

Politecnico di Torino
Laurea magistrale in Ingegneria Biomedica
Indirizzo Biomeccanica



**Politecnico
di Torino**

Tesi magistrale

Sviluppo di un protocollo riproducibile per la valutazione quantitativa della cartilagine di ginocchio tramite immagini di MRI 3T e CBCT e loro integrazione: applicazione e validazione in una coorte di pazienti affetti da artrosi mediale in ginocchio varo.

Referente accademico:

Prof.ssa BIGNARDI Cristina

Referente aziendale:

Ing. TADDEI Fulvia

Candidata:

FERRERA Alessandra

Anno accademico 2022-2023

Sommario

Abstract.....	3
Prefazione	5
Capitolo 1: introduzione	7
1. Articolazione del ginocchio.....	7
2. Cartilagine: anatomia e importanza nel ginocchio.....	8
3. Osteoartrosi.....	10
4. Valgismo e Varismo.	13
5. Come trattare l'osteoartrosi.	14
6. Strumenti di imaging per il ginocchio.	14
I. Dispositivi radiologici tradizionali.	14
II. Tomografia computerizzata.....	16
III. Risonanza magnetica.	18
7. Strumenti per valutare lo stato della cartilagine.	21
Capitolo 2: materiali.....	24
1. Descrizione del progetto.....	24
2. Studio clinico.	25
Capitolo 3: metodi di suddivisione topologica della cartilagine.....	28
1. Software utilizzati per l'elaborazione:	28
I. Segmentazione dal volume e costruzione della superficie: Mimics® e 3D Slicer®	28
II. elaborazione delle superfici: AlbaMaster.	32
2. Femore	33
I. Ricerca dello stato dell'arte.	33
II. Sviluppo del workflow.....	36
III. Suddivisione definitiva.....	39
3. Tibia	43
I. Ricerca dello stato dell'arte.	43
II. Sviluppo del workflow	45
III. Suddivisione definitiva.....	46
4. Patella.....	49
I. Ricerca dello stato dell'arte.	49

II. Suddivisione definitiva.....	49
Capitolo 4: metodi per l'analisi quantitativa della qualità della cartilagine.	51
1. Preparazione della cartilagine.	51
2. Valutazione dello spessore della cartilagine: stato dell'arte	54
3. Elaborazione della cartilagine: calcolo dello spessore.....	58
4. Gestione di zone a spessore nullo.	63
5. Parametro di integrità superficiale della cartilagine (ISC).	64
6. Spessore visibile e spessore ponderato.....	66
7. T2 mapping.....	67
8. HTO-RPlus: misurazioni anatomiche	72
Capitolo 5: metodi per l'analisi statistica	74
1. Introduzione all'analisi statistica.	74
I. Correlazione.	75
II. Test per il confronto delle variabili.....	75
2. Metodi scelti.....	76
Capitolo 6: risultati e discussione	79
1. Suddivisione topologica della cartilagine.	79
2. Zone a spessore nullo e parametro ISC.	81
3. Spessore della cartilagine.....	83
4. T2 mapping.....	90
5. Misurazioni anatomiche.....	98
Conclusioni.....	101
Appendice	102
1. Spessore.....	102
2. T2	104
Indice delle figure	106
Indice delle tabelle.....	108
Bibliografia	110

Abstract

L'osteoartrosi o artrosi (OA) è una patologia degenerativa delle articolazioni molto diffusa che affligge quasi il 50% della popolazione sopra i 60 anni. La diagnosi e la classificazione precoce dell'OA sono di fondamentale importanza per l'introduzione di trattamenti conservativi, o chirurgici, mirati a rallentare lo sviluppo della patologia per ritardare la chirurgia protesica. Due indicatori fondamentali per la valutazione dello stato della cartilagine articolare sono il suo spessore e il valore del tempo di rilassamento T2, entrambi ottenibili da immagini di Risonanza Magnetica (MRI). Non è tuttavia presente un protocollo riproducibile e standardizzato per la valutazione di tali parametri e diversi sono gli approcci presentati in letteratura.

Lo scopo di questa tesi è sviluppare un protocollo standardizzabile e riproducibile per la stima quantitativa dello spessore e del valore di T2 della cartilagine di ginocchio al fine di rendere tali biomarcatori utilizzabili nel contesto clinico come strumenti di valutazione della condizione della cartilagine. La tesi è stata svolta all'interno del laboratorio di Bioingegneria Computazionale (BIC) dell'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna, nell'ambito di un progetto finanziato dal Ministero della Salute volto a valutare l'efficacia dell'operazione di osteotomia tibiale valgizzante (HTO) in soggetti affetti da OA mediale di ginocchio in esito di varismo. Nello studio clinico del progetto sono stati arruolati 50 soggetti alla baseline e ad 1 anno di follow-up. Per consentire la confrontabilità tra anatomie differenti, è stata sviluppata una metodologia di suddivisione topologica della cartilagine del ginocchio (femorale, tibiale e patellare). Il protocollo è stato ideato integrando le informazioni cliniche ricavabili dall'MRI con l'alta risoluzione della Tomografia Computerizzata a Fascio Conico (CBCT) che garantisce un maggior dettaglio nelle superfici ottenibili per segmentazione. Dal volume della CBCT vengono segmentate le superfici dei segmenti ossei, sui quali vengono identificati dei punti di repere anatomici utilizzati per costruire i piani di taglio. Il volume CBCT viene registrato spazialmente sulla MRI. La cartilagine, segmentata da MRI viene suddivisa in sotto-regioni anatomiche, tramite i piani di taglio registrati. Il workflow si compone di numerosi passaggi che richiedono l'utilizzo di software commerciali e proprietari sui quali sono state all'occorrenza implementate funzioni ad hoc per automatizzare alcune fasi del processo e risolvere problematiche riscontrate nel corso dello sviluppo della metodologia.

Tale protocollo è stato applicato su una sotto-coorte dello studio clinico originale, composta da 21 pazienti (15 M, 6 F) con un'età media di (52.4 ± 8.3) anni, un BMI di (27.3 ± 4.4) kg/m², affetti da OA nel compartimento mediale e varismo. Su tali soggetti sono stati inoltre calcolati gli angoli di varismo, la larghezza tibiale, la collocazione dei punti di contatto rispetto al centro del ginocchio e gli angoli intrarticolari per valutare eventuali correlazioni. Le analisi sono state effettuate su ciascuna subregione descrivendo lo spessore e il T2 tramite la media, la mediana e la deviazione standard.

Il protocollo proposto è risultato essere applicabile con successo su tutte le differenti anatomie analizzate. I risultati ottenuti per lo spessore ed i valori di T2 sono risultati in ottimo accordo con i valori riportati in letteratura in studi su coorti simili al sottogruppo in esame: il metodo risulta quindi validato indirettamente e verrà applicato per tutti i pazienti dello studio.

Prefazione

Questa trattazione si pone l'obiettivo di descrivere le metodologie sviluppate ed i risultati ottenuti durante l'esperienza di tirocinio svolta nel laboratorio di bioingegneria computazionale "BiC" presso l'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna che si è inserito nell'ambito di un progetto attivo presso il laboratorio sotto il controllo dell'Ing. Fulvia Taddei, referente aziendale per questa tesi. Il progetto, finanziato dal Ministero della Salute, si occupa di studiare l'osteoartrosi (OA) di ginocchio, una patologia che ha un'incidenza in continua crescita ed attualmente interessa oltre il 50% della popolazione sopra i 60 anni. L'OA è una patologia invalidante per la quale non sono disponibili terapie farmacologiche risolutive che viene trattata o con approcci conservativi volti a rallentare la progressione o chirurgici. Tra questi ultimi figura l'operazione di osteotomia tibiale valgizzante (HTO) che è particolarmente indicata per i soggetti giovani ed attivi con problema di varismo e si propone come una buona alternativa all'artroplastica monocompartimentale. Nel progetto, che verrà presentato con più cura nel Capitolo 2, si ipotizza che l'operazione di HTO, mirata al ripristino del corretto allineamento dell'arto inferiore in pazienti con artrosi mediale di ginocchio ad esito di varismo, possa alleggerire i carichi sul compartimento mediale del ginocchio e quindi sulla rispettiva cartilagine. L'ipotesi di lavoro è che questo possa condurre ad un rallentamento se non all'inversione della progressione della patologia. A tale scopo è in corso uno studio clinico che coinvolge 50 pazienti alla baseline e ad un follow-up di 12 mesi, suddivisi in operati con intervento di HTO oppure sottoposti a trattamento conservativo per studiare la progressione della patologia. Gli strumenti principali, tra quelli disponibili, per la caratterizzazione dell'OA sono la misura dello spessore e le quantificazioni dei tempi di rilassamento T1 e T2 estraibili dal mapping di MRI. Il T1 non figurerà all'interno della trattazione in quanto non previsto nel protocollo del progetto. L'inquadramento della patologia e dei relativi trattamenti, le immagini diagnostiche adoperate e gli strumenti di valutazione dello stato della cartilagine disponibili sono presentati nel Capitolo 1 introduttivo.

Lo scopo principale del lavoro di tesi è stato di disegnare, implementare e validare un protocollo di analisi (workflow) delle immagini diagnostiche disponibili nel progetto (MRI, CBCT e RX) che risultasse standardizzato e ripetibile per la valutazione quantitativa dello stato della cartilagine del ginocchio. Il processo doveva rispondere alla necessità di una metodologia standardizzata che consentisse l'analisi delle anatomie altamente variabili dei pazienti. Lo scopo principale della tesi è stato quindi quello di definire un

workflow generale e ripetibile per effettuare una suddivisione topologica in zone della cartilagine basata su punti anatomici definibili utilizzando le immagini diagnostiche a disposizione e possibilmente coerente con la funzione nell'articolazione di ciascuna regione di cartilagine. Le cartilagini così suddivise sono state quindi elaborate al fine ultimo di estrarne lo spessore medio e i tempi medi di rilassamento T2. È stata svolta una approfondita analisi della letteratura che viene riportata suddivisa per argomenti in ciascun capitolo.

Nel Capitolo 3 si descrive in dettaglio il processo di suddivisione topologica sviluppato per il femore, la tibia e la patella. Nel Capitolo 4 si descrivono i metodi per l'analisi quantitativa della qualità della cartilagine tramite lo spessore ed il T2 mapping riportando la gestione di problematiche rilevanti quali la presenza di lesioni, la generazione di outliers dovuti alla metodologia di calcolo, l'imposizione di soglie di filtraggio e proponendo un workflow applicativo finale per il calcolo dei valori dei parametri. Il Capitolo 5 è dedicato all'analisi statistica della quale si presentano brevemente i metodi utilizzati e applicati ai risultati riportati nel Capitolo 6 con relativa discussione. Il workflow sviluppato è stato applicato quindi con pieno successo ad un campione di 21 soggetti sui dati di baseline e, per tale regione, verrà adoperato nel prosieguo del progetto nel completare l'analisi dei pazienti alla baseline. Verrà inoltre applicato anche sui dati di follow-up per la valutazione del decorso della patologia.

Conclude la trattazione una sezione dedicata all'esposizione di quanto di rilevante è emerso all'interno del percorso di tesi.

Capitolo 1: introduzione

1. Articolazione del ginocchio.

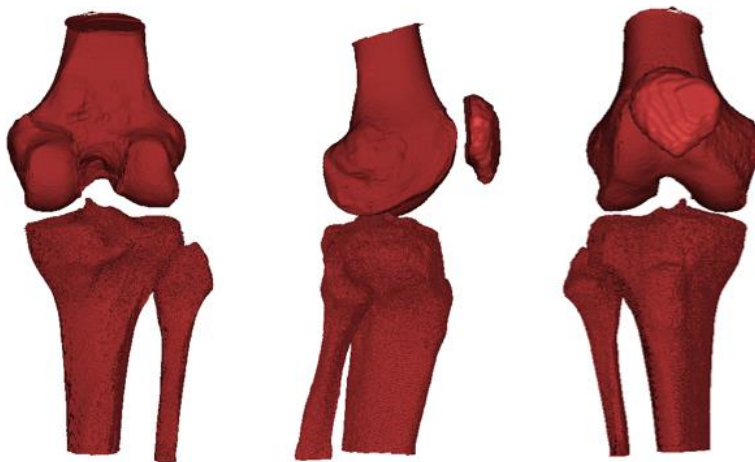
Il ginocchio è l'articolazione più complessa dell'arto inferiore, nonché una delle più importanti del corpo umano. Ha il compito di trasmettere il carico del peso corporeo alla gamba, e per tale ragione è quotidianamente sottoposta a carichi ciclici elevati. È composta da un apparato capsulo-legamentoso e dal femore distale, dalla tibia prossimale, dalla patella e nel 25% della popolazione dalla fabella.

Il femore è l'osso più lungo del corpo e nella sua estremità più distale è costituito dai due condili femorali separati, a livello del notch, dalla gola intercondiloidea. La sezione articolare anteriore viene denominata troclea e presenta un incavo che funge da binario per l'articolazione patello-femorale. La superficie della troclea laterale è maggiore rispetto alla mediale in quanto ha una maggiore altezza lungo il solco trocleare che serve a proteggere la rotula dalla sublussazione laterale. Osservando attentamente la zona di separazione tra la troclea e i condili centrali, è possibile individuare altri due incavi, i sulcus mediale e laterale con la rispettiva terminazione esterna denominata terminalis sulcus. Entrambi i condili si estendono posteriormente per consentire un movimento di flessione maggiore.

La tibia prossimale, invece, è costituita principalmente dai due piatti tibiali ai quali si interpongono le spine che durante la flessione articolano con l'incisura intercondiloidea consentendo la rotazione della tibia attorno al proprio asse maggiore. Osservando la tibia anteriormente, inoltre, si osserva la tuberosità, una sporgenza alla quale si collega il legamento patellare. Lateralmente alla tibia vi è il perone, connesso tramite il legamento trasverso.

La rotula, o patella, può essere classificata come osso sesamoide poiché si colloca lungo il decorso del tendine distale del muscolo quadricipite femorale ed è costituita principalmente da tessuto spongioso denso. Presenta una faccia posteriore che articola con il femore, caratterizzata da una faccetta mediale piatta, delle faccette laterali e mediali, ed una superficie anteriore denominata faccia cutanea. Ad interporsi tra il femore e la tibia vi sono due formazioni fibrocartilaginee semi-anulari chiamate menischi adibite ad aumentare la congruenza articolare tra le due ossa durante i movimenti di flesso-estensione e rotazione del ginocchio.

Vi sono tre tipologie di articolazioni: sinartrosi, anfiartrosi, diartrosi in base alla libertà di movimento consentita. Le sinartrosi sono articolazioni anche chiamate “immobili” in quanto le estremità ossee che le costituiscono sono interconnesse tramite il tessuto connettivo. Se il tessuto interposto è di tipo connettivo fibroso vengono chiamate sindesmosi, se è cartilagine sincondrosi. Il tessuto fibroso può talvolta andare incontro a fenomeni di ossificazione rendendo di fatto la cartilagine saldata; in questo caso, si parla di sinostosi. Le anfiartrosi sono definite anche “semi-mobili” e si vanno a interporre tra le altre due tipologie di articolazioni. Le diartrosi sono articolazioni che consentono ampi movimenti reciproci tra i segmenti ossei che le compongono. L’articolazione del ginocchio [figura 1] è una diartrosi, tenuta insieme dalla sacca articolare ricoperta dalla membrana sinoviale e dai legamenti che conferiscono stabilità e consentono i movimenti lubrificati dal liquido sinoviale che svolge anche il compito di preservare le superfici dell’articolazione. La membrana sinoviale del ginocchio è la più grande e la più estesa del corpo. Ad interporci tra le ossa dell’articolazione vi è la cartilagine articolare saldamente fissata alla lamella articolare, uno strato di osso denso e bianco che serve a dare solidità all’articolazione.



1. [CAD dell’articolazione del ginocchio: vista posteriore, laterale, anteriore](#)

2. Cartilagine: anatomia e importanza nel ginocchio.

La cartilagine è una struttura non vascolare presente principalmente nelle articolazioni. Viene divisa in cartilagine ialina, fibro-cartilagine gialla e fibro-cartilagine bianca. In base

alla funzione e collocazione, si divide in articolare, interarticolare, costale e membraniforme.

- La cartilagine ialina ha una colorazione blu-bianco perla ed è dura ma con una buona elasticità. È ricoperta esternamente da una membrana fibrosa, il pericondrio, che le fornisce nutrimento ad eccezione di quando ricopre le estremità articolari delle ossa. La cartilagine articolare è della tipologia ialina e non è ricoperta dal pericondrio sulla sua superficie libera ed è dunque esposta all'attrito anche se vi è una parte che la ricopre di tessuto connettivo in continuità con la membrana sinoviale. La sua elasticità consente di abbattere le forze ed essendo caratterizzata da una superficie smooth consente un'ottima libertà di movimento con attrito minimo. Il suo spessore varia a seconda della zona di collocazione e a seconda della concavità della superficie ossea che ricopre. In linea di principio in caso di superfici convesse è più spessa al centro dove si concentrano maggiormente gli sforzi, contrariamente a quanto avviene con le superfici concave. I condili femorali e la troclea sono ricoperti dalla cartilagine ialina.
- La fibro-cartilagine bianca è costituita da un insieme di tessuto cartilagineo e tessuto fibroso bianco. Il tessuto cartilagineo le conferisce l'elasticità che la caratterizza, il fibroso bianco la resistenza e flessibilità. Viene suddivisa in interarticolare, di connessione, circonferenziale e stratiforme. La fibro-cartilagine interarticolare è quella dei menischi, formazioni che si trovano nelle articolazioni più soggette a forze elevate, traumi d'impatto maggiori e che sono frequentemente utilizzate. I menischi sono delle formazioni fibro-cartilaginee semilunari collocate sulla tibia che servono per fornire le concavità di alloggiamento dei condili femorali. Esternamente è spessa e adesa all'interno della capsula del ginocchio, internamente si assottiglia, è concava e libera. La loro superficie superiore è concava e congruente con quella dei condili, inferiormente è piatta. Ciascun menisco ricopre circa 2/3 della relativa superficie articolare lasciandola per il restante 1/3 scoperta. Nel compartimento mediale assume una forma semicircolare mentre nel laterale circolare. La cartilagine laterale ricopre una superficie maggiore che internamente.

- La fibro-cartilagine gialla o elastica costituisce il padiglione auricolare, l'epiglottide, la tuba di Eustachio e alcune cartilagini laringee.

Le cartilagini sono soggette a danni che possono essere di natura traumatica oppure degenerativa. Nel corso di questa trattazione ci si occuperà della degenerazione cartilaginea dovuta sia ad una biomeccanica alterata del ginocchio dovuta a varismo presente in ogni paziente, sia alla presenza dell'artrosi della quale è una peculiarità.

3. Osteoartrosi.

L'osteoartrosi (di seguito anche denominata OA) è la maggior causa di disabilità nel mondo, interessa 250 milioni di persone cioè il 15% della popolazione mondiale³ ed è una malattia degenerativa. Statisticamente, si registra un'incidenza maggiore tra le donne. Viene descritta come una degenerazione puntuale o estesa della cartilagine che modifica la propria composizione a livello biologico e si assottiglia o inspessisce gonfiandosi variando il contenuto dei proteoglicani e di acqua e delle fibre di collagene che la costituiscono. Questo processo di modifica biologica attiva i processi infiammatori conducendo anche a delle modificazioni dell'osso subcondrale e alla formazione di osteofiti⁴. È dovuta principalmente alla perdita di equilibrio tra i processi riparativi e degenerativi articolari. Si presenta tipicamente nella mezza età e il rischio di svilupparla cresce linearmente fino ai 75 anni ed è una patologia eterogenea e di difficile diagnosi precoce che coinvolge tutta l'articolazione in quanto è dovuta a un aumento dello stress meccanico, ad uno squilibrio tra le forze esercitate dai legamenti, alla degradazione della cartilagine e a cambiamenti dell'osso subcondrale. Un ruolo importante è ricoperto dall'infiammazione sinoviale e dall'atrofia muscolare⁵. La progressione varia da paziente a paziente ed è più aggressiva in base all'indice di massa corporea, ad una lesione o estrusione del menisco, ad un malposizionamento del menisco in seguito ad operazione chirurgica o riduzione di questo, ad un midollo dell'osso subcondrale non fisiologico⁶. I fattori di rischio [figura 2] per la patologia vengono suddivisi in letteratura in⁷:

- Fattori strutturali → individuabili tramite misurazioni sulle immagini (RX, MRI, DXA).
- Fattori clinici → ottenuti tramite questionari compilati dai pazienti.

Fattori di rischio sono l'età, la predisposizione genetica oppure incidenti pregressi e malattie come l'artrosi reumatoide.



2. Fattori di rischio dell'osteartrosi.

La presenza nella storia clinica del paziente di infortuni a danno delle articolazioni spesso può essere ricondotta ad uno spostamento della linea di carico che porta, nel tempo, ad una instabilità articolare che deforma i condrociti fino a portarli all'apoptosi danneggiando così la fisiologica protezione biomeccanica dell'articolazione [Abusara Z, Seerattan R, Leumann A, Thompson R, Herzog W. A novel method for determining articular cartilage chondrocyte mechanics in vivo. *J Biomech.* 2011;44(5):930–4]. Anche un eccessivo stress meccanico, che può portare ad infiammazione dell'articolazione, così come la mancanza di sforzi di sollecitazione per scarico dell'articolazione, possono portare ad una infiammazione dell'articolazione che potrebbe condurre alla patologia. Per queste due ragioni, si manifesta con maggior frequenza in soggetti che svolgono sport o lavori che vanno a sollecitare particolarmente l'articolazione sottoponendola a carichi maggiori o effettuando flessioni frequenti. Nei primi stadi della patologia si osserva una riduzione della densità dell'osso subcondrale, l'erosione superficiale della cartilagine e infiammazione. Con il progredire della patologia tuttavia, si presentano fessurazioni profonde della cartilagine, lesioni midollari nell'osso subcondrale e formazione di osteofiti⁸. L'osteartrosi è più comune nelle articolazioni che sono sottoposte a sforzi maggiori e causa dolore quando la lesione a carico della cartilagine raggiunge l'osso subcondrale che risulta innervato e spesso diviene per tale ragione debilitante. Rappresenta per la sanità un costo notevole in quanto, attualmente, vi sono solo cure farmacologiche palliative ed essendo debilitante risulta anche un costo per la

società. Si manifesta con dolore, rigidità e perdita di funzionalità. La progressione della patologia viene monitorata attraverso delle analisi cliniche, alla valutazione dello spazio articolare residuo attraverso la misura del JSW cioè del Joint Space Width, presenza di formazioni osteofitiche e classificazione con la scala di Kellgren-Lawrence, KL⁹. Dall'analisi della letteratura⁷ emerge che nel 50% degli studi si usa la scala di KL, nel 32% il JSW e nella restante parte si utilizza una combinazione dei due. Attualmente non è possibile individuare un singolo metodo di giudizio che sia adatto sia per scopi clinici che di ricerca. Il più usato è KL con una progressione della OA in 48 mesi. Il metodo della scala di KL considera, come indici della presenza della patologia:

- Formazione di osteofiti ai margini dell'articolazione e, specificatamente per il ginocchio, sulle spine tibiali.
- Presenza di ossicini periarticolari nelle articolazioni interfalangee. Assottigliamento della cartilagine articolare con sclerosi dell'osso subcondrale correlata quindi ad un aumento di densità.
- Piccole pseudocisti con superfici sclerotiche nell'osso subcondrale.
- Profilo delle ossa non fisiologico, specialmente nel femore.

Considerando tali fattori, si effettua una classificazione in quattro gradi della scala di KL [figura 3] che viene largamente utilizzata tutt'oggi. La classificazione si basa sui fattori indicati e sull'analisi visiva di un esperto radiologo che possa valutare la qualità della cartilagine, la presenza di osteofiti, il rigonfiamento cartilagineo, l'ispessimento osseo e la modifica dello spazio del JSW. La patologia viene catalogata, per quanto concerne la progressione, nei gradi¹⁰:

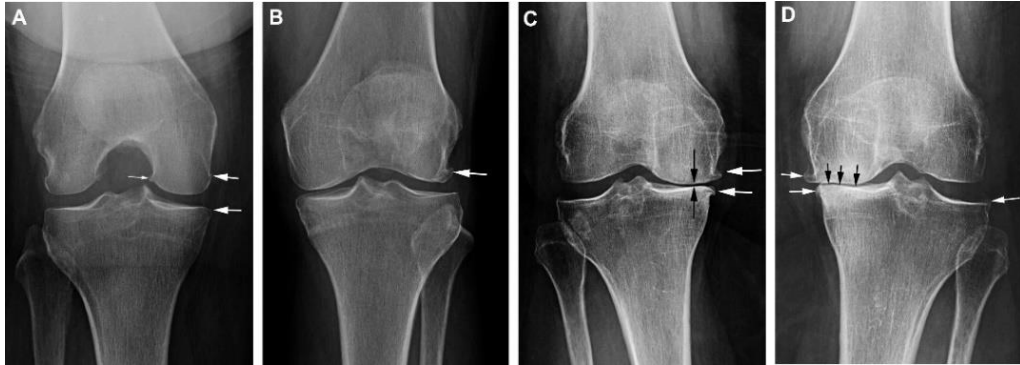
UNO. Dubbio restringimento dello spazio articolare, prima formazione di osteofiti. Non considerati eventuali osteofiti interni (freccia più sottile);

DUE. Presenza accertata di osteofiti di facile individuazione con un possibile restringimento dello spazio articolare;

TRE. Restringimento facilmente individuabile dello spazio articolare (freccie nere) con presenza di marcati osteofiti. Sclerosi ossea iniziale (ispessimento osseo);

QUATTRO. Severo restringimento dello spazio articolare (contatto tra le ossa) con marcata sclerosi ossea, ampia formazione di osteofiti.

La gravità della patologia cresce dal grado uno arrivando al suo massimo al grado quattro.



3. *Gradi di OA della scala di KL. L'immagine e la relativa descrizione sono tratte dall'articolo di Hayashi et al.¹⁰*

4. Valgismo e Varismo.

Il valgismo e il varismo sono due condizioni che rappresentano la deviazione dagli assi anatomici fisiologici e conseguentemente dagli angoli articolari. In particolare, il varismo del ginocchio è definito come un avvicinamento al piano sagittale dell'estremità distale della tibia che risulta più mediale rispetto alla condizione fisiologica. I pazienti soggetti a varismo presentano un centro articolare che si colloca lateralmente rispetto all'asse che congiunge il centro articolare dell'anca con quello della caviglia. Il valgismo rappresenta la situazione opposta; nelle ginocchia conferisce il caratteristico aspetto "a x" contrariamente al varismo che corrisponde alle gambe volgarmente definite "a parentesi". I soggetti che presentano varismo del ginocchio, come quelli in analisi in questa tesi, presentano una distribuzione di carichi non fisiologica a causa della deviazione dagli assi anatomici che comporta una maggiore sollecitazione del compartimento mediale scaricando il laterale. Già in condizioni fisiologiche il compartimento mediale sopporta fino al 70%⁵ del carico totale pertanto già naturalmente vi è una maggiore predisposizione all'osteoartrite in tale compartimento.

5. Come trattare l'osteoartrosi.

Vi sono due macrocategorie di terapie attuabili: di tipo conservativo e di tipo chirurgico⁵. Non sono presenti trattamenti farmacologici in grado di curare la patologia che è catalogata come cronica degenerativa. Il primo approccio, di tipo conservativo, consiste nell'intraprendere un percorso con il paziente di prevenzione e che consenta, in caso di presenza già accertata della patologia, di ridurre al minimo i fattori che genererebbero una progressione più veloce; tale strategia si attua introducendo delle sedute di fisioterapia, riducendo il peso corporeo ed utilizzando degli ausili ortopedici. Nel caso in cui i trattamenti non restituiscano risultati apprezzabili, si procede con la chirurgia rigenerativa che consiste nell'inserimento di materiali di riempimento sintetici o autologhi per colmare le fessurazioni per soggetti molto giovani. Alternativamente vi sono le chirurgie che prevedono la sostituzione dell'articolazione in ambo i compartimenti o, in caso di osteoartrosi monocompartimentale, di uno solo. Le operazioni di sostituzione per il ginocchio sono complesse e non esenti da fallimento ed infezioni e sono adottate principalmente quando le superfici articolari sono fortemente compromesse, la patologia è in uno stadio avanzato. Una soluzione chirurgica alternativa è quella dell'osteotomia che, nel caso del ginocchio, è una operazione che conferisce benefici funzionali e nell'ambito del dolore. Viene effettuata solo per i soggetti che sviluppano l'osteoartrosi monocompartimentale che spesso presentano varismo. In questa tesi, i pazienti in esame appartengono a tale gruppo e sono sottoposti all'osteotomia valgizzante che consente, introducendo un cunetto osseo nella tibia prossimale, di spostare i carichi sul compartimento laterale sano. In alcuni casi si rende il soggetto valgo. È una operazione che viene effettuata su soggetti giovani e molto attivi e consente di posporre l'operazione di sostituzione articolare di 10 anni nell'85% dei pazienti⁴.

6. Strumenti di imaging per il ginocchio.

I. Dispositivi radiologici tradizionali.

I raggi x sono delle radiazioni ionizzanti ad alta frequenza in grado di penetrare in profondità nel corpo umano. Possono generare sia danni reversibili, come la generazione di radicali liberi a causa della ionizzazione, sia irreversibili come neoplasie e leucemie. Per la diagnostica, tali radiazioni vengono usate a frequenze tra 10^{18} e 10^{19}

Hz e sono in grado di attraversare i tessuti molli venendo bloccate dai tessuti più densi come le ossa. Data però l'entità dei danni nei quali è possibile incorrere, bisogna tenere sempre in considerazione i valori di dose normati, cioè la quantità di radiazioni ionizzanti assorbibili dal corpo senza danni irreversibili. Tale limite impedisce a questa tecnica di essere utilizzata con grande frequenza e non è pertanto adatta per seguire il decorso della patologia dell'OA. I dispositivi radiologici sono costituiti da un tubo sottovuoto contenente un catodo, un filamento di tungsteno per emettere elettroni quando viene riscaldato, un anodo caricato positivamente sul quale arrivano gli elettroni a maggiore energia emettendo così raggi x. Se viene aumentata la differenza di potenziale, aumenta la velocità degli elettroni e di conseguenza l'energia con la quale arrivano sull'anodo. È quindi possibile controllare l'energia del fascio. Per controllarne l'intensità, invece, è sufficiente variare la corrente nel filamento e di conseguenza il numero di elettroni emessi: in tal modo varia la probabilità di generare un'emissione dall'anodo nella frequenza dei raggi x. I dispositivi radiologici funzionano per assorbimento in quanto si valuta quanti fotoni vengono assorbiti dai tessuti. Alla base di tale principio fisico vi è la legge di Lambert-Beer:

$$\frac{dN}{N} = -\mu dx$$

Dalla quale, per integrazione, si ottiene:

$$N = N_0 e^{-\mu x}$$

Cioè, il numero di fotoni N che attraversa il tessuto dipende dal numero di fotoni in entrata N_0 e decresce esponenzialmente con lo spessore x di tessuto attraversato e con μ , il coefficiente di attenuazione lineare. La capacità di un tessuto di assorbire i fotoni è dunque correlata al coefficiente di attenuazione lineare che non è una caratteristica fisica della materia ma varia con l'energia del fascio. Ciò implica che:

- tessuti diversi hanno coefficienti di attenuazione differenti.
- lo stesso tessuto irradiato con raggi ad energia diversa ha coefficienti di attenuazione diversi.

Un grande limite della tecnica correlato all'articolazione del ginocchio è la difficoltà nel vedere le cartilagini perché non riescono, come i tessuti molli, ad assorbire i raggi x. Per l'OA non viene dunque molto adoperata, in quanto vi sono tecniche che consentono una diagnosi più precoce e più facile. È utile però per effettuare delle misure quali la

collocazione del centro del ginocchio che in questo studio viene definito come il punto medio tra le spine tibiali, la distanza minima articolare, per osservare le ossa del femore, della tibia e del perone. L'immagine che si ottiene è bidimensionale. Per il ginocchio inoltre sono utili la proiezione laterale e quella assiale a diversi gradi di flessione del ginocchio per osservare l'articolazione femore-patella. Per la femore-tibiale sono utili le proiezioni antero posteriore e viceversa in posizione di stand secondo il protocollo di Rosemberg. Le radiografie tradizionali non consentono l'individuazione di difetti focali cartilaginei¹¹.

II. Tomografia computerizzata.

I dispositivi di tomografia computerizzata (TC) appartengono alla famiglia dei radiologici. I dispositivi tradizionali non consentono la visualizzazione di eventuali strutture con coefficiente di attenuazione lineare inferiore rispetto a ciò che la contiene, ad esempio una lesione interna all'osso. La radiografia planare tradizionale non dà la possibilità di rappresentare tutte le strutture sovrapposte lungo il percorso dei raggi, ma solo quelle con coefficiente maggiore. Per tale ragione, si utilizza la tecnologia della tomografia computerizzata perché tutte le strutture che sono sovrapposte in una direzione non lo sono in tutte le altre direzioni, quindi per vedere il volume si irradia in direzioni diverse. Per osservare un volume è necessario irradiare almeno su 180° quindi ha una maggiore dose. Consente però di discriminare meglio i tessuti rispetto alla radiografia tradizionale e ha una risoluzione in ampiezza molto più elevata e consente una visualizzazione tridimensionale. La risoluzione spaziale, tuttavia, è minore perché per ricostruire l'immagine 3D partendo dalle acquisizioni in più direzioni è necessario ricombinarle ed elaborarle con dei software perdendo così delle informazioni. Si acquisiscono le immagini, si filtrano e poi si proiettano di nuovo ricombinandole per riottenere l'immagine dell'oggetto secondo il principio alla base della TC, la retroproiezione filtrata. Si impilano le fette del paziente ricostruite per ottenere il volume. Ciascuna fetta si ottiene spostando il paziente sul supporto mobilitandolo all'interno del gantry che ha un diametro inferiore al metro. I dispositivi sono costituiti dallo scanner, dall'unità di elaborazione dati, dal sistema di visualizzazione delle immagini e la memoria per l'immagazzinamento.

Lo scanner è costituito dalle sorgenti e dai rilevatori per catturare le proiezioni. L'unità di elaborazione si occupa di elaborare i dati di posizione e di assorbimento. Il sistema di

visualizzazione consente di vedere l'immagine sullo schermo e ricombina le fette per ottenere il volume. La memoria è l'unità di immagazzinamento di dati con banchi di memoria video e che comunica con la memoria centrale della console. Normalmente si acquisiscono circa 40 slice parallele del paziente con uno spessore analizzato che va da un minimo di 0.5 mm ad un massimo di 10 mm.

Una tipologia di scansione effettuabile è la CT spirale dove il tubo radiogeno è continuamente in movimento, come anche il supporto paziente ottenendo delle slice concatenate una all'altra commettendo così un errore che però è molto minore dell'errore di movimento che affligge le altre modalità. Vi sono quattro generazioni di scanner:

- Nella prima generazione vi era una sorgente ed un rivelatore che traslano e poi ruotano per acquisire le slice.
- Nella seconda generazione, il sensore è stato sostituito da un array lineare di sensori. I movimenti consistono in traslazione e rotazione perché i sensori non riescono a coprire completamente il corpo umano. I dispositivi con sensori di prima e seconda generazione sono ad oggi in disuso.
- Nella terza generazione si introduce la geometria a ventaglio. I sensori sono su un array curvilineo che si adatta alla struttura circolare del gantry. Ogni linea di scansione è collimata sui sensori. Viene coperto tutto il volume; questo implica che non è più necessaria la traslazione e rimane solo la rotazione della sorgente e dei sensori. La geometria è definita fan-beam, cioè a ventaglio.
- Nella quarta generazione si ha un anello completo di sensori; in tal modo ovunque si trovi la sorgente vi saranno i sensori controlaterali. Ruota solo il tubo radiogeno, non più i sensori. Il tubo non viene mai fermato ed è basato su una tecnologia chiamata slip ring che si basa sul fatto che la sorgente prenda l'alimentazione dalla corona sulla quale ruota: in tal modo non sono necessari cavi.

Per quanto concerne le sorgenti, invece, vi sono sorgenti a fan-beam (FBCT) che generano un ventaglio e sorgenti a cono definite cone-beam (CBCT) grazie alle quali è possibile acquisire un volume esteso con una sola rotazione. La CBCT non necessita della tecnologia slip ring e presenta una risoluzione spaziale maggiore consentendo di vedere bene anche le parti anatomiche di dimensioni minori. Con il fascio a cono la

ricostruzione volumetrica che si ottiene ha una risoluzione spaziale isotropa nelle tre direzioni; la dose inoltre è inferiore perché il fascio viene emesso con luce pulsata e non continua. Tuttavia, con la FBCT è possibile discriminare meglio tessuti vicini a basso contrasto ed è per questo più utilizzata per i tessuti molli.

Alla luce di tali considerazioni, all'interno di questa tesi, si sono usate le acquisizioni di CBCT grazie alla loro alta risoluzione per poter ottenere delle segmentazioni delle ossa ottimali. Non si rivela particolarmente utile per visualizzare le cartilagini come per i dispositivi radiologici tradizionali, ragione per la quale si è fatto ricorso alla risonanza magnetica per effettuare le valutazioni quantitative.

III. Risonanza magnetica.

Nota: tutte le informazioni tecniche riguardanti le sequenze sono tratte da due articoli in letteratura^{12,13} e da due siti di riferimento per la radiologia Radiopaedia.org gestito da medici radiologi che riportano le informazioni dopo aver effettuato una review della letteratura; il secondo sito è MRIquestions.com, gestito da Allen D. Elster, Mallinckrodt Institute of Radiology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO.

La risonanza magnetica (RM) è una tecnica di imaging che fornisce informazioni complementari a quelle ricavabili dalle tecniche radiografiche tradizionali e consente di ottenere immagini funzionali con mezzi di contrasto. Questa tecnica utilizza radiazioni non ionizzanti ad alta intensità per estrarre informazioni sulle caratteristiche fisiche della materia. Si introduce un campo magnetico statico omogeneo B_0 che magnetizza la materia (vettore magnetizzazione M). Ciò avviene perché ogni nucleo carico sottoposto all'azione di B_0 e avente un momento magnetico proprio descrive un moto di precessione (definito di Larmor) con velocità angolare Ω_0 . Tale velocità angolare è direttamente proporzionale a B_0 e la sua corrispondente frequenza è definita frequenza di Larmor. La componente del vettore magnetizzazione trasversale rispetto a B_0 si elide; rimane dunque solo la componente allineata al campo magnetico statico. Nella RM si analizza il protone ^1H avente momento di spin $\frac{1}{2}$, e quindi solo due orientazioni possibili: spin-up e spin-down; quest'ultima è a maggior energia ed antiparallela a B_0 . Poiché la materia tende allo stato di energia minore (Boltzmann), la configurazione verso la quale protende è quella con spin parallelo a B_0 , che corrisponde a ciò che evidenzia la prevalenza: si può infatti calcolare che ogni milione di protoni, si ha un protone in più

in configurazione spin-up che in configurazione spin-down poiché la prevalenza è dell'ordine del micron (10^{-6}). Essendo la prevalenza piccola, il modulo di M è piccolo al punto che il rumore elettromagnetico generato ad esempio da telefoni ed altre apparecchiature ospedaliere ne rende difficile la misurazione. Nella RM non viene dunque misurato il modulo di M ma il segnale FID di rilassamento ad induzione libera. Adoperando infatti un'antenna che eccita in radiofrequenza RF, la materia viene sottoposta ad un campo magnetico variabile B che perturba la magnetizzazione e quindi la prevalenza. Il FID è un segnale di decadimento che decresce in ampiezza come e^{-x} . Dipende però da due costanti di tempo che sono:

- T1= tempo di rilassamento spin-reticolo. Mediamente vale circa 100ms
- T2= tempo di rilassamento spin-spin= l'energia viene passata da un protone all'altro fino a dissiparla completamente. Indicativamente, è un ordine di grandezza più piccolo di T1; il suo valore si aggira pertanto intorno ai 10ms.

Il FID viene misurato con il rilassometro, che di fatto misura il tempo impiegato dai protoni ad uscire dalla risonanza e tornare all'equilibrio. Si usano sequenze per eccitare in RF per aver la prevalenza o di T1 o di T2. Tali sequenze sono costituite da impulsi a 90° o 180° con durata dell'ordine del ms.

I dispositivi RM sono costituiti principalmente da: un magnete per campi statici, delle bobine del gradiente, un'antenna emettitrice RF che genera B e una che riceve il FID quando viene spento B, una CPU per la gestione dei dati. Il magnete è adibito alla generazione del campo magnetico B_0 omogeneo e costante nel tempo e nello spazio. I magneti reali non sono però in grado di generare campi completamente statici, si introduce infatti una certa disomogeneità che genera un gradiente del campo, compensabile con lo shimming che può essere attivo, passivo o misto. Le bobine del gradiente, invece, consentono la codifica in frequenza del segnale MR. Emettono un campo statico, puramente magnetico, intermittente e non omogeneo nello spazio che consente di ottenere una risonanza selettiva di protoni: differenziare la frequenza di emissione dei protoni sulla base della loro collocazione nello spazio. Il FID è solo uno dei possibili segnali RM che si possono produrre. Le tipologie classiche di segnale RM sono:

- Free Induction Decay (FID) prodotto da un impulso RF.
- Gradient Echo (GRE) prodotto da un impulso RF e un gradiente.

- Spin Echo (SE) prodotto da due impulsi RF consecutivi (uno a 90° e uno a 180°). Il tempo che intercorre tra il centro del primo RF e il picco dello Spin Echo si chiama TE, Echo Time.
- Stimulated Echo (STE) generato da tre o più impulsi RF.

Dalla SE si originano la FSE (Fast Spin-Echo) e la Multi-echo SE. La multi-echo consiste in una SE, dopo la quale viene imposto un nuovo impulso a 180°. Nella FSE, l'impulso a 180° della multi-echo viene ripetuto più volte. In generale è possibile mandare degli impulsi prima delle sequenze per ottenere l'attenuazione del segnale di un componente a favore di altri migliorando così l'immagine a seconda di quello che si vuole osservare. Tra queste tecniche, la più importante è quella dell'inversion recovery (IR). Tramite l'IR si enfatizza T1 si annulla il segnale di un tessuto producendo un buon contrasto per le immagini pesate su T1. La soppressione del grasso è una delle tecniche adoperabili per migliorare le sequenze disponibili poiché il tessuto adiposo genera delle problematiche nelle immagini in quanto risulta spesso iperintenso e genera artefatti e difficoltà di interpretazione. Questa tecnica consente di non considerare il segnale generato dall'adipe a favore di quello generato dall'acqua contenuta nel corpo. È un impulso RF breve centrato sulla frequenza del grasso che si può applicare prima della sequenza.

Il principio dell'imaging con risonanza magnetica è visualizzare dei parametri intrinseci del tessuto quali il T1, il T2, la diffusione, la densità protonica. Quando una sequenza enfatizza una di queste proprietà a sfavore delle altre, l'immagine che si ottiene viene definita "weighted", pesata. Questo implica che una sequenza che enfatizza T1 viene definita, ad esempio, T1-weighted. Applicando il significato di T1 e T2 all'articolazione del ginocchio, le sequenze sopra citate consentono di avere immagini che:

- Se sono T1-weighted: mostrano il contrasto tra cartilagine e tessuti circostanti. Il grasso risulta chiaro, il fluido scuro.
- Se sono T2-weighted: consentono di quantificare il contenuto dei glicosamminoglicani nella matrice extracellulare e del liquido sinoviale nell'articolazione. I glicosamminoglicani sono indice dell'idratazione della matrice ed insieme ai proteoglicani costituiscono un gel acquoso che resiste a forze compressive e permette la diffusione di piccole molecole e macromolecole tra cellule e tessuti.

- Se enfatizzano la densità protonica (DP): l'osso risulta nero, il grasso e i fluidi bianchi. Il tessuto con maggiore densità protonica produce il segnale più forte apparendo più luminoso nell'immagine.
- Se sono FSE o TSE 2D o 3D: si riesce ad osservare, oltre alla cartilagine, i legamenti, i menischi e l'osso senza però garantire un buon contrasto rispetto all'osso subcondrale. Nella loro forma a singolo eco si chiamano SE (Spin-Echo).
- Se sono SE: si può osservare la cartilagine, i legamenti, i menischi e l'osso senza però garantire un buon contrasto rispetto all'osso subcondrale.
- Una ulteriore sequenza è la 3D WATS (water-selective cartilage scan): usata quando l'OA è già stata diagnosticata e per la valutazione dell'area della cartilagine. Enfatizza il contenuto di acqua ed è T1-weighted.

All'interno di questa tesi si parlerà spesso di CUBE, che è il nome commerciale di una sequenza della GE che corrisponde ad una FSE ottimizzata per l'imaging tridimensionale isotropico.

La risonanza magnetica consente di visualizzare la cartilagine e la qualità dell'osso subcondrale, di effettuare una analisi per il T2 mapping effettuando la scansione corretta, di poter effettuare delle analisi quantitative. Consente di effettuare una diagnosi precoce per l'OA: nel 50% dei casi di rottura dell'ACL o *anterior cruciate ligament* si sviluppa una OA che è rilevabile con le tecniche radiografiche dopo 10 anni, bastano 6 mesi per captarla con la MRI quantitativa¹⁴. Ha, tuttavia, una risoluzione spaziale inferiore rispetto alla TC e per tale ragione vengono usate in combinazione in questa tesi di modo che si possano combinare i benefici che è possibile trarre da ambo le acquisizioni abbattendo gli svantaggi.

7. Strumenti per valutare lo stato della cartilagine.

Quantificare il danno a carico della cartilagine è molto complesso. È necessario prestare attenzione al quadro clinico del paziente ed agli eventuali fattori di rischio individuabili. Gli esami di imaging stessi spesso non riescono a restituire informazioni riguardo lo stato della cartilagine e la sua qualità ed è necessario effettuare una analisi volta a quantificare lo spessore e le variazioni della composizione strutturale. Lo spessore consente di evidenziare un assottigliamento o rigonfiamento, la presenza di lesioni e

quanta superficie dell'osso risulta ancora protetta dalla cartilagine tramite dei metodi che verranno presentati nel corso di questa tesi. La valutazione dello spessore viene effettuata per poter fare un confronto tra i pazienti e correlarne il valore con alcuni parametri per poter osservare se vi è una dipendenza o meno da alcuni fattori che possono essere, ad esempio, l'indice di massa corporea, l'angolo di varismo, le forze all'interno dell'articolazione, la presenza o meno di lesioni, la qualità della cartilagine. Per poter effettuare dei confronti tra i pazienti per lo spessore è necessario che le cartilagini siano standardizzate. In letteratura vengono presentate due possibilità:

- Considerare un paziente con cartilagine sana e ottenere una mappa bidimensionale proiettando su un piano la superficie ottenuta per segmentazione. Per ogni soggetto patologico dello studio si procede proiettando la cartilagine sulla mappa del paziente sano considerato come riferimento. La standardizzazione, in questo caso, passa attraverso l'adattamento di ogni superficie ad una definita come standard¹⁵⁻¹⁸.
- Definire dei punti sulle superfici che abbiano un significato anatomico e che siano facilmente individuabili in ogni paziente. In tal modo si crea una suddivisione topologica della cartilagine, standardizzata anch'essa^{19,20}.

In questa tesi, si è scelto di seguire la seconda strategia, individuando i punti direttamente sulla superficie dell'osso, generando sulla base di questi dei piani per poi poter tagliare la cartilagine di modo che non si potessero collocare dei landmark a causa di difetti focali della cartilagine. Il calcolo dello spessore serve per aver una valutazione quantitativa dello spessore ma assume particolarmente significato nel momento in cui viene effettuato un confronto con il follow-up del paziente dopo l'operazione di osteotomia. Questo confronto rientra negli sviluppi futuri di questa tesi in quanto, al momento, non tutti i pazienti sono stati richiamati per effettuare gli esami richiesti nel post-operatorio. Senza poter disporre dei follow-up l'informazione di spessore può essere utilizzata per effettuare dei confronti con gli spessori fisiologici riportati in letteratura e in associazione alle specifiche di qualità della cartilagine.

Al fine di valutare le variazioni composizionali della cartilagine e quindi la qualità di questa si può fare ricorso al T2 mapping che consente, partendo da una immagine di RM in scala di grigi tramite un software apposito integrato nella console di estrarre i valori dei tempi T2 in [ms], misura della differente composizione della cartilagine. T2 viene mappato dunque su ciascuna slice generando una distribuzione colorimetrica che

tramite alcuni artifici che verranno presentati in seguito può essere definita pixel per pixel. Dal momento che T2 è sensibile a²¹:

- Variazione acqua nella cartilagine (individuazione quantità acqua libera).
- Anisotropia del tessuto.
- Variazioni nella composizione di collagene.

Sappiamo che al progredire della patologia avvengono delle modifiche biologiche nella cartilagine che generano dei processi infiammatori e lacune. Variazioni brusche di colore nella mappa sono dunque indice di discostamento dalla cartilagine fisiologica che in un normale T2 mapping dovrebbe apparire di colore giallo-arancione-rosso in una scala dal blu al rosso. Questo strumento consente di effettuare una prima analisi visiva qualitativa confrontando le zone con colori anomali con le superfici tridimensionali per verificare la presenza di lesioni; dal punto di vista quantitativo, è possibile estrarre il valor medio del T2 nelle subregioni nelle quali la cartilagine viene suddivisa, il massimo, il minimo, la deviazione standard. Tali valori possono poi essere confrontati singolarmente o combinati tra tutti i pazienti. Per effettuare i confronti con i soggetti sani bisogna ricordare che il T2 è dipendente dal campo magnetico B_0 quindi è necessario, dato che le MRI in questo progetto sono acquisite a 3T, confrontare solo con gli studi a 3T. In linea generale, i valori di T2 aumentano nel caso di osteoartrosi: la cartilagine sana presenta valori inferiori. Il T2 mapping è uno strumento potente per effettuare studi su soggetti patologici ma non rileva variazioni nel contenuto di proteoglicani, che tende a variare nei primi stadi della patologia. Si tratterà in modo più esteso l'argomento nella sezione dedicata al T2 mapping nel capitolo 4.

Capitolo 2: materiali

1. Descrizione del progetto.

Questo progetto di tesi si inserisce all'interno di uno studio del laboratorio di Bioingegneria Computazionale (BiC) dell'istituto ortopedico Rizzoli dal titolo "Impact of high tibial osteotomy in preventing disease progression in medial knee osteoarthritis: quantifying the effects on cartilage and subchondral bone by using a combined biomechanical and medical imaging approach". Gli obiettivi preposti da tale studio sono principalmente tre: validare clinicamente la pianificazione 3D dell'operazione chirurgica di osteotomia tibiale (HTO), attraverso una valutazione quantitativa dello stato di avanzamento dell'OA; correlare i carichi interni al ginocchio con le variazioni misurate sulla cartilagine e sull'osso subcondrale per verificare l'ipotesi che l'HTO riesca a variare il pattern di carichi e introduca variazioni meccaniche che siano associate ad un miglioramento dell'OA; correlare dati estraibili dalle immagini con le proprietà meccaniche della cartilagine e dell'osso subcondrale per poter classificare la progressione dell'OA con maggior sensibilità ed effettuare una diagnosi più precisa dello stato di avanzamento della patologia. L'OA è una patologia con incidenza crescente che ha effetti sulla società in termini di invalidità dei soggetti con maggior dolore per un grado avanzato della progressione, ma anche per quanto concerne i costi correlati per la sanità. L'importanza di conoscere meglio la patologia analizzando quantitativamente la cartilagine e le forze nel ginocchio in seguito all'operazione di osteotomia tibiale è dovuta al fatto che la ricerca e la letteratura a riguardo non è consistente in fatto di numerosità degli studi e dimensione del campione in esame arruolato per la ricerca: la coorte di questo studio è infatti la più completa. Ciò che si auspica di ottenere con questo progetto è osservare una miglioria dello stato della cartilagine in seguito all'operazione dopo un anno di follow-up ed un rallentamento o inversione della progressione della patologia. Per valutare gli effetti dell'HTO nello studio si vogliono valutare la qualità della cartilagine e dell'osso subcondrale rapportando la situazione alla baseline e al follow-up studiando il T2 mapping e facendo un'analisi morfologica e strutturale della CBCT. I risultati derivati dall'imaging saranno confrontati con quelli biomeccanici, combinando insieme anche le informazioni ottenute dall'analisi delle sessioni di gait attraverso i modelli muscolo-scheletrici, studio che viene condotto parallelamente. In questo progetto di tesi si ricerca, come primo obiettivo, una metodologia di suddivisione della cartilagine topologica partendo dalle segmentazioni delle cartilagini e delle ossa, passando attraverso la definizione di punti e piani su base

anatomica per poter misurare successivamente lo spessore della cartilagine in ogni sotto regione ed effettuare un T2 mapping delle subregions. Si vogliono valutare inoltre le correlazioni con altre misurazioni quali l'angolo di varismo e l'angolo intrarticolare, oppure la larghezza tibiale o la posizione dei punti di contatto rispetto al centro del ginocchio. La suddivisione viene sviluppata su base anatomica per poter rendere le sottosezioni delle cartilagini confrontabili tra un paziente e l'altro e generare una separazione anche su base funzionale e articolare dividendo, per esempio, la troclea per l'articolazione femore-rotula dai condili per la tibiale-patellare. La confrontabilità delle zone consente di incrociare i dati, valutare differenze e analogie tra le zone ed effettuare un'analisi statistica che coinvolga tutti i pazienti. La scelta di generare una suddivisione per punti anatomici è solo una delle possibili strategie che consentono di rendere le subregioni confrontabili. In letteratura, per esempio, spesso si effettua una standardizzazione su una mappa di spessore bidimensionale ottenuta da pazienti sani di riferimento; si è preferita la definizione dei landmark anatomici per conservare l'informazione tridimensionale della cartilagine, le differenti geometrie tra un paziente e l'altro. Il lavoro è stato svolto sequenzialmente su ogni componente ossea dell'articolazione del ginocchio, partendo dal femore, continuando sulla tibia per concludere con la patella ed è stato ripetuto su ogni paziente in esame. Il workflow viene pertanto presentato con tale suddivisione per migliore chiarezza espositiva. Nota: per tutto lo svolgimento del progetto, prima dell'elaborazione del metodo proposto, è stata condotta una ricerca bibliografica mirata quanto più possibile sullo specifico segmento osseo. Si segnala che, in letteratura, non è emersa una tecnica standardizzata né per la suddivisione in regioni della cartilagine né per l'analisi del T2 mapping e dello spessore rendendo dunque difficile il confronto tra le pubblicazioni. Non viene inoltre spesso esplicitata, negli articoli, la metodologia seguita per la suddivisione in regioni impedendo di replicarla rigorosamente.

2. Studio clinico.

Nello studio sono inclusi 50 pazienti con OA mediale con grado minore o uguale a 3 nella scala di KL. Hanno una età compresa tra i 35 e i 65 anni e presentano un angolo di varismo maggiore di 4°. I pazienti vengono suddivisi tramite randomizzazione tra pazienti del caso studio operati chirurgicamente con l'osteotomia tibiale valgizzante e soggetti di controllo che non vengono operati e seguono una routine per il controllo del peso e mirata al rinforzo muscolare. Per i soggetti operati, si acquisiscono i dati alla

baseline preoperatoria e dopo un anno per il follow-up. I cunetti inseriti durante l'operazione vengono rimossi dopo 12 mesi. Per i soggetti di controllo, viene eseguita la stessa diagnostica con il medesimo pattern ma senza effettuare l'operazione. Per questa tesi, è stato analizzato un campione di 21 pazienti [tabella 1], suddivisi in 15 uomini e 6 donne. L'età media è di (52.4 ± 8.3) anni. Viene raccolto anche il peso con l'altezza per calcolare l'indice di massa corporea che vale mediamente (27.3 ± 4.4) kg/m². Vi sono 15 pazienti aventi varismo e osteoartrosi mediale sul ginocchio destro, 6 sul ginocchio sinistro. L'arto in questione viene definito target ed i pazienti vengono catalogati con una codifica interna al progetto del laboratorio. In questa tesi, non sono stati analizzati i post-operatori in quanto di molti pazienti non sono ancora presenti le immagini di diagnostica del follow-up, molti non sono ancora stati operati; risulta infatti insensato effettuare dei confronti tra due campioni diversi sia per numerosità sia per estrazione. Il numero di pazienti analizzati è strettamente legato alle segmentazioni disponibili fino al termine del progetto di tesi; tra gli sviluppi futuri vi è l'analisi dei pazienti rimanenti e il confronto con tutti i follow-up, così come il superamento dell'ostacolo che più ha rallentato il progetto: le segmentazioni manuali.

Per quanto concerne le acquisizioni, all'interno del progetto ciascun soggetto esegue una sessione di gait alla baseline e al follow-up, vengono acquisite come immagini mediche gli RX tradizionali tra le quali la più rilevante è la anteroposteriore adoperata per il calcolo degli angoli di varismo e la Rosemberg per la misura della collocazione dei punti di contatto rispetto al centro del ginocchio, la CBCT per la grande risoluzione e per la possibilità di vedere distintamente l'osso in ottica di generare delle mappe di binarizzazione e svariate sequenze di MRI. La macchina adoperata è della GE HealthCare che consente l'estrazione di immagini di risonanza magnetica utilizzate in questa tesi: la CUBE proton density sagittale (di seguito denominata sag DP cube) che è una sequenza di spin echo SE e il T2 mapping con relative estrazioni con combinazioni di echi e rimozioni del primo eco. Vi sono altri volumi acquisiti secondo il protocollo dello studio ma dato che non vengono adoperati nel contesto di questa tesi, non vengono trattati. Ciascun paziente viene elaborato singolarmente, seguendo un workflow che è stato sviluppato di modo che risultasse ripetibile e standardizzato. Non vi sono infatti casistiche di pazienti non analizzati per difficoltà correlate all'applicabilità della metodologia proposta.

Nel capitolo 3, riportato di seguito, si introdurranno i metodi di suddivisione topologica della cartilagine sviluppati; la metodologia verrà presentata sulle ossa, in quanto basata

sui landmark anatomici individuabili direttamente sulla superficie ossea. La trattazione è suddivisa in base ai segmenti corporei in esame e ciascuna parte è preceduta dalla relativa ricerca bibliografica. Essendo la suddivisione l'obiettivo principale di questa tesi, volta a definire un workflow riproducibile per ottenere delle regioni di cartilagine confrontabili tra un paziente e l'altro, vengono riportati anche i punti salienti dello sviluppo della metodologia definitiva. Le prove riportate sono un sottogruppo di quelle eseguite ma hanno consentito nel decorso dello sviluppo di escludere delle strategie a favore di altre e sollevato problematiche di importanza rilevante. Nel capitolo vengono presentati anche i software utilizzati per la tesi, in particolare per la segmentazione, la registrazione, la gestione delle cartilagini. Il software presentato in seguito su cui si basa tutto il progetto è AlbaMaster, sviluppato dagli informatici del laboratorio BIC.

codice paziente	baseline/follow-up	lateralità	sexo	BMI [kg/m ²]	età
BA0	baseline	dx	m	27.2	39.7
BCA0	baseline	dx	f	21.1	60.2
BC0	baseline	sx	m	27.1	60.8
BN0	baseline	sx	m	32.2	57.2
BS0	baseline	sx	m	23.4	46.5
BSE0	baseline	dx	m	26.6	47.0
CC0	baseline	dx	m	25.9	62.0
CE0	baseline	sx	m	27.5	55.9
CGC0	baseline	dx	m	34.3	53.6
CG0	baseline	dx	m	34.1	53.8
CLO	baseline	sx	m	28	52.9
EVO	baseline	dx	f	32.9	62.2
GA0	baseline	dx	m	28.7	34.5
GFO	baseline	dx	m	21.4	61.6
LCO	baseline	dx	f	25.5	52.0
LE0	baseline	dx	f	23.4	61.6
MRO	baseline	dx	m	26.7	46.3
PL0	baseline	sx	f	20.6	48.6
RA0	baseline	dx	m	28	38.3
TMO	baseline	dx	f	23.2	58.7
UI0	baseline	dx	m	35.5	47.4

- i. Coorte dei 21 pazienti analizzati. Viene indicato il codice del paziente con la codifica del laboratorio, si noti che non sono stati analizzati follow-up in quanto non ancora presenti. Viene indicata anche su che lato il soggetto presenta la patologia, il sesso, il BMI e l'età.

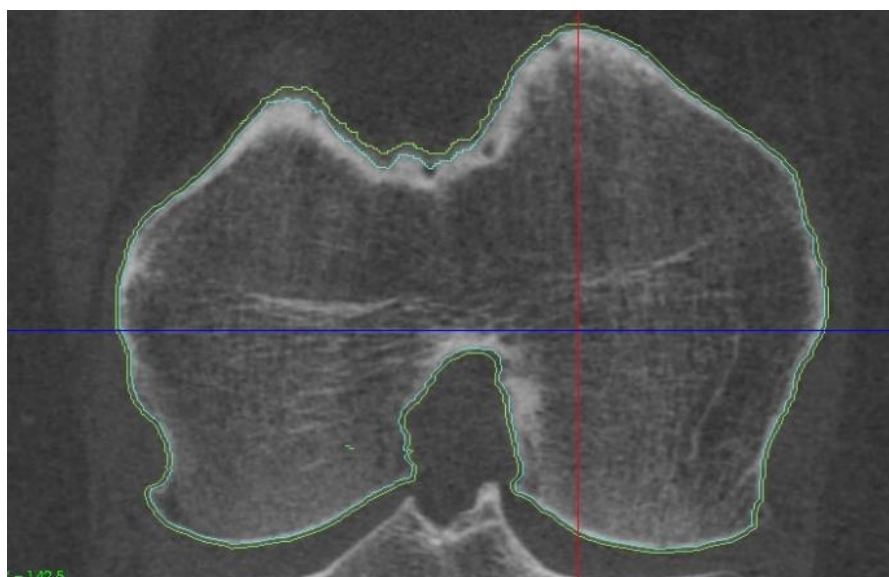
Capitolo 3: metodi di suddivisione topologica della cartilagine

1. Software utilizzati per l'elaborazione:

I. Segmentazione dal volume e costruzione della superficie: Mimics® e 3D Slicer®

Mimics® e 3D Slicer® sono due software commerciali non ad uso medico che vengono adoperati per generare delle superfici a partire dai dati volumetrici medici attraverso l'operazione di binarizzazione delle immagini. Tale operazione consiste nel definire quali pixel sono interni e quali esterni al contorno dell'osso in ciascuna slice e viene definita segmentazione. I software presentati in questa sezione consentono entrambi l'importazione di dati in formato DICOM (Digital Imaging and COmmunications in Medicine), uno standard che consente di immagazzinare oltre alle immagini svariate informazioni come i dati del paziente, la tecnica di acquisizione e i parametri del dispositivo durante l'esame. L'operazione di segmentazione è essenziale e richiede una grande precisione per poter ottenere delle superfici tridimensionali accurate che rispettino la geometria acquisita con il dato volumetrico. Nel corso di questo progetto sono state segmentate sia le ossa di femore, tibia, perone e patella, sia le rispettive cartilagini. Per le ossa, sulle quali si costruisce la suddivisione delle zone oggetto di questo capitolo, non è stato utilizzato in nessuna delle metodologie il perone se non per definire la lateralità di ciascun segmento. Per le cartilagini e le metodologie di segmentazioni inerenti, invece, si rimanda al capitolo successivo. Alcune delle segmentazioni delle ossa utilizzate all'interno di questo progetto sono state generate da un esperto in segmentazioni interno al laboratorio con il software Mimics® e sono state pertanto solamente revisionate attraverso il medesimo software. Altre sono state realizzate in collaborazione con una tesista dell'università degli studi di Padova avvalendosi dell'utilizzo del software 3D Slicer®. Entrando più in dettaglio della tecnica adoperata nel software Mimics®, per la definizione dei contorni in ciascuna slice viene adoperato il tool *Livewire* che consente di seguire automaticamente un pattern di grigi indicando con il puntatore il percorso da seguire per ottenere una prima segmentazione. Nei punti nei quali è necessario un maggior dettaglio o il tool non ha dato un risultato soddisfacente si procede affinando il lavoro manualmente: si colorano i pixel a seconda che si trovino internamente o meno alla superficie. In uscita da tale software si ottengono i tre modelli in formato stl delle superfici dei segmenti corporei in esame. Grazie ad un tool presente nel software, prima dell'esportazione si esegue

uno smoothing per migliorare l'aspetto estetico di ciascun segmento corporeo che consentirà nelle fasi successive di individuare più agevolmente punti di repere anatomici. Nel caso del software 3D Slicer® si procede definendo in alcune slice quali pixel corrispondono a ciascun osso oppure al resto dei tessuti. Bisogna prestare attenzione, in questa fase, alla definizione precisa delle slice selezionate. Tramite il tool automatico *growing seeds* il software riconosce a quale componente viene associato ciascun pixel in ogni slice, adoperando come guida le slice precedentemente colorate manualmente. Ci sono dei casi in cui la segmentazione è risultata accurata ma più larga o più stretta a causa di un windowing scorretto in fase di generazione. In queste binarizzazioni, è stata misurata la distanza tra il profilo della segmentazione e il bordo dell'osso ed è stato effettuato uno shrinkage in negativo per restringere, in positivo per allargare la segmentazione tramite il software Geomagic® distribuito da 3D systems imponendo un offset direttamente sulla superficie in stl dal gruppo *polygons* [figura 4].



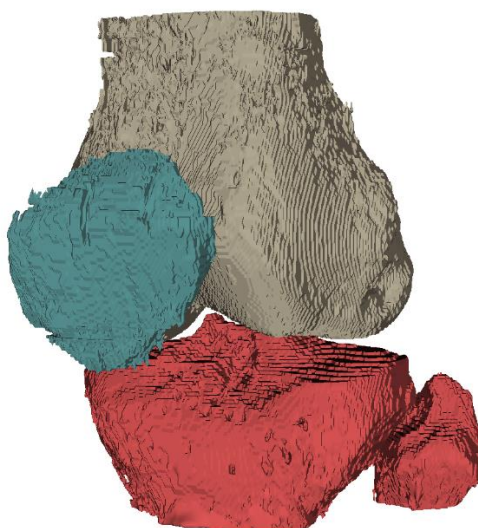
4. *Segmentazione prima (verde) e dopo (ciano) lo shrinkage su Geomagic, femore piano frontale, CBCT.*

A prescindere dal software adoperato, il dato volumetrico di partenza scelto per identificare sulla base del valore nella scala di grigi del singolo pixel in ciascuna slice i contorni delle ossa dai quali estrarre la superficie è la CBCT assiale. Tale acquisizione presenta un'alta risoluzione che consente di ottenere delle superfici più accurate dato il maggior numero di slice presenti all'interno del volume e consente di discriminare

facilmente i contorni dell'osso. La CBCT risponde alla necessità di aver delle superfici accurate sulle quali poter collocare dei landmark anatomici per poter definire dei piani di per la suddivisione topologica della cartilagine. Superfici grossolane non consentirebbero una collocazione il più possibile ripetibile dei landmark. È da sottolineare che viene acquisita in appoggio monopodalico pertanto è possibile, soprattutto per quanto concerne la patella, che siano visibili degli artefatti di movimento che possono abbassare l'affidabilità della segmentazione se non eseguita con attenzione.

Il software 3D Slicer® viene adoperato anche per generare una segmentazione e di conseguenza una superficie grossolana con la quale effettuare le registrazioni su nuovi volumi. Tramite l'operazione di registrazione è infatti possibile far combaciare la superficie di qualità ottenuta con la segmentazione sulla CBCT su dei volumi differenti come le MRI sulle quali è possibile discriminare più facilmente i contorni delle cartilagini. La metodologia di segmentazione si avvale sempre del tool automatico *growing seeds* e consente di ottenere una superficie grezza che non viene sottoposta a filtraggio o smoothing ma solo ad una grossolana pulizia manuale di errori macroscopici compiuti dal tool. In questa fase, il volume importato per la segmentazione e sul quale si vuole quindi registrare la superficie della CBCT è l'MRI sagittale DP CUBE senza saturazione del grasso. Il volume scelto si presta particolarmente all'utilizzo del tool automatico dato il grande contrasto che l'osso ha rispetto a tutto il resto dei componenti dell'articolazione nelle varie slice. Le superfici sono esportate in formato stl e verranno adoperate nelle fasi successive per registrare semi-automaticamente le superfici ottenute dalla CBCT sul volume di MRI. Si precisa che la CBCT è stata acquisita con il paziente in appoggio monopodalico a differenza delle MRI nelle quali è supino. Questo implica che registrando la tibia sull'MRI non sia possibile registrare correttamente anche il perone in quanto quest'ultimo è ruotato rispetto alla tibia in modo differente nelle due posizioni. Tra le varie sequenze di MRI acquisite per ciascun paziente vi è anche la 3D WATS assiale che è una sequenza T1-weighted che discrimina in base al contenuto d'acqua e nella quale l'osso risulta nero in quanto vi è assenza di acqua a differenza delle cartilagini che assumono i toni più chiari nella scala tendenti al bianco¹². Inizialmente, dato il grande contrasto tra osso e cartilagine la sequenza 3D WATS veniva adoperata per la segmentazione automatica delle ossa tramite il software seguendo il medesimo workflow sopra descritto. Tuttavia, nella fase di analisi delle cartilagini, ci si è resi conto che non vi era corrispondenza tra la superficie di osso registrata sulla sequenza MRI assiale 3D WATS e della cartilagine segmentata sulla DP CUBE sagittale

senza saturazione del grasso. La mancata congruenza tra le superfici dell'osso e della cartilagine è dovuta al fatto che le due acquisizioni vengono effettuate separatamente e pertanto si può registrare un movimento da parte del paziente che fa sì che le due acquisizioni non siano tra di loro registrate. Nonostante la precisione della segmentazione automatica delle ossa garantita dal contrasto della 3D WATS assiale, per non introdurre un ulteriore errore dovuto ad una registrazione della cartilagine sulla medesima sequenza, tale sequenza è stata sostituita dalla DP CUBE senza saturazione del grasso sagittale. Il software 3D slicer® è stato infine utilizzato, all'interno dello studio, per generare anche le superfici delle cartilagini dell'articolazione, quindi del femore, della tibia e della patella e tale step verrà descritto in seguito nel capitolo dedicato al calcolo dello spessore della cartilagine. Nella [figura 5] viene riportato un esempio delle superfici che si ottengono in uscita dalla segmentazione automatica delle ossa dopo una pulizia grossolana. Si può osservare come vi siano dei gradini netti rispetto alle segmentazioni di CBCT; ciò è dovuto al numero diverso di slice nel volume di acquisizione che consente di avere nella CBCT, con molte più slice, una migliore risoluzione rispetto all'MRI e segmentazioni meno scalinate. Non essendo però adoperate le superfici ottenute dall'MRI se non per effettuare le registrazioni, non è necessaria la risoluzione elevata della CBCT e questo consente di velocizzare anche il processo di segmentazione automatica in quanto vi sono meno slice da definire nella mappa binaria.



5. *Segmentazione automatica da 3D Slicer dall'MRI DP Cube Sagittale*

II. elaborazione delle superfici: AlbaMaster.

AlbaMaster è un software opensource che si basa su una libreria sviluppata da più di vent'anni all'interno del laboratorio BIC dell'istituto ortopedico Rizzoli. È un software versatile che racchiude le funzionalità di molti dei programmi in commercio più famosi consentendo l'elaborazione di superfici, la gestione di volumi e svariate analisi come la distanza tra superfici, la misura degli spessori e così via. Con questa libreria sono stati sviluppati altri software tutt'oggi utilizzati anche in clinica che consentono di eseguire analisi in molti campi in comune con l'ingegneria biomeccanica come analisi degli spazi articolari o planning operatori per la chirurgia. AlbaMaster, in particolare, è il programma alla base di questa tesi ed è stato utilizzato in ogni fase, dall'importazione delle superfici, alla suddivisione della cartilagine, al calcolo degli spessori e del T2 mapping. Dopo aver esportato le superfici dai software di segmentazione, viene generato un file con AlbaMaster per ciascun paziente sul quale vengono condotte le stesse analisi seguendo il medesimo workflow di modo da verificarne la riproducibilità. Il primo step consiste nell'importare i dati di volume acquisiti per ciascun paziente, in particolare l'MRI sagittale DP CUBE senza saturazione del grasso e la CBCT assiale del ginocchio. Successivamente, vengono importate le superfici in formato stl per i tre segmenti in esame: femore, tibia e patella, sia segmentati manualmente sulla CBCT, sia automaticamente con la procedura descritta nella sezione precedente su MRI. Si procede eseguendo, per ciascun segmento, una prima registrazione manuale della superficie ottenuta dalla CBCT sull'MRI, avendo cura di posizionare al meglio l'orientazione spaziale. Successivamente vengono tagliate le superfici di modo che abbiano la stessa altezza e si esegue una registrazione automatica tramite il tool fornito dal software, imponendo che la superficie ottenuta dalla CBCT si vada a collocare nella stessa posizione di quella dell'MRI. Per tale scopo, la superficie dell'MRI viene fatta seguire da quella della CBCT. Al termine dell'operazione bisogna chiudere la superficie definitiva poiché risulta cava a causa del taglio di modo da renderla watertight. Per ciascuna superficie, si verifica che non ci siano errori di segmentazione osservando la CBCT tramite la vista *orthoslice* ed introducendo degli eventuali warning di segmentazione opportunamente giustificati. Se vengono rilevati degli errori in punti di repere anatomici o comunque in punti di interesse sui quali si devono collocare dei landmark, la segmentazione viene registrata come non idonea e si ritorna allo step precedente tramite i software descritti in precedenza. Allo stesso modo, se la binarizzazione dell'immagine è corretta ma la superficie generata non è graficamente adeguata, si procede con l'introduzione di un livello di smoothing crescente fino a che

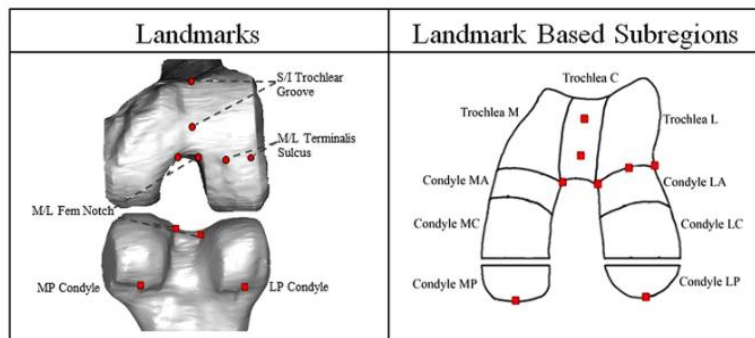
non è possibile individuare con certezza i landmark. Tale operazione è alquanto delicata: al termine della procedura di selezione del livello ottimale bisogna infatti verificare che la superficie non presenti grandi differenze rispetto a quella originale senza smoothing. Tale controllo viene effettuato con il calcolo della distanza di Hausdorff tramite il tool implementato in AlbaMaster. Nella maggior parte dei casi analizzati si è visto che con uno smoothing fino al 30% con 50 iterazioni la distanza risulta minore della dimensione del pixel. In quasi tutti i pazienti, la soluzione ottimale è risultata essere 20% di smoothing con 50 iterazioni.

Vengono di seguito presentati i metodi di suddivisione topologica per ciascun segmento corporeo, sviluppati sulle ossa per la precisione delle superfici dovuta al volume di CBCT dal quale vengono segmentati. Si generano dei piani che verranno nel capitolo successivo adoperati per tagliare le cartilagini. Il fatto che i piani siano definiti sulle ossa consente di generare delle regioni che siano confrontabili tra paziente e paziente oltre che tra un soggetto nel caso baseline e il rispettivo follow-up in quanto su punti di repere anatomici.

2. Femore

I. Ricerca dello stato dell'arte.

Prima di iniziare a sviluppare una metodologia di suddivisione, si riporta ciò che è stato trovato come riferimento in letteratura. È da sottolineare che non è emerso uno standard nella suddivisione, alcuni articoli riportano subregioni individuate tramite landmark su base anatomica, altri costruiscono dei piani geometricamente partendo da un punto facilmente individuabile, altri ancora non riportano la strategia seguita e pertanto non consentono la riproducibilità. Di seguito vengono riassunti in breve gli articoli fondamentali dai quali il workflow di questa tesi ha preso spunto. Tutti quegli studi nei quali la descrizione della suddivisione è stata riportata in modo accurato, sono stati riprodotti per provare a cercare il pattern più facile, veloce e ripetibile possibile. Il primo articolo è quello di Surowiec et al.²² nel quale vengono utilizzati esclusivamente landmark di repere anatomici per il femore così come per gli altri segmenti esame con i quali però vengono combinati punti ottenibili per costruzione [figura 6],[tabella II].



6. *Surowiec et al., rappresentazione landmark individuati per il femore. Immagine tratta dall'articolo*

Landmark	Description of anatomical location
Femur	
Femoral notch (med/lat)	The most superior area of the femoral notch, on the medial and lateral side
Terminalis sulcus (med/lat)	The deepest part on the medial and lateral side of the terminalis sulcus in line with the femoral notch
Trochlear groove (inf/sup)	The most inferior and superior aspect of the deepest part of the trochlear groove
Posterior condyle (med/lat)	Placed at the point where the cartilage ends on the most posterior aspect of the condyles
Tibia	
Tibial spine (med/lat)	The most superior portion of the medial and lateral tibial spine
Tibia (med/lat)	The most medial and lateral aspect of the tibial plateau
Medial tibia (post/ant)	The most posterior and anterior aspect of the cartilage on the medial side. Placed halfway between the medial spine and the medial tibial landmark
Lateral tibia (post/ant)	The most posterior and anterior aspect of the cartilage on the lateral side. Placed halfway between the lateral spine and the lateral tibial landmark
Patella	
Patella (inf/sup)	The most superior and inferior location of cartilage
Patellar ridge (inf/sup)	The most superior and inferior aspect of the patellar ridge
Patella (med/lat)	The most medial and lateral aspect of the patella

II. *Surowiec et al., descrizione dei landmark individuati per il femore. Tabella estrapolata dall'articolo.*

Come si evince dalla [figura 4], vi sono otto landmark individuati. La suddivisione in zone viene eseguita senza ulteriori descrizioni e riportata sulla rappresentazione bidimensionale di un femore distale. Si crea una linea di separazione tra la troclea e la zona anteriore del condilo che interpola il femoral notch e i due sulcus mediale e laterale individuati sulla porzione laterale del femore. La suddivisione in zona anteriore, centrale e posteriore si suppone che sia equispaziata. Si procede in modo simmetrico

per il condilo mediale. È da notare che i punti che rappresentano i condili posteriori vengono collocati al termine della cartilagine.

Il secondo studio di riferimento è quello di Wright et al.²³ nel quale vengono individuati, come per Surowiec, il punto iniziale e finale del trochlear groove, introducendo però due landmark interposti per poter definire il profilo della troclea. I punti ALC e AMC numerati, come descritto nell'articolo, sono i più anteriori nella stessa slice del TG con la corrispettiva numerazione. Le slice sulle quali vengono presi tali landmark sono equispaziate e appartenenti al volume di provenienza della superficie in analisi. I condili posteriori vengono collocati nella slice del TG4 nei punti più posteriori mediale e laterale [figura 7].

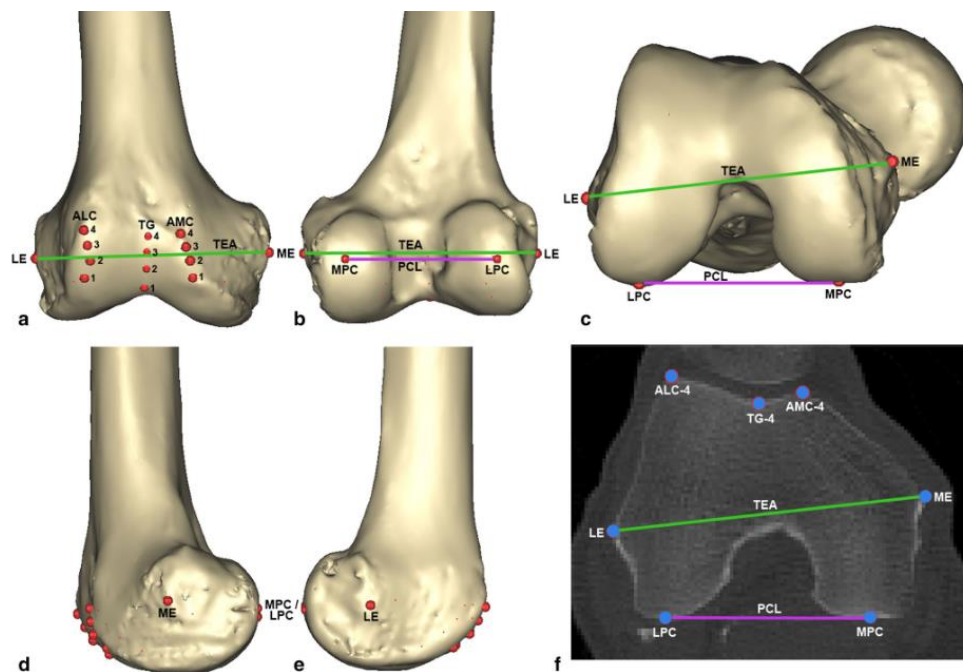


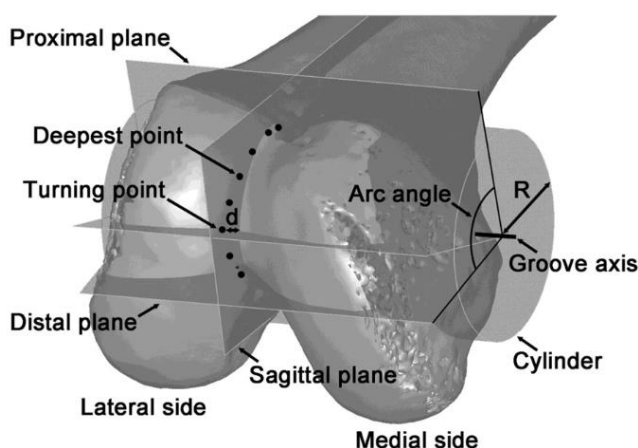
Fig. 3 Anatomical landmarks of the distal femur. **a** Ventral view, **b** dorsal view, **c** caudal view, **d** medial view, **e** lateral view, **f** axial CT slice. **LE** lateral epicondyle, **ME** medial epicondyle, **ALC** anterior lateral condylar point, **AMC** anterior medial condylar point, **TG** trochlear groove point, **LPC** lateral posterior condylar point, **MPC** medial posterior condylar point, **TEA** transepicondylar axis, **PCL** posterior condylar line

lear groove point, **LPC** lateral posterior condylar point, **MPC** medial posterior condylar point, **TEA** transepicondylar axis, **PCL** posterior condylar line

7. Wright et al., descrizione e collocazione dei landmark. Immagine tratta dall'articolo

Si riporta inoltre che l'articolo non procede con una suddivisione della cartilagine; viene quindi riportato solo per la definizione dei punti e per la loro descrizione.

Il terzo articolo di riferimento è il lavoro di Du et al²⁴. Riportato in [figura 8]; inizialmente viene illustrato che il trochlear groove può essere descritto da una circonferenza come successivamente dimostrato nell'articolo di Grassi et al. e sulla base di tale considerazione si costruisce un cilindro. Tale superficie è ottenuta idealmente come un'estrusione della circonferenza inscritta nella troclea, interpolando in tal modo il profilo del groove. si genera poi una suddivisione in settori con dei piani aventi come asse di rotazione l'asse del cilindro costruito.



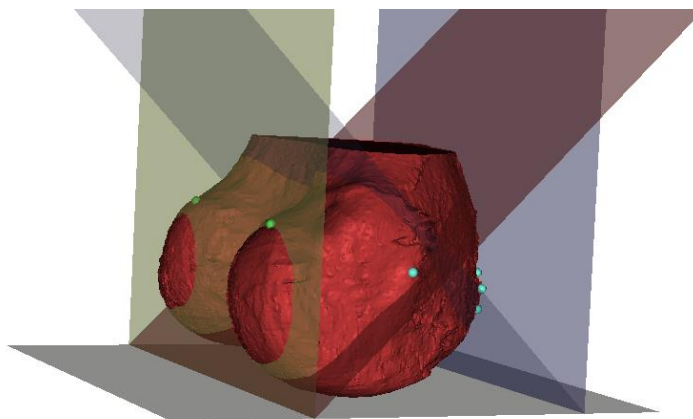
8. *Du et al.; metodo di suddivisione dell'osso*

È da sottolineare che l'articolo non si occupa né di T2 mapping né di suddivisione della cartilagine; tuttavia, il metodo di individuazione delle zone tramite rivoluzione di un piano attorno ad un asse di riferimento è servito da stimolo per lo sviluppo del workflow sviluppato.

II. Sviluppo del workflow.

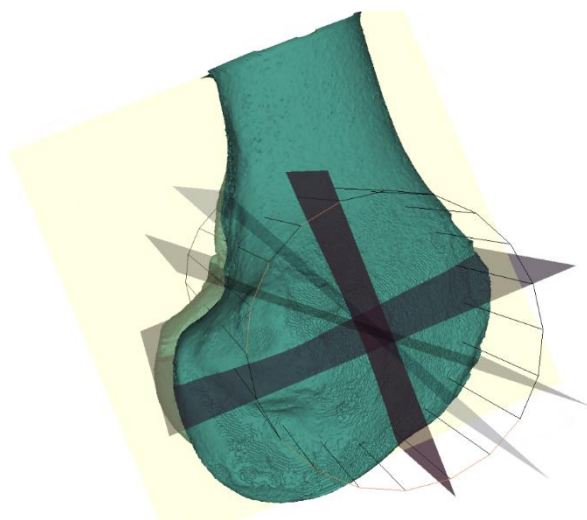
Alla luce di ciò che di più rilevante è emerso dalla bibliografia, si è cercato un modo per suddividere l'osso basandosi il più possibile su punti di repere anatomici per consentire una migliore riproducibilità. La suddivisione dell'osso è stata poi riportata sulla cartilagine. Partendo dalle superfici segmentate sul volume di CBCT assiale in appoggio monopodalico, dopo aver seguito il workflow di registrazione automatica precedentemente descritto, si è ottenuta la superficie con una matrice di posa specifica rispetto al volume di MRI e collocata correttamente nello spazio. Come già precedentemente riportato, nel primo approccio si è utilizzata la superficie registrata sull'MRI ed in particolare sulla 3D WATS assiale in quanto è una acquisizione che

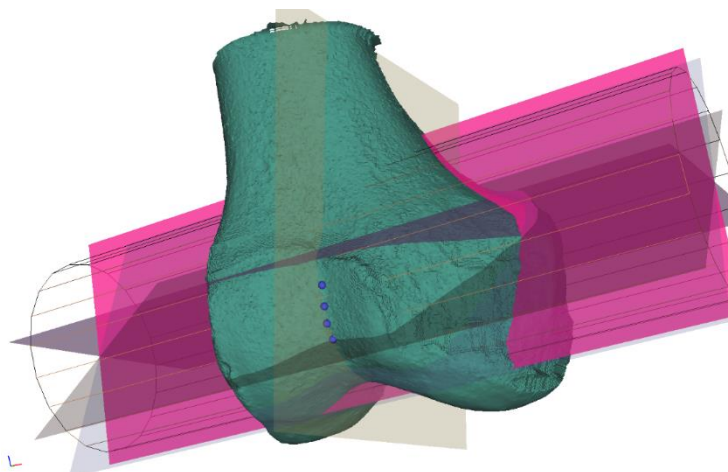
evidenza con grande contrasto l'osso avendo un contenuto molto differente di acqua rispetto a ciò che lo circonda. Questa acquisizione è stata poi sostituita con la DP CUBE sagittale ma una migliore visualizzazione dei confini dell'osso subcondrale fornita dai primi tentativi è stata un grande aiuto per l'individuazione dei punti di repere anatomici e per comprendere meglio come individuare tali punti direttamente sulla superficie tridimensionale. Prendendo spunto dalla suddivisione proposta negli articoli di Surowiec²² e Du²⁴, è stata sviluppata una suddivisione che consentisse l'inscatolamento della superficie femorale all'interno di un box costituito da superfici ortogonali. Sfruttando i punti sul trochlear groove di Surowiec e di Wright²³ e la definizione dei condili posteriori come punti più sporgenti, si è generato un box avente per superficie anteriore e posteriore due slicer longitudinali dell'MRI; entrambi son stati definiti come intersezione con i primi landmark individuati facendo scorrere il piano frontale. Per il piano distale, si è scelto uno slicer trasverso collocato nel punto più distale della superficie. Si son costruiti poi due piani inclinati di 45° rispetto ai diedri retti ottenuti; tali piani vengono denominati diagonale1 e diagonale2. Questo primo workflow [figura 6] è stato successivamente scartato in quanto di difficile riproducibilità e non propriamente basato su punti di repere anatomici; viene comunque presentato all'interno di questa tesi in quanto ha consentito lo sviluppo del workflow definitivo e ha introdotto il concetto di slicer e di inscatolamento della superficie. Nella [figura 9] sono visibili alcuni dei landmark che definiscono la porzione esterna della troclea, l'epicondilo e i condili posteriori. Il piano più a sinistra, rappresentato in giallo, rappresenta quello posteriore passante per i condili. La superficie più inferiore è quello di appoggio distale. I piani inclinati sono le diagonali ed in viola viene rappresentato il piano frontale.



9. Suddivisione del femore: primo approccio

È facile notare come la prima suddivisione proposta mancasse di un piano di separazione del comparto mediale da quello laterale e come le regioni ottenute fossero grandi. È possibile evidenziare però un primo tentativo di suddivisione in base anche alla funzionalità dei vari compartimenti nell'articolazione e di come ciascuna regione articolasse con un osso differente. Per suddividere il condilo mediale dal laterale, si è poi sfruttata la definizione per punti del trochlear groove facendo passare un piano che li interpolasse. Al contempo si è seguita la direzione di Du con la costruzione del cilindro passante per l'asse medio laterale definibile attraverso gli epicondili femorali; questo approccio ha consentito di sviluppare l'idea di ottenere delle suddivisioni tramite rivoluzioni di un piano che, come verrà spiegato nella sezione successiva, è stata poi sfruttata per separare la zona adibita all'articolazione con la tibia e i condili posteriori. Nella [figura 10] è possibile osservare, nella rappresentazione medio-laterale del femore, il piano medio laterale in giallo, il cilindro con la sua circonferenza definita e nella seconda immagine, che mostra il femore anteriormente con una rotazione rispetto all'asse medio laterale per osservare centralmente i condili, si osservano i piani ottenuti come raggi del cilindro.



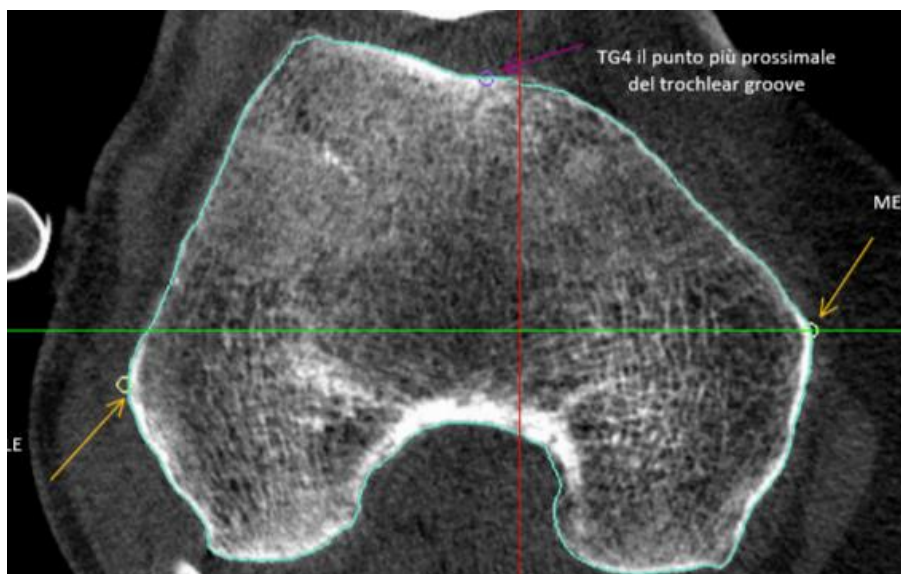


10. *Suddivisione del femore: secondo approccio.*

È apprezzabile come si sia iniziato, già da questo secondo approccio, a sfruttare i punti di repere anatomici ed il concetto di separazione angolare tra due piani per definire delle regioni in modo riproducibile.

III. Suddivisione definitiva.

La suddivisione definitiva adottata è basata principalmente su Surowiec et al²². e le proposte sopra riportate. Lavorando sul femore con CBCT, individuiamo dodici landmark che corrispondono tutti a punti anatomici [tabella III]. In particolare, il punto TG4 (*trochlear groove4*) corrisponde al punto più prossimale del trochlear groove. Il TG1, al contrario, è quello più distale e viene individuato sulla slice prossimale alla separazione dei condili sul piano sagittale. Sequenzialmente si individuano TG3, TG2 equispaziati tra l'inizio e la fine del groove. Per individuare il notch si osserva il groove ruotando il femore lungo l'asse trasversale fino ad arrivare alla separazione dei condili. I punti vengono collocati nel punto mediale e laterale sul cambio di pendenza della superficie tra i condili e l'insenatura del groove andando a definire la terminazione della gola della troclea. Per definire il sulcus si osserva la rientranza della superficie che separa la troclea dalla parte anteriore del condilo. Si prendono solo i punti più esterni sui due condili. Si sottolinea che per il sulcus mediale è stato chiamato *medial_S* e non MS poichè nella letteratura di riferimento MS corrisponde al punto iniziale del sulcus sul condilo laterale. Per la definizione dei punti dei condili posteriori, ci si allinea con l'asse medio-laterale da ambo i lati e si individuano i punti più sporgenti posteriormente.



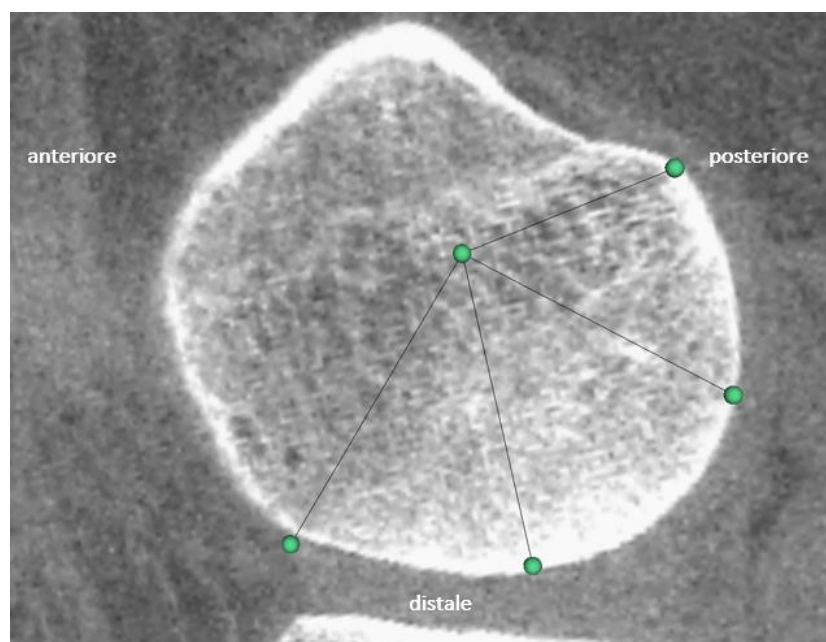
11. Suddivisione definitiva del femore: epicondili sullo slicer di CBCT

Per individuare gli epicondili [figura 11] ci si colloca sulla slice della CBCT sulla sezione sagittale sulla quale è stato scelto TG4, rappresentato in rosa, e si prendono i punti più sporgenti medialmente e lateralmente, in figura indicati dalle frecce arancioni. Il landmark `average_epi` viene costruito come punto medio tra gli epicondili con la funzione offerta da `AlbaMaster`. Risulta evidente come questi siano presi come i punti più esterni sulla slice [figura 11].

landmark	punto anatomico
TG4-TG1	trochlear groove
LN/MN	notch laterale/mediale
LE/ME	epicondilo laterale/mediale
LS/medial_S	terminazione sulcus condilo laterale/mediale
LP/MP	condilo posteriore laterale/mediale
<code>average_epi</code>	punto medio tra epicondili

III. Suddivisione definitiva del femore: landmark anatomici individuati con la sigla adottata e i punti anatomici corrispondenti.

Si procede con la costruzione dei punti sui condili per suddividere la zona che articola con la tibia. Come step preliminare è necessario generare l'asse medio-laterale passante per i condili. Nella tabella a fondo del paragrafo vengono riportate le specifiche adottate per la sua costruzione. I punti per suddividere la zona articolare femoro-tibiale vengono ottenuti per costruzione su due slicer della CBCT. Per potersi svincolare dalla posizione del paziente in appoggio monopodalico durante l'acquisizione, gli slicer vengono costruiti attorno all'asse medio-laterale imponendo le traslazioni e rotazioni rispetto a quest'ultimo nulle. Si impone poi una rotazione di 90° di modo che gli slicer siano orientati in direzione antero-posteriore e si allineano agli epicondili posteriori LP e MP. Per il comparto mediale si proiettano il sulcus mediale medial_S e l'epicondilo mediale ME sullo slicer allineato al condilo posteriore mediale MP. Si misura l'angolo formato dalle proiezioni del sulcus e dell'epicondilo con il condilo posteriore [tabella IV], [figura 12]. Tale angolo viene suddiviso in tre settori di pari ampiezza. I nuovi punti individuati sono, procedendo dal posteriore all'anteriore, MP2 e MP3, Si procede in modo analogo per il comparto laterale.



12. *Suddivisione definitiva del femore: definizione degli angoli sullo slicer di CBCT. In verde sono rappresentati i landmark ed in nero i settori che si creano rispetto al punto centrale; la proiezione dell'epicondilo del compartimento in esame. Il primo settore a destra è quello individuato dal condilo posteriore e da MP2.*

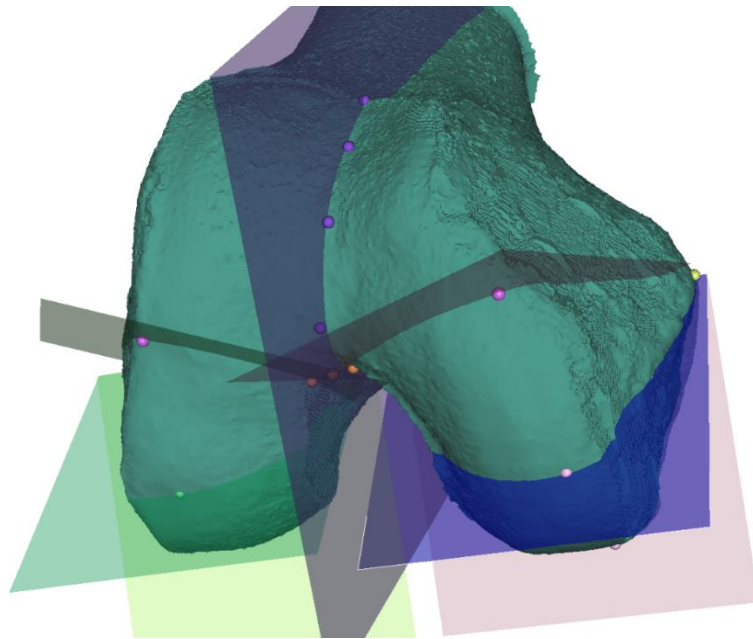
angolo	mediale			laterale		
	start	end1	end2	start	end1	end2
totale	ME_proj	MP	medial_S_proj	LE_proj	LP	LS_proj
MP-MP2	ME_proj	MP	MP2	LE_proj	LP	LP2
MP2-MP3	ME_proj	MP2	MP3	LE_proj	LP2	LP3

IV. Suddivisione definitiva del femore: angoli sui due slicer della CBCT.

Si procede infine con la creazione dei piani come superfici parametriche. La tabella riassuntiva di tutti i piani è riportata alla fine del paragrafo. Per suddividere il comparto mediale da quello laterale, si costruisce un piano che interpoli i landmark della serie TG del trochlear groove e passante per il punto medio degli epicondili average_epi. Il piano così ottenuto è il *medio-laterale*. Per tutti gli altri piani si parte dalla definizione di un sistema di riferimento. Per separare l'articolazione femoro-rotulea si generano i piani *troclea* mediale e laterale passanti per il rispettivo sulcus e notch. La zona di articolazione con la tibia viene suddivisa in anteriore, centrale, posteriore grazie a due piani ottenuti per rivoluzione attorno all'asse medio-laterale. In particolare, la zona anteriore è compresa tra il piano troclea ed il piano *anteriore-centrale*. La regione centrale è compresa tra il piano *anteriore-centrale* e *centrale-posteriore*. La zona posteriore, infine, corrisponde al comparto posteriore al piano *centrale-posteriore*. Vengono riportati in [tabella V] i piani individuati, i landmark utilizzati per la generazione dei sistemi di riferimento (SR in tabella), i valori in mm assegnati per x, y, z con la corrispondenza con la tripletta RGB adottata nel programma AlbaMaster. In [figura 13] si riporta la superficie femorale con i piani ottenuti con i corrispettivi landmark. I piani sono rappresentati secondo il codice colore scelto: verde e sue sfumature per il laterale, rosa e sfumature per il mediale.

piano	definizione del SR			punto1 (mm)			punto2 (mm)			
	origine	punto1	punto2	x (R)	y (G)	z (B)	x (R)	y (G)	z (B)	
medio-laterale	-	-	-	100	0	0	0	100	0	
troclea	troclea(mediale)	NM	medial_S	50	0	0	0	50	0	
	troclea (laterale)	NL	LS	50	0	0	0	50	0	
femore-tibia	anteriore-centrale(mediale)	per questi piani, si utilizza l'asse			-50	0	0	0	50	0
	anteriore-centrale (laterale)				50	0	0	0	50	0
	centrale-posteriore (mediale)	medio laterale come asse rotazione			50	0	0	0	50	0
	centrale-posteriore (laterale)				50	0	0	0	0	50
asse_medio-laterale	average_epi	LE	MP	100	0	0	0	0.5	0.5	

V. Suddivisione definitiva del femore: piani individuati.



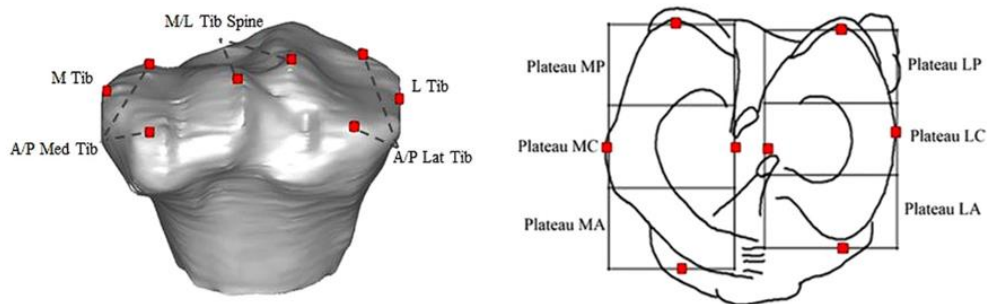
13. *Suddivisione definitiva del femore: piani individuati.*

3. Tibia

I. Ricerca dello stato dell'arte.

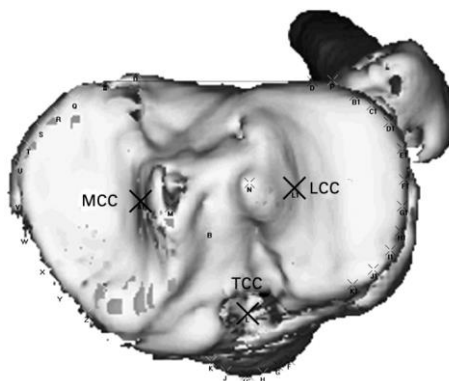
Per la suddivisione della tibia gli articoli di riferimento in letteratura sono i medesimi riportati nella sezione I del capitolo 3 riguardante il femore. La geometria della tibia prossimale non consente di individuare molti punti anatomici facilmente, specialmente se si considera che nello studio svolto i pazienti sono soggetti ad osteoartrosi e, per tale condizione medica, spesso risultano avere le cartilagini consumate al punto che i due segmenti femore e tibia arrivano a toccarsi, tendenzialmente nel comparto mediale facendo riferimento anche al valgismo dei pazienti. A causa del contatto risulta difficoltoso segmentare nel modo corretto i piatti tibiali in quanto è complesso individuare la superficie di separazione tra le due ossa dall'acquisizione di CBCT. Si sottolinea, inoltre, che la presenza dei legamenti crociati posteriore ed anteriore in alcune slice del volume di acquisizione risultano avere lo stesso tono di grigio delle spine tibiali, rendendo anche questi profili complessi da segmentare accuratamente. La definizione del centro del ginocchio, tuttavia, si avvalsa dell'utilizzo della spina mediale e laterale in quanto ne viene successivamente individuato il punto medio, utilizzato

come centro articolare. Appare evidente che anche considerata la presenza dei legamenti femoro-tibiali, la segmentazione delle punte delle spine e conseguentemente i landmark sopra collocabili risultano in ogni caso con uno shift minimo sull'asse longitudinale. Come precedentemente indicato l'analisi in letteratura ha evidenziato i medesimi articoli individuati per il femore. Per la tibia, nel lavoro di Surowiec²² vengono scelti i punti più prossimali delle spine tibiali mediale e laterale. Si definiscono poi gli estremi esterni dei condili indicati nell'articolo e nella figura sottostante, da esso tratta, come *M Tib* e *L Tib*. Si procede individuando il punto medio tra gli estremi esterni e le spine e si proietta nella terminazione più anteriore e posteriore dei due condili. Non è chiaro in che direzione vengano individuati, dalla seconda immagine riportata risulta che la direzione sia ottenuta per costruzione di un rettangolo avente i lati passanti per la spina e per il punto esterno di ciascun piatto. Si ottengono così tre zone per il compartimento mediale e tre per il laterale, per un totale di sei regioni [figura 14].



14. *Surowiec et al., landmark e suddivisione della tibia prossimale in regioni. Immagine tratta dall'articolo*

Un ulteriore articolo individuato è quello di Cobb et al.²⁵ che si occupa dell'analisi degli assi tibiali. Viene proposta un'interessante soluzione su base anatomica nella quale si collocano dei landmark sul profilo dei piatti tibiali di modo da poterne individuare il contorno. Si esegue lo stesso procedimento per la superficie più prossimale della tuberosità della tibia, dove si innesta il tendine rotuleo. È possibile, secondo il lavoro di Cobb, interpolare i profili dei piatti e della tuberosità tramite i landmark individuati con tre cilindri. Il centro di tali cilindri viene poi considerato il centro del piatto in due casi e della tuberosità nell'altro [figura 15].



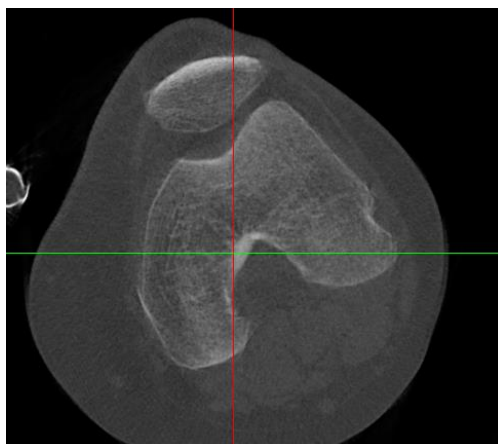
15. *Cobb et al., individuazione dei centri dei piatti e della tuberosità. Immagine tratta dall'articolo*

II. Sviluppo del workflow

La suddivisione della tibia è risultata essere più difficoltosa rispetto a quella del femore per difficoltà di riproducibilità dovute alla non sempre facile individuazione di alcuni dei punti di repere anatomici. Come per il femore, inizialmente si sono replicati gli studi riportati per poter prendere dimestichezza con l'individuazione dei punti. Il lavoro di Cobb si è da subito rivelato non adeguato allo scopo di questa tesi in quanto in base al diametro settato dall'utente per l'interpolazione dei punti il centro del compartimento si sposta. Inoltre, la cartilagine articolare sui piatti tibiali è collocata centralmente più che esternamente quindi un'ipotetica suddivisione in settori come proposto per il femore posteriore utilizzando come centro di rotazione il centro del cilindro avrebbe generato delle zone di dimensione spropositata rispetto alla cartilagine contenuta al suo interno.

Per quanto riguarda la proposta di Surowiec, le difficoltà riscontrate riguardano la direzione dei piani di taglio. L'individuazione dei punti esterni sui condili è semplice e riproducibile; tuttavia, il posizionamento dei punti anteriore e posteriore manca di una direzione definita univocamente. Per tale ragione si è generato uno slicer della CBCT analogamente a quanto fatto per il femore, ruotandolo di 90° per ottenere la direzione antero-posteriore. Su tale piano, si individuano i punti anteriore e posteriore. Anche tale soluzione si è però verificata inefficace; riproducendo la soluzione su più pazienti, infatti, è sorta la problematica dell'orientamento dell'arto del paziente durante l'acquisizione in appoggio monopodalico che non consente di determinare a priori che lo slicer della CBCT indichi correttamente il piano sagittale. In alcuni casi come quello

riportato nell'immagine sottostante, la tibia del paziente non risulta infatti essere orientata correttamente. Nella [figura 16] si nota infatti come vi sia una rotazione in senso antiorario e non vi sia l'asse sagittale in rosso come asse antero-posteriore.



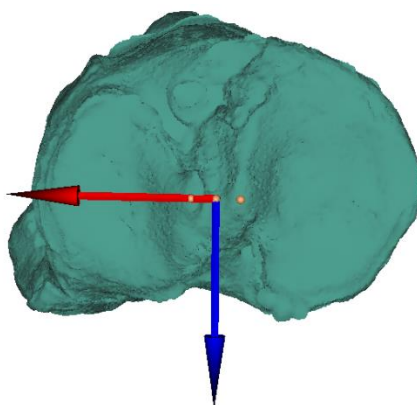
16. CBCT, piano trasversale. Arto non allineato alla direzione antero-posteriore indicata dall'asse rosso.

Tali tentativi hanno consentito lo sviluppo della soluzione definitiva che abbandona l'idea della suddivisione per settori circolari e mira a perfezionare la proposta di Surowiec.

III. Suddivisione definitiva.

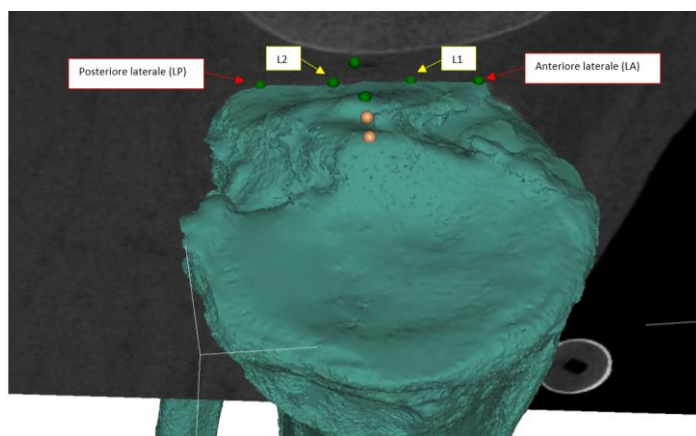
La suddivisione definitiva qui proposta per il segmento tibia si avvale di soli punti di repere anatomici facilmente individuabili e di sistemi di riferimento che garantiscono la riproducibilità della suddivisione. Tra i punti anatomici, in particolare, vengono selezionati su ambo i lati i punti più esterni dei condili tibiali avendo cura di posizionare i landmark sopra ai piatti; vengono denominati MC e LC corrispondenti ai condili rispettivamente mediale e laterale. La selezione di questi punti è da eseguirsi nella visualizzazione tridimensionale della superficie ottenuta dal volume di CBCT osservando la tibia prossimale sul piano trasversale. Come ulteriore punto viene utilizzato quello che nello studio è considerato il centro del ginocchio, calcolato come punto medio tra le due spine tibiali e denominato, come riportato nella tabella sottostante, *knee_center*. Per poter ottenere una suddivisione tra condilo anteriore e posteriore, si considera un asse medio laterale avente direzione MC-LC e origine sul centro del ginocchio. La definizione di tale sistema di riferimento e quindi dell'asse medio-laterale consente di

superare la difficoltà riscontrata sull'orientamento del segmento tibia rispetto al volume di acquisizione. L'individuazione di un asse per la tibia viene proposta anche in letteratura²⁶ basandosi sull'orientazione principale dell'asse dell'osso subcondrale della tibia e sul centro di gravità per svincolarsi dall'orientazione dell'articolazione. Nella [figura 17] si rappresenta il sistema di riferimento medio-laterale proposto in questa tesi nel caso di un paziente. Su tale visualizzazione tridimensionale ci si è posti prossimalmente al segmento corporeo, allineandosi con il piano trasversale.



17. Suddivisione definitiva della tibia: definizione SR e asse medio-laterale allineato con l'asse x(red) nell'immagine.

Si genera poi uno slicer normale all'asse medio-laterale passante per il punto medio tra la spina e il centro del condilo di ciascun compartimento [figura 18]. Sullo slicer così individuato, si posizionano i landmark anteriore e posteriore, scelti come estremi del piatto tibiale, e due punti equispaziati denominati M1, M2 (L1, L2 per il compartimento laterale) [figura 15].



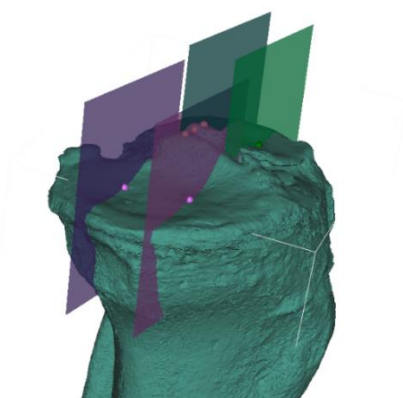
18. Suddivisione definitiva della tibia: slicer per il compartimento laterale.

La fase finale consiste nel generare i piani di taglio, aventi la direzione medio-laterale come definita dall'asse costruito sul centro dei condili. I piani da costruire sono quattro, uno posteriore e uno anteriore per ciascun compartimento e passanti per i punti indicati in tabella come M1, M2 (o L1, L2 per il laterale). Si ottengono così sei zone [figura 19]. Le due anteriori coincidono con la superficie articolare più usurabile nella tibia, le centrali con la zona delle spine e quindi di articolazione con i condili femorali centrali ed anteriori. Le zone posteriori individuano le regioni di articolazione posteriore, utilizzata fisiologicamente per le flessioni rilevanti. In [tabella VI] vengono riassunti i landmark individuati indicandone la sigla e a quale compartimento appartengono. Si può vedere come tutti i punti individuati, evidenziati in blu, siano punti di repere anatomici. Tra quelli ottenuti per costruzione, invece, vi sono i punti di inframezzo tra i condili anteriori e posteriori che non consentono l'individuazione di un punto univoco anatomico.

landmark	lato	punto anatomico	piani
MS	mediale	spine	
LS	laterale	spine	
knee_center	centrale	centro articolare	medio-laterale
MC	mediale	condyle	
LC	laterale	condyle	
MP	mediale	posterior	
MA	mediale	anterior	
LP	laterale	posterior	
LA	laterale	anterior	
M2	mediale	-	posteriore
M1	mediale	-	anteriore
L2	laterale	-	posteriore
L1	laterale	-	anteriore

legenda	individuati
	calcolati
	costruiti

VI. Suddivisione definitiva della tibia: punti e piani individuati

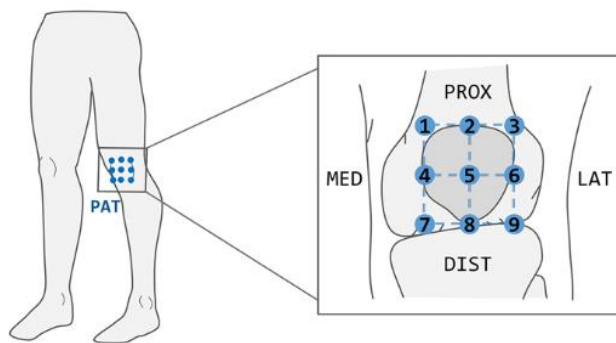


19. Suddivisione definitiva della tibia: piani ottenuti.

4. Patella

I. Ricerca dello stato dell'arte.

Per la patella l'articolo di riferimento è essenzialmente il lavoro di Ries et al.²⁷ nel quale vengono individuati dei punti sulla patella per migliorare la cinematica dei modelli aventi gli assi articolari definiti [figura 20]. Di fatto la suddivisione in scatola la patella in un box con punti di facile individuazione sulla superficie esterna non articolante.



20. *Ries et al.; marker collocati.*

Non viene riportata nell'articolo una definizione anatomica della superficie articolare. A differenza del femore e della tibia non viene proposta in letteratura una suddivisione; sulla superficie interna è possibile però individuare facilmente la faccetta mediale e laterale e l'anatomia in confronto agli altri segmenti articolari è altamente semplificata. Facendo riferimento anche ai manuali di anatomia²⁸ è stato possibile generare una suddivisione.

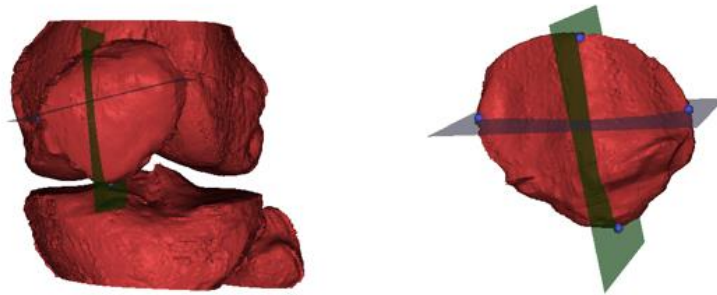
II. Suddivisione definitiva.

Per la patella non è stato necessario sviluppare workflow intermedi, per tale ragione viene riportata direttamente la suddivisione definitiva. Osservando la patella sulla superficie articolare si definiscono il punto più mediale e il più laterale. Successivamente, si scelgono il punto più prossimale e il più distale sulla faccetta posteriore per un totale di quattro landmark [tabella VII]. Si generano dei piani che

passino per questi punti ottenuti per rotazione attorno all'asse antero-posteriore. Si ottengono così quattro settori [figura 21].

landmark	punto anatomico	piani
superior	più prossimale	infero-superiore
inferior	più distale	
medial	estremo mediale	medio-laterale
lateral	estremo laterale	

VII. Suddivisione definitiva della patella: landmark e piani.



21. Suddivisione definitiva della patella: a sinistra viene riportata la vista frontale; a destra la faccetta articolare patellare

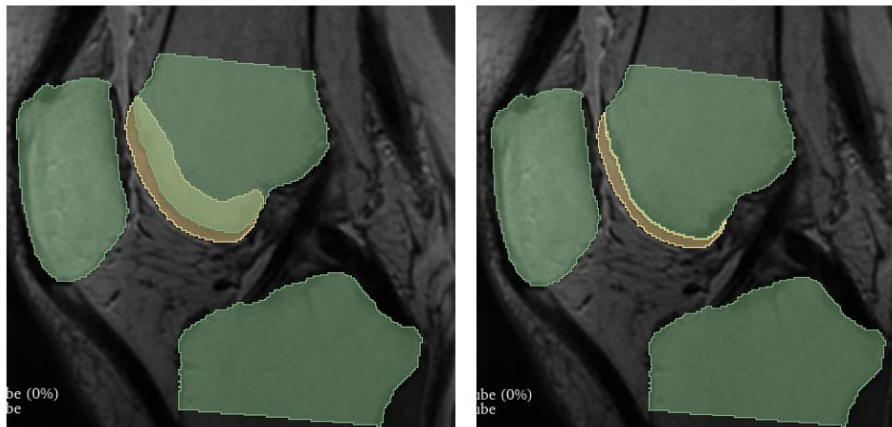
Capitolo 4: metodi per l'analisi quantitativa della qualità della cartilagine.

1. Preparazione della cartilagine.

Le suddivisioni proposte e descritte nei capitoli precedenti per femore, tibia e patella son state utilizzate per dividere la cartilagine dell'articolazione. Per poter procedere al taglio in subregioni, è necessario disporre di una superficie in formato stl da poter processare con il software AlbaMaster. Per ottenere la superficie, analogamente a quanto descritto per le ossa, è necessario segmentare su ogni slice di una acquisizione medica i contorni della cartilagine per ottenere una mappa binaria dalla quale ricostruire la superficie. A differenza delle ossa, però, le cartilagini sono complicate da individuare con sicurezza nelle acquisizioni mediche per svariate ragioni: sono facilmente confondibili con riversamenti, legamenti, capsule articolari, possono nelle MRI apparire nere in alcune parti rendendo impossibile discriminare ciò che è osso da ciò che è cartilagine, nei pazienti in esame sono degenerate a causa della patologia e possono aver una composizione che si discosta da quella del ginocchio sano e pertanto non ci si può affidare esclusivamente ai manuali di anatomia. Inoltre, dovendo valutare lo spessore di tali cartilagini, è necessario che queste siano segmentate con accuratezza e che eventuali lesioni abbiano l'estensione corretta per poter valutare quanto dell'osso subcondrale rimane esposto a causa della degenerazione dello strato cartilagineo. Per tali ragioni, all'interno del progetto, è coinvolto un medico radiologo esperto che, per tutta la durata di questa tesi, ha fornito le consulenze necessarie per ovviare ad ogni dubbio consentendo di migliorare l'affidabilità del lavoro e si è occupato di segmentare con il software 3D slicer® le cartilagini per i pazienti analizzati. È stato necessario lavorare in modo trasversale per poter miscelare le competenze ingegneristiche e mediche per ottenere il risultato voluto. A tale scopo sono state delineate delle linee guida per la segmentazione imponendo un valore di smoothing nullo per le cartilagini per ridurre gli errori dovuti all'elaborazione grafica del software, le direzioni di segmentazione da preferire e gli strumenti automatici consentiti e con quale sensibilità adoperarli. Inizialmente, sono state ottenute delle segmentazioni che generavano delle punte con brusche variazioni di geometria una volta che venivano convertite in superfici. Queste punte, in seguito ad una attenta analisi svolta sul software di segmentazione, sono risultate essere dovute a difficoltà di riconoscimento su piani differenti dell'estensione della cartilagine. Le superfici sono state comunque elaborate ma generavano errori durante le fasi che verranno descritte successivamente in quanto

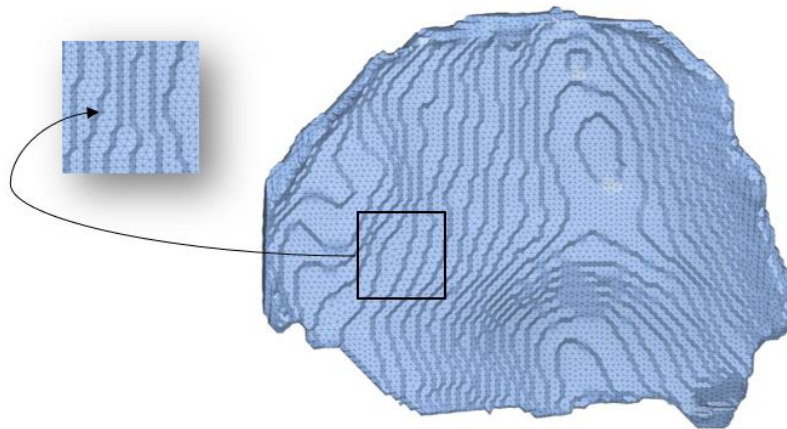
aventi mesh costituite da triangoli degenerati o intersecati o aggiunti dal software per interpolazione di vertici della superficie problematici. Tali errori sono stati risolti revisionando la segmentazione e valutando, grazie allo strumento di visualizzazione della preview tridimensionale della superficie, in contemporanea sui tre piani la presenza o meno della cartilagine. È da sottolineare che la segmentazione è stata effettuata sull'MRI sagittale DP CUBE senza saturazione del grasso per scelta del medico che ha dichiarato di riuscire a individuare con maggiore sensibilità la cartilagine su tale sequenza. Per questa ragione, come è stato accennato nel capitolo 4.2.1, le superfici ossee sono state registrate sulla medesima sequenza.

Nel passaggio successivo, i file delle superfici del femore ottenute dalla CBCT e registrati su MRI sono stati importati nel software 3D Slicer® convertendoli in binary labelmap, cioè segmentazioni che sono poi state imparentate al volume usato per segmentare le cartilagini: l'MRI sagittale DP Cube senza saturazione del grasso. Si ribadisce che inizialmente come DICOM è stata adoperata l'MRI 3D WATS per la segmentazione grossolana automatica e, di conseguenza, per la registrazione delle ossa. La WATS è stata sostituita dalla DP cube sagittale anche per la registrazione delle ossa in quanto le due acquisizioni vengono effettuate separatamente e pertanto non è detto che siano sovrapponibili perfettamente. La DP cube è stata scelta per adeguarsi alla decisione del radiologo esperto di segmentare le cartilagini su tale acquisizione. Le cartilagini sono state segmentate in modo ridondante nella direzione della superficie di separazione tra osso e cartilagine di modo che ci fosse sovrapposizione tra le due componenti per ottenere, tramite sottrazione booleana con l'osso registrato sull'MRI, la superficie di contatto tra la cartilagine e l'osso corticale nel modo più preciso possibile. Le superfici così risultano perfettamente congruenti. La sottrazione booleana [figura 22] è stata eseguita sempre all'interno del software 3D Slicer® con l'operazione *boolean* selezionando prima la cartilagine e poi l'osso corrispondente. Dopo la sottrazione può succedere che rimangano dei frammenti di superficie sospesi all'interno di eventuali buchi dovuti alla degenerazione della cartilagine e, per tale ragione, viene applicato uno smoothing *median* che, come riportato dalla descrizione della funzione nel software, consente di rimuovere piccoli dettagli mantenendo contorni non bruschi immutati. Tale smoothing viene applicato con kernel 3x3x3 pixel, il minimo imponibile. A tal punto le cartilagini sono pronte per essere esportate in formato stl.



22. *Sottrazione booleana tra il femore (in verde) e la relativa cartilagine (arancione). La cartilagine prima (a sinistra) e dopo (a destra) la sottrazione booleana.*

Prima di poter procedere al taglio è necessario effettuare un passaggio sul software CAD Fusion360™ sviluppato e distribuito da Autodesk® che nasce come software di modellazione di CAD destinati alla stampa 3D ma che viene utilizzato in questa tesi in quanto è uno strumento molto potente per effettuare il remeshing delle superfici uniforme [figura 23] o adattivo imponendo la densità di triangoli o altri elementi voluta. Tra le due tipologie di remeshing in questo caso è stato scelto quello uniforme in quanto non è necessario aver un infittimento nelle zone più complesse come sulle variazioni di geometria brusche ma quanto più una distribuzione uniforme di triangoli che consenta di effettuare tagli delle superfici e chiudere eventuali buchi dovuti alle lesioni in modo più agevole e preciso. Per effettuare il remeshing si importa la superficie in formato stl della cartilagine dopo la sottrazione booleana, si sceglie dove collocarla spazialmente nell'ambiente di modellazione e, dal gruppo mesh, si seleziona il remeshing uniforme con densità 0.40. La fase di remeshing è importante perché consente di calcolare lo spessore in modo più uniforme in quanto, forzando una densità di triangoli uniforme non vi saranno zone con più vertici e di conseguenza più punti che pesano maggiormente nella media. Si procede infine con l'esportazione per passare all'elaborazione con AlbaMaster.



23. *Fase di remeshing: zoom sulla nuova mesh triangolare della patella interna*

Con AlbaMaster, prima di ulteriori elaborazioni, si conclude la fase di preparazione delle cartilagini imponendo un filtro di *connectivity surface* per rimuovere frammenti non connessi con la superficie finale. È possibile dopo tale passaggio iniziare la fase di processing delle cartilagini.

2. Valutazione dello spessore della cartilagine: stato dell'arte

La prima fase di processing della cartilagine finale consiste nel calcolo dello spessore nelle varie regioni individuate. L'individuazione di una strategia di valutazione passa attraverso l'analisi della letteratura pregressa che, come nel caso della divisione in subregioni, non restituisce una definizione univoca del workflow attuabile. La misura dello spessore è considerata un buon parametro per la valutazione dell'OA in quanto la cartilagine durante la progressione della patologia va incontro a delle modifiche chimiche, strutturali e si degrada. Tuttavia, valutando globalmente lo spessore si perdono le informazioni inerenti ai difetti focali e la presenza di regioni inspessite o rigonfie affiancate da regioni assottigliate fa perdere sensibilità al metodo di valutazione in quanto tali valori si compensano restituendo spessori medi non significativi²⁹. Questa problematica è tanto più consistente quanto più le regioni sono grosse, arrivando al suo massimo se la cartilagine viene considerata tutta insieme. Alla luce di tale problema, all'interno di questa tesi così come in svariati articoli^{15,17,18,26,30}, si è deciso di suddividere la cartilagine con i metodi riportati nel capitolo precedente di modo che, osservando anche le mappe tridimensionali degli spessori, si potesse limitare questo meccanismo

di compensazione dei difetti cartilaginei. La misura dello spessore, affiancata a quella del volume e al T2 mapping, rimane altamente efficace per la valutazione dell'OA considerando anche che non è invasiva e supera la misura dello spazio intra-articolare che viene tradizionalmente effettuata dalle acquisizioni dei raggi x; tale tecnica della misura del *joint space narrowing* è affetta da limitazioni in quanto proietta uno spazio tridimensionale su un'immagine bidimensionale nella quale talvolta risulta complesso individuare punti notevoli per effettuare la misura. Inoltre, la posizione relativa dell'articolazione rispetto alla lastra si riflette sull'immagine medica introducendo un errore di posizionamento, esattamente come l'angolo articolare assunto durante l'acquisizione²⁶. Le soluzioni proposte per il calcolo dello spessore non sempre vengono esplicitate nella letteratura. L'obiettivo in comune è cercare una strategia per rendere le cartilagini confrontabili. Vi sono studi che proiettano le cartilagini su un piano bidimensionale generando delle mappe colorimetriche di spessore^{6,16}, altri adottano un metodo più matematico considerando le normali alle superfici e gli assi di orientazione dei segmenti corporei e validano la misura di uno spessore tridimensionale²⁶. Altri ancora adottano la strategia seguita in questa tesi di effettuare una divisione topologica della cartilagine per consentire il confronto tra pazienti diversi e tra la cartilagine alla baseline e al follow up e misurare lo spessore di ciascuna regione. È emerso che in alcuni articoli si cerca di ovviare al problema delle definizioni delle regioni creando una standardizzazione delle cartilagini valutate però nella loro integrità¹⁷, rapportandole a un modello generato sulla base di un ginocchio fisiologico di modo che possano essere confrontate perdendo però le informazioni relative all'anatomia sempre differente tra paziente e paziente. In altri casi il problema viene superato analizzando una sola regione specifica¹⁹. Un ulteriore approccio consiste nel valutare lo spessore considerando un taglio, un profilo della cartilagine valutando in tal modo la distanza tra due curve bidimensionali³¹. In un ulteriore articolo analizzato si misura lo spessore come distanza tra i vertici dell'osso subcondrale e della cartilagine¹⁵ calcolando poi i rapporti tra i valori ottenuti nelle regioni mediali rispetto alle laterali. In questa tesi non è stato adottato né l'approccio di proiezione sulle mappe bidimensionali né di calcolo delle distanze euclidee o di profili di taglio. Si è scelto di conservare le differenti geometrie di ciascun paziente affidandosi al fatto che le regioni sono state costruite sulla base di landmark anatomici e valutare le cartilagini tridimensionali. Non sono state rapportate le superfici ad un modello standardizzato per le medesime ragioni sopra riportate e si è conservata la suddivisione in subregioni. Su queste zone, si è calcolato il valor medio dello spessore tenendo però conto della presenza dei buchi e dell'estensione di questi tramite un

parametro creato che verrà descritto in seguito: l'ISC. In tal modo si vuole bilanciare l'effetto compensatorio delle zone inspessite affiancate da quelle assottigliate osservando, oltre al valor medio, la mappa colori tridimensionale degli spessori. La presenza di lesioni, di regioni rigonfie, inspessite o assottigliate, di sacche di liquido che generano distacco dall'osso subcondrale e la conformazione e geometria di ciascuna cartilagine altamente differenziata da paziente a paziente non consente di estrarre dall'analisi in letteratura dei range da confrontare. Inoltre, non essendo stata definita una procedura standard di suddivisione della cartilagine in zone, non è possibile nemmeno fare confronti diretti tra gli spessori ottenuti in questa tesi e in letteratura; tuttavia, è possibile osservare il valore numerico per aver una indicazione del range accettabile come risultato e si possono effettuare considerazioni tra studi diversi rispetto alla coorte in esame. Si ricorda che è proprio a causa della mancanza di linee guida generali o di una precisa metodologia per suddividere la cartilagine per poter valutare lo spessore e le variazioni di T2 che questa tesi è nata.

Nella [figura 24] sono riportati gli studi analizzati che rappresentano tramite tabelle, grafici e mappe colorimetriche i risultati conseguiti per coorti di soggetti sani (riportati nella colonna di sinistra) e caratterizzati da OA (nella colonna di destra) con grado maggiore o uguale al 3. Si è cercato di uniformare il più possibile le informazioni almeno in termini di rappresentazione. Nei casi in cui sono stati descritti i risultati tramite tabelle si riportano sia il valor medio sia la deviazione standard dello spessore. I valori mancanti delle deviazioni standard sono dovuti alla scelta di rappresentazione tramite grafici; questo implica che i relativi valori per lo spessore medio siano stati ottenuti per lettura di tali figure. Le mappe colorimetriche inserite in basso [figura] vengono riportate per avere un'indicazione sui pattern degli spessori, anche se lo studio di riferimento del gruppo di Favre¹⁷ effettua un calcolo bidimensionale con mappe standardizzate. Si segnala che gli studi riportati descrivono lo spessore come valor medio o come media dei valori medi delle regioni indicate per la suddivisione; il confronto andrà quindi effettuato con i valori medi delle medie degli spessori.

Osservando ciò che la letteratura propone, si evidenzia che al variare del grado della patologia nella scala di KL vi sono variazioni dello spessore. Per la zona posteriore si considera l'articolo di Omoumi et al.¹⁹ incentrato solo su tale regione che, in base a ciò che viene riportato, si inspessisce al progredire della patologia generando con un aumento statisticamente significativo dei valori medio (1.66mm per l'OA) e massimo (2.56mm per l'OA). Per la troclea il valor medio suggerito dal gruppo di Newton¹⁸ è di

circa 3mm, la definizione della regione è simile a quella qui adottata e si osserva anche in tale regione un rigonfiamento globale anche se le mappe colorimetriche riportate [tabella] di Favre¹⁷ mostrano che vi sono anche diminuzioni localizzate di spessore. Per le regioni dei condili femorali, si osserva il gruppo di Edd et al.¹⁵ (si segnala che l'articolo in questione è differente da quello riportato per il T2, riferito sempre allo stesso gruppo di Edd et al.³²) che dichiara un assottigliamento al progredire della patologia in tutte le regioni mediali, in particolar modo in quella anteriore e centrale con valori che si distribuiscono attorno a 1.5mm anche se alcuni studi²⁹ che effettuano un'ulteriore suddivisione della zona centrale in esterna, centrale, interna dichiarano che la zona esterna subisce un rigonfiamento mentre la centrale e l'interna si assottigliano quindi globalmente nella regione si registra una diminuzione dello spessore. Si verifica un leggero inspessimento all'aumentare del grado di KL per il compartimento laterale se lo si considera complessivamente; osservando le singole zone si registra un inspessimento della posteriore che però risulta meno rigonfia della corrispondente mediale, mentre sulla centrale e sull'anteriore l'inspessimento è meno marcato. La variazione maggiore si registra nella zona centrale della regione anteriore del condilo mediale dove mediamente lo spessore è di circa 2mm. Per quanto concerne la tibia, la zona centrale è quella più soggetta ad assottigliamento in ambo i compartimenti anche se, sia osservando le mappe di Favre sia quanto riportato da Buck, la diminuzione di spessore si registra principalmente nella zona interna verso le spine tibiali e nella zona centrale mentre la porzione più laterale rimane pressochè invariata. Globalmente, come evidenziato dal gruppo di Omoumi et al., la cartilagine tibiale laterale va incontro a rigonfiamento, analogamente a quanto registrato per il femore. Per la patella è possibile fare riferimento al solo articolo di Stammberger et al.²⁰.

FEMORE - SOGGETTI SANI			
autore	zona	valore (mm)	SD
Omoumi	posteriore(m)	1.46	0.26
	posteriore(L)	1.25	0.31
Newton	totale	2.7	
	mediale	2.1	
	laterale	2.8	
	troclea	2.9	

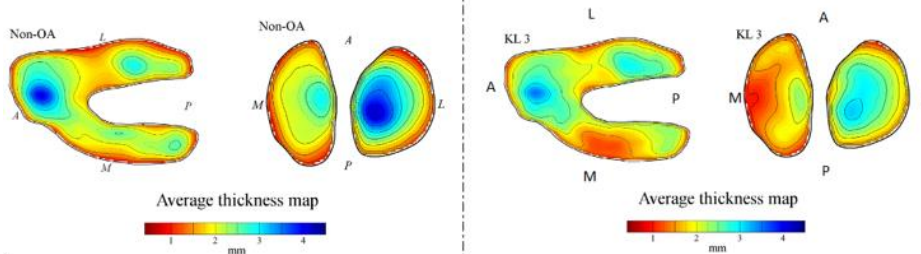
TIBIA - SOGGETTI SANI			
autore	zona	valore (mm)	SD
Stammberger	mediale	1.6	0.4
	laterale	2.2	0.9
Newton	totale	2.3	
	laterale	2.8	

PATELLA - SOGGETTI SANI			
autore	zona	valore (mm)	SD
Stammberger	totale	2.8	1.26

FEMORE - SOGGETTI OA			
autore	zona	valore (mm)	SD
Newton (KL4)	totale	2.81	0.27
	mediale	2.13	0.15
	laterale	2.92	0.25
	troclea	3.39	0.54

Edd (KL3)	anteriore(m)	1.5	0.4
	centrale(m)	1.7	0.4
	posteriore(m)	1.85	0.3
	anteriore(L)	1.7	0.3
	centrale(L)	1.9	0.4
Omoumi (KL>3)	posteriore(m)	1.66	0.42
	posteriore(L)	1.33	0.37

TIBIA - SOGGETTI OA			
autore	zona	valore (mm)	SD
Newton (KL4)	totale	2.18	0.18
	mediale	1.57	0.17
	laterale	2.91	0.32

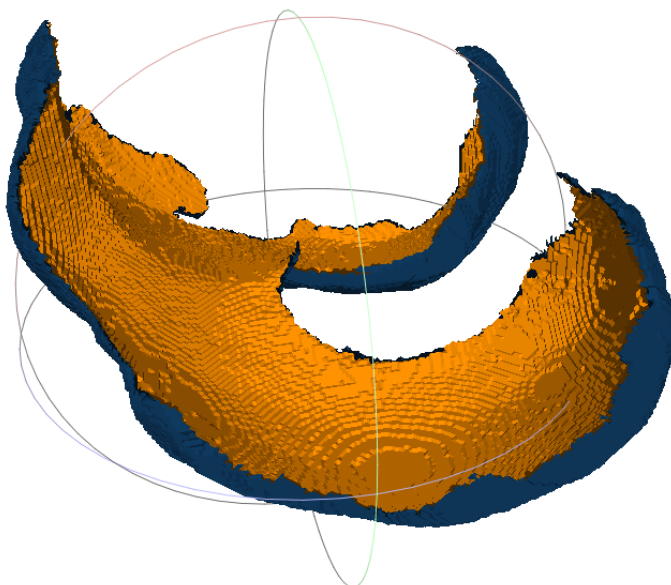


24. Risultati riportati nella letteratura analizzata per lo spessore della cartilagine di femore, tibia e patella per i soggetti sani (a sinistra) e per i patologici (a destra) con un KL superiore o uguale a 3. I valori sono calcolati come media degli spessori medi nelle regioni indicate espressi in millimetri, a lato è riportata la deviazione standard.

3. Elaborazione della cartilagine: calcolo dello spessore.

Alla luce di ciò che è emerso dalla letteratura e delle decisioni prese, si è reso necessario sviluppare un workflow per definire come valutare lo spessore. La misura scelta è quella della distanza di Hausdorff già implementata in AlbaMaster che consente di misurare la distanza di due sottoinsiemi da uno spazio metrico sottostante. Per poter utilizzare tale misura, è necessario di disporre di due superfici separate. Nel caso di questa tesi, per come è stata implementata la distanza nel software, non vi è una grande differenza nel sottrarre la superficie interna da quella esterna o viceversa, poiché nelle cartilagini se vi sono buchi, son presenti in ambo i lati e non c'è un lato che sia contenuto nell'altro rendendo di fatto la misura affidabile. Si è scelto di considerare la sottrazione tra la superficie esterna e quella interna, per migliorare la sensibilità però come sviluppo futuro si potranno effettuare le misure in ambo le direzioni mediando poi i risultati. Per la separazione della superficie interna da quella esterna, ci si è avvalsi di MeshLab, un

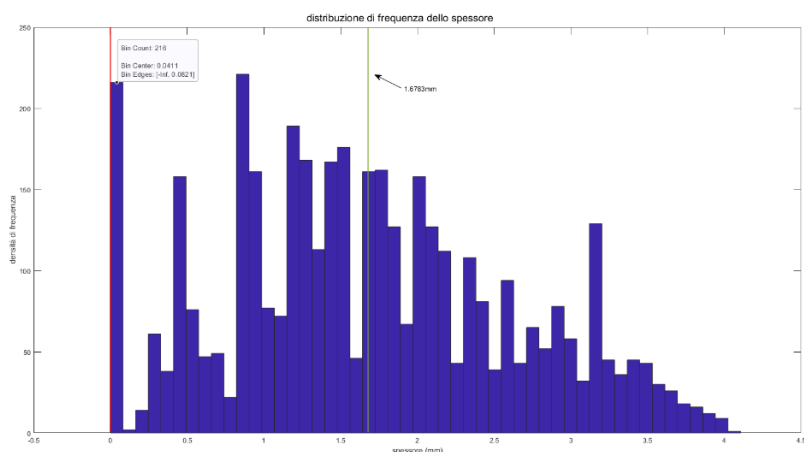
software open-source per processare le superfici tridimensionali che consente di filtrare, ripulire e gestire superfici anche nel formato stl utilizzato per questa tesi [figura 25]. Con tale software si importa la cartilagine, si evidenziano i triangoli e i nodi della superficie esterna con l'ausilio del tool pennello e si sposta la superficie così definita in un nuovo layer eliminandola da quello di provenienza ottenendo di fatto due superfici separate: quella interna e quella esterna.



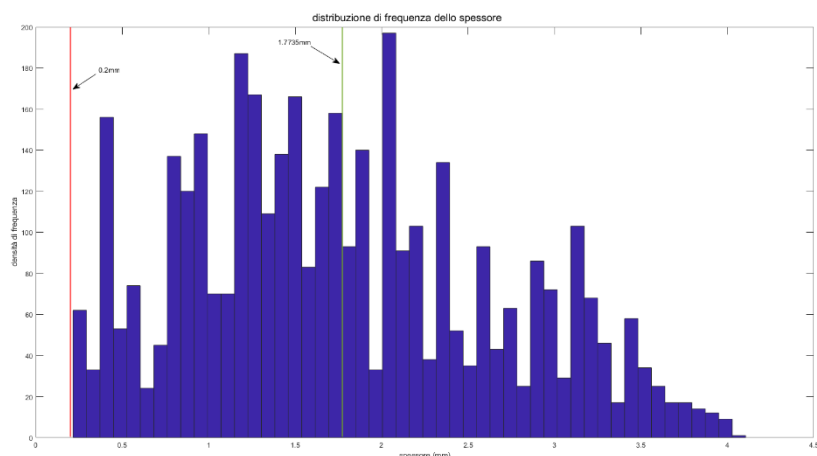
25. *Metodologia applicata per separare le superfici su MeshLab per il femore.*

Con questo approccio, tuttavia, nel post-processing si evidenziano dei punti aventi distanza nulla o tendente a zero, corrispondenti ai bordi di confine della cartilagine sui quali è avvenuta la separazione. Alla luce di questi valori di spessore scorretti, analizzando le distribuzioni di frequenza degli spessori in ciascuna regione, sono state imposte delle soglie oltre le quali il dato viene catalogato come outlier e scartato. Di seguito viene riportata la distribuzione di frequenza dello spessore di un femore centrale mediale a titolo di esempio. In rosso viene rappresentata la soglia, in verde il valor medio della distribuzione con il valore specificato a lato. Nel primo grafico viene rappresentato il pattern degli spessori ottenuto senza ulteriori elaborazioni; risulta evidente la presenza degli outliers, in particolare in questo specifico caso su 4090 campioni, 216 risultano concentrati nel primo bin centrato in 0.04mm. Nel secondo grafico, invece, viene rappresentata la soglia imposta a 0.2mm scelta per scartare gli outliers. Risulta evidente che il valor medio non varia in modo significativo passando da

1.67mm a 1.77mm. Si sottolinea che l'asse della densità di frequenza è differente in quanto viene rimosso sostanzialmente il primo bin che si suppone contenga gli spessori associati ai triangoli di contorno della superficie.



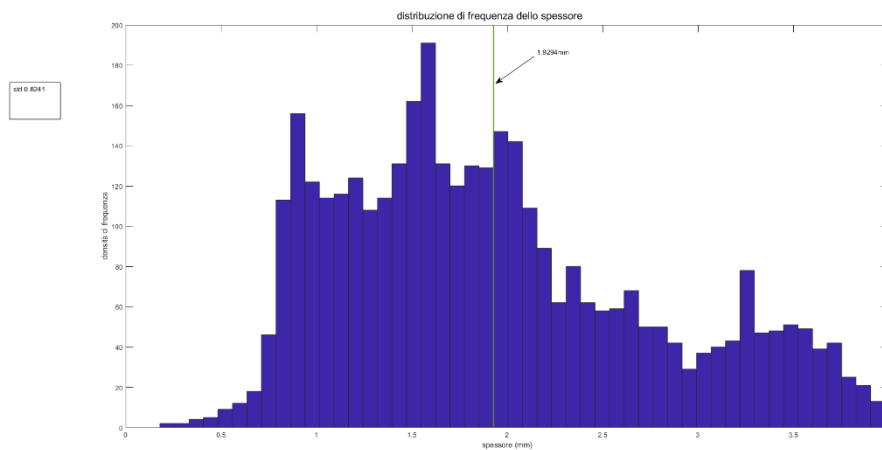
26. *Distribuzione di frequenza dello spessore: pattern originale del femore in esame*



27. *Distribuzione di frequenza dello spessore: pattern di riferimento con soglia 0.2mm*

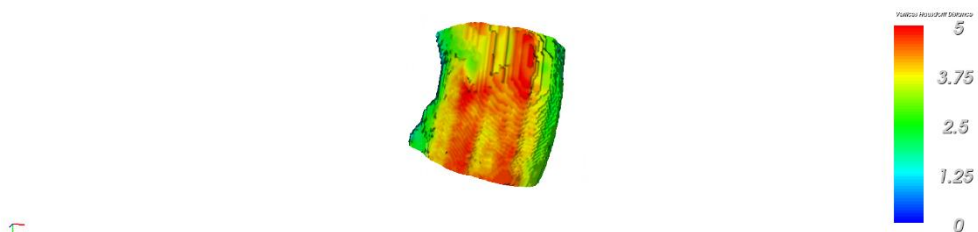
Oltre al valor medio, è stata calcolata anche la deviazione standard che rispetto alla letteratura^{15,17,30} che per il femore riporta valori attorno a 0.6 risultano più alti. Per rispondere a tale discrepanza, è stata valutata l'influenza della segmentazione della cartilagine e del metodo di separazione tra la superficie interna e l'esterna. Per quantificare il peso della segmentazione, si impone uno smoothing doppio su MeshLab sulle due superfici interna ed esterna. Tale operazione consta in uno smoothing nel quale le normali simili vengono mediate seguito da un riposizionamento dei vertici per

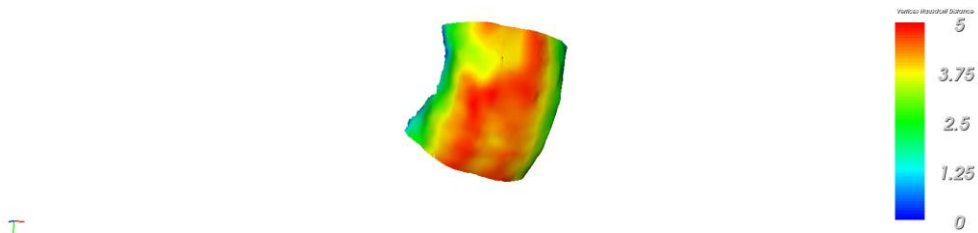
coerenza con le nuove normali³³. Si verifica, tramite l’Hausdorff distance su AlbaMaster come varia il pattern e si calcola il nuovo spessore medio e la nuova deviazione standard. Nelle immagini sottostanti si riporta il medesimo caso adoperato precedentemente. Si vuole confrontare il pattern ottenuto originariamente con quello ricavato processando la regione con lo smoothing in due fasi. Viene riportata la distribuzione di frequenza del caso con smoothing, da mettere a confronto con la figura riportata in alto del pattern preso come riferimento con la soglia di 0.2mm.



28. *Distribuzione di frequenza dello spessore: con smoothing*

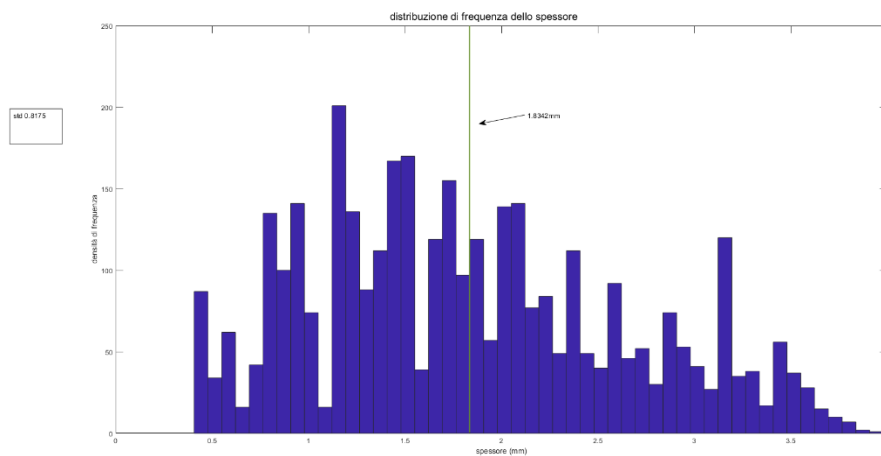
Vengono poi riportate le mappe colorimetriche del pattern dello spessore. Si evidenzia che le due scale sono uguali, pertanto i due pattern sono confrontabili dato che rappresentano la medesima regione processata in modi differenti. Si può osservare come il pattern dello spessore non vari a livello grafico sulla mappa colorimetrica.





29. *Pattern di spessore della regione senza smoothing (sopra) e con smoothing in due step (sotto)*

Per verificare che il metodo di MeshLab di definizione delle superfici interna ed esterna non influenzasse la deviazione standard, viene effettuata una rimozione grossolana delle superfici laterali del caso in esempio, per perdere le informazioni di spessore inerenti alle superfici di raccordo. Nel grafico sottostante viene riportata la distribuzione di frequenza degli spessori per questa prova. Il pattern rimane invariato. Si sottolinea che la scala delle densità di frequenza in questo caso presenta un limite superiore di 250 e non di 200 in quanto vi sono più campioni per valori di spessore nell'intorno di 1.2mm rispetto al caso di riferimento con la soglia di 0.2mm.



30. *Distribuzione di frequenza dello spessore: rimozione dei bordi*

Per completezza, nella [tabella VIII] viene riportato anche il valor medio e la deviazione standard dell'esempio nel caso originale, con smoothing e con la rimozione delle superfici laterali delle cartilagini. Si può osservare come anche numericamente,

nonostante lo smoothing imposto sia consistente e la rimozione dei bordi brusca, la deviazione standard non vari in modo sostanziale. Si conclude, alla luce di tali considerazioni, che né la segmentazione né il metodo di separazione con MeshLab siano la causa del discostamento dei valori di deviazione standard dalla letteratura. Si ritiene che tali valori siano pertanto corretti e dovuti alla presenza di buchi di dimensione non trascurabile nelle cartilagini che introducono valori di spessore dell'ordine del mezzo millimetro e, in contemporanea, di zone laterali che non si consumano in quanto non articolanti con valori fino ai cinque millimetri. Tali deviazioni standard grandi si registrano, infatti, nelle zone dei condili femorali dove la cartilagine ha un raccordo che avvolge il femore anche lateralmente.

	spessore medio (mm)	deviazione standard
originale	1.77	0.88
smoothing	1.92	0.82
reseccato	1.83	0.81

VIII. *Variatione dello spessore e della deviazione standard nei tre processing confrontati*

4. Gestione di zone a spessore nullo.

La maggior parte delle cartilagini dei pazienti analizzati presentano lesioni che rendono la superficie dell'osso subcondrale esposta. È interessante conoscere l'estensione di queste zone scoperte per poter valutare, quando saranno disponibili i follow up, se il buco si è allargato o meno e quindi avere un parametro in più da combinare con l'informazione di spessore massimo e minimo e medio. In tal modo è possibile tener più in considerazione le zone nelle quali vi è assottigliamento compensato da inspessimento. Le strategie sviluppate per la gestione delle zone a spessore nullo sono principalmente due e si appoggiano a due dei software già adoperati in altre fasi, MeshLab e 3D Slicer®. Il primo approccio adottato è di fatto una continuazione del metodo descritto per dividere i due lati della cartilagine. Utilizzando il software MeshLab, infatti, si esegue un'operazione di *filling* del buco e, analogamente a quanto fatto per la superficie esterna, si sposta il buco in un nuovo layer. Si ottiene così la superficie che rappresenta l'estensione del buco. La superficie viene ottenuta dal lato interno della cartilagine perché si vuole considerare l'estensione dell'osso scoperto.

Questo metodo risulta pratico, veloce, riproducibile però, per come il riempimento dei buchi è stato implementato nel software, nelle successive elaborazioni viene rimossa una parte della superficie che contorna il buco. In tal modo l'estensione viene sovrastimata. Tale workflow però ha consentito di sviluppare l'idea alla base del metodo definitivo adottato per questa tesi. In linea di principio, infatti, si procede sempre chiudendo il buco in analisi però si lavora con il software 3D Slicer® nel quale, adoperando lo stesso file nel quale si è eseguita la sottrazione booleana durante la preparazione delle cartilagini, si segmenta di fatto il buco. Operativamente, si ricopre la superficie di osso lasciata esposta su ogni slice per tutta l'estensione del buco. In tal modo si può estrarre un stl del quale poi si può calcolare l'area. Tale metodo è preferibile rispetto a quello precedentemente esposto poiché più riproducibile, semplice, veloce e consente di ottenere la superficie reale senza modificarne l'estensione. È possibile dunque importare il buco in AlbaMaster e calcolarne l'area avendo cura di dimezzarla per non considerare sia quella a contatto con l'osso sia quella esterna. L'estensione del buco consente, nel post-processing, di definire un parametro di integrità superficiale della cartilagine. Si è cercato di segmentare la superficie mantenendo uno spessore con il minor numero di pixel possibili per aver una superficie del buco continua, integra e avente spessore trascurabile per ridurre l'errore dovuto al calcolo dell'estensione del buco in Alba.

5. Parametro di integrità superficiale della cartilagine (ISC).

Il post-processing della cartilagine viene eseguito tramite un codice Matlab® sviluppato. Dopo aver importato i valori di spessore con il formato open source vtk si calcolano per ciascun paziente e per ciascuna regione di ogni cartilagine il valor medio, il massimo, il minimo e la deviazione standard. Per gestire ed anonimizzare i dati estratti si genera una codifica che fa corrispondere un numero compreso tra 1 e 4 ad una regione e da 1 e 3 per il segmento corporeo. È necessario mantenere un ordine nella codifica per poter risalire alla zona e al paziente. Si definisce inoltre un nuovo parametro: l'indice di Integrità Superficiale della Cartilagine, di seguito denominato ISC. È un indicatore percentuale dell'estensione preservata della cartilagine. Sono stati ideati due tipi di ISC: il relativo e l'assoluto dei quali vengono riportate le formule di seguito.

$$ISC_{relativo} = \frac{S_{cartilagine_zona}}{S_{cartilagine_zona} + S_{lesione}} * 100$$

$$ISC_{assoluto} = \frac{S_{cartilagine_TOT}}{S_{cartilagine_TOT} + S_{lesioni_TOT}} * 100$$

Dove S rappresenta genericamente la superficie, l'estensione restituita da AlbaMaster. I valori degli ISC, sia relativo sia assoluto, variano tra 0%-100% dove 100% indica che non c'è osso esposto e quindi la cartilagine è preservata in fatto di superficie di ricoprimento, 0% che non vi è più cartilagine rimasta per ricoprire l'osso subcondrale. I due parametri sono adimensionali in quanto rappresentano rapporti tra superfici, in questa tesi espresse in [mm²]. Per l'ISC relativo, se c'è un buco che si estende in parte in una regione ed in parte in un'altra, viene tagliato con i piani di separazione definiti nei capitoli precedenti; in tal modo si può considerare la regione singola con l'estensione del buco che la coinvolge. Nel caso in cui vi siano più buchi nella stessa regione, questi vanno a sommarsi nel termine S_{lesione}. Con il termine S_{cartilagine_zona} si intende la superficie della cartilagine in una specifica subregione. Con l'ISC relativo si va infatti a valutare quanto è rimasto della cartilagine, valutando l'estensione prima della formazione dei difetti come la somma tra la S_{cartilagine_zona} e l'estensione delle lesioni nella subregione. Si esprime, di fatto, in proporzione con la superficie totale per come viene definita, a quanto corrisponde in percentuale la cartilagine rimasta. Per il parametro ISC assoluto, dall'altra parte, tutte le superfici segmentate come il negativo dell'osso scoperto convergono nel termine relativo ai buchi S_{lesioni_TOT}. Con S_{cartilagine_TOT} si intende l'intera estensione della cartilagine in esame per il singolo segmento corporeo, quindi ad esempio considerando il femore, la superficie della cartilagine sarà la somma tra il compartimento mediale e laterale femorale, valutate rispetto agli eventuali buchi. L'ISC assoluto rappresenta quanto, in generale, la cartilagine è preservata rispetto alla sua estensione totale. A titolo di esempio, per rendere chiara la definizione dei termini che definiscono gli ISC, si supponga di voler calcolare quanto della cartilagine femorale è rimasta integra in un soggetto che presenta due buchi, uno nella troclea mediale e uno nel condilo centrale mediale. Si procede in tal caso con il calcolo dell'ISC relativo per ogni regione bucata, nell'esempio la troclea mediale e il condilo centrale. L'ISC assoluto per il soggetto ricombina le informazioni dei due ISC relativi per ottenere un valore sul peso che il buco della troclea e del condilo hanno sull'estensione di tutta la cartilagine. Nella [tabella IX] si riassume la dicitura e la definizione di ciascun termine con l'esempio per il calcolo di ISC relativo della troclea (si procede alla stessa maniera per l'ISC relativo del condilo centrale mediale) e dell'ISC assoluto.

dicitura	definizione	esempio
cartilagine_zona lesione	cartilagine della regione somma delle lesioni nella regione	cartilagine della troclea mediale lesione troclea
cartilagine_TOT lesioni_TOT	cartilagine di tutto il segmento somma di tutte le lesioni in cartilagine_TOT	cartilagine del femore mediale + laterale lesione troclea + lesione condilo centrale

IX. Definizione dei termini per calcolare i parametri di integrità superficiale relativo e assoluto. Nella prima colonna viene riportata la dicitura adoperata nella formula, nella seconda la definizione, nella terza i termini corrispondenti dell'esempio.

Le superfici delle cartilagini sono ottenute tramite l'operazione di Alba, misurate sul lato esterno utilizzato per la valutazione degli spessori; non vengono eseguiti ulteriori passaggi. Per la superficie dei buchi, al contrario, si misura l'estensione della superficie chiusa che viene dimezzata per considerarne solo la parte a contatto con l'osso. Per i grafici ottenuti dall'analisi degli spessori e ulteriori analisi si rimanda al capitolo dei risultati presentato in seguito. Si considera come superficie totale la somma della cartilagine rimasta e di tutti i buchi. Il grande limite di questa definizione è che si suppone che non sia stata persa della cartilagine, in tutta la sua profondità, esternamente senza generare un buco ma semplicemente "rimpicciolendo" la cartilagine. Non disponendo di dati relativi ai soggetti prima dell'insorgenza della patologia o comunque agli stadi iniziali senza ancora degradazione, si deve fare affidamento alla superficie rimanente ricavando ciò che è possibile in fatto di estensioni. I buchi sono considerati tali, per la stessa ragione, quando le zone a spessore nullo sono delimitate da cartilagine. Per poter effettuare una valutazione più completa sarebbe necessario disporre di una cartilagine standard sana per poter valutare, rapportando tutte le cartilagini dei soggetti a questa, se vi sono riduzioni delle estensioni dall'esterno. Tale valutazione non è oggetto di questa tesi ma rientra tra i possibili sviluppi futuri.

6. Spessore visibile e spessore ponderato.

Per tener conto del parametro di integrità superficiale, è stato necessario definire una nuova metodologia per il calcolo dello spessore. Nella letteratura analizzata non viene contemplata la presenza dei buchi oppure non si esplicita come questi vengano gestiti e se nello studio vengano presi in considerazione soggetti con una degenerazione tale. Tuttavia, per poter caratterizzare meglio la cartilagine e non avendo la possibilità di confrontare la superficie di ricoprimento dell'osso subcondrale con quella fisiologica di

ciascun soggetto, si può sfruttare il parametro ISC introdotto come un peso per ponderare lo spessore. L'obiettivo è introdurre un fattore che penalizzi lo spessore in funzione della presenza ed estensione del buco in ciascuna regione. Per poter mantenere la separazione tra zone e accentuare la presenza di un buco in una subregione, si è scelto di utilizzare l'ISC relativo e non quello assoluto che restituisce una caratterizzazione più globale della cartilagine. All'atto pratico vengono inseriti, dopo aver imposto la soglia come descritto nel paragrafo 3 di questo capitolo per scartare tutti gli outliers generati dal metodo di separazione tra la superficie interna ed esterna della cartilagine, un numero di zeri tale da descrivere l'estensione del buco in una data zona. Calcolando il complementare dell'ISC relativo, cioè $(1 - \text{ISC relativo})$, si ottiene la percentuale di osso scoperta. Sapendo il numero di valori restituiti dalla distanza di Hausdorff, si può calcolare il numero di zeri da aggiungere per calcolare la media e la deviazione standard dello spessore. In tal caso, se l'ISC relativo di una zona per il paziente i -esimo corrisponde al 90%, la superficie scoperta di osso corrisponde al 10%. Se vi sono n valori che descrivono lo spessore per quella regione, si calcola il 10% di n ottenendo così la numerosità dell'insieme degli zeri da aggiungere alla zona. Si ottiene uno spessore ponderato che in confronto a quello ottenuto nel paragrafo 3, definito spessore visibile, contiene una descrizione intrinseca del buco.

All'interno di questa tesi, dato che 15 soggetti su 21 presentano almeno un buco e che l'informazione contenuta nel parametro ISC caratterizza bene l'estensione di questi, si è scelto di utilizzare lo spessore ponderato.

7. T2 mapping

La cartilagine ialina è costituita per il 65-85% da acqua, per il 15-20% da collagene e per il 3-10% da proteoglicani³⁴. I proteoglicani che costituiscono la matrice insieme al collagene presentano, grazie alla presenza di GAG, una carica negativa che consente di attirare acqua libera legandola alla matrice. Grazie all'acqua legata la cartilagine si gonfia generando una pressione di rigonfiamento che viene bilanciata dalla rigidità strutturale della matrice. Questo equilibrio conferisce una grande resistenza a compressione tipica della cartilagine; nel momento in cui questo bilanciamento cessa subentrano i problemi. Per l'osteoartrosi, nelle prime fasi, diminuisce il contenuto di GAG e il collagene varia sia in dimensione sia in orientazione facendo entrare più acqua e lasciandone uscire meno. In questo modo, si ottiene un rigonfiamento della

cartilagine³⁴. Il T2, che è sensibile alla quantità di acqua libera e al livello di organizzazione del collagene, non riesce a restituire informazioni sul contenuto di GAG¹¹. Tuttavia, aumenta nel caso di soggetti con osteoartrosi rispetto ai soggetti sani³⁵, anche in zone nelle quali non si rilevano ancora modifiche morfologiche che subentrano posteriormente a quelle biologiche. Questo perché un T2 maggiore evidenzia un aumento del contenuto di acqua libera e danni a livello della matrice³⁶, nel caso di soggetti già con OA un aumento di grado della patologia²¹ e in linea generale è correlato con malallineamento, patologie a carico dei menischi e progressione dell'OA³⁴. Il T2 mapping consente quindi di avere delle informazioni riguardo alla qualità della cartilagine evidenziando modifiche biologiche quando ancora non si sono presentate quelle morfologiche come la formazione di osteofiti. La qualità è correlata alla salute delle varie subregioni e tale informazione diviene più potente se associata al valore dello spessore e al parametro ISC in quanto una cartilagine molto assottigliata può essere comunque più sana di una con maggiore spessore che magari sta andando incontro a fenomeni di rigonfiamento, di fessurazione, di infiammazione ed è quindi destinata a degenerare. I valori di T2 variano a seconda del valore del campo magnetico impostato in fase di acquisizione. Essendo i volumi di questo progetto di MRI acquisiti a 3T, si fa riferimento per i valori agli articoli che riportano di aver utilizzato il medesimo campo. Il confronto non è diretto in quanto le regioni sono diverse da un articolo all'altro e rispetto a quelle definite in questa tesi e nella letteratura non vengono considerati i pazienti aventi buchi nella cartilagine. Inoltre, si impostano dei limiti superiore e inferiore di filtraggio del T2 diversi. Alla luce di tali considerazioni, nella [tabella X] si riportano i valori del T2 mapping di soggetti sani acquisiti a 3T contenuti negli articoli di T2 per femore, tibia e patella. Gli articoli sono riportati con il nome del primo autore e sono quelli del gruppo di Shiomi³⁷, Edd³², Kaneko³⁸, Zhao³⁵, Zhu³⁹, Surowiec⁴⁰. Si fa riferimento ai tre segmenti in esame, femore, tibia e patella. Si riportano più articoli perché, come si può osservare, i valori variano tra uno studio e l'altro e, al fine di effettuare una valutazione dei risultati più corretta, è bene confrontarsi con più studi anche se le zone di riferimento sono differenti. L'unico valore riportato per la troclea femorale dei soggetti sani è quello dell'articolo di Kaneko. Per tutte le altre sezioni del femore, si fa riferimento ai condili. La tabella è divisa tra compartimento mediale e laterale ed i valori riportati sono stati calcolati come valor medio sui valori di ciascuna regione e vanno confrontati quindi con la media delle medie.

FEMORE - SOGGETTI SANI

autore	mediale			laterale		
	zona	valore (ms)	SD	zona	valore (ms)	SD
Shiomi	anteriore	38.5		anteriore	37.5	
	centrale interno	41.5		centrale interno	41.9	
	centrale esterno	38.8		centrale esterno	38.7	
	posteriore	38.4		posteriore	36.2	
Edd	anteriore	47.7	7	anteriore	50	6
	centrale	49.1	2	centrale	49.4	3
	posteriore	42.3	2	posteriore	45.2	3
Kaneko	condilo	49.8	6	condilo	49	4
	troclea	50.8	2			
Zhao	anteriore	42.05	4	anteriore	47.2	3
	centrale	43.6	3	centrale	48.7	3
	posteriore	48.1		posteriore	45.8	4
Zhu	anteriore	51	2	anteriore	52	3
	centrale	50	3	centrale	49	4
	posteriore	45	4	posteriore	45	4

TIBIA - SOGGETTI SANI

autore	mediale			laterale		
	zona	valore (ms)	SD	zona	valore (ms)	SD
Zhao	anteriore	38.15		anteriore	41	
	centrale	38.65		centrale	41.25	
	posteriore	40.35		posteriore	40.8	
Zhu	anteriore	50	4	anteriore	47	4
	centrale	52	4	centrale	44	4
	posteriore	49	3	posteriore	48	2

PATELLA - SOGGETTI SANI

autore	mediale			laterale		
	zona	valore (ms)	SD	zona	valore (ms)	SD
Zhao	faccetta mediale	34.85		faccetta laterale	36.75	

- X. Valori medi riportati in letteratura del T2 mapping, in (ms), per i soggetti sani, ottenuti come media dei valori medi nelle regioni. Confronto tra articoli differenti per femore, tibia e patella.

Operativamente, le mappe vengono scaricate dal PACS e importate su Alba e si esegue una operazione denominata VOXEL density che consente di estrarre il numero di VOXEL racchiusi nella superficie, il valor medio, la mediana, il massimo, il minimo e la deviazione standard di ciascuna regione ottenuta dalla suddivisione della cartilagine. È necessario che il volume sia chiuso. Prima dell'estrazione dei valori, tuttavia, è necessario imporre delle soglie per rimuovere degli outliers riportati anche in

letteratura. Negli articoli comunemente si sceglie come limite inferiore 1 ms^{38,40} per scartare tutti i valori di tempo di rilassamento dovuti ad un fitting scarso secondo il metodo di fitting mono-esponenziale imposto nella macchina utilizzata per l'acquisizione in questione. Per il limite superiore, la letteratura è coerente riguardo a ciò che si vuole scartare e cioè il segnale del liquido sinoviale, sul valore invece alcuni riportano 150 ms¹¹, altri 250 ms⁴⁰, altri ancora 100 ms³⁸ e in quest'ultimo caso si riporta anche che il limite scelto è imposto anche per l'artefatto comunemente noto come *chemical shift*⁴¹. In questa tesi, il limite scelto è di 100 ms in quanto, osservando le mappe colorimetriche e la distribuzione dei valori, è risultato essere il limite che meglio consente di isolare la cartilagine.

I valori attesi dovrebbero risultare, per quanto detto, superiori a quelli riportati in letteratura per i soggetti sani [tabella X]. Per aver un'indicazione dei valori attesi, si svolge ancora una volta il confronto dei valori riportati nei vari articoli per soggetti patologici di grado paragonabile e con una coorte confrontabile ottenendo così una tabella unica per effettuare i confronti [tabella XI]. Si riporta per comodità per il successivo confronto con i valori ottenuti per la coorte in esame anche il grafico riportato nell'articolo di Surowiec⁴⁰ [figura 31] utilizzato come format per riportare i risultati di questa metodologia. Gli articoli analizzati sono indicati con il nome del primo autore; si faccia riferimento all'elenco riportato per i soggetti sani per i riferimenti bibliografici. Per il confronto interno alla letteratura, per i soggetti patologici si faccia riferimento al solo articolo di Zhao per poter paragonare la media delle medie. L'articolo di Surowiec riporta infatti la media delle mediane e verrà utilizzato per confrontarsi con i risultati. Osservando i sani e i patologici, si può notare come il T2 sia tendenzialmente più alto per i soggetti patologici rispetto a quelli sani in quasi tutte le regioni; si ribadiscono però le difficoltà correlate al confronto numerico di zone definite in modo differente. Per il femore si evidenzia una grande coerenza tra Zhao per i patologici e Shiomi e lo stesso Zhao per i sani, in quanto i T2 crescono in tutte le regioni rispetto ai sani. Al contrario, per gli studi di Edd, Kaneko e Zhu i valori sono paragonabili e in alcune regioni persino inferiori nei sani ma con maggiori deviazioni standard. Per il compartimento laterale femorale la differenza tra i soggetti con la patologia o senza è più marcata ed è mediamente di 3ms. Nella cartilagine tibiale lo studio di Zhao è coerente tra patologia e non; tuttavia, adottando i risultati di Zhu come riferimento sano, nuovamente, vi sono valori superiori sui sani anche se vi è sempre la confrontabilità entro la deviazione standard. Per la patella c'è solo lo studio di Zhao in ambo le casistiche e viene confermata la tendenza di un aumentato valore per i

patologici. Essendo che la coorte in esame è perlopiù caratterizzata dalla presenza di buchi e quindi da una maggiore degenerazione, ci si aspettano valori superiori o al limite confrontabili con quelli che la letteratura riporta come patologici anche a causa della condizione di varismo nella quale vertono che rappresenta un rischio per una progressione più veloce della patologia suggerendo un grado più avanzato. Per i valori di T2 mapping estratti in questa tesi, si prega di far riferimento alla sezione dei risultati. Si ricorda che, al crescere della degenerazione, del grado della patologia di OA, di disorganizzazione i valori del T2 aumentano. In questa tesi, vengono calcolati i valori medi sulle medie dei T2 in ciascuna sotto-regione per confrontarsi con la letteratura analizzata [tabella XI] e la mediana delle medie per descrivere i risultati.

FEMORE - SOGGETTI CON OA

autore	mediale			laterale		
	zona	valore (ms)	SD	zona	valore (ms)	SD
Zhao	anteriore	44.35	4	anteriore	51.15	
	centrale	50.7		centrale	52.85	
	posteriore	50.35		posteriore	49.15	
Surowiec	anteriore	48.2	4	anteriore	44.2	5
	centrale	50.3		centrale	50.3	5
	posteriore	46.8		posteriore	43.2	6
	troclea med	48.3		troclea lat	48.2	4

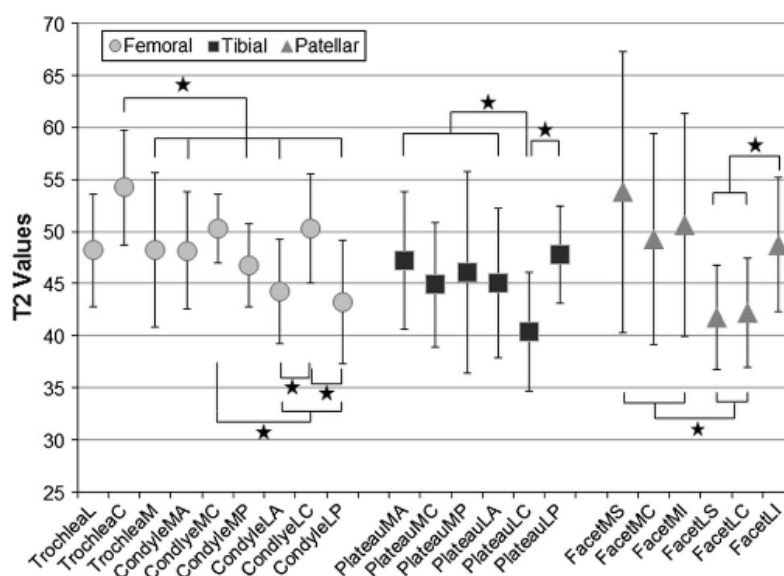
TIBIA - SOGGETTI CON OA

autore	mediale			laterale		
	zona	valore (ms)	SD	zona	valore (ms)	SD
Zhao	anteriore	39.75		anteriore	42.5	
	centrale	41.8		centrale	43.7	
	posteriore	42.65		posteriore	42.3	
Surowiec	anteriore	47.2	7	anteriore	45	7
	centrale	44.9		centrale	40.3	6
	posteriore	46.1		10	posteriore	47.8

PATELLA - SOGGETTI CON OA

autore	mediale			laterale		
	zona	valore (ms)	SD	zona	valore (ms)	SD
Zhao	faccetta mediale	35.8		faccetta laterale	36.85	
Surowiec	superiore	53.8		superiore	41.7	
	centrale	49.3		centrale	42.2	
	inferiore	50.6		inferiore	48.7	

XI. Valori riportati in letteratura del T2 mapping, in (ms), per i soggetti affetti da OA. Per il gruppo di Zhao si riporta la media delle medie dei T2, per Surowiec la mediana delle medie in ciascuna regione. Confronto tra articoli differenti per femore, tibia e patella.

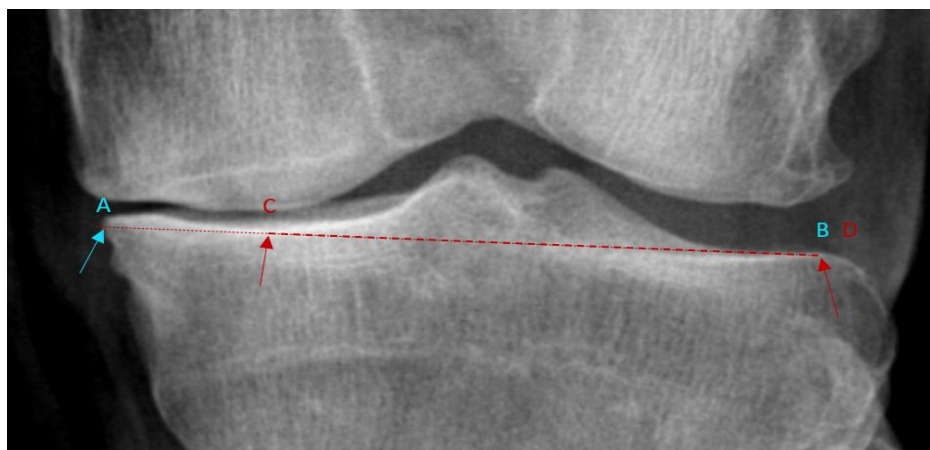


31. *Valori del T2 mapping: grafico tratto dall'articolo di Surowiec et al.⁴⁰ rappresentante la media delle mediane dei T2.*

8. HTO-RPlus: misurazioni anatomiche

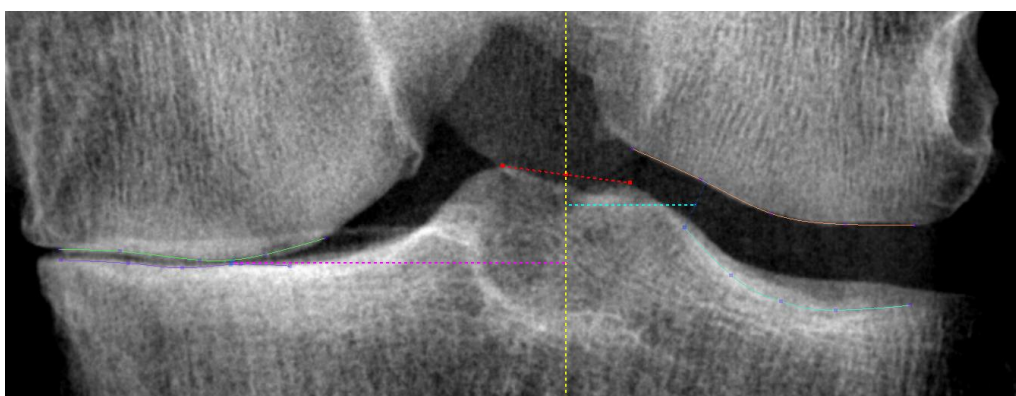
Per calcolare l'angolo di varismo, l'angolo intrarticolare tra femore e tibia e la larghezza della tibia si utilizza un altro software di appartenenza del laboratorio denominato HTO-RPlus. Il software nasce originariamente per effettuare un planning preoperatorio ad opera del chirurgo per l'osteotomia tibiale ed è stato sviluppato per il progetto di appartenenza di questa tesi. Verranno presentate di seguito solo alcune delle innumerevoli funzioni e potenzialità del software. Lavorando sulla radiografia antero-posteriore del paziente, in modalità pianificazione operatoria, si individuano dei punti anatomici: per il femore prossimale si indica il centro della testa inscrivendola in una circonferenza e il gran trocantere. Per il femore distale, si definisce l'orientazione del segmento osseo costruendo una retta passante per i due punti più bassi. Sulla tibia prossimale, si selezionano le spine per ottenere il centro del ginocchio e si definisce l'orientazione della tibia facendo passare una retta per il punto più convesso nel compartimento laterale ed il più concavo nel distale. La larghezza tibiale viene definita di conseguenza come la distanza tra il punto scelto come il più convesso nel laterale, nel mediale si considera invece l'intersezione tra il prolungamento della retta della direzione tibiale e la fine della tibia [figura 32]. La definizione della direzione tibiale e, di

conseguenza, della larghezza sovrastima leggermente l'angolo intrarticolare definito dalle direzioni del femore distale e della tibia prossimale perché innalza il vertice collocando il punto della tibia laterale più in alto rispetto al fondo del piatto tibiale. Tuttavia, si è scelto di seguire tale indicazione in accordo con la letteratura⁴² per consentire una migliore riproducibilità dal momento che gli angoli calcolati non vanno valutati dal punto di vista numerico ma in base all'andamento. Non è dunque, in questa tesi, rilevante sapere che un determinato valore di angolo intrarticolare è associato ad uno spessore ma unicamente cosa avviene se uno dei due parametri viene variato e se aumenta l'uno cosa succede all'altro. Per il resto delle definizioni si è fatto riferimento al manuale di anatomia adottato per lo sviluppo del software: D. Paley, *Principles of deformity corrections*, 1st ed. 2002. Corr. 3rd printing 2005, Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH. È possibile, quindi, estrarre gli assi meccanici. Il femorale è definito dal centro della testa femorale al centro del ginocchio, il tibiale dal centro del ginocchio al centro della caviglia. Gli assi anatomici sono ottenuti come assi dritti delle diafisi. Il software restituisce quindi l'angolo di varismo espresso in gradi, l'angolo intrarticolare in gradi, la larghezza della tibia in millimetri dalla radiografia antero-posteriore. Si sono effettuate tali misure per ciascun paziente in esame ottenendo così i valori riportati nella sezione specifica nel capitolo 6 dei risultati.



32. Radiografia A-P, definizione della direzione della tibia prossimale tramite i punti C e D, individuazione della larghezza tibiale dal punto B coincidente con D al punto A, ottenuto per intersezione della direzione tibiale con il punto più mediale della tibia.

Conclusa l'analisi sull'antero-posteriore, si procede con la Rosenberg, cioè l'acquisizione con il paziente in squat a 45°. Sempre in modalità planner, si definisce il profilo del femore distale e dei piatti tibiali in ambo i compartimenti. Si selezionano le spine tibiali per ottenere il centro del ginocchio e di conseguenza i CPL, cioè i Contact Point Location espressi in millimetri e rappresentanti la distanza dal centro del ginocchio del punto a distanza minima tra il femore distale e la tibia prossimale in ciascun compartimento. Nella [figura 33] sono rappresentati in rosso le spine tibiali che definiscono il centro del ginocchio (retta verticale in giallo), il profilo del femore e della tibia laterali rispettivamente in arancione e azzurro, per il compartimento mediale il femore e la tibia in verde e blu. Il CPL mediale, di seguito CPLm è rappresentato quindi dalla distanza viola in millimetri, il CPL laterale dalla distanza ciano, sempre in millimetri.



33. *CPL mediale e laterale, rispettivamente la distanza viola e ciano definiti dalla Rosenberg ed espressi in millimetri.*

Capitolo 5: metodi per l'analisi statistica

1. Introduzione all'analisi statistica.

L'analisi statistica si occupa di rappresentare e compattare un insieme di informazioni e di verificare delle ipotesi per caratterizzare la popolazione o il campione. Nel primo caso si definisce descrittiva, nel secondo inferenziale. I grafici, gli indici di variabilità come la deviazione standard e di posizione come la media, la moda, la mediana sono una rappresentazione grafica o numerica di come il campione in analisi si comporta;

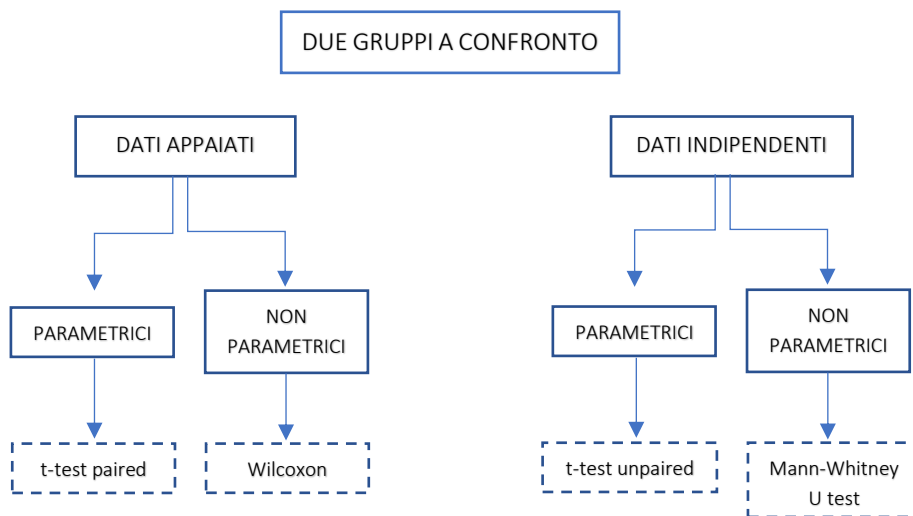
servono, per l'appunto, a descriverlo. Volendo invece effettuare delle verifiche e studiare i dati è necessario rivolgersi alla statistica inferenziale.

I. Correlazione.

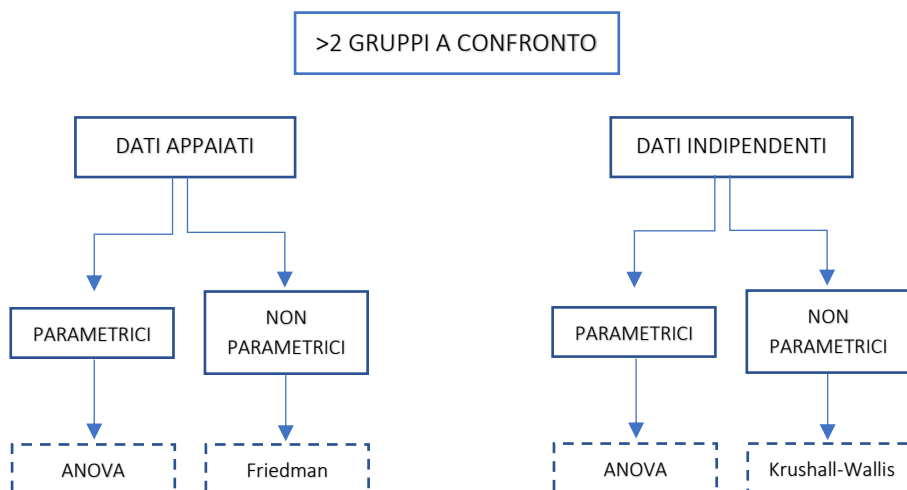
Per verificare se due set di dati sono correlati e cioè se la presenza dell'uno influenza l'altro, si ricorre alla correlazione che consta nel rappresentare in un diagramma cartesiano le due variabili, una sulla ascissa e una sulla ordinata e osservarne i valori. Se il grafico che ne risulta ha valori dispersi non c'è correlazione. Se vi è una tendenza a raggrupparsi attorno ad una retta, vi è correlazione positiva se il coefficiente della retta è positivo, negativa al contrario. Correlazione positiva indica che i valori delle due variabili o aumentano entrambi, o diminuiscono insieme. Se la correlazione risulta negativa, al contrario, l'aumento di una corrisponderà ad una diminuzione dell'altra.

II. Test per il confronto delle variabili.

Per poter confrontare dei dati, è necessario definire se il dataset è costituito da misure ripetute ed in tal caso si parla di dati appaiati, oppure da dati indipendenti tra loro. L'analisi statistica si basa sul principio dello studio dell'ipotesi nulla H_0 . Definita l'ipotesi nulla si effettua un test per verificare se quest'ultima si verifica o meno con un certo livello di significatività espresso dal p-value. Se l' H_0 coincide con la differenza statistica, nel momento in cui il test rigetta l'ipotesi nulla con un p-value inferiore a 0.04 che è un valore usato tradizionalmente in ambito biomedico per le analisi statistiche si può concludere che la differenza non è statisticamente significativa ma casuale. Un'altra ipotesi nulla usuale è la distribuzione gaussiana o meno di un dataset. Per la verifica della normalità si può usare il test parametrico di Kolmogorov-Smirnov (K-S) o di Shapiro-Wilk, in questa tesi si utilizza K-S. In generale [tabelle XII e XIII], con dati non distribuiti normalmente o quando non è chiaro o non è definibile la distribuzione, si adoperano i test non parametrici. Un'ulteriore differenziazione si effettua a seconda che si stiano confrontando due gruppi o più gruppi.



XII. *Test statistici per confrontare coppie di dati: differenziazione parametrici e non parametrici*



XIII. *Test statistici per confrontare più gruppi di dati: differenziazione parametrici e non parametrici*

2. Metodi scelti.

L'analisi statistica è stata effettuata solo sugli spessori e sui valori di T2 estratti dal mapping dell'MRI e non sul metodo di suddivisione proposto anche se, come sviluppo futuro, verranno effettuate da più operatori tre misure ripetute che consisteranno nella collocazione dei landmark in quanto tutto il workflow a valle per la creazione dei piani è stato automatizzato dagli informatici del laboratorio seguendo gli step presentati in questa tesi. Le misure ripetute serviranno per valutare la variabilità intra-operatore e inter-operatore per poter effettuare una validazione del workflow di suddivisione. Il primo utilizzo che si fa in questa tesi è per descrivere la coorte come riportato nella

sezione 2 del capitolo 2. Si verifica se le distanze di Hausdorff in ciascuna regione per ciascun paziente e i T2 sotto le medesime condizioni seguano una distribuzione normale. Il test di Kolmogorov-Smirnov non evidenzia distribuzioni normali. Tuttavia, visto che la numerosità dei valori che vengono estratti dalle zone è elevata, anche se la distribuzione non è normale è lecito descriverla tramite la media che viene scelta in questa tesi come misura. Sempre attraverso il test di K-S si verifica se la distribuzione delle medie estratte, sia per il T2 sia per lo spessore, sia normale: l'esito riportato è negativo e l'ipotesi nulla di distribuzione normale viene rigettata. I valori risultano infatti distribuiti in modo omogeneo tra un paziente e l'altro restituendo in molte zone una frequenza nella distribuzione pari a 1 elemento. In tali condizioni, dal momento che vi sono solo 21 soggetti e dunque, per ogni regione, 21 valori, si sceglie di descrivere la distribuzione delle medie tramite i boxplot. Verranno dunque presentati i risultati attraverso la mediana delle medie. Si estraggono anche il massimo e il valor minimo. Questi ultimi due parametri della statistica descrittiva vengono adoperati principalmente sullo spessore e sul T2 per aver un riscontro immediato della presenza di eventuali valori problematici. Il minimo ha consentito, ad esempio, l'individuazione degli outliers nello spessore. Per il T2 mapping, ha sollevato il problema del filtraggio dei dati per estrarre solo le informazioni inerenti alle cartilagini. Sempre nel campo della statistica descrittiva, vengono rappresentate le distribuzioni di frequenza degli spessori tramite istogrammi che però non hanno restituito informazioni rilevanti in quanto il campione in esame, inferiore per numerosità a 30, non è sufficientemente grande per poter apprezzare una distribuzione specifica. Per la statistica inferenziale si è valutata la correlazione con altre misure estratte come, per esempio, l'angolo di varismo, l'angolo intrarticolare, la larghezza tibiale, la collocazione dei punti di contatto rispetto al centro del ginocchio mediali e laterali alla ricerca di alcuni parametri che potessero influenzare lo spessore o il T2 o l'effetto che le due variabili hanno l'una sull'altra. Altro utilizzo della statistica inferenziale è quello di valutare se due misure sono differenti dal punto di vista statistico; a tal proposito si è utilizzato il test parametrico di Wilcoxon per dati appaiati che è un test sulle mediane. Infatti, per verificare che la definizione dello spessore ponderato fosse corretta si è valutato in quali zone vi erano differenze significative, confrontando ciascuna regione per lo spessore visibile con la corrispettiva per lo spessore ponderato. Si sono paragonati, per esempio, lo spessore individuato per la troclea mediale femorale con ciascuna delle due metodologie. Al contempo sono stati confrontati, internamente alla metodologia, le zone del compartimento mediale con le corrispettive nel laterale quindi ad esempio la tibia centrale mediale con la laterale ma

entrambe valutate con lo spessore ponderato. I dati analizzati sono definibili appaiati in quanto si paragonano le zone ottenute tramite i landmark anatomici che, come si è più volte ripetuto, consentono di restituire una suddivisione standardizzata ripetuta. È quindi possibile mettere a confronto un paziente con un altro e, ovviamente, un paziente con se stesso sia che si tratti della stessa regione ottenuta con strategie diverse sia che si parli della zona controlaterale. I risultati delle analisi effettuate vengono riportati nel capitolo seguente.

Capitolo 6: risultati e discussione

1. Suddivisione topologica della cartilagine.

Con il metodo di suddivisione presentato si ottengono otto zone per il femore suddivise equamente tra i compartimenti mediale e laterale e denominate troclea, anteriore, centrale e posteriore. Grazie alla definizione del piano di separazione rispetto ai condili, cioè il piano passante per il sulcus e il notch di ciascun compartimento, si ottiene una suddivisione rispetto alla funzionalità all'interno dell'articolazione ottenendo la troclea per l'articolazione tra femore e patella e i condili per la femoro-tibiale. La troclea laterale è risultata essere la zona con volume maggiore quantificabile attraverso il numero di Voxel contenuti all'interno della regione: tali valori vengono estratti dalle tabelle riportate in appendice per il T2 mapping [tabelle XXX-XXXIV]. La troclea femorale laterale contiene mediamente 5957 Voxel in confronto ai condili laterali che hanno un volume variabile, medialmente, tra i 2542 e i 3642 Voxel. Nel mediale, al contrario, la zona con maggior spessore ed estensione è quella posteriore che presenta un numero medio di Voxel pari a 4468, superiore sia alle regioni rimanenti del compartimento mediale sia a tutto il condilo laterale. La troclea mediale presenta comunque un volume apprezzabile, in media 3397 Voxel, ma inferiore alla zona centrale laterale. Le sottoregioni che risultano più compromesse dall'avanzare della patologia, già in questa prima analisi sono la centrale mediale e l'anteriore mediale: basti considerare, oltre al valor medio del numero di Voxel (3016 per la centrale, 2870 per l'anteriore), che il soggetto più critico con il codice GF0 nella zona centrale presenta 392 Voxel e 946 Voxel nella zona anteriore a fronte di una troclea laterale con 5137 Voxel.

Per la tibia sono state ottenute sei zone, tre per la mediale e tre per la laterale; si evidenzia che la tibia posteriore può presentare un'estensione molto maggiore rispetto alle altre due regioni in quanto fisiologicamente, come suggerito dal radiologo del progetto, vi è una zona non articolante se non durante specifici movimenti che discende dal piatto tibiale coprendo una parte dell'osso posteriore. La regione con, medialmente, il maggior numero di Voxel risulta infatti essere la posteriore laterale (1987 Voxel). La subregione anteriore risulta essere sempre quella meno estesa. Tuttavia, anche in letteratura, risulta essere la zona che prima si usura e, dato il grado elevato della patologia per i soggetti in esame, è lecito supporre che l'estensione risulti minore perché la patologia unita alla condizione di varismo ha portato a consumare completamente una parte di cartilagine: sia nel compartimento mediale sia nel laterale

presenta il minor numero di Voxel (in media, 303 Voxel). Per la patella, infine, si ottengono quattro regioni, due mediali e due laterali. La suddivisione della patella non ha riscontri in letteratura che possano fornire un confronto sullo spessore delle singole zone in quanto per la patologia la cartilagine patellare si assottiglia in maniera non particolarmente rilevante, considerando anche che lo spessore in anatomia viene riportato nei range fisiologici fino a 10mm. Per tale ragione, il metodo di suddivisione si appoggia sulla definizione di quattro punti. Come per il femore e per la tibia le regioni mediali presentano un volume inferiore passando da 1039 Voxel medi nella zona inferiore mediale a 1405 Voxel medi nella corrispettiva laterale. Le regioni inferiori inoltre risultano aver un volume inferiore rispetto alle superiori. È da sottolineare che l'informazione che il numero di Voxel offre è da considerarsi come una combinazione delle variazioni di spessore (in positivo ed in negativo), delle differenti geometrie ed estensioni dei pazienti, così come alle differenti dimensioni dell'articolazione tra un soggetto e l'altro. Una regione con un numero di Voxel superiore non è detto che sia anche la più spessa in quanto potrebbe presentare semplicemente una maggior estensione dovuta ad una più grande superficie articolare.

Il workflow sviluppato, anche per quanto concerne il processing delle cartilagini, è stato indicizzato e automatizzato fino alla generazione dei piani grazie alla collaborazione degli informatici del laboratorio BiC. È stato verificato su più pazienti che i piani ottenuti con la procedura manuale e quella automatizzata fossero simili. La metodologia proposta è riproducibile e standardizzata, i landmark scelti sono facilmente individuabili e, tra tutti i casi analizzati, non è stato rimosso nessun paziente a causa della difficoltà o impossibilità di individuazione di uno dei punti. Non è stato necessario definire soluzioni alternative per ovviare all'impossibilità di proseguire nel workflow anche se i soggetti analizzati presentano geometrie molto differenti tra loro anche a causa della presenza di osteofiti, della differenza di età e sesso e grado di degenerazione della cartilagine. Il workflow sarà applicato su tutti i soggetti dello studio dentro al quale questa tesi si inserisce per completare il database disponibile. Per quanto concerne le segmentazioni, la presenza di artefatti di movimento ha reso talvolta difficoltosa l'operazione specialmente per la patella. Per il femore e la tibia invece la difficoltà maggiore è stata discriminare le due ossa nelle situazioni nelle quali vi è contatto. Le problematiche di segmentazione non hanno comunque ostacolato la collocazione dei landmark e la generazione dei piani. La registrazione spaziale sul volume di MRI, in parte automatica ed in parte manuale, è stata possibile per tutti i soggetti ed è stata controllata sulla base di direttive stabilite con l'ausilio dei medici radiologi.

2. Zone a spessore nullo e parametro ISC.

Si riportano i risultati ottenuti per l'analisi delle regioni caratterizzate da lesioni per il femore [tabella XIV], la tibia e la patella [tabella XVI]. I risultati vengono suddivisi rispetto alle regioni della cartilagine e si riportano il codice del paziente di riferimento, l'estensione della lesione, della cartilagine preservata interessata dalla presenza della zona a spessore nullo e della cartilagine di tutto il segmento espresse in [mm²]. Ove vi siano più lesioni nella stessa regione per lo stesso paziente, vengono indicati i valori corrispondenti all'estensione di ciascuno di questi raggruppati nella riga dello stesso soggetto. Oltre alla lateralità, si presentano i valori calcolati per il parametro di integrità superficiale ISC relativo e assoluto [tabella XV] espressi in percentuale dove il 100% corrisponde alla condizione di cartilagine completamente preservata in termini di estensione e lo 0% ad una cartilagine completamente assente per la definizione fornita nei metodi per le lesioni.

LESIONI NELLA CARTILAGINE FEMORALE						
zona	codice paziente	mediale/laterale	area lesione [mm ²]	area zona [mm ²]	area totale [mm ²]	ISC relativo (%)
POSTERIORE	UI0	mediale	265.91	1611.23	9143.29	85.83
	GF0	mediale	41.02	1437.63	7250.62	97.23
	TM0	mediale	231.65	758.76	7883.22	76.61
	MR0	mediale	60.88	1074.50	8970.98	94.64
CENTRALE	UI0	mediale	264.72	902.75	9143.29	76.83
			7.53			
	CC0	mediale	2.40	469.66	5869.44	99.49
	BCA0	mediale	102.90	1069.64	6767.00	91.22
	CE0	mediale	156.44	1200.90	10250.60	87.81
			10.31			
	CG0	mediale	417.85	856.08	6428.34	67.20
	CL0	mediale	388.07	747.29	8510.81	65.82
	BS0	mediale	6.48	976.70	7508.93	99.34
	BNO	mediale	570.49	836.15	9082.66	59.44
	LE0	mediale	177.42	711.11	7586.17	74.10
			71.16			
	RA0	mediale	32.62	1096.22	8682.11	97.11
	GF0	mediale	809.55	232.86	7250.62	22.34
ANTERIORE	TM0	mediale	70.42	983.77	7883.22	93.32
	CC0	mediale	26.06	1085.53	5869.44	91.05
			80.66			
	BCA0	mediale	34.08	842.72	6767.00	96.11
	CG0	mediale	487.09	574.55	6428.34	54.12
	CL0	mediale	554.74	938.32	8510.81	62.85
	BS0	mediale	48.37	1039.86	7508.93	95.55
	BNO	mediale	84.99	1189.13	9082.66	93.33
	LE0	mediale	73.16	1193.05	7586.17	91.98
			30.89			
	GF0	mediale	303.09	454.93	7250.62	60.02
RA0	mediale	195.94	947.18	8682.11	82.86	
TROCLEA	BC0	laterale	1.80	1648.23	8742.03	99.89

XIV. *Lesioni nella cartilagine femorale nei pazienti tramite l'espressione della superficie interessata, dell'area avente ancora uno spessore misurabile e del parametro ISC relativo.*

ISC ASSOLUTO: CARTILAGINE FEMORALE			
codice paziente	area lesione [mm ²]	area totale [mm ²]	ISC assoluto
BCD	1.80	8742.03	99.98
TMO	231.65 70.42	7883.22	96.31
MRO	60.88	8970.98	99.33
UIO	265.91 264.72 7.53	9143.29	94.44
CCO	26.06 80.66 2.40	5869.44	98.17
BCAO	102.90 34.08	6767.00	98.02
CEO	156.44 10.31	10250.60	98.40
CGO	487.09 417.85	6428.34	87.66

ISC ASSOLUTO: CARTILAGINE FEMORALE			
codice paziente	area lesione [mm ²]	area totale [mm ²]	ISC assoluto
CLO	388.07 554.74	8510.81	90.03
BSO	6.48 48.37	7508.93	99.27
BNO	570.49 84.99	9082.66	93.27
LEO	177.42 71.16 73.16 30.89	7586.17	95.56
GF0	41.02 809.55 303.09	7250.62	86.27
RAO	32.62 195.94	8682.11	97.43

XV. ISC assoluto calcolato per la cartilagine femorale.

LESIONI NELLA CARTILAGINE TIBIALE							
zona	codice paziente	mediale/laterale	area lesione [mm ²]	area zona [mm ²]	area totale [mm ²]	ISC relativo (%)	ISC assoluto (%)
posteriore	EVO	laterale	6.35	413.85	1045.81	98.49	99.40
centrale	MRO	mediale	28.43	495.04	1927.54	94.57	98.55

LESIONI NELLA CARTILAGINE PATELLARE							
zona	codice paziente	mediale/laterale	area lesione [mm ²]	area zona [mm ²]	area totale [mm ²]	ISC relativo (%)	ISC assoluto (%)
inferiore	BCO	mediale	17.63	325.46	1451.04	94.86	95.24
superiore			54.94	288.75		84.02	

XVI. Lesioni nella cartilagine della tibia (sopra) e della patella (sotto) nei pazienti tramite l'espressione della superficie interessata, dell'area avente ancora uno spessore misurabile e dei parametri ISC relativo e ISC assoluto.

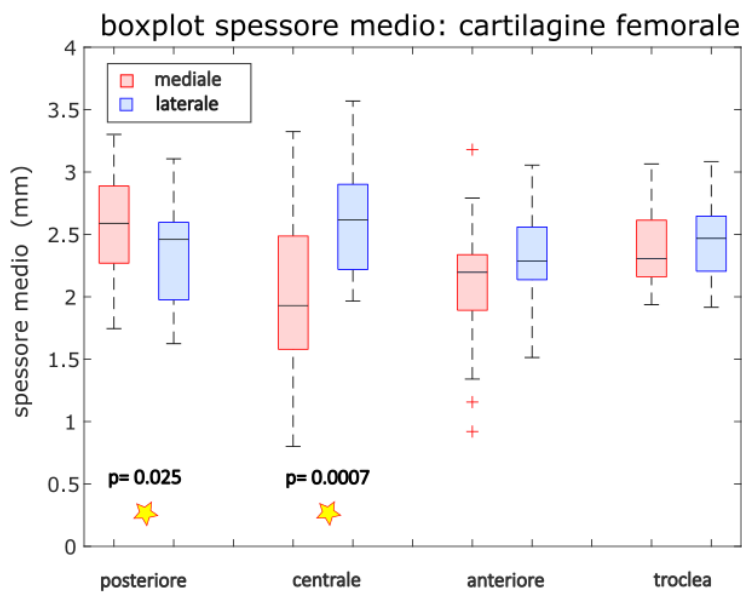
L'analisi delle zone a spessore nullo risulta di particolare importanza considerando che 15 soggetti dei 21 analizzati presentano almeno un buco e che complessivamente vi sono 31 lesioni localizzate nel femore, 2 nella tibia e altrettante nella patella per un totale di 35 lesioni. Risulta subito evidente quanto il femore sia più soggetto alla formazione di lesioni, quasi esclusivamente nel compartimento mediale: nella coorte in esame figura, infatti, un solo paziente avente una lesione nel compartimento laterale, in particolare nella zona della troclea e di estensione non elevata pari a 1.80mm², cioè circa lo 0.02% dell'intera cartilagine. Le zone femorali con più danni sono la centrale e l'anteriore coerentemente con quanto riportato in letteratura. Nella centrale si osservano infatti 16 lesioni, aventi estensione media di 206.9 mm² a fronte di una superficie cartilaginea totale preservata di 7994.94mm², con un ISC medio del 77.84%. La condizione più critica è rappresentata dal paziente con codice GF0 nel condilo centrale mediale con un ISC relativo che raggiunge il 22.34%, lo stesso paziente indicato

nella sezione precedente come il più critico per il volume della regione centrale mediale del femore; coerentemente, allo stesso paziente corrisponde l'ISC assoluto minore a riprova del peso che l'estensione elevata delle lesioni ha per tutta la cartilagine femorale del soggetto. La zona anteriore risulta leggermente più preservata ma comunque critica, con 12 lesioni aventi un'area media di 165.79mm^2 a fronte di una cartilagine femorale ancora intatta di 7556.93mm^2 , inferiore per estensione a quella centrale.

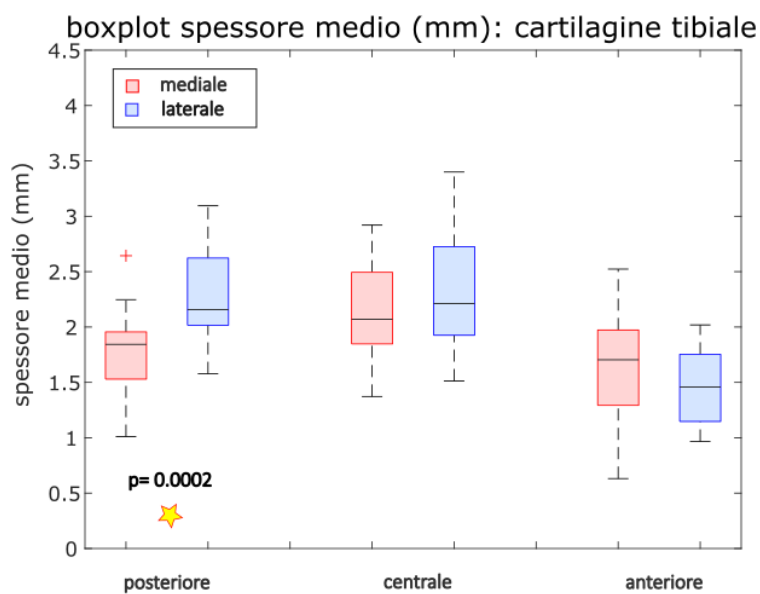
Per quanto concerne la tibia e la patella i risultati sono meno critici. Nella tibia vi è una lesione nella zona posteriore ed una nella centrale, caratterizzate comunque da ISC relativi superiori al 94%. Non figura la regione anteriore benché sia quella più soggetta ad usura in quanto, come già ipotizzato precedentemente, bisognerebbe valutare l'estensione preservata rispetto a quella originaria, analisi dalla quale si suppone si evidenzerebbe una riduzione elevata nella zona anteriore. Si rileva il limite del parametro ISC che riesce a valutare correttamente solo le lesioni focali, ma fallisce nel caso di lesioni che hanno ridotto l'estensione della cartilagine consumandone completamente una porzione esterna. Tale limite non può essere superato in quanto non si dispone, all'interno dello studio, di soggetti sani che possano svolgere il ruolo di riferimento non patologico per aver un'indicazione di estensione fisiologica né si hanno dati degli stessi pazienti in condizioni pre-patologiche. Benché la zona anteriore non emerga dall'analisi dei buchi, risulta quella più critica per il numero di Voxel come presentato nella sezione precedente.

3. Spessore della cartilagine.

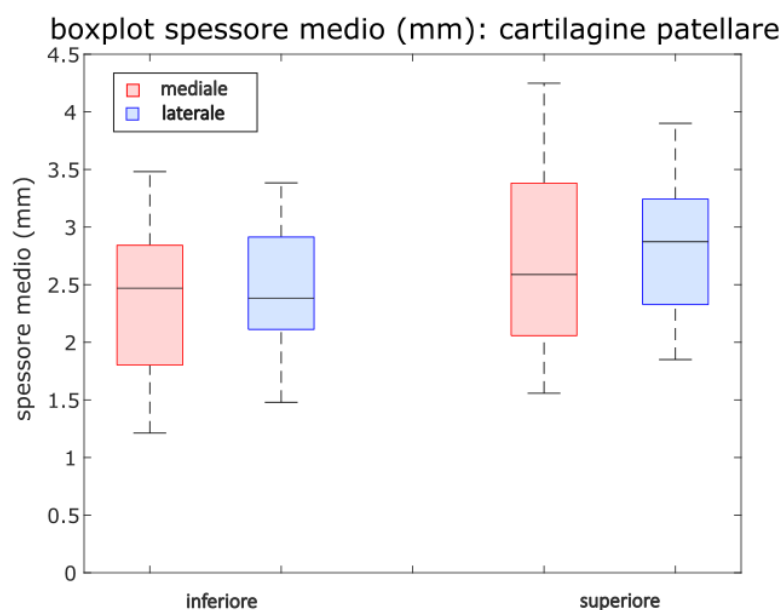
Si riportano di seguito i risultati ottenuti per lo spessore medio per la cartilagine nelle sezioni individuate del femore [figura 34], della tibia [figura 35], e della patella [figura 36]. Si sceglie di descrivere i risultati con i boxplot, visto il limitato numero ($n = 21$) di soggetti studiati, e si rappresentano, raggruppati, i valori ottenuti per il compartimento mediale per ciascuna zona e la corrispettiva nel laterale. Ove presenti, si segnalano i risultati che risultano diversi in modo statisticamente significativo se si confrontano i due compartimenti con il relativo p-value.



34. *Distribuzione della media degli spessori nella cartilagine femorale. Si rappresentano con i boxplot gli spessori in ciascuna regione nel compartimento mediale (in rosso) e laterale (in blu). Il marker a forma di stella segnala una differenza statisticamente significativa tra una zona e la corrispondente nell'altro compartimento; si riporta il p-value relativo.*



35. *Distribuzione della media degli spessori nella cartilagine tibiale. Si rappresentano con i boxplot gli spessori in ciascuna regione nel compartimento mediale (in rosso) e laterale (in blu). Il marker a forma di stella segnala una differenza statisticamente significativa tra una zona e la corrispondente nell'altro compartimento; si riporta il p-value relativo.*



36. *Distribuzione della media degli spessori nella cartilagine patellare. Si rappresentano con i boxplot gli spessori in ciascuna regione nel compartimento mediale (in rosso) e laterale (in blu).*

Tutti i valori riportati sono espressi in millimetri. Per chiarezza espositiva, si riporta la schematizzazione degli studi analizzati [tabella 24] con la medesima didascalia e numerazione al fondo del paragrafo. Se si osserva il pattern complessivo ottenuto per la cartilagine femorale [figura 34], si nota come in tutte le zone il compartimento mediale presenti uno spessore inferiore rispetto al laterale^{15,17,18} ad eccezione della regione posteriore coerentemente con la tendenza al rigonfiamento di tale sezione al progredire della patologia¹⁹. Per il compartimento mediale lo spessore maggiore si registra proprio nella zona posteriore con un valore di 2.59mm e diminuisce procedendo verso la centrale dove si raggiunge il minimo di 1.93mm per poi riaumentare continuando verso l'anteriore e la troclea. La tendenza è opposta a quella che si registra per il laterale dove nella posteriore lo spessore vale 2.49mm ed aumenta fino a raggiungere il valor massimo nella regione centrale 2.62mm per poi ridiscendere verso il minimo localizzato nell'anteriore con 2.29mm. Nella troclea, invece di aver un valore inferiore per rispettare l'inversione di pattern, si ha un rigonfiamento fino a 2.47mm, confrontabile con lo spessore registrato nella regione posteriore laterale. Coerentemente, gli studi analizzati [tabella 24] riportano che al progredire dell'OA la tendenza è quella di un rigonfiamento del compartimento laterale maggiore rispetto al mediale ad eccezione della zona posteriore nella quale lo spessore superiore si registra

nel mediale incrementando la differenza dal laterale al progredire della patologia. La presenza di un minimo dello spessore mediale nella regione centrale è anch'essa confermata dagli studi analizzati, così come la localizzazione del massimo laterale nella zona centrale. Nel femore, dunque, si ottiene che la zona centrale nei due compartimenti è quella che ha lo spessore massimo di 2.62mm nel laterale e il minimo di 1.93mm nel mediale. In questa zona tale differenza è risultata significativa.

I risultati relativi alla cartilagine tibiale [figura 35] suggeriscono uno spessore mediale inferiore rispetto al laterale ad eccezione della regione anteriore. La zona più inspessita è, per ambo i compartimenti, la centrale con un valore di 2.07mm per il mediale e 2.21mm per il laterale. La regione più sottile è l'anteriore, con una mediana nel mediale di 1.74mm e nel laterale di 1.46mm. La regione posteriore si interpone tra le due a livello di valore numerico. Il pattern tra i due compartimenti è il medesimo anche se nel mediale è possibile apprezzare una maggior differenza tra il posteriore ed il centrale mentre per il laterale i valori sono molto paragonabili. Lo spessore tibiale risulta esser compreso tra 1.46mm (anteriore laterale) e 2.21mm (posteriore laterale). Il pattern è confrontabile con quanto riportato in letteratura. Rispetto al femore, la tibia presenta tendenzialmente spessori inferiori.

La cartilagine patellare [figura 36] figura con uno spessore pressoché costante tra i due compartimenti per la zona inferiore con mediane attorno ai 2.40mm, che rappresentano gli spessori minimi. Nel compartimento mediale non si apprezza una differenza con la regione superiore; invece, nel laterale si osserva un inspessimento fino a 2.87mm. Tale sottozona risulta essere quella più spessa se si considerano tutte le cartilagini dell'articolazione del ginocchio.

Come anticipato, se si confronta ciascuna regione mediale con la corrispondente laterale, per i segmenti femore e tibia si riscontrano delle differenze tra i valori calcolati. Il test effettuato per estrarre le correlazioni è il test parametrico di Wilcoxon per dati appaiati per le mediane. Si considera un α di 0.05 e pertanto si considerano significativi solo i p inferiori a tale valore. I risultati che si ottengono vengono rappresentati sui relativi plot con un marker a forma di stella affiancato dal relativo p-value. Per il segmento femore risultano due le regioni aventi mediana diversa dal punto di vista statistico: la posteriore ($p=0.0250$) e la centrale ($p=0.0007$). Per la tibia, invece, solo la posteriore ($p=0.0002$) [tabella XVII]. Per la cartilagine femorale il risultato è giustificabile se si considera che la regione centrale è quella più soggetta a formazione di lesioni e pertanto può differire di molto da paziente a paziente e nello stesso soggetto rispetto alla laterale. Per la zona

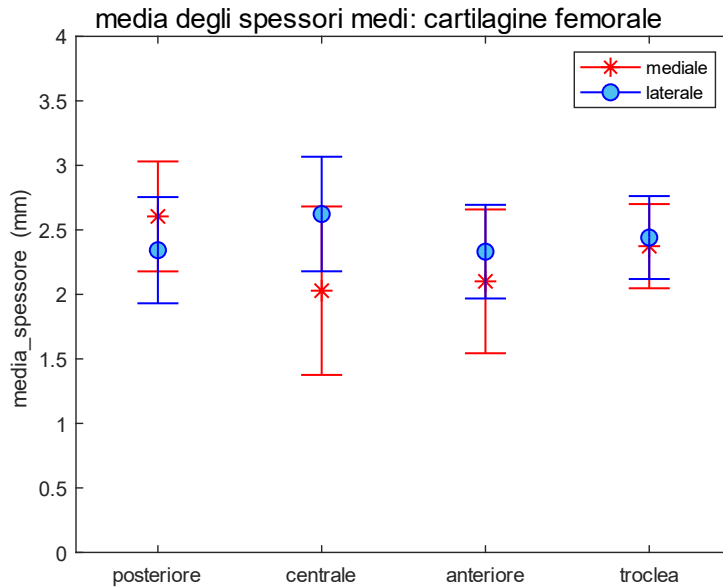
posteriore, dalla letteratura è noto che al progredire della patologia cresce la differenza tra i due compartimenti in tale regione; è pertanto lecito che le zone risultino statisticamente diverse. Tuttavia, osservando il grafico relativo al femore la regione non pare aver un valore così diverso tra i due compartimenti. A tal proposito, considerando una significatività di 0.01 invece che 0.05 volta a considerare due distribuzioni diverse con una maggior selettività, la differenza non viene più individuata.

spessori a confronto: MEDIALE vs LATERALE		
	zona	p
femore	posteriore	0.025
	centrale	0.0007
tibia	posteriore	0.0002

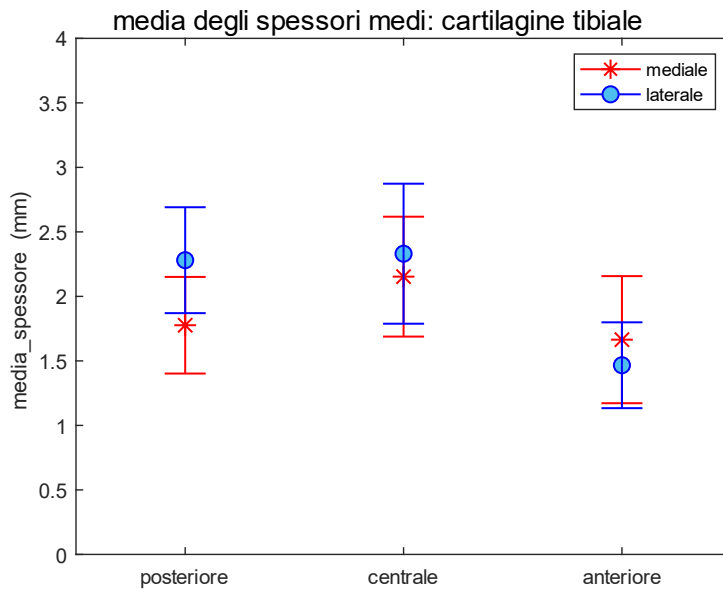
XVII. Confronto tra lo spessore nel compartimento mediale e nel laterale per ciascuna zona delle cartilagini. Si riportano le regioni che risultano differenti dal test statistico non parametrico di Wilcoxon per dati appaiati con un α di 0.05. nella colonna a destra si riporta il relativo p-value.

Per validare la metodologia si esegue un confronto tra i valori medi delle misure (grafici delle medie degli spessori medi) con quanto disponibile in letteratura. I pattern che si ottengono come media (per il femore [figura 37], la tibia [figura 38] e la patella [figura 39]) sono gli stessi che si riscontrano per le mediane [figure 34-36]). Tra il grado 3 e il grado 4 dell'OA vi è una maggior differenza numerica per gli spessori come si evidenzia confrontando lo studio di Newton¹⁸ (KL4) con gli altri riportati (KL3), pertanto è possibile che si registrino delle differenze anche con i risultati di questa tesi. Osservando i valori che si ottengono per la media delle medie per il femore [figura 37], tenuto conto delle deviazioni standard, vi è una buona confrontabilità con gli studi di Edd¹⁵, Omoumi¹⁹ e Favre¹⁷ e rispetto a Newton anche se, per la coorte in esame, i valori dei condili risultano essere superiori e quelli per la troclea inferiori rispetto a quanto riportato; le deviazioni standard sono confrontabili con tutti gli studi. Il femore totale ha uno spessore di (2.36 ± 0.48) mm [tabella XVIII] in confronto ai (2.81 ± 0.27) mm indicati da Newton. Dall'altra parte, il compartimento mediale presenta un valore leggermente superiore rispetto a Newton che viene bilanciato da un laterale più sottile con una differenza maggiore che compensa, in tal modo, l'ispessimento. La troclea risulta essere invece molto più sottile se paragonata a Newton ma simile a quanto riportato da Favre nella mappa colorimetrica. Per la tibia, confrontata con Newton, vi è un maggior spessore in un

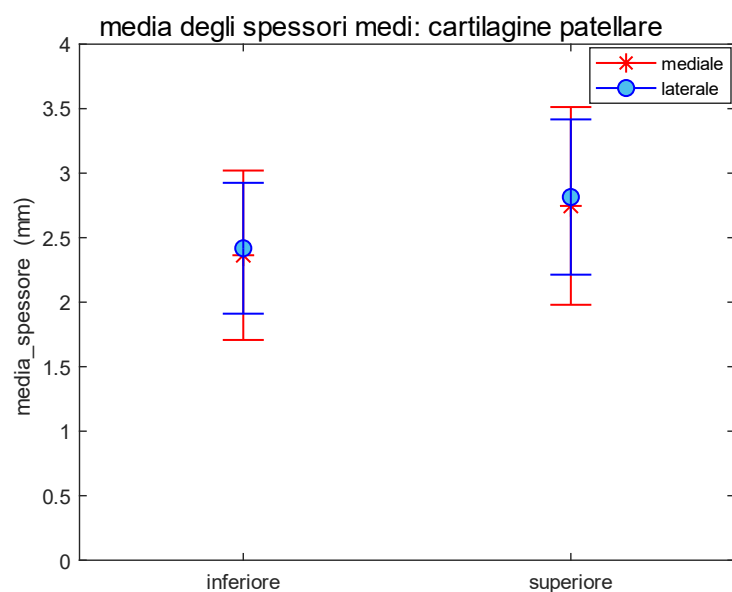
compartimento compensato da un assottigliamento nell'altro. In complesso lo spessore medio totale è confrontabile. Per la patella non vi sono riferimenti coi quali confrontarsi.



37. *Valor medio \pm deviazione standard delle misure degli spessori nella cartilagine femorale di ciascuna regione. Il compartimento mediale è rappresentato in rosso, il laterale in blu. Rappresentazione a supporto della letteratura.*



38. *Valor medio \pm deviazione standard delle misure degli spessori nella cartilagine tibiale di ciascuna regione. Il compartimento mediale è rappresentato in rosso, il laterale in blu. Rappresentazione a supporto della letteratura.*



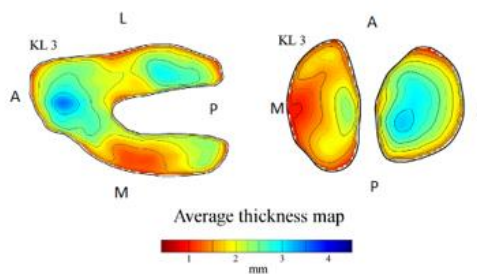
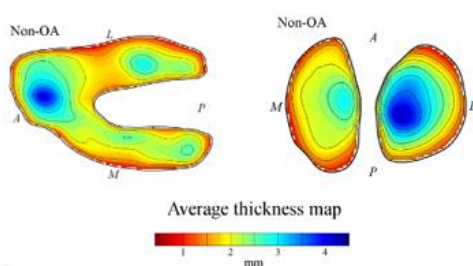
39. *Valor medio \pm deviazione standard delle misure degli spessori nella cartilagine patellare di ciascuna regione. Il compartimento mediale è rappresentato in rosso, il laterale in blu. Rappresentazione a supporto della letteratura.*

FEMORE - SOGGETTI IN ESAME			TIBIA - SOGGETTI IN ESAME			PATELLA - SOGGETTI IN ESAME		
zona	valore (mm)	SD	zona	valore (mm)	SD	zona	valore (mm)	SD
totale	2.36	0.48	totale	1.95	0.54	totale	2.59	0.66
mediale	2.24	0.6	mediale	1.86	0.49	mediale	2.55	0.73
laterale	2.43	0.42	laterale	2.03	0.59	laterale	2.62	0.58
troclea	2.41	0.32						

XVIII. *Media degli spessori medi dei compartimenti mediale e laterale e di tutta la cartilagine per poter effettuare un confronto con i dati riportati in letteratura*

FEMORE - SOGGETTI SANI			
autore	zona	valore (mm)	SD
Omoumi	posteriore(m)	1.46	0.26
	posteriore(L)	1.25	0.31
Newton	totale	2.7	
	mediale	2.1	
	laterale	2.8	
	troclea	2.9	
TIBIA - SOGGETTI SANI			
autore	zona	valore (mm)	SD
Stammberger	mediale	1.6	0.4
	laterale	2.2	0.9
Newton	totale	2.3	
	mediale	1.6	
	laterale	2.8	
PATELLA - SOGGETTI SANI			
autore	zona	valore (mm)	SD
Stammberger	totale	2.8	1.26

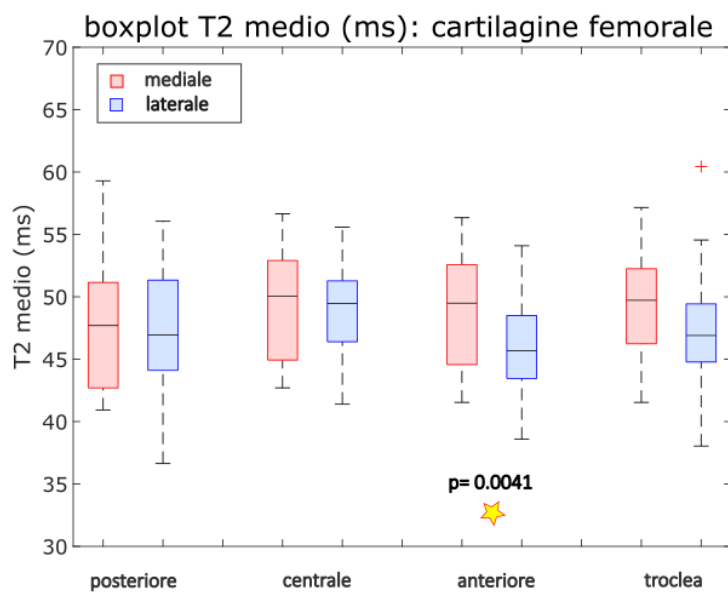
FEMORE - SOGGETTI OA			
autore	zona	valore (mm)	SD
Newton (KL4)	totale	2.81	0.27
	mediale	2.13	0.15
	laterale	2.92	0.25
	troclea	3.39	0.54
Edd (KL3)	anteriore(m)	1.5	0.4
	centrale(m)	1.7	0.4
	posteriore(m)	1.85	0.3
	anteriore(L)	1.7	0.3
	centrale(L)	1.9	0.4
	posteriore(L)	1.75	0.2
	Omoumi (KL>3)	posteriore(m)	1.66
	posteriore(L)	1.33	0.37
TIBIA - SOGGETTI OA			
autore	zona	valore (mm)	SD
Newton (KL4)	totale	2.18	0.18
	mediale	1.57	0.17
	laterale	2.91	0.32



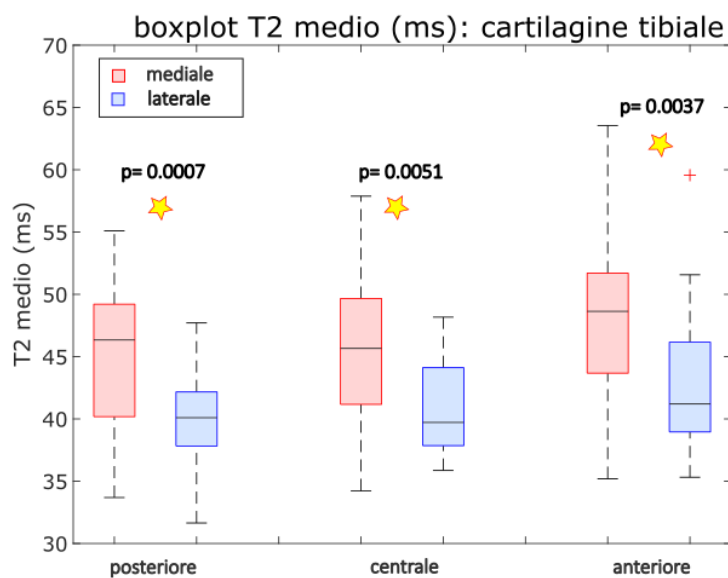
24. Risultati riportati nella letteratura in analisi per lo spessore della cartilagine di femore, tibia e patella per i soggetti sani (a sinistra) e per i patologici (a destra) con un Kl superiore o uguale a 3. I valori sono calcolati come media degli spessori medi nelle regioni indicate espressi in millimetri, a lato è riportata la deviazione standard.

4. T2 mapping.

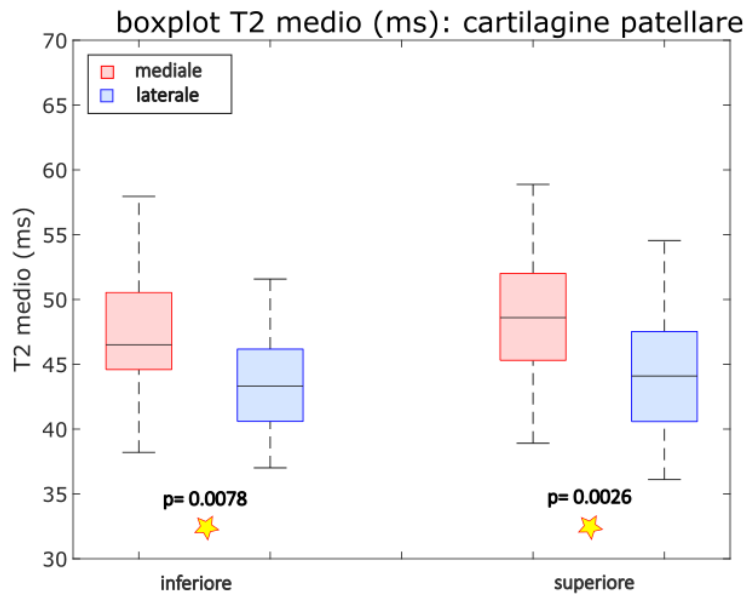
Si riportano di seguito i risultati ottenuti il T2 medio per la cartilagine del femore [figura 40], della tibia [figura 41], e della patella [figura 42]. Si sceglie di descrivere i risultati i boxplot e si rappresentano, raggruppati, i valori ottenuti per il compartimento mediale per ciascuna zona e la corrispettiva nel laterale. Ove presenti, si segnalano i risultati statisticamente diversi se si confrontano i due compartimenti con il relativo p-value.



40. Risultati ottenuti per l'analisi del T2 mapping per ciascuna regione nella cartilagine femorale. Si rappresentano con i boxplot. In rosso viene riportato il compartimento mediale, in blu il laterale.



41. Risultati ottenuti per l'analisi del T2 mapping per ciascuna regione nella cartilagine tibiale. Si rappresentano con i boxplot. In rosso viene riportato il compartimento mediale, in blu il laterale.



42. Risultati ottenuti per l'analisi del T2 mapping per ciascuna regione nella cartilagine patellare. Si rappresentano con i boxplot. In rosso viene riportato il compartimento mediale, in blu il laterale.

Tutti i valori riportati sono espressi in millisecondi. Per chiarezza espositiva, si riporta la [tabella XI] e la [figura 31] a fondo del paragrafo rappresentanti i risultati dell'analisi condotta in letteratura. Osservando il pattern del T2 femorale [figura 40], si evidenzia come il compartimento mediale presenti valori superiori rispetto al laterale in ogni regione. Le zone nelle quali si registra una maggior differenza sono l'anteriore e la troclea, nel resto delle regioni il valore mediano è praticamente lo stesso. Il massimo si individua per entrambi i compartimenti nella sezione centrale, con valori di 50.05ms per il mediale, 49.46ms per il laterale. Il pattern per il compartimento laterale ricalca quello dello spessore laterale con un minimo localizzato sempre nella zona anteriore di 45.67ms che riaumenta fino al massimo nella centrale per poi ridiminuire. Questo pattern è coerente con quanto riportato in letteratura. Anche nel T2 laterale come nello spessore laterale, la troclea ha un valore che si colloca a metà tra il massimo e il minimo e vale, per il T2, 46.90ms. Nella zona centrale del compartimento mediale si riscontrano sia il valore di T2 massimo sia lo spessore minimo: l'andamento si discosta da quello del laterale evidenziando un'anomalia. Tale pattern è coerente con quanto riportato in letteratura [tabella XI] e con quanto dichiarato dal gruppo di Edd¹⁵. Una possibile spiegazione, avanzata dal gruppo di Surowiec⁴⁰, è che la zona sia soggetta a modifiche biochimiche che portano a ipertrofia in quanto è la regione che supporta più carichi e

che si rimodelli per sopportarli all'avanzare della patologia. Non risulta esserci quasi differenza tra la zona anteriore 49.49ms e la troclea 49.72ms anche se per il condilo anteriore i valori sono più dispersi come suggerito dal maggior range interquartile.

Per la tibia [figura 41], si registrano sempre T2 maggiori nel mediale rispetto al laterale, esattamente come per il femore. Nei due compartimenti l'andamento è il medesimo, con un valore massimo nella zona anteriore di 48.64ms per il mediale e 41.20ms per il laterale. Il valore diminuisce proseguendo verso la regione centrale per raggiungere il minimo per il mediale di 45.66ms e di 39.71ms per il laterale. Proseguendo verso la regione posteriore, il valore rimane pressoché invariato per ambo i compartimenti. L'andamento decrescente dall'anteriore verso il posteriore è l'opposto di quello che si rileva negli spessori per la tibia, dove i massimi sono localizzati nel centrale. Anche in letteratura per il compartimento mediale si riscontra un massimo nella zona anteriore e valori del centrale e del posteriore confrontabili per quanto il centrale risulti inferiore; per il laterale, invece, vi è una discrepanza in quanto il massimo è localizzato nel posteriore, non nell'anteriore. Si consideri però che il range delle mediane dei valori che si ottengono ha una ampiezza di appena 1.5ms: i valori sono pressoché costanti tra una regione e l'altra.

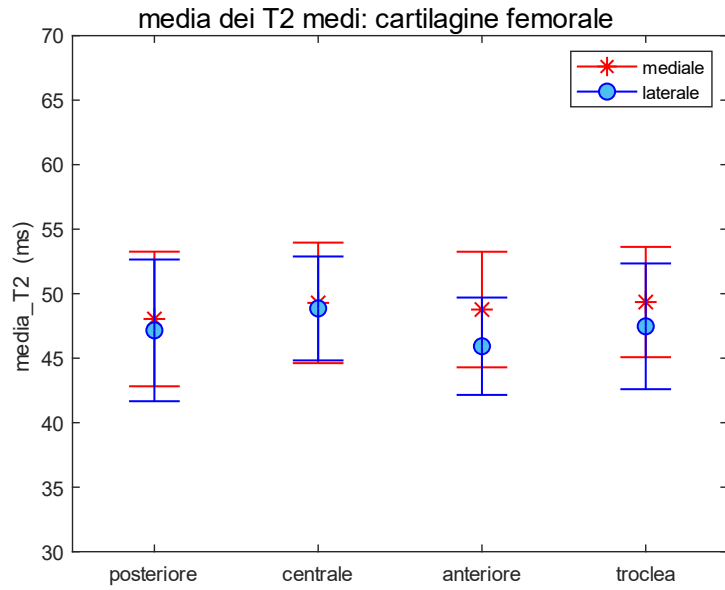
Osservando il pattern della mediana del T2 nella cartilagine patellare [figura 42], come per femore e tibia il valore mediale è maggiore del laterale in ogni regione. Per la zona superiore i due compartimenti sono più diversi dal punto di vista del valore numerico. I massimi si registrano nella zona superiore e valgono 48.60ms per il mediale e 44.10ms per il laterale. Anche in letteratura il mediale presenta valori di T2 superiori.

Valutando le differenze statisticamente significative tra un compartimento e l'altro zona per zona, si effettua il test non parametrico di Wilcoxon per dati appaiati con un livello di significatività pari a 0.05. Si ottengono differenze nel femore, ma solo nella sezione anteriore ($p=0.004$). La tibia in questo caso presenta sempre differenze statisticamente significative tra i due compartimenti, sia nella zona posteriore ($p=0.0007$), sia nella centrale ($p=0.0051$), sia nell'anteriore ($p=0.0037$). Anche per la patella si hanno differenze in ogni regione per lo spessore medio, cioè nell'inferiore ($p=0.0078$) e nella superiore ($p=0.0026$). Anche con una significatività di 0.01, tutte le zone indicate [tabella XIX] risultano ancora differenti; questo implica che le due distribuzioni siano ben distinte.

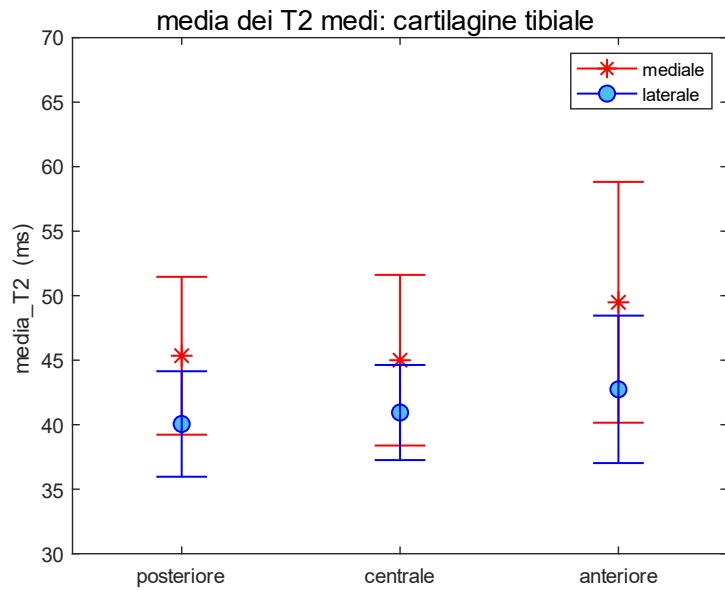
T2 a confronto: MEDIALE vs LATERALE		
	zona	p
femore	anteriore	0.0041
	posteriore	0.0007
tibia	centrale	0.0051
	anteriore	0.0037
patella	inferiore	0.0078
	superiore	0.0026

XIX. Confronto tra i valori di T2 nel compartimento mediale e nel laterale per ciascuna zona delle cartilagini. Si riportano le regioni che risultano differenti dal test statistico non parametrico di Wilcoxon per dati appaiati con un α di 0.05. nella colonna a destra si riporta il relativo p-value.

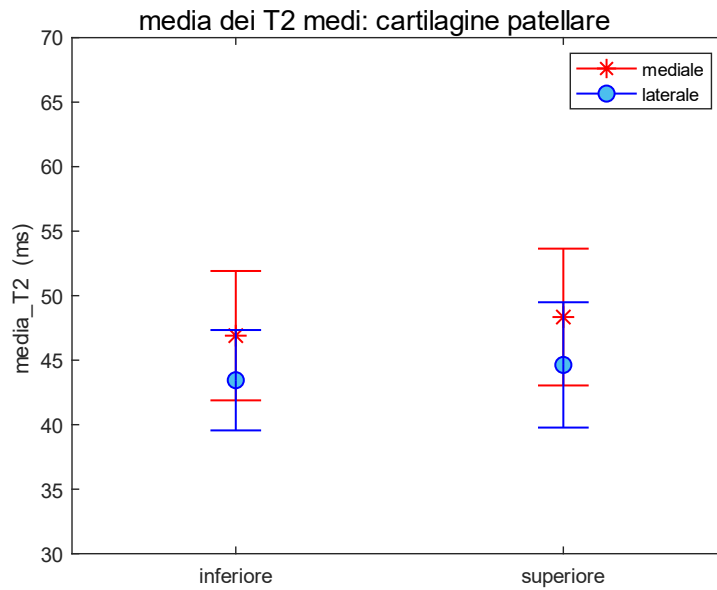
Rispetto all'articolo di Zhao [tabella XI], confrontandosi con la media dei T2 regione per regione per il femore [figura 43], i valori sono confrontabili con quanto riportato anche se vi è una leggera differenza nella zona anteriore laterale, anche se non viene riportata la deviazione standard. Per la troclea nella letteratura i valori sono perfettamente in linea. Si nota come i valori nei grafici sottostanti, descritti tramite la media dei valori medi, non si discostino in modo rilevante dalla mediana dei valori medi, utilizzata per descrivere i risultati per le considerazioni sopra riportate. Per tali ragioni è lecito confrontarsi anche con i risultati di Surowiec [figura 31] e di Edd [tabella XX], in linea con quelli ottenuti nella coorte in esame. Anche le deviazioni standard sono simili. Anche per la tibia laterale [figura 44] i risultati trovano riscontro in quanto riportato negli studi di riferimento con valori stabili tra le regioni; mediamente il T2 calcolato per il compartimento tibiale vale 41.24ms. Per la tibia mediale, la differenza massima rispetto ai valori della letteratura vale 2.3ms e si registra nell'anteriore: possiamo dire che vi è una altissima confrontabilità anche per le deviazioni standard. Nello studio di Zhao si hanno discrepanze sui valori nel compartimento mediale specialmente per le zone centrale e anteriore. C'è da sottolineare che le regioni sono definite in un modo differente e che le due sezioni in questione sono anche quelle più problematiche nella tibia quindi tale differenza potrebbe essere dovuta alla presenza di lesioni nella coorte in esame e di un grado di patologia probabilmente più avanzato. Il confronto con Surowiec risulta migliore perché le regioni di separazione sono simili a quelle della metodologia sviluppata nel corso di questa tesi. Per la patella, i risultati sono confrontabili anche dal punto di vista numerico. Si può concludere che la metodologia e i risultati ottenuti sono indirettamente validati attraverso il confronto con la letteratura.



43. *Media \pm deviazione standard dei valori di T2 medi in ciascuna regione della cartilagine del femore. In rosso viene riportato il compartimento mediale, in blu il laterale. Rappresentazione a supporto della letteratura.*



44. *Media \pm deviazione standard dei valori di T2 medi in ciascuna regione della cartilagine della tibia. In rosso viene riportato il compartimento mediale, in blu il laterale. Rappresentazione a supporto della letteratura.*



45. *Media ± deviazione standard dei valori di T2 medi in ciascuna regione della cartilagine della patella. In rosso viene riportato il compartimento mediale, in blu il laterale. Rappresentazione a supporto della letteratura.*

FEMORE - SOGGETTI CON OA

autore	mediale			laterale		
	zona	valore (ms)	SD	zona	valore (ms)	SD
Zhao	anteriore	44.35	4	anteriore	51.15	
	centrale	50.7		centrale	52.85	
	posteriore	50.35		posteriore	49.15	
Surowiec	anteriore	48.2	4	anteriore	44.2	5
	centrale	50.3		centrale	50.3	5
	posteriore	46.8		posteriore	43.2	6
	troclea med	48.3		troclea lat	48.2	4

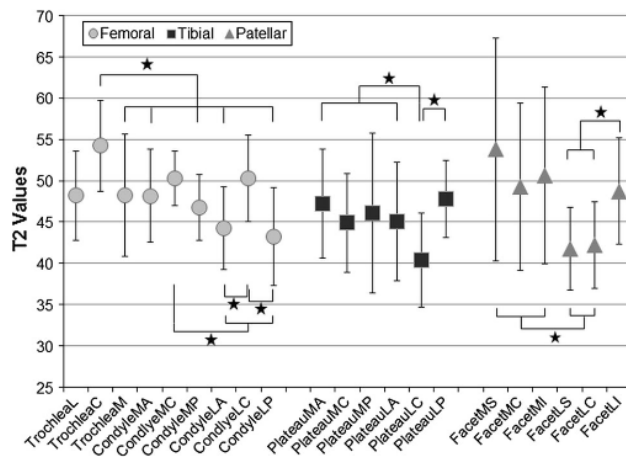
TIBIA - SOGGETTI CON OA

autore	mediale			laterale		
	zona	valore (ms)	SD	zona	valore (ms)	SD
Zhao	anteriore	39.75		anteriore	42.5	
	centrale	41.8		centrale	43.7	
	posteriore	42.65		posteriore	42.3	
Surowiec	anteriore	47.2	7	anteriore	45	7
	centrale	44.9	6	centrale	40.3	6
	posteriore	46.1	10	posteriore	47.8	5

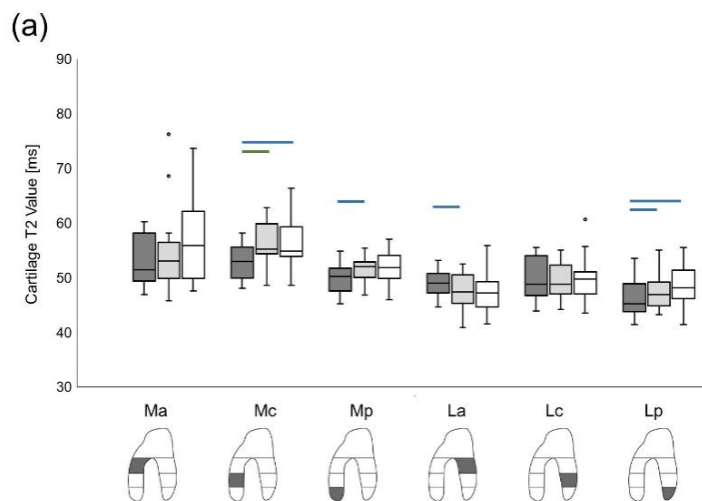
PATELLA - SOGGETTI CON OA

autore	mediale			laterale		
	zona	valore (ms)	SD	zona	valore (ms)	SD
Zhao	facchetta mediale	35.8		facchetta laterale	36.85	
Surowiec	superiore	53.8		superiore	41.7	
	centrale	49.3		centrale	42.2	
	inferiore	50.6		inferiore	48.7	

XI. Valori riportati in letteratura del T2 mapping, in (ms), per i soqgetti affetti da OA. Per il gruppo di Zhao si riporta la media delle medie dei T2, per Surowiec la mediana delle medie in ciascuna regione. Confronto tra articoli differenti per femore, tibia e patella.



31. Valori del T2 mapping: grafico tratto dall'articolo di Surowiec et al.⁴⁰ rappresentante la media delle mediane dei T2.



XX. Valori di T2 femorali ottenuti nello studio di Edd et al.¹⁵

5. Misurazioni anatomiche.

Con l'ausilio del software HTO-RPlus si ottengono i CPL (Contact Point Location) mediale e laterale e la larghezza tibiale espressi in [mm] e gli angoli intrarticolari (KJLCA Knee Joint Line Convergence Angle) e di varismo (TFAm Tibio-Femoral Alignment mediale) espressa in grado [tabella XXI]. Le misurazioni sono state effettuate per ricercare la correlazione con i risultati degli spessori e del T2 estratti dal processo.

codice paziente	TFAm [°]	KJLCA [°]	larghezza tibia [mm]	CPL laterale [mm]	CPL mediale [mm]
BAO	3.1	1.4	87.52	14.7	36.7
BCAO	7.9	1.7	70.61	10.2	33.6
BCO	5.3	2.7	86.42	13.1	39.6
BNO	10.8	2.8	88.19	11.8	30.6
BSO	7.1	1.8	83.52	16.2	38.4
BSEO	7.4	3.2	88.92	14.4	40.1
CCO	4.9	0.5	86.3	12.6	39.7
CEO	4.9	0.4	94.98	13.9	37.9
CGCO	1.4	0.4	82.42	16.9	42.6
CGO	11.5	1.6	88.88	18.5	35.4
CLO	10.6	2.5	91.9	13.1	38.9
EVO	4	0.8	76.93	14.9	31.8
GAO	15.9	1.8	80.36	15.2	38
GFO	4.8	2.6	76.26	15.8	38.8
LCO	2.3	0.4	76.24	11.9	26.5
LEO	11	3.1	70.44	12.6	32.1
MRO	9.1	0.1	89.98	16.5	31.1
PLO	6.8	4.2	71.89	14.4	27
RAO	8.8	0.5	85.41	12.9	37.5
TMO	6.9	4.4	73.85	10	40.6
UIO	6.2	1.3	91.66	13.3	42.9

XXI. Valori ottenuti tramite il software HTO-RPlus per il TFA, il KJLCA, la larghezza della tibia e i CPL mediale e laterale. Le misure sono state effettuate per ogni paziente, indicato dal codice nella prima colonna.

Le misure estratte sull'articolazione del ginocchio sono volte a caratterizzarne l'anatomia, come attraverso la larghezza tibiale, o la collocazione reciproca dei segmenti ossei coinvolti. Tutte le misure risultano altamente variabili da soggetto a soggetto. Sulla coorte in esame, si ottiene un angolo di varismo medio di $(7.2 \pm 3.5)^\circ$ con valori massimi che arrivano a 15.9. Gli angoli intrarticolari, invece, risultano tutti inferiori ai 5° con un valor medio di 1.8° ed un massimo di 4.4° ; si evidenzia come questo angolo sia molto variabile tra un paziente ed un altro per quanto in un range limitato dal momento che la deviazione standard risulta essere pari a 1.3° , confrontabile con la misura stessa. La larghezza tibiale vale mediamente $(83 \pm 7.6)\text{mm}$ e varia in un range di

[70.4 , 95.0]mm, tuttavia se si separano i soggetti in base al sesso, il valor medio degli uomini non varia in modo sostanziale in quanto la coorte è prevalentemente maschile e vale (86.8 ± 4.89) mm. Quello delle donne, invece, si abbassa a (73.3 ± 2.8) mm abbattendo la deviazione standard. La larghezza del piatto tibiale varia molto tra soggetti in base al sesso. Per quanto concerne la collocazione dei punti di contatto, il mediale si trova in media a 13.9mm dal centro del ginocchio, il laterale a 36.2mm ed i valori risultano stabili anche analizzando separatamente la coorte in base al sesso.

Si vogliono correlare i valori dello spessore e del T2 descritti tramite la media con le suddette misurazioni. Per quanto concerne lo spessore della cartilagine [tabella XXII], nel femore non si evidenziano correlazioni con nessuna delle variabili. Per la cartilagine tibiale, invece, vi è correlazione debole con la collocazione dei punti di contatto mediali CPL(m) rispetto alla zona centrale mediale ($R=0.497$, $p=0.022$) e rispetto all'anteriore laterale ($R=0.612$, $p=0.003$). Lo spessore della cartilagine patellare, dall'altra parte, presenta una correlazione debole con la larghezza tibiale, sia per la subregione inferiore mediale ($R=0.601$, $p=0.004$), sia per la superiore della medesima lateralità ($R=0.488$, $p=0.025$). Separando la coorte in base al genere, tale correlazione scompare. Per quanto concerne i valori di T2, tutte le correlazioni che si evidenziano sono negative [tabella XXIII]. per la cartilagine del femore distale vi è una correlazione debole tra l'angolo di varismo e la zona posteriore laterale ($R=-0.463$, $p=0.034$) mentre per il segmento osseo della tibia non si evidenzia nulla di statisticamente rilevante. L'angolo di varismo, oltre che per il femore, correla anche con la patella mediale sia nella regione inferiore ($R=-0.501$, $p=0.021$), sia nella superiore ($R=-0.594$, $p=0.004$) con la quale la correlazione risulta forte. Quest'ultima regione, infine, correla sempre negativamente con l'angolo intrarticolare ($R=-0.524$, $p=0.015$).

correlazioni rilevanti con lo spessore medio				
cartilagine	variabile	zona	R	p
femore		nessuna		
tibia	CPL(m)	centrale mediale	0.497	0.022
	CPL(m)	centrale mediale	0.612	0.003
patella	larghezza tibiale	inferiore mediale	0.601	0.004
	larghezza tibiale	superiore mediale	0.488	0.025

XXII. Correlazioni rilevanti evidenziate tra lo spessore descritto tramite la media e le variabili calcolate.

correlazioni rilevanti con il T2 medio				
cartilagine	variabile	zona	R	p
femore	angolo di varismo	posteriore laterale	-0.463	0.034
tibia	nessuna			
patella	angolo di varismo	inferiore mediale	-0.501	0.021
	angolo di varismo	superiore mediale	-0.594	0.004
	angolo intrarticolare	superiore mediale	-0.524	0.015

XXIII. Correlazioni rilevanti evidenziate tra i valori del T2 descritto tramite la media e le variabili calcolate.

Si evidenzia che la collocazione dei punti di contatto e la larghezza tibiale influenzano lo spessore, mentre gli angoli sono correlati più con i valori di T2. Sulla larghezza tibiale, si suppone che la correlazione con la patella compaia per una mancata standardizzazione, come già detto, rispetto all'estensione della superficie articolare disponibile.

Confrontando il T2 e lo spessore, si evidenziano solo correlazioni positive deboli relative alla cartilagine femorale, entrambe nel compartimento mediale. Si osserva che un aumento dello spessore comporta un aumento del T2 e quindi che per i pazienti per i quali in una precisa zona prevale il rigonfiamento rispetto all'assottigliamento vi sia un aumento del valore del T2. Il risultato è coerente con il fatto che il rigonfiamento fisiologicamente è dovuto anche ad un aumento dell'acqua libera all'interno della cartilagine che entra con più facilità, non si lega e non riesce ad uscire, il T2 mapping misura proprio la quantità di acqua libera. Le zone più soggette a rigonfiamento, come anche riportato nella letteratura^{17,19,29}.

correlazioni rilevanti tra spessore e T2 medi			
cartilagine	zona	R	p
femore	posteriore mediale	0.54	0.01
	anteriore mediale	0.491	0.02

XXIV. Correlazioni rilevanti evidenziate tra i valori medi del T2 e dello spessore.

Le correlazioni sono deboli e sparse e non si prestano ad una analisi di significato clinico al momento.

Conclusioni

In questo lavoro di tesi è stato quindi disegnato, sviluppato e validato indirettamente un workflow che consente di suddividere le superfici tridimensionali delle cartilagini di ginocchio estratte dal volume di MRI in 18 regioni topologiche standardizzate. Il workflow ideato consente inoltre di ottenere lo spessore medio ed i valori medi del T2, derivati dal T2 mapping, già entrambi noti in letteratura come indicatori per valutare il grado e la progressione dell'OA. La metodologia sviluppata è standardizzata, riproducibile e applicabile su diverse anatomie di ginocchio. Il workflow relativo al processing dello spessore cartilagineo e del segnale T2 associato è inoltre generale e pertanto può essere applicato su qualsivoglia articolazione o cartilagine.

La metodologia sviluppata è stata applicata con successo su un gruppo di 21 pazienti estratti dalla corte dello studio clinico del progetto originario. I risultati ottenuti sono stati confrontati con valori riportati in letteratura da studi su corti simili per patologia a quella analizzata. L'ottimo accordo ottenuto corrobora la validità della procedura sviluppata. Tale procedura sarà quindi applicata nel prosieguo dello studio clinico per esaminare tutti i pazienti sia alla baseline che al follow-up e costituirà lo strumento principale per la valutazione dell'evoluzione della qualità della cartilagine a seguito dell'intervento di HTO.

In futuro si ideerà un procedimento per rendere anche l'estrazione delle segmentazioni dai volumi automatiche. Si procederà con l'automazione che, ad oggi, processa fino alla generazione dei piani di taglio per rendere la procedura più veloce, guidata e riproducibile anche se effettuata da operatori differenti. A tal proposito un altro obiettivo futuro consiste nel validare il metodo per quanto riguarda la variabilità inter e intra operatore.

Appendice

1. Spessore.

codice paziente	MEDIALE																			
	posteriore					centrale					anteriore					troclea				
	media	dev. Std	mediana	massimo	minimo	media	dev. Std	mediana	massimo	minimo	media	dev. Std	mediana	massimo	minimo	media	dev. Std	mediana	massimo	minimo
BA0	2.23	1.03	2.44	4.28	0.23	2.32	0.85	2.53	4.09	0.23	2.29	0.80	2.37	4.09	0.20	2.81	1.22	2.89	6.22	0.22
BC0	2.84	1.02	3.16	4.66	0.23	3.01	0.94	3.32	4.69	0.23	2.30	0.80	2.47	4.13	0.24	2.24	0.93	2.25	5.01	0.20
BCA0	2.18	0.74	2.25	3.88	0.24	1.85	0.92	1.93	3.87	0.00	1.96	0.86	2.04	4.42	0.00	2.18	0.90	2.35	3.97	0.20
BNO	2.84	1.07	3.12	4.82	0.21	1.16	0.97	1.21	3.59	0.00	1.99	1.03	2.05	4.57	0.00	2.36	1.02	2.62	4.38	0.24
B50	2.29	0.85	2.44	4.20	0.23	2.11	0.73	2.22	3.83	0.00	1.69	0.76	1.75	3.82	0.00	1.94	0.76	2.06	3.82	0.24
B5E0	3.09	1.20	3.16	5.63	0.24	3.32	1.15	3.71	5.34	0.25	3.18	0.98	3.41	5.08	0.29	3.07	1.08	3.09	5.84	0.37
CC0	2.44	1.02	2.36	4.95	0.21	2.49	0.96	2.52	4.48	0.00	2.41	1.24	2.62	5.79	0.00	3.00	1.05	3.10	5.33	0.24
CE0	2.59	1.02	2.75	4.57	0.24	1.74	0.94	2.00	3.77	0.00	2.31	0.93	2.49	4.29	0.21	2.43	0.91	2.51	4.30	0.23
CG0	3.30	1.62	3.63	6.88	0.23	1.63	1.38	1.45	5.20	0.00	0.92	0.85	0.82	3.36	0.00	2.18	0.93	2.22	4.48	0.22
CGC0	3.23	1.23	3.53	5.66	0.24	2.97	0.95	3.14	5.57	0.25	2.70	0.92	2.88	5.68	0.25	2.60	1.06	2.73	5.10	0.23
CL0	2.62	0.80	2.64	4.66	0.24	1.33	1.11	1.26	4.62	0.00	1.34	1.06	1.44	3.72	0.00	2.01	0.85	2.06	4.68	0.21
EVO	2.17	0.73	2.18	3.88	0.29	1.93	0.52	1.99	3.60	0.40	2.18	0.58	2.23	3.64	0.40	2.09	0.55	2.09	3.74	0.41
GA0	2.28	0.98	2.51	3.98	0.21	2.15	0.78	2.36	4.02	0.23	2.20	0.84	2.21	4.08	0.22	2.45	0.97	2.55	4.40	0.24
GF0	2.13	0.94	2.33	4.46	0.00	0.80	0.89	0.48	4.78	0.00	1.16	1.00	1.22	4.39	0.00	2.18	0.87	2.25	3.95	0.22
LC0	2.85	0.85	3.01	4.85	0.48	2.82	0.57	2.90	3.98	0.49	2.78	0.68	2.88	4.61	0.49	2.26	0.83	2.22	5.41	0.41
LE0	3.29	1.31	3.40	6.45	0.22	1.41	1.12	1.32	3.87	0.00	2.03	1.10	2.10	5.28	0.00	2.31	1.06	2.36	4.59	0.22
MRO	2.99	1.30	3.06	6.24	0.21	1.98	0.84	2.14	3.69	0.00	2.20	0.68	2.32	3.89	0.24	1.94	0.76	2.01	4.06	0.21
PLO	1.75	0.69	1.86	3.39	0.20	1.87	0.64	2.01	3.32	0.22	1.98	0.52	2.06	3.19	0.23	2.31	0.90	2.52	4.61	0.22
RA0	2.47	1.05	2.76	4.60	0.24	2.49	1.30	2.73	4.86	0.00	1.47	1.04	1.30	4.16	0.00	2.11	1.10	1.94	5.37	0.20
TMO	2.62	0.64	2.64	5.04	0.69	1.44	1.06	1.41	4.11	0.00	2.24	1.51	2.15	6.47	0.00	2.72	0.84	2.76	6.57	0.21
UI0	2.51	1.63	2.72	6.18	0.00	1.78	1.23	1.97	4.44	0.00	2.79	0.95	2.75	5.86	0.21	2.66	1.13	2.87	4.90	0.21

XXV. Spessore della cartilagine femorale mediale in millimetri: media, deviazione standard, mediana, massimo e minimo di ciascuna regione, per ogni paziente.

codice paziente	LATERALE																			
	posteriore					centrale					anteriore					troclea				
	media	dev. Std	mediana	massimo	minimo	media	dev. Std	mediana	massimo	minimo	media	dev. Std	mediana	massimo	minimo	media	dev. Std	mediana	massimo	minimo
BA0	2.64	1.15	2.63	5.33	0.22	2.57	1.01	2.63	4.86	0.22	2.15	0.65	2.25	3.39	0.20	2.97	1.21	3.14	6.29	0.23
BC0	2.79	1.03	3.01	10.73	0.29	2.93	0.93	2.99	9.90	0.24	2.10	0.68	2.14	3.83	0.20	2.51	1.03	2.69	4.66	0.00
BCA0	1.62	0.61	1.69	3.10	0.24	2.22	0.78	2.33	4.10	0.25	2.33	0.74	2.38	4.12	0.25	2.21	0.80	2.36	4.12	0.24
BNO	2.47	1.02	2.70	4.82	0.23	2.50	0.99	2.64	5.37	0.21	2.17	0.68	2.38	3.61	0.22	2.55	0.96	2.76	4.65	0.21
B50	2.03	0.96	2.10	4.33	0.22	2.70	1.02	2.98	4.47	0.24	1.87	0.60	2.01	3.30	0.24	1.92	0.70	2.01	3.82	0.21
B5E0	3.01	1.06	3.18	5.20	0.23	3.57	1.03	3.66	5.73	0.37	2.86	0.85	2.99	5.05	0.50	2.63	0.92	2.76	4.57	0.41
CC0	1.98	0.99	1.95	5.60	0.24	3.40	0.77	3.29	6.80	1.28	3.06	0.70	3.12	4.94	0.24	3.08	1.03	3.35	5.08	0.24
CE0	2.46	1.11	2.62	4.81	0.22	3.08	0.92	3.31	4.95	0.23	2.48	0.80	2.59	4.30	0.21	2.60	0.90	2.76	4.95	0.25
CG0	2.61	1.07	2.91	4.53	0.23	2.89	0.83	3.06	4.46	0.23	2.68	0.91	2.88	4.23	0.22	1.94	1.00	1.75	4.29	0.23
CGC0	2.59	1.21	2.59	5.23	0.22	2.83	0.90	2.89	4.88	0.22	2.81	0.86	2.90	4.69	0.25	2.73	0.96	3.00	5.07	0.24
CL0	2.56	0.75	2.63	4.48	0.24	2.67	0.83	2.79	4.45	0.25	2.63	0.67	2.73	4.12	0.25	2.32	0.73	2.36	4.82	0.24
EVO	2.53	0.92	2.64	4.21	0.29	2.60	0.62	2.62	3.83	0.59	2.29	0.68	2.14	4.43	0.40	2.53	0.90	2.52	6.59	0.40
GA0	2.40	0.89	2.61	4.08	0.22	2.07	0.61	2.16	3.34	0.23	2.04	0.73	2.06	4.67	0.23	2.22	0.81	2.25	4.87	0.20
GF0	1.97	0.66	2.09	3.32	0.22	2.00	0.60	2.10	3.19	0.22	1.94	0.79	2.01	4.46	0.24	2.17	0.91	2.23	4.07	0.20
LC0	2.28	0.70	2.37	4.14	0.40	2.62	0.60	2.76	3.72	0.41	2.46	0.41	2.52	3.51	0.87	2.47	0.61	2.45	4.74	0.41
LE0	2.05	0.85	2.15	4.04	0.24	1.96	0.55	2.06	3.17	0.23	2.45	0.69	2.50	4.06	0.24	2.45	0.94	2.62	4.66	0.23
MRO	1.89	0.79	2.10	3.46	0.23	2.21	0.71	2.36	4.24	0.21	2.18	0.73	2.19	4.89	0.24	2.25	0.92	2.36	8.39	0.24
PLO	1.90	0.90	2.01	3.82	0.20	2.31	0.82	2.36	3.77	0.23	2.18	0.70	2.25	3.75	0.23	2.18	0.80	2.31	4.38	0.23
RA0	1.72	0.75	1.75	3.53	0.22	2.19	0.76	2.25	4.14	0.21	1.51	0.55	1.65	2.91	0.23	2.01	0.99	1.86	5.30	0.20
TMO	2.59	0.98	2.50	5.20	0.23	2.63	0.56	2.60	4.34	0.62	2.21	0.52	2.21	3.69	0.21	2.80	0.89	2.78	5.12	0.29
UI0	3.11	1.11	3.45	5.15	0.24	3.12	0.76	3.32	4.97	0.29	2.53	0.83	2.54	4.57	0.22	2.70	0.98	2.79	5.64	0.22

XXVI. Spessore della cartilagine femorale laterale in millimetri: media, deviazione standard, mediana, massimo e minimo di ciascuna regione, per ogni paziente.

codice paziente	MEDIALE														
	posteriore					centrale					anteriore				
	media	dev. Std	mediana	massimo	minimo	media	dev. Std	mediana	massimo	minimo	media	dev. Std	mediana	massimo	minimo
BA0	1.82	0.86	1.83	3.86	0.24	2.92	0.99	3.10	4.63	0.25	2.36	1.04	2.47	4.59	0.23
BC0	2.09	0.70	2.25	3.30	0.25	2.44	0.73	2.47	4.21	0.39	1.95	0.66	2.06	3.54	0.25
BCA0	1.41	0.70	1.28	3.65	0.25	1.55	0.82	1.48	3.96	0.24	1.13	0.41	1.19	2.42	0.24
BNO	1.51	0.64	1.65	2.78	0.24	1.85	0.64	2.02	2.97	0.25	1.57	0.68	1.65	2.99	0.25
BS0	1.01	0.49	0.91	2.34	0.21	1.83	0.62	1.85	3.12	0.24	1.05	0.52	1.00	2.06	0.22
BSE0	1.90	0.56	2.01	3.11	0.41	2.37	0.78	2.51	3.76	0.41	1.75	0.57	1.70	3.19	0.41
CC0	1.88	0.68	2.04	3.36	0.25	2.24	0.97	2.44	4.41	0.24	1.70	0.71	1.76	3.46	0.21
CE0	2.10	0.99	2.15	4.95	0.21	2.66	1.40	2.72	5.42	0.21	2.19	1.11	2.16	4.69	0.25
CG0	1.74	0.79	1.82	3.09	0.24	2.33	0.95	2.49	4.12	0.25	1.96	0.87	2.06	3.71	0.22
CGC0	2.14	1.03	2.14	4.13	0.25	2.71	1.04	2.69	4.86	0.25	1.84	0.77	2.06	3.24	0.25
CLO	1.53	0.85	1.47	3.33	0.24	2.17	0.88	2.33	3.98	0.28	1.50	0.65	1.63	2.63	0.25
EVO	1.54	0.58	1.65	2.65	0.25	1.62	0.56	1.65	2.73	0.25	0.63	0.20	0.65	0.99	0.25
GA0	1.91	0.70	2.06	3.68	0.24	2.82	0.97	2.88	4.65	0.25	2.41	0.94	2.48	4.36	0.24
GF0	1.84	0.79	2.03	3.42	0.25	2.07	0.79	2.14	3.32	0.29	1.13	0.47	1.20	1.95	0.25
LC0	1.36	0.61	1.47	2.77	0.24	1.37	0.61	1.45	2.95	0.22	1.16	0.54	1.24	2.36	0.23
LE0	1.88	0.86	2.06	3.82	0.22	1.52	0.80	1.41	4.10	0.24	1.71	0.79	1.69	3.77	0.24
MRO	2.25	0.79	2.36	3.87	0.29	1.96	0.85	2.06	3.75	0.00	2.01	0.68	2.07	3.40	0.24
PL0	1.18	0.40	1.24	2.15	0.24	1.93	0.79	1.84	3.71	0.24	1.34	0.50	1.30	2.37	0.24
RA0	1.72	0.72	1.70	3.85	0.24	1.91	1.01	1.67	4.26	0.25	1.62	0.83	1.53	3.88	0.22
TMO	1.85	0.75	1.95	3.06	0.29	2.04	0.59	2.20	3.10	0.43	1.42	0.65	1.33	2.90	0.29
UI0	2.64	1.32	2.73	5.84	0.24	2.89	1.19	3.11	5.05	0.24	2.52	1.15	2.63	4.87	0.25

XXVII. *Spessore della cartilagine tibiale mediale in millimetri: media, deviazione standard, mediana, massimo e minimo di ciascuna regione, per ogni paziente.*

codice paziente	LATERALE														
	posteriore					centrale					anteriore				
	media	dev. Std	mediana	massimo	minimo	media	dev. Std	mediana	massimo	minimo	media	dev. Std	mediana	massimo	minimo
BA0	2.60	1.36	2.51	6.12	0.21	3.40	1.47	3.47	6.12	0.22	1.81	1.14	1.65	4.59	0.21
BC0	2.84	1.34	2.54	6.33	0.51	3.27	1.41	3.23	6.16	0.54	1.73	0.88	1.65	4.19	0.29
BCA0	2.01	0.95	2.02	4.22	0.24	1.81	0.79	1.70	3.32	0.24	1.40	0.70	1.30	3.06	0.25
BNO	2.09	0.83	2.15	3.93	0.24	1.96	0.83	2.14	3.35	0.24	1.44	0.71	1.49	2.80	0.25
BS0	2.24	0.94	2.40	4.19	0.22	2.30	0.88	2.47	4.36	0.21	1.64	0.69	1.65	2.88	0.25
BSE0	3.10	0.96	2.88	6.18	0.74	2.83	0.80	2.88	5.23	0.65	2.02	0.63	2.08	3.30	0.58
CC0	2.01	0.83	2.06	3.68	0.21	2.45	0.72	2.62	3.76	0.25	1.80	0.72	2.06	2.94	0.25
CE0	2.59	1.03	2.88	5.03	0.22	2.79	1.06	2.88	4.97	0.25	1.74	0.96	1.66	4.08	0.25
CG0	2.82	1.58	2.75	5.88	0.23	3.18	1.38	3.30	5.57	0.21	1.80	0.99	1.70	4.04	0.25
CGC0	2.69	1.32	2.76	6.56	0.24	2.62	0.97	2.50	5.23	0.24	1.49	0.67	1.65	3.09	0.24
CLO	1.92	0.80	2.06	3.49	0.24	1.99	0.72	2.20	3.31	0.24	1.32	0.58	1.27	2.49	0.25
EVO	1.58	0.73	1.65	3.64	0.00	1.51	0.59	1.59	3.01	0.24	0.97	0.40	0.91	1.99	0.25
GA0	2.10	0.98	2.19	4.06	0.24	2.21	1.00	2.08	4.16	0.25	1.01	0.52	0.87	2.42	0.25
GF0	2.05	0.93	2.06	4.29	0.24	2.13	0.81	2.06	3.88	0.25	1.40	0.69	1.28	3.42	0.25
LC0	2.02	0.89	2.06	3.90	0.23	1.67	0.76	1.65	3.32	0.23	0.97	0.44	0.87	1.95	0.21
LE0	2.03	0.98	2.08	3.80	0.21	2.12	0.88	2.22	3.99	0.26	1.46	0.87	1.24	3.70	0.25
MRO	2.27	1.05	2.20	4.95	0.21	1.82	0.78	1.79	3.83	0.25	1.05	0.47	0.97	2.08	0.25
PL0	2.16	0.90	2.22	4.21	0.24	2.09	0.82	2.10	3.61	0.24	1.18	0.67	1.08	2.50	0.25
RA0	2.52	1.29	2.46	6.00	0.22	2.39	0.99	2.51	4.22	0.25	1.06	0.52	1.00	2.25	0.25
TMO	1.59	0.48	1.65	3.06	0.29	1.70	0.57	1.65	2.88	0.53	1.60	0.68	1.51	2.97	0.29
UI0	2.68	0.84	2.78	4.99	0.42	2.70	0.87	2.76	4.96	0.57	1.93	0.70	2.02	3.35	0.41

XXVIII. *Spessore della cartilagine tibiale laterale in millimetri: media, deviazione standard, mediana, massimo e minimo di ciascuna regione, per ogni paziente.*

codice paziente	MEDIALE										LATERALE									
	inferiore					superiore					inferiore					superiore				
	media	dev. Std	minimo	massimo	minimo	media	dev. Std	minimo	massimo	minimo	media	dev. Std	minimo	massimo	minimo	media	dev. Std	minimo	massimo	minimo
BAD	3.04	1.57	3.30	5.85	0.21	3.19	1.61	3.16	6.18	0.23	3.38	1.70	3.71	6.59	0.24	3.56	1.59	3.71	6.75	0.23
BCD	1.41	0.92	1.24	3.82	0.00	1.56	1.13	1.44	4.13	0.00	2.12	1.08	2.07	5.01	0.24	2.53	1.02	2.50	5.26	0.24
BCAO	1.21	0.74	1.00	3.35	0.24	1.61	0.53	1.68	2.77	0.23	1.77	0.66	1.86	3.40	0.25	1.96	0.66	2.06	3.32	0.25
BN0	1.81	0.96	1.75	4.29	0.24	2.39	1.03	2.35	5.17	0.22	2.09	0.93	2.20	3.94	0.24	2.50	0.95	2.67	4.06	0.25
B50	2.37	1.04	2.48	4.88	0.24	1.97	0.94	1.96	4.82	0.22	2.41	1.12	2.61	4.59	0.25	2.09	0.83	2.12	4.02	0.20
B5EO	2.80	1.00	2.64	5.71	0.63	3.74	1.21	3.71	6.80	0.59	2.38	0.86	2.47	4.67	0.44	3.37	0.85	3.35	5.25	0.48
CC0	2.30	0.93	2.33	4.44	0.20	2.05	1.01	2.06	4.61	0.24	2.32	0.93	2.32	4.46	0.21	2.12	0.81	2.14	3.90	0.25
CE0	2.75	1.12	2.90	4.49	0.24	2.64	1.06	2.87	4.96	0.24	2.97	1.52	3.18	5.48	0.22	3.20	1.26	3.32	5.49	0.23
CG0	2.78	1.37	2.76	5.73	0.22	3.40	1.43	3.52	6.08	0.25	2.90	1.40	2.94	5.51	0.23	3.59	1.40	4.01	6.22	0.25
CGCO	3.01	1.39	3.13	5.61	0.25	3.13	1.26	3.17	5.61	0.29	3.00	1.41	3.04	6.01	0.27	2.87	1.11	2.88	5.90	0.25
CL0	2.55	1.09	2.62	4.62	0.24	3.32	1.26	3.71	5.74	0.24	2.20	1.03	2.14	4.64	0.25	3.00	1.16	3.30	5.51	0.24
EVO	1.84	0.81	1.94	3.52	0.22	2.06	0.67	2.16	3.57	0.24	1.48	0.62	1.49	2.69	0.25	1.85	0.59	1.94	3.18	0.25
GAD	2.54	1.33	2.66	5.41	0.24	3.37	1.37	3.71	5.58	0.23	3.02	1.60	3.23	6.89	0.24	3.90	1.65	4.21	7.19	0.24
GFO	1.48	0.75	1.36	3.78	0.24	2.18	0.84	2.25	4.19	0.24	1.68	0.67	1.75	3.49	0.23	2.35	0.83	2.47	4.17	0.22
LC0	1.70	0.74	1.68	3.97	0.29	2.03	0.70	2.01	4.29	0.29	1.90	0.95	1.70	4.02	0.36	2.46	0.77	2.52	4.19	0.42
LE0	1.79	0.91	1.75	3.70	0.24	2.48	0.94	2.62	4.68	0.22	2.23	1.08	2.21	4.09	0.24	2.25	0.92	2.47	4.01	0.24
MRO	2.97	1.70	3.00	6.96	0.24	3.63	1.60	3.78	7.50	0.22	2.15	1.01	2.21	4.30	0.24	2.96	1.16	3.23	5.36	0.21
PL0	1.96	0.80	2.14	3.63	0.25	2.44	1.04	2.54	4.50	0.22	2.41	1.11	2.54	4.74	0.25	2.67	1.21	2.77	4.88	0.25
RA0	3.48	1.56	3.82	6.32	0.22	4.25	2.00	4.10	8.49	0.24	2.84	1.32	3.00	6.57	0.24	3.63	1.71	3.60	8.16	0.24
TMO	2.47	0.69	2.64	3.90	0.40	2.59	0.78	2.64	4.55	0.29	2.56	0.81	2.75	3.91	0.37	3.07	0.85	3.32	4.57	0.29
U0	3.37	1.24	3.66	5.63	0.70	3.64	1.18	3.72	6.08	0.48	2.96	1.09	2.91	5.10	0.63	3.17	0.94	3.12	5.36	0.74

XXIX. Spessore della cartilagine patellare in millimetri: media, deviazione standard, mediana, massimo e minimo di ciascuna regione, per ogni paziente.

2. T2

CODICE	PRE/POST	MEDIALE																							
		posteriore						centrale						anteriore						trocea					
		N° VOI	mean	median	min	max	std dev	N° VOI	mean	median	min	max	std dev	N° VOI	mean	median	min	max	std dev	N° VOI	mean	median	min	max	std dev
BAD	pre	3410	43	53	22	95	12	4466	50	50	26	100	15	4066	51	54	24	100	15	4264	46	42	20	100	12
BCD	pre	5242	42	51	20	95	10	5135	46	44	20	99	14	2812	45	46	20	100	16	3294	46	49	21	100	13
BCAO	pre	3151	42	40	21	93	9	3037	51	42	19	100	14	3650	47	52	20	100	17	3522	47	46	19	96	13
BN0	pre	5908	53	48	23	100	16	1654	56	53	24	100	16	3359	53	81	22	100	16	2993	48	57	19	100	13
B50	pre	3302	45	47	24	85	9	3006	45	65	19	93	12	2695	42	49	17	100	13	2695	42	49	17	100	13
B5EO	pre	6021	48	59	23	100	11	7216	53	65	22	100	17	4276	54	60	23	100	16	5051	52	59	21	100	13
CC0	pre	2603	51	49	27	98	11	2392	44	55	24	100	12	3780	51	55	23	100	18	5099	56	57	16	100	18
CE0	pre	5995	50	60	31	95	9	3149	49	48	23	100	15	3243	52	92	25	100	18	2576	54	50	24	100	13
CG0	pre	6064	51	57	24	100	14	2434	52	48	26	100	11	927	46	46	30	100	11	4116	50	56	24	100	14
CGCO	pre	5705	57	58	33	100	15	4034	57	89	25	100	17	3567	54	52	22	100	14	4238	55	57	24	100	14
CL0	pre	4826	45	50	25	84	7	1948	43	46	22	96	8	2570	43	51	20	95	10	4704	52	56	20	99	12
EVO	pre	2166	48	68	23	97	11	1833	43	79	24	86	10	1569	46	46	19	98	11	2155	47	40	22	86	9
GAD	pre	2805	42	45	23	94	8	3622	46	48	23	97	11	3163	44	47	23	98	12	3109	44	47	21	85	10
GFO	pre	4483	49	47	27	97	9	392	52	65	36	72	8	946	53	54	25	99	14	3289	50	50	23	100	12
LC0	pre	4742	59	60	39	100	18	3863	56	64	34	100	16	3424	56	59	28	100	16	2568	57	62	22	100	15
LE0	pre	5709	47	45	20	100	16	1559	53	72	28	100	17	3062	50	42	22	100	16	2405	50	51	21	100	13
MRO	pre	5912	55	53	26	100	16	2078	55	52	26	100	20	2978	56	55	23	100	17	2807	50	46	20	100	13
PL0	pre	1874	41	40	23	74	7	2452	45	46	23	99	10	1974	46	54	23	100	14	2758	44	45	17	100	12
RA0	pre	3204	42	60	23	85	7	4120	45	49	24	100	10	2368	44	51	22	94	10	3884	46	43	20	84	9
TMO	pre	4750	48	50	23	96	10	2073	43	50	25	99	10	2765	44	52	21	100	11	4025	48	47	21	99	11
U0	pre	5946	52	52	33	100	15	3863	50	52	22	100	18	4282	49	61	22	99	12	3882	55	55	26	99	10

XXX. T2 mapping cartilagine femorale mediale: valori estratti con numero di VOXEL, valor medio, mediana, minimo, massimo e deviazione standard su ciascuna regione per ogni paziente.

CODICE	PRE/POST	LATERALE																								
		posteriore						centrale						anteriore						trocea						
		N° VOI	mean	median	min	max	std dev	N° VOI	mean	median	min	max	std dev	N° VOI	mean	median	min	max	std dev	N° VOI	mean	median	min	max	std dev	
BAD	pre	3310	46	52	22	100	17	4140	55	46	21	100	21	2322	51	48	18	100	24	9174	47	42	19	100	15	
BCD	pre	3169	39	41	20	80	8	4588	45	48	20	92	9	2466	44	42	20	100	14	5446	49	49	22	100	12	
BCAO	pre	935	52	51	32	100	13	2132	52	57	26	100	15	2072	49	38	21	100	17	5131	47	51	18	100	17	
BN0	pre	3211	45	48	26	100	12	3451	50	56	20	100	16	2545	47	48	21	100	18	3211	45	45	26	100	12	
B50	pre	1953	45	44	26	99	11	2844	47	46	21	100	14	3875	41	52	19	100	13	4555	42	44	21	98	8	
B5EO	pre	3785	46	49	20	89	9	8128	51	53	18	100	13	4234	47	44	20	100	18	4020	49	51	20	100	13	
CC0	pre	1749	51	46	19	100	16	5221	46	51	20	100	13	3430	45	40	18	100	16	6766	48	48	20	100	13	
CE0	pre	2678	56	65	29	100	16	4707	49	58	21	100	12	3584	46	45	19	100	16	10153	49	49	21	100	14	
CG0	pre	3422	45	50	21	96	9	3575	51	54	23	99	10	3146	44	43	21	100	14	4638	50	55	21	100	16	
CGCO	pre	3420	47	61	27	100	12	4287	50	52	22	100	16	3895	47	45	20	100	19	7114	52	56	23	100	14	
CL0	pre	3108	42	44	21	99	10	4040	47	44	20	100	13	4407	40	38	18	100	14	8453	41	50	19	100	11	
EVO	pre	1825	47	55	26	99	11	2800	46	51	20	100	12	1597	47	62	22	45	99	12	4947	45	45	21	100	10
GAD	pre	2641	37	45	22	69	6	3292	41	51	23	80	9	2632	43	44	20	100	14	8169	44	55	17	96	11	
GFO	pre	2553	51	51	27	100	14	2654	49	76	23	96	12	2163	45	87	21	100	13	5137	52	52	23	100	13	
LC0	pre	2595	56	59	27	100	19	2775	55	47	21	100	20	2657	50	54	20	100	18	5846	47	51	21	100	14	
LE0	pre	1719	54	51	27	100	17	1491	56	49	25	100	19	1861	54	55	23	100	20	3485	60	59	25</			

		MEDIALE																	
		posteriore					centrale					anteriore							
CODICE	PRE/POST	N° VOI	mean	median	min	max	std dev	N° VOI	mean	median	min	max	std dev	N° VOI	mean	median	min	max	std dev
BAO	pre	633	36	42	23	63	8	2411	42	39	21	98	14	1862	49	43	22	100	17
BCO	pre	1182	41	42	23	76	9	1952	39	42	21	98	13	1123	39	42	22	98	11
BCAO	pre	388	49	48	20	100	17	1006	46	41	23	98	15	431	46	66	21	100	15
BNO	pre	207	40	40	26	68	7	935	35	35	23	89	8	502	35	35	24	54	6
B50	pre	132	34	36	20	52	7	912	36	39	18	98	16	176	47	44	21	98	18
B5E0	pre	471	50	55	27	91	9	1770	50	51	24	100	15	779	55	58	27	100	16
CCO	pre	1454	47	58	25	73	9	1544	46	42	22	100	16	931	50	44	21	100	14
CEO	pre	2863	46	45	23	100	14	2030	50	50	22	100	20	698	42	67	22	100	18
CGO	pre	454	53	56	26	99	16	1188	45	70	24	100	15	768	51	63	28	100	15
CGCO	pre	622	55	60	34	89	8	2693	51	81	25	100	16	587	55	64	28	100	14
CLO	pre	249	40	44	22	79	12	908	34	35	21	83	11	321	42	55	25	68	9
EVO	pre	180	48	45	28	81	12	830	49	57	23	100	18	11	64	67	43	75	11
GAO	pre	1009	48	52	26	95	8	2376	45	46	25	96	11	2036	46	45	24	98	12
GFO	pre	410	54	55	24	100	18	550	53	60	25	100	18	20	77	86	60	99	12
LCO	pre	202	53	67	38	91	10	473	58	46	32	100	18	224	62	59	29	98	15
LEO	pre	1015	40	48	19	99	12	837	48	49	24	96	14	836	50	55	20	100	15
MRO	pre	1193	46	55	25	100	14	1644	53	49	27	100	16	1171	50	50	27	99	11
PLD	pre	302	38	38	21	56	7	1084	34	37	20	60	9	433	40	39	20	83	13
RAO	pre	819	40	40	27	76	7	1468	42	49	23	96	11	1484	44	79	25	100	13
TMO	pre	317	46	63	25	70	11	783	44	46	23	70	8	450	49	55	22	96	13
UIO	pre	2143	48	53	26	100	13	1940	47	55	26	91	10	1493	48	49	26	95	9

XXXII. T2 mapping cartilagine tibiale mediale: valori estratti con numero di VOXEL, valor medio, mediana, minimo, massimo e deviazione standard su ciascuna regione per ogni paziente.

		LATERALE																	
		posteriore					centrale					anteriore							
CODICE	PRE/POST	N° VOI	mean	median	min	max	std dev	N° VOI	mean	median	min	max	std dev	N° VOI	mean	median	min	max	std dev
BAO	pre	2276	38	48	20	65	10	2609	37	38	19	98	9	575	37	35	23	61	9
BCO	pre	2182	38	37	20	93	12	2033	38	36	21	79	9	358	43	44	22	68	8
BCAO	pre	1576	41	47	18	94	11	690	46	29	22	94	14	148	41	30	20	90	14
BNO	pre	1943	39	36	19	96	10	1117	40	40	20	73	10	237	36	36	20	61	9
B50	pre	1126	36	37	18	68	9	1690	38	39	17	98	13	363	39	52	22	84	9
B5E0	pre	3721	48	57	25	100	12	1801	43	43	23	81	10	204	38	40	22	66	11
CCO	pre	2158	38	45	18	100	13	1801	41	41	19	97	14	656	46	44	23	92	11
CEO	pre	2898	45	49	23	100	15	1949	41	41	21	80	10	442	47	47	24	98	11
CGO	pre	2023	43	47	23	81	8	1391	45	41	22	100	12	308	48	60	26	68	8
CGCO	pre	3011	41	55	21	94	13	3231	44	48	22	99	10	395	52	44	29	78	10
CLD	pre	990	36	42	23	54	6	986	37	37	22	63	6	245	41	48	28	60	6
EVO	pre	896	42	33	20	97	13	498	40	47	24	61	8	5	41	41	38	46	3
GAO	pre	2129	40	42	19	87	10	1166	39	68	21	97	12	155	40	39	24	70	8
GFO	pre	2200	45	54	22	100	13	1211	44	44	24	100	12	518	47	42	24	100	12
LCO	pre	1357	39	44	22	87	10	609	48	46	23	100	14	64	42	39	27	63	10
LEO	pre	1140	39	47	21	98	11	735	39	47	23	98	10	145	43	45	25	59	7
MRO	pre	2074	34	44	18	100	10	826	37	48	19	99	14	56	39	40	24	89	14
PLD	pre	1689	40	56	20	84	11	1092	37	48	19	82	8	110	35	34	24	70	8
RAO	pre	2365	32	38	16	70	8	1354	36	39	21	68	9	97	42	44	31	53	5
TMO	pre	1080	41	48	19	75	10	645	44	46	23	85	12	456	39	50	20	99	13
UIO	pre	2899	48	51	24	83	12	1578	47	62	24	100	15	829	60	59	29	100	14

XXXIII. T2 mapping cartilagine tibiale laterale: valori estratti con numero di VOXEL, valor medio, mediana, minimo, massimo e deviazione standard su ciascuna regione per ogni paziente.

		MEDIALE										LATERALE													
		inferiore					superiore					inferiore					superiore								
CODICE	PRE/POST	N° VOI	mean	median	min	max	std dev	N° VOI	mean	median	min	max	std dev	N° VOI	mean	median	min	max	std dev	N° VOI	mean	median	min	max	std dev
BAO	pre	1815	46	45	26	89	11	2936	46	41	21	97	12	2024	42	53	18	100	11	3312	38	41	18	99	10
BCO	pre	752	50	49	29	100	12	654	52	48	26	94	12	966	46	50	24	100	11	1888	52	53	24	100	15
BCAO	pre	262	45	46	29	69	7	748	45	50	25	98	11	787	40	42	23	89	9	1635	40	41	18	94	11
BNO	pre	602	40	48	23	77	8	1611	39	39	12	96	9	1197	38	42	20	83	9	2180	39	40	18	96	11
B50	pre	1141	38	33	22	85	9	1265	41	42	23	83	8	1210	37	43	21	61	8	1732	36	33	19	73	8
B5E0	pre	566	51	51	30	97	11	3019	51	52	24	100	15	1508	43	42	22	88	11	3558	45	44	18	100	14
CCO	pre	1060	38	67	30	100	15	1053	39	61	25	100	14	1826	44	69	22	100	16	1581	44	81	20	100	17
CEO	pre	1414	47	51	28	100	12	1536	52	54	26	100	17	1914	46	53	22	100	17	2511	48	45	21	100	16
CGO	pre	1098	51	64	26	82	9	2477	55	67	26	100	13	1505	46	44	28	97	10	2137	53	63	25	100	15
CGCO	pre	1957	44	53	26	73	9	2252	46	44	25	86	10	2352	46	48	24	100	11	2486	43	34	20	100	12
CLD	pre	1119	47	53	24	78	9	3082	49	50	26	93	11	1129	42	42	24	78	8	2938	44	46	26	86	9
EVO	pre	495	50	63	31	99	11	974	51	51	19	100	11	432	41	41	24	61	7	1132	44	42	21	77	8
GAO	pre	977	42	47	23	75	8	1613	40	46	24	74	8	2687	42	56	21	99	10	3722	40	42	19	99	11
GFO	pre	729	54	51	30	100	15	1436	52	54	30	98	12	1125	52	53	24	99	15	1727	50	58	25	100	13
LCO	pre	418	52	49	34	96	11	1220	56	51	37	100	12	874	39	44	25	86	8	2005	43	42	21	96	9
LEO	pre	563	45	44	24	98	13	1507	47	56	22	98	13	972	48	45	25	100	15	962	55	79	27	100	16
MRO	pre	1859	46	44	25	99	14	2637	49	67	21	100	17	1049	38	39	23	93	10	3061	41	39	21	100	11
PLD	pre	538	38	44	25	83	8	1483	42	44	22	99	10	1412	41	42	19	85	10	1776	45	44	15	81	10
RAO	pre	2125	47	45	28	84	9	5085	50	55	21	94	11	1503	46	60	23	83	11	2588	47	60	17	94	13
TMO	pre	915	48	50	28	98	10	1625	46	44	24	100	11	1187	48	63	23	98	12	2055	44	50	19	100	13
UIO	pre	1318	45	38	28	90	9	2127	48	50	28	92	10	1836	48	49	27	92	10	2934	47	52	24	96	11

XXXIV. T2 mapping cartilagine patellare: valori estratti con numero di VOXEL, valor medio, mediana, minimo, massimo e deviazione standard su ciascuna regione per ogni paziente.

Indice delle figure

1. CAD dell'articolazione del ginocchio: vista posteriore, laterale, anteriore	8
2. Fattori di rischio dell'osteoartrosi.....	11
3. Gradi di OA della scala di KL. L'immagine e la relativa descrizione sono tratte dall'articolo di Hayashi et al. ¹⁰	13
4. Segmentazione prima (verde) e dopo (ciano) lo shrinkage su Geomagic, femore piano frontale, CBCT.....	29
5. Segmentazione automatica da 3D Slicer dall'MRI DP Cube Sagittale	31
6. Surowiec et al., rappresentazione landmark individuati per il femore. Immagine tratta dall'articolo.....	34
7. Wright et al., descrizione e collocazione dei landmark. Immagine tratta dall'articolo 35	
8. Du et al.; metodo di suddivisione dell'osso	36
9. Suddivisione del femore: primo approccio	37
10. Suddivisione del femore: secondo approccio	39
11. Suddivisione definitiva del femore: epicondili sullo slicer di CBCT	40
12. Suddivisione definitiva del femore: definizione degli angoli sullo slicer di CBCT. In verde sono rappresentati i landmark ed in nero i settori che si creano rispetto al punto centrale: la proiezione dell'epicondilo del compartimento in esame. Il primo settore a destra è quello individuato dal condilo posteriore e da MP2.	41
13. Suddivisione definitiva del femore: piani individuati	43
14. Surowiec et al., landmark e suddivisione della tibia prossimale in regioni. Immagine tratta dall'articolo	44
15. Cobb et al., individuazione dei centri dei piatti e della tuberosità. Immagine tratta dall'articolo.....	45
16. CBCT, piano trasversale. Arto non allineato alla direzione antero-posteriore indicata dall'asse rosso.	46
17. Suddivisione definitiva della tibia: definizione SR e asse medio-laterale allineato con l'asse x(red) nell'immagine.	47
18. Suddivisione definitiva della tibia: slicer per il compartimento laterale.	47
19. Suddivisione definitiva della tibia: piani ottenuti.....	48
20. Ries et al.; marker collocati.....	49
21. Suddivisione definitiva della patella: a sinistra viene riportata la vista frontale; a destra la faccetta articolare patellare.....	50
22. Sottrazione booleana tra il femore (in verde) e la relativa cartilagine (arancione). La cartilagine prima (a sinistra) e dopo (a destra) la sottrazione booleana.	53
23. Fase di remeshing: zoom sulla nuova mesh triangolare della patella interna ..	54
24. Risultati riportati nella letteratura analizzata per lo spessore della cartilagine di femore, tibia e patella per i soggetti sani (a sinistra) e per i patologici (a destra) con un KL superiore o uguale a 3. I valori sono calcolati come media degli spessori medi nelle regioni indicate espressi in millimetri, a lato è riportata la deviazione standard.....	58
25. Metodologia applicata per separare le superfici su MeshLab per il femore.....	59
26. Distribuzione di frequenza dello spessore: pattern originale del femore in esame 60	
27. Distribuzione di frequenza dello spessore: pattern di riferimento con soglia 0.2mm 60	

28.	Distribuzione di frequenza dello spessore: con smoothing.....	61
29.	Pattern di spessore della regione senza smoothing (sopra) e con smoothing in due step (sotto).....	62
30.	Distribuzione di frequenza dello spessore: rimozione dei bordi	62
31.	Valori del T2 mapping: grafico tratto dall'articolo di Surowiec et al. ⁴⁰ rappresentante la media delle mediane dei T2.....	72
32.	Radiografia A-P, definizione della direzione della tibia prossimale tramite i punti C e D, individuazione della larghezza tibiale dal punto B coincidente con D al punto A, ottenuto per intersezione della direzione tibiale con il punto più mediale della tibia.	73
33.	CPL mediale e laterale, rispettivamente la distanza viola e ciano definiti dalla Rosemberg ed espressi in millimetri.	74
34.	Distribuzione della media degli spessori nella cartilagine femorale. Si rappresentano con i boxplot gli spessori in ciascuna regione nel compartimento mediale (in rosso) e laterale (in blu). Il marker a forma di stella segnala una differenza statisticamente significativa tra una zona e la corrispettiva nell'altro compartimento; si riporta il p-value relativo.	84
35.	Distribuzione della media degli spessori nella cartilagine tibiale. Si rappresentano con i boxplot gli spessori in ciascuna regione nel compartimento mediale (in rosso) e laterale (in blu). Il marker a forma di stella segnala una differenza statisticamente significativa tra una zona e la corrispettiva nell'altro compartimento; si riporta il p-value relativo.	84
36.	Distribuzione della media degli spessori nella cartilagine patellare. Si rappresentano con i boxplot gli spessori in ciascuna regione nel compartimento mediale (in rosso) e laterale (in blu).	85
37.	Valor medio \pm deviazione standard delle misure degli spessori nella cartilagine femorale di ciascuna regione. Il compartimento mediale è rappresentato in rosso, il laterale in blu. Rappresentazione a supporto della letteratura.....	88
38.	Valor medio \pm deviazione standard delle misure degli spessori nella cartilagine tibiale di ciascuna regione. Il compartimento mediale è rappresentato in rosso, il laterale in blu. Rappresentazione a supporto della letteratura.....	88
39.	Valor medio \pm deviazione standard delle misure degli spessori nella cartilagine patellare di ciascuna regione. Il compartimento mediale è rappresentato in rosso, il laterale in blu. Rappresentazione a supporto della letteratura.....	89
40.	Risultati ottenuti per l'analisi del T2 mapping per ciascuna regione nella cartilagine femorale. Si rappresentano con i boxplot. In rosso viene riportato il compartimento mediale, in blu il laterale.	91
41.	Risultati ottenuti per l'analisi del T2 mapping per ciascuna regione nella cartilagine tibiale. Si rappresentano con i boxplot. In rosso viene riportato il compartimento mediale, in blu il laterale.	91
42.	Risultati ottenuti per l'analisi del T2 mapping per ciascuna regione nella cartilagine patellare. Si rappresentano con i boxplot. In rosso viene riportato il compartimento mediale, in blu il laterale.	92
43.	Media \pm deviazione standard dei valori di T2 medi in ciascuna regione della cartilagine del femore. In rosso viene riportato il compartimento mediale, in blu il laterale. Rappresentazione a supporto della letteratura.	95

44. Media \pm deviazione standard dei valori di T2 medi in ciascuna regione della cartilagine della tibia. In rosso viene riportato il compartimento mediale, in blu il laterale. Rappresentazione a supporto della letteratura.....	95
45. Media \pm deviazione standard dei valori di T2 medi in ciascuna regione della cartilagine della patella. In rosso viene riportato il compartimento mediale, in blu il laterale. Rappresentazione a supporto della letteratura.....	96

Indice delle tabelle

I. Coorte dei 21 pazienti analizzati. Viene indicato il codice del paziente con la codifica del laboratorio, si noti che non sono stati analizzati follow-up in quanto non ancora presenti. Viene indicata anche su che lato il soggetto presenta la patologia, il sesso, il BMI e l'età.	27
II. Surowiec et al., descrizione dei landmark individuati per il femore. Tabella estrapolata dall'articolo.....	34
III. Suddivisione definitiva del femore: landmark anatomici individuati con la sigla adottata e i punti anatomici corrispondenti.....	40
IV. Suddivisione definitiva del femore: angoli sui due slicer della CBCT.	42
V. Suddivisione definitiva del femore: piani individuati.....	42
VI. Suddivisione definitiva della tibia: punti e piani individuati.....	48
VII. Suddivisione definitiva della patella: landmark e piani.....	50
VIII. Variazione dello spessore e della deviazione standard nei tre processing confrontati.....	63
IX. Definizione dei termini per calcolare i parametri di integrità superficiale relativo e assoluto. Nella prima colonna viene riportata la dicitura adoperata nella formula, nella seconda la definizione, nella terza i termini corrispondenti dell'esempio.....	66
X. Valori medi riportati in letteratura del T2 mapping, in (ms), per i soggetti sani, ottenuti come media dei valori medi nelle regioni. Confronto tra articoli differenti per femore, tibia e patella.	69
XI. Valori riportati in letteratura del T2 mapping, in (ms), per i soggetti affetti da OA. Per il gruppo di Zhao si riporta la media delle medie dei T2, per Surowiec la mediana delle medie in ciascuna regione. Confronto tra articoli differenti per femore, tibia e patella.....	71
XII. Test statistici per confrontare coppie di dati: differenziazione parametrici e non parametrici.....	76
XIII. Test statistici per confrontare più gruppi di dati: differenziazione parametrici e non parametrici.....	76
XIV. Lesioni nella cartilagine femorale nei pazienti tramite l'espressione della superficie interessata, dell'area avente ancora uno spessore misurabile e del parametro ISC relativo.....	81
XV. ISC assoluto calcolato per la cartilagine femorale.	82
XVI. Lesioni nella cartilagine della tibia (sopra) e della patella (sotto) nei pazienti tramite l'espressione della superficie interessata, dell'area avente ancora uno spessore misurabile e dei parametri ISC relativo e ISC assoluto.....	82
XVII. Confronto tra lo spessore nel compartimento mediale e nel laterale per ciascuna zona delle cartilagini. Si riportano le regioni che risultano differenti dal test statistico	

non parametrico di Wilcoxon per dati appaiati con un α di 0.05. nella colonna a destra si riporta il relativo p-value.....	87
XXVIII. Media degli spessori medi dei compartimenti mediale e laterale e di tutta la cartilagine per poter effettuare un confronto con i dati riportati in letteratura	89
XIX. Confronto tra i valori di T2 nel compartimento mediale e nel laterale per ciascuna zona delle cartilagini. Si riportano le regioni che risultano differenti dal test statistico non parametrico di Wilcoxon per dati appaiati con un α di 0.05. nella colonna a destra si riporta il relativo p-value.....	94
XX. Valori di T2 femorali ottenuti nello studio di Edd et al. ¹⁵	97
XXI. Valori ottenuti tramite il software HTO-RPlus per il TFA, il KJLCA, la larghezza della tibia e i CPL mediale e laterale. Le misure sono state effettuate per ogni paziente, indicato dal codice nella prima colonna.....	98
XXII. Correlazioni rilevanti evidenziate tra lo spessore descritto tramite la media e le variabili calcolate.....	99
XXIII. Correlazioni rilevanti evidenziate tra i valori del T2 descritto tramite la media e le variabili calcolate.....	100
XXIV. Correlazioni rilevanti evidenziate tra i valori medi del T2 e dello spessore.....	100
XXV. Spessore della cartilagine femorale mediale in millimetri: media, deviazione standard, mediana, massimo e minimo di ciascuna regione, per ogni paziente.....	102
XXVI. Spessore della cartilagine femorale laterale in millimetri: media, deviazione standard, mediana, massimo e minimo di ciascuna regione, per ogni paziente.....	102
XXVII. Spessore della cartilagine tibiale mediale in millimetri: media, deviazione standard, mediana, massimo e minimo di ciascuna regione, per ogni paziente.....	103
XXVIII. Spessore della cartilagine tibiale laterale in millimetri: media, deviazione standard, mediana, massimo e minimo di ciascuna regione, per ogni paziente.....	103
XXIX. Spessore della cartilagine patellare in millimetri: media, deviazione standard, mediana, massimo e minimo di ciascuna regione, per ogni paziente.....	104
XXX. T2 mapping cartilagine femorale mediale: valori estratti con numero di VOXEL, valor medio, mediana, minimo, massimo e deviazione standard su ciascuna regione per ogni paziente.....	104
XXXI. T2 mapping cartilagine femorale laterale: valori estratti con numero di VOXEL, valor medio, mediana, minimo, massimo e deviazione standard su ciascuna regione per ogni paziente.....	104
XXXII. T2 mapping cartilagine tibiale mediale: valori estratti con numero di VOXEL, valor medio, mediana, minimo, massimo e deviazione standard su ciascuna regione per ogni paziente.....	105
XXXIII. T2 mapping cartilagine tibiale laterale: valori estratti con numero di VOXEL, valor medio, mediana, minimo, massimo e deviazione standard su ciascuna regione per ogni paziente.....	105
XXXIV. T2 mapping cartilagine patellare: valori estratti con numero di VOXEL, valor medio, mediana, minimo, massimo e deviazione standard su ciascuna regione per ogni paziente.....	105

Bibliografia

1. Standring S. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*.
2. Bentivoglio et al. *Anatomia Umana e Istologia*. II. Minerva Medica; 2010.
3. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the Prevalence of Arthritis and Other Rheumatic Conditions in the United States, Part II. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):26-35. doi:10.1002/art.23176
4. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *The Lancet*. 2019;393(10182):1745-1759. doi:10.1016/S0140-6736(19)30417-9
5. Egloff C, Hügler T, Valderrabano V. Biomechanics and pathomechanisms of osteoarthritis. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13583. doi:10.4414/smw.2012.13583
6. Pelletier JP, Raynaud JP, Berthiaume MJ, et al. Risk factors associated with the loss of cartilage volume on weight-bearing areas in knee osteoarthritis patients assessed by quantitative magnetic resonance imaging: a longitudinal study. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(4):R74. doi:10.1186/ar2272
7. Joo PY, Borjali A, Chen AF, Muratoglu OK, Varadarajan KM. Defining and predicting radiographic knee osteoarthritis progression: a systematic review of findings from the osteoarthritis initiative. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. Published online February 3, 2022. doi:10.1007/s00167-021-06768-5
8. Doré D, Quinn S, Ding C, Winzenberg T, Cicuttini F, Jones G. Subchondral bone and cartilage damage: A prospective study in older adults. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(7):1967-1973. doi:10.1002/art.27467
9. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological Assessment of Osteo-Arthrosis. Published online 1957.
10. Hayashi D, Roemer FW, Guermazi A. Imaging for osteoarthritis. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2016;59(3):161-169. doi:10.1016/j.rehab.2015.12.003
11. Li X, Benjamin Ma C, Link TM, Castillo DD. In vivo T1ρ and T2 mapping of articular cartilage in osteoarthritis of the knee using 3 T MRI.
12. Gaillard F. MRI sequences (overview) | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org. Radiopaedia. doi:10.53347/rID-37346
13. Hornak J. *The Basics of MRI*. Vol 8. Rochester Institute of Technology; 1996. Accessed October 27, 2022. <https://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/chap-8/chap-8-i.htm#8.7>

14. Monu UD, Jordan CD, Samuelson BL, Hargreaves BA, Gold GE, McWalter EJ. Cluster analysis of quantitative MRI T₂ and T_{1ρ} relaxation times of cartilage identifies differences between healthy and ACL-injured individuals at 3T. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2017;25(4):513-520. doi:10.1016/j.joca.2016.09.015
15. Edd SN, Omoumi P, Jolles BM, Favre J. Longitudinal Femoral Cartilage T₂ Relaxation Time and Thickness Changes with Fast Sequential Radiographic Progression of Medial Knee Osteoarthritis—Data from the Osteoarthritis Initiative (OAI). *J Clin Med*. 2021;10(6):1294. doi:10.3390/jcm10061294
16. Favre J, Babel H, Cavinato A, Blazek K, Jolles BM, Andriacchi TP. Analyzing Femorotibial Cartilage Thickness Using Anatomically Standardized Maps: Reproducibility and Reference Data. *JCM*. 2021;10(3):461. doi:10.3390/jcm10030461
17. Favre J, Erhart-Hledik JC, Blazek K, Fasel B, Gold GE, Andriacchi TP. Anatomically Standardized Maps Reveal Distinct Patterns of Cartilage Thickness With Increasing Severity of Medial Compartment Knee Osteoarthritis. *J Orthop Res*. 2017;35(11):2442-2451. doi:10.1002/jor.23548
18. Newton MD, Osborne J, Gawronski K, Baker KC, Maerz T. Articular cartilage surface roughness as an imaging-based morphological indicator of osteoarthritis: A preliminary investigation of osteoarthritis initiative subjects. *Journal of Orthopaedic Research*. 2017;35(12):2755-2764. doi:10.1002/jor.23588
19. Omoumi P, Babel H, Jolles BM, Favre J. Cartilage can be thicker in advanced osteoarthritic knees: a tridimensional quantitative analysis of cartilage thickness at posterior aspect of femoral condyles. *Br J Radiol*. 2018;91(1087):20170729. doi:10.1259/bjr.20170729
20. Stammberger. Determination of 3D cartilage thickness data from MR imaging: computational method and reproducibility in the living. Published online 1999.
21. Soellner ST, Goldmann A, Muelheims D, Welsch GH, Pachowsky ML. Intraoperative validation of quantitative T₂ mapping in patients with articular cartilage lesions of the knee. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2017;25(11):1841-1849. doi:10.1016/j.joca.2017.07.021
22. Surowiec RK, Lucas EP, Fitzcharles EK, et al. T₂ values of articular cartilage in clinically relevant subregions of the asymptomatic knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014;22(6):1404-1414. doi:10.1007/s00167-013-2779-2
23. Wright SJ, Boymans TAEJ, Grimm B, Miles AW, Kessler O. Strong correlation between the morphology of the proximal femur and the geometry of the distal femoral trochlea. Published online 2014. doi:10.1007/s00167-014-3343-4
24. Du Z, Chen S, Yan M, Yue B, Zeng Y, Wang Y. Do size, shape, and alignment parameters of the femoral condyle affect the trochlear groove tracking? A

- morphometric study based on 3D- computed tomography models in Chinese people. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2017;18(1):4. doi:10.1186/s12891-016-1374-3
25. Cobb JP, Dixon H, Dandachli W, Iranpour F. The anatomical tibial axis: reliable rotational orientation in knee replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2008;90(8):1032-1038. doi:10.1302/0301-620X.90B8.19905
 26. Wirth W, Eckstein F. A Technique for Regional Analysis of Femorotibial Cartilage Thickness Based on Quantitative Magnetic Resonance Imaging. *IEEE Trans Med Imaging*. 2008;27(6):737-744. doi:10.1109/TMI.2007.907323
 27. Ries AJ, Schwartz MH. A patella marker to improve hip and knee kinematics for models with functionally defined joint axes. *Gait & Posture*. 2021;87:43-48. doi:10.1016/j.gaitpost.2021.04.018
 28. Schaefer, Black, Scheuer. the lower limb. In: *Juvenile Osteology*. Vol 8. doi:10.1016/B978-0-12-374635-1.00008-4
 29. Buck RJ, Wyman BT, Graverand M, Hudelmaier M, Wirth W, Eckstein F. Osteoarthritis may not be a one-way-road of cartilage loss – comparison of spatial patterns of cartilage change between osteoarthritic and healthy knees. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2010;18(3):329-335. doi:10.1016/j.joca.2009.11.009
 30. Koo S, Gold GE, Andriacchi TP. Consideration in measuring cartilage thickness using MRI: factor influencing reproducibility and accuracy. Published online 2005. doi:10.1016/j.joca.2005.04.013
 31. Favre J, Scanlan SF, Erhart-Hledik JC, Blazek K, Andriacchi TP. Patterns of Femoral Cartilage Thickness are Different in Asymptomatic and Osteoarthritic Knees and Can be Used to Detect Disease-Related Differences Between Samples. *J Biomech Eng*. 2013;135(10):1010021-10100210. doi:10.1115/1.4024629
 32. Edd SN, Babel H, Kerkour N, Jolles BM, Omoumi P, Favre J. Comprehensive description of T2 value spatial variations in non-osteoarthritic femoral cartilage using three-dimensional registration of morphological and relaxometry data. *The Knee*. 2019;26(3):555-563. doi:10.1016/j.knee.2019.03.006
 33. Belyaev A, Ohtake Y. A comparison of mesh smoothing methods. *Israel-Korea Bi-National Conference on Geometric Modeling and Computer Graphics, Tel Aviv University, 83-87 (2003)*. Published online January 1, 2003.
 34. Oei. Quantitative Radiologic Imaging Techniques for Articular Cartilage Composition: Toward Early Diagnosis and Development of Disease-Modifying Therapeutics for Osteoarthritis. doi:10.1002/acr.22316
 35. Zhao H, Li H, Liang S, Wang X, Yang F. T2 mapping for knee cartilage degeneration in young patients with mild symptoms. *Huiyu Zhao1, Hongqiu Li2, Shuo Liang1, Xinyue Wang1 and Feng Yang1**. Published online 2022:9.

36. Pai A, Li X, Majumdar S. A comparative study at 3 T of sequence dependence of T2 quantitation in the knee. *Magnetic Resonance Imaging*. 2008;26(9):1215-1220. doi:10.1016/j.mri.2008.02.017
37. Shiomi, T.; Nishii, T.; Nakata, K.; Tamura, S.; Tanaka, H.; Yamazaki, Y.; Murase, K.; Yoshikawa, H.; Sugano, N. Three-dimensional topographical variation of femoral cartilage T2 in healthy volunteer knees. Published online 2012.
38. Kaneko Y, Nozaki T, Yu H, et al. Normal T_2 map profile of the entire femoral cartilage using an angle/layer-dependent approach: T_2 Mapping of the Entire Femoral Cartilage. *J Magn Reson Imaging*. 2015;42(6):1507-1516. doi:10.1002/jmri.24936
39. Zhu J, Hu N, Liang X, et al. T2 mapping of cartilage and menisci at 3T in healthy subjects with knee malalignment: initial experience. *Skeletal Radiol*. 2019;48(5):753-763. doi:10.1007/s00256-019-3164-0
40. Surowiec RK, Lucas EP, Fitzcharles EK, et al. T2 values of articular cartilage in clinically relevant subregions of the asymptomatic knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014;22(6):1404-1414. doi:10.1007/s00167-013-2779-2
41. Mosher TJ, Dardzinski BJ. Cartilage MRI T2 relaxation time mapping: overview and applications. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2004;8(4):355-368. doi:10.1055/s-2004-861764
42. Iriuchishima T, Goto B, Fu FH. The occurrence of ACL injury influenced by the variance in width between the tibial spine and the femoral intercondylar notch. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2020;28(11):3625-3630. doi:10.1007/s00167-020-05965-y