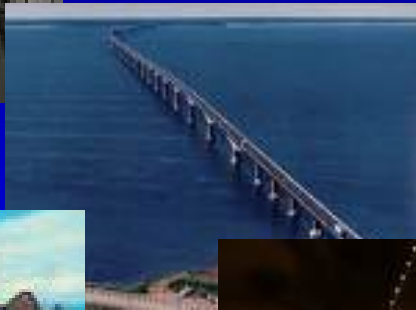


Patogenesi delle fratture da fragilità ossea: punto di vista biomeccanico

Punti principali

- Patogenesi delle fratture e fattori determinanti della resistenza ossea
- Cambiamenti legati all'età che contribuiscono alla fragilità scheletrica
- Interazione tra carico scheletrico e resistenza ossea
- Valutazione non invasiva della resistenza ossea

Progetto di una struttura



- Considerare il peso che dovrà sostenere
- Progettare opzioni per ottenere la funzione desiderata
 - Geometria complessiva
 - Materiali costruttivi
 - Dettagli architettonici

Fattori determinanti della resistenza ossea nel suo complesso

- Geometria
 - Morfologia macroscopica (dimensioni e forma)
 - Microarchitettura
- Proprietà del materiale osseo / matrice ossea
 - Mineralizzazione
 - Caratteristiche del collagene
 - Microdanni

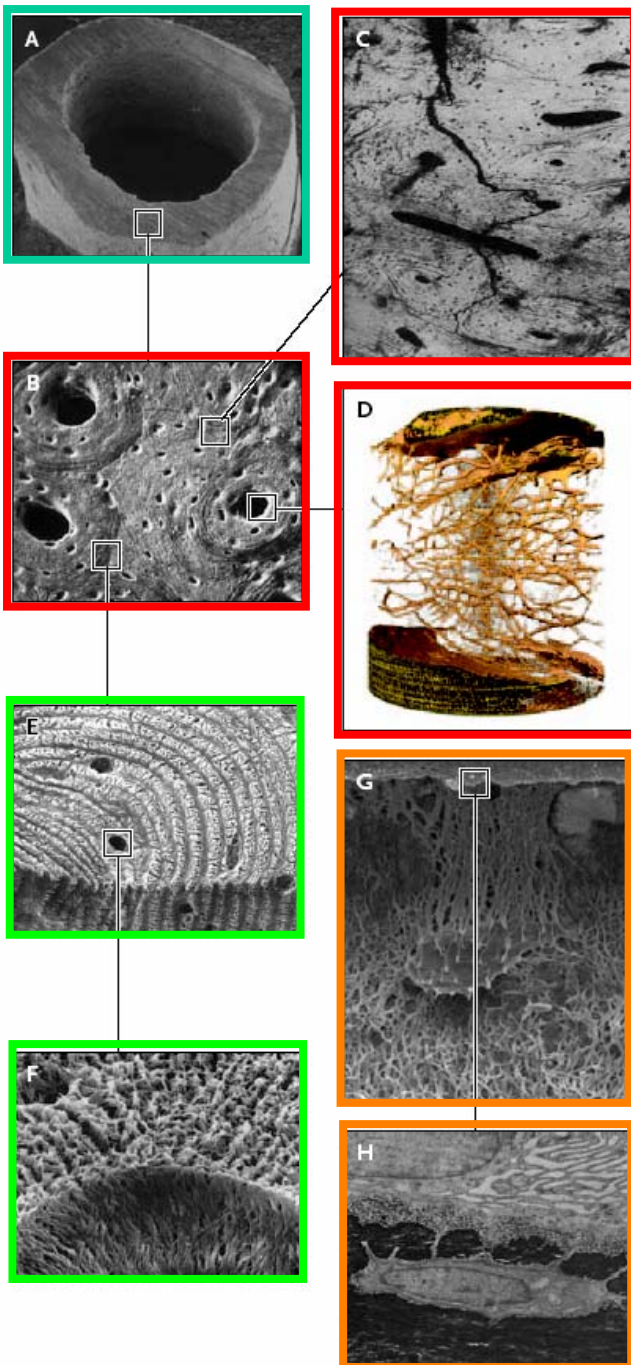
Natura gerarchica della struttura ossea

Macrostruttura

Microstruttura

Proprietà matrice

Composizione e attività cellulare



Approccio biomeccanico alle fratture

Caratteristiche delle cadute
Risposte protettive
Piegare, sollevare

**Carichi applicati
all'osso**

FRATTURA?

Massa ossea
Geometria
Proprietà dei materiali

Resistenza ossea

**Fattore di
rischio**

Carico applicato

Resistenza ossea $> 1 \Rightarrow$ frattura

Hayes et al. Radiol Clin N Amer. 1991; 29:85-96

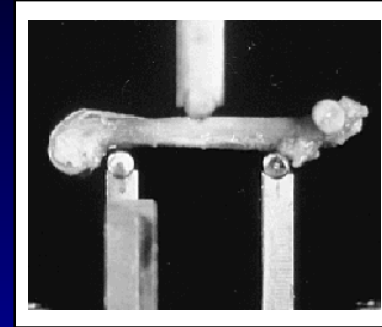
Bouxsein et al. J Bone Miner Res. 2006; 21:1475-82

Patogenesi delle fratture da fragilità ossea

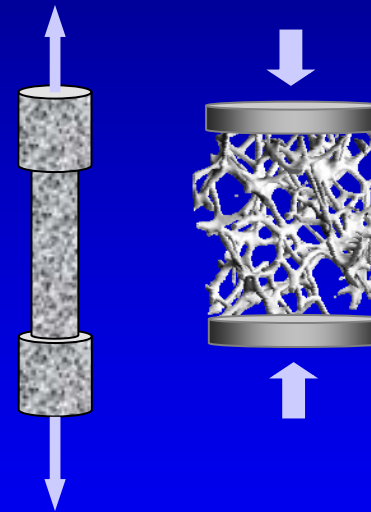
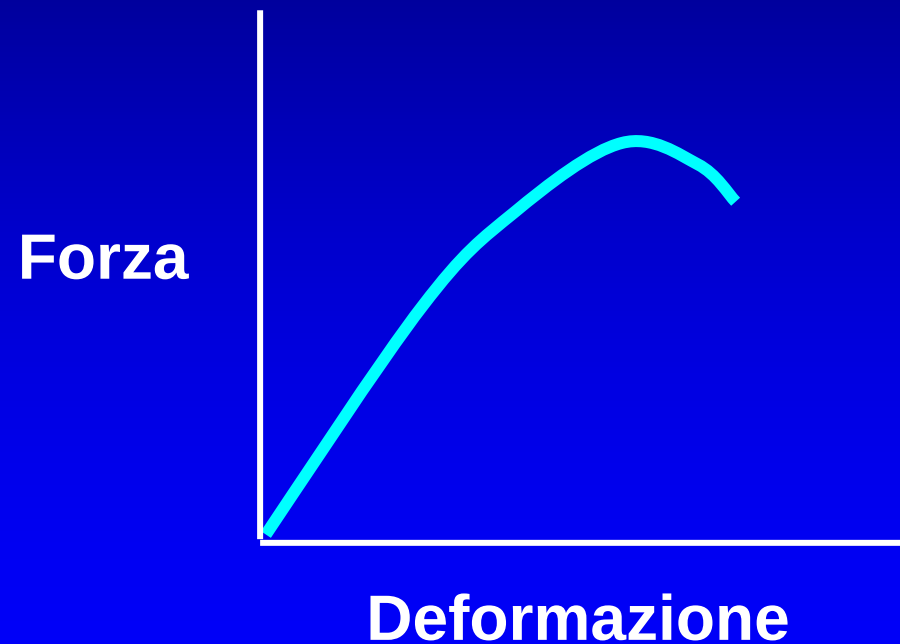
Cambiamenti legati all'età che contribuiscono alle fratture da fragilità ossea:

- 1) Ridotta resistenza ossea
- 2) Maggiore tendenza a cadere

Valutazione delle proprietà biomeccaniche dell'osso



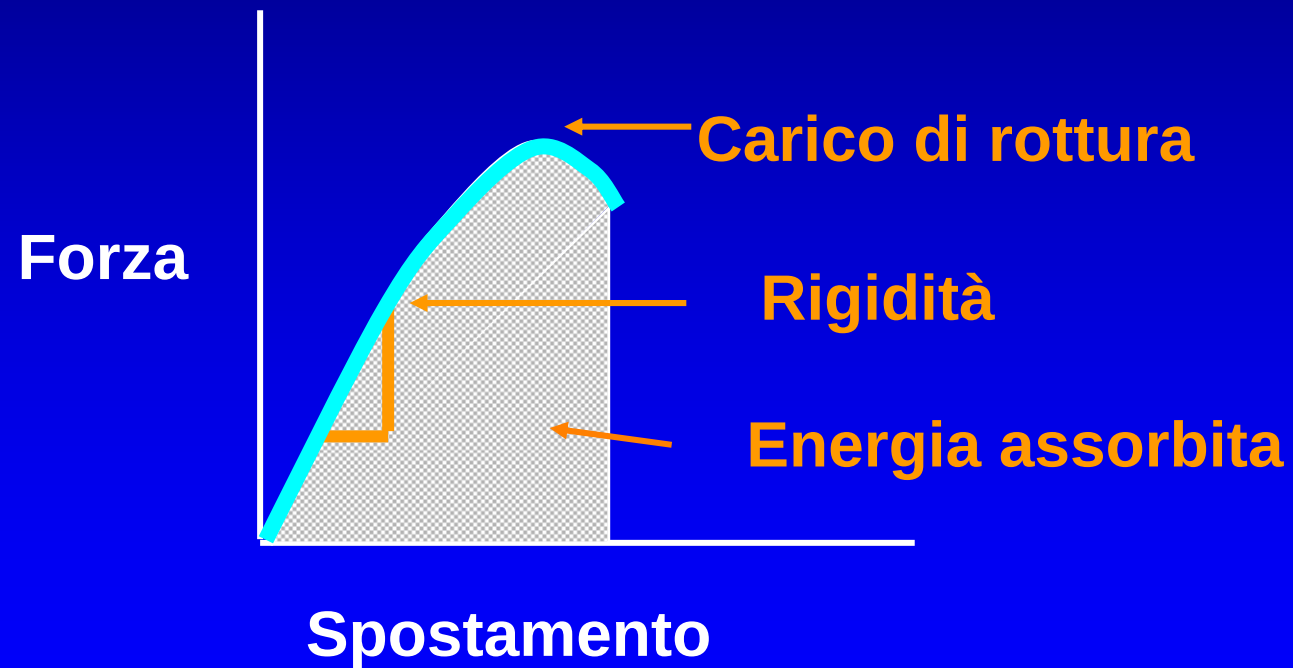
Proprietà strutturali



Proprietà materiali

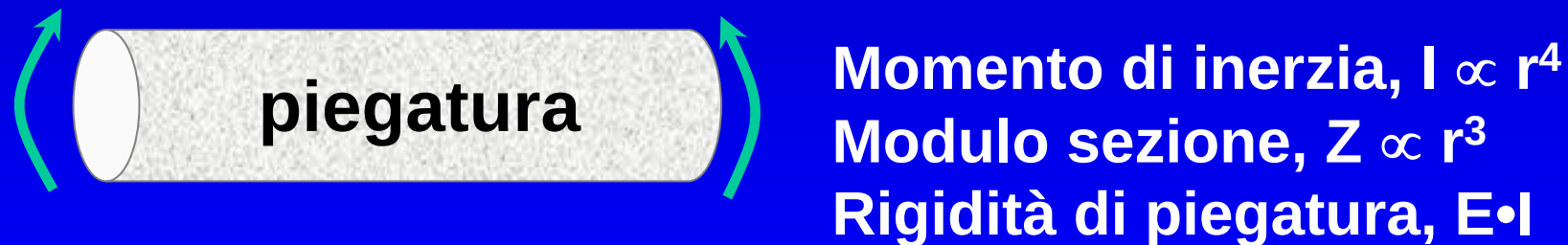
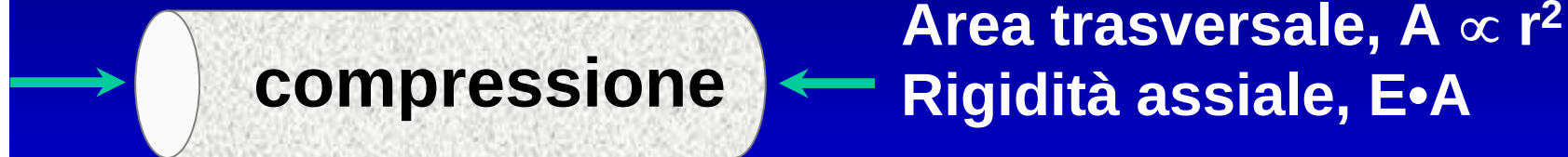
Test biomeccanico

Proprietà principali

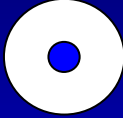
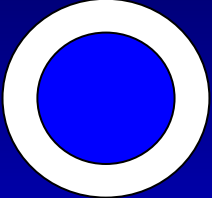
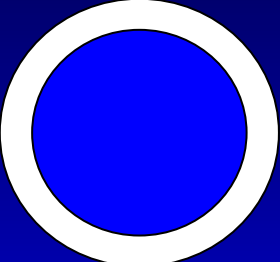


Analisi delle rilevanti proprietà materiali e geometriche rispetto alla modalità di carico

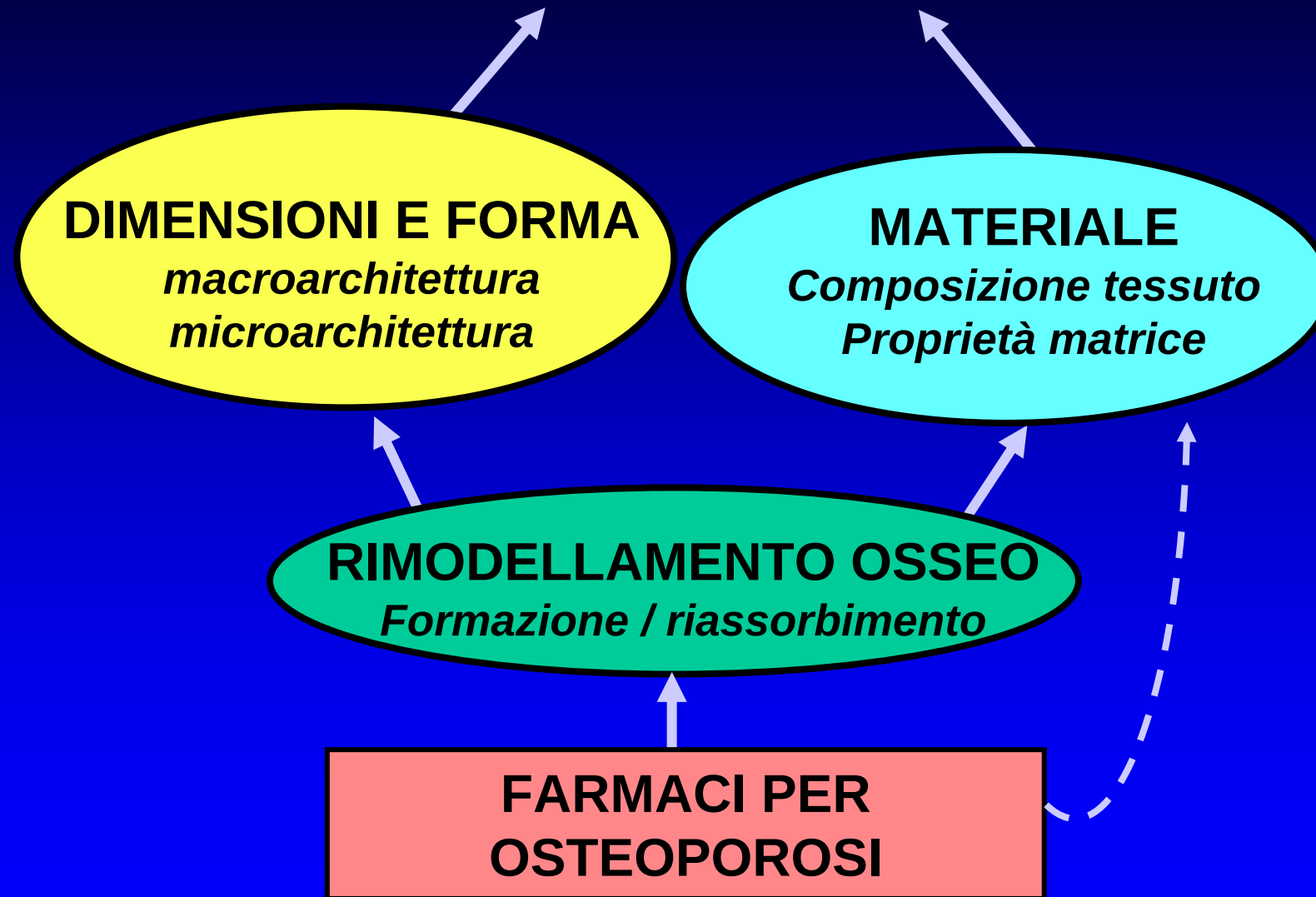
Materiale: **Modulo elastico** $E \propto (\text{densità})^a$
 Resistenza massima $S \propto (\text{densità})^b$



Effetto della geometria trasversale sulla resistenza dell'osso lungo

			
aBMD (da DXA)	=	=	↓
Resistenza di compressione	=	↑	↑
Resistenza di piegatura	=	↑↑	↑↑↑

Resistenza ossea



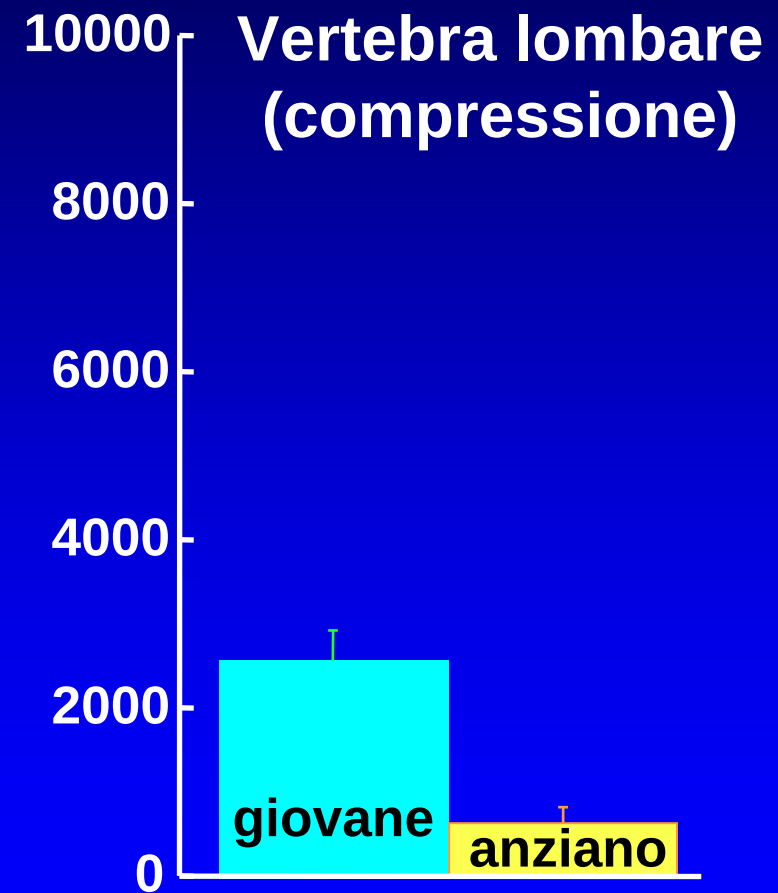
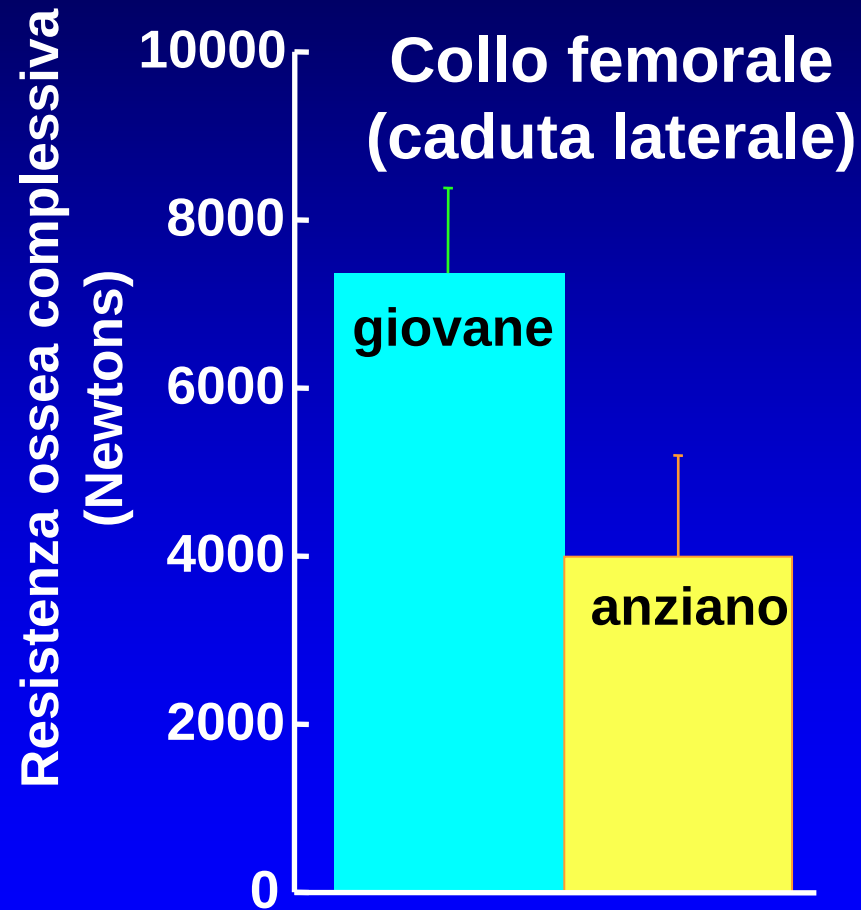
Punti principali

- Fattori determinanti della resistenza ossea
- Cambiamenti legati all'età che contribuiscono alla fragilità scheletrica

Cambiamenti legati all'età nelle proprietà meccaniche del tessuto osseo

	Osso corticale % perdita 30-80 anni	Osso spugnoso % perdita 30-80 anni
Modulo elastico, E	-8%	-64%
Resistenza massima, S	-11%	-68%
Durezza	-34%	-70%

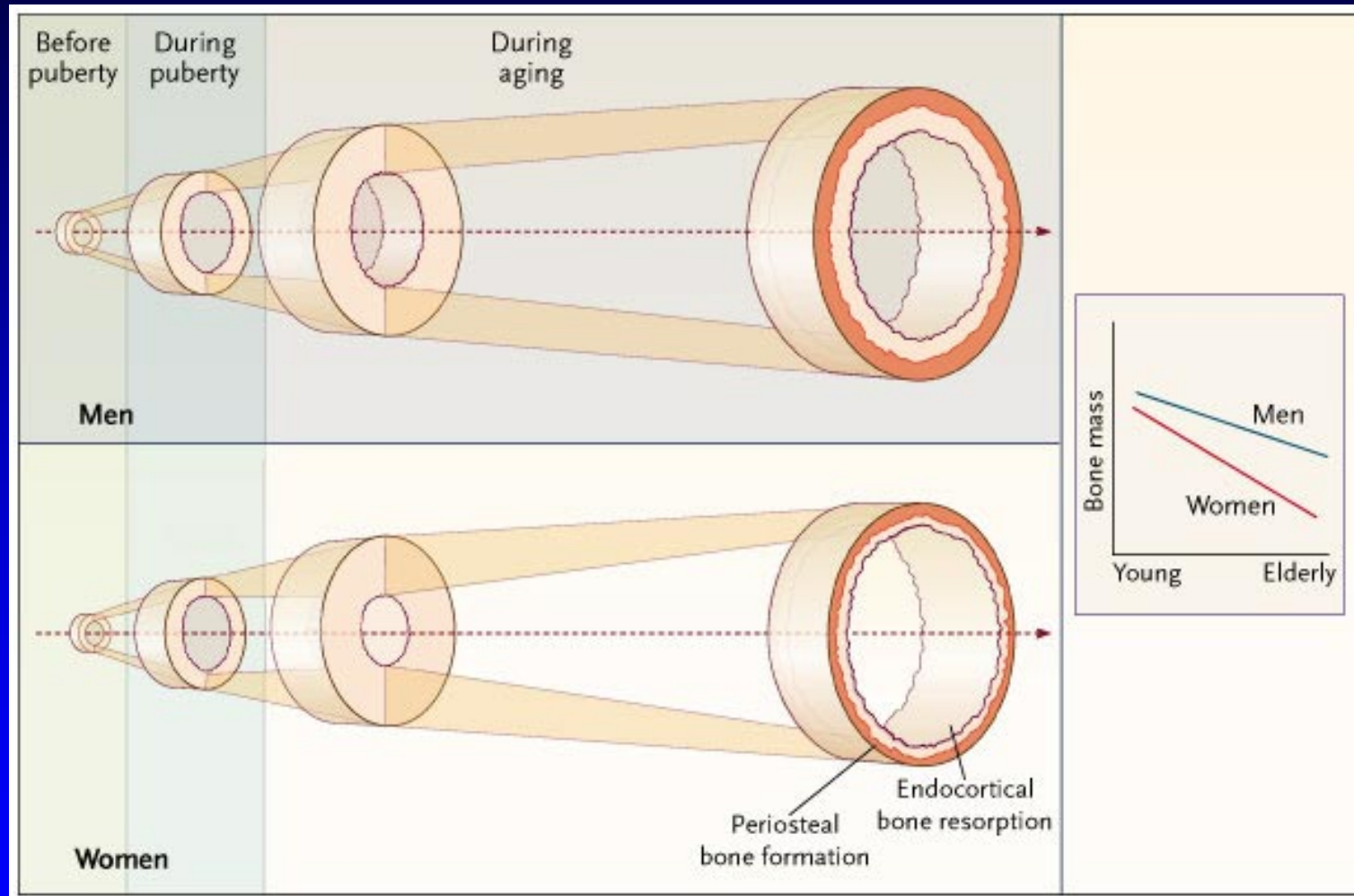
La resistenza ossea complessiva diminuisce sensibilmente con l'età



Courtney et al. J Bone Joint Surg Am. 1995; 77:387-95
Mosekilde. Technology and Health Care 1998; 6:287-97

Cambiamenti geometrici legati all'età

Adattamento per mantenere la resistenza ossea complessiva



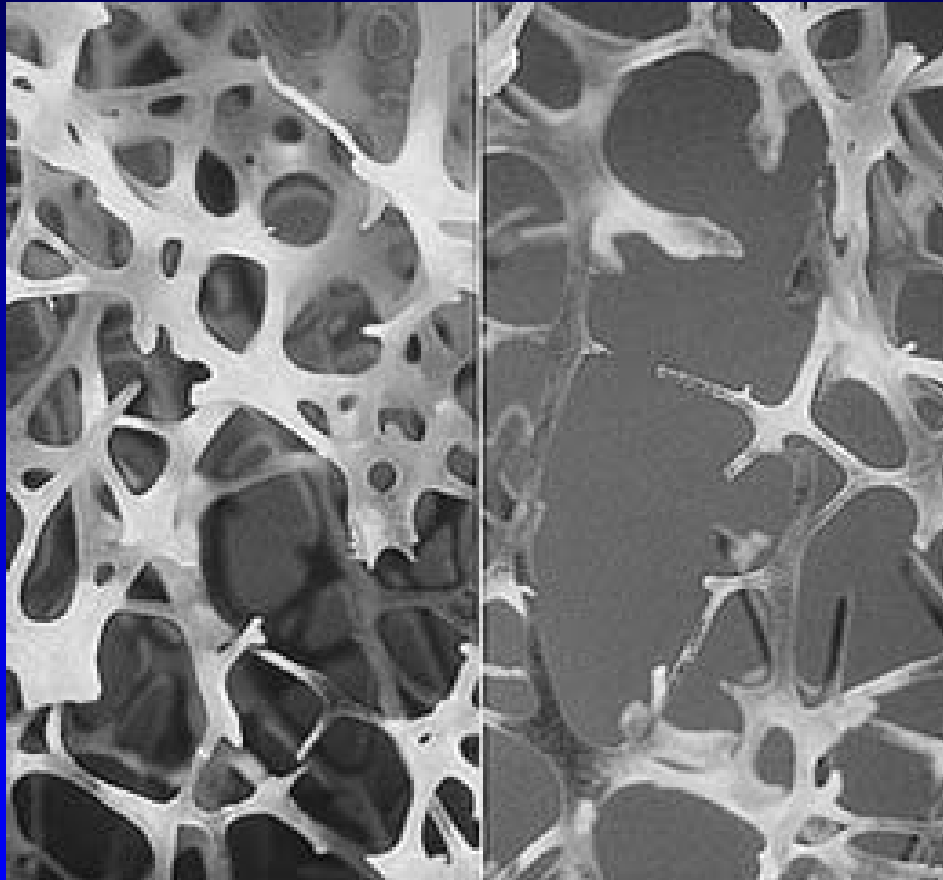
Cambiamenti degli indici legati all'età del vBMD collo femorale, della geometria e della resistenza

	% cambiamento, età 20-90		F vs M (valore P)
	Donne	Uomini	
vBMD spugnoso	- 56**	- 45**	<0,001
vBMD corticale	- 24**	- 13**	<0,001
Area totale	13**	7*	ns
(momento di inerzia) MOI_{ap}	- 1	- 21**	ns
Rigidità assiale	- 39**	- 31**	ns
Rigidità di piegatura	- 25**	- 24**	ns

Per regressioni di età: *P<0,05, **P<0,005

368 donne, 320 uomini, di età compresa tra 20 e 97 anni

Cambiamenti legati all'età nella microarchitettura trabecolare



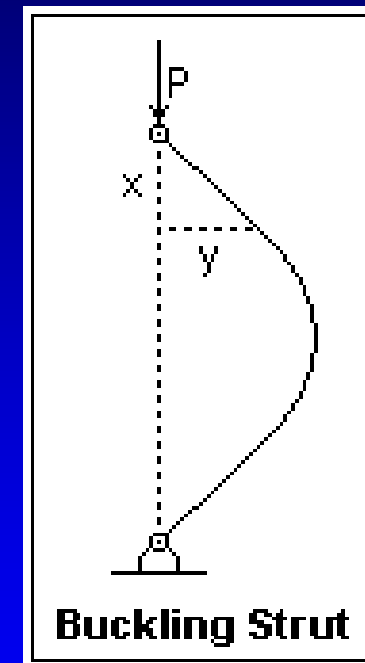
- Ridotto volume osseo, spessore trabecolare e numero
- Ridotta connettività
- Ridotta forza meccanica

Immagine fornita per gentile concessione da David Dempster

Cambiamenti microarchitetturici che influenzano la resistenza ossea

Forza necessaria a far deformare una colonna sottile:

- Direttamente proporzionale a
 - Materiale della colonna
 - Geometria trasversale
- Inversamente proporzionale a
 - $(\text{lunghezza della colonna})^2$



www.du.edu/~jcalvert/tech/machines/buckling.htm

Effetto teorico di montanti trasversali sulla forza di deformazione

Trabecola
orizzontale

Lunghezza
effettiva

Resistenza di
deformazione

0

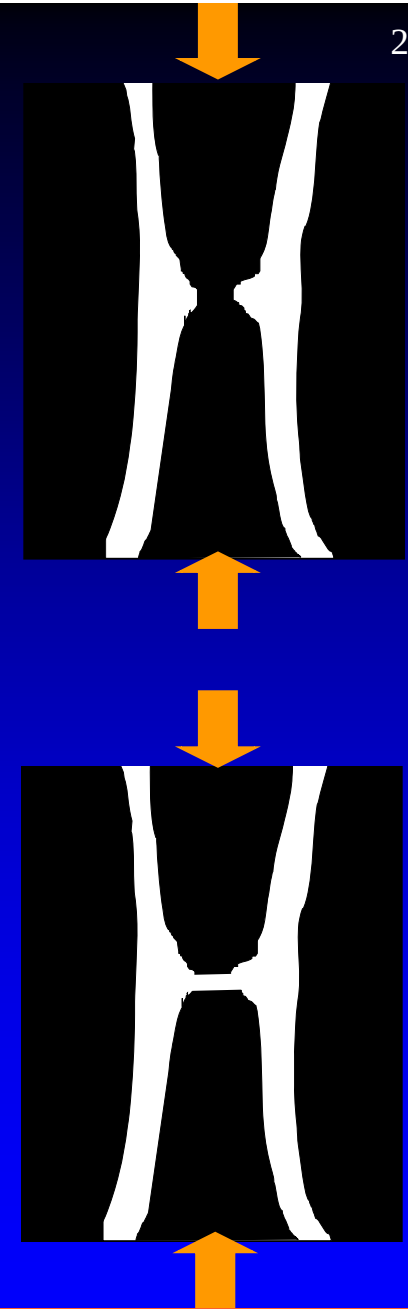
L

S

1

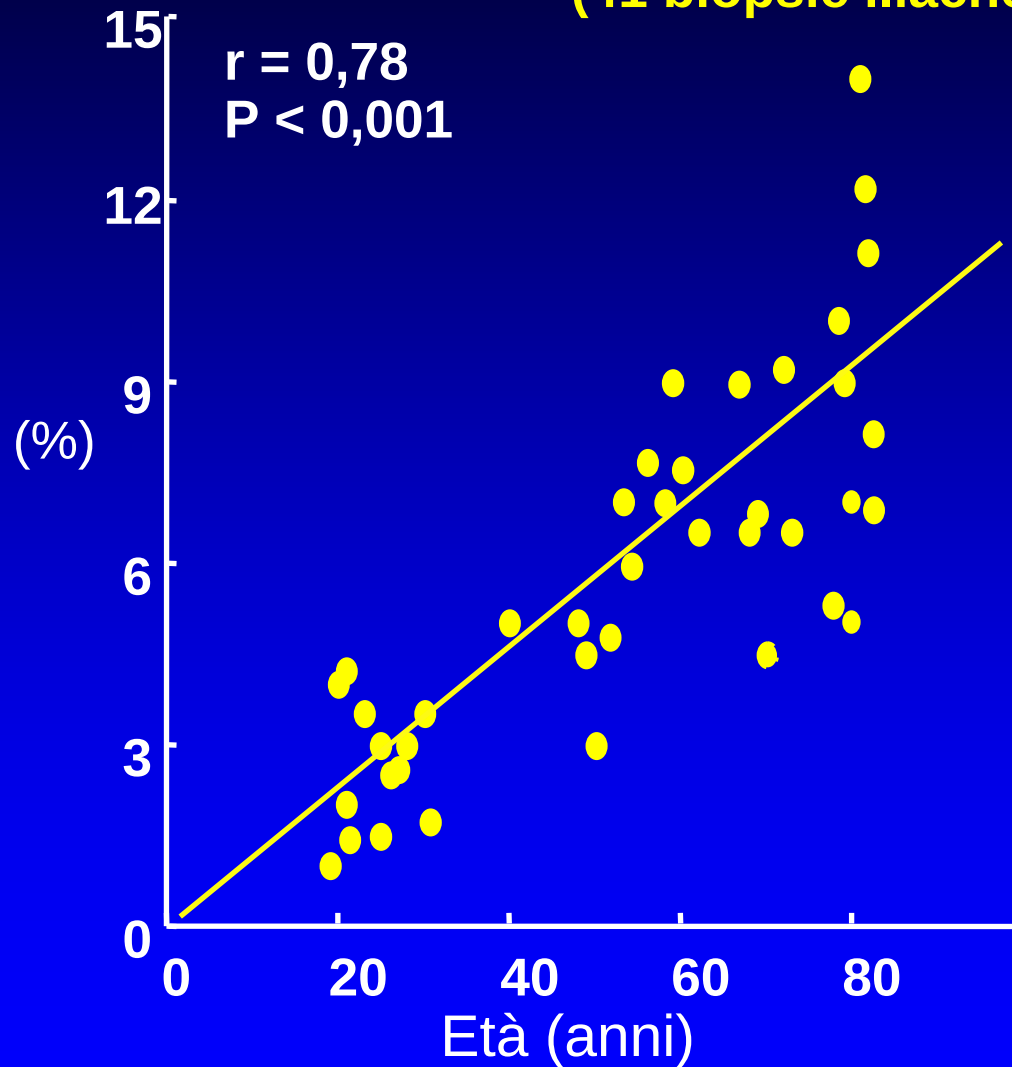
$1/2 L$

$4 \times S$



La porosità corticale aumenta con l'età

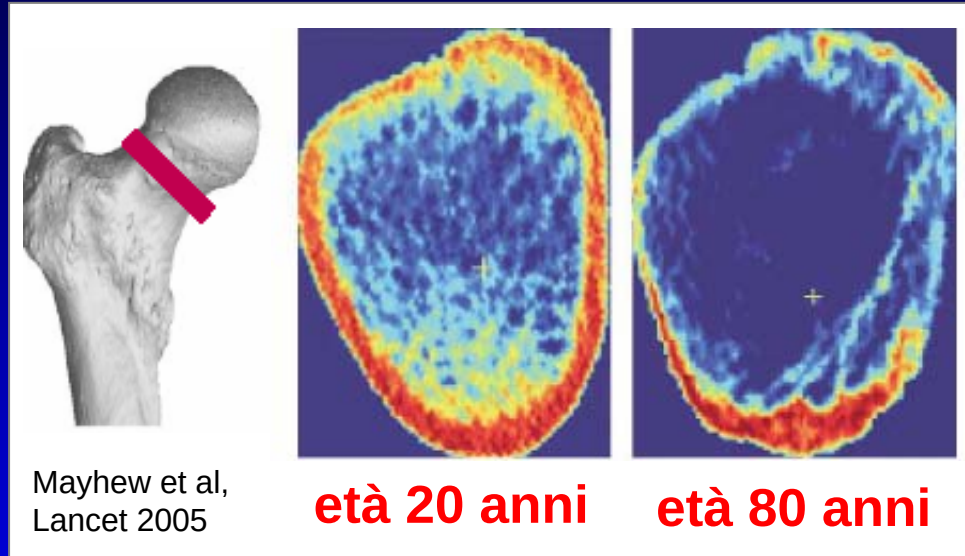
(41 biopsie iliache, età 19-90)



La porosità corticale
aumenta di 4 volte da
20 a 80 anni di età

Maggiore
eterogeneticità con l'età

Cambiamenti legati all'età nella corticale del collo femorale e associazione con frattura dell'anca

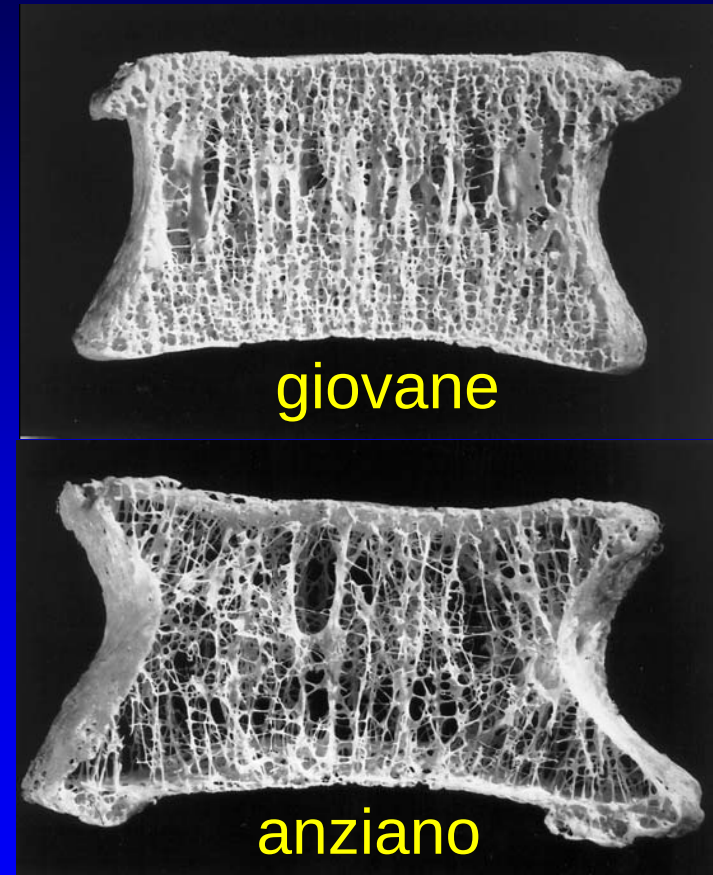


Queste fratture dell'anca presentano:

- assottigliamento preferenziale della corteccia anteriore inferiore
- maggiore porosità corticale

Cambiamenti legati all'età nelle proprietà ossee associati al rischio di fratture

- Massa ossea e BMD ridotte
- Geometria alterata
- Architettura alterata
 - Assottigliamento corticale
 - Porosità corticale
 - Deterioramento trabecolare



Immagini di L. Mosekilde, *Technology and Health Care*. 1998

Punti principali

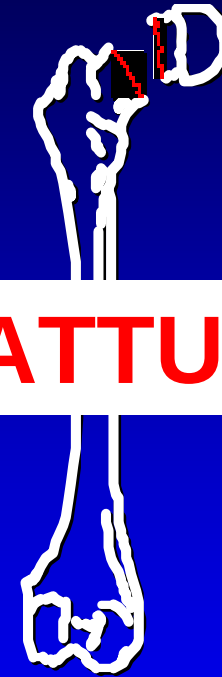
- Fattori determinanti della resistenza ossea
- Cambiamenti legati all'età che contribuiscono alla fragilità femorale
- Interazione tra carico scheletrico e resistenza ossea

Eziologia delle fratture legate all'età

Carichi applicati all'osso

Resistenza ossea

FRATTURA?



Concetto del fattore di rischio

$$\Phi = \frac{\text{carico applicato}}{\text{resistenza ossea}} \quad \begin{array}{l} \Phi > 1, \text{ frattura} \\ \Phi < 1, \text{ no frattura} \end{array}$$

- Identificare **attività** associate alla frattura
- Usare modelli biomeccanici per determinare i **carichi applicati all'osso** per quelle attività
- Valutare il **carico di rottura** dell'osso relativo a quelle attività

Cadute e fratture dell'anca

- Oltre il 90% delle fratture all'anca è associato a una caduta
- Meno del 2% delle cadute causa una frattura dell'anca
- La caduta è una condizione necessaria ma non sufficiente
- Le cadute laterali sono più pericolose
- Quali fattori determinano il rischio di frattura?

Fattori di rischio indipendenti delle fratture dell'anca

Fattore	Rapporto di probabilità adattato	
Caduta laterale	5,7	(2,3 - 14)
BMD femorale	2,7	(1,6 – 4,6)*
Energia della caduta	2,8	(1,5 – 5,2)**
Indice di massa corporea	2,2	(1,2 – 3,8)*

* calcolato per una *riduzione* di 1 DS

** calcolato per un *aumento* di 1 DS

Valutazione di carichi applicati all'anca durante una caduta laterale

- Cadaveri umani
- Volontari umani
- Manichini per crash test
- Modelli matematici e simulazioni



Massime forze di impatto applicate sul grande trocantere:

270 - 730 kg (2400 - 6400 N)

(per donne dal 5° al 95° percentile)



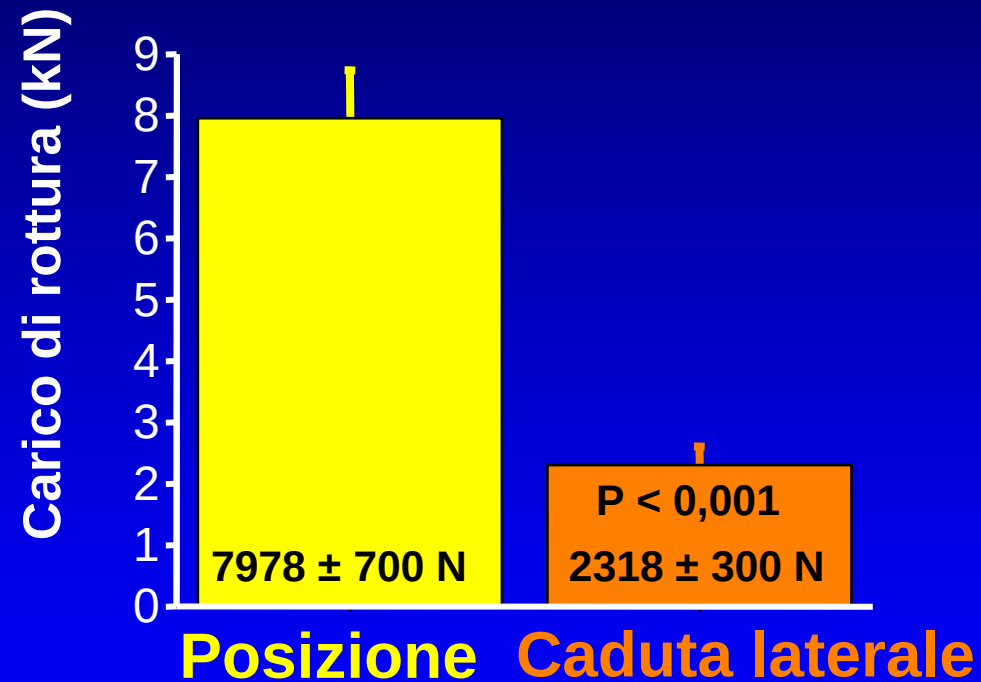
Robinovitch et al. 1991; Biomech Eng. 1991;
113:366-74

Robinovitch et al. 1997; Ann Biomed Eng. 1997;
25:499-508

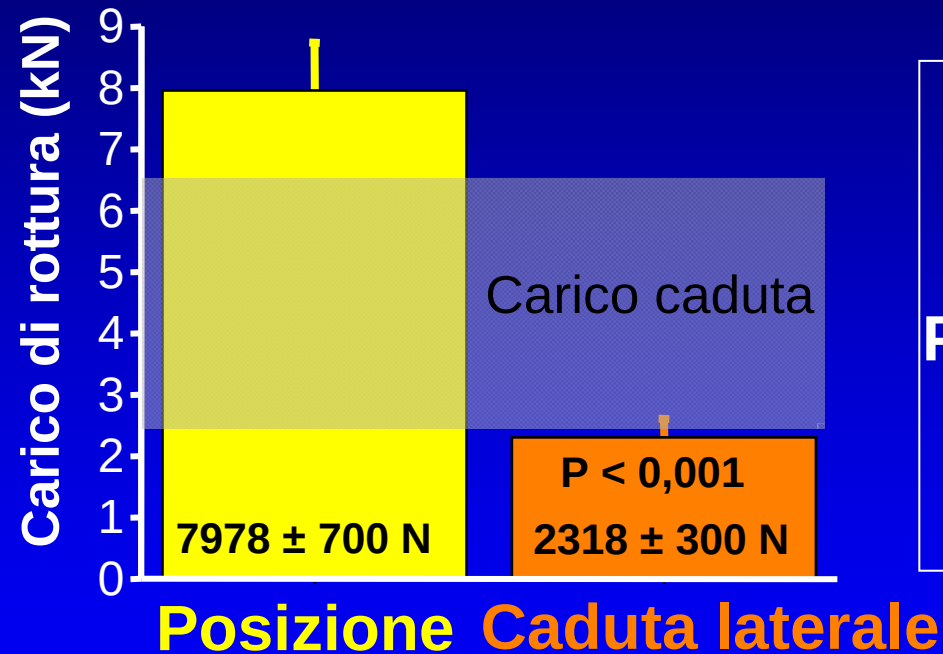
van den Kroonenberg et al J Biomechanic
Engl. 1995; 117:309-18

van den Kroonenberg et al J Biomech.
1996; 29:807-11

Il femore è più resistente in condizioni di carico abituali



Il femore è più resistente in condizioni di carico abituali



$$\Phi = \frac{\text{carico applicato}}{\text{carico di rottura}}$$

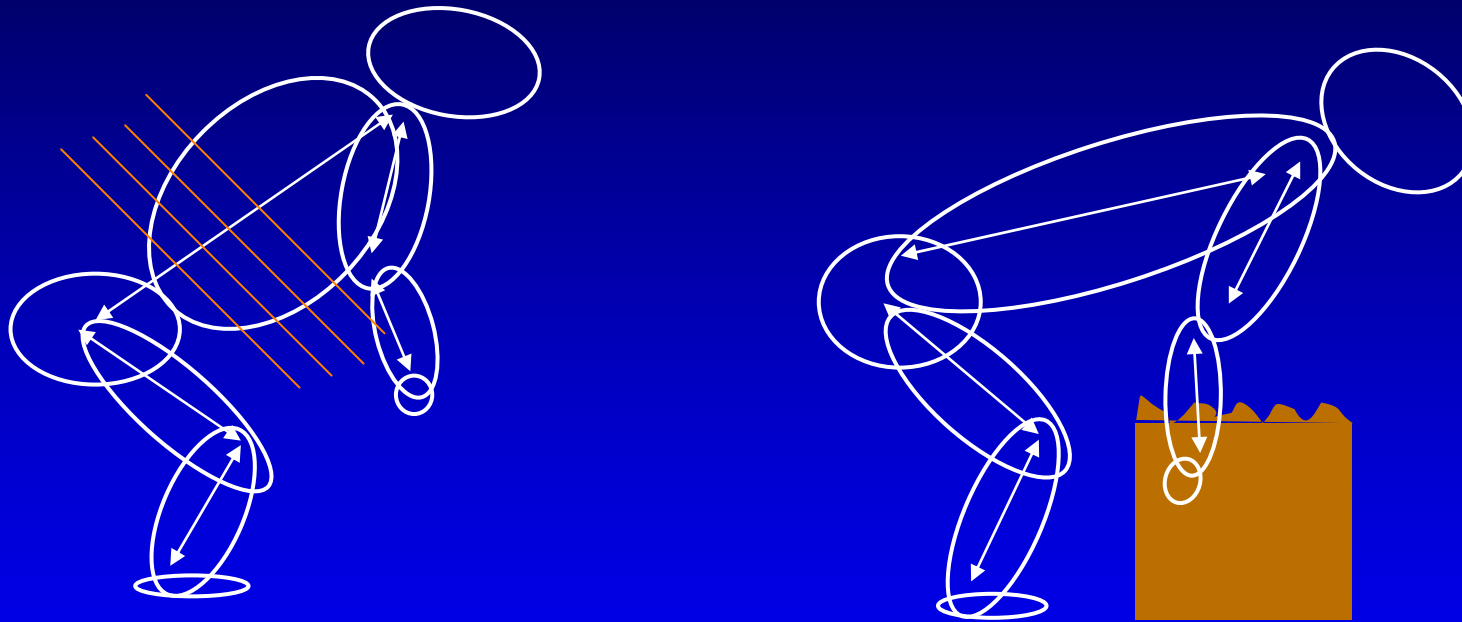
Pertanto, $\Phi > 1$ per cadute laterali tra le persone anziane

Fratture vertebrali

- Difficili da studiare
 - La definizione è controversa
 - Molti casi non sono portati all'attenzione clinica
 - Esordio lento rispetto ad esordio acuto
 - L'evento che causa la frattura è spesso sconosciuto
- Scarsa comprensione della relazione tra carico della colonna vertebrale e fragilità vertebrale



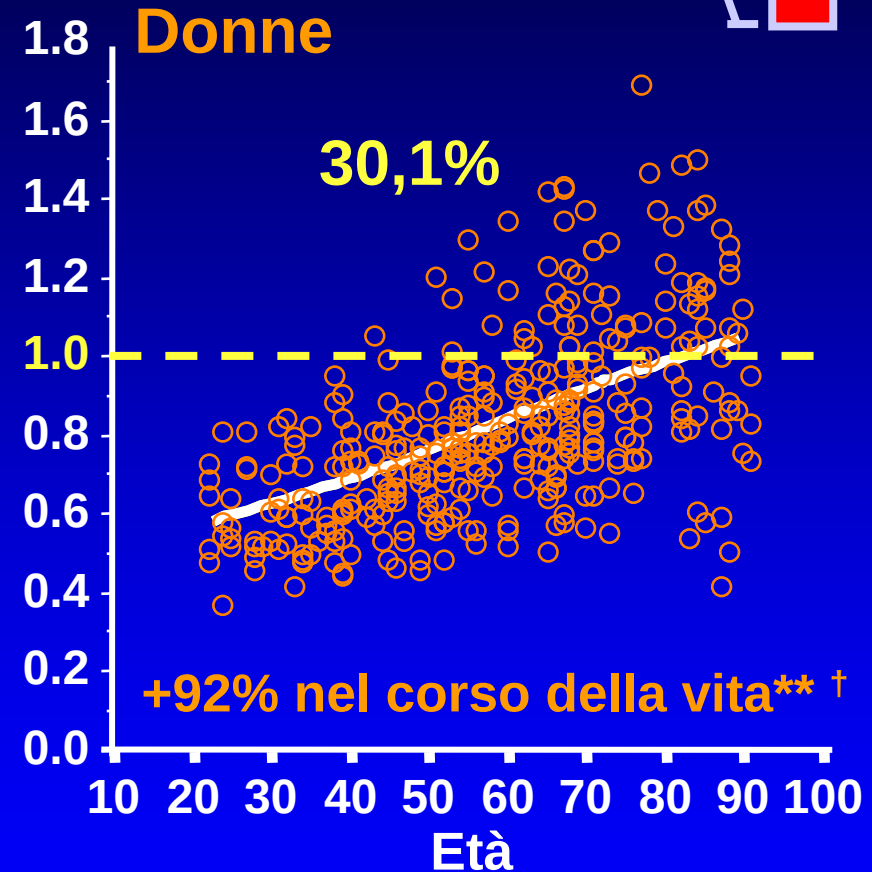
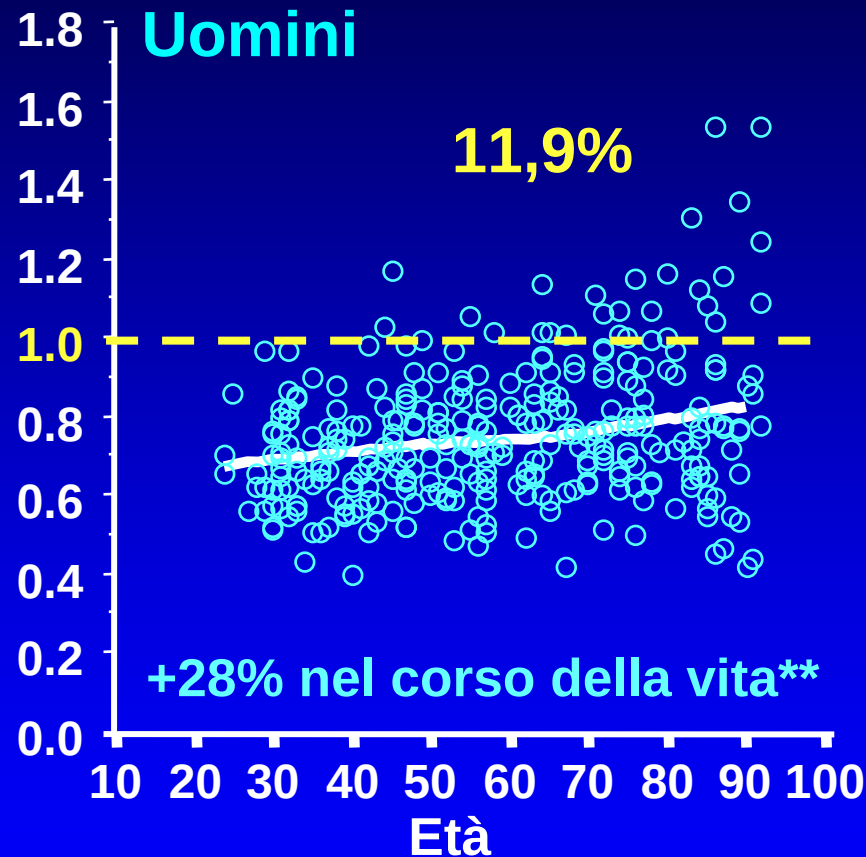
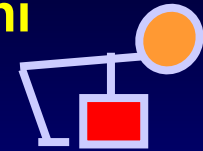
Valutazione dei carichi sulla spina lombare



Schultz et al.1991; Spine. 1991; 16:1211-6
Wilson et al.1994; Radiology. 1994 ; 193:419-22
Bouxsein et al. J Bone Miner Res. 2006; 21:1475-82

Fattore di rischio per frattura vertebrale (L2)

Flessione in avanti di 90° con un peso di 10 kg tra le mani

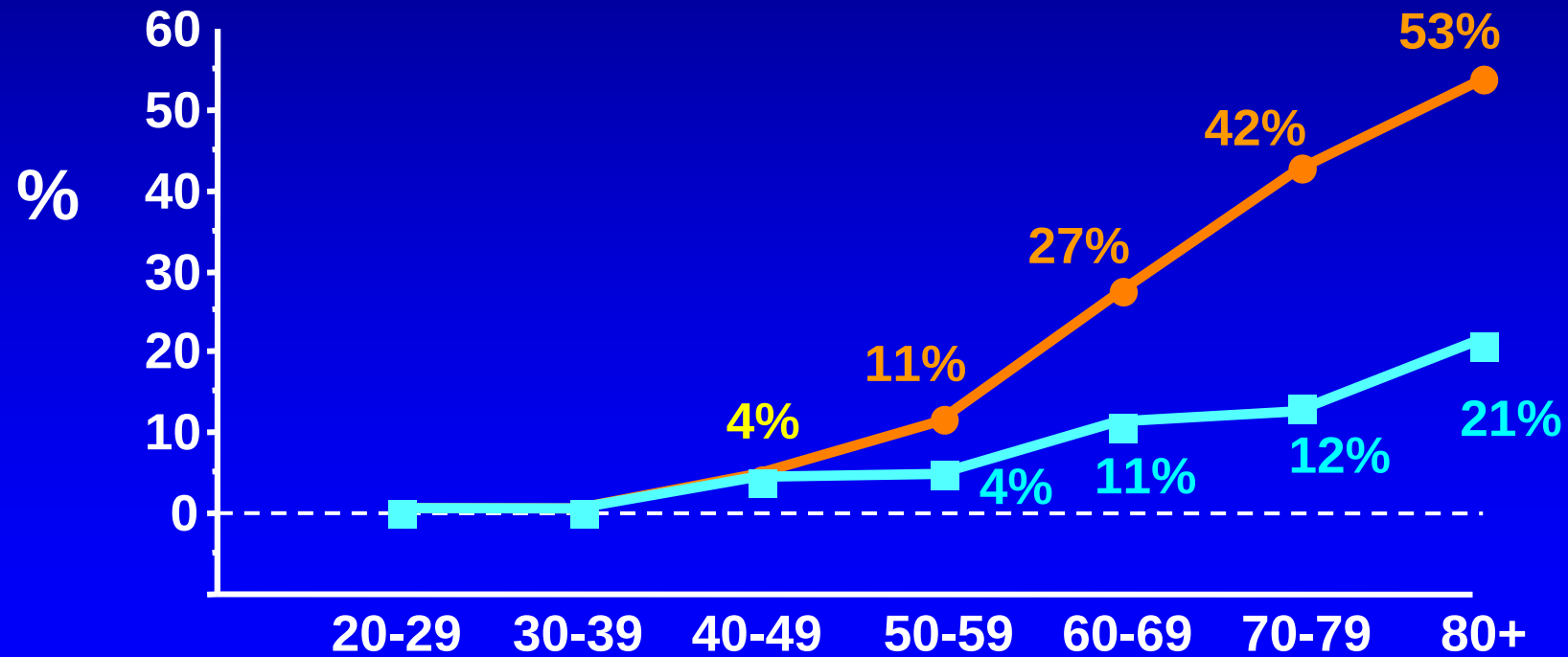


** $P < 0,005$ per regressioni di età

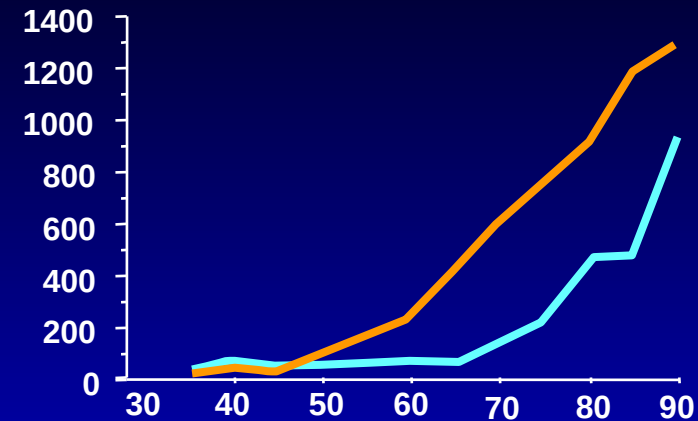
† $p < 0,01$ per confronto del cambiamento relativo all'età tra U e D

Percentuale di soggetti con $\Phi \geq 1$, per decade

(Flessione in avanti di 90° sollevando un peso di 10 kg)



Incidenza / 100.000 persone/anno

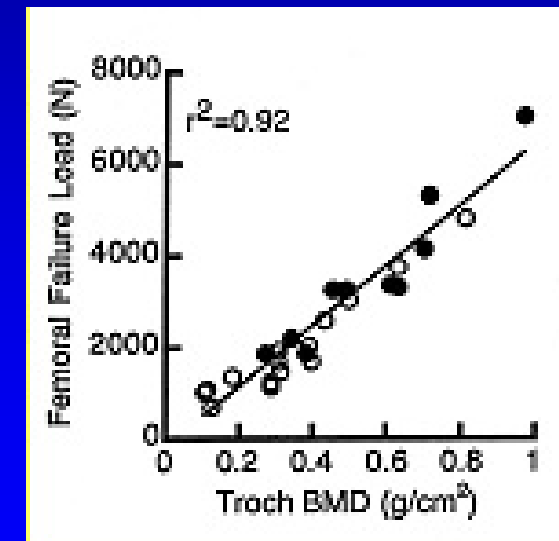


Punti principali

- Fattori determinanti della resistenza ossea
- Cambiamenti legati all'età che contribuiscono alla fragilità femorale
- Interazione tra carico scheletrico e resistenza ossea
- **Valutazione non invasiva della resistenza ossea**

Valutazione clinica della resistenza ossea con DXA

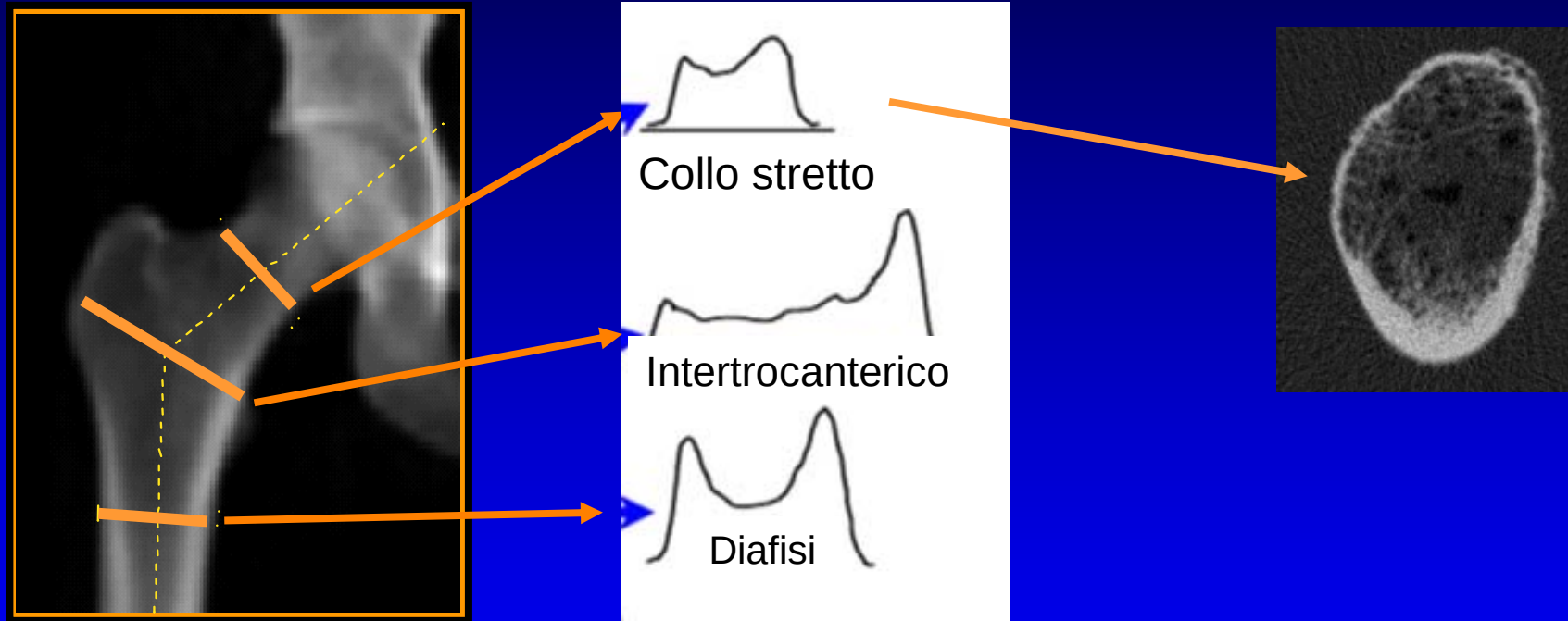
- BMD della superficie con DXA
 - Area minerale ossea / area proiettata (g/cm^2)
- Riflette (indirettamente)
 - Geometria / massa / dimensioni
 - Mineralizzazione
- Correlazione da moderata a forte con resistenza ossea complessiva alla colonna vertebrale, al radio e al femore ($r^2 = 50 - 90\%$)
- Forte predittivo di rischio di frattura
 - *Non* distingue
 - Attributi specifici della geometria 3D
 - Densità corticale rispetto a densità spongiosa
 - Architettura trabecolare
 - Proprietà intrinseche della matrice ossea



Bouxsein et al, 1999

Valutazione della geometria dell'anca con DXA a 2D

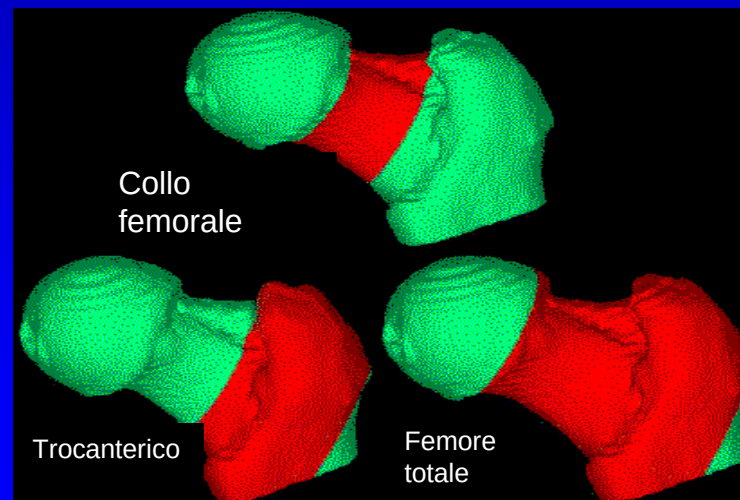
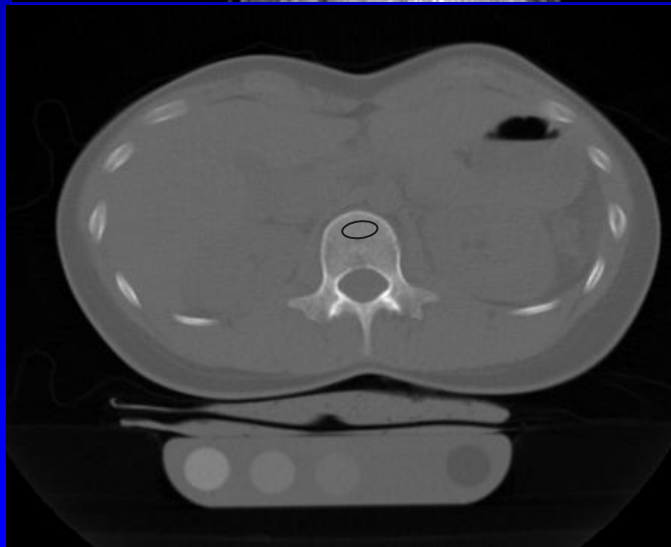
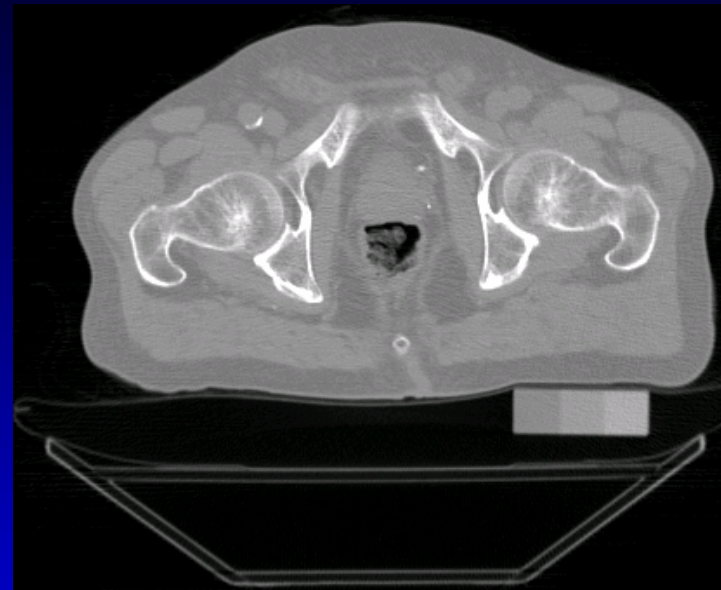
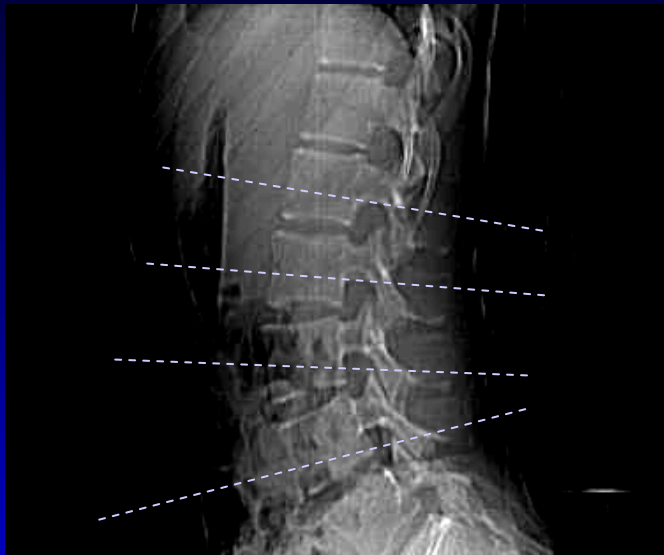
“Analisi resistenza dell'anca”



Valuta la geometria femorale e indici di resistenza

- Usa dati di immagini bidimensionali per derivare la geometria tridimensionale
- Richiede ipotesi che non sono state testate per tutte le popolazioni e trattamenti

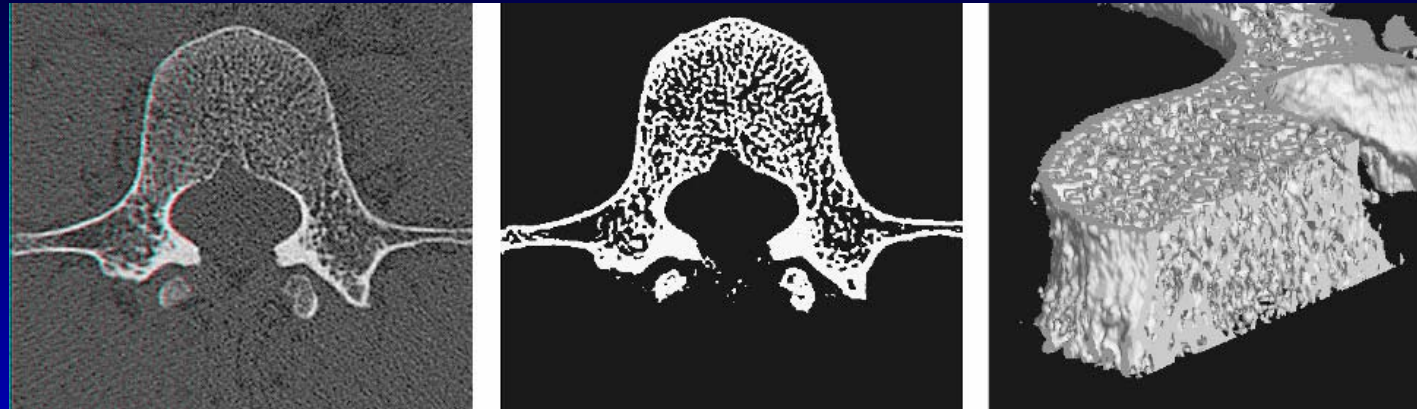
Valutazione con tomografia computerizzata quantitativa di densità ossea e geometria ³⁹



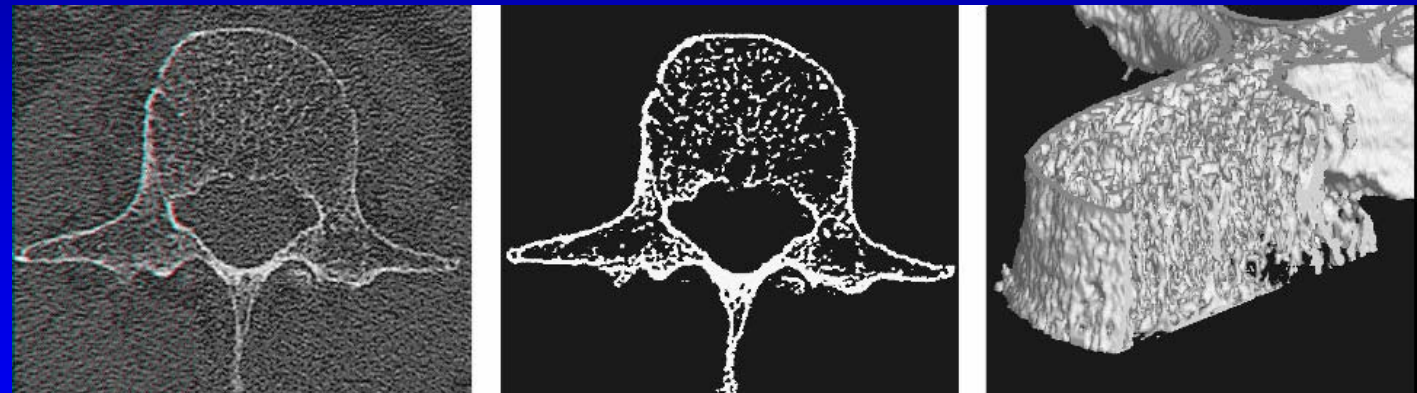
Immagini fornite per gentile concessione del Dr. Thomas Lang, UCSF

Tomografia computerizzata a multirilevazione

Non
frattura
62 anni



Frattura
62 anni



Potenziale per mostrare l'architettura trabecolare...
Maggiore risoluzione, ma dosaggio di radiazioni più elevato

Architettura trabecolare in vivo con pQCT ad alta risoluzione



~ 80 μm^3 dimensioni voxel

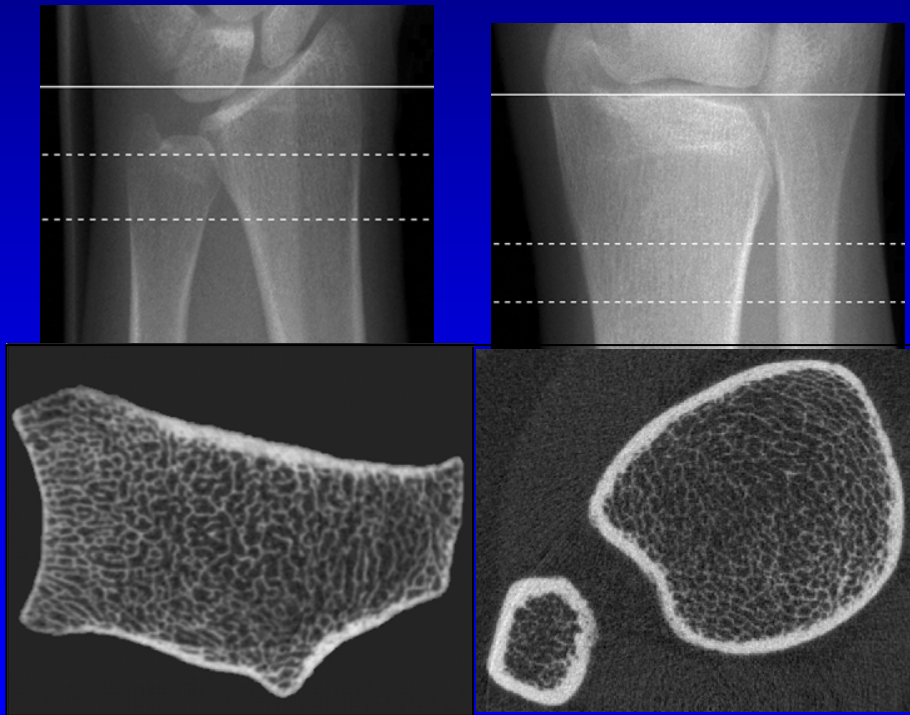
~ 3 min tempo di scansione, < 4 μSv

Solo radio distale e tibia

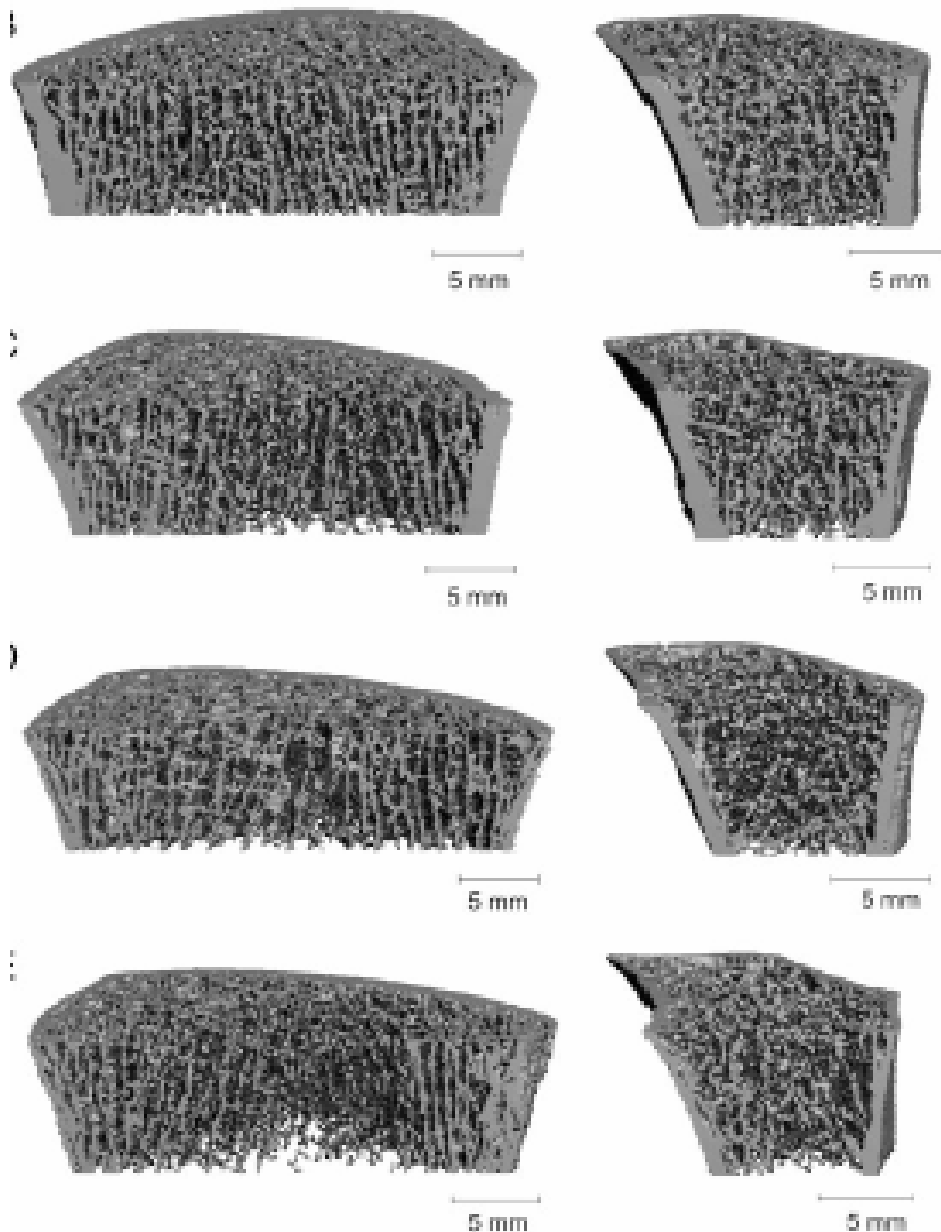
Riproducibilità:

densità: 0,7 – 1,5% *

μ architettura: 1,5 – 4,4% *



* Boutroy et al. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:6508-15

Tibia**Radio**

Premenopausa

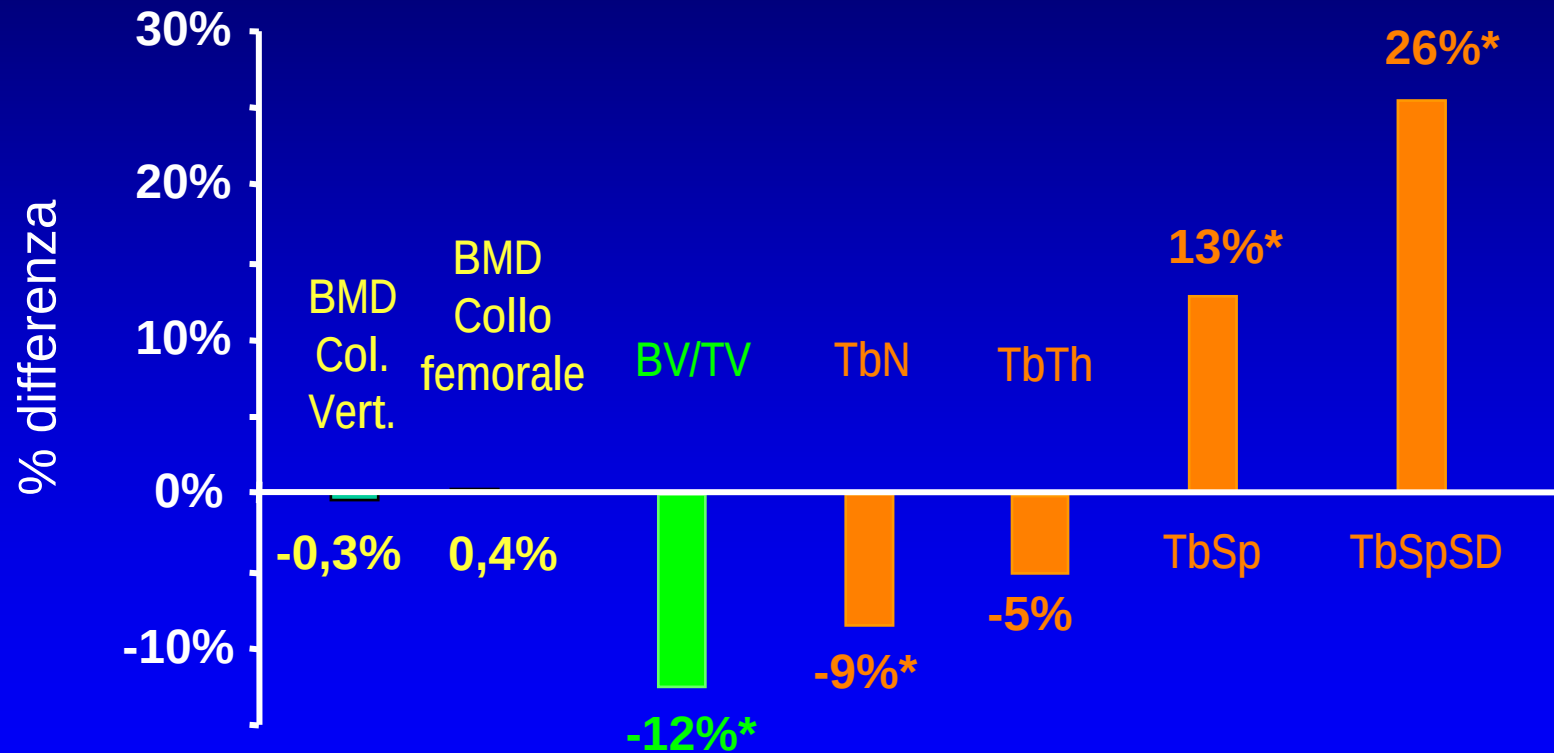
Osteopenia
postmenopausa

Osteoporosi
postmenopausa

Osteoporosi grave
postmenopausa

Distinzione delle donne osteopeniche con e senza storia di fratture con pQCT ad alta risoluzione

(età=69 anni, n=35 con precedente frattura, n=78 senza frattura)



* $p < 0,05$ rispetto a controlli senza fratture

Risonanza magnetica (RM) per valutazione di architettura in vivo

44

- Caratteristiche della RM
 - Non invasiva
 - No raggi x
 - 3D reale
 - Piano di scansione obliquo
 - Scanner clinici
 - Tempo immagine: 12 - 15 minuti
 - ~ 150 x 150 x 300 μm ,
60 x 60 x 100 μm

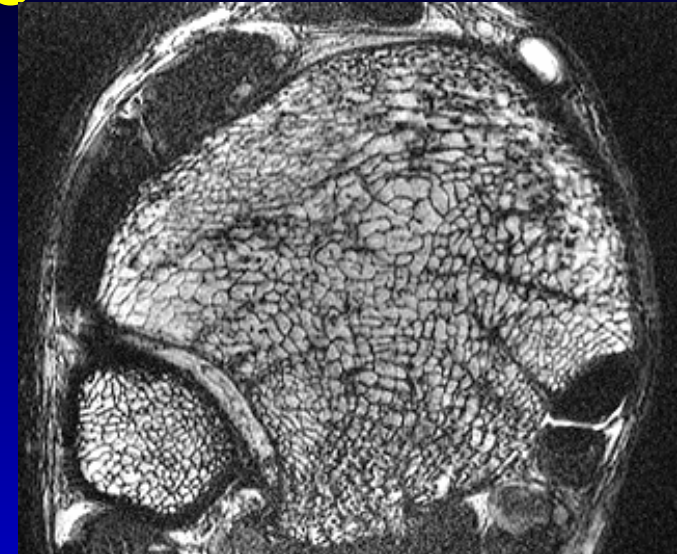


Immagine fornita per gentile concessione dal Dr. Felix Wehrli, UPenn

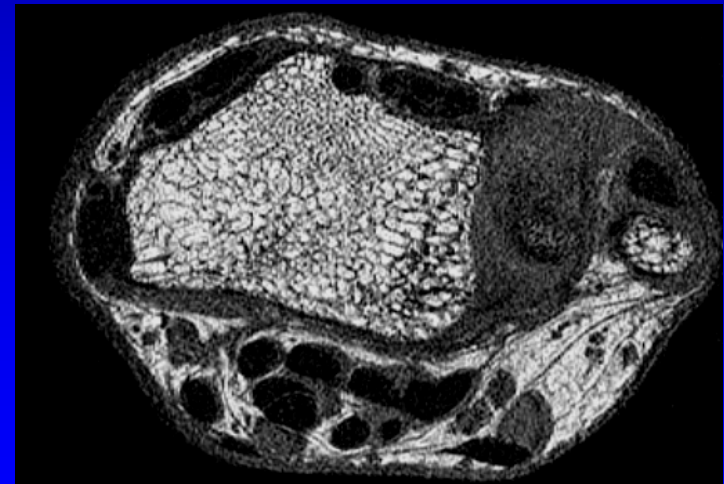
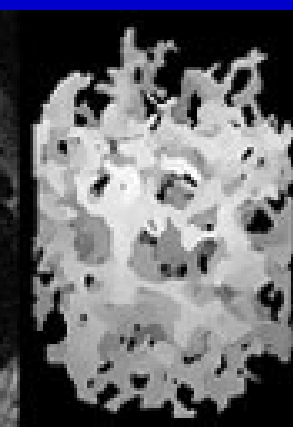
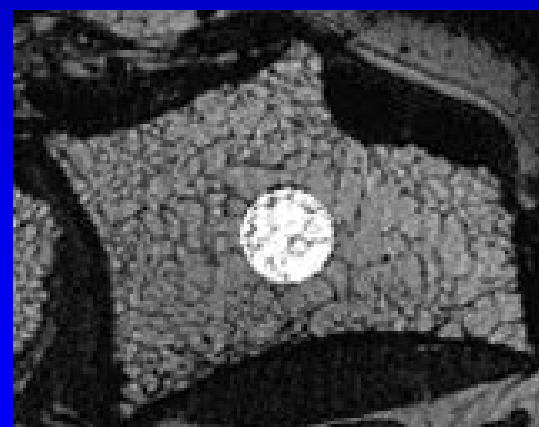
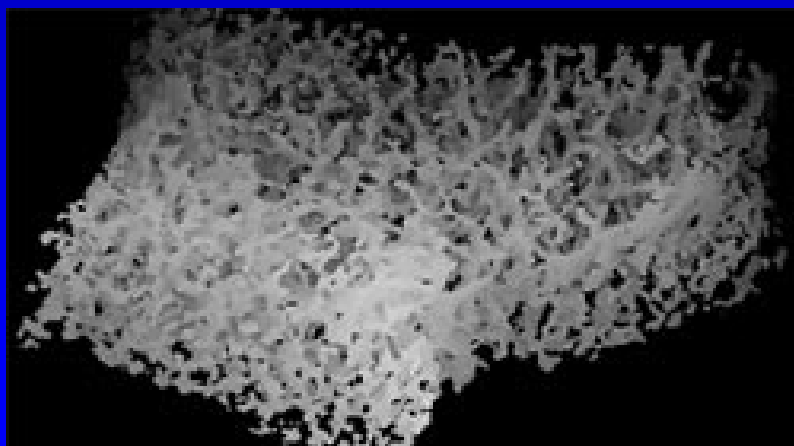
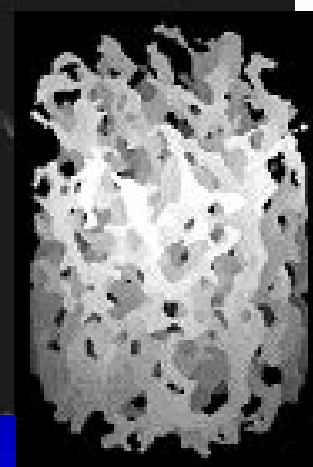
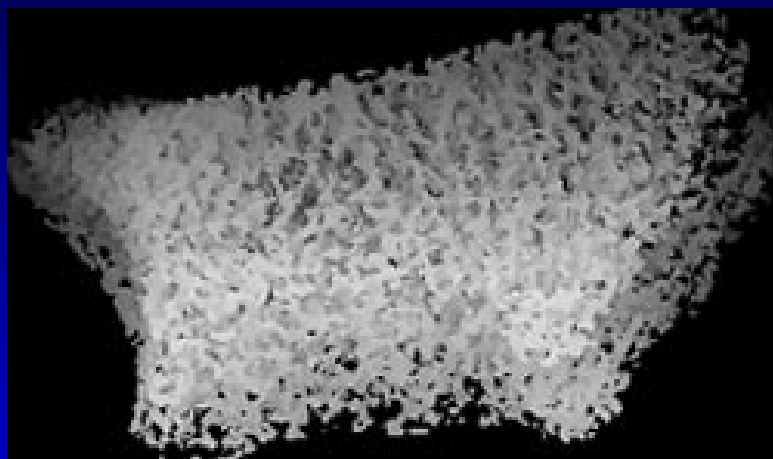


Immagine fornita per gentile concessione dal Dr. Sharmila Majumdar, UCSF

Valutazione di struttura trabecolare con RM

Immagini di due donne con densità minerale ossea simile



Analisi di elementi finiti basata su tomografia computerizzata qualitativa

- FEA è un metodo consolidato per l'analisi di strutture complesse
- Integra informazioni geometriche e relative alla densità derivanti dalla scansione QCT per fornire le misure della resistenza ossea
- In alcuni casi, più fortemente associata alla resistenza ossea complessiva nei cadaveri rispetto a DXA
- Occorre una ulteriore convalida clinica

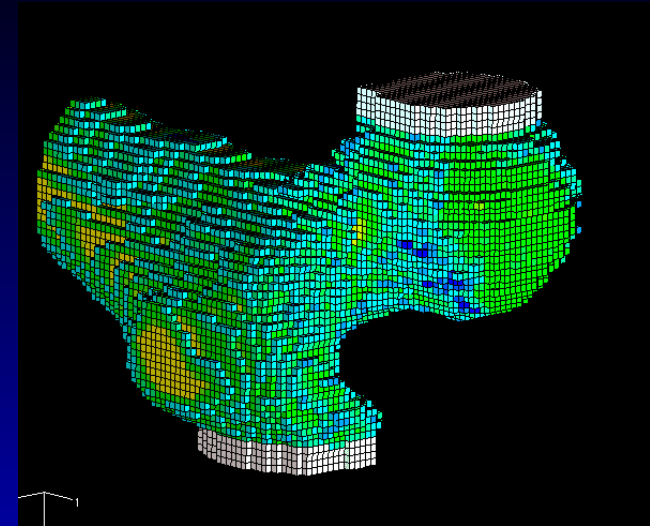
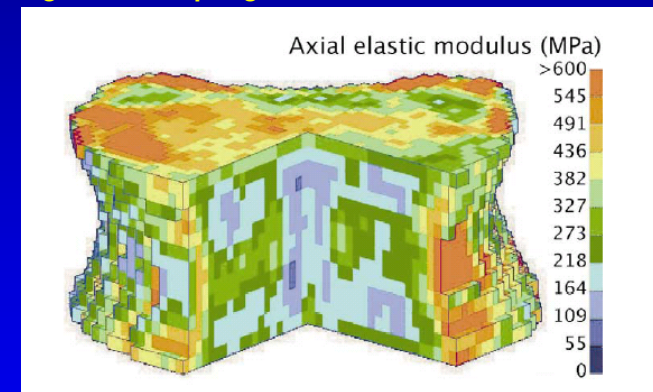


Immagine fornita per gentile concessione da T. Keaveny



Crawford et al, Bone 2003; 33: 744-750

Conclusioni

- **La resistenza ossea complessiva** è determinata da massa ossea, geometria, microarchitettura e caratteristiche del materiale osseo
- **Le fratture all'anca** derivano da un aumento del carico traumatico, in particolare da cadute laterali, unito ad un deterioramento della resistenza ossea con l'età avanzata
- **La valutazione su base biomeccanica del rischio di frattura** potrebbe migliorare la diagnosi e la comprensione degli effetti del trattamento
- Sono stati sviluppati nuovi strumenti per la valutazione **non-invasiva della resistenza ossea e del rischio di frattura**