialmente simulare quelli di altre malattie, determinando potenziali ritardi nella diagnosi. Tuttavia, quando una dissecazione aortica viene diagnosticata precocemente, le probabilità di sopravvivenza si elevano notevolmente. Il trattamento tempestivo può dunque contribuire a salvare la vita del paziente.

Chiunque può sviluppare una dissecazione aortica, ma la condizione è più frequente negli uomini tra i 60 ed i 70 anni di età.

Come tutte le arterie, anche le pareti dell'aorta sono costituite da tre strati sovrapposti: tonaca intima (la più interna), tonaca intermedia e tonaca esterna o avventizia.

L'intima è a diretto contatto con il sangue che scorre all'interno dell'aorta ed è principalmente costituita da un rivestimento endoteliale e dal sottostante strato di connettivo. La tonaca intermedia contiene tessuto connettivo e muscolare, mentre l'avventizia forma una guaina di tessuto connettivo di contenimento intorno al vaso.

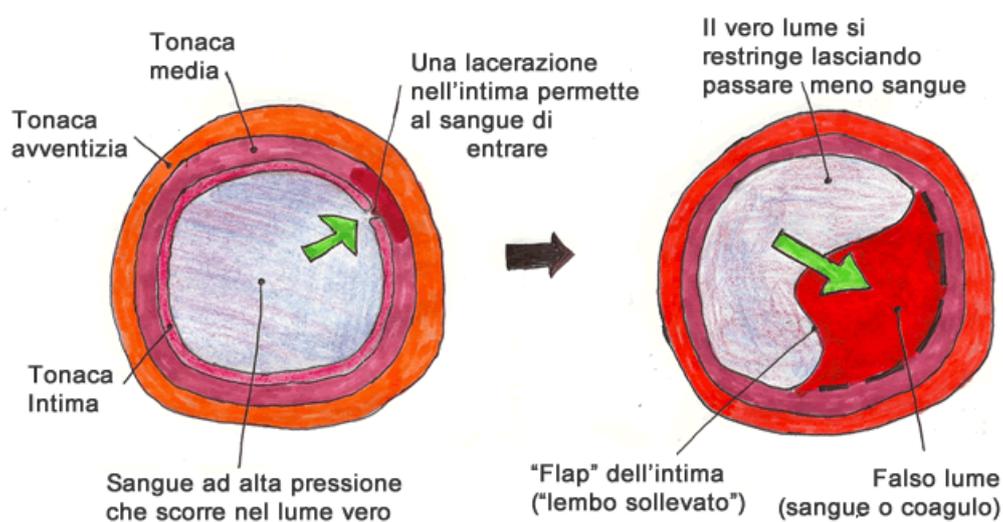


Figura 1.11: descrizione visiva dissecazione aortica vista da un'altra prospettiva

In una dissecazione aortica, l'evento iniziale consiste in una lacerazione della tonaca intima dell'aorta. A causa delle elevate pressioni a cui è sottoposta, si sviluppa progressivamente una separazione o delaminazione tra gli strati della parete aortica (intima e media). Questo fenomeno permette la penetrazione del sangue sotto pressione nello strato intermedio e la creazione di un falso lume.

La dissecazione aortica può estendersi prossimalmente (più vicino al cuore), distalmente (lontano dal cuore) o in entrambe le direzioni. Se il falso lume si estende, può esercitare una pressione su altri rami dell'aorta, determinando il restringimento dei vasi coinvolti e la riduzione del flusso di sangue che li attraversa.

La dissecazione aortica si verifica fondamentalmente per la rottura di una zona indebolita della parete aortica.

I principali **fattori di rischio** per la dissecazione aortica sono:

- *Ipertensione arteriosa*: rende il tessuto vascolare particolarmente suscettibile alla lacerazione;
- *Arteriosclerosi*;
- *Infiammazioni dell'aorta*;
- *Aneurisma aortico*;
- *Valvulopatie* aortiche acquisite;
- *Anomalie cardiovascolari congenite*: valvola aortica bicuspidale (difetto congenito della valvola aortica) e coartazione aortica (restringimento del vaso sanguigno);
- *Lesioni traumatiche*: raramente, le dissecazioni aortiche possono essere causate da traumi subiti durante un incidente stradale, per interventi chirurgici o come complicanza di un cateterismo cardiaco.

Alcune malattie sono associate all'indebolimento dell'aorta e, per le loro caratteristiche cliniche, espongono il soggetto ad un rischio maggiore di subire una dissecazione aortica:

- *Sindrome di Marfan*: i pazienti presentano una predisposizione congenita ad alcune alterazioni dell'apparato cardiovascolare. Anche l'insorgenza di una dissecazione dell'aorta rappresenta un fenomeno abbastanza frequente, a causa della caratteristica debolezza dei vasi sanguigni conseguente alla malattia.
- *Sindrome di Ehlers-Danlos*: questo gruppo di disturbi colpisce prevalentemente il tessuto connettivo ed è caratterizzato da iper-elasticità della pelle, lassità dei legamenti e vasi sanguigni fragili.
- *Sindrome di Turner*: da questo disturbo possono derivare pressione alta, problemi cardiaci ed una serie di altre condizioni.

Altri potenziali fattori di rischio includono:

- *Abuso di cocaina* è stato associato a dissecazione aortica, probabilmente a causa dell'aumento temporaneo della pressione sanguigna e dei picchi di catecolamine;
- Raramente, le dissecazioni aortiche si verificano in donne sane durante la *gravidanza*;
- Altri fattori di rischio sono il *fumo* e l'*ipercolesterolemia*.

Ci sono diverse tipologie di dissecazione aortica; la dissecazione aortica di tipo A (classificazione di Stanford) rappresenta la forma più comune e pericolosa. Si caratterizza per una lacerazione nella porzione ascendente dell'aorta e la chirurgia è il trattamento di elezione. Durante la procedura, i

chirurghi rimuovono la sezione dell'aorta interessata, bloccano l'ingresso del sangue nella parete aortica e ricostruiscono il vaso ematico con un innesto sintetico.

Alcune persone con dissecazione aortica di tipo A dovranno contemporaneamente subire una sostituzione della valvola aortica, se coinvolta nella malattia.

La dissecazione aortica di tipo B comporta una lacerazione nell'aorta discendente, che può anche estendersi nell'addome. I pazienti, in questo caso, possono essere trattati con farmaci o chirurgicamente. Per i pazienti che presentano una dissecazione dell'aorta distale asintomatica, la terapia farmacologica rappresenta un'opzione sufficiente. Le opzioni chirurgiche per la dissecazione aortica di tipo B sono simili alle procedure utilizzate per correggere una dissecazione di tipo A. Talvolta, per riparare il vaso sanguigno possono essere introdotti degli stent [15].

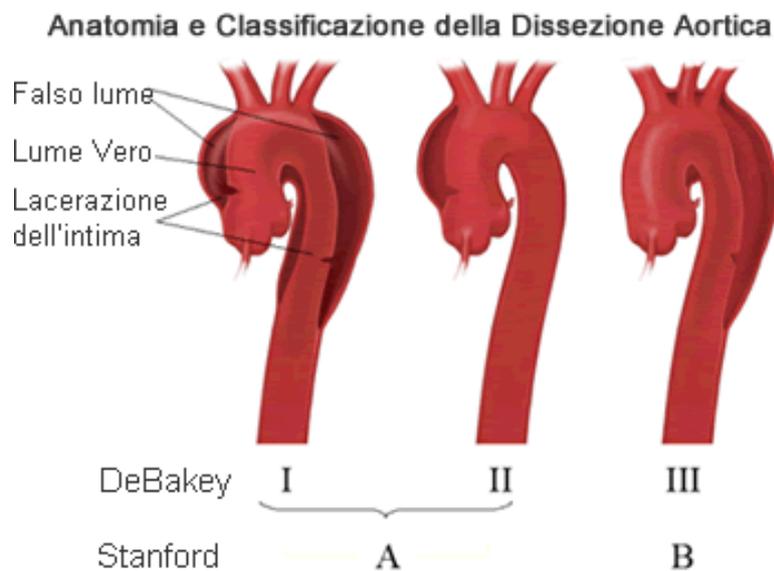


Figura 1.12.: anatomia e classificazione della dissecazione aortica

1.4 DIAGNOSI

1.4.1 Diagnosi Aneurisma Aortico

Un medico può accorgersi della presenza di un aneurisma addominale anche con un semplice esame obiettivo, in quanto, al fonendoscopio, può avvertire un rumore particolare e del tutto caratteristico.

Tuttavia, per poter delineare le precise caratteristiche dell'aneurisma (dimensioni, posizione, gravità ecc) occorrono diverse procedure diagnostiche, assai più precise, come l'ecografia addominale, la TAC (Tomografia Assiale Computerizzata) e la RMN (Risonanza Magnetica Nucleare).



Figura 1.13: sonda per esecuzione di un'ecografia addominale.

L'ecografia addominale è un esame strumentale sufficientemente esauriente e privo di pericolosità. L'indagine prevede l'uso di una sonda a ultrasuoni, la quale, una volta appoggiata sulla cute del paziente, è in grado di proiettare su un monitor gli organi interni di quest'ultimo. In caso di aneurisma addominale, l'ecografia permette non solo di localizzare il punto esatto della dilatazione, ma anche di misurarne il diametro.

La TAC fornisce delle immagini chiare degli organi interni, mostrando minuziosamente l'aspetto dell'aorta e degli altri vasi arteriosi che da essa dipartono.



Figura 1.14: immagine ottenuta tramite TAC che mostra un aneurisma dell'aorta addominale.

E' minimamente invasiva, in quanto espone il paziente a una dose minima di raggi X, che sono radiazioni ionizzanti nocive.

Grazie alla creazione di campi magnetici, la risonanza magnetica nucleare fornisce un'immagine precisa degli organi contenuti nell'addome, compresi l'aorta e le sue prime ramificazioni.

Per quanto riguarda invece gli aneurismi dell'aorta toracica possono di solito essere individuati alla rx del torace. La TAC e la MRI sono particolarmente utili nel documentare le loro dimensioni e la loro estensione. L'ecocardiografia transtoracica è accurata nella misurazione degli aneurismi dell'aorta ascendente ma non di quelli dell'aorta discendente, mentre l'ecocardiografia transesofagea è accurata nella misurazione di entrambi. L'aortografia con mezzo di contrasto o mediante RMN è indicata per la maggior parte degli aneurismi toracici per i quali si stia valutando la possibilità di resezione chirurgica.

1.4.2 Diagnosi Dissecazione Aortica

Formulare tempestivamente la diagnosi può risultare difficile, in quanto la dissecazione aortica produce una varietà di sintomi che talvolta assomigliano a quelli di altri disturbi.

La diagnosi può essere definita mediante le seguenti **indagini**:

- *Radiografia del torace*: è il primo passo per individuare alcuni segni di dissecazione aortica. I raggi X mostrano un allargamento del mediastino, presente nella maggior parte delle persone sintomatiche con dissecazione aortica ascendente. Tuttavia, l'esame ha una bassa specificità, poiché molte altre condizioni possono determinare lo stesso esito.

- *TAC* con mezzo di contrasto: può rilevare rapidamente e in modo affidabile la dissecazione aortica, quindi è utile in caso di emergenza.
- *ElettroCardioGramma (ECG)*: non possiede aspetti caratteristici, ma può essere incluso nel percorso diagnostico.
- *Risonanza magnetica (MRI Magnetic Resonance Imaging)*: attualmente la risonanza magnetica rappresenta il test di riferimento per la rilevazione e la valutazione della dissecazione aortica. Un esame MRI produce una ricostruzione tridimensionale dell'aorta, consentendo al medico di determinare la posizione della lacerazione intimale, il coinvolgimento dei vasi ed eventuali rotture secondarie.
- *Ecocardiografia TransEsofagea (TEE)*: la sonda ecografica viene inserita attraverso l'esofago e posizionata vicino al cuore e l'aorta, permettendo una chiara "visione" del cuore e delle sue strutture. La TEE consente di rilevare anche dissecazioni aortiche molto piccole.

1.5 TERAPIE

1.5.1 Terapie per l'Aneurisma Aortico

Il solo modo per poter curare un aneurisma dell'aorta addominale è intervenire con un'operazione chirurgica *ad hoc*. Tuttavia, bisogna specificare che la chirurgia è riservata soltanto ai pazienti con aneurismi di diametro superiore ai 55 mm (5.5 cm). Infatti, quando la dilatazione aortica è di dimensioni ridotte, è preferibile limitarsi al principio del "guardare e aspettare" (o principio della "sorveglianza").

L'operazione chirurgica per la risoluzione di un aneurisma addominale è molto delicata e ad elevata mortalità. Pertanto, viene praticata solo quando il rischio di morte per rottura dell'aneurisma è superiore al rischio di morte per le complicazioni legate all'intervento chirurgico. In altre parole, i medici decidono di operare solo se la presenza dell'aneurisma è considerata più insidiosa della pratica operatoria.

Come anticipato, gli aneurismi addominali più pericolosi sono quelli di grandi dimensioni.

Il principio del "guardare e aspettare" consiste nel sottoporre il paziente a un'ecografia addominale ogni 6-12 mesi. Secondo i medici, questo è un ottimo modo per monitorare la situazione e accorgersi per tempo di un'eventuale ingrandimento della dilatazione.

Per riparare l'aorta addominale colpita da aneurisma, esistono due opzioni chirurgiche:

1) *La procedura tradizionale, o "a cielo aperto"*.

Consiste nel rimuovere la sezione di aorta interessata dall'aneurisma, per poi sostituirla con una struttura di forma analoga ma di materiale sintetico. In altre parole, il chirurgo esegue una sorta di trapianto.

Tale approccio è molto invasivo, perché prevede l'incisione dell'addome e di un vaso arterioso importante come l'aorta.

Il recupero post-operatorio può richiedere anche più di 30 giorni.

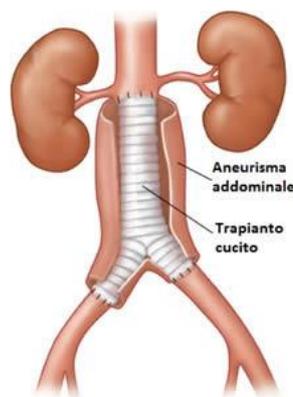


Figura 1.15: procedura tradizionale, "a cielo aperto". Il materiale sintetico, impiantato a sostituzione del tratto di aorta colpito dall'aneurisma, è saldato alle estremità mediante cuciture.

2) *La procedura endovascolare*

Consiste nel rinforzare le pareti dell'aneurisma inserendo, internamente alla dilatazione, una protesi metallica di forma circolare e simile a una rete (detta stent). Il posizionamento della protesi avviene tramite un catetere infilato in un'arteria della gamba e condotto fino all'aorta.

Una volta posizionato, lo *stent* è fissato con delle clip metalliche, in modo tale che non si muova dalla sua posizione.

Il vantaggio di questa procedura consiste nella bassa invasività e nei tempi di recupero più brevi rispetto alla tecnica tradizionale.

Lo svantaggio è che lo *stent* potrebbe staccarsi, rendendo così necessario un altro intervento per la sua sistemazione. Per assicurarsi che lo *stent* si mantenga in posizione corretta, è consigliabile svolgere un'ecografia addominale ogni 6-12 mesi.

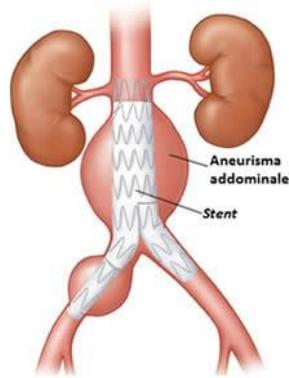


Figura 1.16: procedura endovascolare. Lo stent è introdotto all'interno dell'aorta e rinforza la parete vascolare più fragile del normale.

Secondo uno studio statistico, le due procedure, se vanno a buon fine, garantiscono risultati simili: il tasso di sopravvivenza a lungo termine è, infatti, sovrapponibile.

Per scegliere quale procedura è meglio adottare, il medico valuta l'età del paziente, il suo stato di salute generale (funzione renale ecc.) e la sede dell'aneurisma.

Quando un aneurisma dell'aorta addominale va incontro a rottura, bisogna intervenire immediatamente, nel giro di pochi minuti; una simile situazione è, infatti, molto grave e può portare in modo alquanto repentino alla morte.

Per quanto riguarda invece gli aneurismi toracici, la mortalità della riparazione chirurgica è del 10-15%, sebbene il rischio aumenti significativamente negli aneurismi complicati (p. es., quelli che coinvolgono l'arco aortico o l'aorta toraco-addominale).

Gli aneurismi toracici generalmente devono essere operati se misurano 6 cm. Tuttavia, gli aneurismi che si riscontrano nei pazienti con sindrome di Marfan vanno facilmente incontro a rottura; per questo, in tali pazienti si consiglia la correzione chirurgica elettiva per aneurismi di 5-6 cm. La riparazione chirurgica consiste nella resezione dell'aneurisma e nella sua sostituzione con una protesi sintetica. L'intervento di Bentall consiste nella resezione dell'aorta ascendente dilatata fino all'anello aortico, con escissione delle coronarie attorno a un bottone di parete aortica. Successivamente, una protesi composita (un condotto sintetico alla cui estremità può essere inserita una protesi valvolare aortica) viene abboccata distalmente a livello dell'aorta sezionata e prossimalmente a livello dell'anello aortico. Le arterie coronarie sono quindi reimpiantate sulla protesi. Alcuni chirurghi usano un omotrapianto dell'aorta prossimale e della valvola aortica al posto di materiali sintetici.

1.5.2 Terapie per la Dissecazione Aortica

Una dissecazione aortica costituisce un'emergenza medica, che richiede un trattamento immediato. La terapia può includere un intervento chirurgico o farmacologico, a seconda del tratto dell'aorta coinvolto. Senza trattamento, circa il 75% delle persone muoiono entro le prime 2 settimane, soprattutto per le complicanze associate alla dissecazione.

Con il trattamento, circa il 70% dei pazienti con dissecazione nella prima parte dell'aorta e circa il 90% di coloro che presentano il disturbo senza il coinvolgimento dell'aorta ascendente presentano una prognosi positiva.

Le persone con una dissecazione aortica sono ammesse ad un reparto di terapia intensiva, dove i loro segni vitali (polso, pressione arteriosa e frequenza respiratoria) sono attentamente monitorati. La morte può verificarsi qualche ora dopo l'esordio della malattia. Pertanto, non appena possibile, vengono somministrati tempestivamente farmaci (in genere, nitroprussiato più un betabloccante) per via endovenosa, allo scopo di ridurre la frequenza cardiaca e la pressione sanguigna, mantenendo un sufficiente apporto di sangue a cervello, cuore e reni. La riduzione della pressione sanguigna consente di limitare l'estensione della dissecazione.

Poco dopo la stabilizzazione mediante terapia farmacologica, i medici devono decidere se raccomandare un intervento chirurgico o continuare con la somministrazione di farmaci. La chirurgia è spesso indicata per le dissecazioni che coinvolgono i primi centimetri dell'aorta (più vicini al cuore), salvo complicazioni che rendano il rischio associato all'intervento troppo elevato. Per le dissecazioni localizzate in regioni più lontane dal muscolo cardiaco, i medici possono decidere di proseguire la terapia farmacologica. Tuttavia, la chirurgia è sempre necessaria quando la dissecazione dell'arteria provoca la fuoriuscita di sangue, blocca l'afflusso sanguigno alle gambe o agli organi vitali, determina l'insorgenza di gravi sintomi, tende ad estendersi o si verifica in una persona con sindrome di Marfan. Durante l'intervento, i chirurghi rimuovono la sezione di aorta interessata, chiudono il falso lume e ricostruiscono il vaso sanguigno con una protesi sintetica. La rimozione e la riparazione richiedono circa 3-6 ore e la degenza in ospedale è indicativamente di 7-10 giorni. In alcuni casi, può essere inserito uno stent endovascolare. Questa procedura richiede da 2 a 4 ore e la degenza in ospedale richiede circa 1-3 giorni [16].

CAPITOLO 2- LA STAMPA 3D PER LA PIANIFICAZIONE CHIRURGICA

2.1 INTRODUZIONE ALLA STAMPA 3D



Figura 2.1: stampa 3D applicata al campo biomedico

La stampa 3D nasce formalmente nel 1986, con la pubblicazione del brevetto di Chuck Hull [17], che inventa la stereolitografia.

Dal 1986 la stampa 3D si è evoluta e differenziata, con l'introduzione di nuove tecniche di stampa e di innumerevoli materiali con diverse caratteristiche meccaniche, stampabili sia da soli che in combinazione, permettendo la diffusione di questa tecnica di produzione in molti ambiti, che spaziano dall'industria all'ambito medico e domestico.

Le stampanti 3D offrono la possibilità di stampare *parti composte da diversi materiali* con diverse proprietà fisiche e meccaniche in un singolo processo di costruzione. Le tecnologie di stampa 3D avanzate creano modelli che emulano molto da vicino l'aspetto e le funzionalità dei prototipi.

Negli anni il costo delle stampanti 3D si è considerevolmente contratto, rendendole economicamente accessibili alle piccole e medie imprese e favorendone l'ingresso nel mondo industriale.

Sebbene la prototipazione rapida sia ad oggi l'applicazione principale della stampa 3D in vari settori quali gioielleria, calzoleria, progettazione industriale, architettura, aerospaziale, medico e dentistico, questa tecnologia offre ancora un grande potenziale di sviluppo.

Per poter stampare in 3D un oggetto è necessario partire da un modello 3D virtuale , che può essere realizzato tramite software di modellazione 3D (come Blender, AutoCAD, Solidworks, OpenSCAD), o acquisito tramite scanner 3D, che realizzano un analogo virtuale di un oggetto fisico pre-esistente.

Il formato Standard Triangulation Language (STL) è lo standard universalmente accettato come ingresso per la stampa. Il passaggio successivo è lo *slicing*, in cui il modello STL viene tagliato virtualmente in “fette” di spessore analogo a quello depositato dalla stampante; ne esistono di diversi tipi, sia *open source* sia proprietari, e tra i più famosi possiamo trovare CURA e Slic3R.

Nei software open-source si possono impostare tutti i dati della stampante 3D e molti parametri per la stampa, come lo spessore del *layer*, *l'infill*, la velocità di stampa. Inseriti tutti i parametri si può mandare in stampa l'oggetto salvando il file in un formato apposito che possa essere letto dalla stampante 3D, il *GCode*. Un processo analogo avviene nei software proprietari, anche se l'utente non ha la stessa libertà di modifica dei parametri, spesso pre-impostati e non visibili all'utente.

2.1.1 Metodi di stampa

Esistono diverse tecnologie per la stampa 3D e le loro differenze principali riguardano il modo in cui ogni strato è depositato e trattato ed il tipo di materiale utilizzato.

Alcuni metodi usano materiali che si fondono o si ammorbidiscono per produrre gli strati, ad es. la modellazione a deposizione fusa (Fused Deposition Modeling, FDM), mentre altri depongono materiali liquidi che sono fatti indurire con tecnologie diverse [18].

Per questo motivo l'**American Society for Testing and Materials (ASTM)** nel 2010 ha formulato una serie di norme che classificano tutti i processi di stampa 3D in 7 categorie (**Standard Terminology for Additive Manufacturing Technologies, 2012**):

- Vat Polymerisation o Digital Light Processing (DLP);
- Material jetting;
- Binder jetting;
- Fuse deposition modelling (FDM);
- Powder Bed Fusion;
- Sheet lamination;
- Directed Energy Deposition (DED).

Nel **Vat Polymerisation o Digital Light Processing (DLP)**, una vasca di polimero liquido è esposto alla luce di un proiettore DLP; il polimero liquido esposto si indurisce e la piastra di costruzione poi si muove in basso con piccoli incrementi e il polimero liquido è di nuovo esposto alla luce.

Il processo si ripete finché il modello non è costruito e il polimero liquido è poi drenato dalla vasca, lasciando il modello solido.

Nel **Material Jetting** il procedimento è molto simile a quello della classica stampante 2D ad inchiostro, il materiale viene depositato sulla superficie di costruzione o piattaforma, dove si solidifica e il modello è costruito strato dopo strato.

Il materiale è depositato da un ugello che si muove orizzontalmente attraverso la piattaforma di costruzione; gli strati di materiale vengono solidificati mediante luce ultravioletta (UV).

Il processo di **Binder Jetting** utilizza due materiali; un materiale a base di polvere e di un legante. Il legante agisce come adesivo tra gli strati di polvere ed è generalmente in forma liquida, mentre il materiale di costruzione è in polvere.

Una testina di stampa si muove orizzontalmente lungo gli assi x e y della macchina e deposita strati alternati materiale e legante.

Al termine di ogni livello, l'oggetto da stampare è abbassato sulla sua piattaforma di costruzione; il processo viene ripetuto finché non è stampato ogni strato.

La **Fused Deposition Modeling (FDM)** deriva da una tecnologia storicamente applicata ad esempio nella saldatura di fogli plastici, nell'incollaggio a caldo e nell'applicazione automatizzata di guarnizioni polimeriche, nei primi anni 80 è stata adattata poi adattata da Hideo Kodama e successivamente da S. Scott Crump ad una struttura cartesiana. Scaduto il brevetto tale tecnologia è diventata oggetto commerciale grazie all'intervento di Stratasys.

L'FDM è un processo comune di estrusione del materiale; il materiale, sotto forma di filamento, viene spinto da un sistema di alimentazione all'interno di un riscaldatore, dove viene riscaldato ed estruso tramite un ugello e quindi depositato strato per strato. L'ugello può muoversi orizzontalmente ed una piattaforma si muove verticalmente su e giù dopo che ogni nuovo livello viene depositato.

Il processo ha molti fattori che influenzano la qualità del modello finale, ma ha un grande potenziale quando questi fattori sono controllati con successo.

L’FDM è simile a tutti gli altri processi di stampa 3D, poiché si costruisce strato per strato, ma differente per il fatto che il materiale viene aggiunto attraverso un ugello sotto pressione costante e in un flusso continuo.



Figura 2.2: esempio di stampante 3D di tipo FDM all’opera

I metodi **Powder Bed Fusion (PBF)** includono le seguenti tecniche di stampa 3D: Direct metal laser sintering (DMLS), Electron beam melting (EBM), Selective heat sintering (SHS), Selective laser melting (SLM) and Selective laser sintering (SLS).

Tutti questi metodi utilizzano un fascio laser o di elettroni per fondere la polvere utilizzata come materiale di partenza.

L’approccio chiamato SLS è la fusione selettiva di un mezzo stampato in un letto granulare.

In questa variazione, il mezzo non fuso serve a sostenere le sporgenze e le pareti sottili nella parte che viene prodotta, riducendo il bisogno di supporti ausiliari temporanei per il pezzo da lavorare. Normalmente si usa un laser per sinterizzare il mezzo e formare il solido; esempi di questa tecnica sono i DMLS (Direct Metal Laser Sintering), che usano metalli.

I processi di **Sheet lamination** includono l’Ultrasonic Additive Manufacturing (UAM) e il Laminated Object Manufacturing (LOM).

Questo processo utilizza fogli o nastri di metallo, che sono legati tra loro con saldatura ad ultrasuoni

Il **Directed Energy Deposizione (DED)** è un processo di stampa complesso comunemente usato per riparare o aggiungere materiale a componenti esistenti.

2.1.2 Applicazioni

La stampa 3D si usa comunemente nella visualizzazione dei modelli, nella prototipazione-CAD, nella colata dei metalli, nell'architettura, nell'educazione, nella sanità e nell'intrattenimento o vendita al dettaglio. Altre applicazioni includerebbero la ricostruzione dei fossili in paleontologia, la replica di manufatti antichi e senza prezzo in archeologia, la ricostruzione di ossa e parti di corpo in medicina legale e la ricostruzione di prove gravemente danneggiate acquisite dalle indagini sulla scena del crimine; utilizzando particolari processi di scansione e stampa 3D è anche possibile riprodurre i beni culturali.

Più recentemente, si è suggerito l'uso della tecnologia della stampa 3D per espressioni di tipo artistico [19].



Figura 2.3: esempi di stampa in 3D di oggetti di vario tipo: esempio in metallo a sinistra e di una struttura architettonica a destra

La tecnologia della stampa 3D viene attualmente studiata dalle aziende e dalle accademie di biotecnologia per il possibile uso nelle applicazioni di ingegneria tissutale in cui sono costruiti organi e parti di corpo usando tecniche a getto d'inchiostro. Strati di cellule viventi sono depositati

su un mezzo gelatinoso e accumulati lentamente per formare strutture tridimensionali. Per riferirsi a questo campo di ricerca si sono usati vari termini: tra gli altri, stampa organica, bio-stampa e ingegneria tissutale assistita da elaboratore. La stampa 3D può produrre una protesi personalizzata dell'anca in un unico passaggio, con la parte sferica dell'articolazione permanentemente nella cavità articolare, e anche con le attuali risoluzioni di stampa l'unità non richiederà la lucidatura.

Grazie alle stampanti 3D è stato possibile realizzare anche abitazioni *ecofriendly*, come Villa Asserbo, in Danimarca, a 60 km a Nord da Copenaghen. Gli architetti danesi dell'eentileen (gli ideatori) hanno inserito i progetti digitali dell'abitazione in una stampante provvista di un trapano delle dimensioni di una stanza, che gli ha permesso di ultimare la costruzione in sole quattro settimane utilizzando 820 fogli di compensato ricavato dalle foreste certificate Finlandesi.

L'uso delle tecnologie di scansione 3D consente la replica di oggetti reali senza l'utilizzo delle tecniche di stampaggio, che in molti casi possono essere più costose, più difficili, o anche più invasive da eseguire; particolarmente con preziosi o delicati manufatti dei beni culturali dove il contatto diretto delle sostanze di stampaggio potrebbe danneggiare la superficie dell'oggetto originale [20].

Esistono anche stampanti 3D che contribuiscono favorevolmente all'ecologia del nostro pianeta, perché permettono di realizzare cibo in totale autonomia, eliminando le emissioni di carbonio che vengono generate durante il trasporto di beni alimentari.

A tal proposito, 2 ragazzi canadesi (Charles Mire e Andrew Fickle) hanno mostrato al mondo la stampante chiamata "Discov3ry Paste Extruder", del costo di 379 \$, che consente di stampare salsa wasabi, pasta di legno, argilla, ceramica e anche Nutella [21].

Per quanto concerne invece il settore della farmacologia, anche in questo campo sono state implementate soluzioni che permettono di realizzare farmaci personalizzati. Un team di ricercatori di Preston (Gran Bretagna) ha creato infatti una stampante 3D che consente non solo di stampare compresse uguali ad altre già esistenti, ma anche di creare farmaci personalizzati per ogni paziente [22].

2.2 STAMPA 3D IN CAMPO MEDICO

2.2.1 Prototipazione di dispositivi medici

Nel settore sanitario è stata posta una grande attenzione al miglioramento dell'assistenza ai pazienti, migliorando i risultati e adattandoli ad un mercato che cambia in fretta; poter arrivare velocemente sul mercato con prodotti clinicamente validi e competitivi è la sfida principale nello sviluppo di dispositivi medici.

Le soluzioni di stampa 3D forniscono la flessibilità per ottimizzare i progetti velocemente e in modo efficace, permettendo così di convalidare e verificare i prodotti in anticipo e lanciarli sul mercato in tempi più rapidi.

Infatti, stampando in 3D i prototipi dei dispositivi medici o degli strumenti chirurgici a partire da un modello CAD, è possibile revisionare e adattare i prodotti sulla base di test effettuati sul campo e sul feedback ricevuto; usando modelli concettuali dettagliati si può riprodurre la forma e le caratteristiche dei materiali praticamente di qualsiasi dispositivo medico.

È facile collaudare forma, funzione e adattabilità dei componenti realizzati con materiali di produzione ed è inoltre possibile produrre prototipi ad alte prestazioni in grado di resistere a stress chimici, termici e meccanici.

La stampa 3D permette, infatti, di realizzare stampi per iniezione in ABS digitale, robusti modelli per termoformatura in policarbonato o complessi e dettagliati modelli di fusione, ad una frazione del costo delle lavorazioni meccaniche [23].

2.2.2 Test preclinico dei dispositivi medici

Gli studi preclinici sono fondamentali per proteggere la sicurezza dei pazienti, verificare il rispetto delle norme e valutare il potenziale di nuovi dispositivi medici nel rispondere ad esigenze cliniche irrisolte.

I modelli attualmente usati per la valutazione, come animali e cadaveri, hanno infatti limiti piuttosto pesanti: costi elevati, scarsa reperibilità, necessità di un ambiente controllato e, come se non bastasse, limitata rappresentatività delle specifiche patologie.

A causa di questi limiti e delle differenze nell'anatomia e nei tessuti usati, eventuali errori o carenze di progettazione vengono scoperti troppo tardi, quando correggerli è più costoso e difficile.

Inoltre, la pianificazione, l'approvvigionamento e i controlli dei rischi biologici aumentano i costi e il **lead time** (*tempo che intercorre tra l'inizio del processo di lavoro e il suo completamento*) già nelle fasi iniziali del ciclo di vita di un prodotto.

Stampando in 3D modelli ottenuti da immagini mediche del paziente si possono, in alcuni casi, riprodurre le diverse proprietà dei tessuti in un unico processo di stampa; sarà quindi possibile migliorare il design dei dispositivi medici testandoli su modelli anatomici clinicamente rappresentativi.

Sarà poi importante valutare le performance dei dispositivi su modelli che rappresentano una vasta gamma di casi clinici; grazie a questa tecnologia è infatti possibile simulare il flusso sanguigno, incorporare dei sensori e simulare una vasta gamma di proprietà dei tessuti e testare ovunque senza preoccuparsi dei problemi logistici connessi all'acquisizione di esemplari per i test e della gestione di un ambiente controllato [24].

2.2.3 Modelli per formazione clinica

Grazie alla stampa 3D è possibile compiere attività di formazione clinica ovunque, su modelli anatomici realizzati a partire dalle immagini mediche dello specifico paziente, riproducendo quindi in modo realistico una grande varietà di casi patologici.

Il corpo umano è complesso, le sue variabili innumerevoli; un manichino medico, non importa quanto sofisticato, può rappresentare solo l'anatomia umana media. Gli animali possono approssimare alcune caratteristiche, ma sono molto costosi e richiedono un ambiente controllato. I cadaveri hanno un problema simile: anatomicamente sono molto fedeli, ma i loro tessuti non hanno le caratteristiche dei tessuti vivi e spesso non presentano le specifiche condizioni patologiche che si vorrebbe investigare.

Senza modelli clinicamente rappresentativi a cui affidarsi, medici e studenti non possono fare esperienza diretta e pratica; per poter sviluppare capacità e competenze in ambito clinico ai praticanti non resta che l'osservazione, ripetuta e prolungata.

La stampa 3D *multi-materiale* può creare modelli realistici, precisi e versatili in molto meno tempo e con costi ridotti, evitando completamente i passaggi tradizionali della fabbricazione che rendono costosi i modelli clinici per la formazione.

Con una sola stampa è possibile simulare qualsiasi cosa: tessuti molli e muscoli, cartilagini e ossa; questi modelli hanno tutte le caratteristiche necessarie per mostrare e spiegare i concetti più importanti, compresi i più piccoli dettagli tattili e visivi.

Utilizzando i dati dei pazienti, è possibile stampare in 3D modelli che riproducono in modo efficace le caratteristiche fisiche delle varie patologie; i modelli possono essere adattati e personalizzati continuamente per preparare i medici ad affrontare gli scenari clinici più complessi e diversi. Poiché possono essere stampati in 3D direttamente dai dati CAD, i modelli possono inoltre essere progettati in un luogo, salvati in formato digitale e stampati praticamente ovunque, velocizzandone così la consegna ed evitando i danni durante il trasporto [25].

2.2.4 Pianificazione pre-operatoria personalizzata

Prepararsi in anticipo sull'anatomia effettiva di un paziente e sui suoi bisogni clinici può aumentare la sicurezza non solo dei pazienti, ma anche dei chirurghi e dell'intero staff.

Se dell'anatomia di un paziente si dispone solo di una sequenza 2D di dati (come nella MRI o nella TC) o di un singolo dato bidimensionale come nel caso di una radiografia, la comprensione della situazione clinica è sicuramente limitata rispetto alla visione di un oggetto tridimensionale.

Le soluzioni di stampa 3D aiutano a ottimizzare la preparazione preoperatoria e, quindi, ad operare con maggiore efficienza e sicurezza.

I modelli ottenuti dalle scansioni del paziente permettono di perfezionare il proprio approccio terapeutico ben prima di iniziare ad operare. La prospettiva unica, dal punto di vista tattile, spaziale e fisico, che un modello in 3D realistico offre, aumenta di molto la preparazione e la sicurezza e riduce i tempi operatori.

Come specificato in precedenza, in una sola stampa è possibile includere dettagli di diversa natura: tessuti molli e muscoli, cartilagini e ossa; e nella stessa stampa è anche possibile inserire materiali trasparenti per poter vedere chiaramente tessuti nascosti e vasi sanguigni.

Usando materiali sterilizzabili e biocompatibili è anche possibile realizzare in 3D stampi personalizzati e guide di taglio (per migliorare le incisioni) o conformare correttamente gli impianti prima di procedere all'intervento [26].

2.3 USO DI STAMPANTI 3D PER LA TERAPIA DELLE PATOLOGIE DELL'AORTA

Per quanto riguarda l'uso della stampa 3D per la terapia delle patologie dell'aorta, in questo paragrafo sono esposti i risultati della ricerca di letteratura sul tema.

I casi in esame fanno uso di diverse tecnologie di stampa, con differenti principi di funzionamento e quindi anche differenti materiali che verranno analizzati più nello specifico nei capitoli successivi. Vengono presi in considerazione differenti interventi chirurgici e l'uso del modello 3D come ausilio per la perfetta riuscita dell'intervento chirurgico stesso.

I lavori presenti in letteratura presentano i molteplici **vantaggi** che si hanno grazie alla stampa 3D, per quanto riguarda questo campo, ovvero:

- *identificazione* preoperatoria di anomalie strutturali;
- *aiuto* nella scelta del trattamento chirurgico adeguato;
- *miglioramento* delle competenze dei giovani chirurghi;
- *aiuto* nella scelta di attrezzature e dispositivi appropriati.

2.3.1 Casi analizzati

È stata fatta un'approfondita ricerca in letteratura riguardo alla tematica in esame, ed essendo l'argomento molto recente e innovativo, non sono stati trovati molti lavori che lo trattassero.

Alcuni casi riguardavano la stampa 3D di strutture cardiache [27] [28] [29] [30] o di sistemi che simulassero la circolazione corporea di altri distretti anatomici [31] [32]. Altri invece erano più vicini all'argomento di nostro interesse, ovvero la cura di patologie legate all'aorta, ma non approfondivano i metodi di stampa 3D [33] [34] o erano troppo vecchi e quindi non interessanti dal punto di vista del confronto con altri lavori più recenti [35] la trattazione era molto superficiale e non descriveva le tecnologie produttive e i materiali di stampa utilizzati [36].

Di seguito si riportano in dettaglio 10 casi trovati in letteratura che sono i più completi e inerenti alla nostra trattazione e che riescono a dare un quadro di quello che è lo stato dell'arte della stampa 3D in ambito medico ed in particolare in riferimento a casi clinici specifici di pazienti con patologie dell'aorta.

Il primo caso in esame [37] si occupa in primo luogo della modellizzazione dell'aorta, e in secondo luogo della modellizzazione del Right Ventricular Outflow Tract (RVOT), per un paziente che necessita di riparazione della valvola polmonare.

Il Right Ventricular Outflow Tract (RVOT), è una parte anatomica collocata tra cresta sopraventricolare e valvola polmonare; composta dal cono arterioso, setto ventricolare e della parete libera del ventricolo destro.

Il Modello dell'aorta è stampato utilizzando un range crescente di spessore della parete del vaso (0.6, 0.7, 0.8, 1.0, 1.5 mm) ma mantenendo costante il suo lume (1.55 cm) (**Figura 2.4**).

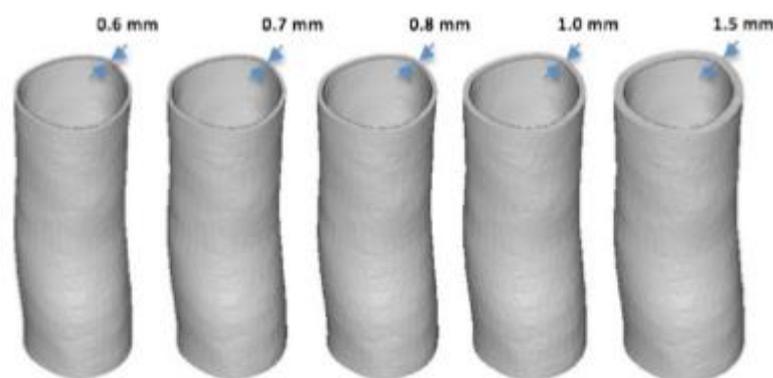


Figura 2.4: ricostruzione di un tratto di aorta discendente, utilizzando 5 modelli con uno spessore della parete crescente (0.6,0.7,0.8,1,1.5 mm) e lasciando invariato il diametro (1.55 cm)

Come materiale viene utilizzato il *TangoPlus*, che è un tipo di materiale gommoso e flessibile e molto indicato per l'utilizzo in ambito medico. La stampante utilizzata è invece la Polijet, del tipo *Material Jetting*.

Come è già stato detto, ha un funzionamento simile a quello della stampante ad inchiostro, ma invece che lasciare delle gocce di inchiostro sulla carta, deposita fotopolimero liquido su un vassoio di accumulo.

I risultati di questo lavoro mostrano che il *TangoPlus* è un materiale che combina i vantaggi della produzione con stampante Polijet, cioè l'accuratezza geometrica e la velocità di fabbricazione, con le proprietà elastiche che lo rendono adatto alla modellizzazione della parete dei vasi arteriosi.

D'altra parte appare troppo rigido per modellizzare il sistema venoso, in quanto la *compliance* del sistema venoso è 24 volte quella del corrispondente sistema arterioso.

Una possibile alternativa per il sistema venoso potrebbe essere il lattice per la sua elasticità, ma questo materiale non è al momento disponibile nei sistemi di prototipazione.

Nel secondo caso in esame [38] viene sviluppato un modello 3D dell'arco aortico di pazienti con una complessa anatomia aortica, che verrà utilizzato per la pianificazione di un intervento di FET (Frozen Elephant Trunk).

La tecnica FET è l'evoluzione della tecnica classica "elephant trunk" e permetta la riparazione concomitante degli aneurismi dell'arco aortico e dell'aorta discendente prossimale, in un tempo singolo.

Viene utilizzata una stampante 3D Spectrum, di tipologia *Binder Jetting*; al termine della stampa, il modello viene 'infiltrato' usando una resina di uretano elastomerico.

La struttura risulta flessibile e resistente.

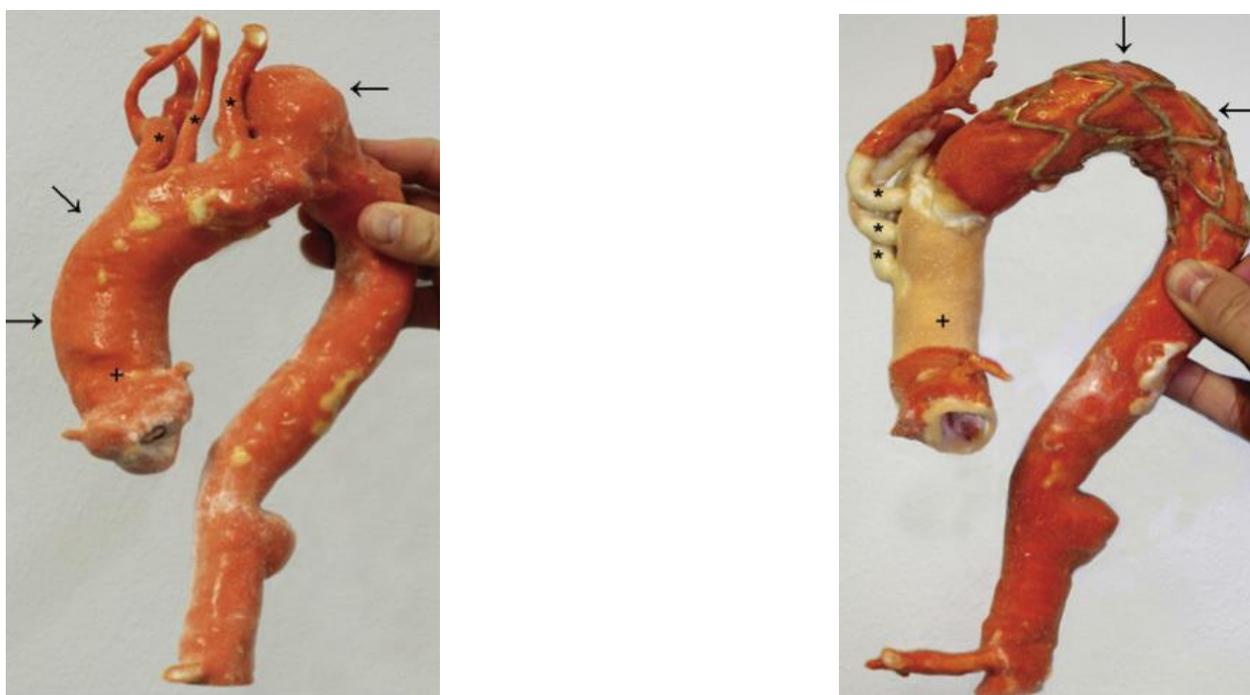


Figura 2.5: **a sinistra:** modello pre operatorio, le frecce indicano l'aneurisma; **a destra:** modello post operatorio, le frecce indicano lo stent; in entrambi i casi i '+' indicano il tratto di aorta ascendente e gli '*' indicano i tronchi sovraaortici

l'articolo riporta un costo medio di realizzazione di circa 500 euro e un tempo per la preparazione del modello di 24 ore, per questo motivo la tecnica ad ora non è considerata idonea per tutte le casistiche ma solo per pazienti che necessitano di approcci chirurgici 'su misura' e che hanno un'anatomia aortica complessa e altri fattori di rischio.

La proposta del terzo caso in esame [39] è di sviluppare e testare un processo riproducibile e controllabile per produrre un modello in vitro di un aneurisma dell'arco aortico per un intervento di riparazione di un aneurisma dell'aorta addominale.

In questo caso è stata utilizzata la MRI anziché la CT. In letteratura la maggior parte dei modelli sono creati a partire da immagini CT, tuttavia non ci sono evidenze che dimostrano che una sia migliore dell'altra, anche se la MRI permette di avere informazioni aggiuntive come il flusso sanguigno nel modello e inoltre è una tecnica non invasiva (no radiazioni).

L'obiettivo dello studio è di creare uno stampo in resina epossidica, in cui colare della gomma siliconica per avere un modello patient-specific e che simuli le caratteristiche meccaniche dell'aorta.

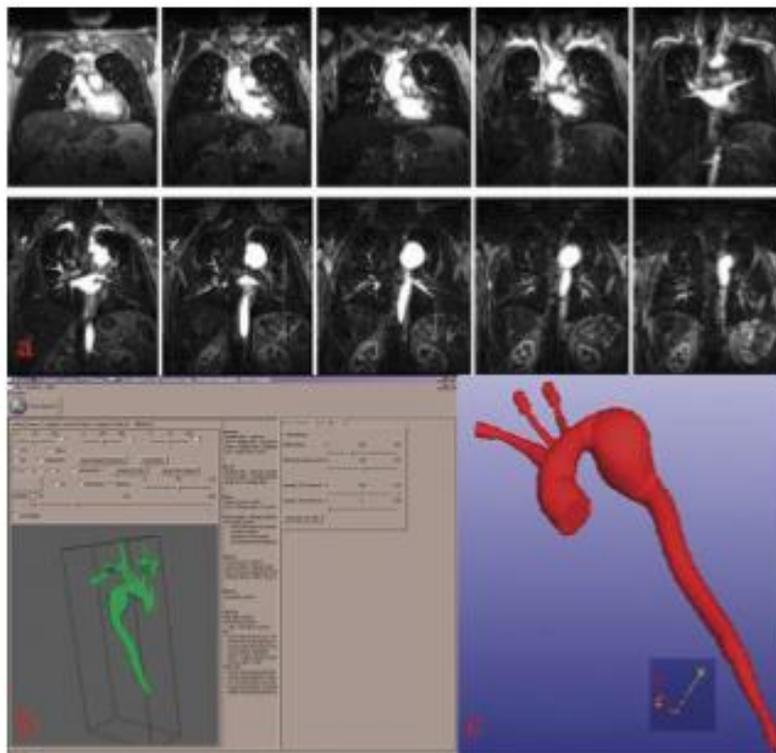


Figura 2.6: *a: immagine MRI in formato DICOM che mostra l'aneurisma dell'arco aortico; b:immagine 3D di tutta l'aorta dopo la segmentazione tramite il software Maracas; c: immagine 3D finale dopo la conversione in formato STL*

Per lo stampo 3D viene utilizzata una resina epossidica. Vengono prodotti due modelli; uno in scala e uno di diametro maggiorato di 2 mm.

Il modello con diametro maggiore viene tagliato e utilizzato per creare due pezzi di stampo esterno con un imbuto di riempimento e alette di supporto, per colare al suo interno la gomma

siliconica; il modello con diametro minore viene invece utilizzato come anima interna della struttura.

I due pezzi di questo modello sono assemblati sopra a quello in scala, ottenendo un modello con 3 pezzi con un intervallo anulare di 2 mm tra la superficie esterna del modello in scala e la superficie interna dello stampo.

La gomma di silicone trasparente viene colata all'interno dello stampo, dopo l'indurimento il nucleo interno viene asportato in modo da ottenere un modello dell'aneurisma di grandezza naturale morbido, plastico, trasparente e solido (**Figura 2.7**).

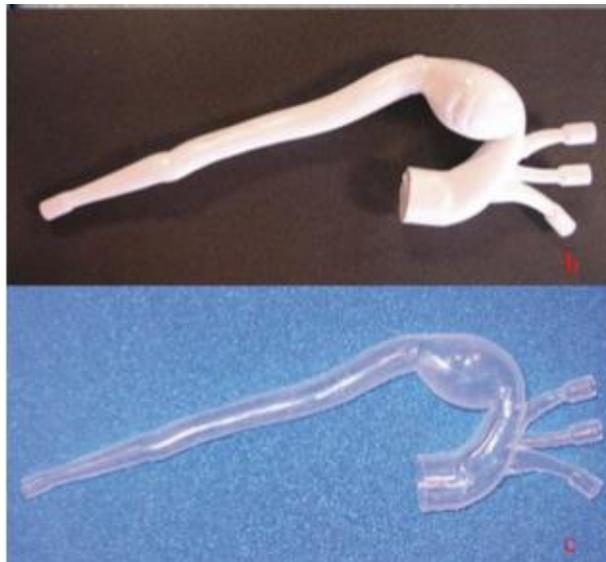


Figura 2.7: In (b) modello in resina epossidica; c: modello dell'aneurisma dell'aorta creato grazie alla tecnica di *molding*

Il modello viene poi collegato ad una macchina di circolazione extra corporea per testare le sue caratteristiche.

La limitazione di questi modelli è che sono adatti per vasi di grandi/medie dimensioni ma non per quelli piccoli.

Un caso molto simile era stato affrontato anni prima da Lermusiaux [40], sempre in riferimento ad un intervento di riparazione di un AAA, utilizzando anche in questo caso una resina epossidica per lo stampo e una gomma siliconica trasparente per il *molding*, ed utilizzando una stampante Multijet a resina fotopolimerica.

Anche in questo caso erano state fatte due repliche: una della grandezza naturale e una con diametro maggiore di 3 mm. Il modello con diametro più grande è stato utilizzato per creare uno stampo esterno formato da due parti con un imbuto di riempimento all'interno.

Questi due pezzi venivano assemblati al modello in scala, formando così uno stampo formato da tre pezzi e con una differenza di 1,5 mm tra parte interna ed esterna.

Successivamente, veniva versata una gomma siliconica trasparente o di poliuretano all'interno dello stampo, dopo la solidificazione lo stampo veniva aperto ottenendo un modello morbido, robusto, trasparente e della grandezza naturale dell'aneurisma. Il tempo necessario per la produzione del modello era di 3 giorni.

In questo caso ci sono stati diversi **problemi** durante la modellizzazione:

- a) *Conversione delle immagini* dal formato DICOM ad STL;
- b) *Ricerca di un silicone* con le qualità di trasparenza e resistenza, ma anche che approssimasse la flessibilità dei vasi naturali;
- c) *Utilizzare uno stampo di amido anziché uno di resina* (più costoso), l'amido assorbiva il silicone, il problema è stato risolto ricoprendo lo stampo di amido con un sottile strato di resina (il costo è stato abbassato da 2000 a 600 euro).

Questi problemi sono giustificati dal fatto che la seguente trattazione è ormai di più di una decina di anni fa e che quindi era già molto avanguardista rispetto alla panoramica in fatto di stampa 3D del tempo.

Per quanto riguarda sempre questo tipo d'intervento (riparazione di un AAA), è stato preso in considerazione un lavoro molto recente di Bangeas [41], in cui è stato utilizzato più semplicemente un modello di Acido PoliLattico (PLA) utilizzando una stampante Makerboat, di tipologia FDM.

Questo lavoro è diverso dai precedenti perché non c'è un'operazione di *molding* che quindi ha come risultato finale un modello in silicone che da sia un aiuto visivo al chirurgo ma soprattutto è utile come *training* per simulare l'intervento vero e proprio, ma semplicemente ha come unico scopo quello di dare un aiuto visivo al chirurgo che riesce ad analizzare meglio il caso prima dell'operazione.

Una ricerca che riguarda sempre l'utilizzo del PLA come materiale di stampa è quella condotta nel 2013 da Tam [42] che descrive la stampa di un modello 3D di un aneurisma per pazienti con una

complessa anatomia del collo; per facilitare la strategia di intervento per la riparazione endovascolare dell'aneurisma (EVAR: EndoVascular Aneurysm Repair).

Il modello viene stampato nell'arco di 24 ore con una stampante Orcabot e utilizzando acido polilattico termo-plastico (PLA).

Nel lavoro di Valverde [43] viene presentato un caso di *ipoplasia* dell'arco aortico dove viene utilizzato un modello 3D dell'aorta del paziente per pianificare la procedura di *stenting* (posizionamento dello stent) cercando di determinare la lunghezza ottimale dello stent, larghezza e luogo di collocazione; tenendo in mente che la procedura di stenting può ostruire i rami dell'arco aortico.

Sono stati utilizzati due tipi di polimeri di acido poliacetilico: uno più rigido (PLA) e uno più flessibile (Filaflex) e l'intero processo è durato 16 ore.

Prima è stato simulato l'intervento utilizzando il modello e successivamente è stato svolto l'intervento dalla stessa équipe chirurgica che aveva effettuato la simulazione.

Sono state fatte delle statistiche per valutare:

- a) Le differenze tra i due modelli stampati, per valutare le diversità tra i due materiali utilizzati (più rigido e più flessibile)
- b) La differenza di diametro tra il modello stampato e l'immagine MRI, per vedere quanto le misure del modello simulano quelle delle immagini mediche;
- c) Le differenze tra il modello 3D e le misure dell'angiografia per vedere quanto il modello sia utile per simulare interventi.

Le statistiche danno buoni risultati per entrambi i tipi di materiale (non sono state trovate differenze significative tra i due materiali).

Questo studio dimostra che la stampa di modelli 3D è molto utile per la pianificazione di questo tipo di intervento, in particolare per determinare la grandezza del palloncino, la lunghezza dello stent e la sua posizione specifica.

Riguardo la simulazione della procedura di *stenting*, si vede che il modello rigido non è molto utile in questo caso perché non simula la dilatazione del vaso durante l'inserimento del palloncino, mentre il modello flessibile riesce a simularlo grazie alle proprietà elastiche del materiale PLA.

Sicuramente ci sono molti miglioramenti che possono essere eseguiti sul modello 3D soprattutto per quanto riguarda la simulazione e la replicazione delle proprietà dei vasi.

Un altro caso in esame, di qualche anno precedente al lavoro di Valverde, [44] riguarda l'operazione di posizionamento di uno stent (stenting).

In questo studio viene modellizzata l'aorta, rimuovendo dal modello la presenza di placche arteriosclerotiche (importante per la modellizzazione della parte interna della parete del vaso).

Il materiale utilizzato per il modello in questo caso non è più un acido polilattico come nel caso esposto in precedenza, ma viene impiegata la tecnica di *molding* utilizzando una gomma siliconica elastica e trasparente; elastica per simulare le caratteristiche delle pareti dell'aorta e trasparente perché è importante controllare come funzionano i dispositivi endo-vascolari e come si adattano gli impianti.

Il modello dell'aorta deve essere dettagliato soprattutto nella modellizzazione della parete interna, infatti studi precedenti si erano già occupati della modellizzazione dell'aorta ma non si erano mai concentrati sul contributo che le placche potevano dare per la modifica della parete interna quando si converte l'immagine da DICOM a CAD, ma si sono sempre concentrati su piccoli frammenti di aorta. Infatti se non si concentra l'attenzione sulle placche arteriosclerotiche, si rischia di includerle nella modellizzazione della parete. (devono essere separate manualmente)

La stampa 3D in questo lavoro, viene fatta utilizzando una stampante Z Corp di tecnologia *Binder Jetting*.

Per adattare il modello alla stampante, quest'ultimo è stato suddiviso in 3 segmenti, che vengono poi posizionati uno sopra l'altro con uno spessore di 0.1 mm e stampati insieme attraverso la stampante ZP 100 a polvere di gesso.

Per arrivare al modello finale dell'aorta sono stati applicati diversi strati di silicone al modello (spessore aorta 3 mm); dopo l'indurimento del silicone, il modello (nucleo di gesso) viene rimosso rompendolo in pezzi più piccoli e lavandolo con l'acqua.

La differenza tra il diametro dei vasi ottenuto attraverso immagini CT e il modello è di 0.5 mm e lo spessore medio dei vasi del modello in silicone è di 3.5 mm. le proprietà elastiche durante l'implementazione dello stent sono considerate buone da chirurghi vascolari.

A causa della superficie ruvida del modello, la trasparenza del modello di silicone non era ottimale ma accettabile. Per migliorare la trasparenza, prima dell'applicazione degli strati di silicone, il modello dovrebbe essere rivestito e lucidato.

La durata e il costo per fabbricare il modello è stata di 18 ore e 1900 euro.

Vengono, infine, descritti due articoli dello stesso autore in riferimento a due differenti operazioni chirurgiche legate all'aorta: una sostituzione di una valvola aortica e un'operazione di occlusione di uno pseudo aneurisma.

Il primo [45], ha lo scopo di valutare l'utilizzo di modelli 3D per la pianificazione pre-operatoria di sostituzione di una valvola aortica in pazienti che hanno già subito un intervento di bypass coronarico (Coronary Artery Bypass Grafting: CABG).

Una buona parte della popolazione che hanno subito CABG presentano infatti stenosi aortiche, un ulteriore intervento di sostituzione della valvola aortica può essere complicato perché a volte la struttura anatomica può risultare impraticabile.

Per questo motivo è molto importante avere dei dati pre-operatori molto precisi per minimizzare i rischi durante l'intervento chirurgico; e la modellizzazione 3D dei distretti anatomici interessati nell'intervento è sicuramente una buona tecnica.

Il lavoro conferma che anche nel caso di CABG l'utilizzo di modelli 3D da vantaggi sia teorici che pratici ai chirurghi che devono affrontare complessi interventi di chirurgia cardiaca.

Il secondo studio [46] ha come obiettivo mostrare l'uso della modellizzazione 3D per fabbricare un occlusore fatto su misura per un dispositivo di embolizzazione per perdite anastomiche dopo la riparazione dell'aorta ascendente e per la modellizzazione di un arco aortico per pazienti con HIV per l'intervento di occlusione di uno pseudo-aneurisma.

Le due opzioni sono o la rimozione chirurgica dell'aneurisma o l'occlusione dell'aneurisma tramite un dispositivo apposito; ci sono pro e contro per entrambe le opzioni, per questo si è deciso di sviluppare un modello 3D dell'arco aortico per facilitare la decisione.

Il modello è importante per capire sia la dimensione dell'aneurisma sia l'esatta localizzazione e forma della connessione tra il lume dell'aorta e il falso lume creato dall'aneurisma.

Per le caratteristiche dell'apertura del vaso un dispositivo *Amplatz-type* non è adatto; questo dispositivo è di forma rotonda e non riesce ad occludere un'apertura 'lunga', per questo motivo lo studio propone la costruzione di un dispositivo su misura di Ninitol.

Al centro del dispositivo un filo guida è stato fissato da un filo più piccolo, la rimozione del filo centrale rilascia il sistema (**Figura 2.8 B**).



Figura 2.8 A: modello stereolitografico dell'arco aortico e dell'aneurisma (vista esterna); **B:** modello stereolitografico dell'arco aortico e dell'aneurisma (vista interna, test preoperatorio dell'intervento con l'utilizzo dell'occlusore di Ninitol).

L'analisi di questi 10 casi è volta a dare una panoramica generale delle varie caratteristiche di stampanti, materiali e metodi di utilizzo delle stampanti 3D per l'ausilio ai chirurghi vascolari ed in particolare per quanto riguarda interventi legati all'aorta; questo per avere un quadro dello stato dell'arte della stampa 3D in questo campo e per meglio comprendere il lavoro svolto che verrà presentato nei capitoli successivi.

CAPITOLO 3-STUDIO DEI MATERIALI

È stata condotta un'approfondita ricerca sui materiali disponibili in commercio in grado di simulare le caratteristiche dell'aorta sia in termini di *compliance* e che come capacità di emulare il tessuto aortico nella sutura.

Verranno di seguito elencati e descritti i materiali potenzialmente di nostro interesse, utilizzati per la stampa 3D, diretta o indiretta, di modelli dell'aorta; è stata fatta una ricerca approfondita studiando le caratteristiche meccaniche dei vari materiali e selezionando solo quelli che soddisfano i criteri scelti.

Le **caratteristiche meccaniche** di nostro interesse sono:

- *Modulo di elasticità* (N/m^2) [47]; è una grandezza caratteristica di un materiale che esprime il rapporto tra tensione e deformazione nel caso di condizioni di carico monoassiale ed in caso di comportamento del materiale di tipo "elastico". È definito come il rapporto tra lo sforzo applicato e la deformazione che ne deriva.
- *Resistenza alla rottura* (MPa) [48]; (detto anche carico di rottura) è il limite, in termini di forza o sollecitazione esterna applicata, oltre il quale un materiale risulta definitivamente inservibile dal punto di vista della resistenza.
- *Elongazione* (%) [49]; detto anche allungamento percentuale, quantifica la capacità di un elemento o composto di allungarsi fino al punto di rottura. Si misura dividendo la variazione di lunghezza (fino al punto di rottura) per la lunghezza originale e moltiplicando per 100.
- *Shore* [50]; esistono diverse scale di misura Shore: tipo A, B, C, D, DO, E, M, O, OO, 000, 000-S, e R. In ognuna delle scale le durezze possono assumere valori da 0 a 100; occorre quindi sempre specificare il valore durezza assieme alla scala a cui si riferisce, (ad esempio: durezza 80 Shore A, spesso più brevemente indicata come 80°). Le scale più utilizzate sono di fatto la A e la D, rispettivamente per materiali di minore o maggior durezza. Benché le due scale abbiano un qualche margine di sovrapposizione, non esiste nei loro intervalli in comune una formula di conversione, dato che le due durezze ottenute con i durometri tipo

A e tipo D manifestano una correlazione fortemente dipendente dal tipo di materiale esaminato.

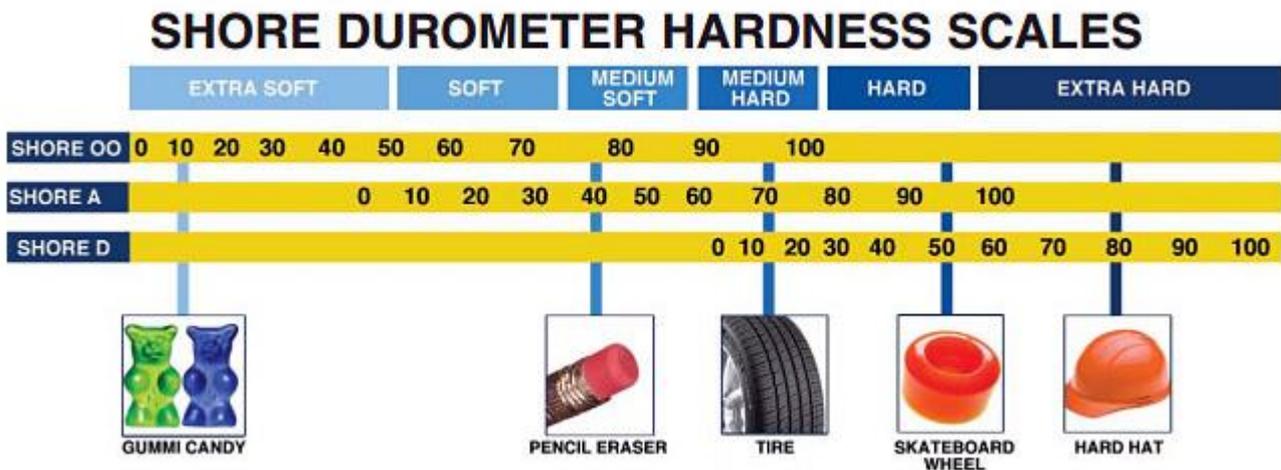


Figura 3.1: scala dei valori dello shore con esempi pratici per comprendere la rigidità

I materiali per prima cosa vengono distinti in materiali per la stampa e materiali per il *dipping o molding*; i primi sono utilizzati direttamente dalla stampante 3D per creare il modelli, i secondi invece sono invece utilizzati con appositi stampi, creati con la stampante 3D, e , grazie all'aggiunta di opportuni agenti reticolanti, solidificano per creare il modello vero e proprio.

Di seguito verranno elencati i materiali che sono stati trovati in commercio per i due utilizzi specificati sopra.

3.1 MATERIALI PER STAMPA

In questa sezione verranno descritti i materiali per la stampa vera e propria, che possono essere classificati in due macro-categorie: le resine fotopolimeriche e i filamenti.

3.1.1 RESINE FOTOPOLIMERICHE

Un fotopolimero è un polimero le cui proprietà cambiano quando viene esposto alla luce ultravioletta e/o visibile. Nella stampa 3D questi polimeri sono presenti sotto forma di resine che utilizzate in processi come il *Material Jetting* e il *Digital Light Processing (DLP)*.

Esistono decine di resine differenti per soddisfare ogni specifica esigenza in settori che spaziano dall'automobilistico allo spaziale a quello medico e dentistico; in particolare per il nostro utilizzo risultano particolarmente calzanti i materiali della famiglia **Tango, proprietari dell'azienda Stratasys** [51].

	Tango Fullcure 930	Tango Grey Fullcure 950	Tango Bleak Fullcure 970
Resistenza alla trazione (Mpa)	1.5	4	2
Modulo elastico al 20% (Mpa)	0.1	-	-
Modulo elastico a 30% (Mpa)	0.2	-	-
Modulo elastico al 50% (Mpa)	0.3	-	-
Sforzo alla rottura (%)	218	47	48
Shore (A)	27	75	61

Tabella 3.1: tabella caratteristiche resine fotopolimeriche

3.1.2 FILAMENTI

Fra le numerose tecnologie per la stampa 3D, quella basata sulla fusione di un filamento di materiale termoplastico sta assumendo volumi di mercato significativi, grazie al successo del progetto open source RepRap che ha alimentato numerose iniziative imprenditoriali e artigianali per la vendita di stampanti 3D FFF (Fused Filament Fabrication) in kit e montate. Dall'iniziale kit Cupcake di Makerbot, risalente al 2009, la tecnologia si è evoluta e perfezionata grazie all'apporto

della comunità e degli sperimentatori più ingegnosi, ma resta lo standard di fatto delle bobine di filamento da 1.75 o 3 mm, disponibili oggi in vari colori e composizione chimica [52].

Tra i vari filamenti, quelli più adatti al nostro scopo sono il **Filaflex** dell'azienda *Recreus* e il **Biomed 3D**, in quanto hanno una deformabilità maggiore rispetto ad altri filamenti più conosciuti come l'ABS e il PLA classico.

Il **Filaflex** [53] è un filamento flessibile per stampanti 3D, Elastomero TermoPlastico (TPE).

Il **Biomed3D** [54] è un filamento biodegradabile (derivato dalle piante) che permette di ottenere oggetti meno fragili e più flessibili di quelli stampati con il classico PLA.

Di seguito sono elencate le loro caratteristiche meccaniche messe a confronto.

	FILAFLEX	BIOMED3D
Resistenza alla trazione (Mpa)	39	
Resistenza alla trazione finale (Mpa)	54	35
Temperatura di estrusione (gradi)	210-225	-
Sforzo alla rottura (%)	700	-
Shore (A)	82	-
Modulo di tensione (Gpa)	-	2
Elongazione (%)	-	6.2

Tabella 3.2: tabella caratteristiche filamenti

Entrambe queste due classi di materiali utilizzati per la stampa presentano alcune limitazioni: da una parte i materiali fotopolimerici riescono ad offrire una buona risoluzione di stampa, ma dall'altra hanno una bassa resistenza alla lacerazione. Al contrario i filamenti hanno una bassa risoluzione di stampa ma una buona resistenza alla lacerazione.

Queste limitazioni che fanno sì che vengano spesso preferite le tecniche di *molding* o *dipping*, discusse nella sezione seguente, per quanto riguarda le strutture del sistema circolatorio, nel nostro caso l'aorta.

3.2 MATERIALI PER DIPPING E MOLDING

Per **dipping** s'intende l'immersione della forma di cui si vuole imitare la struttura nel materiale desiderato che in questo caso deve essere liquido; successivamente il materiale una volta a contatto con l'aria, e quindi con la presenza di ossigeno, solidificherà; riuscendo così a simulare le caratteristiche della struttura d'interesse.

Per **molding** invece s'intende il processo di "colatura" del materiale d'interesse all'interno della forma stampata, in questo caso essendo lo stampo composto da un'anima interna ed esterna, l'ossigeno non riuscirà ad arrivare in tutti i punti del modello, per questo è necessario utilizzare materiali che reticolano per addizione di sostanze e non per esposizione all'ossigeno.

I materiali utilizzabili per queste applicazioni, possono essere classificati in 3 macro-categorie: le resine di uretano elastomerico, le gomme siliconiche e i lattici.

Le analizziamo nello specifico qui di seguito, annoverando alcuni esempi di materiali trovati in commercio che, per le loro caratteristiche, possono soddisfare le nostre esigenze.

3.2.1 RESINA DI URETANO ELASTOMERICO:

Sono formulati bicomponenti composti da resine liquide (Poliolo) e indurenti (Isocianati) fluidi, da miscelare in specifico rapporto stechiometrico al momento dell'uso (es. prima della colata in stampo). **La resina poliuretanica da colata** indurisce a temperatura ambiente con reazione isoterma, garantendo un'ottima stabilità dimensionale e precisione di riproduzione dei dettagli; è, quindi, idonea alla riproduzione o alla prototipazione di manufatti anche complessi.

Sono inodori, senza solventi e con residuo secco vicino al 100%. Sono facilmente pigmentabili e caricabili anche per ottenere manufatti autoestinguenti o a basso peso specifico. Disponibili sistemi standard per spessori sottili (anche in versione flessibile simil ABS) e sistemi più lenti, che consentono un maggior tempo di impiego, come anche a bassa isoterma per masse e spessori più importanti [55].

Un esempio di prodotto appartenente a questa categoria è il **POR-A-MOLD 2020** [56]: flessibile, duro e con una buona qualità gommosa; deve essere miscelato e polimerizzato a temperatura ambiente e che presenta le seguenti caratteristiche meccaniche:

Elongazione (%)	900
Modulo elastico (PSI 100%)	73
Modulo elastico (PSI 200%)	123
Modulo elastico (PSI 300%)	167
Temperatura di reversione (gradi)	132
Shore (A)	26-30

Tabella 3.3: tabella caratteristiche resina uretano elastomerico

3.2.2 LATTICI

Il **Lattice** è un'emulsione di aspetto lattiginoso e consistenza collosa, generalmente di colore bianco, raramente giallo, arancio o rossastro, che si trova in determinate cellule (i laticiferi) di numerose piante superiori.

La dizione "*Schiuma di Lattice*" si riferisce, invece, al composto primario (miscela di lattice e aria) per cui è possibile procedere alle fasi della vulcanizzazione per raggiungere il prodotto finito.

Un esempio di prodotto appartenente alla categoria è il **Latex** [57] dell'azienda *Prochima* è un lattice in gomma naturale al 61% di solido monocomponente prevulcanizzato; è una resina naturale ed economica che indurisce a temperatura ambiente, risulta stabile alla luce, all'acqua, flessibile ed elastica. E' usato in una vasta gamma di applicazioni ad immersione dove sono richieste trasparenza e una media elasticità. Applicazioni tipiche sono: costruzione di stampi per oggettistica e maschere, effetti speciali, scenografia, trattamento tessuti.

Resistenza alla tensione (Mpa)	25
Elongazione al 700% (Mpa)	13
Elongazione Pre Rottura (%)	880

Tabella 3.4: tabella caratteristiche lattici

3.2.3 GOMME SILICONICHE:

Le gomme siliconiche sono senz'altro il prodotto più diffuso per applicazioni di molding e dipping e , pertanto , è presente un maggiore numero di prodotti in commercio.

È possibile trovare gomme siliconiche con diversi processi di catalisi (condensazione e poliaddizione), viscosità, durezza, tempi di lavorazione e resistenze alla lacerazione, in funzione della specifica applicazione.

Per quanto riguarda il processo di catalisi, esistono gomme siliconiche che reticolano per policondensazione e per poliaddizione; le prime utilizzano catalizzatori a base di stagno, solitamente il rapporto di catalisi in peso è pari a 100:5 e il tempo di sformatura può variare dalle 3 alle 24 ore a seconda del tipo di catalizzatore utilizzato [58].

Nelle gomme siliconiche che reticolano per poliaddizione, invece, il processo di catalisi per addizione avviene attraverso uno specifico catalizzatore al platino che conferisce al composto indurito caratteristiche di atossicità; il rapporto di catalisi può essere 1:1 o 10:1 in peso e il tempo di sformatura per i formulati liquidi è variabile a seconda del tipo di catalizzatore utilizzato ma è dell'ordine dell'ora.

Quest'ultime rappresentano il livello superiore tra la famiglia delle gomme siliconiche e le loro prerogative salienti sono [59]:

- Elevata resistenza alla lacerazione
- Eccellenti proprietà meccaniche ed elastiche
- Atossicità del composto polimerizzato
- Bio compatibilità con la cute
- Formulati specifici per alimentari
- Formulati specifici anche trasparenti

Le gomme siliconiche inoltre induriscono a temperatura ambiente (mediante l'aggiunta di uno specifico catalizzatore in dotazione) e per questo vengono definite *Room Temperature Vulcanizable (RTV)*, cioè che solidificano a temperatura ambiente; hanno un'elevata elasticità e resistenza meccanica, elevate proprietà antiaderenti, fedeltà nella riproduzione dei dettagli.

Si suddividono in:

RTV1: sono mescole pronte per la reticolazione in forma liquida o di fluido viscoso in grado di reagire con l'umidità atmosferica per formare un solido gommoso.

RTV2: reagiscono solo dopo l'aggiunta di un secondo componente a formare un solido gommoso.

Dopo aver descritto le caratteristiche principali delle gomme siliconiche, ora presentiamo i prodotti più interessanti trovati in commercio, con le loro caratteristiche meccaniche.

A) PLATSIL GEL 00 [60]: è una gomma siliconica liquida e traslucida, caratterizzata da grande morbidezza (misurata sulla scala Shore 00 possiede un valore 30).

Possiede tempi di lavorazione e sformatura rapidi, garantendo un tempo di lavorazione di 6 minuti e un tempo di sformatura di soli 30 minuti; catalizza a temperatura ambiente previa miscelazione in rapporto 1:1 con l'apposito catalizzatore in platino tramite il processo di poliaddizione.

Il PLATSIL GEL00 è un prodotto completamente atossico in tutte le fasi precedenti e successive all'indurimento, fortemente antiaderente, estremamente fedele alla riproduzione dei dettagli, resistente alle alte temperature (<180 gradi) e con elevate proprietà meccaniche.

Shore (00)	30 (molto basso)
Resistenza alla lacerazione (N/mm)	10 (media)
Elongazione a rottura (%)	1275 (elevatissimo)

Tabella 3.5: tabella caratteristiche Platsil Gel 00

B) SILASTIC Q7-4720 [61]: (prodotto dell'azienda americana Dowcorning); è una gomma siliconica miscelata in rapporto 1:1 con un catalizzatore in platino; questi elastomeri al silicone sono resistenti agli strappi e sono per questo e per le loro caratteristiche meccaniche, molto utilizzati in campo medico

Di seguito sono descritte le sue caratteristiche meccaniche:

Shore (A)	23
Resistenza alla tensione (MPa)	9.29
Modulo elastico al 200% (MPa)	0.4
Elongazione (%)	1283

Tabella 3.6: tabella caratteristiche Silastic Q7-4720

C) **PRODOTTI MASTERBOND:** di seguito sono descritti due prodotti della ditta *Masterbond*, che presentano caratteristiche simili e molto interessanti per le applicazioni in campo biomedico.

- **MasterSil 912Med** [62]: è un sistema di silicone RTV appositamente formulato per l'incollaggio, la sigillatura e rivestimento e in primo luogo per i dispositivi medici.

Come altri siliconi, il meccanismo di polimerizzazione è basato sul livello di umidità; maggiore è l'umidità, maggiore è la velocità di polimerizzazione. La gamma di temperature di servizio si estende da -75 ° C a + 400 ° C.

Una proprietà prodotto particolarmente utile è la sua capacità di aderire bene ai substrati silicone; può essere utilizzato in una vasta gamma di applicazioni per dispositivi medicali.

- **MasterSil 910Med (RVT)** [63]: fornisce elevata flessibilità e ha un allungamento del 400-600%. Questo conferisce cicli termici affidabili e resistenza agli urti. Ha un'elevata resistenza dell'adesione di metalli, materiali compositi, la ceramica di vetro, gomme, plastica e altri substrati.

È utilizzabile nel range di temperature di -75 ° C a + 400 ° C; è facile da trattare; polimerizza a temperatura ambiente ed il meccanismo di polimerizzazione è basato sul livello di umidità, come per il prodotto descritto in precedenza.

Di seguito sono state riassunte le caratteristiche più interessanti dei due materiali, per metterli a confronto

	MasterSil 912Med	MasterSil 910 Med
Range di temperatura (gradi F)	-75/400	-75/400
Elongazione (%)	250-350	400-600
Resistenza alla trazione (psi)	700-1100	-

Tabella 3.7: tabella caratteristiche prodotti Masterbond

D) SYLGARD 184 [64]: è una gomma siliconica trasparente con buone proprietà meccaniche che la rendono adatte a innumerevoli applicazioni.

Le sue caratteristiche sono:

Colore	Chiaro
Viscosità (MPa.s)	3900
Shore A	50
Tempo di lavoro (a Temp. ambiente)	>2ore
Elongazione a rottura (%)	90
Resistenza alla trazione (psi)	485

Tabella 3.8: tabella caratteristiche Sylgard 184

3.3 MATERIALI SELEZIONATI

A valle dell'indagine sui materiali disponibili, sono stati selezionati 3 prodotti: due gomme siliconiche (PLATSIL GEL 00 E SYLGARD 184) per le applicazioni di molding e un lattice (LATEX PROCHIMA) per applicazioni di dipping.

La **gomma siliconica Platsilgel 00**, come abbiamo descritto in precedenza, presenta uno Shore molto basso e un'elongazione alla rottura elevatissima, che la rendono adatta per la produzione a colata di stampi a struttura complessa ed elevata elasticità come quelli che vogliamo utilizzare.

Per quanto riguarda il suo utilizzo, per accelerare la sua velocità di catalisi viene consigliato di aggiungere uno specifico accelerante al platino al componente B della gomma siliconica prima di miscelarlo con la parte A, aggiungendo il 4-5% di accelerante al peso totale della gomma si otterrà un tempo di lavorazione di 3 minuti e un tempo di sformatura di 10.

Per ritardare la sua velocità di catalisi invece bisogna aggiungere un specifico ritardante alla componente A, prima di miscelarla con la parte B, e aggiungendo l'1% di ritardante al peso totale della gomma di raddoppierà il tempo di lavorazione, mentre aggiungendone il 2% si otterrà quasi il triplo del tempo di lavoro.

E', inoltre, possibile intervenire anche sulle caratteristiche meccaniche del prodotto: in particolare per ammorbidire lo stampo bisogna aggiungere uno specifico olio siliconico in piccole quantità

(<10%) poiché in elevate quantità porta ad una perdita di resistenza, durezza e velocità di polimerizzazione della gomma.

Per indurirlo, invece, è sufficiente aggiungere uno specifico indurente (PlatSil Part H) separatamente ai due componenti di gomma siliconica prima di miscelarli tra loro; aggiungendo indurente del 50% rispetto al totale della gomma miscelata si ottiene una durezza Shore A 10.

	Tempo di lavorazione	Tempo di sformatura	Shore
Accelerante 4-5%	3 min (dimezzato)	10 min (rispetto a 30min)	-
Ritardante 1%	12 min (raddoppiato)	-	-
Ritardante 2%	18 min (triplicato)	-	
Indurente 50%	-	-	Shore A=10

Tabella 3.9: tabella opzioni di modifica delle caratteristiche del Platsil Gel 00

La gomma siliconica PLATSIL GEL, essendo una gomma siliconica di poliaddizione, richiede particolari attenzioni in quanto alcune sostanze possono inibirne la catalisi.

Prima di tutto non bisogna mai usare attrezzi, contenitori o spatole che sono stati utilizzati con le gomme siliconiche di condensazione (i due tipi di gomma sono infatti assolutamente incompatibili ed il minimo contatto può impedirne la catalisi).

Bisogna inoltre fare attenzione che i modelli sui quali coleremo la gomma siliconica non contengano le seguenti sostanze:

- Gomme e catalizzatori del tipo di condensazione;
- Gomme naturali o sintetiche;
- Adesivi a base di neoprene;
- Silicone sigillante;
- Adesivi vinilici;
- Resina poliestere, stucchi e mastici a base di poliestere
- Schiume di lattice;
- Plastilina (esclusa quella alimentare);
- PVC;
- Stagno;

- Ammine usate come catalizzatori per resine epossidiche;
- Metalli pesanti.

Se il modello da utilizzare per la presa del calco contiene una o più di queste sostanze, sarà necessario ricoprirlo con un velo di cera (es. cera distaccante) in modo da isolarlo dalla gomma siliconica [65].

Il Sylgard 184 [66] è una gomma siliconica che reticola per addizione, il kit è formato da due componenti A/B che devono essere mescolate in rapporto 10:1 in peso o volume. Quando le due componenti sono mescolate in maniera ottimale, la miscela polimerizza in un elastomero particolarmente flessibile e adatto a innumerevoli applicazioni

Il processo di polimerizzazione inizia con la miscelazione; inizialmente si osserva un graduale aumento della viscosità, seguito da gelificazione e conversione in un elastomero solido

Bisogna fare molta attenzione per quanto riguarda l'intrappolamento dell'aria, il processo di colatura del materiale dovrebbe infatti essere fatto sotto vuoto, se questo non è possibile è necessario effettuare il processo di "debollazione" deve essere effettuato dopo la colatura del materiale.

Il sylgard può essere polimerizzato a temperatura ambiente (25 gradi) o polimerizzato seguendo questo programma:

~ 48 ore a temperatura ambiente

45 minuti a 100 ° C (212 ° F)

20 minuti a 125 ° C (257 ° F)

10 minuti a 150 ° C (302 ° F).

Seguendo questo protocollo il Sylgard 184 può essere messo in servizio subito dopo il completamento della reticolazione e non è necessaria alcuna post polimerizzazione.

Alcuni materiali, prodotti chimici, agenti d'indurimento, e plastificanti possono inibire la reticolazione del Sylgard 184, tra cui:

- Organo-stannici e altri composti organometallici;
- Gomma di silicone contenente catalizzatori organo-stannici;
- Zolfo, polisolfuri, polisolfoni, o altri materiali contenenti zolfo;
- Ammine, uretani, o materiali contenenti ammine;
- Idrocarburi insaturi plastificanti;
- Alcuni residui del fondente per saldare;

Il **LATEX della Prochima** [67] invece è un lattice di gomma naturale pre-vulcanizzato, saturo di ammoniaca e additivato di uno specifico agente antiossidante.

Il LATEX è usato in una vasta gamma di applicazioni ad immersione dove sono richieste trasparenza e una media elasticità.

Applicazioni tipiche sono: costruzione di stampi per oggettistica e maschere, effetti speciali, scenografia, trattamento di tessuti.

È necessario conservare il prodotto al riparo e a temperature comprese tra 15 e 20°C, mai inferiori a 5°C e, preferibilmente, non superiori 40°C ed evitare il contatto con rame, manganese, ferro, stagno, e leghe metalliche in genere, i quali ne accelerano il processo di invecchiamento.

È inoltre consigliato di evitare il contatto con acidi e alcoli, i quali portano alla formazione di coaguli.

Proprietà fisiche e chimiche:

Aspetto	emulsione liquida bianco-lattiginosa
Colore	bianco
Odore	ammoniacale
Temperatura di evaporazione	100°C
Temperatura di decomposizione	200°C
pH	9,8-10,8
Solubilità in acqua: totale	totale
Densità	0,976 gr/cm ³

Tabella 3.10: tabella proprietà fisiche e chimiche

Proprietà tipiche finali:

PROPRIETA' COLLOIDALI	
Contenuto solido totale (%)	60,5
Contenuto ammoniaca (%)	0,6
Viscosità (Coppa Ford, T=28°C) (sec)	40
Test stabilità meccanica (sec)	1300

Tabella 3.11: tabella proprietà finali

PROPRIETA' FISICHE PRODOTTO NUOVO	
Allungamento del 700% (MPa)	13
Resistenza in tensione (MPa)	25
Allungamento pre-rottura (%)	880

Tabella 3.12: tabella proprietà fisiche prodotto nuovo

PROPRIETA' FISICHE PRODOTTO MATURATO (22 ore a 100 °C)	
Ritenzione ad allungamento del 700% (%)	700
Resistenza in tensione (MPa)	18,75

Tabella 3.13: tabella proprietà fisiche prodotto maturato

CAPITOLO 4-MODELLI PATIENT SPECIFIC DELL’AORTA

4.1 INTRODUZIONE

Nel capitolo 2 si sono discussi i vantaggi dell’utilizzo della stampa 3D in particolare in campo medicale.

La presente trattazione si concentrerà sullo **sviluppo di modelli 3D dell’aorta**; questi ultimi infatti sono molto importanti per quanto riguarda l’aiuto visivo ai chirurghi.

Se, infatti, le nuove tecnologie, che permettevano di visualizzare sullo schermo del pc un modello 3D, già aiutavano molto i chirurghi rispetto alla classica visualizzazione in bianco e nero e 2D di tac e risonanze magnetiche; il fatto di poter “toccare con mano” l’anatomia del paziente stampata in 3D, visualizzarla e studiarla da più angolazioni, ha dato ai chirurghi ulteriori vantaggi per pianificare al meglio la procedura.

Il modello fisico ottenuto attraverso la stampa 3D contiene, infatti, tutte le caratteristiche anatomiche del distretto coinvolto e permette quindi di evidenziare strutture d’interesse chirurgico; è inoltre molto intuitivo e informativo, consente al chirurgo di comprendere meglio i rapporti anatomici, di pianificare con cura gli accessi e gli spazi di manovra e, quindi di pianificare un’ottima strategia di intervento.

Il primo passo per la creazione di un modello anatomico per la chirurgia generale e vascolare richiede un’importante parte preliminare di elaborazione di immagini mediche.

Il chirurgo fornisce le **immagini TAC o di Risonanza Magnetica del paziente**, insieme alle indicazioni sulle parti anatomiche di suo interesse; le immagini vengono quindi elaborate per ricostruire un modello anatomico virtuale, successivamente inviato alla stampante 3D [68].

Si arriva al modello 3D finale tramite una serie di passaggi che verranno illustrati nei paragrafi successivi: si passa dall’immagine tac in formato DICOM, alla segmentazione tramite il software ITK SNAP, che porta un modello virtuale in formato STL, ulteriormente processato prima di arrivare alla stampa 3D vera e propria.

4.2 SOFTWARE DI SEGMENTAZIONE ITKSNAP

ITK-Snap [69] è un software open source che consente di eseguire la segmentazione semiautomatica di strutture anatomiche da immagini con contenuto tridimensionale, come TAC o RM.

La segmentazione è effettuata con il metodo dei contorni attivi, ed il settaggio dei parametri è agevolato da un'apposita interfaccia utente.

L'interfaccia principale, mostrata nella figura 4.1, è intuitiva e di semplice utilizzo; era infatti nell'intento degli stessi sviluppatori la realizzazione di un software che fosse di agevole utilizzo anche per utenti non appartenenti al ramo ingegneristico.

L'interfaccia permette la visualizzazione delle immagini assiali e le ricostruzioni sagittale e coronale: una quarta finestra permette di visualizzare la ricostruzione 3D al termine della segmentazione; sul lato sinistro dell'interfaccia, una serie di toolbox permettono di interagire con le immagini ed eseguire le segmentazioni, le cui procedure verranno illustrate brevemente di seguito.

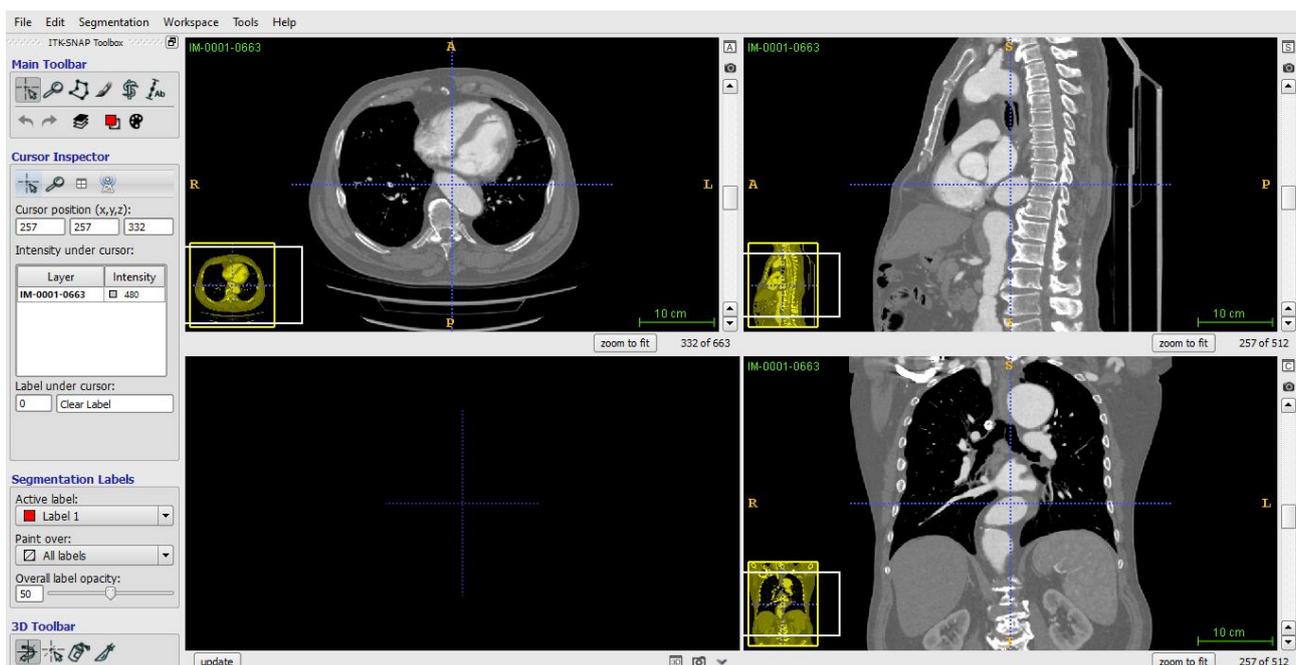


Figura 4.1: *Interfaccia del software ITK-Snap. Visualizzazione di immagini DICOM*

4.2.1 Segmentazione

Il software consente di eseguire la segmentazione semiautomatica, attraverso una procedura guidata.

Il primo passo consiste nella definizione di una Region Of Interest (ROI), che racchiuda la struttura da segmentare.

Successivamente l'utente deve scegliere tra due diverse modalità di realizzazione di una *feature image*, ovvero di un'immagine che contenga le caratteristiche dell'immagine originale da utilizzare per guidare l'algoritmo di segmentazione.

Deve poi posizionare uno o più bolle (*bubble*) all'interno della regione da segmentare; queste bolle non sono altro che le superfici di partenza dell'evoluzione dell'algoritmo di segmentazione, guidato dalla *feature image* realizzata con uno dei metodi precedenti.

L'algoritmo evolve nelle 3 dimensioni, fino a quando l'utente non arresta il processo manualmente (l'algoritmo non prevede, infatti, un criterio di stop): è possibile controllare in modo fine i parametri di evoluzione, anche se ciò richiede un'accurata conoscenza della matematica alla base dell'algoritmo.

L'algoritmo implementato nella versione originale del software è basato sul metodo di segmentazione 3D dei **contorni attivi (Snake evolution)**, in cui la struttura da segmentare è identificata da uno o più contorni che evolvono nel tempo.

Geometricamente uno snake è una curva parametrica riferita ad un'immagine sul piano $(x, y) \in R^2$

Il contorno è rappresentato da $v(s) = (x(s), y(s))^t$; dove x e y sono le funzioni coordinate ed $s \in [0,1]$ ha il significato di ascissa curvilinea normalizzata, rappresentante il dominio parametrico. Nel dominio discreto questa curva è campionata in un insieme di punti detti snaxel (contrazione di snake e pixel), tra di essi sono presenti alcuni vincoli che li rendono uniti e coordinati.

La forma del contorno di un'immagine $I(x, y)$ è dettato dal funzionale:

$$E(v) = S(v) + P(v)$$

dove $S(v)$ rappresenta l'energia interna e $P(v)$ quella esterna. Il funzionale può essere visto come una rappresentazione dell'energia del contorno e la sua forma finale corrisponde al valore minimo dell'energia ad esso associato. Ad ogni snake viene quindi associato un funzionale energia che, in modo alternativo, può essere espresso nella seguente forma:

$$E_{snake}^* = \int_0^1 E_{snake} V(s) ds = \int_0^1 E_{int} V(s) + \int_0^1 E_{est} V(s)$$

dove E_{int} rappresenta l'energia interna dovuta alla flessione, mentre E_{est} l'energia legata alle forze di vincolo esterne all'immagine [70].

Il software è caratterizzato dalla possibilità di interagire con le strutture segmentate, ruotandole e variandone l'opacità. Queste funzionalità verranno illustrate più avanti, nella trattazione dei risultati del lavoro svolto.

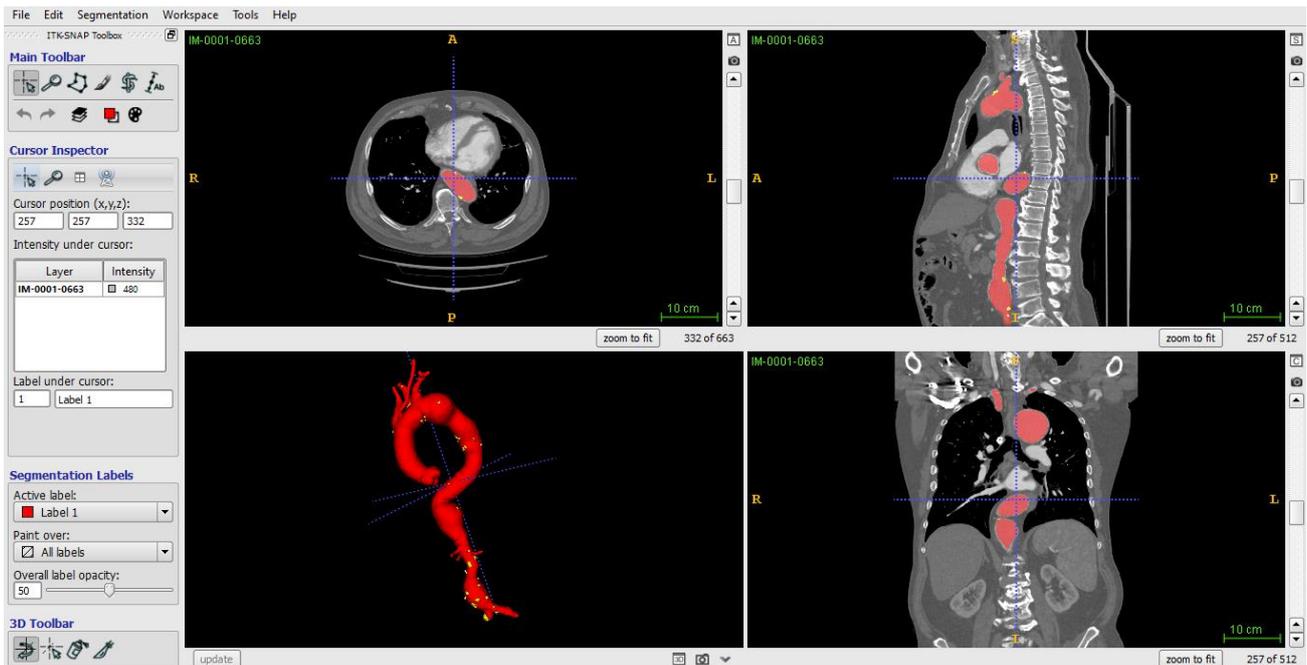


Figura 4.2: Segmentazione finale e visualizzazione del modello 3D

4.3 PASSI DEL PROCESSO DI SEGMENTAZIONE

Verranno qui di seguito illustrate le fasi del processo di segmentazione nel caso analizzato; in particolare per illustrare i passaggi viene illustrato il caso post operatorio di un paziente (PAZ1).

Nel caso in esame mi sono concentrata solamente sulle sequenze d'immagini che riguardavano l'intervento chirurgico vero e proprio, ed è stato necessario suddividerle in due blocchi da 500 immagini ciascuno, per la presenza di numerose immagini (2221) che appesantivano l'algoritmo che si occupa della segmentazione.

Per analizzare in maniera approfondita le varie fasi della segmentazione mi sono concentrata solamente sul primo blocco di immagini; di seguito sono mostrati i passaggi:

A) Per prima cosa bisogna procedere con l'**acquisizione** dell'immagine:

File → Open Main Image (→Browse...)

B) In seconda battuta si procede con la fase di **pre-processing**; in cui si migliora il contrasto dell'immagine per rendere le strutture di interesse più visibili. Per migliorare il contrasto si opera sull'istogramma della scala dei valori di grigio.

Tools → Image Contrast

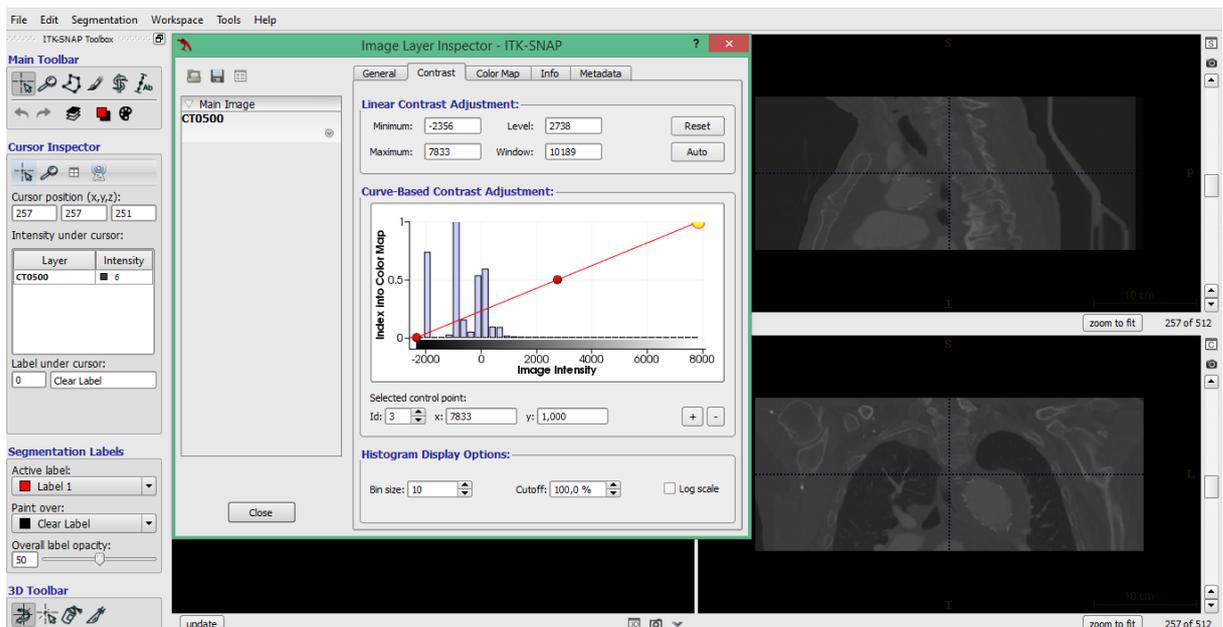


Figura 4.3: *aggiustamento dei contrasti*

C) Dopo le due prime fasi di preparazione dell'immagine d'interesse, si passa alla **segmentazione** vera e propria; si procede con l'algoritmo chiamato *Snake Evolution*, e che consiste nei seguenti 3 passi da seguire:

- 1) Pre-processing;
- 2) Posizionamento di uno o più Snake,
- 3) Impostazione dei parametri di sviluppo dello Snake.

Lo **Snake** citato in precedenza non è nient'altro che una curva chiusa o superficie 3D che rappresenta la segmentazione (*Snake roi tool, simbolo S*)

Per prima cosa si seleziona con la linea tratteggiata la nostra regione di interesse (ROI) e il colore dell'etichetta (Label) che vogliamo attribuire alla segmentazione.

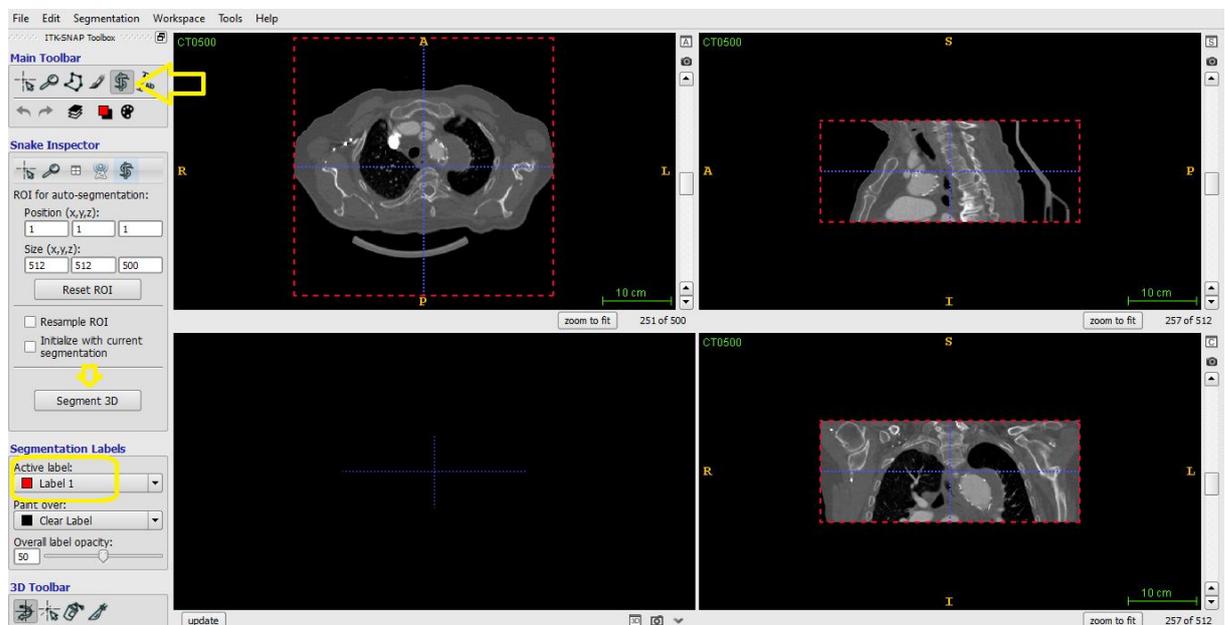


Figura 4.4: Visualizzazione ROI e Label (in questo caso rossa)

Una volta che si clicca su *Segment 3D* inizia il vero e proprio processo di segmentazione.

La Segmentazione si articola in vari **step**, descritti di seguito:

STEP1: bisogna scegliere tra due diverse modalità di realizzazione di una *feature image*:

- **Intensity regions:** si basa sull'intensità relativa dei pixel. In questo caso l'utente deve settare opportunamente i parametri di una funzione di *thresholding* attraverso un'apposita interfaccia, con l'obiettivo di identificare una finestra di valori in cui siano contenuti il maggior numero di pixel appartenenti alla struttura di interesse ed il minor numero di pixel non di interesse.

L'operazione è svolta in modo interattivo, consentendo all'utente di verificare l'effettiva copertura della zona da segmentare. I parametri della funzione devono essere settati in modo che nella *feature image* sia assegnato un valore positivo a tutti i pixel appartenenti alla struttura da segmentare, ed uno negativo a tutti gli altri.

- **Image edges:** si basa sulla definizione dei contorni dell'immagine. In questo caso l'utente deve settare opportunamente i parametri di una funzione che permette di determinare quali intensità considerare per i contorni. L'algoritmo è guidato da una funzione che si basa sul concetto di gradiente, che sarà maggiore in corrispondenza dei punti con contrasto più alto (identificabili con il contorno dell'immagine) e minore in corrispondenza degli altri.

La *feature image*, in questo caso, assegna valore vicino a 0 ai pixel di intensità simile a quella dei bordi della struttura, e valori vicini ad 1 ai pixel alle regioni di intensità uniforme.

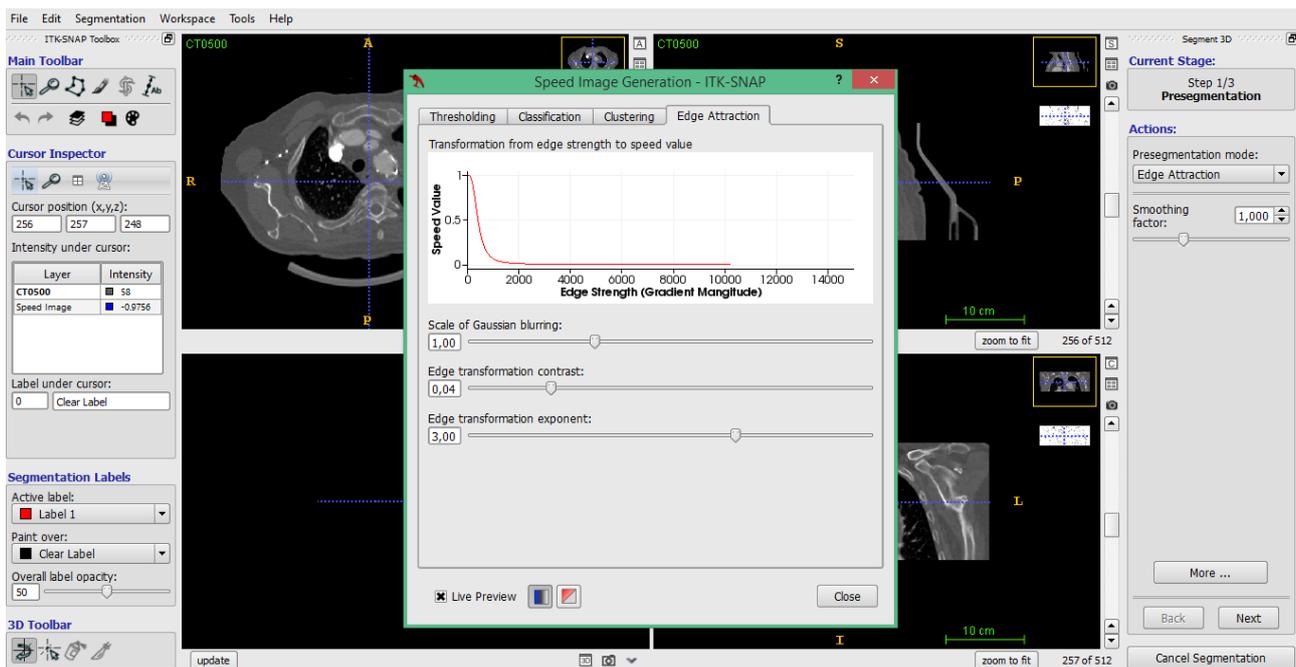


Figura 4.5: visualizzazione della finestra grafica per settare i parametri dell'edge image

Una volta scelto il metodo di realizzazione della feature image basato su *intensity regions*; il software permette, attraverso una finestra grafica, di settare i valori ottimali di soglia per selezionare la regione d'interesse per procedere con la segmentazione

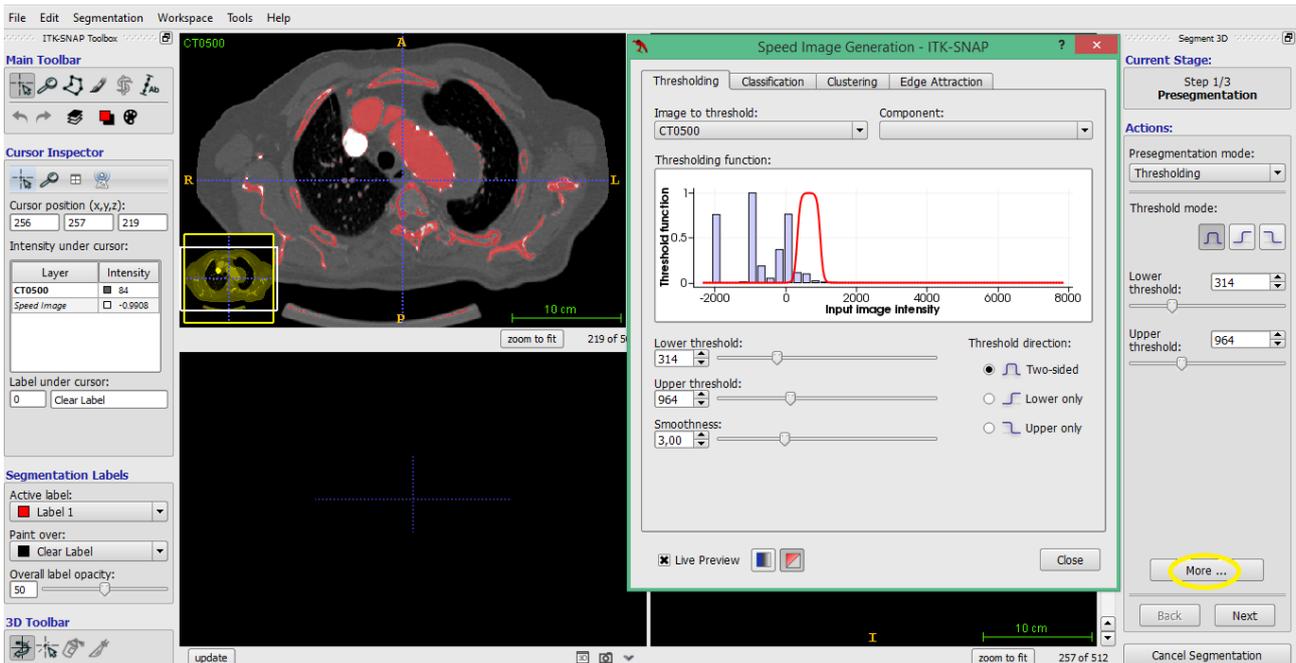


Figura 4.6: Sistema la soglia per riuscire a segmentare le aree di interesse

STEP2: inizializzazione della segmentazione.

Vengono collocate una o più *Bubble* (aree sferiche del colore dell'etichetta che ho scelto) che rappresentano la base di partenza dello Snake.

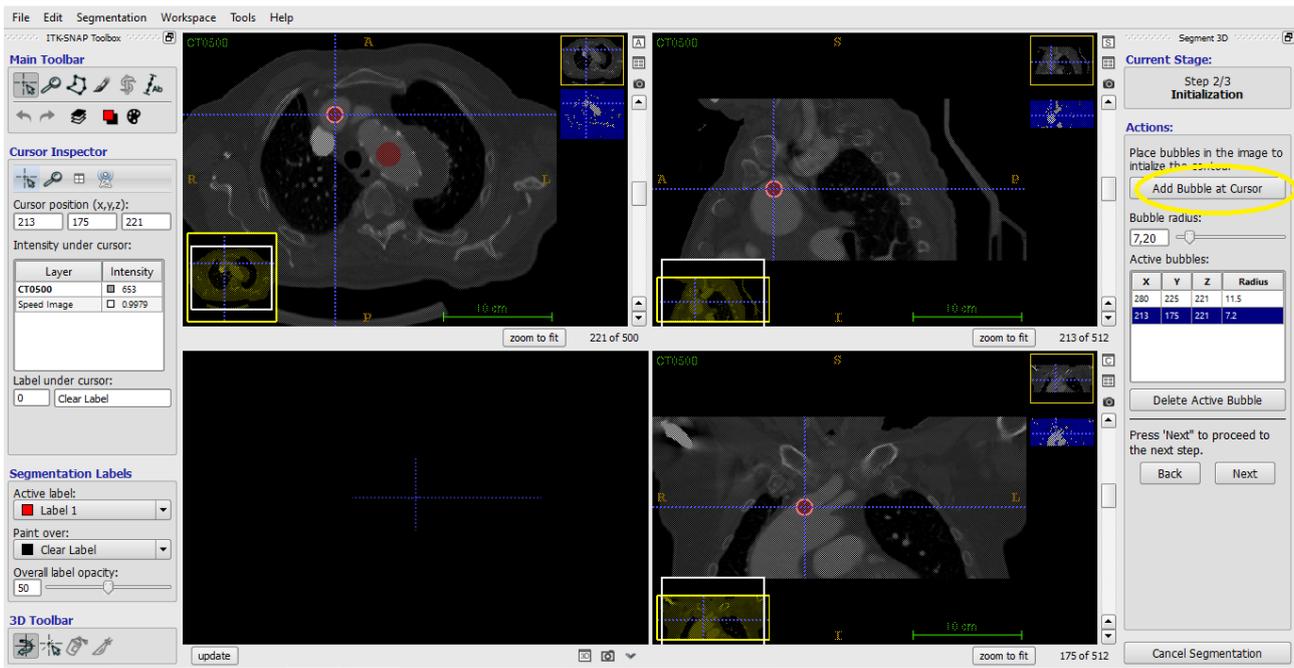


Figura 4.7 : Disposizione delle bolle all'interno delle aree segmentate

STEP3: Calibrare lo sviluppo dello snake, in modo da dargli informazioni su dove espandersi; in particolare ci sono due parametri da regolare:

Baloon Force (propagation velocity): velocità proporzionale ai valori d'intensità; dove l'intensità è elevata avrà un'espansione dell'area di sviluppo dello snake, dove invece i valori d'intensità sono negativi avrà una contrazione.

Ovvero più questo valore è alto più l'algoritmo procede in maniera rapida dove vede valori elevati della feature image.

Curvature Force: Serve per controllare la massima curvatura ammissibile della superficie dello snake durante l'evoluzione. Più questo valore è alto, più la superficie dovrà mantenere la sua sfericità: questo evita l'invasione di strutture adiacenti, connesse a quelle di interesse da piccole porzioni, in cui la superficie non può inserirsi data la bassa curvatura ammessa. Per la segmentazione di strutture meno regolari, è necessario abbassare questo valore per poter catturare dettagli caratterizzati da elevata curvatura.

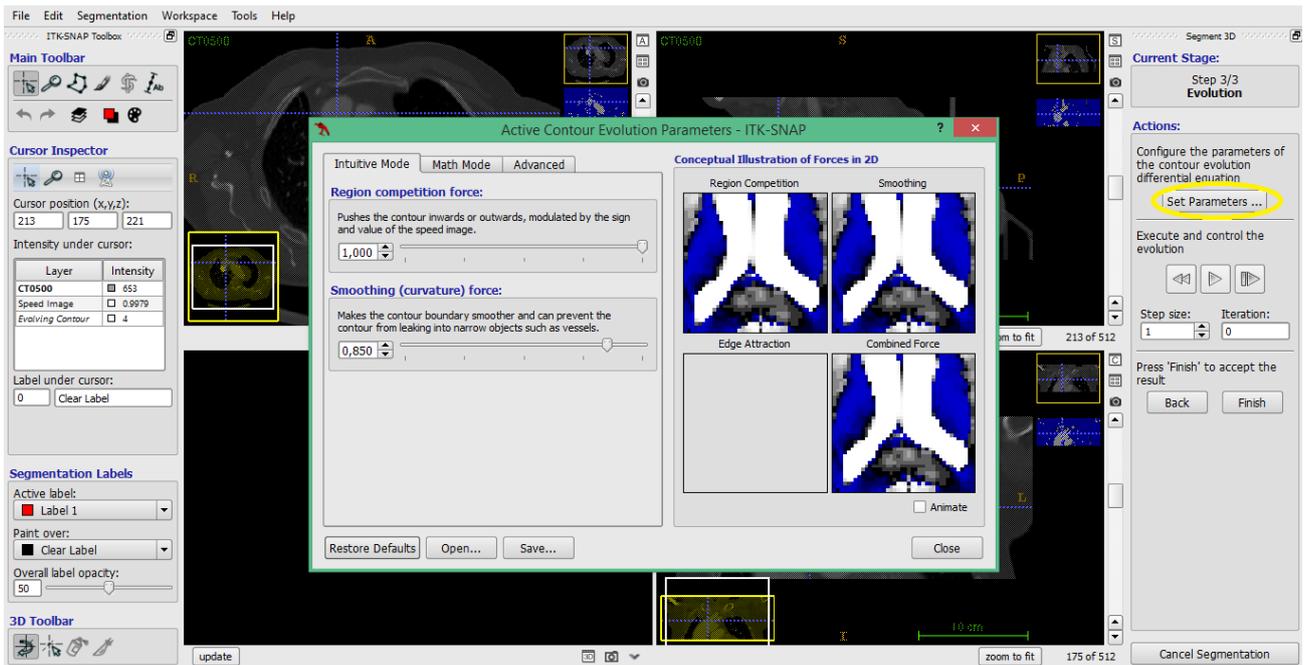


Figura 4.8: *Settaggio dei parametri*

Dopo aver impostato i vari parametri, si dà inizio alla segmentazione con il tasto "PLAY"; quando si vuole visualizzare la mesh 3D si interrompe la segmentazione e si clicca su *Update*, mentre per terminare la segmentazione si clicca su *Finish*.

Si ottiene in questo modo la segmentazione finale; nella prima figura (**Figura 4.8**) si vede la segmentazione illustrata passo a passo della prima parte di immagini.

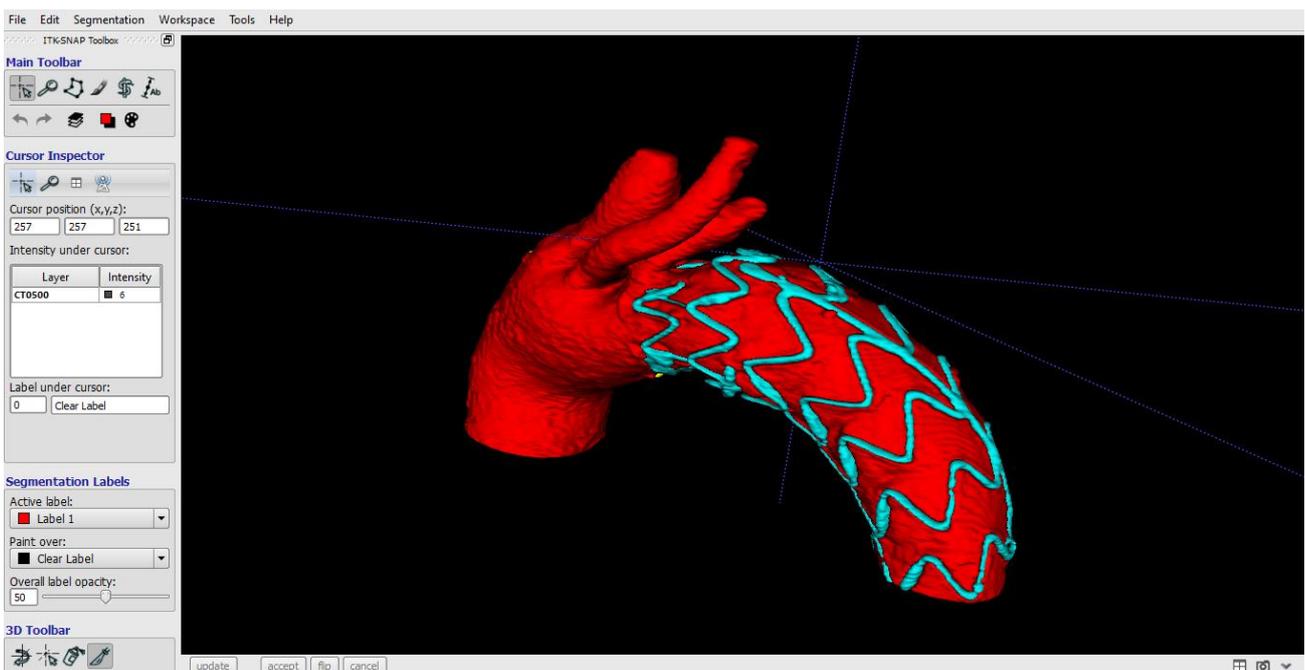


Figura 4.9: *prima parte della segmentazione; in rosso il lume, in azzurro lo stent e in giallo le calcificazioni*

4.4 DAL MODELLO VIRTUALE AL MODELLO FISICO: STAMPA 3D

Dopo aver effettuato la segmentazione attraverso il software ITK SNAP, bisogna effettuare una serie di passaggi per arrivare alla stampa vera e propria del modello 3D; di seguito vengono mostrati i passaggi avvalendomi sempre dell'esempio precedente.

Il primo passaggio è caricare su **Netfabb** (software grafico che verrà illustrato in maniera più approfondita nei capitoli successivi) gli stl precedentemente creati con ITK SNAP, per fare quello che viene comunemente chiamato, procedimento di *smoothing*.

Lo smoothing infatti permette di migliorare le imperfezioni create durante la segmentazione, e quindi di rendere la superficie più omogenea e adatta alla stampa.

È importante non selezionare i *checkbox* in basso a destra, in particolare *Prevent Shrinking*, in quanto è uno smoothing abbastanza aggressivo e avendo più parti da assemblare si rischia che non risultino più allineate. Infatti effettua una compensazione della riduzione dimensionale attuata dallo smoothing; il problema è che la compensazione è eccessiva: per questo è preferibile, quando necessario, compensare manualmente le dimensioni.

Netfabb permette anche di effettuare una valutazione della correttezza dell'stl ed un'eventuale correzione automatica degli errori presenti nel modello.

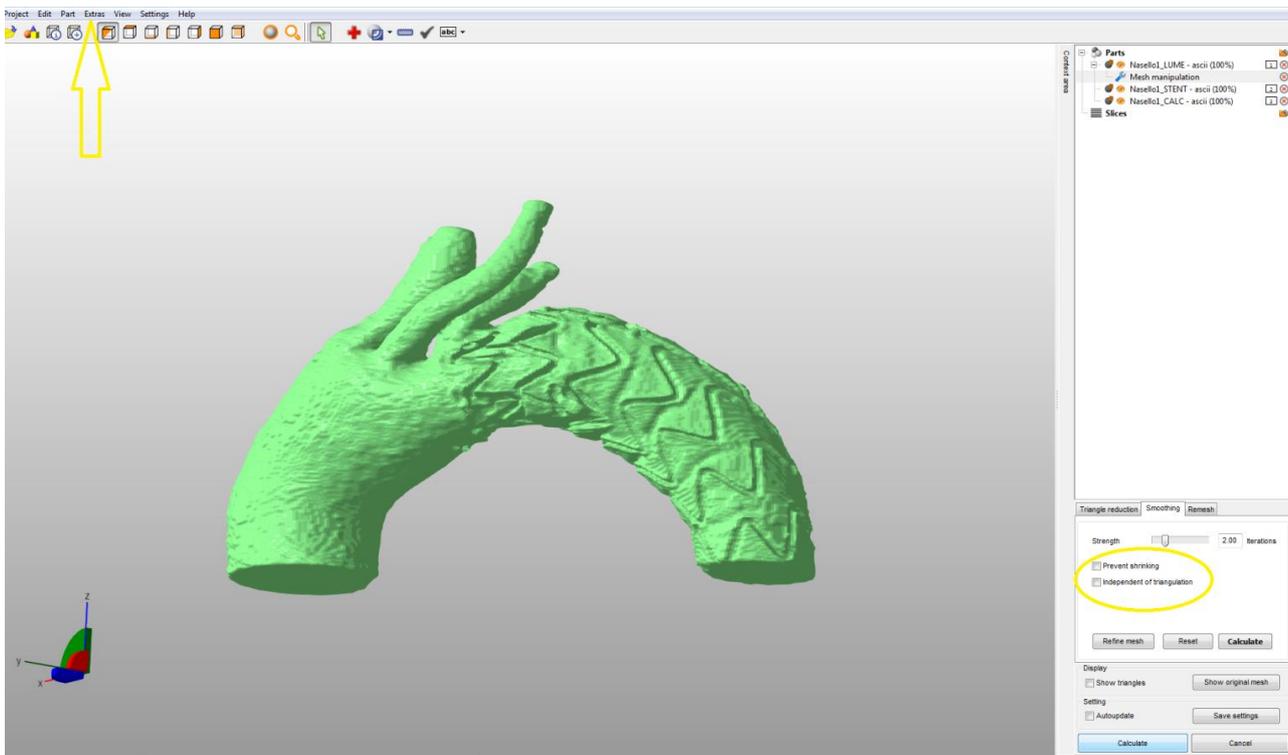


Figura 4.10: La freccia gialla indica dove si trova il comando di Mesh smoothing

Dopo aver effettuato lo smoothing è importante esportare in STL la parte modificata che verrà utilizzata per i successivi passaggi.

Il secondo passaggio viene effettuato con un altro software grafico chiamato **3D Edit** [71], e consiste nel colorare in maniera differente le varie parti che verranno stampate, in particolare in questo specifico caso, lo stent (in azzurro) e le calcificazioni (in giallo), come si vede dalla figura.

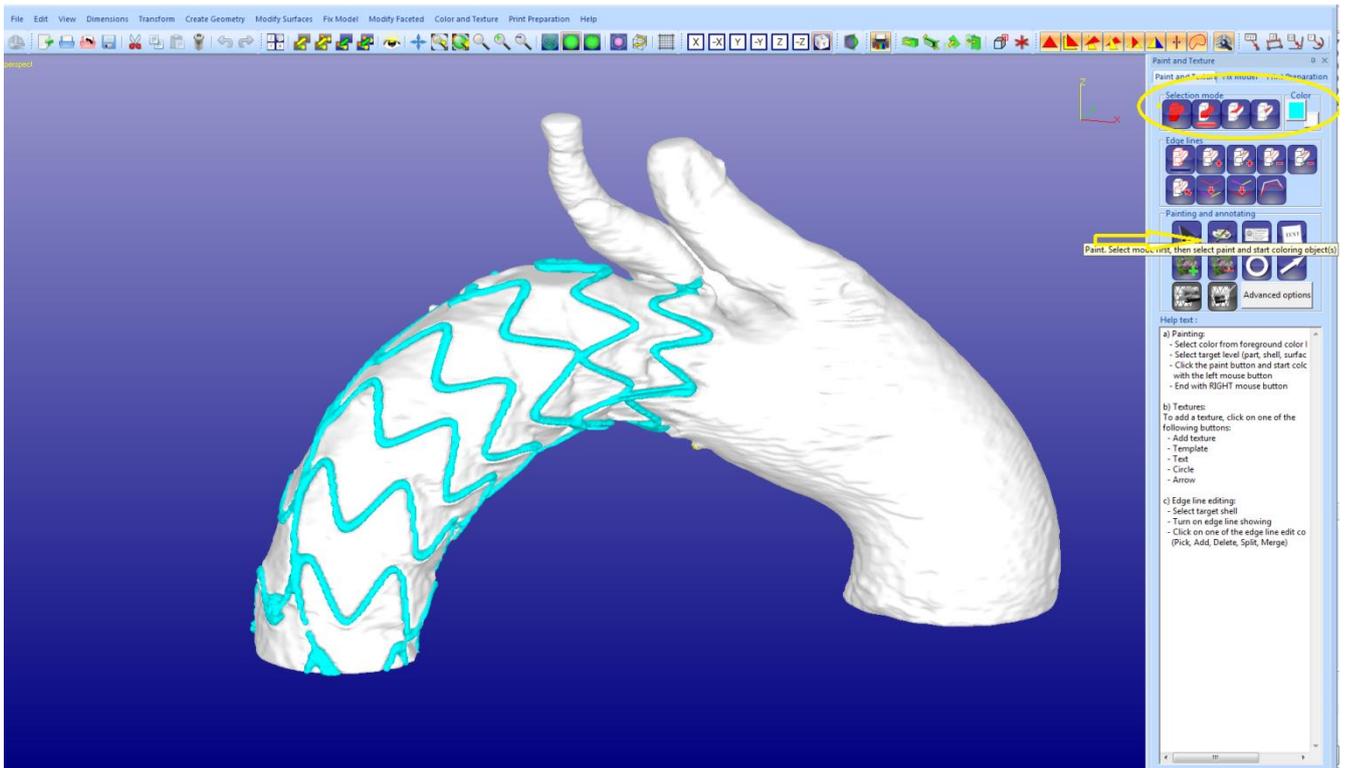


Figura 4.11: visualizzazione con 3D Edit del modello in cui vengono colorate in giallo le calcificazioni (poco visibili) e in azzurro lo stent.

È importante selezionare la *shell* di interesse, scegliere il colore e selezionando l'opzione segnalata nella figura dalla freccia gialla cliccare sulla parte di interesse per colorarla.

Un altro passaggio da effettuare in 3D Edit è creare un modello cavo (*Hollow*), questo sia per risparmiare la polvere di gesso (che ha un costo elevato) e sia per non appesantire il provino e renderlo quindi più soggetto a rotture.

Questo passaggio si effettua tramite il comando **Hollow**; bisogna settare il minimo spessore della parete, che in questo caso è stato scelto di 5 mm.

È importante non scendere oltre i 3 mm per non rendere troppo fragile la parete del modello.

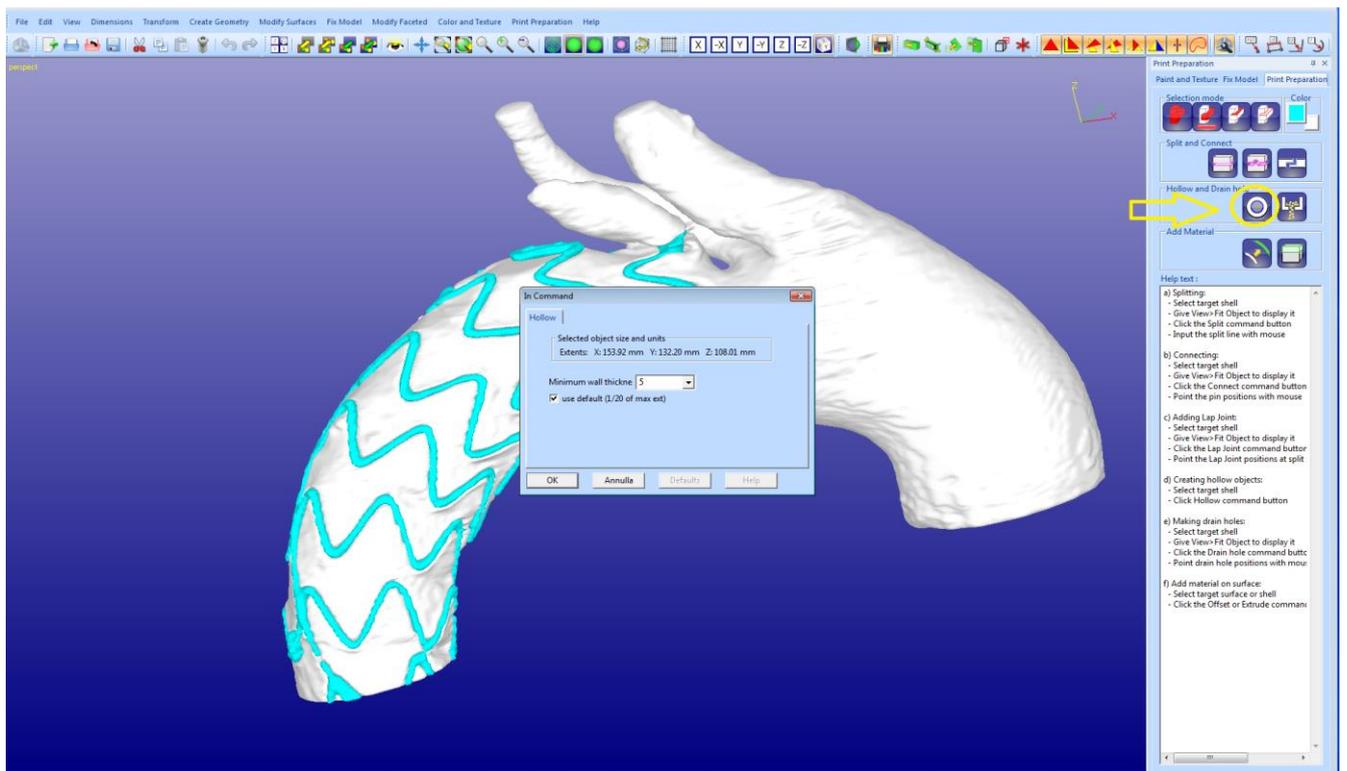


Figura 4.12: la freccia gialla e il cerchio indicano dove selezionare il comando Hollow

L'ultimo passaggio da effettuare in 3D edit è il **Drain**, ovvero creare dei "buchi" (in questo caso circolari) nelle due superfici del modello per fare in modo che una volta stampato possa essere svuotato dalla polvere interna creata dal passaggio precedente di svuotamento tramite l'Hollow. Bisogna specificare il diametro e la profondità del "buco" da effettuare (nel mio caso entrambe di 20 mm); è importante non andare a toccare le pareti del vaso con il cilindro virtuale che effettua il buco, per evitare che possa bucare anche quest'ultima.

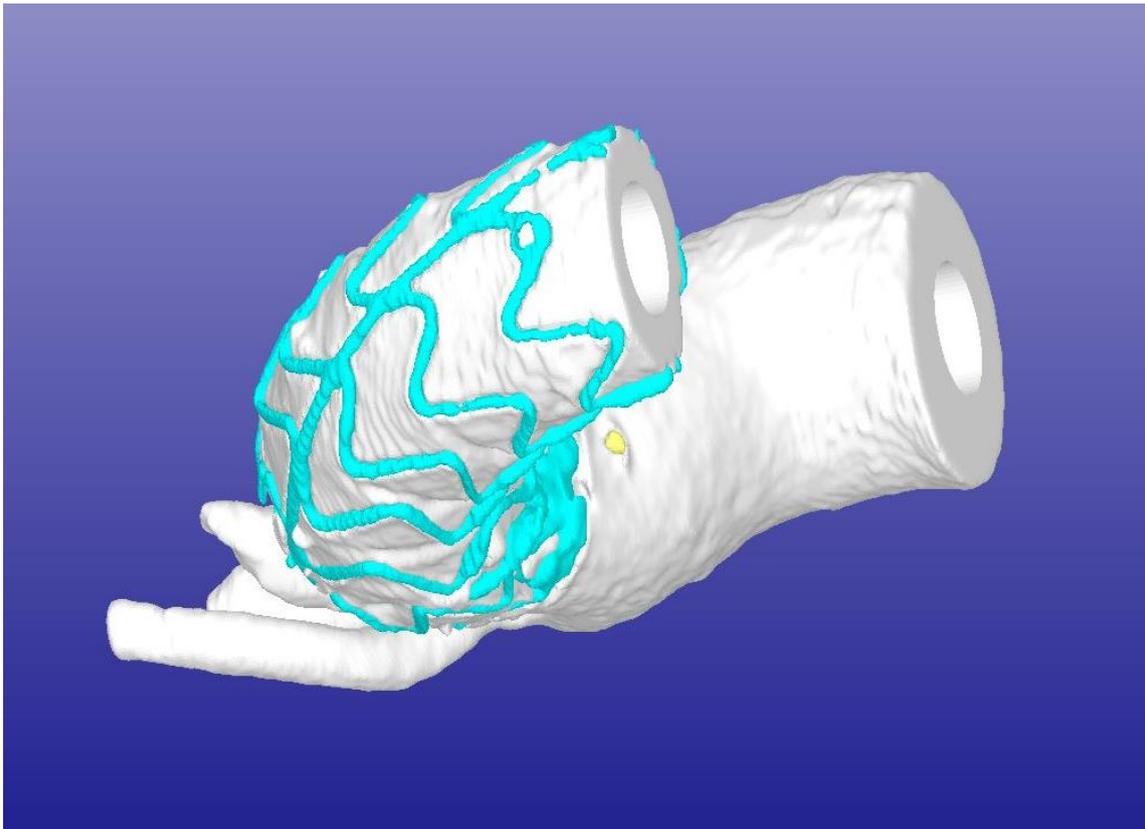


Figura 4.13: Visualizzazione dei buchi creati con il Drain

Il passaggio finale prima di lanciare la stampa è effettuato tramite il software **3D Print** [72], e consiste nel posizionamento sul piatto della stampante dei modelli creati.

È importante posizzarli in modo che non si tocchino e che quindi non vengano fusi insieme, ma nello stesso tempo non “sprecare spazio” e cercare di mettere più provini nella stessa stampata; come si vede dalla figura per esempio in questo caso vengono stampate entrambe le parti di aorta create in precedenza, che verranno assemblate a valle della stampa.

3D Print permette di avere 3 tipi di visualizzazione per poter posizionare in maniera ottimale i modelli, in particolare a sinistra ci sono due tipi di visualizzazioni, dall’alto (asse z) e da un lato (asse y), mentre nella finestra centrale si vede la visualizzazione 3D del piatto.

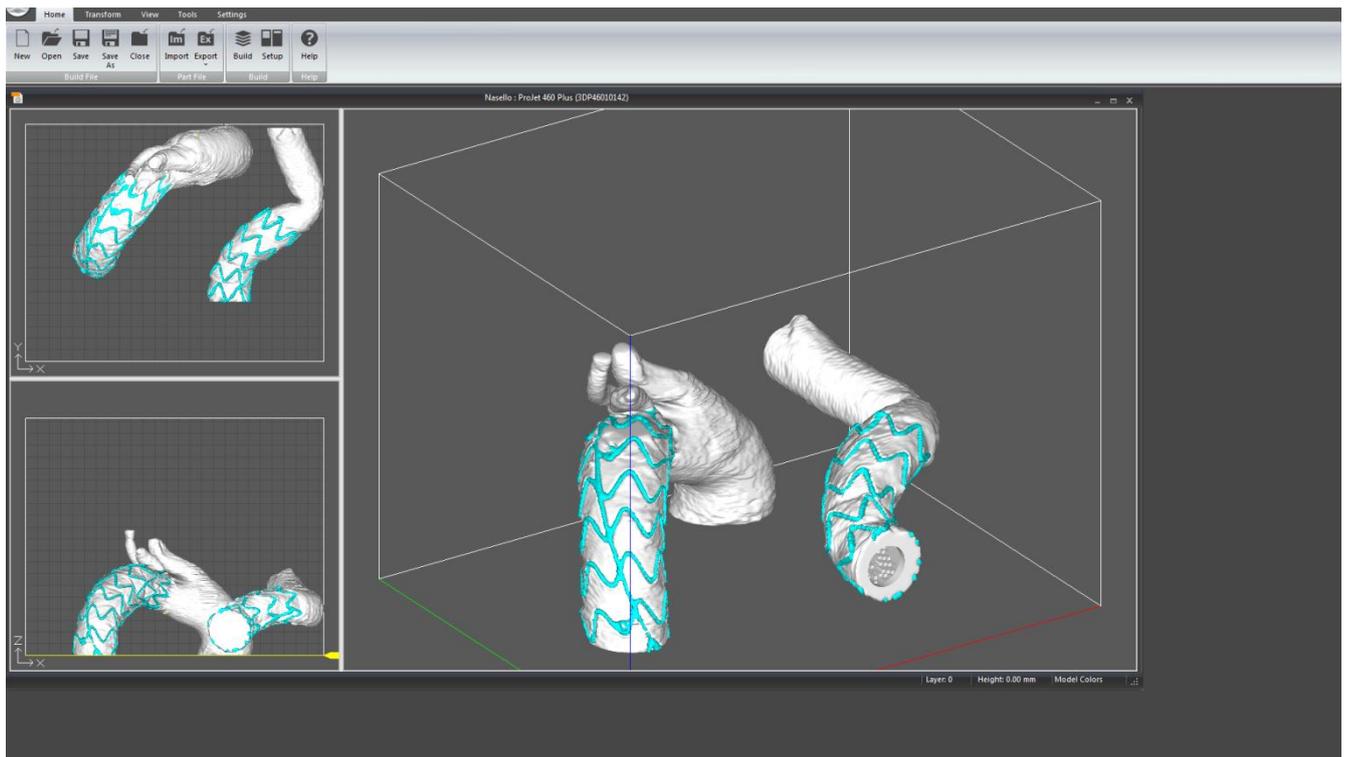


Figura 4.14: 3 tipi di visualizzazione del piatto di stampa

Una volta effettuati tutti questi passaggi, il modello è pronto per essere stampato; viene lanciata la stampa di cui il software fornisce una stima della durata e dei consumi di polvere, colore e collante; la stampante utilizzata è la **3D SYSTEMS ProJet 460 Plus**; una stampante professionale di tipologia *Binder Jetting*, a colori, che stampa in polvere di gesso.

Ci sono volute circa 8 ore per la stampa e un costo complessivo per i materiali utilizzati di circa 100 euro.

Oltre al caso illustrato precedentemente, sono stati presi in considerazione diversi esempi.

Sono stati considerati sia ricostruzioni 3D dell'aorta di pazienti prima dell'intervento chirurgico, sia ricostruzioni dopo l'operazione; infatti se nel primo caso il modello 3D serve ad aiutare il chirurgo ad esplorare l'anatomia del paziente a 360 gradi e a pianificare in maniera più precisa l'intervento, nel secondo caso servono a vedere se l'intervento è andato a buon fine.

Gli esempi verranno descritti e visualizzati nel capitolo dei risultati.

CAPITOLO 5-MODELLI 3D PER IL TRAINING CHIRURGICO

5.1 USO CLINICO

Precedentemente si è parlato dell'utilizzo di modelli 3D dell'aorta per quanto riguarda la stampa in gesso, ora questa trattazione si concentrerà sull'utilizzo di modelli 3D per la simulazione delle caratteristiche dell'aorta utilizzando le tecniche di *dipping e molding*; quest'ultimi hanno il vantaggio di dare non solo per una rappresentazione visiva dell'aorta, ma anche di simulare le sue caratteristiche meccaniche.

Se infatti i vantaggi dell'utilizzo di modelli in gesso sono innumerevoli e già descritti nel capitolo 4 questi modelli oltre a permettere una programmazione chirurgica migliore e semplificata, fanno sì che i chirurghi effettuino il cosiddetto **training**.

Il training è tradotto come *allenamento*; ovvero la pratica dei chirurghi su modelli che simulano le caratteristiche anatomiche che andranno ad operare.

Questo aiuto alla pratica chirurgica è molto importante sia per i giovani e meno esperti chirurghi, sia per quelli più esperti che vogliono sperimentare nuove tecniche.

In questa trattazione ci concentreremo inizialmente su alcune geometrie semplificate su cui verrà effettuato il *dipping*, ovvero l'immersione ripetuta del provino di cui vogliamo simulare la forma in un contenitore al cui interno c'è il materiale d'interesse, con il lattice (**Latex dell'azienda Prochima**); e il *molding*, ovvero la colatura del materiale d'interesse all'interno di uno stampo che simula la forma che vogliamo ricreare, con la gomma siliconica (**Platsil Gel 00 e Sylgard 184**) e su cui verranno effettuati dei test per verificare le caratteristiche meccaniche del modello.

Un modello 3D creato utilizzando il *dipping o molding* nasce a partire da stampi che vengono disegnati con software grafici e successivamente stampati con la stampante 3D; e che verranno nel primo caso (*dipping*) immersi ripetutamente nel materiale d'interesse, e nel secondo caso (*molding*) usati per la colatura del materiale scelto per l'esperimento.

In secondo luogo, ed in particolare nel capitolo successivo; verrà invece analizzato un modello patient-specific per il *molding*.

In questo caso si partirà dall'immagine tac del paziente e successivamente, attraverso i passaggi già descritti precedentemente, si arriverà alla stampa del modello vero e proprio che in questo caso farà da stampo per la colatura dei materiali scelti per il test.

5.2 TEST SULLA GEOMETRIA SEMPLIFICATA

Com'è stato detto precedentemente per prima cosa vengono effettuati dei test su una geometria semplificata per verificare, attraverso una prova distruttiva, la qualità dello spessore della parete ottenuta con i due tipi di tecniche e materiali.

La geometria semplificata di cui faremo uso è *un'arteria carotidea stilizzata* che è già stata utilizzata per altri test precedenti a questo studio; in particolare per il **dipping** verrà utilizzata solo l'anima interna, per il **molding** invece verrà usata sia l'anima interna che quella esterna del modello.

Il modello è stato realizzato tramite un software grafico CAD (SolidWorks – Dassault Systemes) e stampato attraverso una stampante 3D in gesso (Projet 460 Plus – 3D Systems); di seguito vengono mostrate le immagini 3D dei modelli per lo stampo che vengono utilizzati.

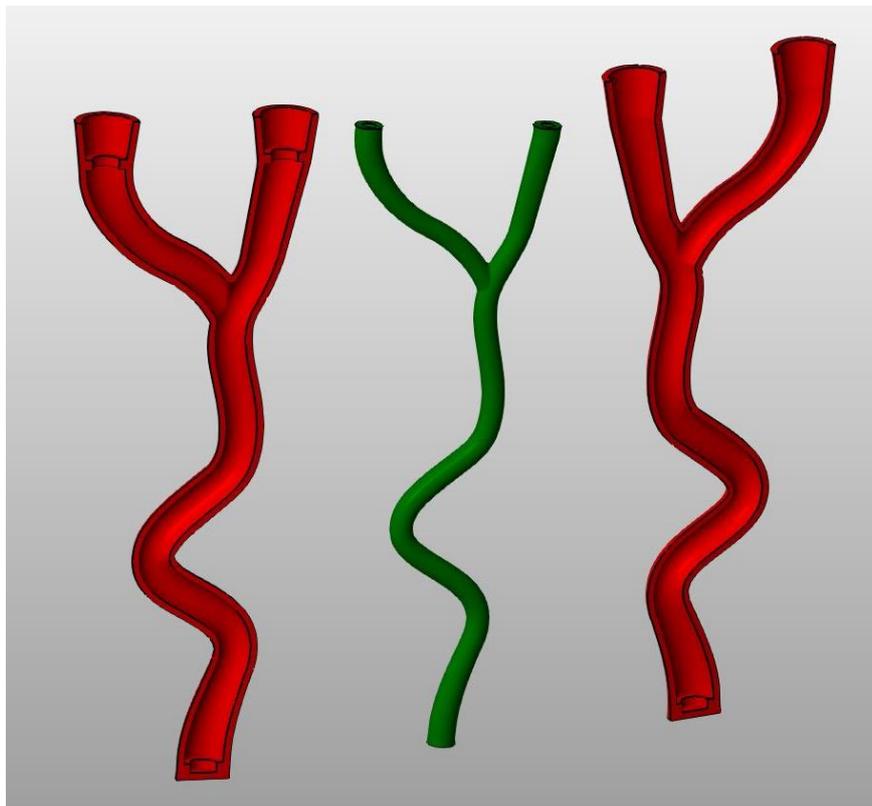


Figura 5.1: in rosso le anime esterne, in verde l'anima interna

Per la prova in cui viene sperimentata la tecnica di dipping verrà utilizzato il lattice, ovvero il **latex dell'azienda Prochima**.

Questo tipo di lattice, com'è già stato detto nel capitolo inerente alle caratteristiche dei materiali, ha caratteristiche che lo rendono ideale per esercizi di sutura; nonostante ciò non reticola tramite additivi, ma ha bisogno dell'ossigeno, per questo motivo per il lattice siamo limitati ad utilizzare solamente la tecnica di dipping e non il molding che permette di controllare in maniera più precisa lo spessore delle pareti del vaso.

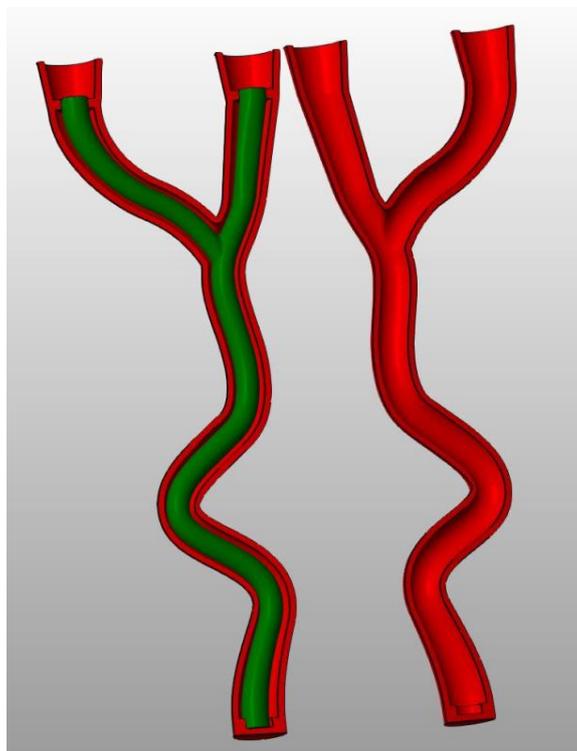


Figura 5.2: struttura esterna e anima interna che verranno utilizzati per il molding

Per il molding viene invece utilizzata la gomma siliconica, in particolare il **Platsil Gel 00**, che ha mostrato avere le caratteristiche ideali per questo tipo di utilizzo; in questo caso non si hanno problemi per questa tecnica in quanto questo materiale reticola per addizione di un componente specifico e quindi non necessita dell'ossigeno, per questo motivo si usa uno stampo in 3 parti simmetrico ed apribile.

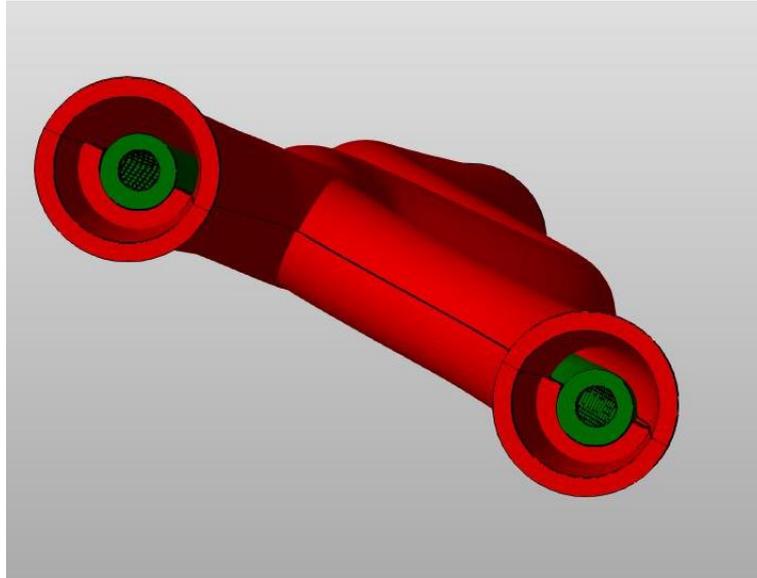


Figura 5.3: altra visualizzazione della struttura che verrà utilizzata per il molding

Di seguito verranno descritti in maniera più dettagliata i due tipi di esperimenti.

5.3 DESCRIZIONE ESPERIMENTI

Per prima cosa sono state stampate le geometrie semplificate che serviranno per l'esperimento; anche in questo caso è stata utilizzata la stampante a polvere di gesso **3D SYSTEMS ProJet 460 Plus**; una volta terminata la stampa sono state effettuate le procedure standard di "pulizia" che permettono di eliminare la polvere di gesso superflua dal provino (come viene mostrato nelle figure) e si arriva ad avere i 4 stampi pronti per essere utilizzati nell'esperimento.



Figura 5.4: letto di polvere creato dalla stampante 3D, al di sotto del quale sono presenti i provini stampati



Figura 5.5: visualizzazione di come viene aspirata la polvere per riuscire a togliere i provini dalla stampante



Figura 5.6: una volta estratti i provini vengono puliti con una sorta di mini compressore

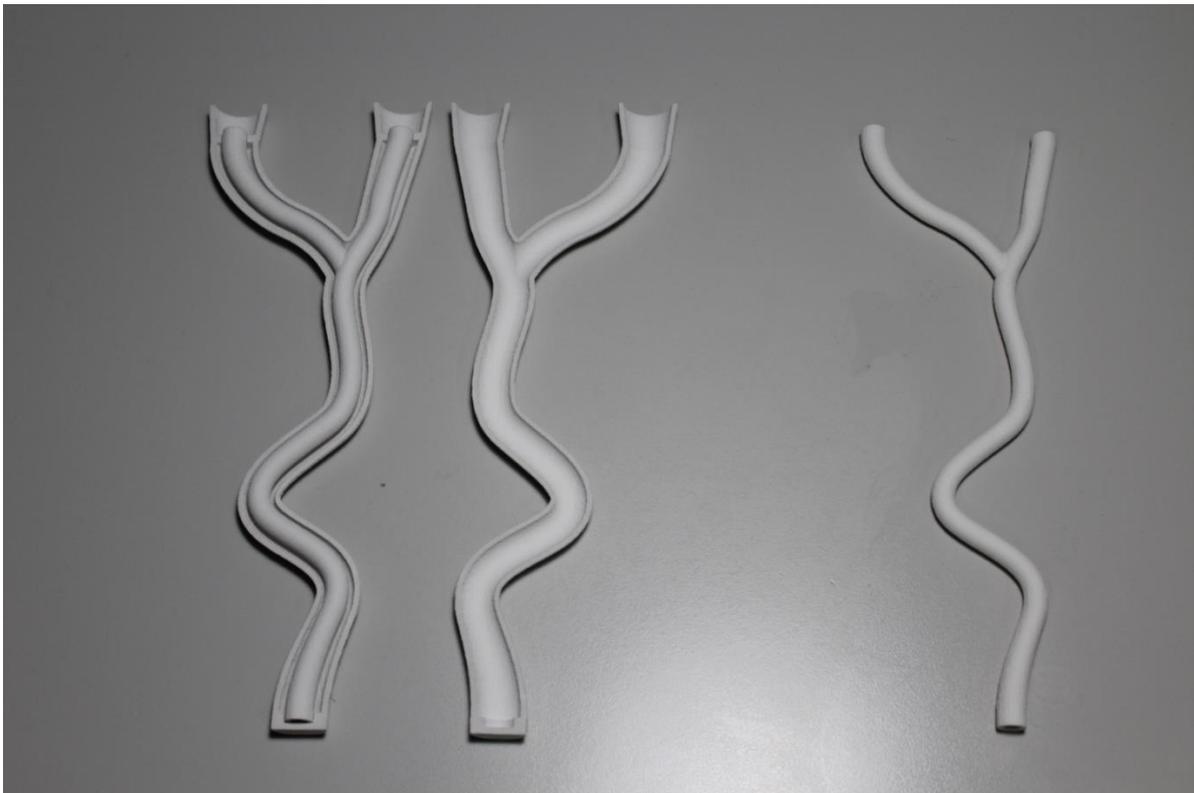


Figura 5.7: a sinistra le due stampe che verranno utilizzate per il molding, a destra l'anima interna per il dipping

5.3.1 Tecnica di Dipping

Sono state realizzate delle prove sperimentali per testare le qualità del materiale e per studiarne al meglio le caratteristiche per utilizzarlo successivamente con la geometria semplificata descritta.

Per queste prove è stato utilizzato un cilindretto cavo di diametro 2 cm, quest'ultimo viene immerso ripetutamente in un becher in cui è stato versato il lattice in piccole quantità.



Figura 5.8: provino utilizzato per effettuare i test preliminari, questo è il risultato dopo 3 immersioni

Per la prima prova sono state effettuate 3 “immersioni”; il tempo necessario perché il materiale asciugasse è stato via via crescente, se infatti sono bastati 2 minuti dopo la prima immersione, ce ne sono voluti 5 dopo la seconda e una decina per la terza e definitiva.

Il materiale una volta asciugato è stato tolto dal provino, lavato e tagliato per effettuare la misurazione dello spessore della parete; lo spessore non appare completamente uniforme ma varia tra 0.4 e 0.6 mm, il materiale però dimostra avere buone qualità elastiche.



Figura 5.9: lattice estratto dal provino, deve essere lavato per togliere la polvere di gesso superflua e tagliato per effettuare il test

Successivamente si è deciso di ripetere l'esperimento con il cilindretto, ricoprendolo con cera distaccante; questo perché nel precedente esperimento si sono avute difficoltà a staccare il lattice dal provino e inoltre il lattice è rimasto coperto di polvere di gesso.

Il secondo esperimento è stato condotto con le stesse procedure del primo, si è notato che i tempi di asciugatura risultano triplicati, ma non cambiano tra una immersione e l'altra (circa mezz'ora per immersione).



Figura 5.10: *lattice estratto dal provino ricoperto con cera distaccante*

Il risultato è stato abbastanza soddisfacente, si è riusciti a togliere il materiale dal provino con facilità e inoltre le misurazioni mostrano uno spessore della parete diminuito, 0.3-0.4 mm; probabilmente dovuto al fatto che è stata eliminata la polvere di gesso dal materiale.

L'omogeneità del materiale è però messa a rischio, soprattutto perché nelle prime passate la cera non permetteva la completa adesione del materiale al provino.

Si è deciso per questo motivo di effettuare un terzo esperimento, utilizzando anziché la cera distaccante, una colla infiltrante per il post trattamento dei pezzi; questa soluzione può rappresentare un buon compromesso tra le due scelte precedenti.



Figura 5.11: frammento di lattice pulito e tagliato per effettuare le misurazioni dello spessore

I risultati mostrano quanto si era previsto, la colla unisce il vantaggio di riuscire a staccare facilmente il materiale dal provino e il fatto di avere omogeneità nelle varie “immersioni”. Per questo è stato deciso di utilizzare la colla per ricoprire la geometria semplificata su cui andremo ad effettuare i test veri e propri.

Per prima cosa viene allestito un campo sperimentale che permetta la riuscita ottimale dell’esperimento; in particolare viene creato un particolare supporto che permetta al provino di asciugare tra una “immersione” e l’altra e una vaschetta per permettere l’immersione del provino nel lattice.

Una volta preparato il campo sperimentale si procede con il lavoro vero e proprio; in questo caso, viene utilizzata l’anima interna della geometria semplificata.

Per prima cosa, il provino viene ricoperto di colla infiltrante, in quanto dalle prove sperimentali precedenti risultava essere il compromesso migliore per avere una buona omogeneità del materiale e per far sì che quest’ultimo si stacchi facilmente dal provino.

Una volta che la geometria semplificata è stata ricoperta di colla e lasciata asciugare, la vaschetta che è stata allestita per l’esperimento viene riempita di lattice; e il provino viene immerso al suo interno e successivamente appeso al supporto per asciugare.



Figura 5.12: provino appeso al supporto, prima da un'estremità e poi dall'altra per fare in modo che il lattice sia il più uniforme possibile

Questo processo viene ripetuto 5 volte, in quanto lo spessore dei provini fatti precedentemente con 3 immersioni risultava leggermente minore di quello che volevamo ottenere.

Una volta eseguita la quinta e ultima "immersione" il provino viene fatto asciugare completamente per riuscire poi ad estrarre il materiale perfettamente asciutto dal provino.



Figura 5.13: visualizzazione della geometria semplificata immersa 5 volte nel lattice prima della rimozione dell'anima interna.



Figura 5.14: zoom sul provino per visualizzare maggiormente la consistenza del lattice asciutto



Figura 5.15: modello in lattice della geometria semplificata

5.3.2 Tecnica di Molding

Il secondo test da effettuare sulla geometria semplificata è fatto utilizzando la tecnica di molding e come materiale una particolare gomma siliconica (**Platsil gel 00 dell'azienda Prochima**).

Precedentemente è stato esposto il passaggio di stampa che permette di arrivare alle forme in gesso da utilizzare per il molding, di seguito vengono mostrate le immagini più dettagliate di questi stampi.

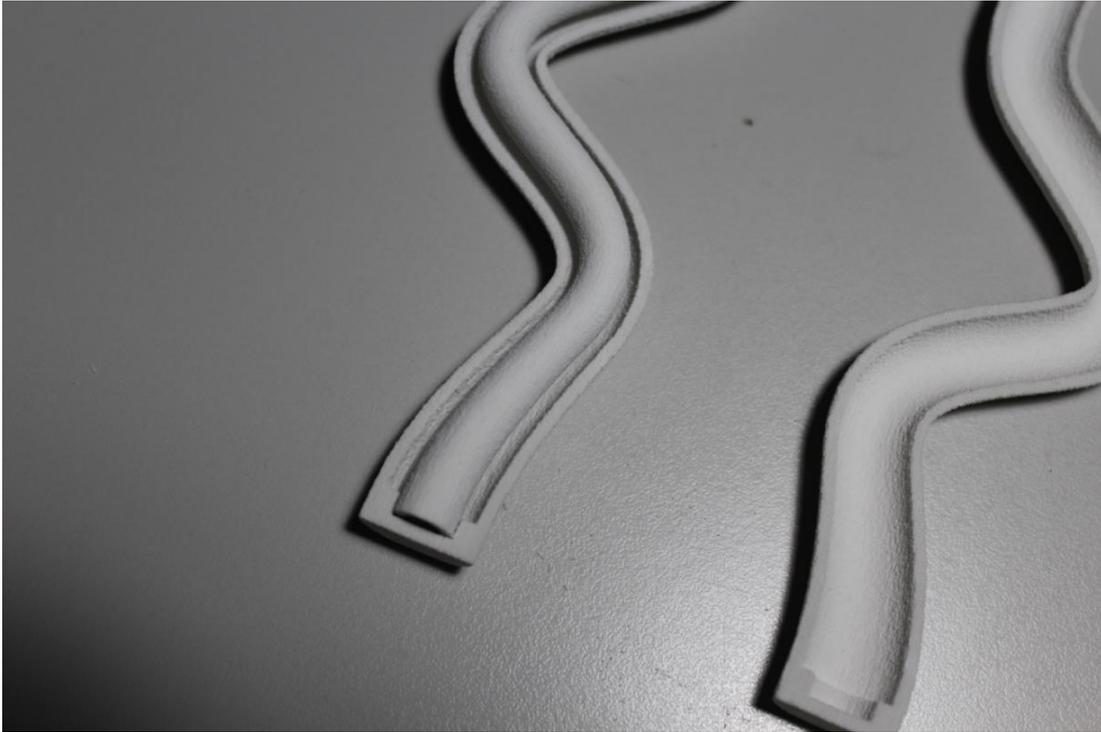


Figura 5.16: visualizzazione dei particolari dello stampo che ci servirà per il molding

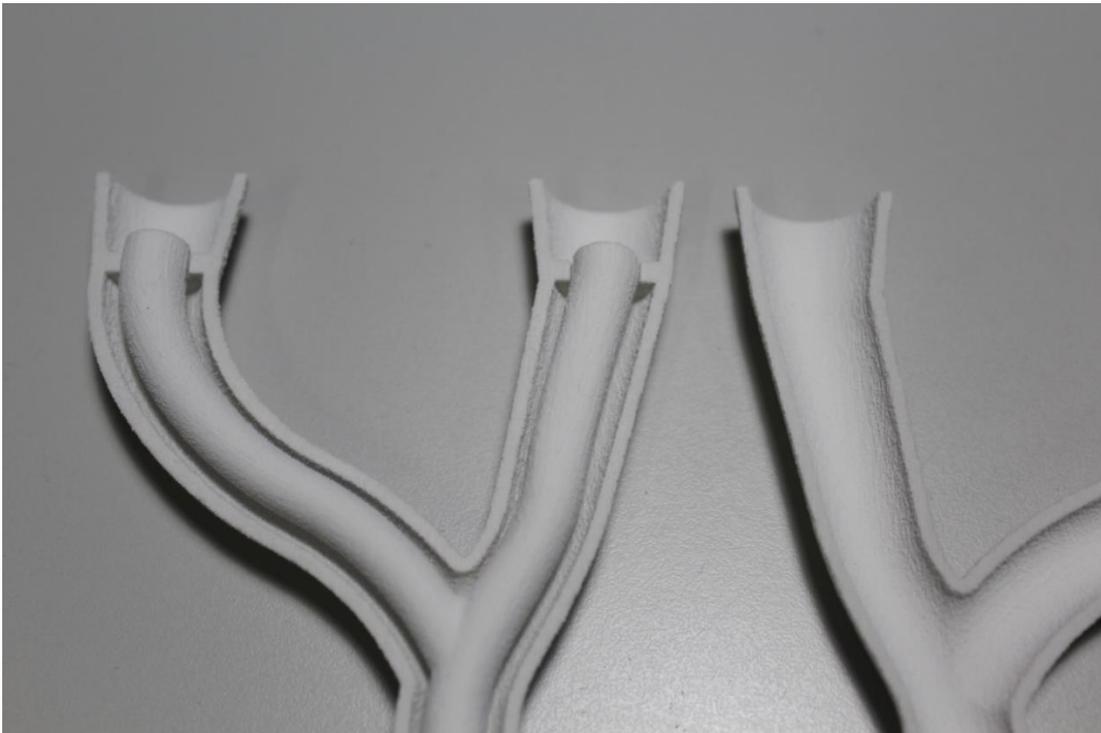


Figura 5.17: visualizzazione di altri particolari dello stampo che ci servirà per il molding

Per preparare lo stampo è stato necessario prima ricoprire il gesso con cera distaccante, in quanto nelle linee guida del materiale era chiaramente indicato di evitare il contatto con particolari

sostanze che rischiano di inibire la catalisi, in particolare la colla vinilica che viene solitamente utilizzata per incollare strutture in gesso; inoltre è consigliato applicare la cera distaccante su tutto lo stampo per evitare la penetrazione della gomma siliconica nei pori del modello in gesso.

Vengono quindi applicati due strati di cera distaccante in tutti i 3 frammenti che compongono il modello per il molding, inoltre viene utilizzata la cera per chiudere il modello, che viene successivamente sigillato maggiormente con uno strato di colla vinilica che in questo modo non verrà assolutamente a contatto con il materiale.

Una volta che i 3 frammenti sono stati ricoperti con la cera distaccante e incollati vengono lasciati asciugare e lo stampo è pronto per essere utilizzato per il molding.

Bisogna preparare il campo sperimentale in maniera ottimale, in quanto il materiale ha un tempo di lavorazione di soli 6 minuti; per prima cosa è necessario miscelare i due componenti A e B in rapporto 1:1.

Quando sono state miscelate le componenti ci si è subito resi conto che il materiale era troppo denso e che quindi la colatura all'interno dello stampo era impraticabile; per questo motivo si è deciso di cambiare strategia: utilizzare questa tecnica per la colatura di un altro tipo di silicone, il **Sylgard**, già utilizzato in precedenza per altri esperimenti; e invece utilizzare lo stampo aperto per "spalmare" il **Platsil Gel 00** al suo interno e poi chiuderlo successivamente.

Per quanto riguarda la prima delle due opzioni, il procedimento di preparazione del provino è simile a quello descritto precedentemente, l'unica differenza riguarda il fatto che il Sylgard non ha problemi di reticolazione con la colla vinilica, che quindi può essere utilizzata per incollare i due stampi e chiudere il provino.

Il Sylgard presenta alcune differenze sostanziali per quanto riguarda la reticolazione del materiale: la prima è che le due componenti non sono da miscelare in rapporto 1:1 ma 10:1, inoltre i tempi di reticolazione sono molto dilatati rispetto al Platsil Gel 00.

L'ultima caratteristica, fa sì che una volta miscelate le componenti, possano essere messe nella camera del vuoto per iniziare ad eliminare la grossa parte di bolle che si creano durante la miscelazione delle componenti.

Lo scopo delle prime prove, effettuate con il Sylgard, è capire se è possibile utilizzare il provino senza dover fare un "bagno" nella colla infiltrante; questo perché la colla, sebbene sia molto utile per evitare che il materiale penetri all'interno del gesso, scalda molto il provino e lo deforma in maniera consistente.

Trattando geometrie molto piccole, la deformazione potrebbe inficiare i risultati della prova.



Figura 5.18: provino dopo la colatura del Sylgard, a sinistra visualizzazione intera su un supporto che gli permette di stare in verticale, a destra visualizzazione dall'alto delle estremità dove è stato colato il materiale

Una volta eliminate le bolle, il materiale viene colato all'interno dello stampo; una volta terminato il processo il provino viene reintrodotta nella camera del vuoto per eliminare le bolle superflue; e successivamente fatto riposare per circa 48 ore per far sì che la reticolazione vada a buon fine senza problemi.

Dopo averlo fatto riposare, abbiamo provato ad estrarre il materiale dal provino; in alcuni punti appariva di una buona consistenza e facilmente estraibile dal gesso, in altri invece non è stato possibile estrarre il materiale perché incollato al gesso e in altri ancora il materiale era penetrato all'interno del gesso stesso.

Ci si è quindi resi conto che la porosità del gesso, nonostante fosse stato ricoperto di cera distaccante, faceva sì che il processo di reticolazione non avvenisse in modo uniforme; infatti il reticolante, essendo più liquido dell'altra componente del silicone, è penetrato nei pori del gesso.



Figura 5.19: visualizzazione del risultato ottenuto, come si può vedere il provino in alcuni punti è stato estratto in maniera ottima, in altri il gesso ha assorbito il reticolante, in altri il materiale è penetrato all'interno del gesso

Per questo motivo si è deciso di accelerare il processo di reticolazione e ripetere quindi l'esperimento con il Sylgrad nello stesso identico modo in cui era stato condotto in precedenza, ma mettendolo a riposare in un forno a 150 °C in modo da farlo reticolare in circa mezz'ora e non dare il tempo al reticolante di penetrare nei pori del gesso.

Anche in questo caso si sono avuti problemi per l'infiltrazione del materiale nel gesso; per questo motivo si rende necessario fare il "bagno" di colla al provino in gesso prima di effettuare il molding, in modo da rendere meno poroso il materiale e far sì che il silicone non penetri nei pori del gesso.

Com'è già stato detto in precedenza, utilizzando la colla infiltrante si potrebbero presentare problemi di deformazione del provino; trattandosi di geometrie molto piccole e con spessori dell'ordine dei millimetri, questo potrebbe inficiare i risultati dell'esperimento. La fattibilità dell'utilizzo del silicone Sylgard 184 per il molding con stampi realizzati in gesso ed infiltrati con colla è già stata verificata in lavori precedenti condotti in laboratorio.

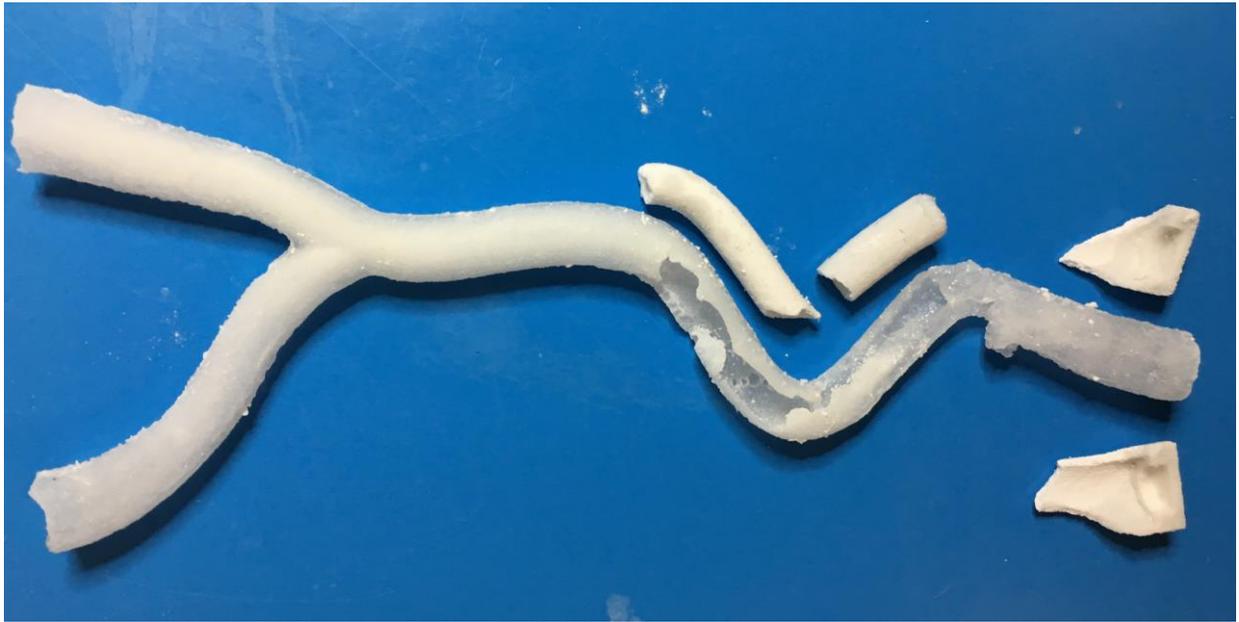


Figura 5.20: Risultato simile a quello precedente, i frammenti di gesso a lato del provino mostrano come il materiale sia infiltrato all'interno dei pori del gesso

Per quanto riguarda la seconda opzione, una volta che si hanno a disposizione i 3 pezzi stampati, si spalma il materiale all'interno delle due anime esterne, l'anima viene incorporata in una delle due e successivamente la seconda viene chiusa rapidamente sulla prima.



Figura 5.21: materiale spalmato all'interno degli stampi



Figura 5.22: dopo aver spalmato il materiale sugli stampi esterni, posiziono l'anima interna (a sinistra);
stampo chiuso (a destra)

Una volta assemblato lo stampo, viene fatto asciugare per qualche ora, e successivamente il materiale viene estratto dalla forma.



Figura 5.23: provino in Plastigel 00

Il risultato appare ottimo, le caratteristiche del Platsil Gel 00 sembrano simulare in maniera ottimale le caratteristiche delle strutture vascolari; il feedback che avremo con il chirurgo vascolare andrà a stabilire quali dei materiali utilizzati in questa sede risultano essere migliori per essere utilizzati dai chirurghi per il training, in particolare per prove di sutura.

CAPITOLO 6-GENERAZIONE DI UNO STAMPO PATIENT-SPECIFIC

Dopo aver effettuato i test con una geometria semplificata si passa all'analisi del **modello patient-specific**; in cui le caratteristiche anatomiche del paziente sono ricavate da immagini TAC e simulate in maniera precisa dal modello che andremo a creare.

Si arriva al modello 3D finale tramite una serie di passaggi che sono già stati descritti nel capitolo precedente (CAPITOLO 3); si passa dall'immagine tac in formato DICOM, alla segmentazione tramite il software ITK SNAP, che porta ad avere immagini in formato STL che vengono ulteriormente processate prima di arrivare alla stampa vera e propria.

Se però nel caso di modelli in gesso, che servivano per la visualizzazione del distretto anatomico d'interesse, dall'immagine in formato STL bastavano pochi passaggi per arrivare alla stampa vera e propria; in questo caso sono stati necessari passaggi intermedi per creare un modello adatto per effettuare il molding, e quindi poi avere un modello capace di simulare le caratteristiche meccaniche dell'aorta.

Per effettuare il molding è infatti necessario creare un modello con caratteristiche ideali per il processo di "colatura"; è stato infatti necessario utilizzare un ulteriore software grafico per modificare il modello 3D ricavato dalla segmentazione e renderlo adatto a questa procedura.

Per la descrizione dei passaggi che permettono di arrivare al modello finale, anche in questo caso (come nel capitolo 3) ho deciso di avvalermi di un esempio; ovvero il caso pre operatorio del Paziente 1 già trattato nel capitolo 3, l'intervento riguardava il posizionamento di uno stent.

In particolare è stata utilizzata come punto di partenza per la realizzazione del modello l'immagine STL ricavata dalla segmentazione del vero lume (solo parte in rosso della **Figura 6.1**) della prima parte delle immagini TAC (immagini 1-499), come si vede dalla figura successiva.

I passaggi per arrivare all'immagine STL (**Figura 6.2**) dalle immagini TAC attraverso il software di segmentazione ITK-SNAP sono già stati descritti nei capitoli precedenti (Capitolo 4).

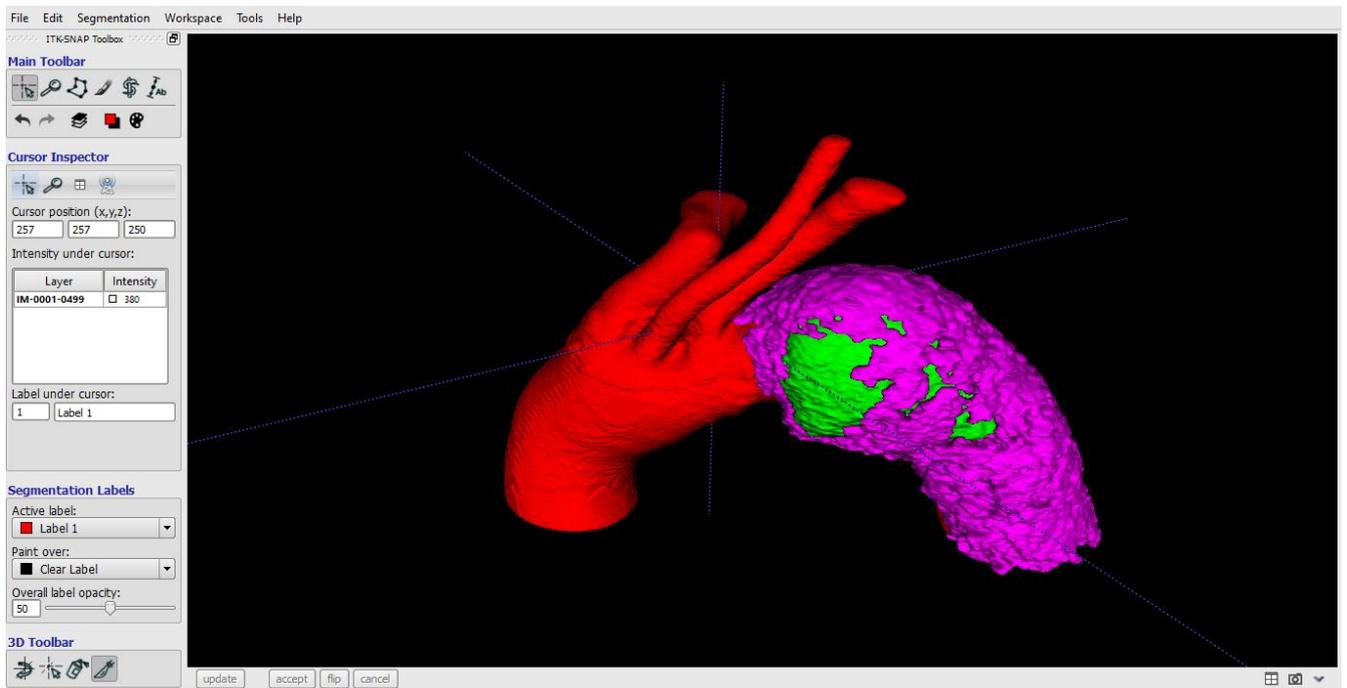


Figura 6.1: Segmentazione della prima parte delle immagini tac di Paz1 con ITK SNAP, in questo caso ci interessa solo il vero lume (parte rossa)

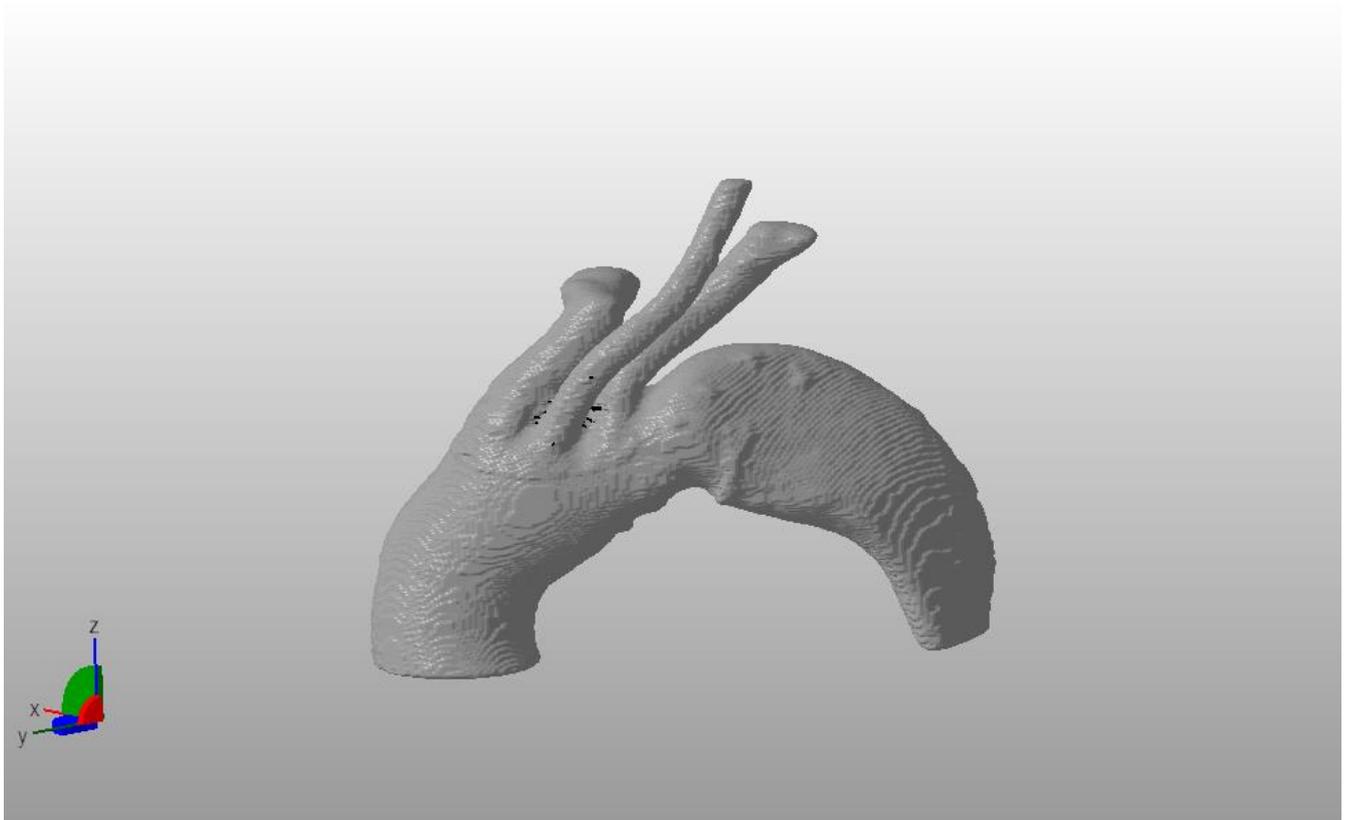


Figura 6.2: Immagine STL del vero lume (in Netfabb), da cui si parte per la creazione dello stampo

Di seguito verranno descritti una serie di passaggi che sono stati fatti con un software grafico specializzato e che porteranno dall'immagine STL, allo stampo 3D desiderato.

PRIMO PASSO:

Il primo passo da effettuare per creare lo stampo è avere un **Corpo interno** e una **Scocca esterna**; è infatti necessario avere uno spazio vuoto all'interno del modello per permettere la "colatura" del materiale durante la fase di molding.

Sulla base dell'esperienza pregressa con l'utilizzo di diversi materiali di stampa per la colatura del silicone Sylgard 184 e di diverse prove preliminari, si è deciso di mantenere come spessore del vuoto tra le due pareti del corpo interno e della scocca esterna di 2.5 mm, che sarà poi lo spessore corrispondente alla parete del vaso che verrà creato attraverso questo stampo.

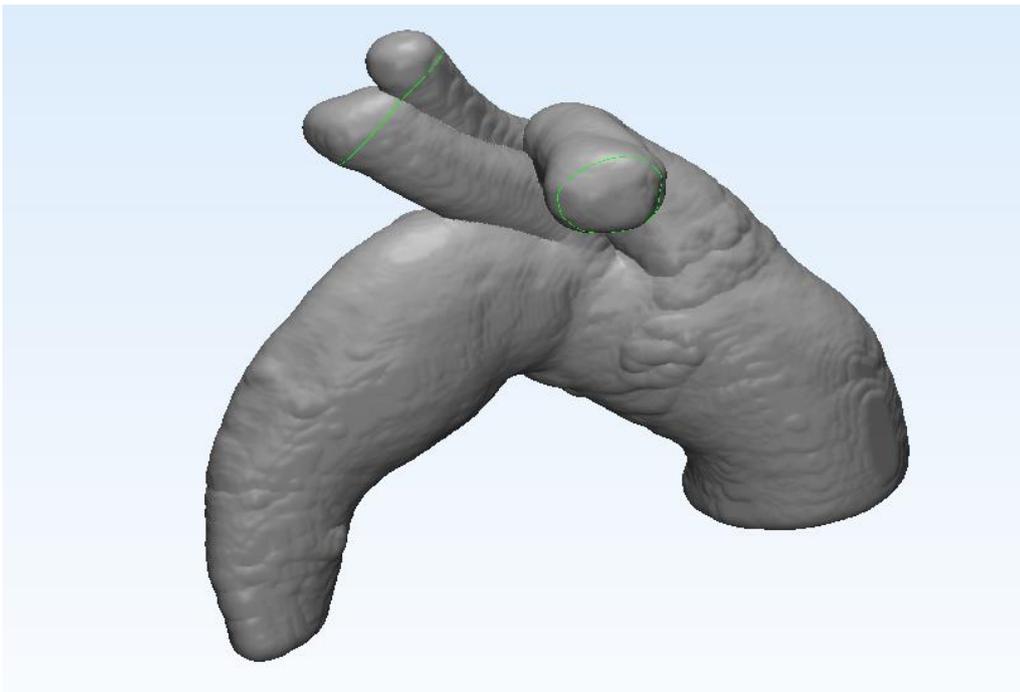


Figura 6.3: immagine della scocca esterna (il corpo interno non si vede) con le sezioni di taglio in corrispondenza degli archetti che serviranno per il passo successivo

SECONDO PASSO:

Il passo successivo sarà tagliare le estremità degli archi aortici per colare il silicone e lasciar passare l'aria; per prima cosa si crea una sezione in corrispondenza di ogni punto in cui voglio effettuare il taglio e successivamente si procede con il taglio vero e proprio.

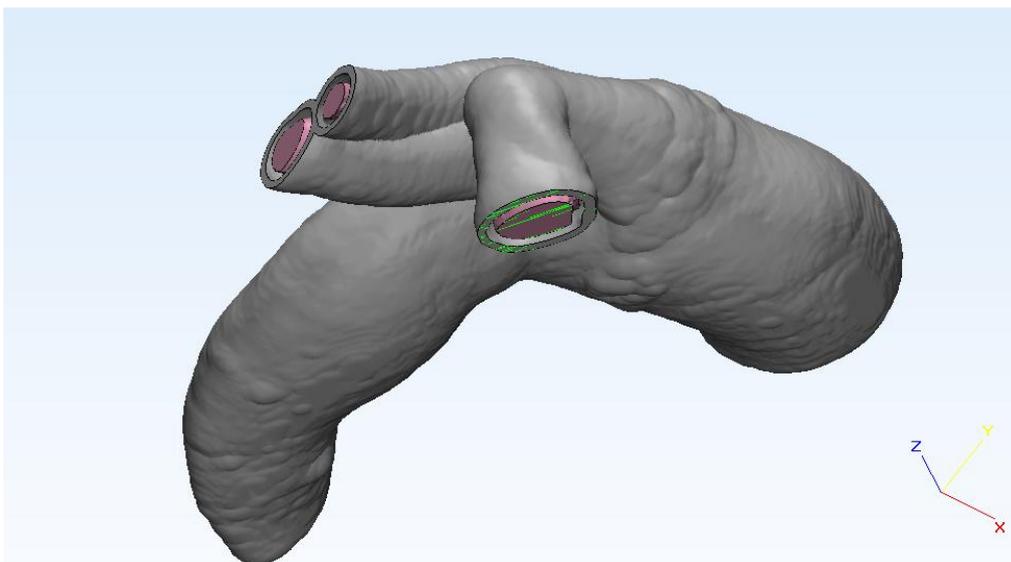


Figura 6.4: immagine del taglio degli archi sovra-aortici, in questo caso si vede anche il corpo interno e il vuoto creato tra le due superfici

TERZO PASSO:

Come terzo passo è necessario creare degli “imbuti” per fare in modo che, una volta colato il materiale all’interno dello stampo, questo non fuoriesca durante l’eventuale procedura di degassamento; sono inoltre anche utili per una questione pratica, in quanto facilitano la manovra manuale che deve essere fatta per colare il materiale all’interno dello stampo.

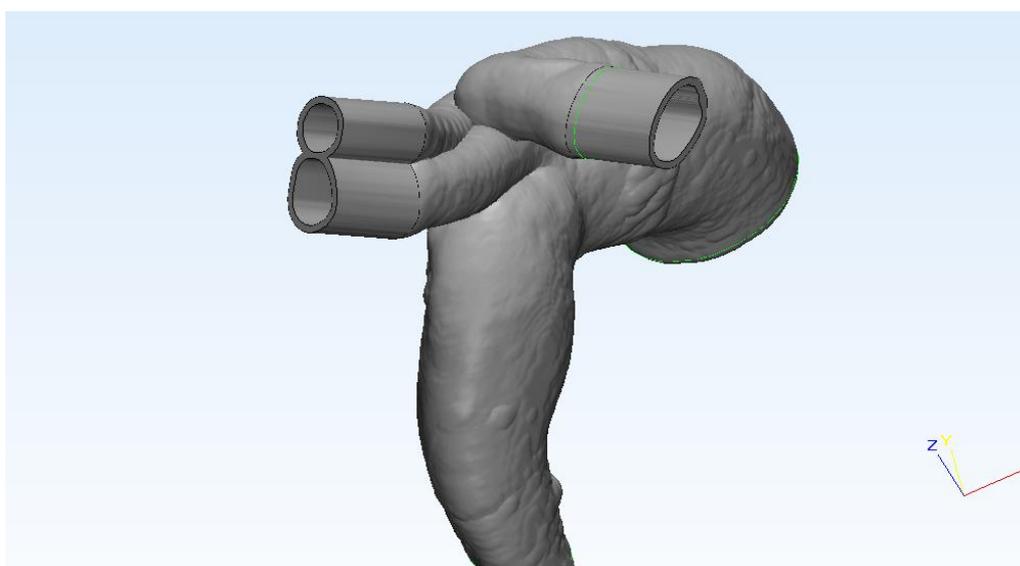


Figura 6.5: visualizzazione degli “imbuti” creati in corrispondenza degli archi sovra-aortici

QUARTO PASSO:

Come quarto passo è necessario creare dei “tappi”, questo perché nonostante la struttura sia chiusa nelle estremità, corpo interno e scocca esterna non sono a contatto.

Questo fatto creerebbe problemi allo stampo, in quanto il corpo interno sarebbe mobile all'interno della scocca esterna, e si andrebbe a perdere la precisione dello spessore lasciato vuoto per la colatura del materiale.

Sono stati creati questa sorta di tappi che fanno in modo che il corpo interno sia ancorato alla superficie di questi ultimi e che rimanga fisso.

Per la creazione dei tappi è stato necessario:

- 1) Creare una sezione parallela alla parete di chiusura del vaso e non troppo distante e tagliare la struttura in corrispondenza della sezione appena creata.
- 2) Riempire l'apertura appena creata, attraverso un comando di estrusione;

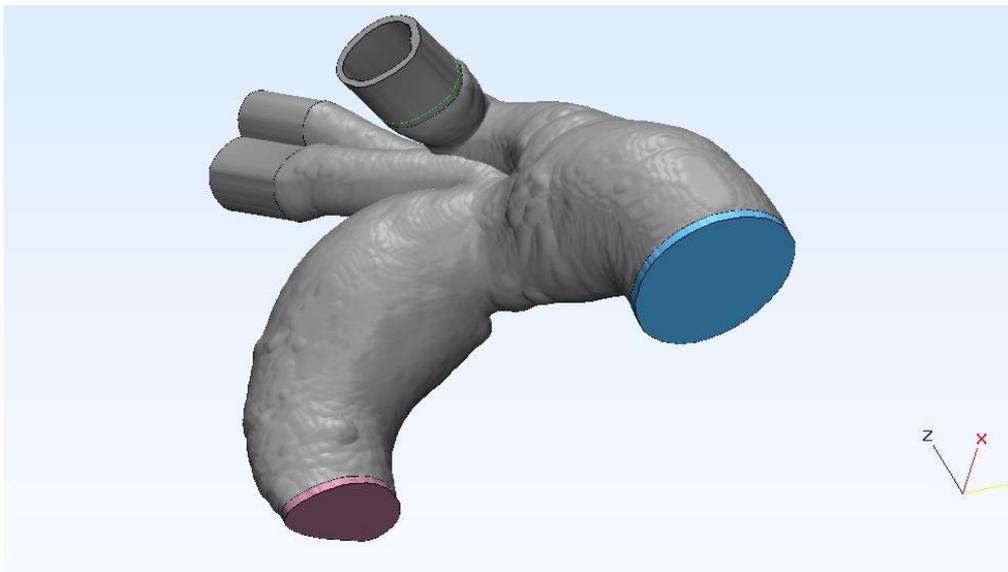


Figura 6.6: visualizzazione dei tappi creati

QUINTO PASSO:

Il quinto e ultimo passaggio per arrivare allo stampo finale consiste nel fare tagli opportuni del modello creato in modo da poterlo stampare in maniera ottimale e riuscire a svuotare dalla polvere di gesso che altrimenti andrebbe a riempire il vuoto creato, che è indispensabile per la riuscita dell'esperimento di molding.

Quest'ultimo passo si articola in 4 fasi successive che permettono di arrivare al risultato finale composto da due pezzi stampabili.

1) ISOLARE GLI ARCHI SOVRA-AORTICI:

Per prima cosa bisogna isolare gli archi sovra-aortici, si crea quindi una sezione obliqua-orizzontale e si taglia la scocca esterna in corrispondenza di questa sezione.

A differenza del taglio visto in precedenza, non elimino gli archi tagliati, ma li rinomino (come **Scocca_esterna_ARCHI**) e li rendo invisibili per non disturbare i passaggi successivi; mentre l'altra parte di scocca esterna tagliata la rinomino in un altro modo (**Scocca_esterna_BASE**) e la duplico perché mi servirà in seguito (**Scocca_esterna_BASE1**).

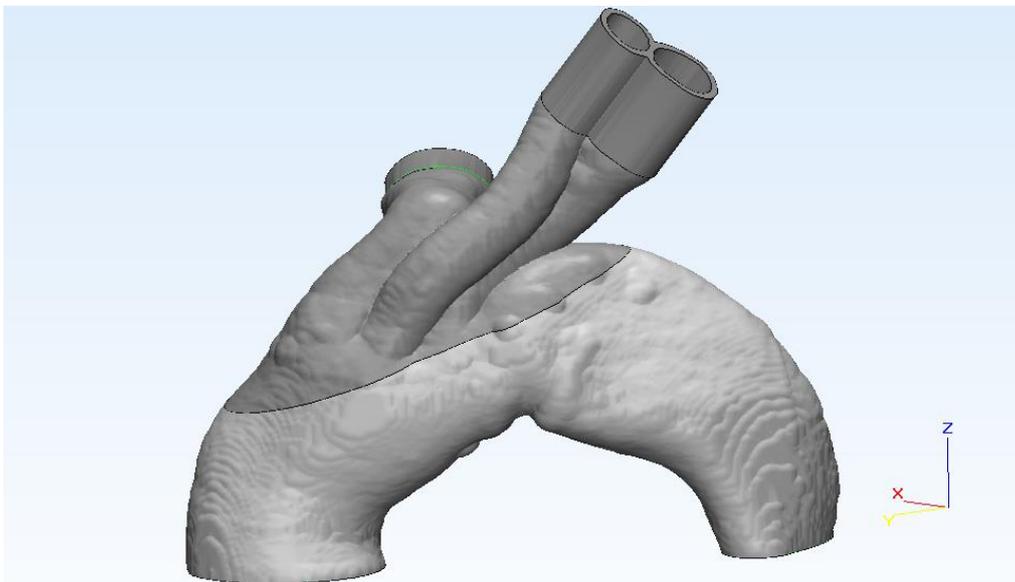


Figura 6.7: visualizzazione della scocca esterna tagliata in due parti, con gli archi sovra-aortici isolati

2) TAGLIARE LA BASE IN DUE PARTI:

Per tagliare la base in due parti bisogna per prima cosa creare uno *Sketch*, ovvero un piano perpendicolare alla struttura d'interesse su cui si possono fare diverse operazioni, tra cui creare una curva che riesca ad isolare la struttura che vogliamo tagliare.

Successivamente bisogna estrarre la curva appena creata:

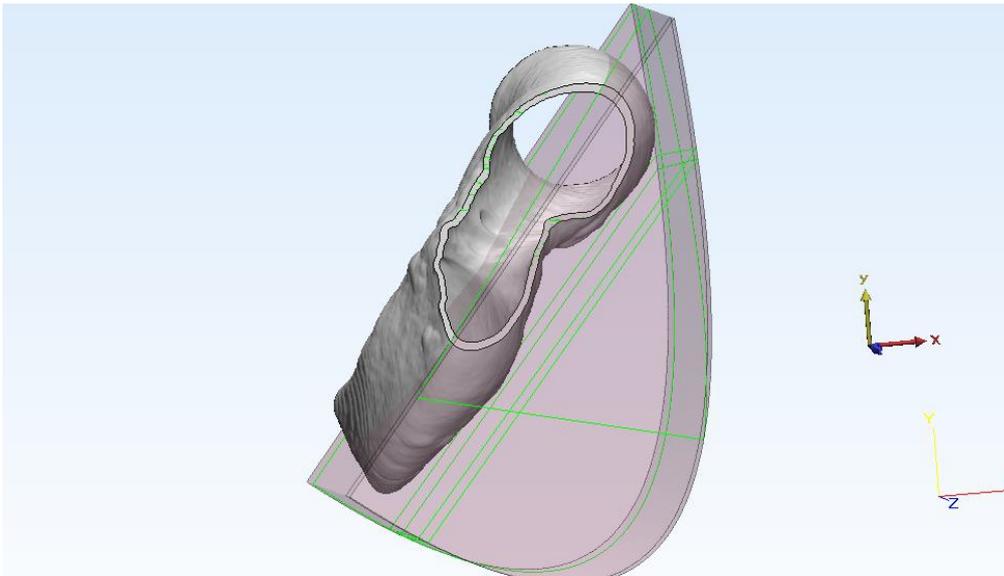


Figura 6.8: visualizzazione del taglio della base in due parti tramite l'operatore di estrusione

Infine bisogna sottrarre la parte estrusa appena create alla **Scocca_esterna_BASE** attraverso gli operatori booleani.

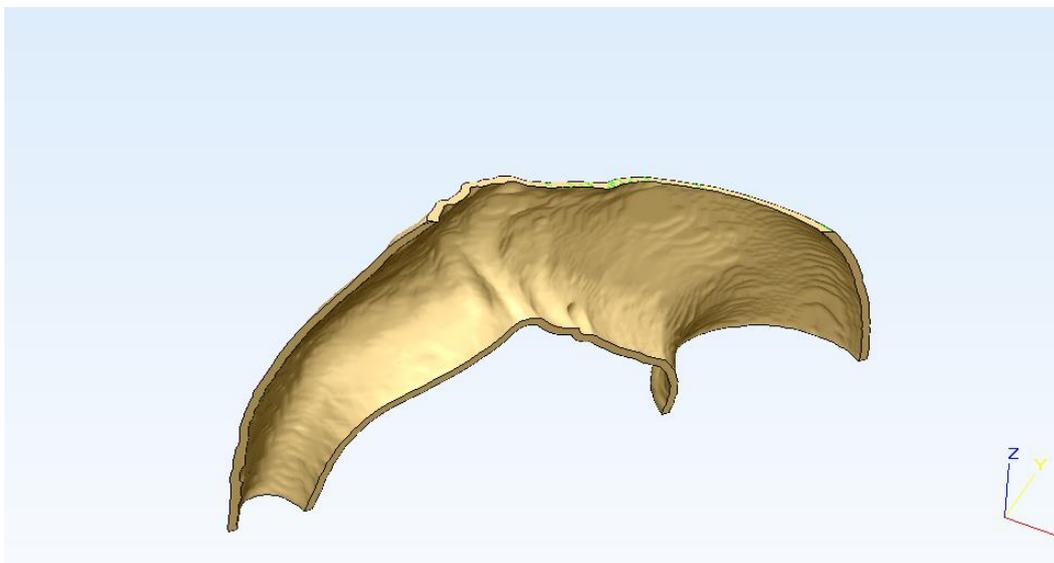


Figura 6.9: visualizzazione del risultato della sottrazione effettuata

3) CREARE IL COPERCHIO

Una volta ottenuto il risultato della sottrazione bisogna sottrarlo alla **Scocca_esterna_BASE1** (duplicata in precedenza) per ottenere il coperchio.

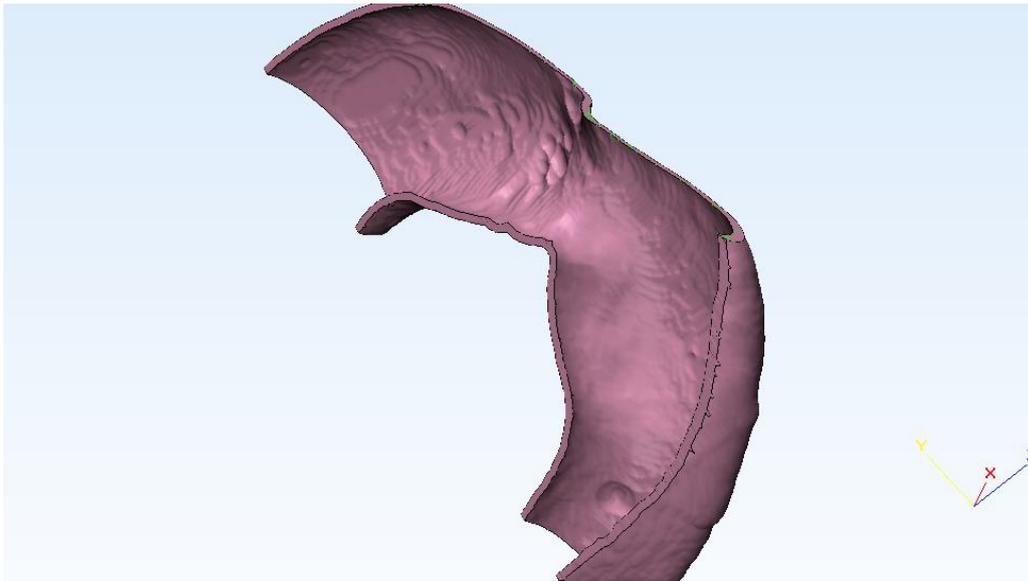


Figura 6.10: visualizzazione del coperchio creato

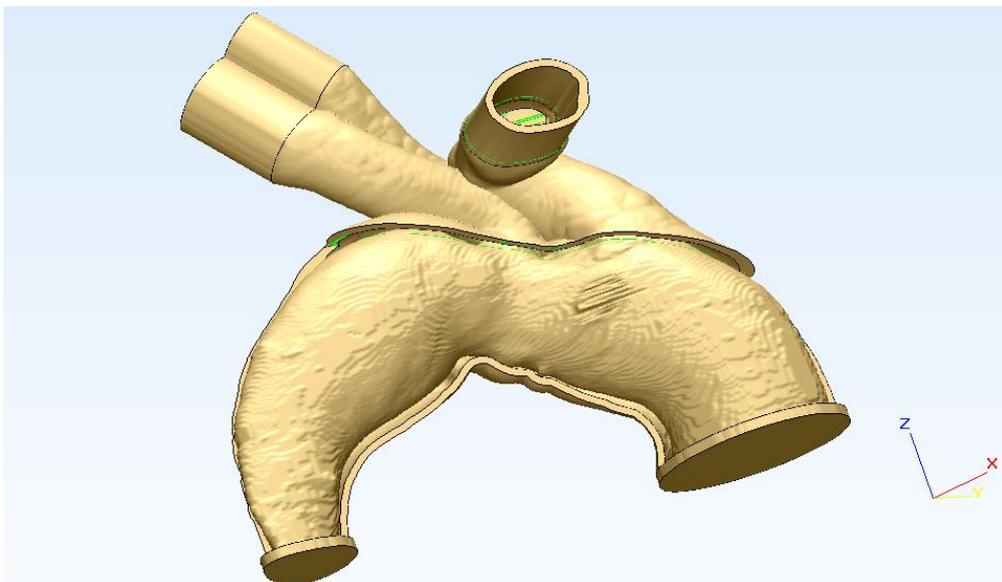


Figura 6.11: primo pezzo che andrà in stampa, formato da :
Scocca_esterna_ARCHI+Substraction001+Corpo_interno

4)ASSEMBLARE E RIPARARE I PEZZI CON NETFABB

Una volta creati i vari pezzi bisogna esportarli in formato STL; e in seguito verranno assemblati e “riparati” in Netfabb.

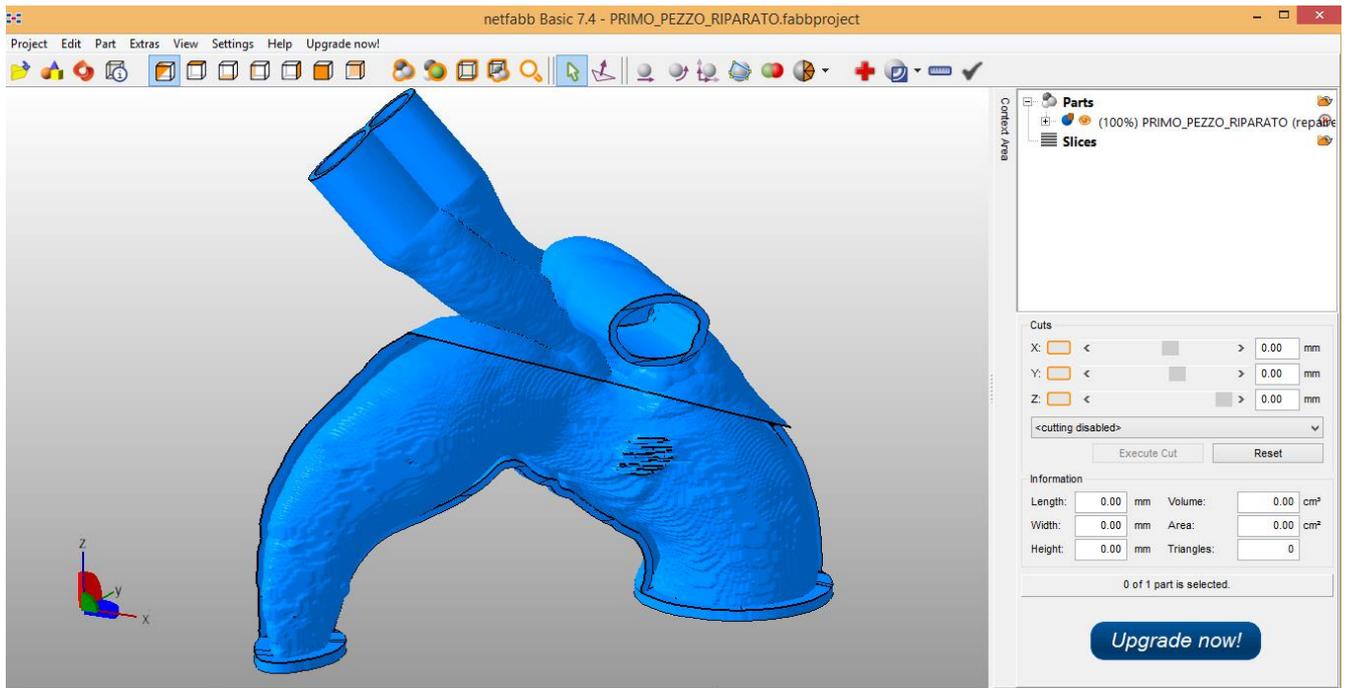


Figura 6.12: visualizzazione in Netfabb del primo pezzo che dovrà essere stampato

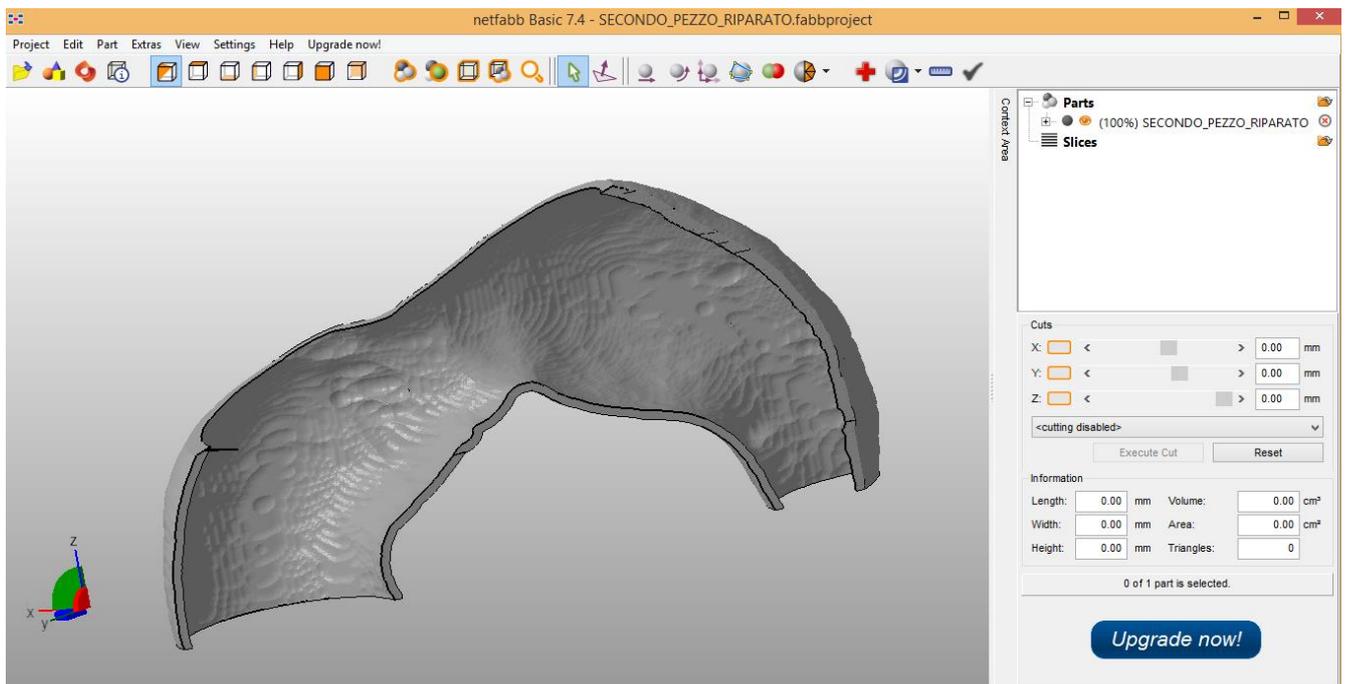


Figura 6.13: visualizzazione in Netfabb del secondo pezzo che dovrà essere stampato

CAPITOLO 7-RISULTATI

7.1 UTILIZZO PER IL SUPPORTO CHIRURGICO

In questo paragrafo vengono mostrati i casi clinici analizzati, che sono stati segmentati con ITK SNAP, e in alcuni casi anche stampati con la stampante 3D.

Come primo esempio viene preso in considerazione il modello 3D pre operatorio del paziente in cui é stata mostrata nel capitolo 3 la segmentazione e i passaggi per arrivare al modello 3D post operatorio (PAZ1); l'intervento riguardava un caso di dissecazione di tipo B dell'aorta toraco-addominale, trattato mediante stent-graft posizionato nell'arco aortico distale e nell'aorta toracica discendente con esclusione completa del falso lume.

Di seguito verranno mostrate le immagini del modello 3D; in questo caso, come nel caso post operatorio mostrato in precedenza, è stato necessario suddividere la serie di immagini in blocchi, e nello specifico sono state suddivise in 3 parti.

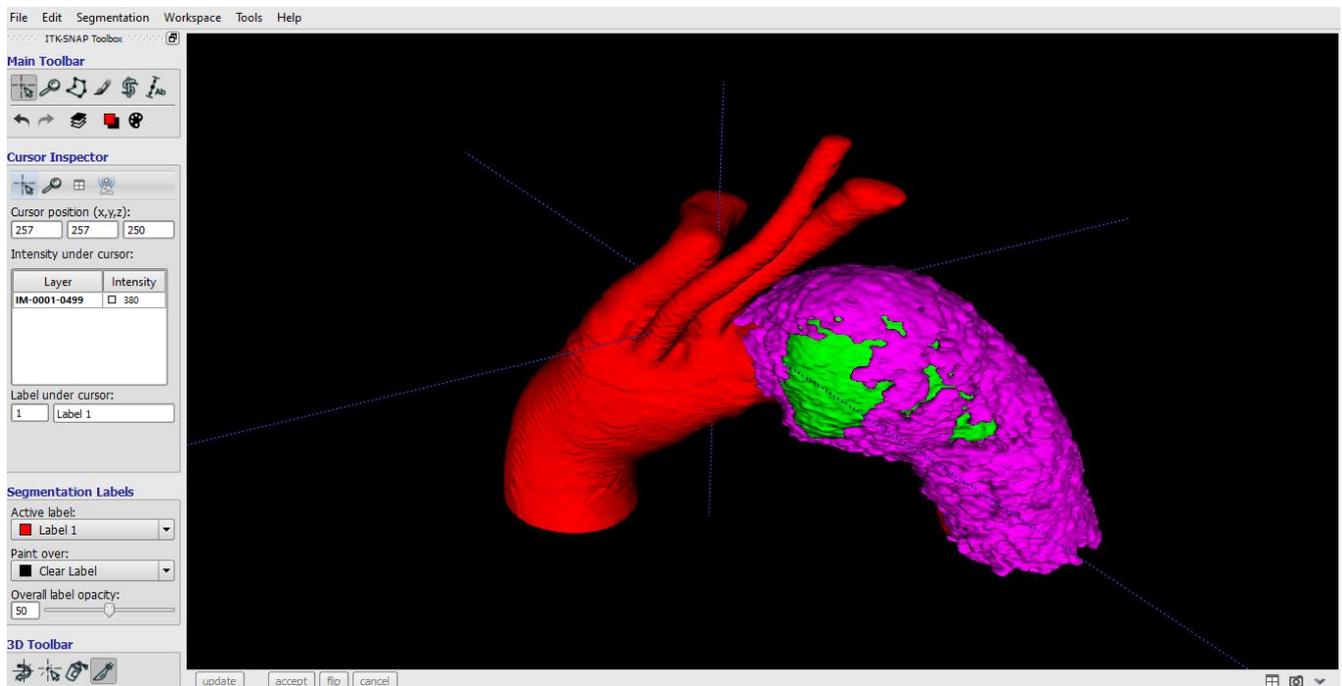


Figura 7.1: prima parte della segmentazione pre operatoria di PAZ1; in rosso il lume, in verde il falso lume e in viola il trombo

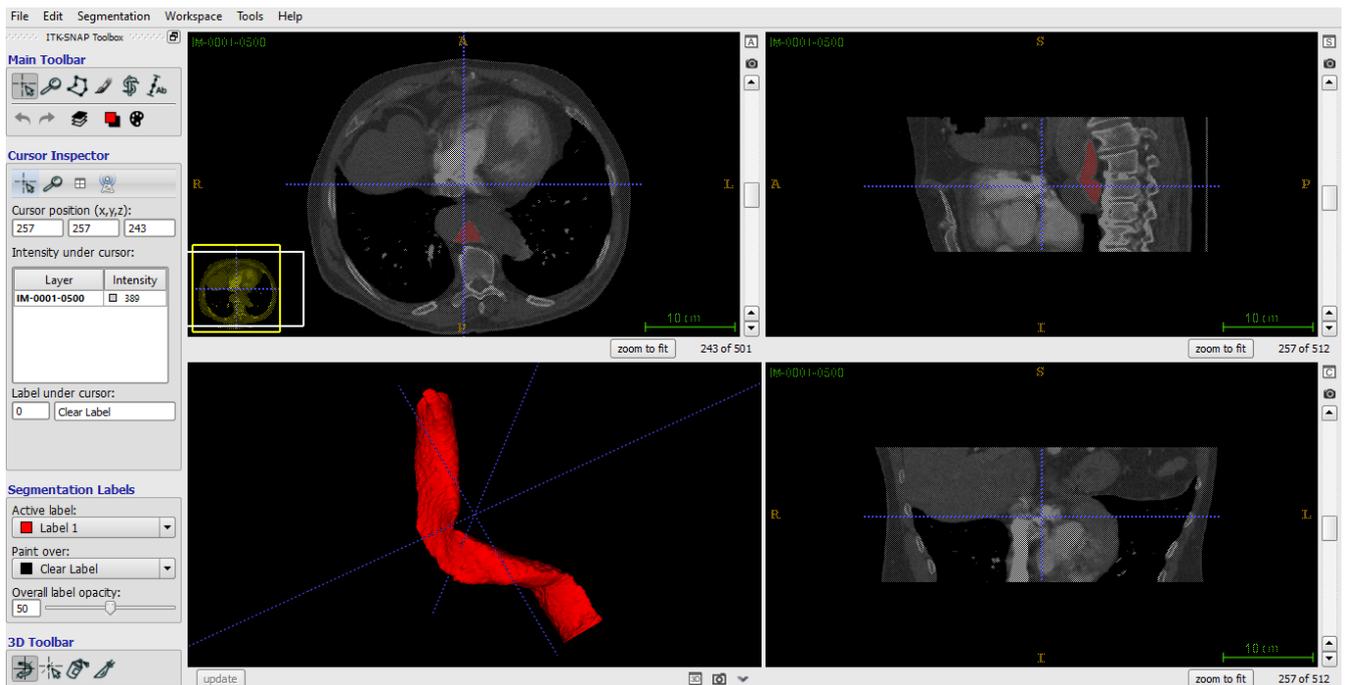


Figura 7.2: seconda parte della segmentazione pre operatoria di PAZ1

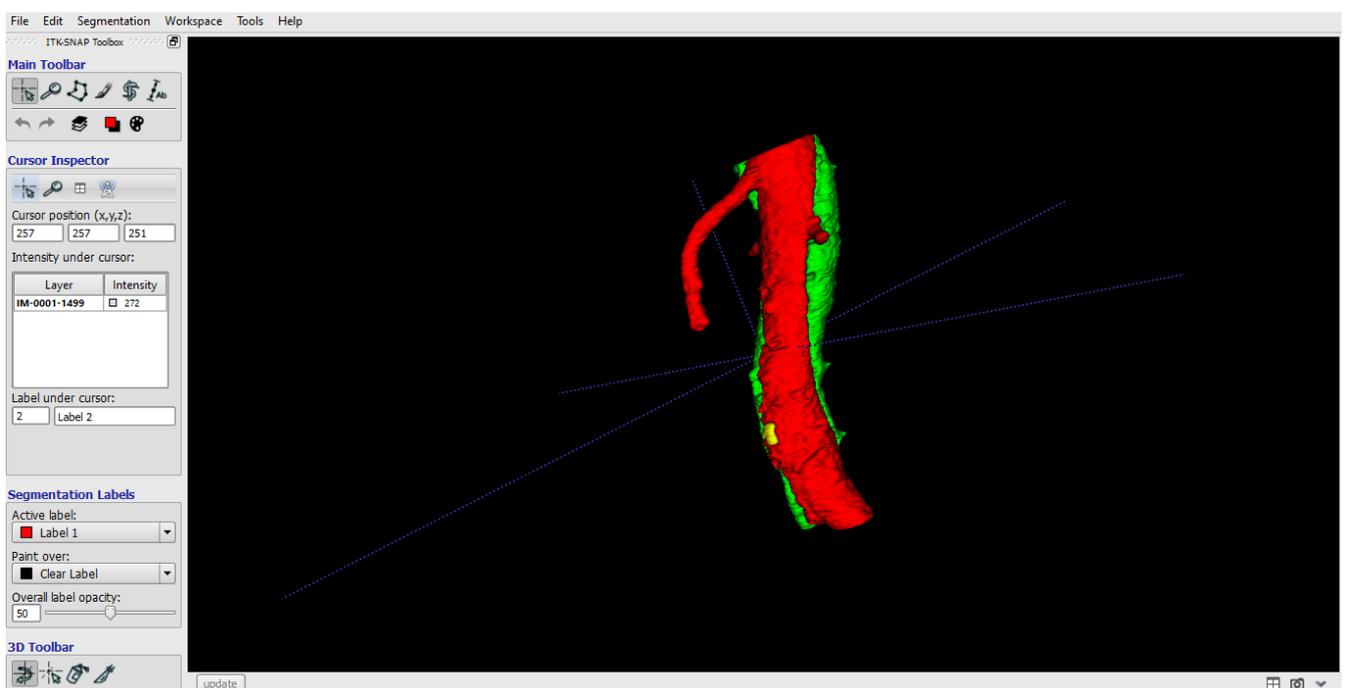


Figura 7.3: terza parte della segmentazione pre operatoria di PAZ1; in rosso il lume, in verde il falso lume e in giallo le calcificazioni

Il secondo esempio che viene preso in considerazione è il caso pre e post operatorio di un paziente (PAZ2) che necessita di un intervento per un aneurisma dell'arco aortico distale coinvolgente l'arteria succlavia di sinistra, trattato mediante bypass carotido-succlavio sinistro,

occlusione dell'arteria succlavia sinistra all'origine e stent-graft a livello dell'arco aortico distale con esclusione completa dell'aneurisma.

Di seguito vengono illustrate le immagini delle segmentazioni dei due casi (pre e post operatorio) effettuate in ITK SNAP, in quanto i passaggi sono uguali a quelli illustrati precedentemente per il primo paziente (PAZ1).

Viene mostrato per primo il caso pre operatorio.

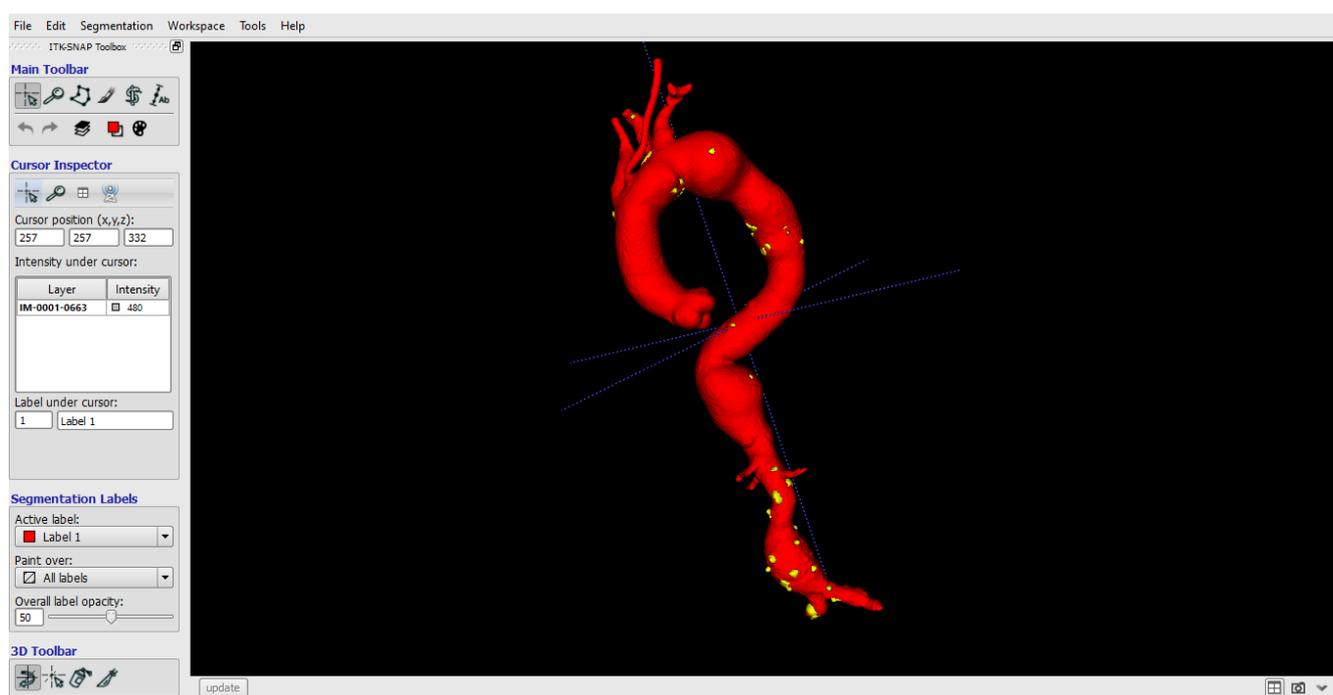


Figura 7.4: Segmentazione del caso pre operatorio di PAZ2, in rosso il lume del vado e in giallo le calcificazioni

In questo caso il modello è stato stampato e consegnato al chirurgo che ne ha usufruito per studiare il caso prima dell'intervento.

Il modello stampato è servito al chirurgo vascolare per indicare la fattibilità dell'intervento endovascolare, per scegliere il tipo di endoprotesi da utilizzare, e per decidere la zona di atterraggio prossimale e distale dell'endoprotesi stessa.

In particolare grazie al modello è stato anche possibile discriminare quali tronchi sovra-aortici dovessero essere coperti; decidendo di coprire solamente la succlavia, è stato risparmiato un intervento chirurgico aggiuntivo.

Di seguito sono mostrate le immagini del modello stampato.



Figura 7.5: aorta stampata

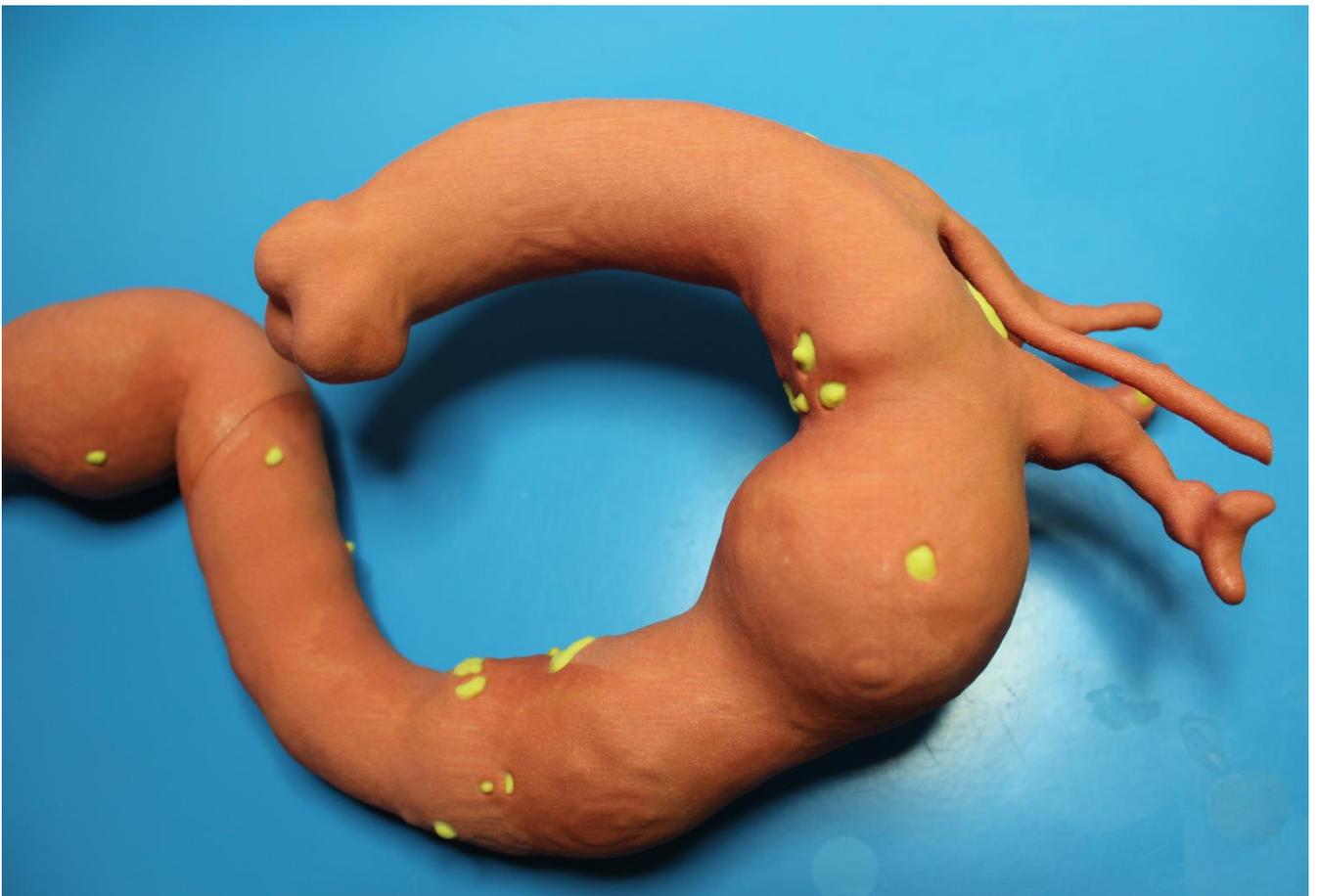


Figura 7.6: visualizzazione più dettagliata dell'arco aortico



Figura 7.7: visualizzazione più dettagliata della parte terminale dell'aorta, si può notare la presenza di molte calcificazioni

Nel caso post operatorio è stato invece necessario suddividere le immagini in due blocchi per la quantità di immagini maggiore che rendeva difficile la segmentazione con ITK-SNAP, inoltre non è stata segmentata tutta l'aorta ma solo la parte d'interesse.

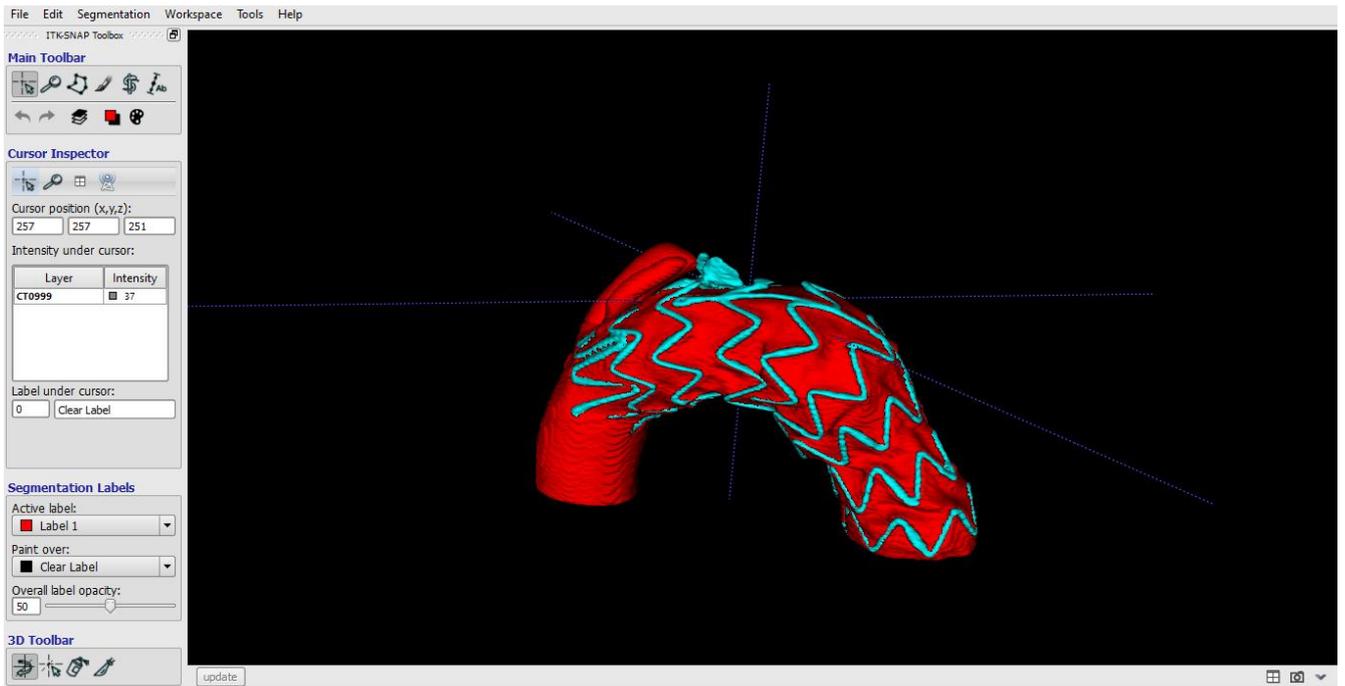


Figura 7.8: segmentazione della prima parte dell'aorta post operatoria del PAZ2, in azzurro lo stent e in rosso il lume

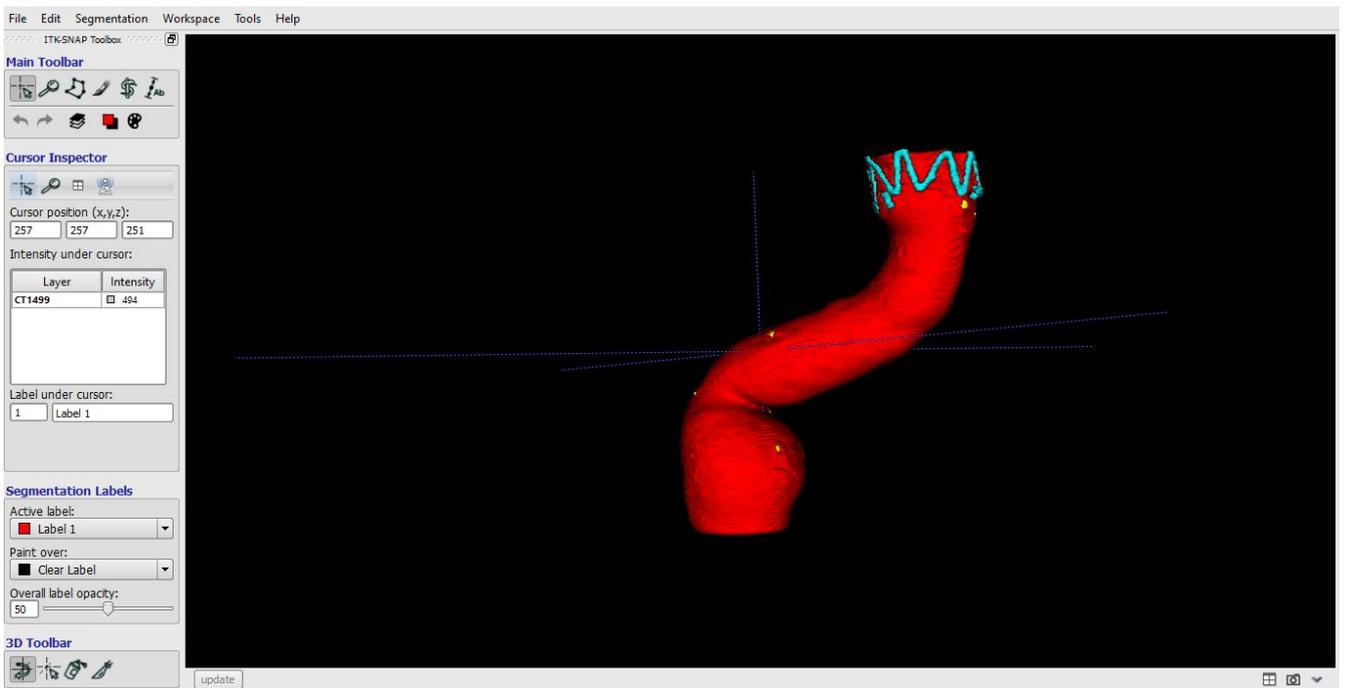


Figura 7.9: segmentazione della seconda parte dell'aorta post operatoria di PAZ2, in azzurro lo stent, in giallo le calcificazioni e

7.2 RISULTATI TEST PER IL TRAINING CHIRURGICO

Com'è stato precedentemente descritto nel Capitolo 5, sono state utilizzate delle geometrie semplificate per sperimentare due differenti tecniche con differenti materiali; il dipping con il lattice e il molding con il silicone; per riuscire a ricavare dei modelli che simulassero le caratteristiche meccaniche dei vasi sanguigni ed in particolare dell'aorta.

Una volta che si è arrivati ai modelli finali, è stato necessario avere un feedback tecnico da parte dei chirurghi per avere conferma che i modelli realizzati simulassero realmente il comportamento meccanico dei vasi sanguigni.

È stato chiesto un parere al Dottor Enrico Marone, chirurgo del reparto di Chirurgia Vascolare del Policlinico San Matteo di Pavia; in particolare per quanto riguarda l'utilizzo di questi modelli per effettuare test di sutura.

Il suo parere per quanto riguarda il modello in silicone (Platsil Gel 00) è stato negativo, in quanto il modello risultava troppo "morbido" e non adatto ad esercizi di sutura; per questo è ipotizzabile l'utilizzo di un indurente, presente come opzione di lavorabilità del materiale, che può renderlo più duro e quindi più adatto a questo utilizzo.

Per quanto riguarda il lattice, invece risultava troppo duro; per questo si è deciso di effettuare altre prove di dipping con spessore sempre minore del lattice per vedere quale può essere il più adatto.

Poiché il modello era stato realizzato con 5 "immersioni" nel lattice, si è pensato di ridurre il numero d'immersioni per rendere il modello di spessore più sottile e più morbido e quindi lavorabile.

È stato allestito il campo sperimentale già utilizzato per il precedente esperimento di dipping; sono stati quindi preparati 3 provini in gesso delle anime interne delle geometrie semplificate, è stato fatto il bagno nella colla infiltrante e sono state successivamente effettuate rispettivamente 2, 3 e 4 immersioni nel lattice e i provini sono stati lasciati ad asciugare in maniera completa per poi riuscire ad estrarre il lattice dal gesso.

I risultati sono mostrati nella figura di seguito:



Figura 7.10: modelli in lattice con spessori via via decrescenti da sinistra verso destra: nel primo da sinistra è stato effettuato un dipping con 5 immersioni nel lattice, nel secondo 4 immersioni, nel terzo 3 immersioni e nell'ultimo due immersioni.

Dopo aver effettuato anche queste prove sperimentali è stato nuovamente consultato il Dottor Marone per un feedback su questi 3 nuovi modelli.

Il feedback è stato buono, in particolare per i modelli con 3 e 4 strati; su quest'ultimi è stato quindi effettuato un test di sutura per verificare quale dei due risultasse migliore nella pratica e non solo al tatto.

Dopo aver effettuato le suture su uno dei due rami dei modelli, il chirurgo ha dato la sua preferenza per il modello con 4 immersioni nel lattice; in quanto, se anche il modello con 3 passate risultava ottimo in alcuni punti, in altri era troppo sottile e si è lacerato durante la sutura.

Nella figura sono mostrati i due risultati delle prove di sutura.



Figura 7.11: modelli dopo il test di sutura effettuato dal chirurgo, a sinistra il modello con 4 immersioni risultato il migliore, a destra il modello con 3 immersioni.

Dopo questo confronto con il chirurgo, il feedback positivo ci lascia pensare che può essere sviluppato un buon modello in lattice anche di strutture patient-specific, ricavando il modello 3D dalla TAC del paziente ed immergendolo nel lattice proprio come è stato fatto con la geometria semplificata.

Questo modello patient-specific può essere utile per la pianificazione operatoria dell'intervento e la simulazione dell'intervento stesso da parte del chirurgo.

Prima di occuparci del modello patient-specific ci siamo concentrati sul quotare lo spessore dei modelli in lattice.

Infatti è interessante verificare lo spessore della parete del lattice lungo punti differenti della geometria semplificata; in particolare si sono scelti due punti in corrispondenza dei tratti curvilinei e due in corrispondenza di quelli rettilinei, quindi si hanno in totale 4 tratti.

Come si vede dalla figura, si sono numerati i punti e ogni tratto da misurare è stato suddiviso a sua volta in 3 parti (A, B, C), per un totale di 12 misurazioni per ogni modello.

Per la variabilità delle misurazioni, trattandosi di spessori dell'ordine del millimetro, sono state fatte 3 misurazioni da persone diverse e si sono inserite in un file excel che permette di calcolare le medie e di visualizzare i grafici dell'andamento delle misure.

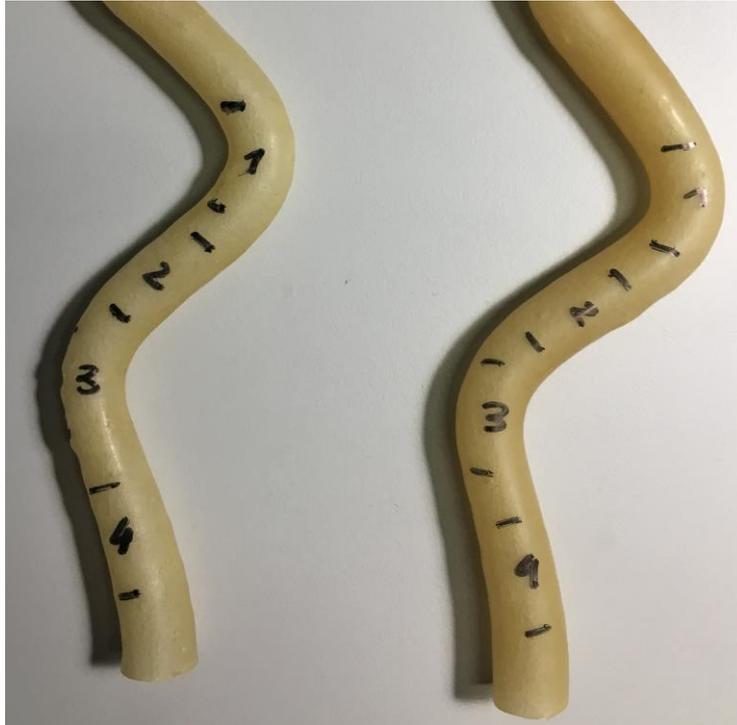


Figura 7.12: suddivisione del modello in 4 tratti che a loro volta sono stati poi suddivisi in 3 parti ciascuno, per un totale di 12 misurazioni per modello.

Le misurazioni fatte sono mostrate nella tabella qua di seguito:

		MIS 1			MIS2			MIS 3		
		A	B	C	A	B	C	A	B	C
2 strati	1	0.59	0.43	0.6	0.66	0.43	0.42	0.68	0.44	0.47
	2	0.66	0.7	0.55	0.63	0.59	0.57	0.67	0.7	0.55
	3	0.38	0.47	0.53	0.39	0.45	0.71	0.37	0.46	0.69
	4	0.46	0.44	0.61	0.47	0.45	0.62	0.46	0.44	0.63
3 strati	1	1.07	0.61	0.59	1.11	0.62	0.53	1.07	0.62	0.57
	2	0.67	0.71	0.95	0.74	0.71	0.95	0.67	0.71	0.87
	3	0.53	0.63	0.8	0.56	0.67	0.77	0.54	0.7	0.78
	4	0.63	0.63	0.6	0.65	0.63	0.61	0.6	0.64	0.6
4 strati	1	1.48	0.78	0.71	1.39	0.79	0.73	1.44	0.75	0.71
	2	0.83	0.97	1.36	0.84	0.98	1.37	0.81	0.98	1.3
	3	0.79	0.81	1.15	0.79	0.82	1.22	0.81	0.79	1.2
	4	0.99	0.89	0.86	0.96	0.92	0.89	1	0.89	0.83
5 strati	1	1.15	1.29	1.06	1.13	1.28	1.08	1.14	1.42	1.23
	2	1.31	0.87	1.51	1.03	0.84	1.53	1.18	0.89	1.57
	3	1.17	1.17	1.13	1.15	1.22	1.13	1.14	1.16	1.33
	4	1.35	1.36	1.29	1.41	1.32	1.24	1.37	1.33	1.23

Tabella 7.1: misurazioni effettuate da 3 persone differenti

Misure [mm]		A	B	C	Media (A-C)	SD (A-C)	Media	SD
2 strati	1	0.64	0.43	0.50	0.52	0.11	0.54	0.06
	2	0.65	0.66	0.56	0.62	0.06		
	3	0.38	0.46	0.64	0.49	0.14		
	4	0.46	0.44	0.62	0.51	0.10		
3 strati	1	1.08	0.62	0.56	0.75	0.29	0.70	0.07
	2	0.69	0.71	0.92	0.78	0.13		
	3	0.54	0.67	0.78	0.66	0.12		
	4	0.63	0.63	0.60	0.62	0.02		
4 strati	1	1.44	0.77	0.72	0.98	0.40	0.97	0.06
	2	0.83	0.98	1.34	1.05	0.27		
	3	0.80	0.81	1.19	0.93	0.22		
	4	0.98	0.90	0.86	0.91	0.06		
5 strati	1	1.14	1.33	1.12	1.20	0.11	1.22	0.07
	2	1.17	0.87	1.54	1.19	0.34		
	3	1.15	1.18	1.20	1.18	0.02		
	4	1.38	1.34	1.25	1.32	0.06		

Tabella 7.2: medie delle misurazioni: media delle 3 misurazioni, media dello spessore dello strato per ogni punto ed infine media e deviazione standard totali per ogni modello

Nella prima tabella sono presenti tutte le misurazioni effettuate; mentre nella seconda ci sono le medie delle misurazioni effettuate dalle tre diverse persone, le medie e deviazioni standard totali di ogni tratto (in rosso), sempre in rosso (ma con sfondo bianco) invece c'è la media dello spessore di ogni modello e la sua deviazione standard; che sono mostrate anche nel grafico sottostante.

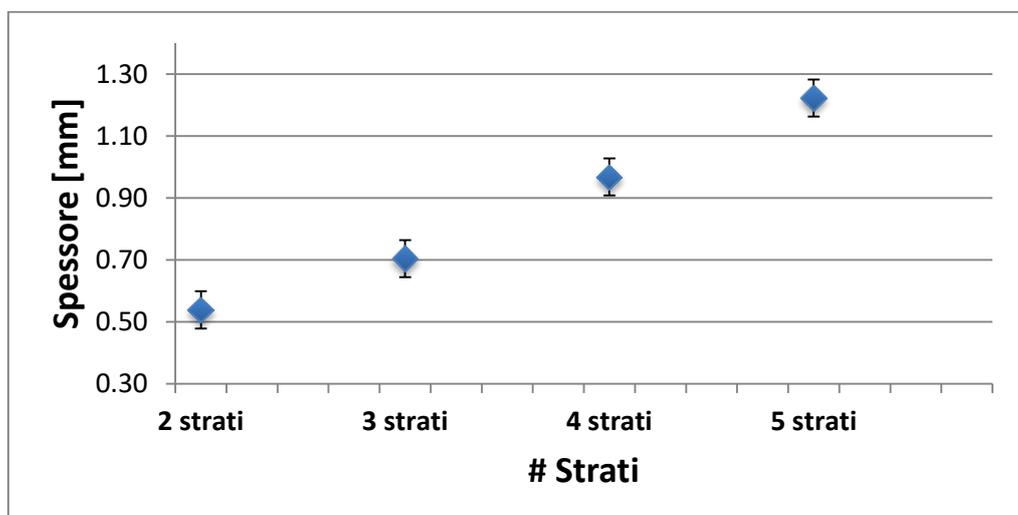


Figura 7.13: grafico delle medie e deviazioni standard degli spessori dei vari modelli

Sulla base di queste misure e delle semplici statistiche effettuate, possiamo rappresentare il tutto in un grafico, che mostra gli andamenti degli spessori dei diversi modelli in base alle varie posizioni in cui è stata effettuata la misura.

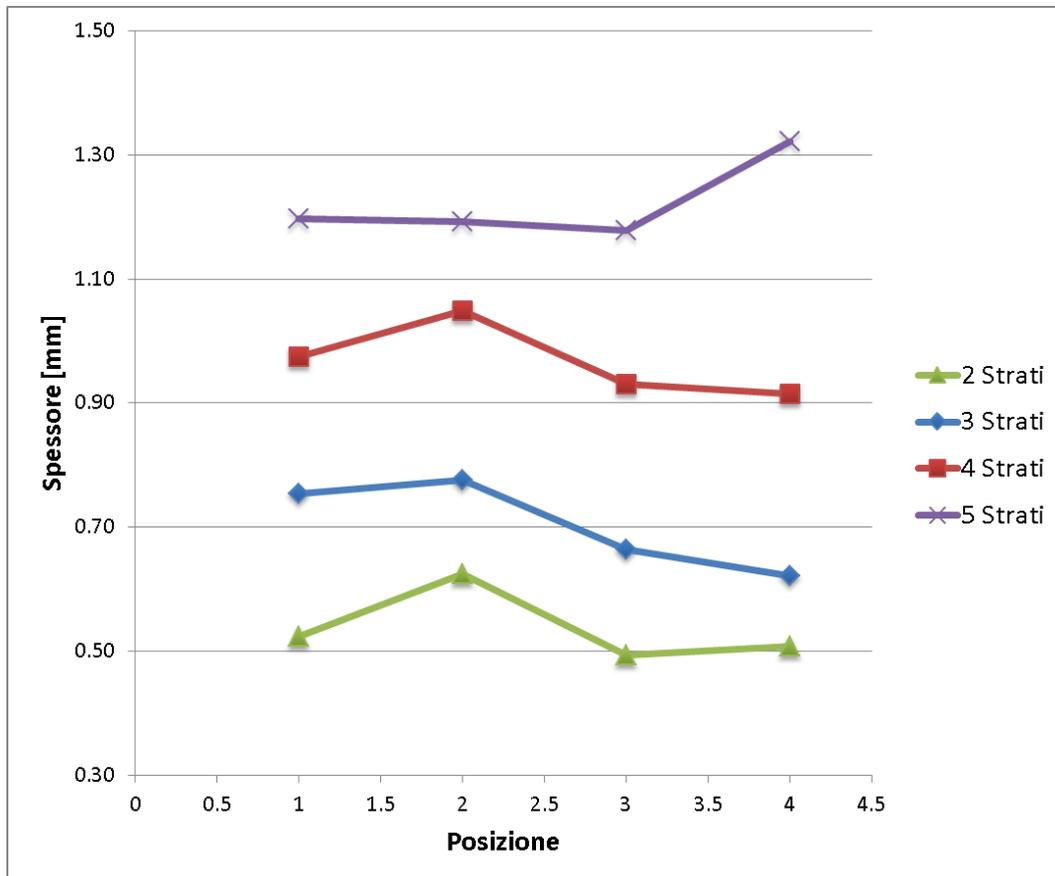


Figura 7.14: grafico dell'andamenti degli spessori rispetto alle posizioni dove è stata effettuata la misura dello spessore del lattice

Come si può notare dal grafico, i modelli con 2, 3 e 4 strati mostrano un andamento molto simile dello spessore in funzione della posizione; questo può essere dovuto al fatto che sono stati eseguiti nello stesso momento e con la medesima tecnica, mentre il modello con 5 strati era stato eseguito in un primo momento.

Questo dimostra che, a seconda di come viene svolto l'esperimento, ci può essere una certa ripetibilità nel modo in cui il lattice si distribuisce sullo stampo; è quindi ancora più importante migliorare la qualità del "campo sperimentale" per far sì che la variabilità dello spessore del lattice si riduca ulteriormente tra i diversi modelli.

Per quanto riguarda l'utilizzo del lattice per modelli patient-specific, è stata fatta una prima prova su un modello ricavato dalla TAC di un paziente (PAZ 3) in cui è stato utilizzato un approccio d'intervento "chirurgico", in contrapposizioni agli altri casi clinici commentati in precedenza in cui era stato utilizzato l'approccio mediante endoprotesi.

Per prima cosa si è proceduto con la segmentazione della TAC per ricavare il modello 3D; e grazie a quest'ultima si è deciso di modellizzare solamente il tratto di aorta addominale, perché è quella interessata dall'aneurisma e su cui quindi si focalizzerà l'intervento chirurgico.

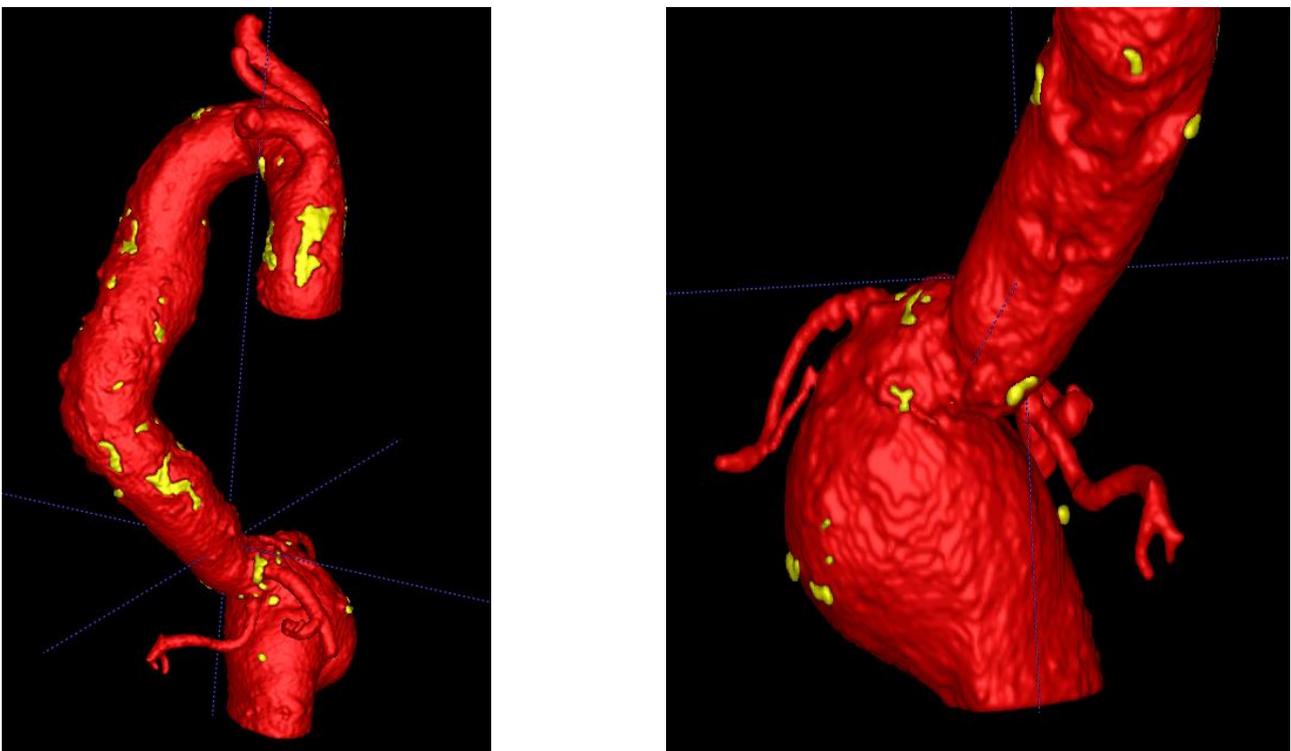


Figura 7.15: visualizzazione della segmentazione dell'aorta di PAZ 3; a sinistra l'aorta completa, a destra lo zoom sull'aorta addominale ed in particolare sull'aneurisma

In secondo luogo si è esportato il modello in formato STL, si è tagliata la parte d'interesse e ricavato un modello cavo, mantenendo invariato il lume interno ed andando a creare una parete di 1 mm verso l'esterno; l'utilizzo di un modello cavo è necessario, altrimenti non si sarebbe riusciti a spaccare lo stampo per poter ricavare il modello in lattice.

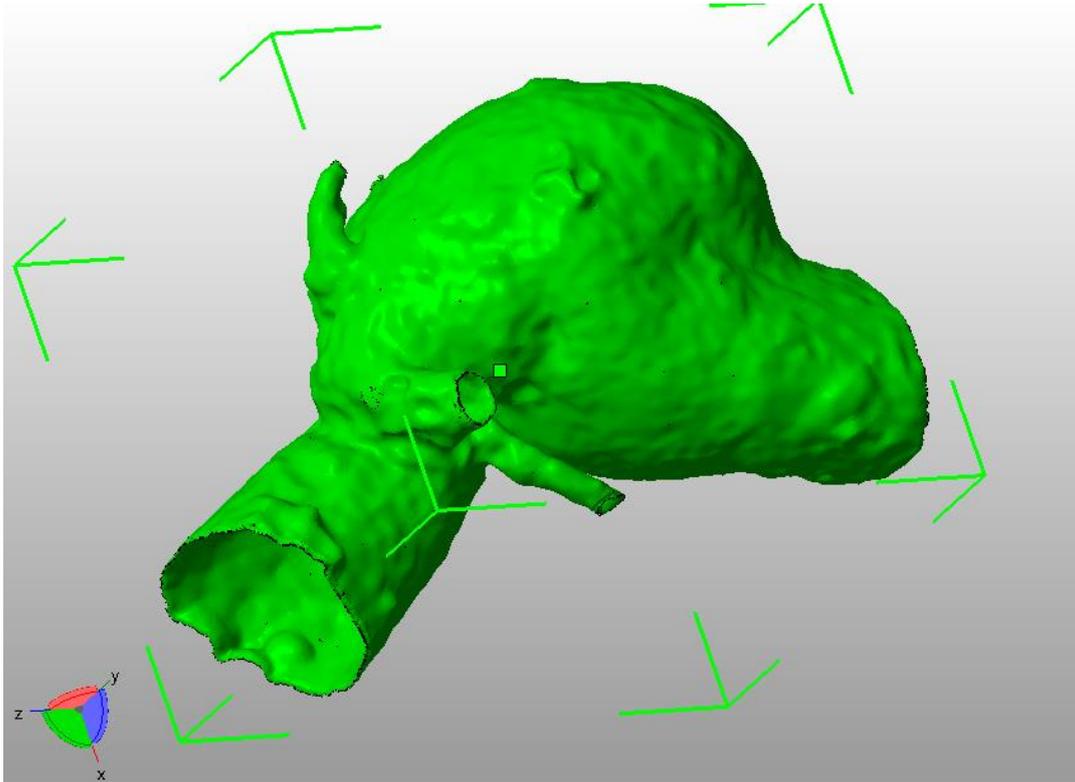


Figura 7.16: modello della parte d'interesse in formato STL, pronto per essere stampato

Una volta ricavato il modello in formato STL della parte d'interesse, si continua con le procedure di preparazione alla stampa, già descritte nel capitolo 4, e si stampa il modello in gesso.

Si è eseguita la medesima procedura eseguita con le geometrie semplificate: una volta stampato e pulito, al modello in gesso è stato fatto un "bagno" nella colla infiltrante; è stato fatto asciugare e successivamente è stato immerso ripetutamente nel lattice, in particolare 4 volte com'era stato suggerito dal feedback con il chirurgo.



Figura 7.17: modello del tratto addominale dell'aorta interessato dall' aneurisma, il modello è stato immerso nel lattice e lasciato ad asciugare

Una volta lasciato asciugare il modello in lattice è stato tolto dallo stampo in gesso, come si vede dalla seguente figura 7.18.

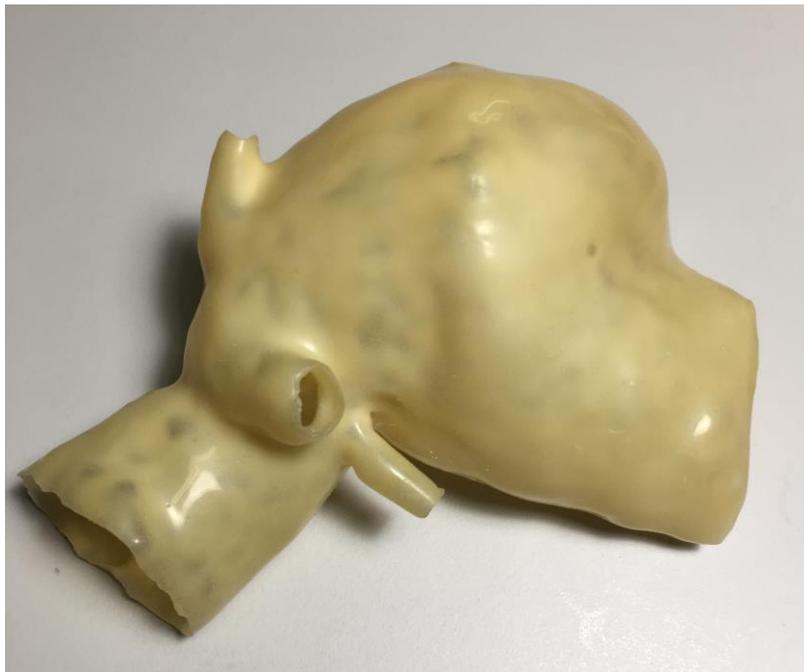


Figura 7.18: modello in lattice del tratto addominale dell'aorta del PAZ3 interessato da un aneurisma

Anche in questo caso è stato necessario avere un feedback dal chirurgo vascolare, per comprendere se effettivamente il modello rispettasse le caratteristiche richieste da un modello per il training chirurgico.

Il feedback è stato buono e il chirurgo si è mostrato soddisfatto del risultato; nella pratica il modello può infatti aiutare a comprendere la zona migliore di *clampaggio* dell'aneurisma e il calibro giusto di protesi, facendo un esercizio tecnico prima dell'intervento.

Questo supporto, come era già stato previsto, è particolarmente utile per i giovani e inesperti chirurghi.

Si è, inoltre, fatta una stima dei costi e del tempo impiegato per questo specifico modello, riportata nelle tabelle qua sotto.

COSTI	
LATTICE (c.a.18€/l): circa 100 ml	1,8 €
STAMPA IN GESSO: 1 mm di spessore	30 €
TOTALE	31,8 €

Tabella 7.3: tabella dei costi

TEMPO	
RICOSTRUZIONE 3D+POST PROCESSING	2h (persona esperta)
STAMPA	6h
PROCESSO DI DIPPING CON IL LATTICE	3h (possibile fare più modelli per volta)
TOTALE	11h

Tabella 7.4: tabella del tempo impiegato

Il costo totale è di circa 32€ e il tempo totale impiegato per arrivare al modello in lattice è di circa 11h.

CAPITOLO 8-CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI

A conclusione del lavoro svolto possiamo dire che, per quanto i modelli per il *training chirurgico*, siamo riusciti ad avere dei buoni risultati da parte dei materiali selezionati.

Da una parte la gomma siliconica infatti riesce ad avere un miglior controllo dello spessore grazie alla tecnica di molding, ma non risulta adatta ad esercizi di sutura; dall'altra invece il lattice ha avuto un buon feedback da parte del chirurgo vascolare per quanto riguarda le prove di sutura, ma essendo utilizzato con la tecnica di dipping può avere problemi per quanto riguarda il controllo dello spessore.

Per questo motivo nel nostro lavoro sono stati svolti dei test per verificare effettivamente lo spessore del lattice nei vari punti del modello creato, e quest'ultimi ci hanno fatto comprendere che in realtà c'è una certa ripetibilità nella distribuzione del lattice nel modello e che quindi la tecnica di dipping può non costituire un problema per creare questi tipi di modelli anche nei casi patient-specific.

Per quanto riguarda gli sviluppi futuri, possono essere innumerevoli, ma quelli che ci sembrano più importanti ai fini di continuare questo lavoro possono essere principalmente due.

Il primo può essere quello di migliorare il comportamento meccanico dei modelli per il training chirurgico; da una parte provando ad utilizzare l'indurente consigliato nella lavorazione del Platsil Gel 00 per poter verificare se, rendendo leggermente più duro il modello, quest'ultimo possa essere più adatto a prove di sutura; dall'altra provare ad usare un mix tra gomma siliconica e lattice per simulare la buona compliance caratteristica della gomma siliconica e la buona resistenza alle prove di sutura tipica del lattice.

Il secondo è quello di utilizzare il modello patient-specific descritto nel capitolo 6 per un effettiva prova di molding con i due tipi di gomme siliconiche selezionate; mantenendo questo modello per la colatura con il Sylgard 184 e modificandolo leggermente per renderlo più adatto al Platsil Gel 00 che non può essere colato ma deve essere spalmato all'interno dello stampo.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Antonio Tazzi, Stefania Montagnani, "Trattato di Anatomia Umana" Vol 1, da pag. 410
- [2] Veinot JP, Ghadially FN, Walley VM: "Light microscopy and ultrastructure of the blood vessels and heart". In: Silver MD, Gottlieb AI, Schoen FJ(eds): *Cardiovascular Pathology*. New York (etc), Churcill Livingstone, 2001, pp 30-35.
- [3] Rhodin, J.A.G.: "Studies on aortic intima. Structure and Permeability of Rat Thoracic Aortic Intima" *Am J Pathol.*, 1972, 66: 24.
- [4] Schwartz, S.M., e E. P. Benditt: "Cell Replication in the Aortic Endothelium. A New Method for Study of the Problem", *Lab.Invest.*, 1973, 28: 699.
- [5] Simionescu N. e Simionescu M., "Sistema cardiovasale". Da Istologia di Leon Weiss e Roy O. Greep, Zanichelli, 1985.
- [6] Haust M. D., More R. H., Bencosme S. A., and Basil J. U., "Elastolysis in Human aorta: an electronmicroscopy study" *Exp. Molecul. Path.*, 1965 a. 4:508.
- [7] Morin R. J., and Bernik S., "Acid mucopolysaccharides of arterial wall in essential fatty acid deficiency". *Am J.Path.*, 1963, 43:337.
- [8] Rucher, R. B., and Tinker, D. "Structure and metabolism of arterial elastin" *Int. Rev. Exp. Pathol.*, 1977, 7: 1.
- [9] Kelly RP, Tunin R, Kass DA: "Effect of reduced aortic compliance on cardiac efficiency and contractile function of in situ canine left ventricle". *Circ Res*,1992, 71:490.
- [10] Urshel CW, Covell JW, Sonnenblick EH, et al: "Effects of decreased aortic compliance on performance of the left ventricle". *Am J Physiol* 214: 29
- [11] Dobrin, P. B., Baker, W. H., and Gley, W. C. "Elastolytic and collagenolytic studies of arteries. Implications for the mechanical proprieties of aneurysms". *Arch. Surg.* 1984, 119: 405.
- [12] Dobrin, D. B. "Mechanical properties of arteries". *Physiol. Rev.* 58: 39,1978
- [13] Stromberg, D. D., and Wiederhielm, C.A. "Viscoelastic description of a collagenous tissue in a simple elongation". *J. Appl. Physiol.* 26: 857, 1969
- [14] Isselbacher EM, Eagle KA, Desantis RW: "Disease of the aorta". In *Braunwald E* (ed): *Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine*. Philaderlphia, WB Saunders, 2001, 1484-1515.
- [15] <http://www.my-personaltrainer.it/salute-benessere/aneurisma-aortico.html>

- [16] <http://www.my-personaltrainer.it/salute-benessere/dissezione-aortica.html>
- [17] Charles W. Hull, *Apparatus for production of three-dimensional objects by stereolithography*, Mar 11, 1986.
- [18] <http://www.lboro.ac.uk/research/amrg/about/the7categoriesofadditivemanufacturing/>
- [19] *How 3-D Printing Figures To Turn Web Worlds Real* (PDF), Wall Street Journal Online, 12 dicembre 2007.
- [20] Paolo Cignoni, Roberto Scopigno, *Sampled 3D models for CH applications: A viable and enabling new medium or just a technological exercise?* (PDF), in *ACM Journal on Computing and Cultural Heritage*, vol. 1, n° 1, giugno 2008, p. 1.
- [21] *Stampa 3D ed ecologia*, *theshaper.net*, 22 settembre 2014.
(<https://www.theshaper.net/news/130-stampa-3d-ed-ecologia-alla-fiera-della-scienza-di-new-york.html>)
- [22] *Stampa 3D e farmacologia*, *theshaper.net*, 26 ottobre 2014.
(<https://www.theshaper.net/news/140-stampa-3d-e-farmacologia.html>)
- [23] <http://www.stratasys.com/it/settori/medical/device-prototyping>
- [24] <http://www.stratasys.com/it/settori/medical/preclinical-testing>
- [25] <http://www.stratasys.com/it/settori/medical/clinical-training-models>
- [26] <http://www.stratasys.com/it/settori/medical/personalized-patient-care>
- [27] Binder et al. *“Stereolithographic Biomodeling to Create Tangible Hard Copies of Cardiac Structures from Echocardiographic Data”*, 1999
- [28] Dankowski et al. *“3D heart model printing for preparation of percutaneous structural interventions: description of the technology and case report”*, 2014
- [29] Gregory et al. *“A naturally shaped silicone ventricle evaluated in a mock circulation loop: A preliminary study”*, 2009
- [30] Greil et al. *“Stereolithographic reproduction of complex cardiac morphology based on high spatial resolution imaging”*, 2007
- [31] Tanné et al. *“Assessment of left heart and pulmonary circulation flow dynamics by a new pulsed mock circulatory system”*, 2010
- [32] Kolyva et al. *“A Mock Circulatory System With Physiological Distribution of Terminal Resistance and Compliance: Application for Testing the Intra-Aortic Balloon Pump”*, 2012
- [33] Pushparajah et al. *“Endovascular Stenting in Transverse Aortic Arch Hypoplasia”*, 2013

- [34] Mariano et al. *“Deformable Surface Model for the Evaluation of Abdominal Aortic Aneurysms Treated with an Endovascular Sealing System”*, 2015
- [35] Chong et al. *“Development of a Simulator for Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysm”*, 1998
- [36] Winder et al. *“Abdominal aortic aneurysm and stent graft phantom manufactured by medical rapid prototyping”*, 2009
- [37] Biglino et al. *“Rapid prototyping compliant arterial phantoms for in-vitro studies and device testing”*, 2013
- [38] Schmauss et al. *“Three-Dimensional Printing for Perioperative Planning of Complex Aortic Arch Surgery”*, 2014
- [39] Sulaiman et al. *“In vitro non-rigid life-size model of aortic arch aneurysm for endovascular prosthesis assesment”*, 2008
- [40] Lermusiaux et al. *“Aortic Aneurysm: Construction of a Life-size Model by Rapid Prototyping”*, 2001
- [41] Bangeas et al. *“Rapid Prototyping in Aortic Surgery”*, 2016
- [42] Tam et al. *“3D Printing of an Aortic Aneurysm to Facilitate Decision Making and Device Selection for Endovascular Aneurysm Repair in Complex Neck Anatomy”*, 2013
- [43] Valverde et al. *“3D Printed Models for Planning Endovascular Stenting in Transverse Aortic Arch Hypoplasia”*, 2015
- [44] Håkansson et al. *“Patient specific biomodel of the whole aorta – the importance of calcified plaque removal”*, 2011
- [45] Sodian et al. *“Three-Dimensional Printing Creates Models For Surgical Planning of Aortic Valve Replacement After Previous Coronary Bypass Grafting”*, 2008
- [46] Sodian et al. *“Three-Dimensional Printing of Models to Create Custom Made Devices for Coli Embolization of an Anastomic Leak After Aortic Arch Replacement”*, 2009
- [47] <http://goldbook.iupac.org/M03966.html>
- [48] https://it.wikipedia.org/wiki/Carico_di_rottura
- [49] <https://www.reference.com/math/percent-elongation-35270079b4d911d6>
- [50] <https://it.wikipedia.org/wiki/Durometro>
- [51] http://www.fastprotos.com/pdf/FullCure_Letter_low.pdf
- [52] <http://www.plastix.it/stampa-3d-come-scelgo-il-filamento-giusto/>

- [53] <http://recreus.com/en/4filaflex-filaments>
- [54] <http://schedetecniche.stampiamoin3d.com/products/filamenti/biome3d/>
- [55] <http://www.poolkemie.it/prodotti/resine-poliuretatiche/da-colata>
- [56] <http://www.sunbeltmaterials.com/2020.htm>
- [57] http://www.prochima.it/files/LATEX_rhdtircw.pdf
- [58] <http://www.poolkemie.it/prodotti/gomme-siliconiche/policondensazione>
- [59] <http://www.poolkemie.it/prodotti/gomme-siliconiche/poliaddizione>
- [60] http://www.antichitabelsito.it/gomma_siliconica_platsilgel00.htm
- [61] <http://www.dowcorning.com/applications/search/default.aspx?R=367EN>
- [62] <http://www.masterbond.com/tds/mastersil-912med>
- [63] <http://www.masterbond.com/tds/mastersil-910med>
- [64] http://www.sigmaaldrich.com/Graphics/COfAInfo/SigmaSAPQM/SPEC/76/761036/761036-BULK_ALDRICH_.pdf
- [65] http://www.antichitabelsito.it/schede/gomma_siliconica_PLATSIL_GEL_00.pdf
- [66] <http://www.dowcorning.com/DataFiles/090276fe80190b08.pdf>
- [67] http://www.prochima.it/files/LATEX_2juz6n7c.pdf
- [68] <https://universitiamo.eu/campaigns/stampa-3d-per-chirurgia>
- [69] <http://www.itksnap.org/pmwiki/pmwiki.php>
- [70] <http://www.cs.unipa.it/tesi/0529903.pdf>
- [71] <http://www.3dsystems.com/3dedittm-pro>
- [72] <http://www.3dsystems.com/3dprinttm-software>