

# POLITECNICO DI TORINO

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica



Tesi di Laurea Magistrale

## **Analisi ad Elementi finiti basate su DXA per la predizione del rischio di frattura nei pazienti osteoporotici: sviluppo di un algoritmo automatico per la generazione e ottimizzazione di una mesh triangolare**

Relatore

Prof. Filippo MOLINARI

Candidato

Alessandro MULAS

**Luglio 2024**

Anno Accademico 2023/2024

# Abstract

L'osteoporosi è una patologia che colpisce il tessuto osseo del paziente, diminuendone la densità e degradandone la microstruttura, con un conseguente aumento del rischio di frattura. In particolare, una manifestazione clinica di questa malattia è data dalle fratture da fragilità, ossia che si verificano per traumi minori o in assenza di traumi evidenti. Con l'aumento dell'aspettativa di vita, questa patologia, prevalente nelle donne post-menopausa e negli uomini sopra i 55 anni, è diventata una crescente problematica socio-economica. Nel 2000, in Europa, si sono registrate circa 620.000 fratture del collo femorale e un numero simile di fratture vertebrali dovute all'osteoporosi.

Fratture di questo tipo, come si può facilmente immaginare, influiscono negativamente sulla vita di chi ne è colpito, costringendo spesso a lunghi periodi di immobilità. Questo, soprattutto nei pazienti più anziani, può portare a un rapido peggioramento della condizione di salute.

È importante, dunque, diagnosticare questa patologia preventivamente al fine di evitare fratture da fragilità, attraverso cure farmacologiche.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) riconosce come standard diagnostico l'esame di assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA), che misura la densità minerale ossea (BMD). Tuttavia, vi è un 30% di fratture da fragilità che si verificano in pazienti la cui BMD non ricade all'interno della classe di pazienti osteoporotici. Dunque è necessario considerare altri parametri per una corretta inquadratura clinica del paziente, come la microarchitettura ossea, la geometria del segmento scheletrico e la resistenza di questo ai carichi applicati. Un nuovo indice densitometrico, il Bone Strain Index (BSI), fornisce una valutazione delle deformazioni e degli stress attraverso metodi di analisi ad Elementi Finiti (FEA). Una fase fondamentale per l'ottenimento del BSI è la generazione di un modello bidimensionale, specifico per paziente, la cui qualità è cruciale per la precisione dell'analisi. Il presente studio ha come obiettivo quello di sviluppare un algoritmo automatico di meshing per la generazione e ottimizzazione di modelli 2D a partire dalle scansioni DXA. In particolare, il dataset utilizzato è composto da 68 scansioni del tratto lombare e da 30 del tratto femorale.

Dalla segmentazione di ogni segmento scheletrico sono stati costruiti modelli geometrici bidimensionali sulla quale è stata generata una mesh triangolare. La qualità dei modelli è stata ottimizzata variando i metodi di costruzione delle geometrie di partenza e le dimensioni della mesh, valutando poi uniformità, Aspect Ratio, grado di distorsione e angoli degli elementi. Successivamente è stata eseguita l'Analisi ad Elementi Finiti, seguendo lo stesso protocollo adottato dal software Bone Strain Index. È stato applicato un carico statico di compressione sulle vertebre lombari, mentre per il femore prossimale è stata simulata una caduta laterale sull'anca applicando una forza sul gran trocantere. Per ogni modello lombare realizzato

è stata calcolata la deformazione equivalente media per ogni vertebra (L1-L4) e per il segmento totale. Per il distretto femorale le deformazioni medie sono state ottenute per il collo, trocantere e intertrocantere e per l'intero femore prossimale. I risultati sono stati poi confrontati con quelli ottenuti dal software medico Bone Strain Index, per validare l'efficacia dell'algoritmo sviluppato. Il presente lavoro si è dimostrato essere promettente e in grado di migliorare ulteriormente i risultati ottenibili dal software BSI.



# Indice

<b>Elenco delle tabelle</b>	VI
<b>Elenco delle figure</b>	VII
<b>1 Introduzione</b>	1
1.1 Tessuto osseo e osteoporosi . . . . .	1
1.1.1 Sistema scheletrico . . . . .	1
1.1.2 Tessuto osseo spugnoso e compatto . . . . .	3
1.1.3 Rimodellamento osseo . . . . .	4
1.1.4 Osteoporosi . . . . .	5
1.2 Assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA) . . . . .	7
1.2.1 DXA Software . . . . .	9
1.2.2 Bone mineral density . . . . .	11
1.2.3 Trabecular bone score . . . . .	13
1.2.4 Bone Strain Index . . . . .	15
1.3 Scopo del progetto di tesi . . . . .	21
<b>2 Materiali e metodi</b>	22
2.1 Coorte analizzata . . . . .	22
2.2 Creazione della geometria . . . . .	25
2.2.1 Pre-processing dell'immagine . . . . .	26
2.2.2 Creazione del poligono . . . . .	28
2.2.3 Suddivisione del poligono in ROI e triangolazione . . . . .	29
2.3 Costruzione del modello a Elementi Finiti . . . . .	32
2.3.1 Assegnazione delle proprietà meccaniche . . . . .	36
2.4 Salvataggio dei modelli . . . . .	38
2.5 Analisi a Elementi Finiti . . . . .	39
2.5.1 Condizioni al contorno . . . . .	39
2.5.2 Post-processing dei risultati e salvataggio . . . . .	42
<b>3 Risultati e discussione</b>	43

<b>4 Conclusioni</b>	<b>67</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>69</b>

# Elenco delle tabelle

1.1	Criteri diagnostici della International Society for Clinical Densitometry	13
1.2	Valori di riferimento del TBS per la diagnosi del rischio di osteoporosi	14
1.3	Valori di riferimento del BSI per la valutazione di resistenza al carico	18
2.1	Coorte analizzata (vertebre lombari)	23
2.2	Coorte analizzata (femore)	24
3.1	Risultati dell'analisi qualità eseguita sulle mesh prodotte dallo studio e dal software BoneStrainIndex	48
3.2	Risultati dell'analisi qualità eseguita sulle mesh prodotte dallo studio, con dimensione 2 mm e dal software BoneStrainIndex	49
3.3	Numero di elementi medio per le mesh ottenute a partire da scansioni lombari e femorali con il metodo sviluppato in questo studio e con il metodo attualmente utilizzato nel BoneStrainIndex	50
3.4	Tempi computazionali per la FEA sulle mesh dei due metodi a confronto per le due classi di scansioni.	50
3.5	Risultati dell'analisi di ripetibilità sulle mesh prodotte dallo studio e dal software BoneStrainIndex. Tutti e 4 i set di mesh passano il test di ripetibilità.	54

# Elenco delle figure

1.1	Struttura schematica di un osso lungo. . . . .	2
1.2	Osso compatto e osso spugnoso. . . . .	3
1.3	Rimodellamento osseo . . . . .	5
1.4	Osso sano e osso osteoporotico a confronto. . . . .	6
1.5	Schema delle parti principali dello scanner DXA Horizon (Hologic). . . . .	7
1.6	Segmentazioni APEX di vertebre lombari e femore . . . . .	11
1.7	Esempio di grafico del referto DXA . . . . .	11
1.8	Schematizzazione della differenza tra BMD e TBS . . . . .	14
1.9	TBS mappato su acquisizioni di vertebre lombari . . . . .	15
1.10	BSI mappato su acquisizioni di vertebre lombari e femore . . . . .	16
1.11	Parallelismo e confronto tra le informazioni fornite da BMD,TBS e BSI . . . . .	17
1.12	Esempio di un semplice modello FEM bidimensionale. . . . .	18
1.13	Flow chart degli step principali dell'analisi FEM. . . . .	19
2.1	Flow chart degli step principali nella creazione delle geometrie. . . . .	25
2.2	Mappe BMD di vertebre lombari e femore . . . . .	27
2.3	Linee ROI disegnate sulla mappa del BMD di vertebre e femore . . . . .	28
2.4	Esempio di smoothing di un poligono ottenuto da una scansione di vertebre lombari . . . . .	29
2.5	Divisione del poligono Femore nelle ROI . . . . .	30
2.6	Poligono con la testa femorale approssimata . . . . .	31
2.7	Analisi di sensitività sulla qualità degli elementi che costituiscono le mesh delle vertebre . . . . .	33
2.8	Analisi di sensitività sulla qualità degli elementi che costituiscono le mesh del femore . . . . .	34
2.9	Analisi di sensitività dell'errore percentuale nel calcolo di deformazione equivalente media, deformazione equivalente minima e deformazione equivalente massima nelle mesh delle vertebre . . . . .	34

2.10	Analisi di sensitività dell'errore percentuale nel calcolo di deformazione equivalente media, deformazione equivalente minima e deformazione equivalente massima nelle mesh del femore . . . . .	35
2.11	Mesh ottenute attraverso l'algoritmo sviluppato a partire da scansione lombare e femorale . . . . .	36
2.12	Condizioni di contorno applicate alla vertebra per riprodurre uno sforzo di compressione . . . . .	40
2.13	Condizioni di contorno applicate al femore per riprodurre la condizione di caduta laterale . . . . .	41
3.1	Confronto tra gli spessori calcolati sulle mesh ottenute dal BSI e sulle mesh ottenute dall'algoritmo sviluppato in questo studio. . . .	44
3.2	Confronto tra mesh femorali ottenute con i due metodi. . . . .	44
3.3	Confronto tra mesh vertebrali ottenute con i due metodi. . . . .	45
3.4	Confronto Aspect Ratio delle mesh lombari. . . . .	46
3.5	Confronto Aspect Ratio delle mesh femorali. . . . .	46
3.6	Confronto meshQuality delle mesh lombari. . . . .	47
3.7	Confronto meshQuality delle mesh femorali. . . . .	47
3.8	Confronto del numero di elementi medio per le mesh ottenute con i due metodi. . . . .	49
3.9	Confronto dei tempi computazionali in secondi necessari per l'analisi a elementi finiti delle mesh vertebrali prodotte dai due metodi . . .	51
3.10	Confronto dei tempi computazionali in secondi necessari per l'analisi a elementi finiti delle mesh femorali prodotte dai due metodi . . . .	51
3.11	Analisi di ripetibilità BSI delle mesh prodotte da questo studio per le scansioni lombari. . . . .	52
3.12	Analisi di ripetibilità BSI delle mesh prodotte dal software BoneStrainIndex per le scansioni lombari. . . . .	53
3.13	Analisi di ripetibilità BSI delle mesh prodotte da questo studio per le scansioni femorali. . . . .	53
3.14	Analisi di ripetibilità BSI delle mesh prodotte dal software BoneStrainIndex per le scansioni femorali. . . . .	53
3.15	Correlazione tra il BSI totale delle vertebre calcolato con il metodo sviluppato nello studio e il BoneStrainIndex . . . . .	55
3.16	Grafico di Bland-Altman ottenuto per il BSI totale delle vertebre calcolato con il metodo sviluppato nello studio e il BoneStrainIndex	55
3.17	Correlazione tra il BSI del femore calcolato con il metodo sviluppato nello studio e il BoneStrainIndex . . . . .	56
3.18	Grafico di Bland-Altman ottenuto per il BSI del femore calcolato con il metodo sviluppato nello studio e il BoneStrainIndex . . . . .	56
3.19	BSI mappato sulle mesh femorali dei pazienti 1-9 . . . . .	57

3.20	BSI mappato sulle mesh femorali dei pazienti 10-21 . . . . .	58
3.21	BSI mappato sulle mesh lombari dei pazienti 1-12 . . . . .	59
3.22	BSI mappato sulle mesh lombari dei pazienti 13-24 . . . . .	60
3.23	BSI mappato sulle mesh lombari dei pazienti 25-34 . . . . .	61
3.24	BSI calcolato a partire dalle mesh dello studio (in alto) e dalle mesh del BoneStrainIndex (in basso) a partire dalla stessa scansione femorale del paziente avente il miglior T-score (paziente 18) . . . .	62
3.25	BSI calcolato a partire dalle mesh dello studio (in alto) e dalle mesh del BoneStrainIndex (in basso) a partire dalla stessa scansione femorale del paziente avente il peggior T-score (paziente 3) . . . . .	63
3.26	BSI calcolato a partire dalle mesh dello studio (in alto) e dalle mesh del BoneStrainIndex (in basso) a partire dalla stessa scansione lombare del paziente avente il miglior T-score (paziente 3) . . . . .	64
3.27	BSI calcolato a partire dalle mesh dello studio (in alto) e dalle mesh del BoneStrainIndex (in basso) a partire dalla stessa scansione lombare del paziente avente il peggior T-score (paziente 33) . . . . .	65



# Capitolo 1

## Introduzione

### 1.1 Tessuto osseo e osteoporosi

#### 1.1.1 Sistema scheletrico

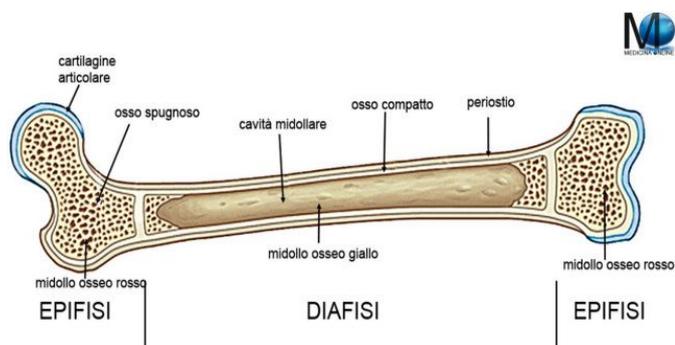
Il sistema scheletrico umano è costituito da circa 203 ossa (il numero è variabile), e rappresenta un organo altamente dinamico e complesso, che non ha solo un ruolo strutturale per il corpo, ma svolge anche altre funzioni essenziali quali la protezione degli organi interni, la produzione di cellule nel sangue e gioca un ruolo fondamentale nella regolazione del metabolismo minerale dell'organismo. È inoltre il luogo di ancoraggio per muscoli e legamenti, dato che le ossa fungono da leve per i muscoli scheletrici, permettendo la locomozione.

È infatti noto come la relazione tra apparato muscolare e scheletrico sia particolarmente cruciale: il carico meccanico, quindi le forze, esercitate dai muscoli durante i movimenti sulle ossa stimolano il rafforzamento osseo, mentre l'apparato muscolare produce fattori biochimici, come il fattore di crescita insulino-simile-1 (IGF-1) e l'interleuchina-6 (IL-6), che influenzano il metabolismo muscolare [1]. Le ossa possono essere classificate come:

1. **Ossa brevi** : Le ossa brevi hanno le loro tre dimensioni (lunghezza, larghezza, spessore) pressoché uguali. Sono costituite prevalentemente da tessuto osseo spugnoso, rivestite da un sottile strato di osso compatto. Un esempio di ossa brevi sono le ossa del polso e del calcagno.
2. **Ossa piatte** : Le ossa piatte sono quelle, come indica il nome, che presentano una forma appiattita, dato che larghezza e lunghezza prevalgono sullo spessore. Sono costituite da uno strato di tessuto osseo spugnoso, detto diploe, frapposto fra due lamine di tessuto osseo compatto, chiamate tavolati. Esempi di ossa piatte sono le ossa della volta cranica, le scapole, lo sterno, le coste e le ossa del bacino.

3. **Ossa irregolari** : Le ossa irregolari sono diverse da ciascuno dei tipi di ossa descritti in quanto caratterizzate da una forma complessa, come per esempio le vertebre.
4. **Ossa lunghe** : Le ossa lunghe sono quelle in cui una delle tre dimensioni, la lunghezza, supera le altre due (larghezza, spessore). Hanno la caratteristica di essere più lunghe che larghe. Esse si trovano specialmente negli arti, dunque costituiscono prevalentemente lo scheletro appendicolare (fig. 1.1).

Le ossa lunghe, come il femore, l'omero, la tibia e le ossa metacarpali, sono a loro volta formate da due estremità, dette epifisi (distale e prossimale), e da un corpo centrale, detto diafisi. Le epifisi sono costituite prevalentemente da tessuto osseo spugnoso ricoperto da una sottile lamina di osso compatto, mentre sulle superfici articolari da uno strato di cartilagine ialina. La diafisi invece è composta da un cilindro cavo a parete spessa di osso compatto che delimita una cavità centrale, detta cavità midollare.



*Figura 1.1: Struttura schematica di un osso lungo.*

In particolare il tessuto osseo è un tipo di tessuto connettivo altamente specializzato. La sua composizione si può dividere in una parte organica e in una parte inorganica.

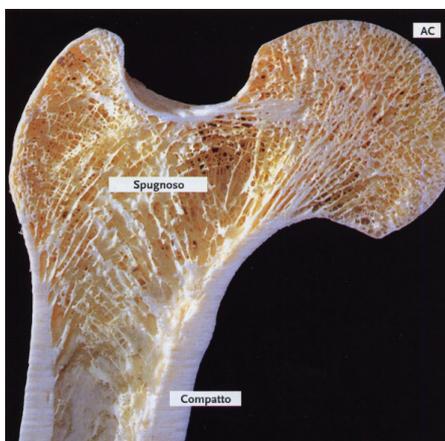
- La componente organica della matrice ossea è costituita principalmente da collagene di tipo I, che rappresenta circa il 90 % delle proteine organiche totali, e da collagene di tipo V. Il collagene fornisce flessibilità e resistenza alla trazione. Oltre al collagene, ci sono proteine non collagene come l'osteocalcina, l'osteopontina, e la sialoproteina ossea, che svolgono ruoli critici nella mineralizzazione ossea e nella regolazione delle attività cellulari [2]
- La componente inorganica è costituita principalmente da fosfato di calcio in forma di cristalli di idrossiapatite, carbonato di calcio, fosfato di magnesio e carbonato di magnesio. L'idrossiapatite è un minerale che conferisce all'osso

la sua durezza e la sua resistenza alla compressione. I cristalli di idrossiapatite sono depositati lungo le fibre di collagene, formando una struttura rigida ma leggera. Questa componente rappresenta circa il 65-70% della matrice ossea [2].

### 1.1.2 Tessuto osseo spugnoso e compatto

Il tessuto osseo di un individuo adulto presenta due tipi di organizzazione interna: osso compatto e osso spugnoso (fig.1.2). L'osso compatto è costituito da un materiale denso e duro, ed è maggiormente presente nelle diafisi delle ossa lunghe e nelle pareti delle ossa corte o piatte. Questa struttura compatta fornisce resistenza meccanica e protezione agli organi interni.

L'osso spugnoso, invece, è caratterizzato da una minore densità ed è costituito



**Figura 1.2:** Sezione di un femore che mostra la struttura macroscopica interna. Si notano le due tipologie di osso, compatto e spugnoso.

da trabecole, sottili lamine che formano piccole cavità contenenti midollo osseo. Questo tipo di tessuto è presente nella parte centrale delle ossa lunghe e costituisce la maggior parte del volume interno delle ossa corte.

Le trabecole sono orientate secondo le sollecitazioni meccaniche predominanti, garantendo un'efficace distribuzione dei carichi. Un esempio evidente è il femore, dove le trabecole, nell'epifisi prossimale, seguono le linee di forza principali dove è presente il maggior carico [3].

La funzione dell'osso spugnoso è cruciale non solo per la leggerezza dello scheletro, ma anche per la capacità di assorbire e distribuire le forze meccaniche. L'osteoporosi colpisce principalmente l'osso spugnoso, dove le trabecole diventano progressivamente più sottili fino a spezzarsi, e le cavità porose si allargano [4].

Questo comporta una significativa diminuzione della densità ossea e una degradazione qualitativa della macrostruttura, fondamentale per la gestione dei carichi

applicati all'osso. La perdita di densità e qualità dell'osso spugnoso aumenta significativamente il rischio di fratture, che possono avere gravi conseguenze sulla mobilità e sulla qualità di vita del paziente.

### 1.1.3 Rimodellamento osseo

Il tessuto osseo è soggetto a continui cambiamenti e processi di varia natura. Il rimodellamento osseo, noto anche come turnover osseo, è un processo dinamico attraverso il quale il tessuto vecchio viene sostituito con quello nuovo. Questo processo avviene ciclicamente durante la vita dell'individuo e risulta ottimale perché consente all'osso di adattarsi ai carichi a cui è maggiormente sottoposto, sia nella sua geometria esterna sia nella sua microstruttura interna. Questo adattamento è essenziale per mantenere la resistenza meccanica e la funzionalità dell'osso. Inoltre, il rimodellamento è vitale per il recupero da fratture ossee [5].

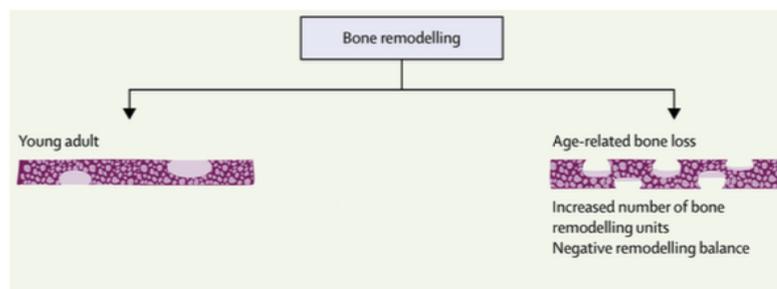
Due delle principali cellule coinvolte in questo processo sono gli osteoblasti e gli osteoclasti. Gli osteoblasti sintetizzano e depongono la matrice organica del tessuto osseo, favorendone la mineralizzazione; sono quindi responsabili della formazione di nuovo tessuto osseo. Gli osteoclasti, invece, riassorbono l'osso, liberando i sali minerali nei liquidi interstiziali e creando microscopiche cavità.

Questo bilanciamento tra osteoblasti e osteoclasti è cruciale per mantenere l'equilibrio tra la formazione e il riassorbimento osseo, prevenendo così malattie ossee come l'osteoporosi.

Il rimodellamento osseo segue uno schema preciso: in una prima fase, l'osso viene riassorbito dagli osteoclasti. Questo è seguito dalla fase di inversione, in cui gli osteoclasti si allontanano o si auto-eliminano tramite apoptosi. Infine, nella terza fase, il tessuto osseo viene riformato dagli osteoblasti, reclutati sul sito durante l'inversione. L'inversione rappresenta quindi il passaggio cruciale dal riassorbimento alla rigenerazione dell'osso, con un cambio di popolazione cellulare da osteoclasti a osteoblasti. Gli osteoblasti producono nuova matrice ossea, che viene gradualmente mineralizzata, ripristinando così la forza e la resistenza del tessuto osseo. Questo processo continuo di rinnovamento è fondamentale per la riparazione dei micro-danni e per l'adattamento alle variazioni dei carichi meccanici a cui l'osso è sottoposto [6, 7].

Questo meccanismo è molto evidente nella fase di crescita dell'essere umano, ma continua durante tutto il ciclo vitale [8]. Il processo di rimodellamento osseo può però anche causare un indebolimento della struttura ossea (fig.1.3). Questo fenomeno è prevalente nei soggetti di età avanzata, quando il processo di turnover osseo non è più ottimale, o perché vi è un aumento di osteoclasti non equilibrato da un aumento di osteoblasti, o per una riduzione dell'attività degli osteoblasti senza una variazione dell'attività degli osteoclasti [9]. Può infatti succedere che l'equilibrio tra riassorbimento e formazione venga meno, facendo sì che la formazione non

sia sufficiente per equilibrare l'osso riassorbito, portando quindi a una generale perdita di massa e densità ossea. Invece di migliorare la struttura ossea, ne causa



**Figura 1.3:** A sinistra, rimodellamento osseo sano, in un soggetto giovane; a destra rimodellamento osseo patologico, in un soggetto che ha perso l'equilibrio tra assorbimento e formazione ossea[6].

l'indebolimento, peggiorando la densità e la microstruttura ossea del paziente. Le cause di questo squilibrio possono essere varie, tra cui cambiamenti ormonali e riduzione dei livelli di attività fisica [10, 11]. Il risultato di questo squilibrio è una struttura ossea con una minore densità e una conseguente minore capacità di reggere stress meccanici, aumentando il rischio di frattura e di cedimento della struttura ossea [12].

Inoltre, l'alterazione del processo di rimodellamento osseo può portare alla perdita di massa ossea corticale e trabecolare, aumentando ulteriormente la fragilità scheletrica [13].

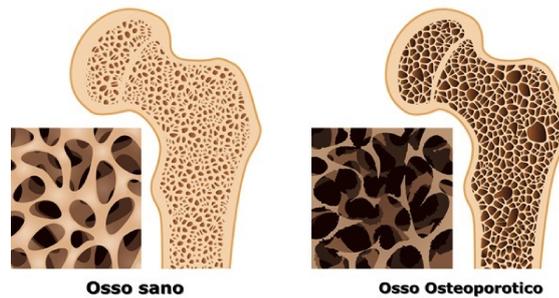
### 1.1.4 Osteoporosi

L'osteoporosi è una condizione che riguarda l'apparato scheletrico, in particolare è una malattia cronica caratterizzata da una diminuzione della densità (massa/volume) e della qualità delle ossa, come mostrato in fig.1.4.

La qualità dell'osso non è infatti legata solo alla densità ossea, ma coinvolge anche eventuali micro-danni accumulati, microstruttura, geometria e mineralizzazione.

Questa condizione porta a una variazione della resistenza dell'osso ai carichi e agli stress, con un aumento del rischio di frattura. L'osteoporosi colpisce maggiormente le donne dopo la menopausa, ma anche gli uomini ne sono colpiti con l'avanzare dell'età [6].

Una particolarità dell'osteoporosi, che ne rende difficile la diagnosi precoce, è che si presenta come una condizione asintomatica: chi ne è affetto non prova fastidi o dolori, e passano lunghi periodi prima che si presentino sintomi clinici o complicazioni. Ciò fa sì che questa venga spesso diagnosticata quando una frattura causata dalla degradazione ossea è già avvenuta [14].



**Figura 1.4:** Osso sano e osso osteoporotico a confronto. Vediamo come nell'osso osteoporotico le lamelle delle trabecole si sono assottigliate, portando a una maggiore porosità.

Le fratture da compressione delle vertebre, del collo femorale, del femore nella zona distale e delle costole sono le manifestazioni patologiche più indicative dell'osteoporosi [15].

Ci sono due tipi di osteoporosi, categorizzati in funzione della causa della condizione patologica:

1. Osteoporosi primaria, che è a sua volta divisa in tre categorie, ovvero osteoporosi post-menopausa, caratteristica del solo sesso femminile, osteoporosi senile, causata dall'avanzare dell'età e infine osteoporosi idiopatica.
2. Osteoporosi secondaria, ovvero quella che è causata da un'altra patologia che affligge il soggetto. Può essere dovuta ad esempio a malattie croniche o a utilizzi prolungati di particolari farmaci [15].

Fratture dovute alla fragilità dell'osso, e quindi a una condizione di osteoporosi, diventano più comuni nelle donne sopra i 55 anni e negli uomini sopra i 65 anni [6]. Queste fratture possono causare gravi difficoltà per il paziente, influenzando negativamente la qualità della vita e, in alcuni casi, portando alla morte [14, 16]. Da qui l'importanza di diagnosticare l'osteoporosi precocemente, in modo da trattare la condizione farmacologicamente ed evitare fratture da fragilità, cioè fratture causate da traumi o stress meccanici che non sarebbero stati sufficienti a danneggiare un osso sano.

## 1.2 Assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA)

Attualmente, il test eseguito attraverso l'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA, *Dual-Energy X-ray Absorptiometry*) rappresenta il gold standard per la diagnosi di osteoporosi, utile per diagnosticare la malattia prima che il paziente incorra in una frattura ossea. L'esame è eseguito da dispositivi generalmente chiamati densitometri ossei o scanner DXA [17].

La DXA si distingue per la sua versatilità, essendo in grado di determinare la densità e il contenuto minerale osseo sia dell'intero scheletro che di specifici siti, compresi quelli maggiormente a rischio di frattura, oltre che per la sua alta precisione, per il costo contenuto e per la minima esposizione radiologica a cui sottopone il paziente [17].

L'esame ha il particolare scopo di valutare e cercare di quantificare la densità minerale ossea che rappresenta il principale indicatore per la diagnosi di osteoporosi. Le condizioni di salute ossea del paziente vengono generalmente determinate esaminando la zona delle vertebre lombari o del femore, poiché queste aree sono particolarmente suscettibili a fratture osteoporotiche, oltre ad avere un rapido turnover dell'osso spugnoso[18].



**Figura 1.5:** Schema delle parti principali dello scanner DXA Horizon (Hologic). Sono indicate le posizioni di tubo e rivelatore. Il tavolo si sposta lungo la direzione indicata come  $x$ , mentre il braccio a C (rilevatore e tubo radiogeno) si spostano lungo la direzione indicata come  $y$ .

Oltre alla sua utilità nella diagnosi, la DXA è anche fondamentale nel monitoraggio della risposta al trattamento terapeutico per l'osteoporosi. È stato dimostrato che le variazioni della BMD (*Bone Mineral Density*, vedi paragrafo 1.2.2) rilevate tramite DXA sono correlate al rischio di frattura e all'efficacia dei trattamenti farmacologici [6].

La tecnologia DXA offre anche la possibilità di valutare il contenuto di grasso corporeo e la composizione corporea in modo non invasivo, il che la rende uno strumento versatile non solo per la gestione dell'osteoporosi, ma anche per altre condizioni mediche [19]. In questo lavoro di tesi, sono state utilizzate delle immagini DICOM ottenute da macchine Horizon, della casa produttrice Hologic. Le immagini sono state rese disponibili dall'azienda Tecnologie Avanzate TA s.r.l, per cui questo lavoro di tesi è stato svolto.

Le parti fondamentali di un dispositivo per la DXA sono le seguenti (fig. 1.5):

1. **Tubo radiogeno** : è il mezzo attraverso il quale vengono generati i fasci di raggi X, ovvero i fotoni ad alta energia. Un sistema di collimatori permette il passaggio di un singolo fascio fotonico, aumentando la risoluzione spaziale dell'esame (5mm/pixel).
2. **Detettore o rilevatore** : il rilevatore è invece il mezzo attraverso il quale si misura l'intensità dei raggi x una volta che hanno attraversato il corpo. È uno dei principali fattori che determina la risoluzione della scansione.
3. **Tavolo e braccio a C**: il paziente, durante l'esame, si sdraia sul lettino della Horizon. Vi sono due motori autonomi, uno che controlla lo spostamento del lettino, quindi del paziente, e uno che controlla e permette lo spostamento del tubo radiogeno (che si trova sotto al lettino) e del rilevatore, che insieme vengono chiamati braccio a C. Ipotizzando il soggetto in posizione supina, e considerando che rilevatore e tubo radiogeno sono solidali nel movimento, questi si spostano in direzione longitudinale rispetto al paziente, mentre il tavolo si sposta in direzione medio-laterale rispetto allo stesso. Il movimento relativo tra questi due blocchi permette quindi di scegliere con facilità l'area del corpo del paziente da analizzare, quindi la porzione di corpo attraverso cui si vuole indirizzare il fascio di raggi X, o di spostare il fascio durante l'esame per coprire un'area più vasta, come succede nell'esame della composizione corporea.

Il principio di funzionamento della tecnica DXA si basa sull'assorbimento differenziale dei raggi X a due diverse energie. Questo metodo utilizza due livelli di energia distinti per i raggi X, tipicamente chiamati ad alta e bassa energia, per migliorare la differenziazione tra i tessuti molli e i tessuti ossei. L'assorbanza di un materiale dipende dall'energia del fascio di raggi X, quindi, usando due energie diverse, è possibile distinguere meglio i vari tipi di tessuto.

Nel dettaglio, a un livello di alta energia, circa 100 kV, l'assorbimento dei raggi X da parte del tessuto osseo e del tessuto molle non varia significativamente. Questo significa che la trasmissione dei raggi misurata fornisce informazioni sulla massa totale attraversata. Al contrario, a un livello di bassa energia, circa 40 kV, si osserva una differenziazione significativa tra l'assorbimento dei raggi X da parte del tessuto osseo e del tessuto molle.[20]. Questa differenziazione consente di ottenere misurazioni precise della densità minerale ossea. La trasmissione della radiazione attraverso i tessuti è data da:

$$I' = I_0 \cdot e^{-(\mu'_s \cdot M_s + \mu'_b \cdot M_b)} \quad (1.1)$$

$$I = I_0 \cdot e^{-(\mu_s \cdot M_s + \mu_b \cdot M_b)} \quad (1.2)$$

Abbiamo due equazioni perché abbiamo due spettri di emissione come abbiamo detto, uno ad alta energia indicato con l'apice (') e uno a bassa energia senza l'apice. In particolare I e I' saranno le intensità della radiazione lette dal detettore, che saranno sicuramente minori di I<sub>0</sub>, che invece rappresenta l'intensità iniziale del fascio.  $\mu$  indica il coefficiente di attenuazione dello specifico tessuto allo specifico fascio di radiazione (alta o bassa energia, sempre indicata dalla presenza o meno dell'apice). Come detto prima infatti per diverse energie uno stesso tessuto ha differenti coefficienti di attenuazione [20]. B e S, sotto forma di pedice, indicano rispettivamente tessuto osseo e tessuto molle. M<sub>b</sub> e M<sub>s</sub> sono le incognite dell'equazione, e rappresentano la densità areale rispettivamente di tessuto osseo e tessuto molle. Questo perché il numero di fotoni, quindi l'intensità del raggio letto dal detettore, sarà minore tanto maggiore sarà lo spessore e la densità del materiale analizzato [21].

La DXA è una tecnica bidimensionale, e per questo restituisce una misura di densità areale, quindi con unità di misura  $g/cm_2$ .

Da queste equazioni e dai dati noti misurati dal detettore si riesce a ricostruire una mappa pixel per pixel della BMD, andando però in maniera preliminare a segmentare l'osso. Dalle sole equazioni infatti potrebbe risultare un valore della BMD anche per i tessuti molli che si trovano adiacenti all'osso, cosa che non risulterebbe corretta [20]. Dalla BMD si può ricavare un'altra quantità, ovvero il BMC (*bone mineral content*), espresso in grammi (g), come :

$$BMC = BMD \cdot Area \quad (1.3)$$

### 1.2.1 DXA Software

I software per la gestione dei densitometri ossei sono diversi tra loro in funzione della casa produttrice che produce l'apparecchio medicale. Tutti però hanno tendenzialmente le stesse funzioni principali.

Il software APEX (*Advanced Performance Evaluation and eXamination*) è un componente chiave per il controllo e la gestione dei sistemi DXA Horizon, utilizzati in principio per la misurazione della densità minerale ossea e della composizione corporea. Il sistema DXA Horizon, prodotto da Hologic, è riconosciuto per la sua alta precisione, il costo contenuto e la minima esposizione radiologica, caratteristiche che lo rendono ideale per la diagnosi di osteoporosi e la valutazione della salute ossea [22].

Considerando le zone principali in cui viene fatto l'esame clinico per il monitoraggio della salute ossea, è importante precisare che APEX, come anche altri software di gestione, fornisce una segmentazione dell'osso per differenziarlo dai tessuti molli e una segmentazione delle ROI (*region of interest*) che evidenzia alcune zone specifiche di interesse. Il software eseguirà una prima segmentazione delle ROI sulla scansione in maniera completamente automatica, ma queste potranno essere facilmente modificate manualmente dal medico o dall'operatore che esegue l'esame nel caso questo noti una qualche imprecisione. I risultati dell'esame, nel referto finale, conterranno i valori di area, BMC e BMD, con i corrispettivi T-score e Z-score, sia per l'osso totale sia per le ROI individuate all'interno di questo. In particolare, avremo per una scansione delle vertebre lombari una suddivisione delle vertebre, da L1 a L4. Per le scansioni del femore (destra o sinistra) le ROI considerate saranno:

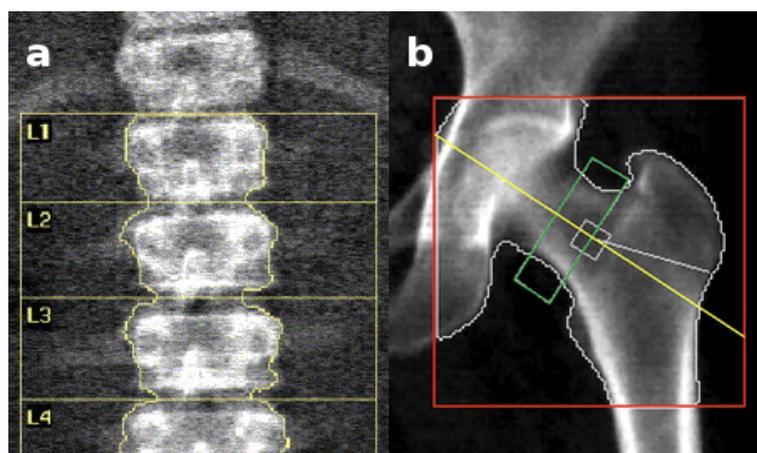
- Collo del femore
- Femore prossimale totale
- Trocantere
- Intertrocantere

APEX individua anche il triangolo di Ward, che però non viene utilizzato per la diagnosi di osteoporosi a causa della limitata area e della alta variabilità della BMD tra individui in questa determinata zona.

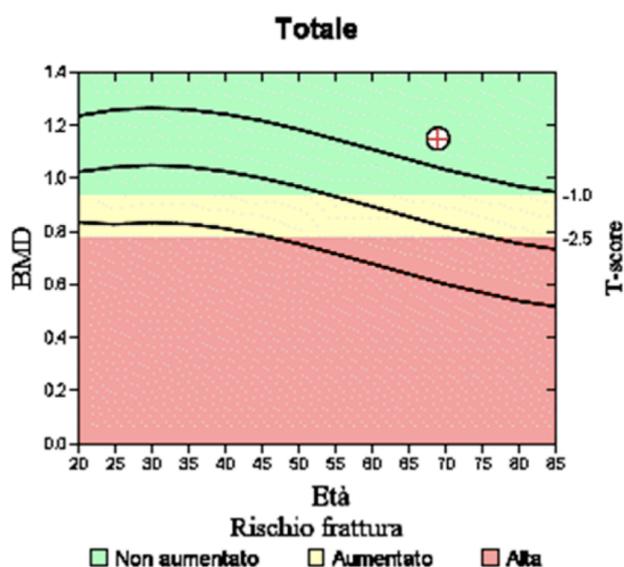
In fig.1.6 è presente un esempio di come il software APEX segmenti e individui successivamente le ROI di vertebre lombari e femore.

Nel report finale abbiamo quindi, con qualche differenza in funzione del software, queste informazioni:

- Anagrafica del paziente, con data e ora dell'esame
- Sommario dei risultati dell'esame, ovvero area (cm<sup>2</sup>), BMC(g), BMD(g/cm<sup>2</sup>), T-score e Z-score (vedi paragrafo 1.2.2)
- Un grafico che dà al medico un'indicazione sulla qualità ossea del paziente in funzione di età e T-score totale (vedi fig.1.7).



**Figura 1.6:** Esempio di segmentazione e individuazione delle ROI da parte di APEX per (a) vertebre lombari e (b) femore sinistro.



**Figura 1.7:** Grafico presente nel referto DXA che, in funzione di età e t-score, dà al medico un indicazione sullo stato di salute delle ossa del paziente.

### 1.2.2 Bone mineral density

La BMD (*bone mineral density*) è un indice di qualità ossea, e indica la densità areale di un certo segmento osseo con unità di misura  $g/cm^2$ .

Dal 1994, questo parametro è considerato il riferimento principale per la diagnosi dell'osteoporosi [23]. Così come il livello di colesterolo è utilizzato per valutare il rischio di problemi cardiovascolari e la pressione sanguigna per il rischio di ictus, la

BMD è un marker significativo per la salute ossea[24]. Infatti, è stato dimostrato che la BMD può essere considerato un parametro predittivo dell'aspettativa di vita nei pazienti oltre i 70 anni, e che possiede in tali pazienti una capacità predittiva superiore rispetto alla pressione sanguigna e ai livelli di colesterolo nel sangue [20]. La BMD non viene analizzato solo come valore isolato, ma anche in relazione alla BMD di una popolazione più ampia. I criteri di confronto sono stati definiti dall'OMS (*Organizzazione mondiale della sanità*)[14] e si basano su due punteggi ricavati dalla BMD del paziente e dalla distribuzione della BMD di un campione di riferimento:

1. **T-score** : è una misura che confronta la BMD del paziente con la BMD media dei pazienti giovani e sani dello stesso sesso e etnia. Questo valore, noto come *peak BMD*, rappresenta il valore ottimale di BMD, indicativo di una perfetta salute ossea. Il T-score viene calcolato come:

$$T\text{-score} = \frac{\text{BMD del paziente} - \text{peak BMD}}{\text{Deviazione standard della peak BMD}} \quad (1.4)$$

Viene quindi definito in termini di deviazioni standard dal valore di riferimento. Il paziente è considerato in condizioni normali con  $T \geq -1.0$ , affetto da osteopenia con  $-2.5 \leq T \leq -1.0$ , e viene diagnosticata l'osteoporosi con  $T \leq -2.5$ . Questa misura può essere eseguita su qualsiasi segmento osseo (vertebre lombari, bacino, radio), ma il collo del femore è spesso utilizzato come riferimento [25].

2. **Z-score** : è una misura che confronta la BMD del paziente con la media della BMD dei pazienti della stessa età, dello stesso sesso e etnia. Lo Z-score viene calcolato come:

$$Z\text{-score} = \frac{\text{BMD del paziente} - \text{BMD media (età corrispondente)}}{\text{Deviazione standard della BMD media di riferimento}} \quad (1.5)$$

Anche in questo caso, il valore è espresso in deviazioni standard dalla media di riferimento.

Lo Z-score è particolarmente utile per valutare la densità ossea in uomini sotto i 50 anni e donne premenopausali, mentre il T-score è preferito per uomini sopra i 50 anni e donne postmenopausali (tab. 1.1) [27]. Per monitorare i miglioramenti in pazienti sottoposti a terapie specifiche, è ottimale considerare il valore di BMD come singolo parametro ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) [28].

Categoria di soggetto	Valori T-score	Valori di Z-score	Diagnosi
Donne in post-menopausa	$\geq -1.0$ DS	-	Soddisfacente mineralizzazione
Uomini di età $\geq 50$ anni	$-1.1 \leq \text{T-score} \leq -2.4$ DS	-	Osteopenia
Donne in transizione menopausale	$\leq -2.5$ DS	-	Osteoporosi
Donne in premenopausa (18 anni - menopausa)	-	$> -2.0$ DS	Densità minerale ossea nella norma, considerata l'età
Uomini di età compresa tra 18 e 50 anni	-	$\leq -2.0$ DS	Densità minerale inferiore considerata l'età

**Tabella 1.1:** Criteri diagnostici della International Society for Clinical Densitometry [26]. DS=Deviazioni Standard.

Se si esegue sia l'esame delle vertebre lombari, sia quello del femore, si deve analizzare per la diagnosi dell'osteoporosi il valore di T-score più basso [17].

È fondamentale sottolineare che la valutazione del rischio di frattura di un paziente non può essere esclusivamente basata sulla densità minerale ossea (BMD) e sulle sue metriche associate (T-score e Z-score).

Questi parametri, concentrandosi esclusivamente sulla densità ossea, non tengono conto della complessa struttura interna dell'osso, la quale è altrettanto importante nella valutazione del rischio di frattura in una specifica regione ossea [27].

È stato dimostrato come il 30% delle fratture da fragilità avviene in pazienti classificati sulla base della BMD come osteopenici e non osteoporotici [29]. La BMD è inoltre molto sensibile a eventuali pregresse fratture da compressione (come nel caso delle vertebre) o a malattie degenerative dell'osso come gli osteofiti [27]. Per questo motivo sono nati altri parametri qualitativi che servono per quantificare il rischio di frattura dei vari segmenti ossei sempre ottenibili dalla DXA ma che tengono conto di fattori importanti nella valutazione della salute dell'osso come la distribuzione delle trabecole e la resistenza ai carichi applicati.

### 1.2.3 Trabecular bone score

Il TBS (*trabecular bone score*) nasce al fine di ottimizzare i risultati dell'esame DXA, migliorando la sensibilità della valutazione del rischio di frattura di un paziente.

La BMD da solo non ha un tasso di rilevamento sufficientemente alto, poiché non considera vari fattori come la geometria dell'osso, fattori di rischio (es. fumo, indice di massa corporea basso, abuso di alcol) e l'organizzazione interna della struttura ossea (vedi 1.1.2) [15]. Molte fratture osteoporotiche infatti avvengono nonostante la BMD determini che l'osso sia osteopenico o addirittura normale [29].

Il TBS è stato introdotto per fornire un parametro aggiuntivo basato sulle immagini

DXA, in particolare delle vertebre lombari. Questo indice non misura direttamente la qualità della microstruttura ossea, ma fornisce una quantificazione della texture ossea [25]. Questo parametro si basa sull'analisi delle variazioni di livello di grigio nelle immagini bidimensionali ottenute tramite raggi X, comprese le DXA, e va a valutare quanto varia il livello di grigio tra un pixel e i pixel adiacenti [30].

Il TBS è altamente correlato con l'architettura tridimensionale dell'osso: punteggi più alti indicano una microstruttura ossea più resistente alle fratture, mentre punteggi più bassi suggeriscono una microstruttura più debole [31].

Il TBS è quindi un parametro molto utile per la valutazione del rischio di frattura, poiché non richiede esami aggiuntivi oltre alla DXA e, essendo indipendente dalla BMD, permette di differenziare pazienti con la stessa BMD ma con microstrutture ossee differenti (fig.1.8).

Uno studio condotto in Manitoba, Canada, ha dimostrato che il TBS è in grado di prevedere le fratture osteoporotiche con un'efficacia comparabile a quella della BMD. Inoltre, la combinazione di TBS e BMD migliora ulteriormente le prestazioni della valutazione del rischio di frattura [32].

Il TBS è particolarmente utile nei casi in cui la BMD non conferma chiaramente



**Figura 1.8:** Schematizzazione di come due ossa con stessa densità possono differire dal punto di vista della struttura. Le zone colorate schematizzano regioni in cui è presente l'osso, o comunque dove la densità ossea locale supera una certa soglia. La BMD dell'osso rappresentato in verde e dell'osso rappresentato in blu, per l'area considerata, risulteranno uguali nonostante le differenze della struttura, la quale ha influenza sulla resistenza ossea. Il TBS aiuta a differenziare queste situazioni.

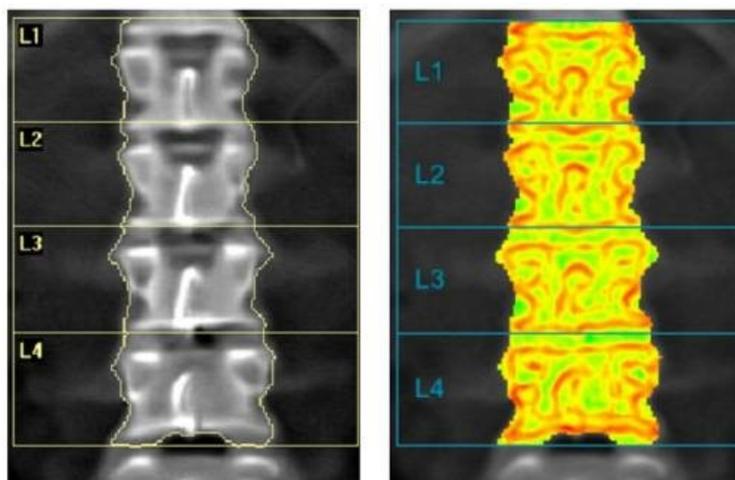
Valore TBS (senza unità)	Stato dell'osso
$TBS \geq 1.350$	Normale
$1.200 \leq TBS \leq 1.350$	Osso parzialmente degradato
$TBS \leq 1.200$	Osso degradato

**Tabella 1.2:** Valori di riferimento del TBS per la diagnosi del rischio di osteoporosi

una diagnosi di osteoporosi, ma il sospetto clinico è elevato. Ad esempio, pazienti con BMD normale ma TBS degradato possono presentare un rischio di frattura

superiore rispetto a quanto indicato dalla sola BMD [33].

Il TBS non è influenzato da artefatti degenerativi vertebrali o dalla presenza di osteofiti, rendendolo un parametro affidabile in questi contesti [34]. Anche in questo caso, come per la BMD, esistono dei valori di riferimento per quantificare il rischio di frattura. Questi valori standard sono riportati in tab. 1.2 [33].



**Figura 1.9:** TBS mappato su vertebre lombari acquisite tramite scanner DXA. Le zone rosse indicano un alto TBS, quindi zone in cui la struttura trabecolare dell'osso è degradata, mentre le zone verdi presentano un TBS più basso, che sta a indicare una struttura trabecolare di maggior qualità.

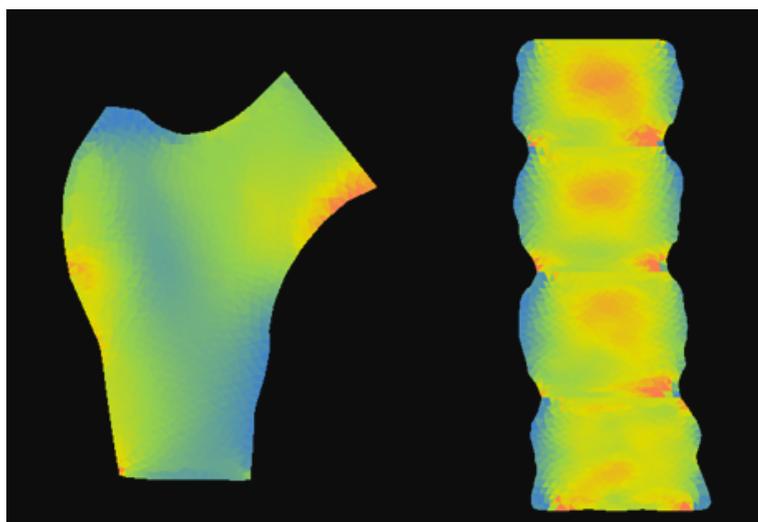
Essendo comunque un parametro che viene calcolato pixel per pixel, è possibile avere una mappatura dei valori di TBS locali, come mostrato in fig.1.9.

#### 1.2.4 Bone Strain Index

Il BSI (*Bone Strain Index*) è un parametro di grande interesse per questo lavoro di tesi.

È stato sviluppato con un obiettivo simile al TBS, ovvero quello di ottenere un parametro aggiuntivo dalle immagini DXA che possa fornire informazioni più dettagliate sulla salute ossea dei pazienti. Questo aiuta a identificare tempestivamente le persone a rischio di fratture, permettendo quindi di iniziare un trattamento farmacologico in anticipo.

Mentre la BMD fornisce informazioni quantitative sulla densità ossea, e il TBS offre un'analisi qualitativa della struttura trabecolare dell'osso, il BSI fornisce informazioni relativamente alla deformazione di un osso sotto un carico specifico.



**Figura 1.10:** BSI mappato su acquisizioni di vertebre lombari e femore.

Quando una struttura ossea è sottoposta a un carico, si generano sforzi e deformazioni di entità variabile, che dipendono non solo dall'intensità del carico, ma anche dalla geometria dell'osso, dalla sua microstruttura interna e dalle sue proprietà intrinseche [35]. La resistenza ossea è infatti influenzata dalla densità, dallo spessore dell'osso corticale e dalla geometria della struttura trabecolare interna. Queste informazioni vengono investigate attraverso acquisizioni radiografiche dell'osso stesso.

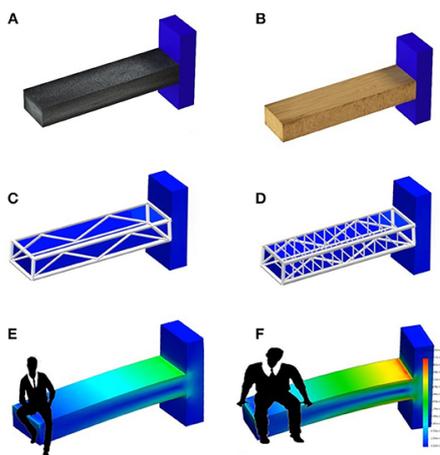
Le immagini radiografiche possono essere acquisite tramite tomografia computerizzata (CT), che consente di ottenere un volume tridimensionale dell'osso.

Da queste immagini, è possibile calcolare con alta precisione valori assoluti di BMD e creare modelli tridimensionali a elementi finiti. Tuttavia, questa tecnica risulta costosa e sottopone il paziente a un elevato quantitativo di radiazioni [36]. Inoltre, l'analisi a elementi finiti risulta molto sensibile al protocollo di acquisizione utilizzato durante l'esame [37], ed infine lavorare con un volume tridimensionale aumenta notevolmente il costo computazionale delle analisi sulle immagini.

Per questi motivi, una valida alternativa spesso scelta è l'esame DXA, che acquisisce immagini bidimensionali con una dose di radiazioni per il paziente molto più contenuta. La DXA, sebbene meno precisa nel calcolo di BMD rispetto alla CT, offre un equilibrio tra accuratezza, costi e sicurezza per il paziente, rendendola una scelta pratica e efficace per l'analisi della salute ossea in ambito clinico.

Il calcolo del BSI sfrutta i modelli FEM (*Finite Element Method*, vedi 1.2.4.1) per valutare il rischio di frattura e le condizioni di salute dell'osso attraverso la stima delle deformazioni e della resistenza locale.

In particolare il software BSI parte da acquisizioni DXA (femore o vertebre lombari)



**Figura 1.11:** *Parallelismo e confronto tra le informazioni fornite da BMD, TBS e BSI, considerando un uomo seduto all'estremità di una trave [35]. Le immagini A e B mostrano l'informazione fornita dalla BMD, che ci permette di evidenziare le differenze nel materiale ( nel caso in esame legno e acciaio). Le figure C e D invece mostrano l'informazione portata dal TBS, che ci informa sulla struttura interna delle due travi, mentre le figure E e F mostrano l'informazione portata dal BSI, ovvero lo stato di deformazione delle travi, con un carico applicato alle estremità (in questo caso la forza-peso generata dall'uomo seduto sulla trave). Tale deformazione è funzione del punto di applicazione della forza ma anche delle caratteristiche della trave.*

e le sfrutta per creare un modello bidimensionale sul quale effettua una simulazione ad elementi finiti applicando un carico specifico funzione del peso del paziente. L'output è un indice di deformazione, sia a livello locale che sia come valore medio, che è stato dimostrato essere correlato al rischio di frattura [38]. Il software che calcola il BSI risulta di più facile utilizzo da parte del personale medico rispetto ad altre tecniche di analisi biomeccaniche FEM ([39, 40]) perché è un processo automatizzato che non richiede un training da parte dell'operatore e non necessita di nessuna informazione aggiuntiva rispetto a quelle richieste dai software di gestione della DXA[35]. Inoltre il software BSI analizza la deformazione e gli sforzi sia del femore, sia delle vertebre lombari, mentre le analisi FEM precedentemente citate si limitano all'analisi del solo segmento osseo femore. Oltre ai valori numerici, anche il BSI permette di ottenere una mappatura dei valori locali ottenuti sul segmento osseo in esame, come mostrato in fig.1.10. BSI, TBS e BMD danno tutte informazioni sulla salute ossea ma da punti di vista differenti (fig.1.11), rendendo utile la combinazione di questi parametri per un'informazione più completa.

Come per BMD e TBS, attraverso uno studio sulla distribuzione dei valori del BSI su un campione di 259 donne [41], sono state proposte delle soglie per la valutazione del rischio di frattura, riportate nella tab. 1.3.

Valore BSI (senza unità)	Resistenza al carico
$BSI \leq 1.68$	Normale
$1.68 \leq BSI \leq 2.40$	Parzialmente ridotta
$BSI \geq 2.40$	Ridotta

**Tabella 1.3:** Valori di riferimento del BSI per la valutazione di resistenza al carico

### 1.2.4.1 Analisi ad Elementi Finiti

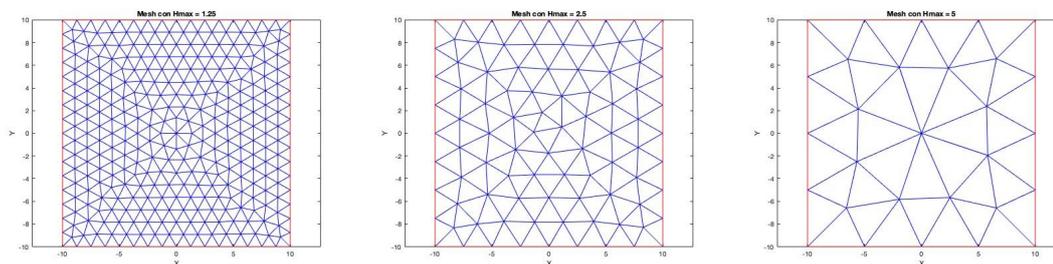
Il Bone Strain Index si basa sullo sfruttamento dell'analisi ad elementi finiti [35]. Questo tipo di analisi viene utilizzata per supportare gli studi sulla biomeccanica per la prima volta nel 1972 [42].

Gli step che si seguono nell'analisi ad elementi finiti (FEA) sono mostrati in fig.1.13. L'analisi FEM viene usata nella biomeccanica principalmente per studiare lo stress e le deformazioni nelle ossa [38], progettare impianti ortopedici [43] e per simulare la risposta biomeccanica sotto vari carichi [38].

Il processo inizia con l'acquisizione di immagini radiologiche dell'osso, tridimensionali se ad esempio si utilizza la Tomografia Computerizzata, o bidimensionali nel caso della DXA, seguita da una fase di pre-processing. Questa fase include la segmentazione dell'immagine al fine di ottenere una maschera binaria dell'osso, da cui si ricava poi il modello digitale.

Successivamente, il modello viene discretizzato in piccoli domini (elementi triangolari o quadrilateri) per creare la mesh dell'osso. In fig.1.12 è rappresentata un esempio di mesh con gli elementi di dimensioni diverse.

La qualità della mesh è cruciale per la precisione dei risultati; un numero maggiore di elementi aumenta la precisione ma anche il costo computazionale, richiedendo un compromesso tra accuratezza e fattibilità [44].



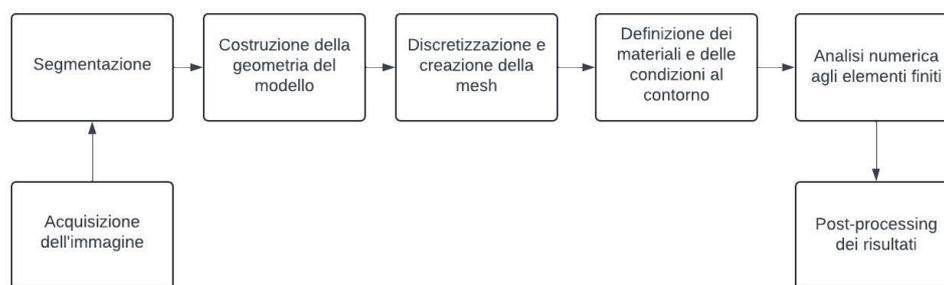
**Figura 1.12:** Esempio di un modello FEM caratterizzato da una diversa dimensione degli elementi. Da sinistra a destra la dimensione degli elementi diminuisce, aumentando la precisione dell'analisi ma aumentando il costo computazionale.

La selezione dei materiali per gli elementi della mesh è fondamentale per rappresentare accuratamente le proprietà meccaniche dell'osso. In particolare, il modulo di Young viene utilizzato per definire la rigidità del materiale. Le equazioni utilizzate per determinare la relazione tra il modulo elastico di Young e la densità ossea, derivata dall'esame radiologico del paziente, considerano l'osso come un materiale lineare ed elastico[45]. Queste equazioni variano leggermente in base al tipo di osso analizzato, ad esempio nel caso del collo del femore o della vertebra [46].

Un vantaggio della analisi FEM è che non richiede la modifica della mesh, né per quanto riguarda la geometria né per quanto riguarda i materiali, nell'eventualità in cui si vogliono cambiare i parametri della simulazione come forze applicate e vincoli, permettendo di effettuare analisi multiple senza ripetere nuovamente gli step precedenti.

Le condizioni al contorno delle equazioni differenziali parziali che caratterizzano il problema sono determinate dalle condizioni di carico, quindi dalle forze, e dai vincoli a cui l'osso è sottoposto. La simulazione numerica, eseguita con software FEM, risolve le equazioni differenziali per ottenere i valori locali di stress e deformazione. Il livello di semplificazione che si utilizza nella definizione dei carichi dipende dall'obiettivo dello studio. Infatti, è possibile sia considerare le sole forze reagenti nelle articolazioni dell'osso considerato in funzione del peso corporeo del paziente, come nel caso della forza di reazione che vi è tra i piatti delle vertebre [38], oppure ancora considerare le forze applicate dai muscoli caratteristici del segmento osseo oggetto di analisi, come nel caso del femore se si sceglie di considerare gli adduttori e i muscoli dell'articolazione del ginocchio e dell'anca [47].

Il procedimento standard per validare un metodo e i risultati è quello di eseguire prove di compressione ex-vivo di campioni di tessuto osseo preso da cadaveri o da animali, come nel caso dello studio di Ulivieri et al. ([38]), in cui sono stati usati come campioni delle vertebre porcine con lo scopo di validare il parametro BSI. Queste sono state inizialmente scansionate tramite DXA e le scansioni sono state



**Figura 1.13:** Flow chart degli step principali dell'analisi FEM.

utilizzate per creare i modelli per l'analisi ad elementi finiti.

Le proprietà degli elementi della mesh ottenuta sono state assegnate sempre a partire da scansioni DXA, e rappresentano il modulo di Young locale stimato. Dopo aver eseguito le scansioni pre-danneggiamento, è stata eseguita una prova di compressione per valutare la sezione dei campioni al momento della rottura, valutare la deformazione a rottura e calcolare E, ovvero il modulo di Young. Infine, è stato fatto un primo confronto tra modulo di Young stimato dall'analisi FEM e quello calcolato dai dati sperimentali, e un secondo confronto tra deformazione a rottura stimata dall'analisi FEM e quello sempre calcolato attraverso le prove sperimentali.

### 1.3 Scopo del progetto di tesi

Il presente studio, eseguito in collaborazione con il Politecnico di Torino e con l'azienda Tecnologie Avanzate, si pone come scopo quello di creare un nuovo algoritmo automatico in grado di creare le mesh a partire dalle immagini acquisite tramite DXA.

È stato evidenziato nel paragrafo 1.2.4.1 come la qualità del parametro BSI risultante dall'esame sia fortemente dipendente dalla qualità del modello FEM da cui l'analisi a elementi finiti parte.

La robustezza e la qualità delle mesh sono infatti elementi fondamentali per applicazioni FEM o per operazioni di registrazione delle immagini, ma la generazione di queste è spesso complicata per via dei vincoli geometrici o per il controllo del tipo di elemento utilizzato.

Il metodo che si vuole trovare non solo ambisce ad un'ottimizzazione della qualità delle mesh, ma vuole fornire la possibilità di aumentare il controllo che si ha sulla mesh e sugli elementi costituenti, oltre alla possibilità di aumentare la robustezza del BSI per quanto riguarda eventuali imprecisioni dell'operatore nate durante la precedente fase di individuazione delle ROI. L'obiettivo è quindi quello di integrare l'algoritmo nel processo di calcolo del software del Bone Strain Index (vedi paragrafo 1.2.4), con l'ambizione di ottimizzarne una fase, ovvero, come già detto, la creazione del modello utilizzato per la Finite Element Analysis.

In particolare, è stato scelto di analizzare le immagini di assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA) di un campione di 98 pazienti, acquisite tramite lo scanner Hologic Horizon DXA System (Hologic, Inc.). Nello studio vengono generate le mesh di vertebre lombari (L1-L4) e del femore. Il software DXA non fornisce la segmentazione della testa del femore. Nonostante ciò, il metodo è stato adattato anche per questa classe di scansioni, anche considerando la difficoltà nell'individuazione della testa del femore, la cui posizione non è ottenibile direttamente dalle scansioni radiografiche. Nel presente studio, la testa del femore è stata approssimata a una circonferenza.

Per valutare la stabilità della mesh, la sua precisione e la riproducibilità dell'analisi sono state calcolate le deformazioni ossee per ogni elemento della mesh e poi mediate nel segmento totale e nelle principali regioni prese in considerazione per la diagnosi dell'osteoporosi. Questi risultati sono poi stati confrontati con quelli calcolati da software Bone Strain Index.

Tale lavoro si pone l'obiettivo di migliorare la stabilità e riproducibilità dell'analisi ad elementi finiti agendo sulla generazione della mesh triangolare, con il fine ultimo di aumentare la precisione del software Bone Strain Index e dunque il suo supporto in ambito clinico per la diagnosi dell'osteoporosi e della predizione del rischio di frattura.

## Capitolo 2

# Materiali e metodi

### 2.1 Coorte analizzata

Lo studio è stato eseguito a partire da due dataset diversi, uno per scansioni lombari e uno per scansioni femorali. Il primo è composto da 34 pazienti, tutti di sesso femminile, con un età compresa tra 45 e 79 anni. Il secondo è composto da 21 pazienti, sempre di sesso femminile, con età compresa tra 34 e 80 anni. Nessuno dei pazienti presentava fratture nel tratto interessato al momento dell'acquisizione. Le acquisizioni radiologiche delle vertebre lombari, così come quelle dei femori, sono state ottenute tramite scanner DXA Horizon (Hologic), e sono state messe a disposizione dall'azienda Tecnologie Avanzate TA, con sede principale a Torino. In particolare, si hanno a disposizione due acquisizioni lombari per ogni paziente, effettuate lo stesso giorno, per un totale di 68 scansioni lombari, e due acquisizioni femorali per 9 pazienti più un'acquisizione dello stesso tipo per altri 12, per un totale di 30 acquisizioni lombari. Complessivamente, il dataset è formato da 98 scansioni DXA. Per tali acquisizioni, è stato reso disponibile anche il peso e l'altezza dei pazienti, insieme a una segmentazione delle ROI. È stato inoltre fornito un valore di BMD medio, sia per le singole ROI sia per il segmento osseo totale. Infine, è stato possibile ricavare le mesh generate attualmente dal software Bone Strain Index.

Il BSI è stato calcolato su tali immagini con il metodo attualmente utilizzato dal software Bone Strain Index per ottenere le mesh bidimensionali utilizzate nell'analisi FE. Il valore di BSI è stato calcolato anche sulle mesh ottenute dal metodo sviluppato in questo studio. I risultati sono stati poi utilizzati per un'analisi comparativa.

Nelle tabelle seguenti (tab.2.1, tab.2.2) sono riportati i dati principali dei pazienti che compongono il dataset utilizzato.

*Tabella 2.1: Coorte analizzata (vertebre lombari)*

Paziente	Sesso	Età	Peso[Kg]	Altezza[Cm]
1	f	56	59.0	155.5
2	f	58	60.0	166.0
3	f	55	51.0	157.0
4	f	57	56.0	156.0
5	f	59	60.0	163.0
6	f	55	51.0	157.0
7	f	53	59.0	164.0
8	f	57	60.0	156.0
9	f	54	51.0	165.0
10	f	57	56.0	157.0
11	f	58	60.0	166.0
12	f	53	54.0	160.0
13	f	56	57.0	158.0
14	f	60	67.0	160.0
15	f	55	51.0	155.5
16	f	53	54.0	163.0
17	f	58	60.0	159.0
18	f	56	57.0	157.0
19	f	54	51.0	165.0
20	f	57	63.0	165.0
21	f	56	59.0	159.0
22	f	55	51.0	158.0
23	f	54	50.0	154.0
24	f	56	55.0	155.0
25	f	58	64.0	164.0
26	f	56	59.0	159.0
27	f	56	62.0	156.0
28	f	53	53.0	163.0
29	f	56	59.0	157.0
30	f	57	63.0	163.0
31	f	55	51.0	157.0
32	f	57	64.0	166.0
33	f	57	64.0	165.0
34	f	57	63.0	158.0
<b>Media ±</b>		<b>56.25 ±</b>	<b>59.00 ±</b>	<b>159.66 ±</b>
<b>DS</b>		<b>1.08</b>	<b>3.60</b>	<b>4.34</b>

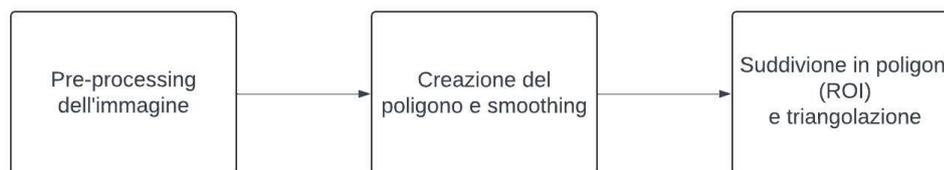
*Tabella 2.2: Coorte analizzata (femore)*

Paziente	Sesso	Età	Peso[Kg]	Altezza[Cm]
1	f	56	62.0	155.5
2	f	80	46.0	145.0
3	f	70	70.0	156.0
4	f	51	140.0	170.0
5	f	70	77.0	175.0
6	f	79	55.0	158.0
7	f	79	54.0	160.0
8	f	34	75.0	189.0
9	f	63	55.0	147.0
10	f	73	47.5	165.0
11	f	55	80.0	150.0
12	f	74	77.0	171.0
13	f	71	64.0	155.0
14	f	55	100.0	154.0
15	f	65	62.0	161.5
16	f	80	52.0	155.0
17	f	65	53.0	160.0
18	f	77	63.0	150.0
19	f	73	84.0	160.0
20	f	60	70.0	174.0
21	f	75	50.0	145.0
<b>Media ±</b>		<b>68.81 ±</b>	<b>68.4 ±</b>	<b>159.81 ±</b>
<b>DS</b>		<b>11.87</b>	<b>21.42</b>	<b>11.08</b>

## 2.2 Creazione della geometria

La generazione della geometria delle vertebre e dei femori rappresenta un passaggio cruciale in questo studio. Essa è fondamentale per garantire la qualità della mesh generata, l'applicazione corretta dei vincoli geometrici e la suddivisione accurata della mesh nelle regioni di interesse (ROI), identificate dal software APEX nelle scansioni DXA. Come evidenziato nel paragrafo 1.2.4, deve essere fornito in uscita dal software Bone Strain Index un valore di deformazione medio per ognuna delle ROI individuate, oltre al valore medio totale e al valore per ogni elemento della mesh.

Questa fase ha delle differenze tra vertebre e femori, e l'algoritmo è stato progettato per riconoscere automaticamente il tipo di immagine in ingresso.



**Figura 2.1:** Flow chart degli step principali nella creazione delle geometrie.

I passi principali, totalmente automatici, seguiti per questa fase sono 3: inizialmente si è pre-processata l'immagine grezza acquisita dalla scansione DXA, assegnando a ogni pixel un valore di BMD e segmentando ogni scansione in modo tale da separare il tessuto osseo dai tessuti molli circostanti (vedi par. 2.2.1), successivamente si è utilizzata l'immagine per creare un oggetto *poly* su MATLAB, ovvero un poligono, che è stato a sua volta processato attraverso un filtro di smoothing. A questo punto il poligono così ottenuto è stato diviso in regioni che rappresentano le ROI iniziali dell'immagine radiografica.

Ovviamente tale suddivisione è specifica per ogni paziente e diversa per quanto riguarda le due classi di scansioni, ovvero femorale e lombare. Le regioni nate dalla suddivisione sono sempre oggetti di classe *poly* su MATLAB, che sono stati successivamente convertiti in oggetti di classe *triangulation* attraverso un'operazione di triangolazione.

La pipeline che descrive il lavoro svolto per la creazione della geometria è stata riportata in fig. 2.1, ed è comune, seppur con differenze operazionali, tra femori e vertebre.

### 2.2.1 Pre-processing dell'immagine

Il software APEX (Hologic), ovvero il software di gestione degli scanner DXA utilizzati in questo studio, fornisce i valori di BMD areali medi ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) per ognuna delle ROI individuate e per il segmento totale (vedi par. 1.2.1).

Per l'analisi FEM, e in particolare per l'assegnazione dei materiali agli elementi costituenti, è necessario conoscere il valore di BMD per ogni singolo pixel dell'immagine. Per estrarre questi valori, è stato necessario partire dalle immagini grezze acquisite dalla DXA, quindi non ancora post-processate dal software APEX.

Questo procedimento è stato eseguito tramite MATLAB (MathWorks Inc.). In una prima fase quello che è stato fatto è eseguire un'operazione di segmentazione del segmento osseo in esame attraverso l'applicazione di una soglia sui livelli di grigio, e poi è stato assegnato un valore di BMD ai pixel dell'immagine che risultano essere appartenenti all'osso. Il valore della BMD dello specifico pixel viene ottenuto sfruttando le equazioni costitutive dell'assorbitometria a doppia energia (eq. 1.1, eq. 1.2). Il risultato, riportato in fig. 2.2 sia per il segmento femore che per le vertebre lombari, rimane un'immagine in scala di grigi, dove però i valori dei pixel rappresentano il valore della BMD locale.

Gli scanner DXA utilizzati sono caratterizzati da una risoluzione di 0.5 mm/pixel, quindi si ottengono 4 valori di BMD locale per ogni  $\text{mm}^2$  dell'immagine.

Come risultato abbiamo inoltre che l'output di questo primo pre-processing sarà un'immagine dove vengono rappresentate solo le zone di tessuto osseo, in quanto allo sfondo e ai tessuti molli è stato assegnato un valore di BMD pari a 0.

Il software di gestione DXA fornisce, oltre alla scansione radiografica, una bounding box che contiene il segmento osseo analizzato, e delle linee che vanno a identificare le ROI dell'immagine, come rappresentato in fig.1.6.

Queste regioni, per entrambi i segmenti, sono elencate nel par.1.2.1.

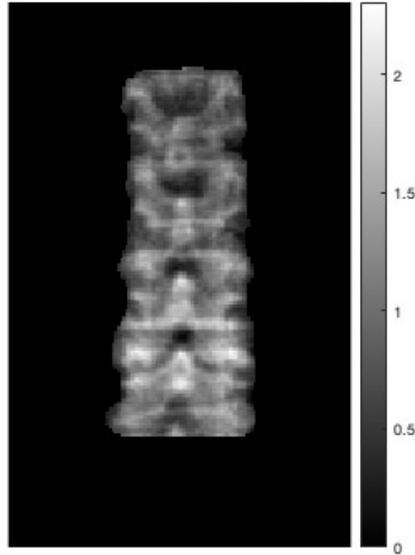
L'informazione sulla locazione di queste regioni di interesse, modificabili dal medico al momento della refertazione, sono contenute nel file DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) sotto forma di punti di inizio e fine delle linee che le identificano.

Attraverso questi punti, tali linee sono state disegnate nell'immagine della mappa dei valori di BMD, come mostrato in fig.2.3.

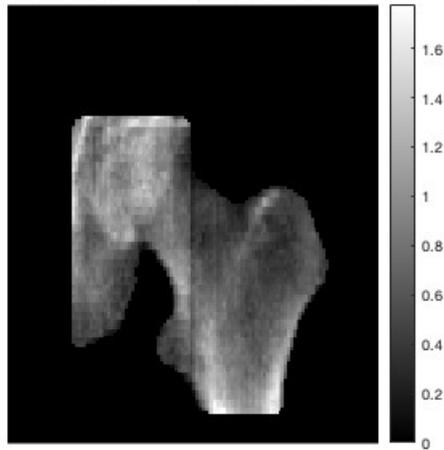
La linea intertrocanterica non è stata disegnata in quanto non identifica una ROI, ma è stata comunque sfruttata per la modellizzazione della testa del femore. Successivamente, sfruttando la bounding box, è stato prima eseguito un crop dell'immagine in modo tale da rappresentare solo ciò che è all'interno del riquadro, e successivamente è stata costruita una maschera binaria delle immagini.

La maschera binaria è stata creata con una semplice operazione di sogliatura, ponendo a 0 i pixel con valore uguale a zero (sfondo) e a 1 i pixel facenti parte del tessuto osseo, con un valore  $>0$ .

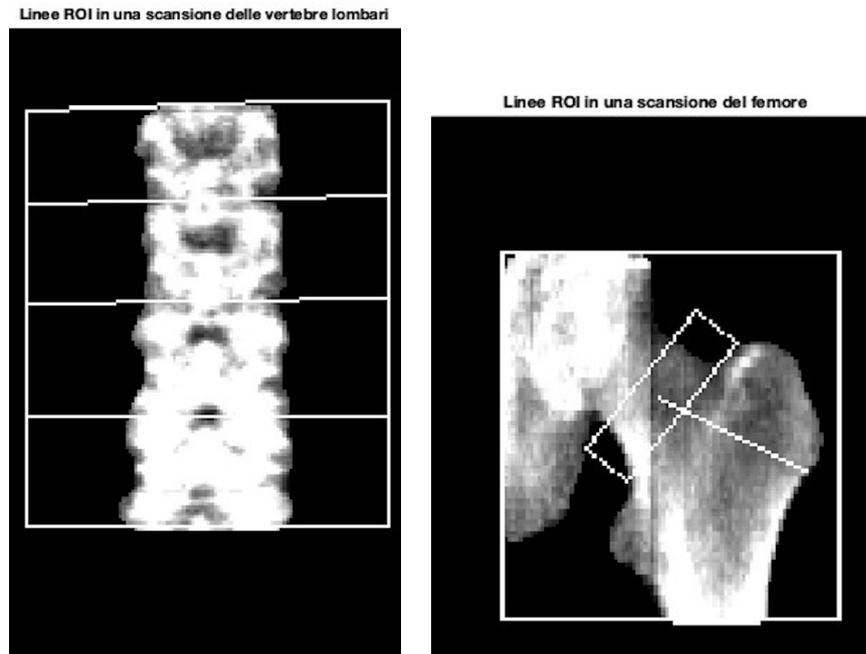
Mappa vertebre lombari BMD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) pixel per pixel



Mappa femore BMD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) pixel per pixel



*Figura 2.2: Mappe BMD di vertebre lombari (in alto) e femore (in basso)*



**Figura 2.3:** Linee ROI disegnate sulla mappa del BMD di vertebre (a sinistra) e femore (a destra). Entrambe le scansioni hanno una bounding box che delimita l'area dell'immagine in cui è presente il segmento osseo analizzato. Per la scansione lombare, le ROI individuano le 4 vertebre L1, L2, L3 e L4, mentre per la scansione femorale si individuano collo del femore, femore prossimale totale, trocantere e intertrocantere. Si nota come la natura discreta del dominio delle immagini renda irregolari le linee con cui sono state evidenziate le ROI.

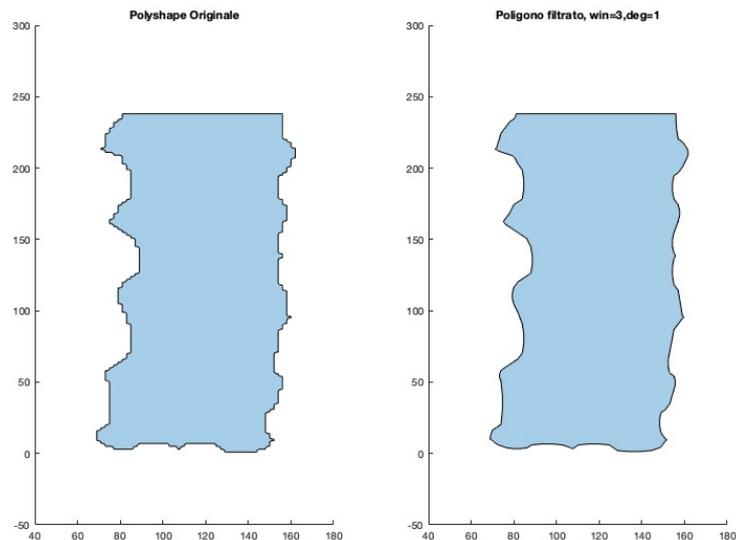
### 2.2.2 Creazione del poligono

Partendo dalle maschere binarie, sono state estratte le coordinate dei punti di bordo delle segmentazioni, attraverso le quali sono stati generati dei primi poligoni, sfruttando la funzione `polyshape` di MATLAB. Gli oggetti in output da questa funzione sono di classe `poly`, e sono definiti da un vettore che contiene le coordinate  $x$  e  $y$  dei vertici.

Questi primi poligoni però presentavano dei problemi di irregolarità nei bordi a causa della natura discreta nel dominio delle immagini da cui sono state ottenute le maschere. È stato perciò scelto di applicare un filtro di smoothing al poligono generato.

Per questa operazione è stato utilizzato il filtro di Savitzky-Golay [48], applicato separatamente alle coordinate  $x$  e  $y$  dei vertici del poligono. Il filtro utilizzato richiede la scelta di due parametri, la larghezza della finestra mobile di smoothing e il grado del polinomio di fitting. È stato scelto di utilizzare una finestra di larghezza  $w=3$  e un polinomio di grado  $n=1$ . Come si può notare dalla fig. 2.4, questo metodo ha permesso di ottenere un poligono con dei bordi più regolari.

Dato che il carico nella simulazione FEM viene applicato nei piatti delle vertebre, è stato scelto di non filtrare la parte superiore di L1, cercando di ottenere al contempo una superficie più piatta possibile. Una scelta simile si è fatta per il femore, la cui parte bassa non è stata filtrata ottenendo così una superficie piatta. Sono stati ottenuti inoltre dei poligoni di supporto, sfruttati per la divisione successiva in ROI, che si basano sui punti di segmentazione ROI in uscita dal software APEX. L'utilizzo di questi poligoni è descritto nel paragrafo successivo (par.2.2.3).



**Figura 2.4:** Esempio di poligono ottenuto dalla maschera binaria per una scansione di vertebre lombari. A sinistra è presente il poligono originale, mentre a destra il poligono a cui è stato applicato il filtro di smoothing con una finestra di larghezza 3 e un polinomio di grado 1.

### 2.2.3 Suddivisione del poligono in ROI e triangolazione

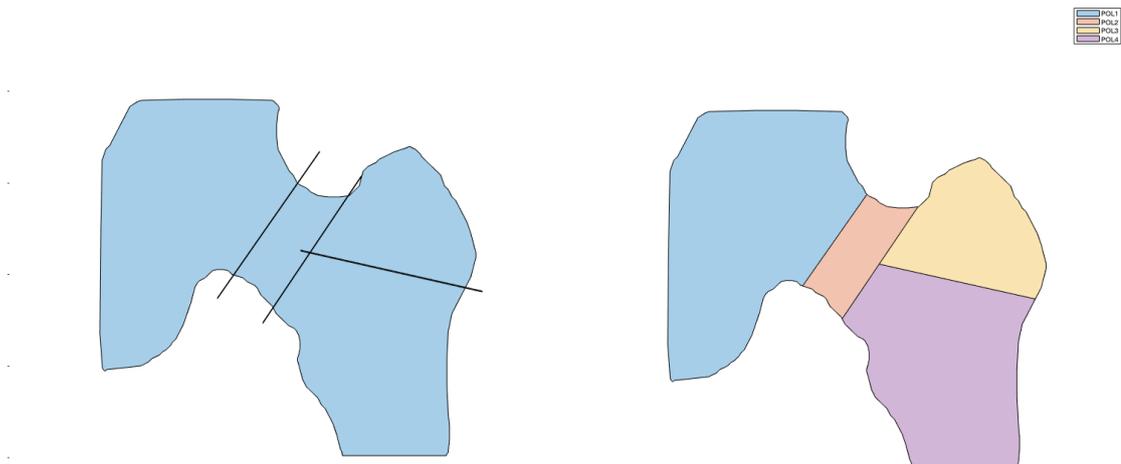
A partire dai punti di segmentazione delle ROI ottenuti in output dal software APEX, è stato scelto di creare prima delle linee che unissero questi punti, e poi dei poligoni che rappresentassero tali linee. Questo passaggio risulta essere uno dei più importanti dell'algoritmo, perchè è quello che permette di ottenere una precisa suddivisione del poligono e un rispetto dei vincoli geometrici della mesh tra regioni adiacenti. Il processo differisce operazionalmente tra vertebre e femori.

Le linee che suddividono le vertebre sono state trasmesse da APEX come una matrice 3x3. Questi punti sono stati raggruppati in tre gruppi da due, dove ogni gruppo rappresenta una linea di suddivisione.

Si è poi creato per ognuno dei gruppi un rettangolo fittizio di classe *poly*, quindi sempre un poligono ottenuto attraverso la funzione *polyshape*. Ognuno dei poligoni così ottenuti rappresenta una linea di suddivisione delle vertebre nel dominio dei poligoni.

Per quanto riguarda il femore, è stata fatta un'operazione simile, considerando però che la geometria delle ROI è più complessa, a causa dell'incidenza tra la linea del trocantere e quella della bounding box che individua il collo del femore.

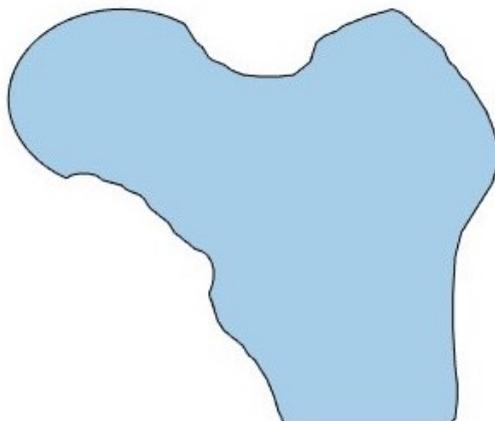
Sia per le scansioni del femore che per quelle delle vertebre l'utilizzo dei poligoni appena citati è lo stesso. Sono stati utilizzati in una prima fase per creare delle suddivisioni spaziali nel poligono originale, in modo tale da avere un unico oggetto *poly* diviso in 4 regioni identificabili. Successivamente, viene calcolata l'intersezione tra le linee e il poligono originale, e utilizzata per ottenere 4 differenti oggetti *poly* che rappresentino le ROI. In fig.2.5 è rappresentato come appaiono i poligoni generati dalle linee della ROI rispetto all'originale, per il segmento osseo femore. Sono inoltre mostrati i 4 poligoni che si ottengono alla fine del processo.



**Figura 2.5:** Divisione del poligono Femore nelle ROI. A sinistra abbiamo la sovrapposizione dei poligoni ottenuti dalle linee ROI disegnate sul software APEX. Come si può notare, tali linee sono imprecise e variano molto a seconda di chi esegue la segmentazione durante la refertazione. A destra, i 4 poligoni ottenuti dalla divisione in ROI. Come si può notare, nell'ottenimento della geometria dalla scansione del femore è presente anche una parte della pelvi e non è evidente la testa del femore.

Dalla fig.2.5 si nota come le linee poligonali ottenute dalla segmentazione delle ROI non siano precise: queste linee variano molto in funzione del medico che esegue refertazione e segmentazione dell'acquisizione. Alcune tecniche sono state implementate nell'algoritmo per assicurarsi che la divisione in poligoni, soprattutto

**Poligono femore con testa femorale**



**Figura 2.6:** Poligono ottenuto da una scansione femorale. La posizione e la forma della testa sono state approssimate a una circonferenza, e la pelvi è stata rimossa

nel femore, sia robusta e non troppo condizionata dalla qualità della segmentazione. Un'altra cosa evidente è che nel poligono ottenuto dalla scansione del femore è presente anche parte della pelvi, mentre non risulta visibile la testa del femore, fondamentale per l'applicazione del carico nell'analisi ad elementi finiti.

Al fine di portare avanti l'analisi, data l'importanza della testa per descrivere il comportamento sotto carico del femore, è stato scelto di ipotizzarne posizione, dimensione e forma. Anche questo procedimento è automatico, e per la scelta delle dimensioni si è sfruttata la lunghezza del collo del femore.

La testa del femore è stata approssimata a una circonferenza, il cui centro è stata determinato in funzione della linea intertrocanterica fornita in output da APEX. Il poligono del femore è stato quindi corretto, ottenendo il risultato mostrato in fig.2.6.

Ottenuti i 4 poligoni, che rappresentano le ROI di femore e vertebre, si è passati alla fase successiva, ovvero la triangolazione. Questa fase è comune a entrambe le classi di scansioni, anche dal punto di vista operativo. Questo passaggio ha come obiettivo quello di suddividere il poligono in ingresso in una serie di triangoli non sovrapposti. L'unione dei triangoli generati deve formare il poligono dato in ingresso.

L'operazione di triangolazione è stata eseguita attraverso la funzione *triangulation* del toolbox *PDE Toolbox*, ed è stato scelto di dare in input alla funzione i poligoni,

ottenuti dalla divisione precedente, uno alla volta. Ognuna delle 4 triangolazioni così ottenute è descritta su matlab da dei punti, che rappresentano i vertici dei triangoli, e da una lista che contiene le informazioni di connettività, che non è altro che l'indicazione su come unire i punti per ricostruire i triangoli. I punti e le informazioni di connettività ottenuti per ogni input sono stati poi uniti per ottenere un'unica triangolazione complessiva, in cui fosse però preservata la divisione in regioni.

## 2.3 Costruzione del modello a Elementi Finiti

Gli algoritmi per la generazione della mesh e per l'analisi a elementi finiti sono stati entrambi sviluppati su MATLAB. La costruzione della mesh è comune alle due classi di scansioni analizzate. L'obiettivo della fase della costruzione del modello a Elementi Finiti è quello di suddividere una geometria complessa in una serie di elementi più semplici.

In questo lavoro di tesi, è stato scelto di utilizzare elementi triangolari a 3 nodi. Una mesh su MATLAB è descritta principalmente da due componenti: gli elementi, che sono le unità di base in cui è suddivisa la geometria del dominio continuo in input, e i nodi, che sono punti specifici che definiscono gli angoli degli elementi. Avendo utilizzato degli elementi triangolari, il vettore degli elementi sarà un vettore  $3 \times n$ , dove  $n$  è il numero degli elementi, mentre i nodi saranno descritti da un vettore  $2 \times m$ , con  $m$  numero dei nodi.

Il modello a derivate parziali è stato ottenuto sfruttando la funzione *geometryFromMesh* di MATLAB del toolbox *PDE Toolbox*. È importante dire che le funzioni appartenenti a questo pacchetto sono state migliorate in maniera importante nella versione di MATLAB R2023b, in quanto nelle versioni precedenti il loro funzionamento era molto meno preciso.

Questa funzione consente di importare un modello PDE a partire dai punti e dalla lista di connessioni che, nel caso in studio, vengono estratti dall'oggetto *triangulation* ottenuto nello step precedente (vedi par.2.2.3).

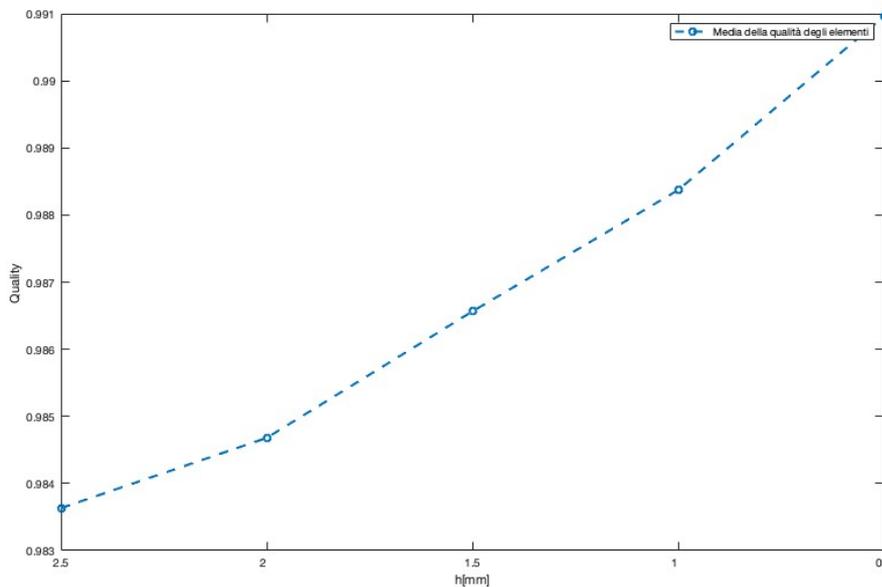
La mesh viene poi generata attraverso la funzione *generateMesh*, sempre appartenente al pacchetto *PDE Toolbox*. Per scegliere la dimensione dell'elemento costituente, è stata eseguita un'analisi di sensitività. Come parametri per la scelta sono stati considerati:

- La qualità complessiva della mesh (AspectRatio, uniformità, grado di distorsione e deformazione angolare) con un parametro complessivo che indica una buona qualità se vicino a 1, e una bassa qualità se vicino a 0.

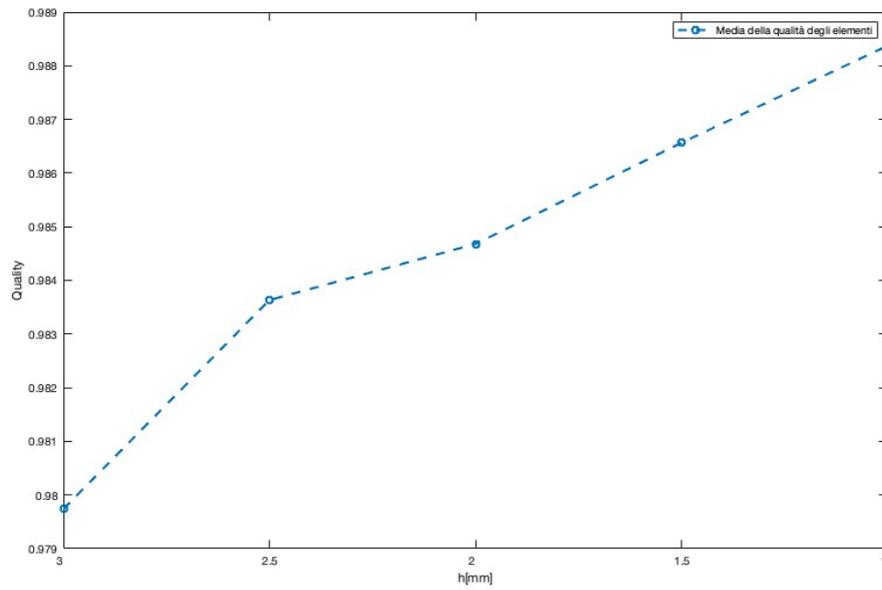
- L'errore percentuale. Sono stati considerati i valori medi, massimi e minimi di deformazione equivalente ottenuti dall'analisi a Elementi Finiti. L'errore percentuale è stato calcolato rispetto alla mesh con gli elementi più piccoli (nelle vertebre 0.5 mm, nel femore 1 mm).
- Il tempo computazionale. Infatti il tempo necessario per la costruzione del modello e per la successiva analisi a elementi finiti aumenta con il diminuire della dimensione degli elementi.

Per quanto riguarda il calcolo delle deformazioni del femore, sono stati presi in considerazione solo gli elementi nella regione del collo. Invece, per le vertebre lombari, si è scelto di includere tutte e 4 le ROI e fare poi una media dei valori di deformazione, in modo tale da ottenere tre valori (medio, massimo e minimo) per ogni scansione lombare.

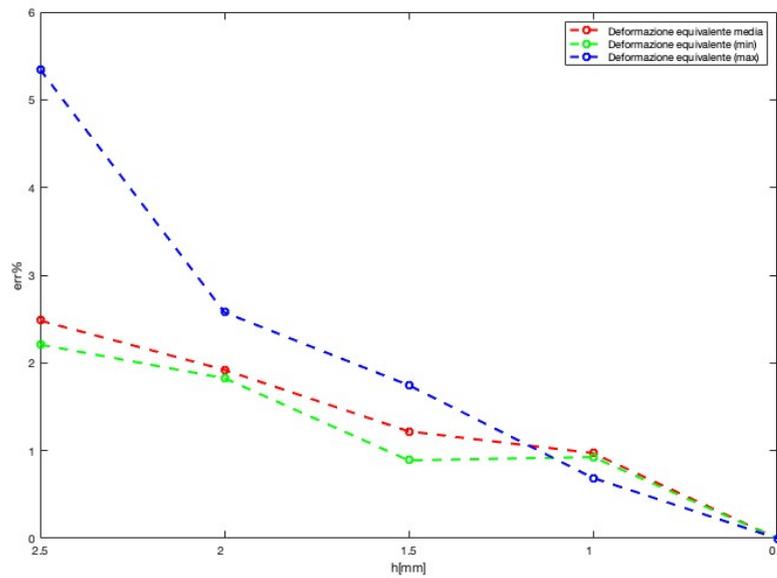
Sono stati considerati 5 modelli con elementi di dimensione decrescente, sia per le vertebre che per il femore. I modelli hanno elementi con dimensioni pari a 2.5, 2, 1.5, 1, 0.5 mm per quanto riguarda le vertebre, pari invece a 3, 2.5, 2, 1.5, 1 mm per le mesh del femore. Per quest'ultimo è stata creata anche una mesh con dimensioni 0.5 mm, ma i limiti di RAM del computer utilizzato non hanno permesso di eseguire l'analisi FE.



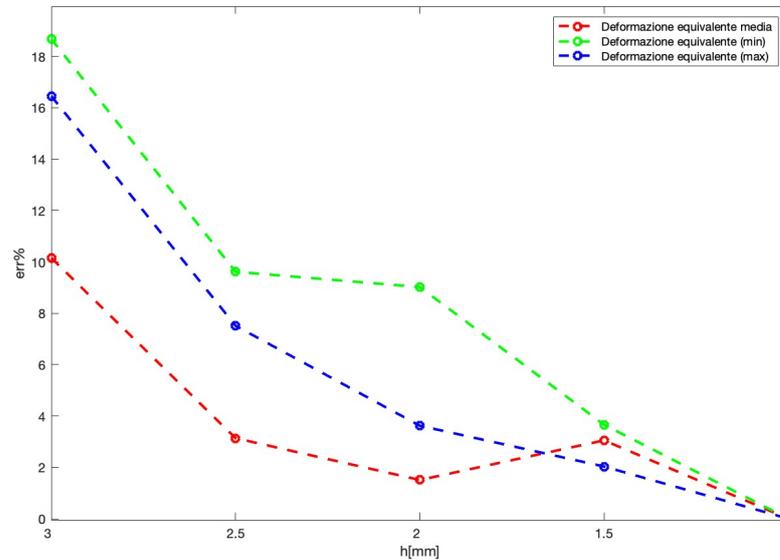
**Figura 2.7:** Analisi di sensitività sulla qualità degli elementi che costituiscono le mesh delle vertebre



**Figura 2.8:** Analisi di sensitività sulla qualità degli elementi che costituiscono le mesh del femore



**Figura 2.9:** Analisi di sensitività dell'errore percentuale nel calcolo di deformazione equivalente media, deformazione equivalente minima e deformazione equivalente massima nelle mesh delle vertebre

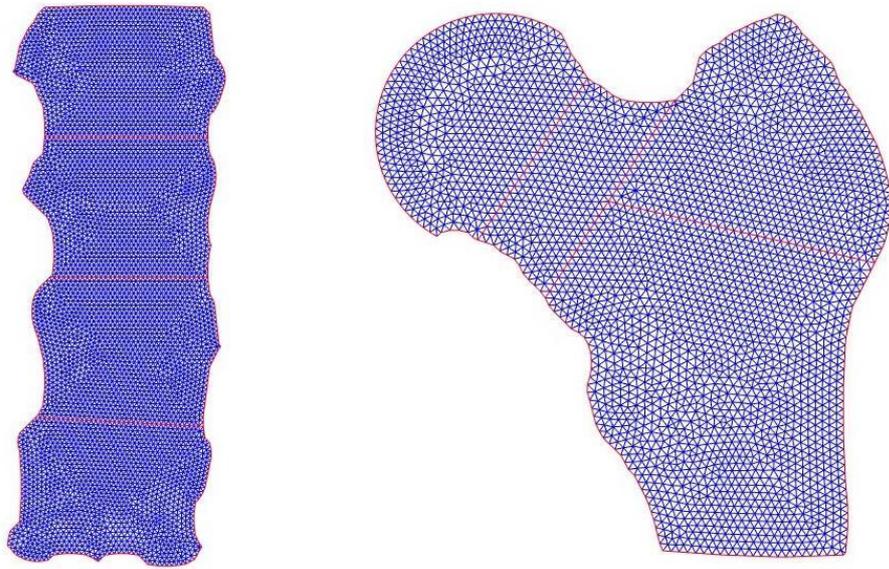


**Figura 2.10:** Analisi di sensitività dell'errore percentuale nel calcolo di deformazione equivalente media, deformazione equivalente minima e deformazione equivalente massima nelle mesh del femore

Sulla base di queste analisi, sempre considerando il compromesso precisione/costo computazionale, si è scelto di utilizzare una dimensione media delle mesh pari a 1 mm nelle vertebre, e pari a 1.5 mm nel femore. Un'ultima verifica, eseguita sulle mesh ottenute con questo metodo, è stata quella di assicurarsi che i nodi condivisi tra elementi adiacenti corrispondessero, in modo tale da assicurare la continuità della soluzione dell'analisi FE.

Nessun problema è stato riscontrato tra elementi appartenenti alla stessa ROI, ma inizialmente, per alcune scansioni e per determinate dimensioni degli elementi, questa corrispondenza non si verificava con precisione nei confini tra regioni. Tale problema è stato risolto con un aggiornamento del PDE Toolbox alla versione associata a MATLAB 2023b.

Un altro problema che invece non è stato risolto con l'aggiornamento sta sempre nella creazione delle mesh, in quanto vengono creati dei nodi con stesse coordinate ma indice diverso. Sono perciò presenti nodi duplicati. È stato scelto di fare un'analisi dei nodi sulla mesh ottenuta attraverso `generateMesh`, rimuovendo quelli che si presentano più di una volta. Dopo questo processo, è stato necessario aggiornare il vettore che contiene le informazioni di connettività dei nodi. Il risultato è mostrato, per le due classi di scansioni, in fig.2.11.



**Figura 2.11:** Mesh ottenute attraverso l'algoritmo sviluppato a partire da scansione lombare e femorale

### 2.3.1 Assegnazione delle proprietà meccaniche

Per questo studio è stato seguito il protocollo del Bone Strain Index per quanto riguarda l'assegnazione dei materiali. L'osso è stato considerato come un materiale lineare elastico. L'obiettivo è quello di assegnare a ogni elemento il valore medio del modulo elastico di Young in funzione della posizione dei tre nodi che lo formano. Il coefficiente di Poisson ( $\nu$ ), fondamentale per definire il comportamento delle varie zone del modello sotto carico, è stato posto pari a 0.3.

Per definire il materiale è stato inoltre sfruttato il BMD pixel per pixel calcolato come mostrato nel par.2.2.1. In particolare, è stato assegnato a ogni nodo della mesh un valore di BMD in funzione del valore del pixel corrispondente, e ad ogni elemento è stato assegnato come valore la media dei tre nodi che lo compongono. Gli elementi sono stati poi suddivisi in 55 gruppi in funzione del loro valore di BMD. Per ogni gruppo si è calcolata la media dei valori degli elementi costituenti, e ad ogni elemento appartenente al gruppo è stato assegnato quel valore centrale di BMD.

La divisione in gruppi risulta necessaria per diminuire il costo computazionale dell'analisi FE, ed è stato visto come un numero di gruppi pari a 55 fosse un buon compromesso sia per quanto riguarda le vertebre, sia per quanto riguarda il femore. Le operazioni eseguite per l'assegnazione delle proprietà meccaniche differiscono tra le due classi di acquisizioni.

Per quanto riguarda le vertebre lombari, ad ognuna di queste (L1-L4) è stato assegnato uno spessore unico. Ogni vertebra è stata quindi approssimata a un cilindro, considerando solo il corpo vertebrale e escludendo l'arco vertebrale. Tale semplificazione risulta necessaria perché una misura diretta dello spessore risulta impossibile in scansioni bidimensionali. È stata perciò calcolata la larghezza ( $d$ ) di tutte le sezioni trasversali della vertebra in analisi e si è poi calcolata la media dei risultati, che rappresenta il diametro medio della vertebra approssimata a un cilindro. Successivamente, lo spessore ( $th$ , mm) è stato calcolato come illustrato in eq.2.1[49], dove  $th$  è lo spessore e  $d$  è il diametro medio, entrambi espressi in mm.

$$th = \frac{\pi \left(\frac{d}{2}\right)}{2} \quad (2.1)$$

Ottenuti lo spessore e il valore di BMD degli elementi, è stata calcolata la BMD volumetrica ( $BMD_v$ , g/cm<sup>3</sup>) come suggerito da Yang et al. [50] come:

$$vBMD = \frac{BMD}{th} \times 10 \quad (2.2)$$

Da questo valore è stata calcolata la densità apparente ( $\rho_{app}$ , g/cm<sup>3</sup>) [51] come:

$$\rho_{app} = \frac{vBMD}{(1.14 \cdot 0.598)} \quad (2.3)$$

Infine, il modulo elastico di Young ( $E$ , MPa) è stato calcolato come segue:

$$E = 1.28 \cdot 4730 \cdot \rho_{app}^{1.56} \quad (2.4)$$

Per quanto riguarda il segmento femorale, lo spessore, per ogni scansione, è stato calcolato basandosi sulla larghezza del collo femorale  $W$ , come suggerito da [52]. Si è quindi supposto che l'area e il momento di inerzia della sezione trasversale del collo del femore corrispondessero a quelli di una sezione trasversale circolare di diametro  $W$ . Quindi anche in questo caso è stato necessario fare delle semplificazioni. Lo spessore, in cm, è stato quindi calcolato attraverso l'eq 2.5.

$$t = \frac{3.5\pi W}{16} \quad (2.5)$$

Come per il tratto vertebrale, anche in questo caso a partire dallo spessore e dai valori di BMD estratti per ogni gruppo di elementi, si è ottenuta la BMD volumetrica ( $BMD_v$ , g/cm<sup>3</sup>), seguendo però l'eq. 2.6, ovvero [52, 50]:

$$vBMD = \frac{BMD}{t} \cdot \frac{1.89}{1.05} \quad (2.6)$$

Da qui, si è proseguito con l'ottenimento della densità apparente ( $\rho_{\text{app}}$ , g/cm<sup>3</sup>) come [52]:

$$\rho_{\text{app}} = \frac{\rho_v}{1.14 \cdot 0.598} \quad (2.7)$$

Infine, il modulo elastico di Young (E, MPa) è stato calcolato come segue [52]:

$$E = \begin{cases} 15010 \rho_{\text{app}}^{2.18} & \text{se } \rho_{\text{app}} \leq 0.28 \\ 6850 \rho_{\text{app}}^{1.40} & \text{se } \rho_{\text{app}} > 0.28 \end{cases} \quad (2.8)$$

## 2.4 Salvataggio dei modelli

L'ultimo importante step dell'algoritmo di creazione delle mesh sviluppato in questo lavoro di tesi è il salvataggio dei modelli. Nel contesto di questo lavoro, si è deciso di salvare la mesh e le informazioni associate in un file con formato '.obj'.

Sviluppato da Wavefront Technologies, è uno formato ampiamente accettato e supportato dalla maggior parte dei software di modellazione 3D e di simulazione agli elementi finiti. Questo formato permette di rappresentare dettagliatamente la geometria della mesh, includendo sia le coordinate dei vertici che le definizioni degli elementi, consentendo una precisa descrizione della topologia del modello. Inoltre, essendo fondamentalmente un file di testo, è possibile aggiungere informazioni come quelle sulle informazioni del paziente o sul tipo di scansione di origine. In particolare, è stato scelto di salvare nel file .obj le seguenti informazioni

- Indicazione sul tipo di scansione (femore sinistro, femore destro o lombare)
- Coordinate dei nodi
- Definizione degli elementi
- Il numero complessivo di elementi e nodi
- Materiale di ogni elemento della mesh
- Dati del paziente presenti nel file DICOM della scansione, quali sesso, età, altezza e peso
- Spessore del segmento osseo analizzato, calcolato come illustrato nel paragrafo 2.3.1
- BMD medio del segmento osseo analizzato

Per quanto riguarda il femore, un'informazione aggiuntiva sugli elementi è stata inserita nel file .obj. Infatti, è stato scelto di indicare la regione a cui appartiene ognuno degli elementi che formano la mesh (regione del collo, regione del trocantere, regione inter-trocanterica o testa del femore).

Le mesh provenienti dalla scansione del tratto lombare sono state invece trattate diversamente, in quanto per ognuna delle vertebre (L1-L4) è stato creato un file .obj a parte.

## 2.5 Analisi a Elementi Finiti

L'analisi a Elementi Finiti è l'ultimo macro step del lavoro di tesi, ed è stato eseguito tramite uno script di MATLAB, chiamato TRIFEM.m, adattato per lavorare sia su mesh femorali che lombari, in maniera differente.

In ingresso richiede la mesh generata nello step precedente in formato .obj, con tutte le informazioni già citate nel par.2.4.

### 2.5.1 Condizioni al contorno

Le condizioni al contorno sono state definite in maniera differente per ognuna delle classi di scansione prese in considerazione, e verranno quindi trattate separatamente.

#### 2.5.1.1 Vertebra lombare

Per la definizione delle condizioni al contorno e, quindi, di forze e vincoli, si è scelto di proseguire come fatto da Colombo et al.[53]. Al fine di determinare le forze agenti sulle vertebre lombari, è stato scelto di considerare il paziente in posizione eretta.

Le vertebre sono state considerate singolarmente, trattate come un materiale elastico lineare (per facilitare l'analisi), con le proprietà meccaniche quali modulo di Poisson e Modulo Elastico di Young definite come descritto nel par.2.3.1 ottenuto attraverso l'eq. 2.4. Tutti i gradi di libertà nel piatto inferiore della vertebra sono stati vincolati, ed è stato calcolato il baricentro della vertebra in analisi.

La forza  $F$  è applicata uniformemente nel bordo superiore del modello. In particolare si è scelto un range per l'applicazione del carico distribuito, che abbia come centro di applicazione la coordinata  $x$  del baricentro, e che abbia una larghezza di applicazione dipendente dalla larghezza media della vertebra  $W$ (mm).

Il carico applicato,  $F$ (N), è specifico per ogni paziente e per la vertebra considerata (L1-L4), e si basa sul lavoro di Han et al.[54], seguendo il metodo utilizzato da [55]. Viene quindi considerato un carico di compressione uniassiale per ognuna delle vertebre prese in considerazione, con una  $F$  applicata funzione delle caratteristiche del paziente.

Attraverso l'interpolazione dei dati raccolti da [54], sono stati trovati 4 valori parametrizzati di forza,  $F_1$ ,  $F_2$ ,  $F_3$  e  $F_4$ , tutti con la stessa direzione di  $F$ , dipendenti dalla vertebra analizzata (L1-L4).

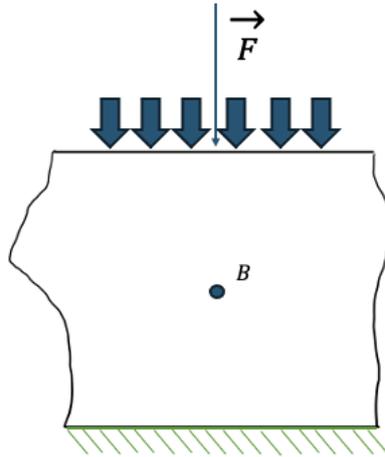
Per ottenere la forza applicata  $F$ , è stata usata un'equazione del tipo :

$$F = f(F_1, F_2, F_3, F_4, P_1, P_2, w, H_1, H_2, h) \quad (2.9)$$

In particolare, abbiamo che:

- $F$ [N] è la forza applicata lungo  $y$
- $F_1$ ,  $F_2$ ,  $F_3$ ,  $F_4$  [N] sono le forze ottenute secondo [53], funzione della vertebra analizzata (L1-L4)
- $P_1$  e  $P_2$  sono dei pesi in Kg di riferimento
- $h_1$  e  $h_2$  sono delle altezze in cm di riferimento
- $h$  è l'altezza del paziente preso in analisi in cm
- $w$  è il peso del paziente preso in analisi in Kg

Questo valore  $F$  così ottenuto viene poi modificato leggermente in funzione di età e sesso del paziente.

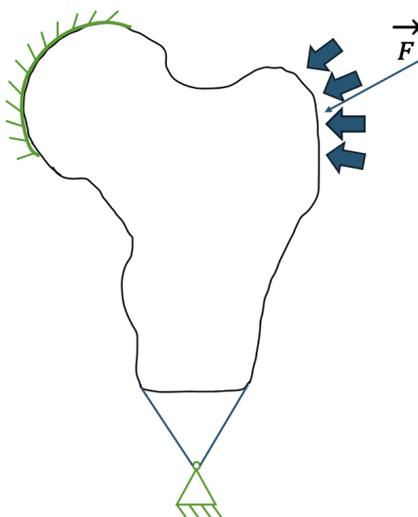


**Figura 2.12:** Condizioni di contorno applicate alla vertebra per riprodurre uno sforzo di compressione

### 2.5.1.2 Femore

Per quanto riguarda il femore, questo è stato considerato nella sua interezza nell'analisi, senza però perdere la divisione in regioni fatta in precedenza. Il tessuto osseo, sempre considerato elastico lineare, ha modulo di Poisson pari a 0.3 e modulo elastico di Young  $E$  definito come descritto nel par.2.3.1 ottenuto attraverso l'eq. 2.8.

È stata considerata una condizione in cui il paziente cade lateralmente, simulando



**Figura 2.13:** Condizioni di contorno applicate al femore per riprodurre la condizione di caduta laterale

quindi un evento per cui spesso i pazienti incorrono in fratture del collo femorale. In questo caso, il carico è stato applicato sul gran trocantere, sempre simulando un carico distribuito.

L'ampiezza della distribuzione di tale forza è funzione della dimensione del gran trocantere preso in analisi. La direzione di applicazione invece è spostata di un angolo  $\alpha$  rispetto alla perpendicolare della diafisi del femore.

Per quanto riguarda i vincoli, si è creato un nuovo nodo che si trovasse al di sotto del femore, ad una distanza imposta a 100 mm, centrato rispetto alla base della geometria del femore, ovvero nella parte più distale dell'acquisizione, e in tale nodo si è applicata una cerniera che ne permettesse la rotazione. Un altro vincolo è stato applicato nella testa del femore, che ne vincolasse tutti i gradi di libertà, nei nodi che ne compongono parte del contorno, cercando di simulare la reale articolazione. L'ampiezza di tale vincolo è funzione del raggio stimato della testa del femore. Questo modello è basato su altri lavori presenti in letteratura ([52, 56]).

In questo caso, per definire il modulo della forza si è partiti da una tabella di riferimento, che è la stessa usata dal software Bone Strain Index, che dà un valore di forza in funzione del peso e dell'altezza del paziente preso in analisi. Una schematizzazione del modello utilizzato è presente in fig.2.13.

## 2.5.2 Post-processing dei risultati e salvataggio

Le grandezze ottenute dall'analisi a Elementi Finiti sono sforzi e deformazioni. In particolare, le grandezze prese in considerazione per entrambe le classi di mesh sono le deformazioni equivalenti (da cui si ricava l'indice BSI) e lo stress di Von Mises.

Considerando il legame che vi è tra sforzo, deformazione e modulo Elastico di Young, sono state ottenute le componenti degli sforzi normali lungo x e y ( $\sigma_x, \sigma_y$ ) e lo sforzo di taglio ( $\tau_{xy}$ ) per ogni elemento:

$$\sigma_x = E(\varepsilon_x + \nu\varepsilon_y); \quad \sigma_y = E(\varepsilon_y + \nu\varepsilon_x); \quad \tau_{xy} = \frac{\gamma_{xy}E}{(1 + \nu)} \quad (2.10)$$

Lo stress di Von Mises è stato poi definito attraverso l'equazione seguente:

$$\sigma_{VM} = \sqrt{\sigma_x^2 + \sigma_y^2 - \sigma_x\sigma_y + 3\tau_{xy}^2} \quad (2.11)$$

La deformazione equivalente è stata poi ricavata, partendo dall'equazione 2.10, come segue:

$$\varepsilon_{eq} = \sqrt{(\varepsilon_x + \nu\varepsilon_y)^2 + (\varepsilon_y + \nu\varepsilon_x)^2 - (\varepsilon_x + \nu\varepsilon_y)(\varepsilon_y + \nu\varepsilon_x) + 3\frac{\gamma_{xy}^2}{(1 + \nu)^2}} \quad (2.12)$$

Questi valori sono stati calcolati per ogni elemento appartenente alla mesh. Sono state successivamente calcolati, per ogni ROI e per la mesh totale, il valore medio, il valore minimo e il valore massimo della deformazione equivalente e dello stress di Von Mises.

I risultati della FEA sono stati salvati in formato .txt e sfruttati per confrontare le performance delle mesh generate dal metodo sviluppato in questo lavoro di tesi e il metodo utilizzato dal software Bone Strain Index.

## Capitolo 3

# Risultati e discussione

Le prime analisi eseguite sono quelle che riguardano direttamente la geometria creata dall' algoritmo.

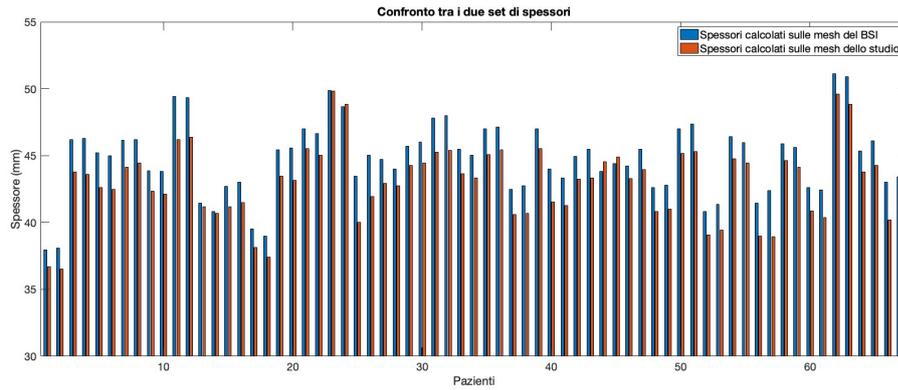
La prima variabile analizzata è lo spessore medio delle vertebre (L1-L4) per ogni scansione. Questo risulta fondamentale per calcolare le proprietà meccaniche della vertebra, oltre a essere un indicatore di come si è ottenuto e filtrato il poligono in questione. Lo spessore medio, calcolato sui poligoni creati come descritto nel par. 2.2.2 e ottenuto come illustrato nel par. 2.3.1, è stato espresso in mm e confrontato con gli spessori ottenuti dal metodo attualmente in utilizzo nel software BoneStrainIndex.

In particolare, si è partiti dalle stesse 68 scansioni lombari, e si sono ottenute le mesh corrispondenti utilizzando il metodo utilizzato dal BoneStrainIndex e il metodo sviluppato in questo studio. Per ogni paziente, lo spessore è stato ottenuto mediando gli spessori medi delle 4 vertebre.

Per quanto riguarda le mesh ottenute dal metodo del BoneStrainIndex, lo spessore è stato ottenuto analizzando l'informazione del file .obj, ricavando un valore medio pari a  $44.76 \pm 2.78$  mm, mentre per quelle ottenute dall' algoritmo questo valore è pari a  $42.99 \pm 2.81$  mm.

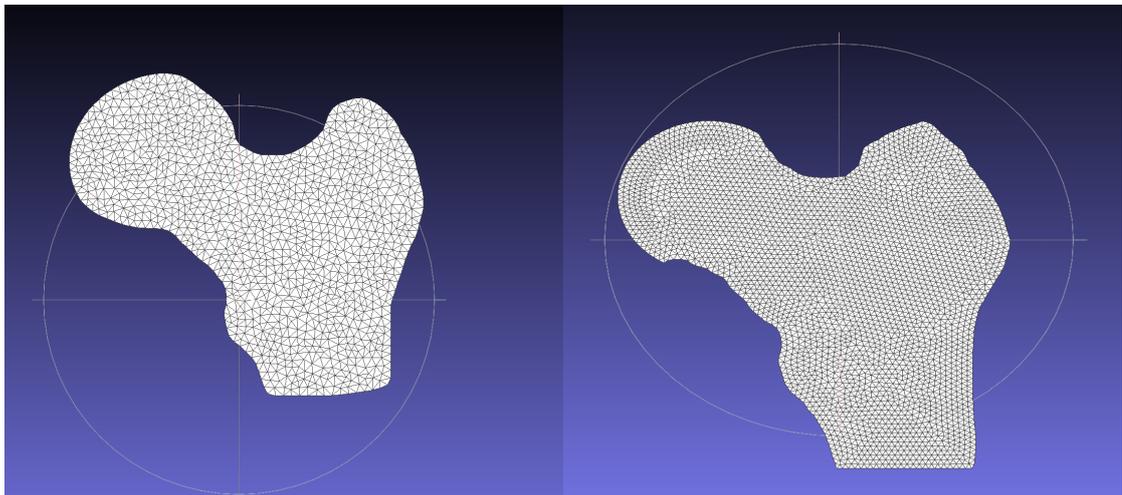
Si osserva quindi che le mesh ottenute mediante l' algoritmo presentano uno spessore leggermente inferiore rispetto a quelle generate tramite il metodo BoneStrainIndex. Tuttavia, questa discrepanza è minima, con una differenza media tra i due set di valori pari a  $1.76 \pm 0.81$  mm. Tale differenza è probabilmente riconducibile a un differente smoothing del poligono. In fig.3.1 è mostrato il confronto tra i due set di valori.

Questa verifica non è stata eseguita per i femori dato che i diametri medi, essendo stati ottenuti dalla scansione originale utilizzando lo stesso metodo, risultando quindi identici.

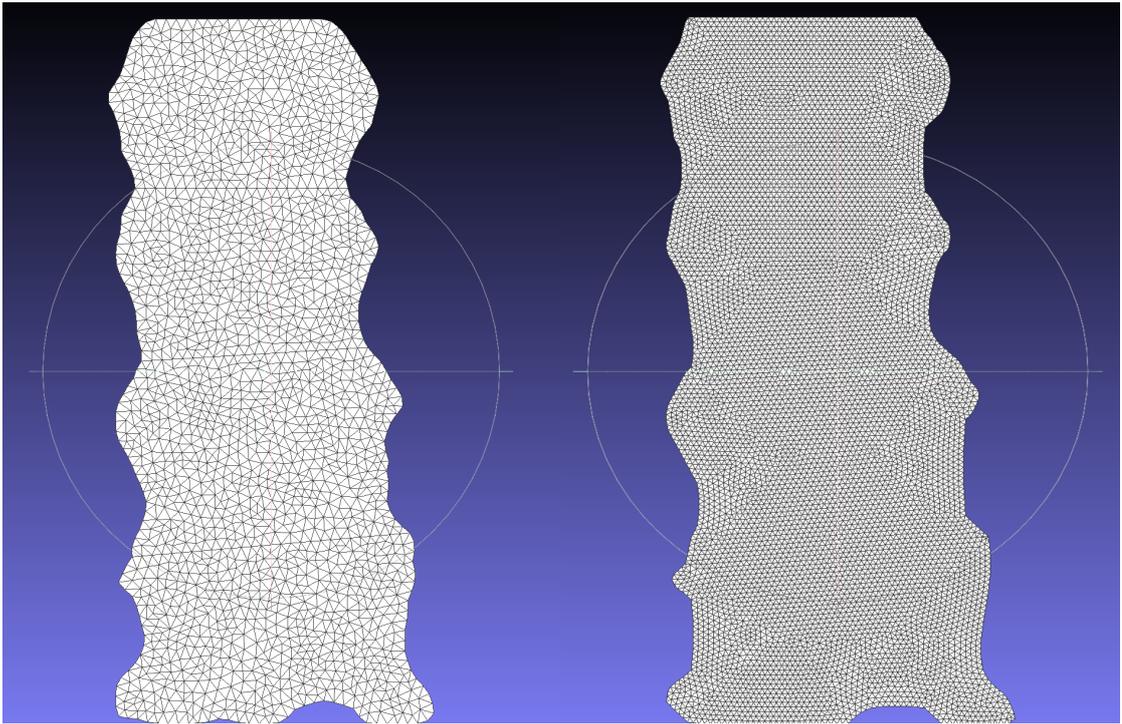


**Figura 3.1:** Confronto tra gli spessori calcolati sulle mesh lombari ottenute dal BSI e sulle mesh ottenute dall'algoritmo sviluppato in questo studio. Lo spessore medio nel primo gruppo è pari a  $44.76 \pm 2.78$ , quello del secondo gruppo invece pari a  $42.99 \pm 2.81$  mm. La differenza maggiore è stata registrata per il paziente 25, ed è pari a 3.45 mm, la minore per il 23 paziente, pari a 0.04 mm.

Un'altra variabile analizzata nel confronto tra i due metodi è la qualità delle mesh ottenute per i due tipi di scansione. In particolare, sono state riportate le mesh ottenute a partire dalla stessa scansione femorale (fig. 3.2) e dalla stessa scansione lombare (fig. 3.3), utilizzando il software MeshLab per visualizzarle dai file .obj.



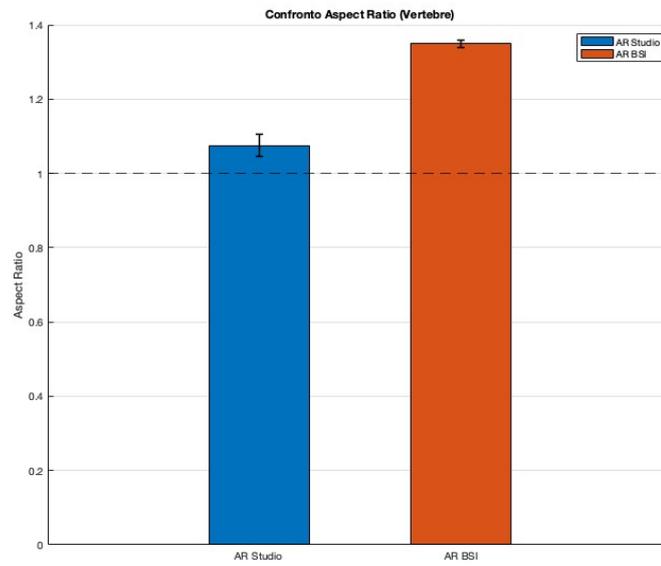
**Figura 3.2:** Confronto tra mesh femorali ottenute con i due metodi. A sinistra è riportata una mesh generata dal metodo originale, a destra la mesh ottenuta in questo lavoro di tesi.



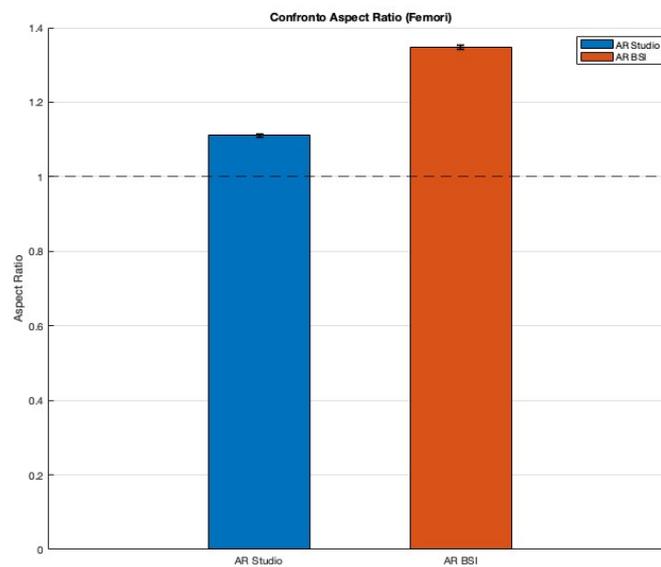
**Figura 3.3:** Confronto tra mesh femorali ottenute con i due metodi. A sinistra è riportata una mesh generata dal metodo originale, a destra la mesh ottenuta in questo lavoro di tesi.

Per entrambi le classi si nota, come illustreremo più avanti, un aumento del numero degli elementi, senza però aumentare in maniera significativa il tempo necessario per ottenere la mesh, garantendo una migliore precisione senza un aumento del costo computazionale. Il confronto è stato fatto sulla base di due parametri di qualità, ovvero Aspect Ratio, che valuta il rapporto tra dimensione più lunga e più corta del singolo elemento, e qualità complessiva della mesh, ottenuta attraverso la funzione *meshQuality* di MATLAB, che combina Aspect Ratio, skewness, che descrive quanto un elemento si discosti dal triangolo equilatero, e l'uniformità degli angoli. Questi due parametri sono stati calcolati per ogni elemento della mesh e poi mediati su tutti gli elementi. Il risultato ottenuto per ogni mesh è stato poi mediato nuovamente per tutte le scansioni appartenenti alla stessa classe. I set di mesh di cui è stata valutata la qualità sono quindi 4, ovvero:

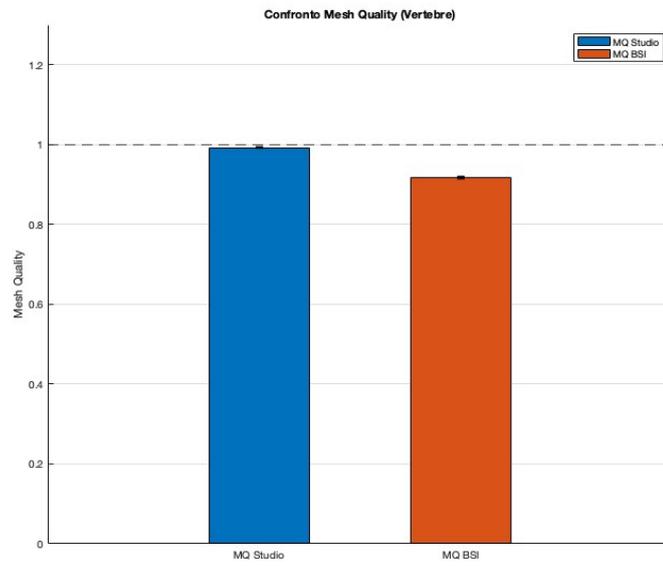
- Mesh lombari ottenute in questo studio
- Mesh lombari ottenute dal software BoneStrainIndex
- Mesh femorali ottenute in questo studio
- Mesh femorali ottenute dal software BoneStrainIndex



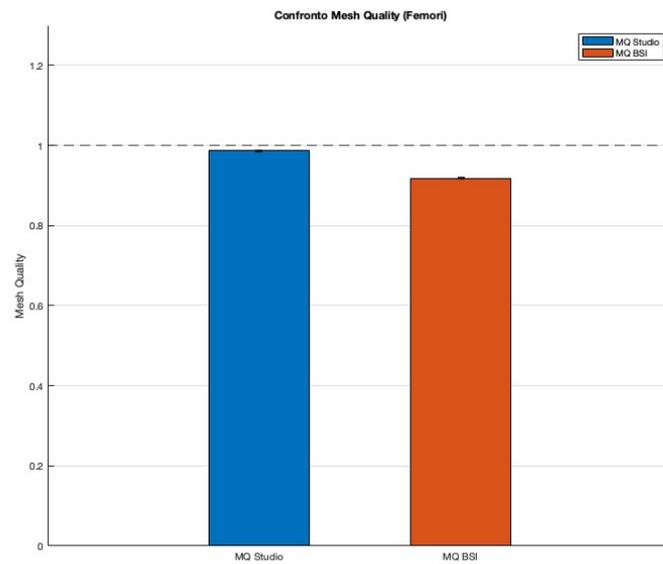
**Figura 3.4:** Confronto Aspect Ratio delle mesh lombari.  $A.R. studio = 1.075 \pm 0.003$ ;  $A.R. BoneStrainIndex = 1.349 \pm 0.003$ .



**Figura 3.5:** Confronto Aspect Ratio delle mesh femorali.  $A.R. studio = 1.111 \pm 0.004$ ;  $A.R. BoneStrainIndex = 1.347 \pm 0.005$ .



**Figura 3.6:** Confronto meshQuality delle mesh lombari.  $M.Q. \text{ studio} = 0.992 \pm 0.001$ ;  $M.Q. \text{ BoneStrainIndex} = 0.917 \pm 0.003$ .



**Figura 3.7:** Confronto meshQuality delle mesh femorali.  $M.Q. \text{ studio} = 0.986 \pm 0.001$ ;  $A.R \text{ BoneStrainIndex} = 0.917 \pm 0.001$

Per ogni set sono quindi stati ottenuti i due parametri di qualità precedentemente descritti. Confrontando i risultati, si può notare che le mesh ottenute in questo studio, per entrambe le classi di scansioni, abbiano raggiunto risultati migliori sia per quanto riguarda l'Aspect Ratio, sia per quanto riguarda la qualità complessiva ottenuta attraverso la funzione meshQuality. In entrambi i casi, più il valore ottenuto si avvicina a 1, migliore è la qualità della mesh. In tab. 3.1 sono riportati i risultati ottenuti dall'analisi.

**Tabella 3.1:** Risultati dell'analisi qualità eseguita sulle mesh prodotte dallo studio e dal software BoneStrainIndex

	<b>Studio</b>	<b>BoneStrainIndex</b>
<b>Mesh lombari</b>		
Aspect Ratio	$1.075 \pm 0.03$	$1.349 \pm 0.003$
Mesh Quality	$0.992 \pm 0.001$	$0.917 \pm 0.003$
<b>Mesh femorali</b>		
Aspect Ratio	$1.111 \pm 0.004$	$1.347 \pm 0.005$
Mesh Quality	$0.986 \pm 0.001$	$0.917 \pm 0.001$

Anche visivamente dalle figure 3.2 e 3.3 si può notare come le mesh del metodo originale presentano una minore uniformità nella distribuzione degli elementi, poiché questi hanno dimensioni molto differenti tra loro.

Le mesh originali presentano un minor Aspect Ratio, angoli meno uniformi e elementi che distano molto dalla forma del triangolo equilatero. Un'altra osservazione importante riguarda le zone di separazione delle ROI: nella mesh ottenuta con il metodo originale, le linee di separazione sono molto evidenti, mentre in quelle ottenute in questo studio tali linee, pur presenti, non sono visibili a occhio nudo. Questo è dovuto al fatto che gli elementi di bordo delle ROI rimangono tendenzialmente simili agli altri, mentre nel BoneStrainIndex si deformano per adattarsi ai bordi.

Infine, osservando i bordi dei 4 modelli si nota che per entrambe le classi di scansioni, il filtro di smoothing utilizzato nel metodo originale è più efficace, rendendo i bordi leggermente più regolari.

È importante sottolineare come questi parametri vadano a valutare solo la qualità degli elementi della mesh ma non la geometria complessiva di questa, che dipende invece da come si è ottenuto il poligono iniziale. Al fine di escludere che tale differenza nella qualità sia data dalla minore dimensione degli elementi, sono stati creati altri due set di mesh (femorali e vertebrali) con l'algoritmo sviluppato in questo studio. È stata impostata una dimensione maggiore, comparabile con quelle prodotte dal BoneStrainIndex, e la qualità delle mesh è stata ricalcolata secondo il processo precedentemente descritto. La dimensione scelta per questo secondo confronto è pari a 2 mm sia per quanto riguarda le vertebre, sia per quanto riguarda

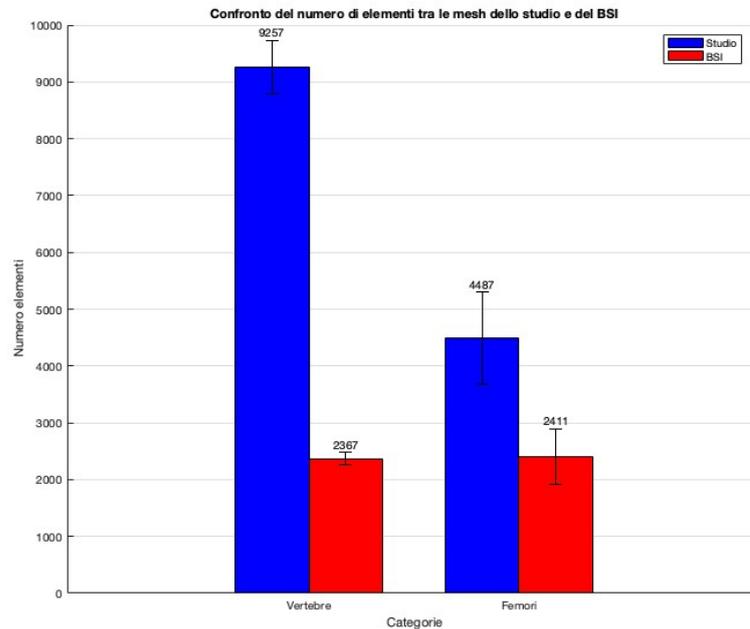
i femori. I risultati sono riportati in tab.3.3.

**Tabella 3.2:** Risultati dell'analisi qualità eseguita sulle mesh prodotte dallo studio, con dimensione 2 mm e dal software BoneStrainIndex

	Studio	BoneStrainIndex
<b>Mesh lombari</b>		
Aspect Ratio	1.108 ± 0.04	1.349 ± 0.003
Mesh Quality	0.986 ± 0.003	0.917 ± 0.003
<b>Mesh femorali</b>		
Aspect Ratio	1.127 ± 0.006	1.347 ± 0.005
Mesh Quality	0.984 ± 0.001	0.917 ± 0.001

Come si può notare dai risultati, anche aumentando le dimensioni degli elementi le mesh prodotte nello studio hanno una qualità maggiore rispetto a quelle prodotte nel BoneStrainIndex.

Un'altra analisi eseguita è quella che riguarda il numero di elementi per ogni mesh. Anche in questo caso, si è eseguito un confronto per classi, distinguendo le mesh ottenute con i due metodi.



**Figura 3.8:** Confronto del numero di elementi medio per le mesh ottenute con i due metodi.

**Tabella 3.3:** Numero di elementi medio per le mesh ottenute a partire da scansioni lombari e femorali con il metodo sviluppato in questo studio e con il metodo attualmente utilizzato nel BoneStrainIndex

	<b>Studio</b>	<b>BoneStrainIndex</b>
<b>Mesh lombari</b>	9257 $\pm$ 474	2367 $\pm$ 115
<b>Mesh femorali</b>	4487 $\pm$ 809	2411 $\pm$ 486

Le mesh ottenute in questo studio presentano un maggior numero di elementi, quindi una mesh più fitta, soprattutto per quanto riguarda le vertebre. È risultato perciò necessario fare un'ulteriore verifica, che analizzi l'aumento di tempo computazionale causato dall'incremento del numero di elementi. Tale confronto è stato eseguito considerando il tempo complessivo necessario per l'analisi, ovvero dal momento in cui viene caricato il file DICOM della scansione al momento in cui vengono scritti i file .txt dei risultati dell'analisi a elementi finiti. I tempi espressi in s sono stati poi messi a confronto.

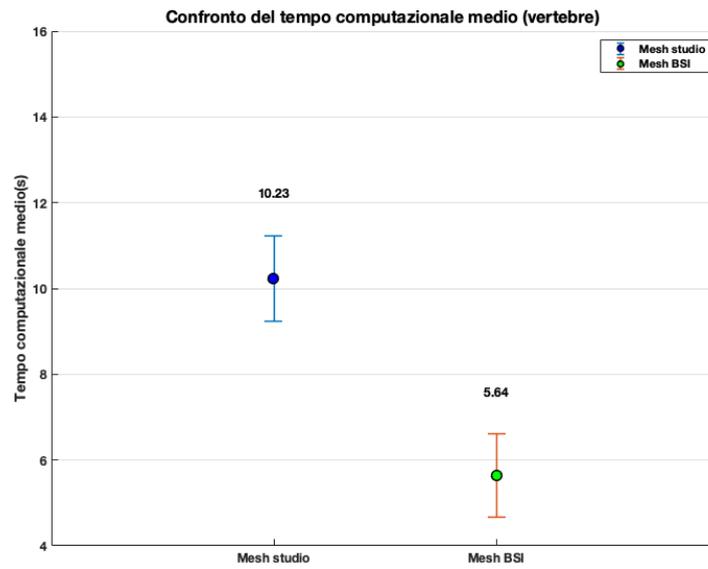
Nuovamente, il confronto prevede gli stessi 4 set di mesh, quelle ottenute attraverso il BoneStrainIndex e quelle ottenute in questo studio per le due classi di scansioni. Anche qua, bisogna considerare che il tempo registrato per le scansioni vertebrali è quello necessario per processare tutte e 4 le vertebre.

I risultati, rappresentati nelle figure 3.10 e 3.9, sono riportati in tab.3.4. Si può notare come il tempo computazionale necessario per l'analisi a elementi finiti delle mesh di questo studio sia maggiore, soprattutto per il caso delle vertebre (che hanno un numero di elementi maggiore rispetto agli altri 3 set di mesh).

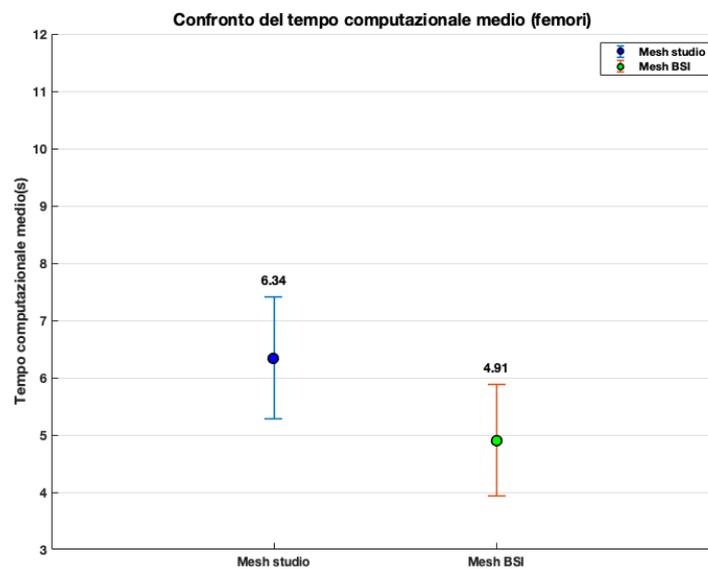
Questo era prevedibile, in quanto il tempo computazionale in questo caso è proporzionale al numero di elementi in input da analizzare. Nonostante ciò, l'aumento nel tempo di analisi rimane molto contenuto, confrontato con l'incremento del numero degli elementi, e non costituisce un problema ai fini dell'analisi clinica.

**Tabella 3.4:** Tempi computazionali per la FEA sulle mesh dei due metodi a confronto per le due classi di scansioni.

	<b>Studio</b>	<b>BoneStrainIndex</b>
<b>Mesh lombari</b>	10.23 $\pm$ 0.99 s	5.64 $\pm$ 0.96 s
<b>Mesh femorali</b>	6.34 $\pm$ 1.06 s	4.91 $\pm$ 0.97 s



*Figura 3.9: Confronto dei tempi computazionali in secondi necessari per l'analisi a elementi finiti delle mesh vertebrali prodotte dai due metodi*

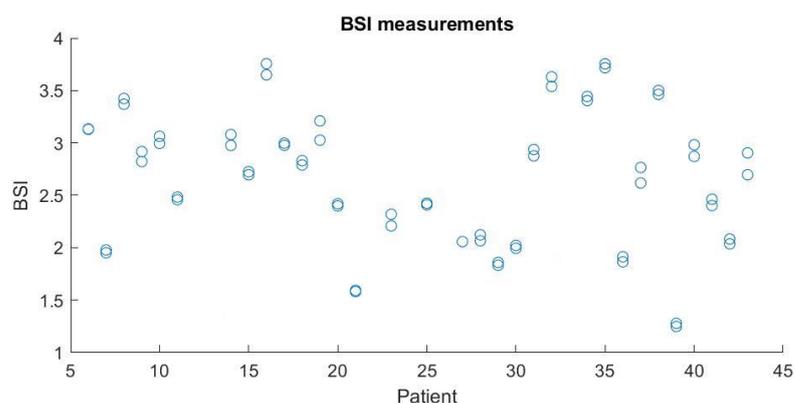


*Figura 3.10: Confronto dei tempi computazionali in secondi necessari per l'analisi a elementi finiti delle mesh femorali prodotte dai due metodi*

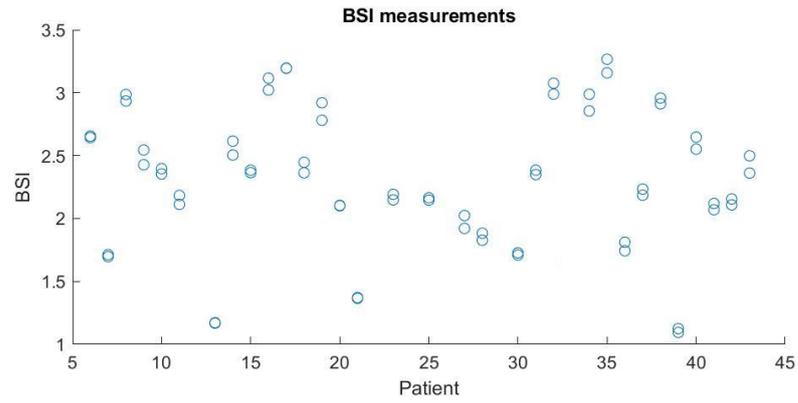
A questo punto, l'analisi dei risultati passa alla fase di Analisi a Elementi Finiti eseguita sulle mesh prodotte in questo studio, quindi all'indice BSI, calcolato a partire dalle deformazioni equivalenti ottenute dalla simulazione. I risultati ottenuti dalla simulazione in questo studio sono stati in una prima fase analizzati da soli e poi confrontati con quelli ottenuti direttamente dal software medicale BoneStrainIndex a partire dalle stesse scansioni.

In particolare, la prima analisi è stata quella della ripetibilità dei risultati. Come spiegato nel par. 2.1 infatti, le 68 scansioni vertebrali che compongono il dataset sono appartenenti a 34 pazienti. Per ogni paziente sono state acquisite due scansioni, nello stesso giorno ma in due istanti di tempo diversi, facendo riposizionare il paziente nel lettino. Stessa cosa vale per 9 dei 21 pazienti per cui sono state ottenute le scansioni femorali.

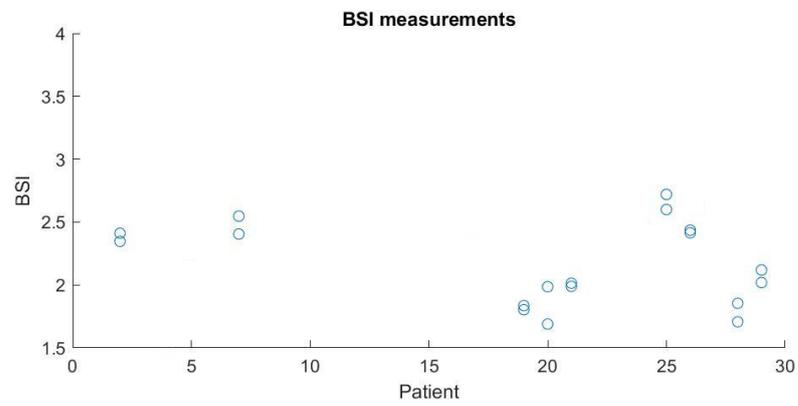
Questo protocollo risulta molto utile e necessario per valutare la ripetibilità dell'algoritmo, che deve creare mesh simili se le scansioni provengono dallo stesso paziente, in modo tale che i risultati dell'analisi a Elementi Finiti, quindi del calcolo del BSI, siano altrettanto simili. Per questo test, è stato utilizzato il software di test creato dall'azienda Tecnologie Avanzate, che valuta la ripetibilità del BSI calcolato per ogni coppia di scansioni dei pazienti, e la confronta con la ripetibilità del BMD medio per valutare se il test è passato o meno. Questo test fornisce dei grafici, riportati per ogni set di mesh, e un report per ogni set che indica il coefficiente di variazione (CV) e il limite di confidenza (LSC) per il BMD e il BSI. Le mesh, per passare il test, devono avere un  $BSI\ CV < 5 * BMD\ CV$ . Nelle figure 3.11, 3.12, 3.13, 3.14 sono riportati i grafici in output dal software di test, dove nelle ordinate sono riportati i valori di BSI calcolati sulle scansioni, mentre sulle ascisse il paziente su cui sono state eseguite le coppie di scansioni.



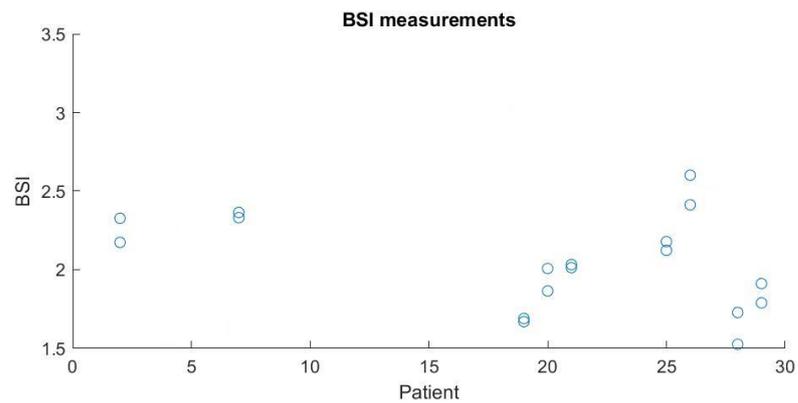
**Figura 3.11:** Analisi di ripetibilità BSI delle mesh prodotte da questo studio per le scansioni lombari.



**Figura 3.12:** Analisi di ripetibilità BSI delle mesh prodotte dal software BoneStrainIndex per le scansioni lombari.



**Figura 3.13:** Analisi di ripetibilità BSI delle mesh prodotte da questo studio per le scansioni femorali.



**Figura 3.14:** Analisi di ripetibilità BSI delle mesh prodotte dal software BoneStrainIndex per le scansioni femorali.

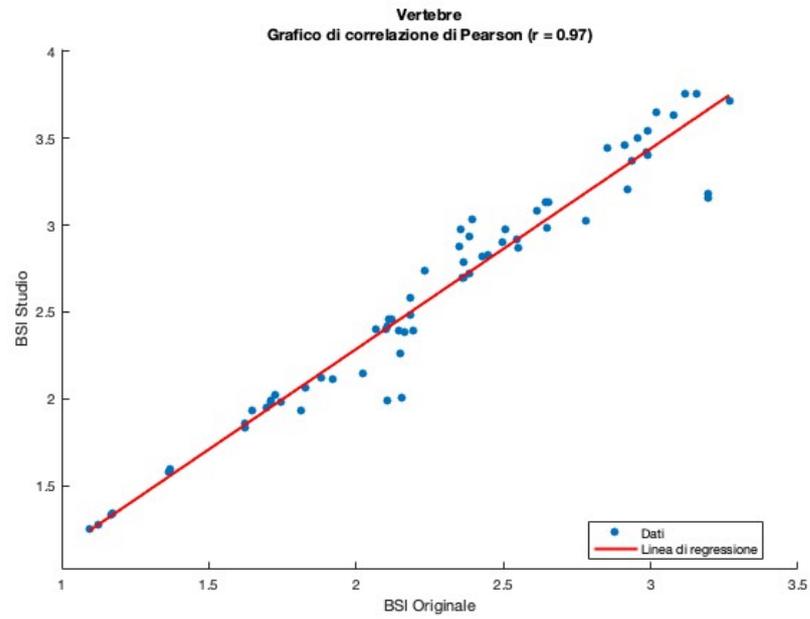
Più due scansioni aventi stessa ascissa hanno ordinate simili, tanto più il calcolo del BSI, quindi l'algoritmo per la creazione della mesh, è ripetibile. I risultati di CV e LSC per i 4 set di mesh sono riportati in tab. 3.5

**Tabella 3.5:** Risultati dell'analisi di ripetibilità sulle mesh prodotte dallo studio e dal software BoneStrainIndex. Tutti e 4 i set di mesh passano il test di ripetibilità.

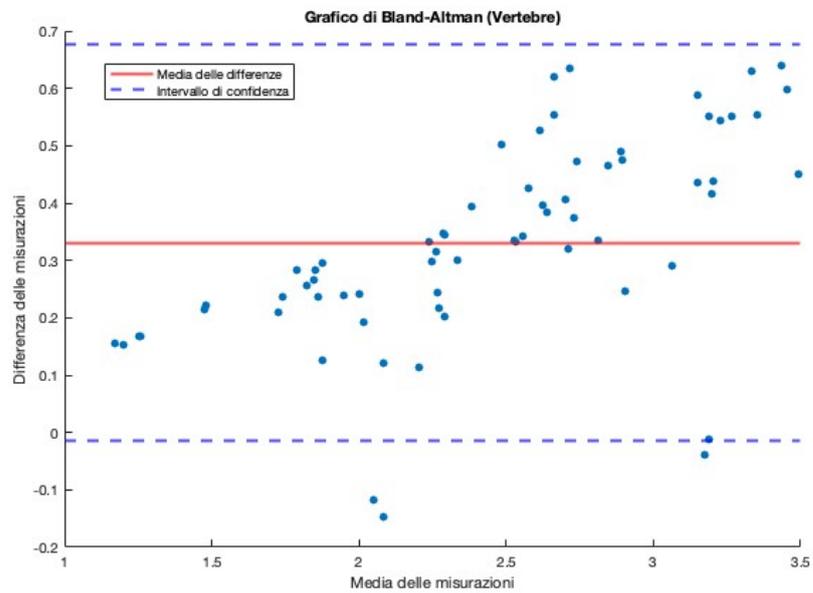
	<b>Studio</b>	<b>BoneStrainIndex</b>
<b>Mesh lombari</b>		
BMD	1.09% CV; 3.02% LSC	1.09% CV; 3.02% LSC
BSI	1.96% CV; 5.44% LSC	2.04% CV; 5.66% LSC
<b>Mesh femorali</b>		
BMD	2.28% CV; 6.34% LSC	2.28% CV; 6.34% LSC
BSI	4.48% CV; 13.36% LSC	4.51% CV; 12.5% LSC

Il test viene passato da entrambe le classi di mesh ottenute in questo studio, dimostrando un'elevata ripetibilità e un'adeguata robustezza dell'algoritmo di creazione delle mesh. Considerando che i valori di CV e LSC del BMD sono uguali tra i due metodi per entrambe le classi, possiamo analizzare i parametri statistici del solo BSI. Possiamo notare come per quanto riguarda le mesh lombari, c'è un leggero miglioramento a livello di CV e LSC con il metodo sviluppato nello studio, mentre per quanto riguarda le mesh femorali, seppur si noti un leggero miglioramento nel CV, abbiamo un LSC più elevato nel caso delle mesh prodotte in questo lavoro di tesi. Questo può essere dovuto alla segmentazione non anatomica della testa del femore, che influenza i risultati.

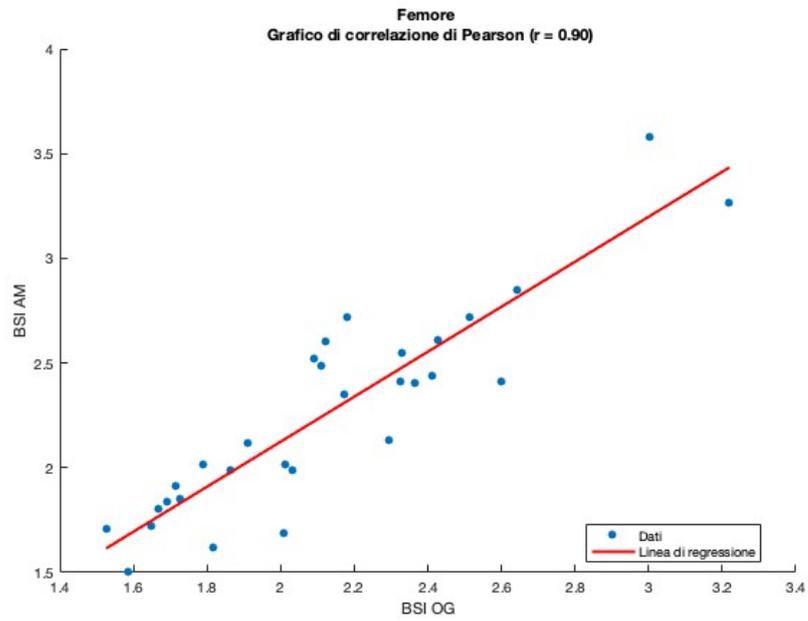
Un'altra analisi eseguita per valutare le differenze del valore del BSI nei set di mesh è stata quella di calcolare la correlazione di ogni scansione tra il BSI calcolato sulle mesh dello studio e quello calcolato dal software BoneStrainIndex. Bisogna specificare che il BSI considerato per il femore e per le vertebre è il valore medio totale di tutte le regioni. Si nota dalle figure 3.15 e 3.17 come per entrambe le classi di mesh vi sia un'elevata correlazione tra i due metodi, con  $R=0.97$  nel caso delle vertebre e con  $R=0.9$  nel caso del femore, indicando un'elevata concordanza in entrambi i casi. Il minore coefficiente di correlazione nel caso del femore può essere nuovamente causato dal fatto che nell'algoritmo automatico sviluppato la testa del femore sia ipotizzata. Osservando invece i grafici di Bland-Altman riportati nelle figure 3.16 e 3.18, è evidente che per entrambe le classi l'algoritmo calcoli un BSI leggermente maggiore rispetto a quello del BoneStrainIndex.



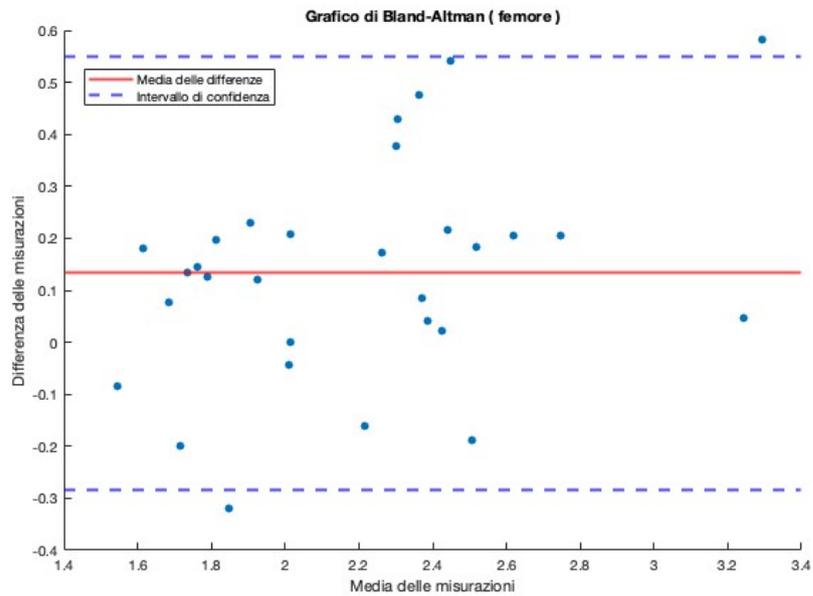
**Figura 3.15:** Correlazione tra il BSI totale delle vertebre calcolato con il metodo sviluppato nello studio e il BoneStrainIndex



**Figura 3.16:** Grafico di Bland-Altman ottenuto per il BSI totale delle vertebre calcolato con il metodo sviluppato nello studio e il BoneStrainIndex

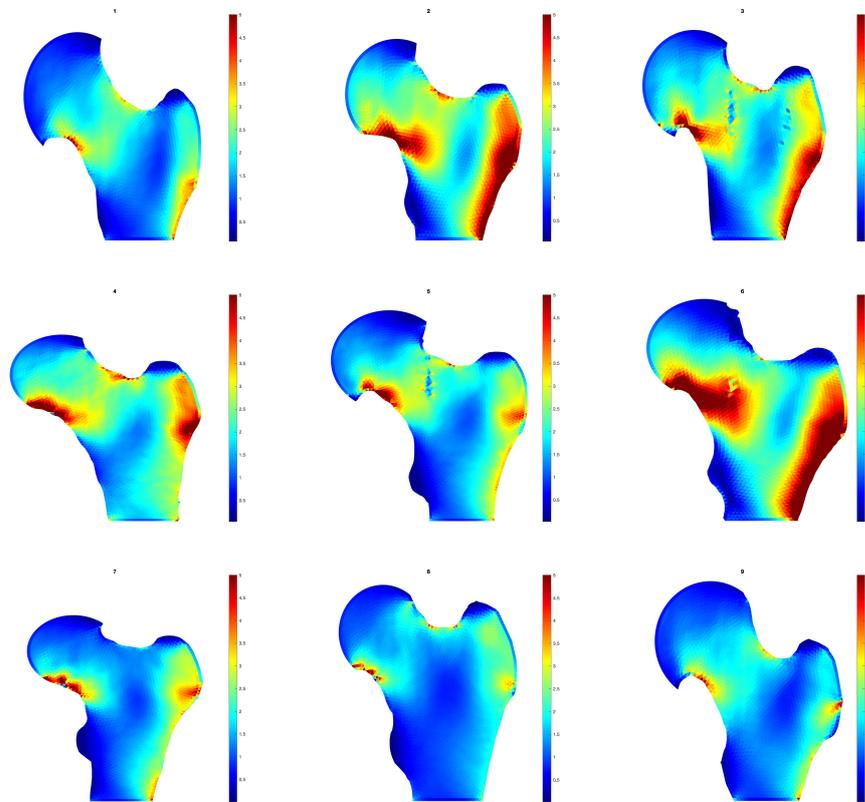


**Figura 3.17:** Correlazione tra il BSI del femore calcolato con il metodo sviluppato nello studio e il BoneStrainIndex

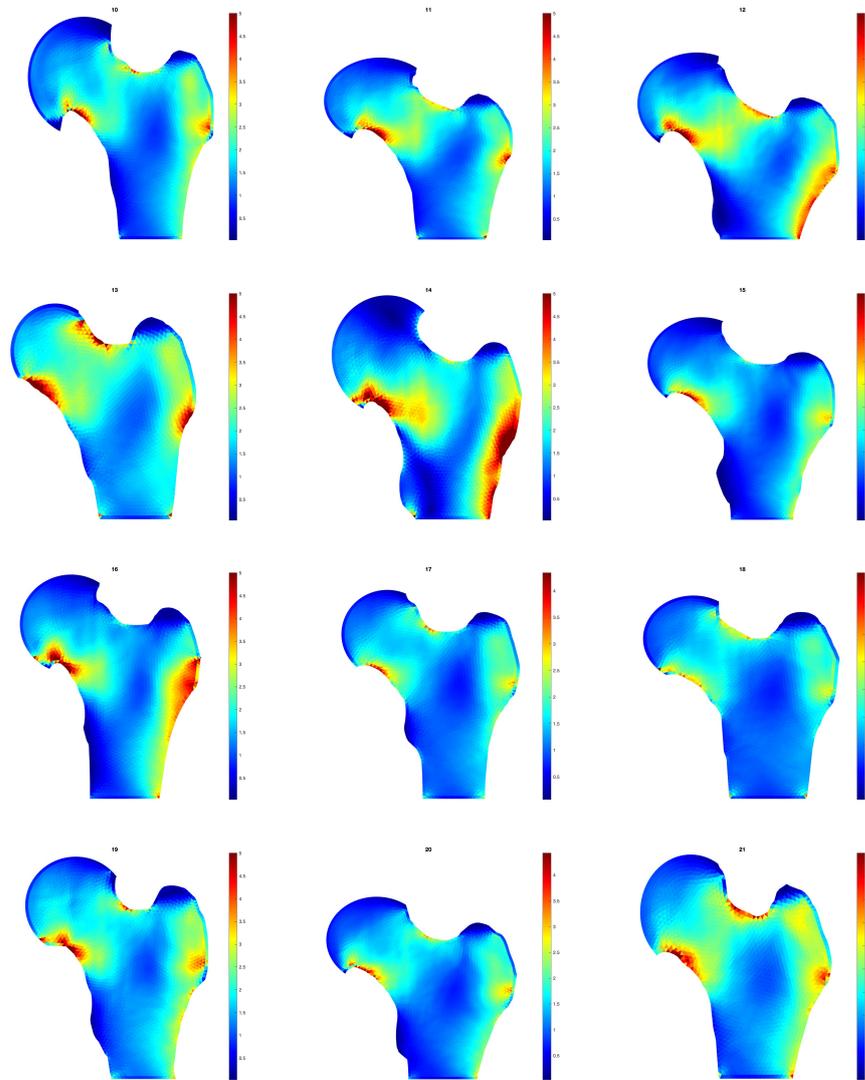


**Figura 3.18:** Grafico di Bland-Altman ottenuto per il BSI del femore calcolato con il metodo sviluppato nello studio e il BoneStrainIndex

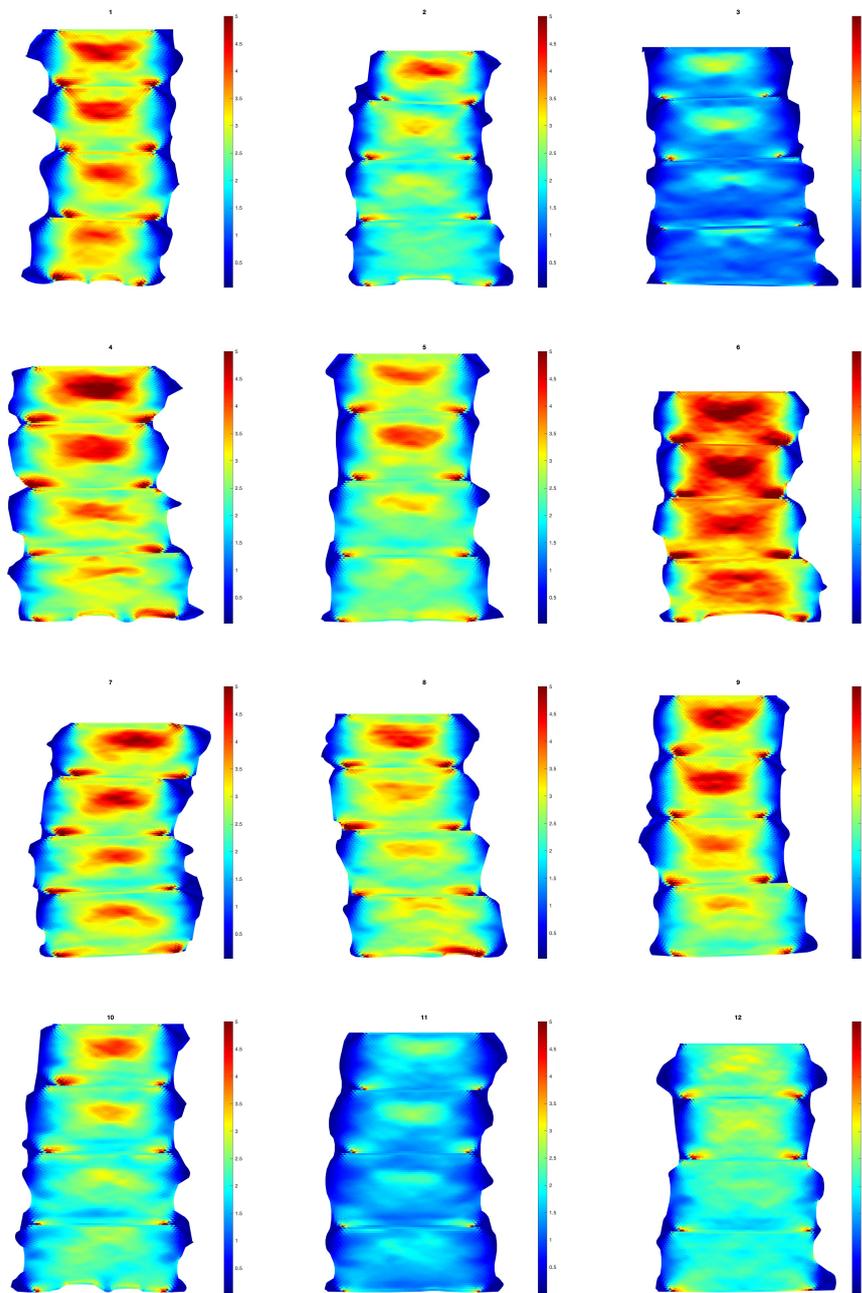
Il bias medio è di 0.33 per quanto riguarda le scansioni lombari, pari a 0.13 per quanto riguarda le femorali. Nelle scansioni vertebrali si nota inoltre un particolare pattern per cui maggiore è la media del BSI calcolato con i due metodi, maggiore è il bias. In entrambi i casi lo scostamento tra le due misurazioni non è troppo elevato, registrando un massimo di 0.6 per la scansione femorale. Si è infine mappato l'indice del BSI elemento per elemento per ogni paziente. Data la buona ripetibilità, è stato scelto di riportare le mappe di una singola scansione per paziente ove ve ne fossero due per lo stesso segmento osseo.



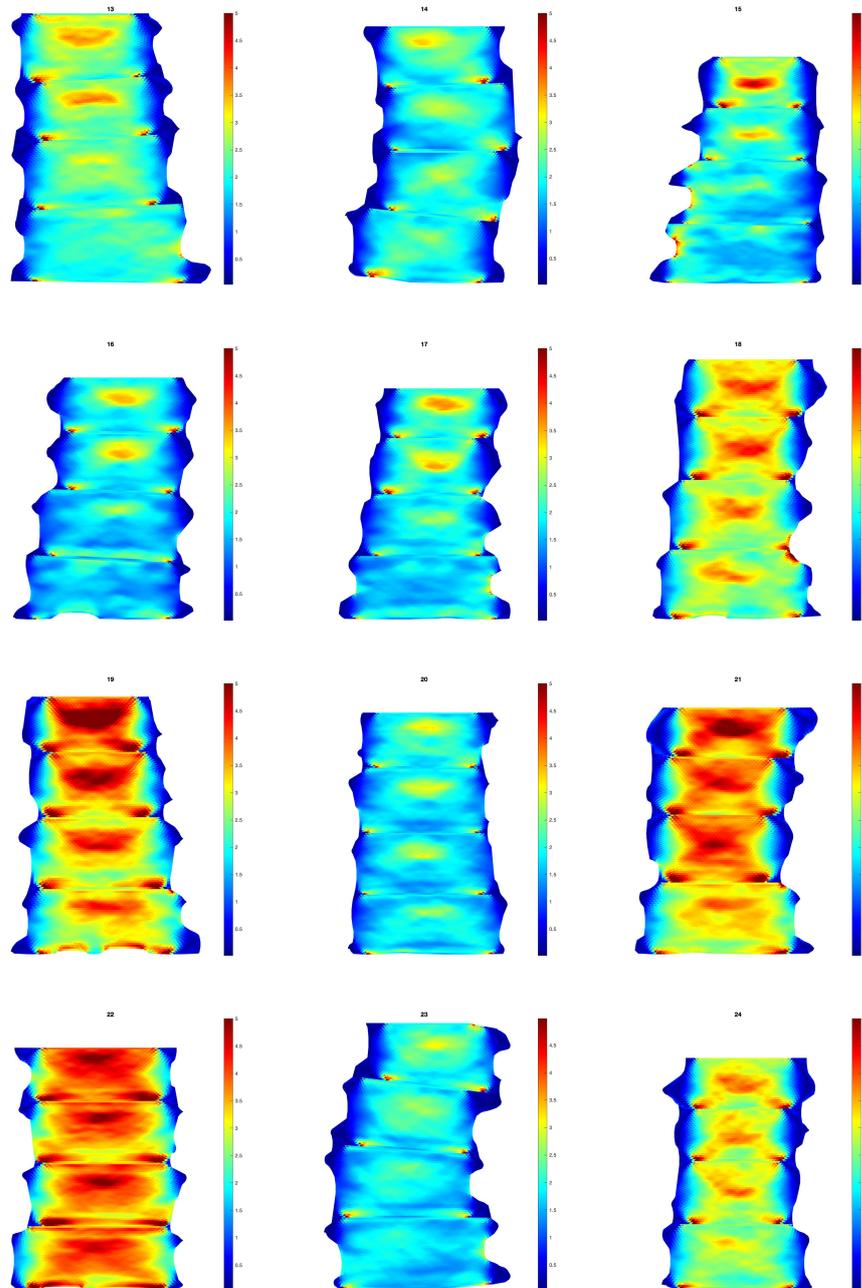
*Figura 3.19: BSI mappato sulle mesh femorali dei pazienti 1-9*



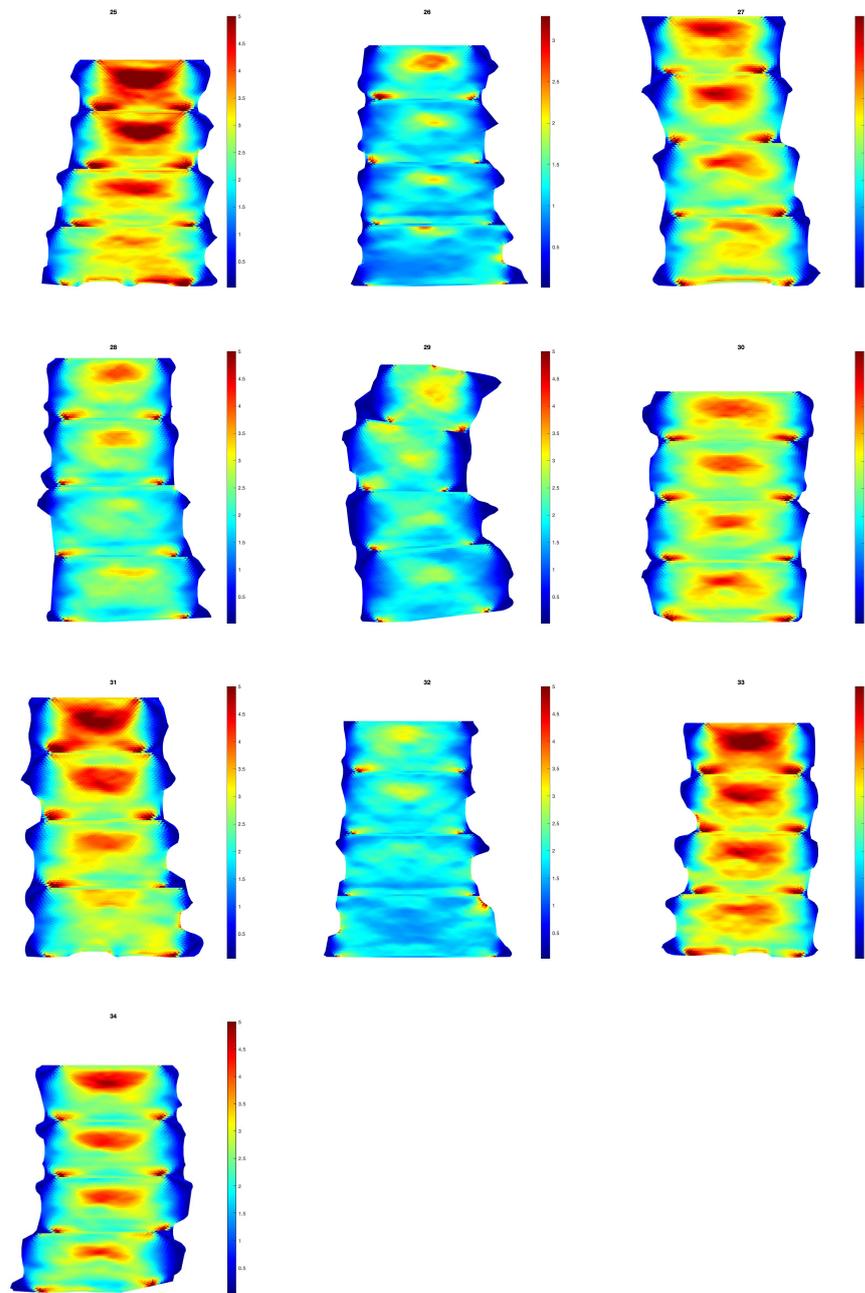
*Figura 3.20: BSI mappato sulle mesh femorali dei pazienti 10-21*



*Figura 3.21: BSI mappato sulle mesh lombari dei pazienti 1-12*

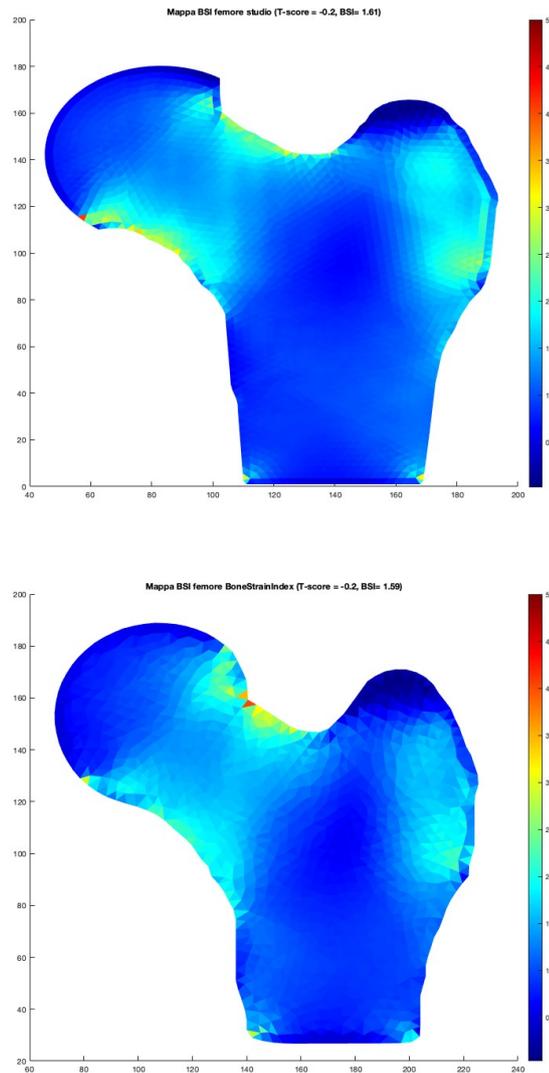


*Figura 3.22: BSI mappato sulle mesh lombari dei pazienti 13-24*

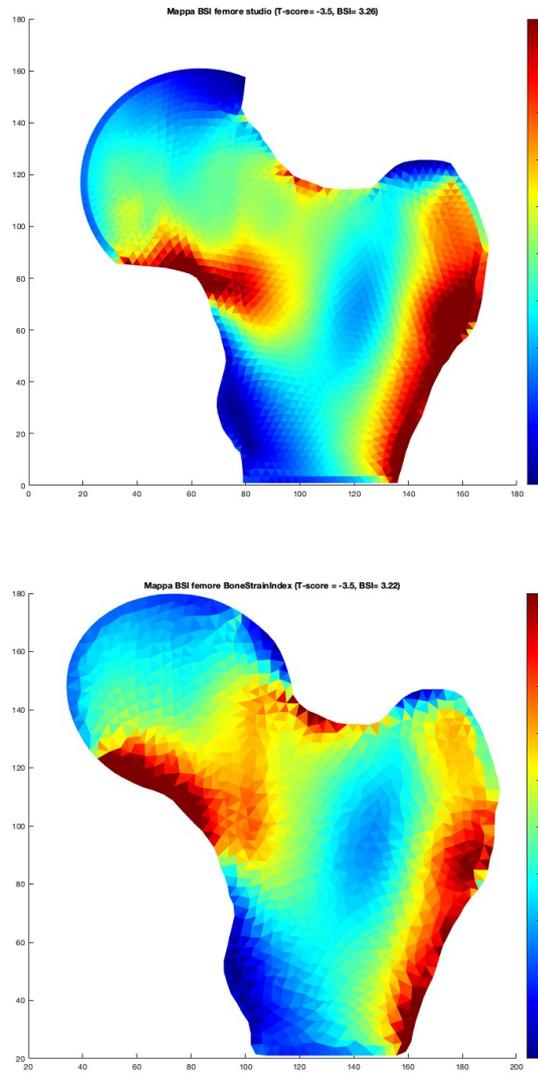


*Figura 3.23: BSI mappato sulle mesh lombari dei pazienti 25-34*

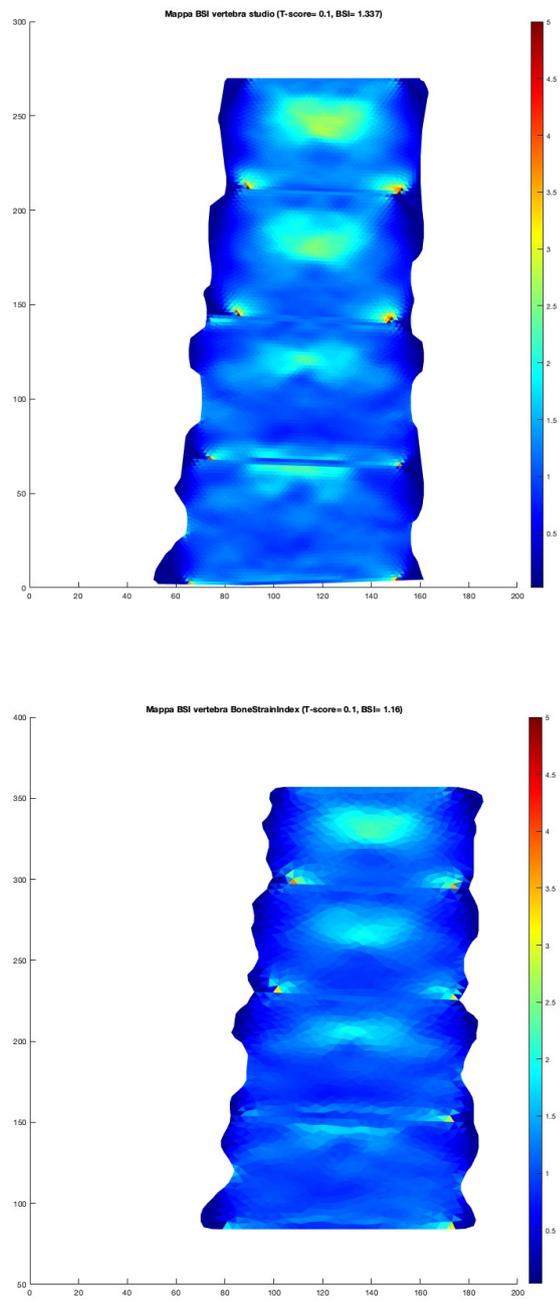
In particolare, è stato scelto di attenzionare le mappe del BSI dei pazienti con T-score più alto, quindi i pazienti con una buona salute ossea, e i pazienti con il T-score più basso, quindi affetti da osteoporosi, per entrambe le classi di scansioni. Le mappe del BSI sono state rappresentate anche per le mesh del BoneStrainIndex.



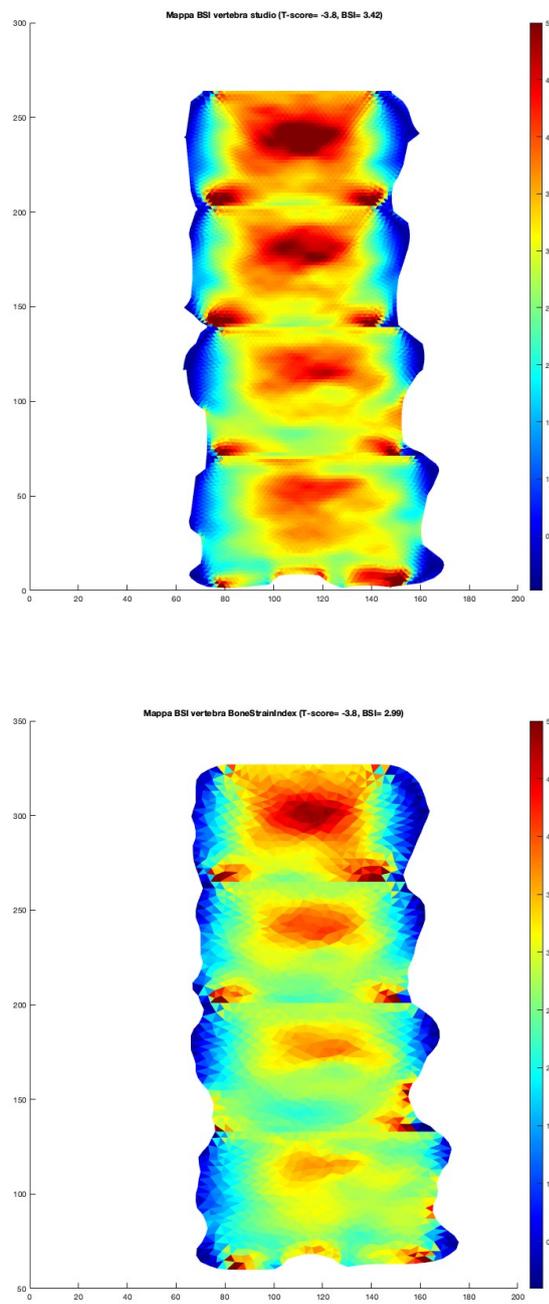
**Figura 3.24:** BSI calcolato a partire dalle mesh dello studio (in alto) e dalle mesh del BoneStrainIndex (in basso) a partire dalla stessa scansione femorale del paziente avente il miglior T-score (paziente 18)



**Figura 3.25:** BSI calcolato a partire dalle mesh dello studio (in alto) e dalle mesh del BoneStrainIndex (in basso) a partire dalla stessa scansione femorale del paziente avente il peggior T-score (paziente 3)



**Figura 3.26:** BSI calcolato a partire dalle mesh dello studio (in alto) e dalle mesh del BoneStrainIndex (in basso) a partire dalla stessa scansione lombare del paziente avente il miglior T-score (paziente 3)



**Figura 3.27:** BSI calcolato a partire dalle mesh dello studio (in alto) e dalle mesh del BoneStrainIndex (in basso) a partire dalla stessa scansione lombare del paziente avente il peggior T-score (paziente 33)

È stato riportato il T-score dei pazienti in questione.

Il BSI calcolato con i due metodi è stato riportato secondo lo stesso protocollo, ovvero il BSI medio del femore e il BSI medio delle 4 vertebre. Per quanto riguarda le scansioni femorali (fig.3.26, fig. 3.27), possiamo notare che sia per quanto riguarda il paziente con una buona salute ossea, sia quello con la salute ossea peggiore, i valori di BSI medio calcolati nel femore corrispondono, con un valore del nuovo metodo leggermente più elevato. Per quanto riguarda le scansioni lombari del paziente con il T-score peggiore, invece, il valore di BSI delle mesh ottenute nello studio, pari a 3.42, è significativamente maggiore rispetto a quello calcolato dal BoneStrainIndex, pari invece a 2.99. Questo era prevedibile anche considerando i risultati riportati in fig. 3.16, dove si nota che per valori elevati di BSI la differenza tra i due metodi cresce. Tale differenza è minore per quanto riguarda la scansione lombare in cui si è registrato il T-score migliore, dove i valori calcolati nello studio e dal BoneStrainIndex sono pari rispettivamente a 1.33 e 1.16.

Mappando i valori di BSI elemento per elemento, le regioni dove si registrano le deformazioni più alte sono le stesse nei due metodi. Grazie al maggior numero di elementi si nota inoltre una maggiore uniformità del BSI nella mesh ottenuta in questo studio. Con entrambi i metodi la classificazione dei pazienti è la stessa, valutando i range riportati nel par. 1.2.4, e concordano con quelli del T-score: il paziente 18 del dataset femorale e il 3 del dataset lombare vengono classificati con una resistenza ossea, il paziente 3 femorale e il paziente 33 lombare vengono invece classificati come aventi una bassa resistenza ossea.

# Capitolo 4

## Conclusioni

L'osteoporosi è una malattia caratterizzata da una riduzione della massa ossea e dalla compromissione della microarchitettura del tessuto osseo, che porta a un aumento del rischio di fratture. Tradizionalmente, la diagnosi e la valutazione del rischio di frattura nell'osteoporosi si basano principalmente sulla densità minerale ossea (BMD) misurata tramite densitometria ossea (DXA). Tuttavia, l'introduzione del Bone Strain Index (BSI) offre ulteriori vantaggi nella comprensione e nella gestione di questa malattia complessa. Il BSI fornisce una misura della resistenza meccanica dell'osso sotto carico, dando un'informazione diversa da quelle fornite dal BMD e dal TBS. La combinazione di BMD, TBS (Trabecular Bone Score) e BSI dà un'informazione più completa della salute ossea, facendo comprendere meglio al medico quali sono le condizioni del paziente e quale è il miglior trattamento clinico da intraprendere.

Per migliorare la qualità delle simulazioni rispetto alle tecniche attualmente impiegate dal software BoneStrainIndex, questo lavoro ha affrontato il difficile problema del calcolo dell'indice BSI nei pazienti osteoporotici utilizzando l'analisi agli elementi finiti (FEA) basata su DXA. A tal fine, è stato sviluppato un algoritmo automatico per la creazione e l'ottimizzazione di mesh triangolari specifiche per paziente, a partire da un dataset formato da scansioni lombari e femorali. L'algoritmo creato, che oltre alla scansione DXA di partenza è fortemente dipendente dalla segmentazione che divide in ROI le scansioni, si è dimostrato robusto, adattandosi a tutte le scansioni e le segmentazioni presenti nel Dataset. Attraverso l'Analisi ad Elementi Finiti eseguita sulle mesh ottenute in questo lavoro, si è inoltre confermata la ripetibilità dell'algoritmo, che fornisce risultati molto simili per mesh ottenute da scansioni diverse appartenenti allo stesso paziente.

I parametri di qualità delle mesh ottenute sono ottimi, indicando una qualità maggiore rispetto alle mesh ottenute per gli stessi pazienti dal metodo attualmente utilizzato dal software BoneStrainIndex. Queste risultano inoltre più fitte, garantendo una miglior precisione nella FEA. Il maggior numero di elementi garantisce

inoltre una miglior discriminazione spaziale delle deformazioni e degli sforzi, evidenti anche nella miglior distribuzione dei valori di BSI quando questo viene mappato elemento per elemento nelle mesh.

Infine l'algoritmo, sviluppato interamente su MATLAB, ha la possibilità di essere fortemente parametrizzabile: è infatti possibile cambiare il livello di smoothing del poligono iniziale da cui proviene il modello e cambiare le dimensioni degli elementi, senza intaccare l'accuratezza dell'algoritmo e il rispetto dei vincoli geometrici tra elementi della mesh.

Tale studio si è dimostrato, sulla base dei risultati ottenuti, molto promettente, ma è corretto identificarne anche i limiti. Il primo aspetto da considerare è che l'aumento del numero degli elementi comporta un incremento medio del tempo computazionale per l'analisi delle mesh di circa 7 secondi. Questo incremento, tuttavia, non rappresenta un problema significativo per l'uso clinico del Bone Scan Index (BSI). Valutando i valori di BSI ottenuti con i due metodi, si osserva che quelli calcolati in questo studio tendono a essere leggermente superiori, in particolare nei pazienti con una salute ossea compromessa. Questo non rappresenta necessariamente un errore, ma sottolinea la necessità di ulteriori validazioni dei valori di BSI ottenuti. Inoltre, confrontando lo smoothing eseguito sulle scansioni di partenza, si nota che il metodo utilizzato nel BoneStrainIndex è capace di rendere i bordi più regolari.

In futuro, sarà necessario validare questi risultati utilizzando le stesse procedure attualmente in uso, al fine di implementare il nuovo algoritmo all'interno del BoneStrainIndex. Questo processo richiederà studi in vivo e follow-up dei pazienti analizzati, per valutare come l'indice cambi nel tempo.

# Bibliografia

- [1] Camille Tagliaferri, Yves Wittrant, Marie-José Davicco, Sylvie Walrand e Véronique Coxam. «Muscle and bone, two interconnected tissues». In: *Ageing Research Reviews* 21 (2015), pp. 55–70 (cit. a p. 1).
- [2] J. J. Pritchard. «General Anatomy and Histology of Bone». In: *The Biochemistry and Physiology of Bone*. Elsevier, 1956, pp. 1–25. DOI: 10.1016/B978-1-4832-3286-7.50005-1. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781483232867500051> (cit. alle pp. 2, 3).
- [3] Wojciech Pawlina Michael H. Ross. *Istologia. Testo e Atlante, Con elementi di biologia cellulare e molecolare*. Zanichelli, 2021 (cit. a p. 3).
- [4] P. Sambrook e C. Cooper. «Osteoporosis». In: *The Lancet* 367.9527 (lug. 2006), pp. 135–146 (cit. a p. 3).
- [5] Yong Kim Christopher Boyle. «Three-dimensional micro-level computational study of Wolff’s law via trabecular bone remodeling in the human proximal femur using design space topology optimization». In: 44 (2011), pp. 935–942 (cit. a p. 4).
- [6] Juliet E Compston, Michael R McClung e William D Leslie. «Osteoporosis». In: *The Lancet* 393.10169 (2019), pp. 364–376. ISSN: 0140-6736 (cit. alle pp. 4–6, 8).
- [7] Stavros C. Manolagas. «Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis». In: *Endocrine Reviews* 21.2 (apr. 2000), pp. 115–137. DOI: 10.1210/edrv.21.2.0395 (cit. a p. 4).
- [8] P. Katsimbri. «The biology of normal bone remodelling». In: *European Journal of Cancer Care* 26.6 (nov. 2017). Epub 2017 Aug 8, e12740. DOI: 10.1111/ecc.12740 (cit. a p. 4).
- [9] K. Naylor e R. Eastell. «Bone turnover markers: use in osteoporosis». In: *Nature Reviews Rheumatology* 8.7 (2012), pp. 379–389. DOI: 10.1038/nrrheum.2012.86 (cit. a p. 4).

- [10] M. Haffner-Luntzer, A. Liedert e A. Ignatius. «Mechanobiology of bone remodeling and fracture healing in the aged organism». In: *Innovative Surgical Sciences* 1 (2016), pp. 57–63. DOI: 10.1515/iss-2016-0021 (cit. a p. 5).
- [11] B. Langdahl, S. Ferrari e D. Dempster. «Bone modeling and remodeling: potential as therapeutic targets for the treatment of osteoporosis». In: *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* 8 (2016), pp. 225–235. DOI: 10.1177/1759720X16670154 (cit. a p. 5).
- [12] Xu Feng e J. McDonald. «Disorders of bone remodeling». In: *Annual review of pathology* 6 (2011), pp. 121–145. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130203 (cit. a p. 5).
- [13] Brendan F. Boyce, Elizabeth Rosenberg, Anne E. de Papp e Le T. Duong. «The osteoclast, bone remodelling and treatment of metabolic bone disease». In: *European journal of clinical investigation* 42.12 (2012), pp. 1332–1341. ISSN: 0014-2972 (cit. a p. 5).
- [14] Kanis J. A et al. «Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö.» In: 11 (nov. 2000), pp. 669–674 (cit. alle pp. 5, 6, 12).
- [15] Frederick S. Glaser David L. and Kaplan. «Osteoporosis: Definition and Clinical Presentation.» In: (1997) (cit. alle pp. 6, 13).
- [16] D. Pinto et al. «The global approach to rehabilitation following an osteoporotic fragility fracture: A review of the rehabilitation working group of the International Osteoporosis Foundation (IOF) committee of scientific advisors.» In: *Osteoporosis International* 33.3 (March 2022), pp. 937–941. DOI: 10.1007/s00198-021-06240-7 (cit. a p. 6).
- [17] J. Kanis, C. Cooper, R. Rizzoli et al. «European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women». In: *Osteoporosis International* 30 (2019), pp. 3–44. DOI: 10.1007/s00198-018-4704-5. URL: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5> (cit. alle pp. 7, 13).
- [18] E. M. Lewiecki et al. «Clinical applications of vertebral fracture assessment by dual-energy X-ray absorptiometry». In: *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 38.2 (2020), pp. 208–220. DOI: 10.1007/s00223-020-00726-7 (cit. a p. 7).
- [19] G. M. Blake e I. Fogelman. «The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis». In: *Rheumatology* 46.6 (2007), pp. 890–897. DOI: 10.1097/01.rlu.0000251102.37856.eb (cit. a p. 8).
- [20] James A Sorenson, Peter R Duke e Steven W Smith. «Simulation studies of dualenergy xray absorptiometry». In: *Medical Physics* 16.1 (1989), p. 75. DOI: 10.1118/1.596405. URL: <http://dx.doi.org/10.1118/1.596405> (cit. alle pp. 9, 12).

- [21] Glen M. Blake e Ignac Fogelman. «Technical principles of dual energy X-ray absorptiometry». In: *Seminars in Nuclear Medicine* 27.3 (1997), pp. 210–228. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0001-2998\(97\)80025-6](https://doi.org/10.1016/S0001-2998(97)80025-6) (cit. a p. 9).
- [22] Hologic, Inc. *Horizon DXA System Product Brochure*. Accessed: 2023-06-06. 2023. URL: [https://www.hologic.com/sites/default/files/Brochure%20-%20Horizon%20DXA%20-%20PB-00238-EUR-EN%20Rev001\\_0.pdf](https://www.hologic.com/sites/default/files/Brochure%20-%20Horizon%20DXA%20-%20PB-00238-EUR-EN%20Rev001_0.pdf) (cit. a p. 10).
- [23] World Health Organization Study Group. «Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis». In: *World Health Organization Technical Report Series* 843 (1994). URL: <https://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf> (cit. a p. 11).
- [24] D. Marshall, O. Johnell e H. Wedel. «Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures». In: *BMJ* 312.7041 (mag. 1996), pp. 1254–1259 (cit. a p. 12).
- [25] N.C. Harvey et al. «Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice». In: *Bone* 78 (2015), pp. 216–224. ISSN: 8756-3282. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.05.016>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S8756328215001957> (cit. alle pp. 12, 14).
- [26] Carmelo Messina, Fabio Massimo Ulivieri e Lorenzo Ventura. *Densitometria ossea a raggio X: indicazioni, interpretazione dei dati, pitfalls. Dual Energy X-Ray Absorptiometry: indications, data analysis and pitfalls*. Editoriale, SIOMMMS. 2021. URL: [https://www.siomms.it/wp-content/uploads/2021/06/SIOMMMS\\_2\\_2021.pdf](https://www.siomms.it/wp-content/uploads/2021/06/SIOMMMS_2_2021.pdf) (cit. a p. 13).
- [27] Małgorzata Węgierska, Marta Dura, Einat Blumfield, Paweł Żuchowski, Marzena Waszczak e Sławomir Jeka. «Osteoporosis diagnostics in patients with rheumatoid arthritis». In: *Reumatologia/Rheumatology* 54.1 (2016), pp. 29–34 (cit. alle pp. 12, 13).
- [28] Mark S Nanes e Caleb B Kallen. «Osteoporosis». In: *Seminars in Nuclear Medicine* 44.6 (2014), pp. 439–450 (cit. a p. 12).
- [29] Paul Ammann e Rene Rizzoli. «Bone strength and its determinants». In: *Osteoporosis International* 14.Suppl 3 (2003). Epub 2003 Mar 19, S13–S18. DOI: 10.1007/s00198-002-1345-4 (cit. a p. 13).
- [30] D. Hans, A. L. Goertzen, M. A. Krieg e W. D. Leslie. «Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study». In: *J Bone Miner Res* 26.11 (nov. 2011), pp. 2762–2769 (cit. a p. 14).

- [31] D. Hans, N. Barthe, S. Boutrouy, L. Pothuau, R. Winzenrieth e M. A. Krieg. «Correlations between trabecular bone score, measured using anteroposterior dual-energy X-ray absorptiometry acquisition, and 3-dimensional parameters of bone microarchitecture: an experimental study on human cadaver vertebrae». In: *J Clin Densitom* 14.3 (lug. 2011), pp. 302–312 (cit. a p. 14).
- [32] Didier Hans, Andrew L. Goertzen, Marc-Antoine Krieg e William D. Leslie. «Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: The Manitoba study». In: *Journal of Bone and Mineral Research* 26.11 (nov. 2011), pp. 2762–2769. DOI: 10.1002/jbmr.499 (cit. a p. 14).
- [33] A Rajaei, K Mohammadi, Mahbobeh Oroei e F Farsad. «Diagnostic Value of Trabecular Bone Score in Osteoporosis». In: *Iranian Journal of Radiology* (2023). DOI: 10.5812/iranjradiol-131845 (cit. a p. 15).
- [34] B C Silva e W D Leslie. «Trabecular Bone Score (TBS): a novel method to evaluate bone microarchitectural status in men». In: *Endocrine Reviews* 38 (2017), pp. 308–320. DOI: 10.1210/er.2016-1137. URL: [https://consensus.app/papers/trabecular-bone-score-novel-method-evaluate-microarchitectural-silva/87f60b229cb2e1ef2ac27a3d5acb5d8f/?utm\\_source=chatgpt](https://consensus.app/papers/trabecular-bone-score-novel-method-evaluate-microarchitectural-silva/87f60b229cb2e1ef2ac27a3d5acb5d8f/?utm_source=chatgpt) (cit. a p. 15).
- [35] Fabio Massimo Ulivieri e Luca Rinaudo. «Beyond Bone Mineral Density: A New Dual X-Ray Absorptiometry Index of Bone Strength to Predict Fragility Fractures, the Bone Strain Index». In: *Frontiers in Medicine* 7 (2021). ISSN: 2296-858X. DOI: 10.3389/fmed.2020.590139. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.590139> (cit. alle pp. 16–18).
- [36] P. Zysset, L. Qin e T. Lang. «Clinical Use of Quantitative Computed Tomography-Based Finite Element Analysis of the Hip and Spine in the Management of Osteoporosis in Adults: the 2015 ISCD Official Positions-Part II». In: *J Clin Densitom* 9 (2015), pp. 359–392. DOI: 10.1016/j.jocd.2015.06.011.. URL: <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1713-z> (cit. a p. 16).
- [37] Andrew S Michalski, W Brent Edwards e Steven K Boyd. «The influence of reconstruction kernel on bone mineral and strength estimates using quantitative computed tomography and finite element analysis». In: *Journal of Clinical Densitometry* 22.2 (2019), pp. 219–228 (cit. a p. 16).
- [38] F. M. Ulivieri e L. Rinaudo. «The Bone Strain Index: An Innovative Dual X-ray Absorptiometry Bone Strength Index and Its Helpfulness in Clinical Medicine». In: *J Clin Med* 11.9 (2022), p. 2284. DOI: 10.3390/jcm11092284 (cit. alle pp. 17–19).

- [39] Enrico Dall’Ara, Richard Eastell, Marco Viceconti, Dieter Pahr e L Yang. «Experimental validation of DXA-based finite element models for prediction of femoral strength». In: *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 63 (2016), pp. 17–25. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2016.06.004 (cit. a p. 17).
- [40] W. D. Leslie, Y. Luo, S. Yang, A. L. Goertzen, S. Ahmed, I. Delubac et al. «Fracture risk indices from DXA-based finite element analysis predict incident fractures independently from FRAX: the manitoba BMD registry». In: *Journal of Clinical Densitometry* 22.3 (2019), pp. 338–345. DOI: 10.1016/J.JOCD.2019.02.001 (cit. a p. 17).
- [41] FM Ulivieri, L Rinaudo, C Messina et al. «Bone Strain Index: preliminary distributional characteristics in a population of women with normal bone mass, osteopenia and osteoporosis». In: *La Radiologia Medica* 127.10 (ott. 2022), pp. 1151–1158. DOI: 10.1007/s11547-022-01543-z (cit. a p. 17).
- [42] R. Huiskes e E.Y.S. Chao. «A survey of finite element analysis in orthopaedic biomechanics: the first decade». In: *Journal of Biomechanics* 16 (1983), pp. 385–409 (cit. a p. 18).
- [43] M. Taylor e P. J. Prendergast. «Four decades of finite element analysis of orthopaedic devices: Where are we now and what are the opportunities?» In: *Journal of Biomechanics* 48 (2015), pp. 767–778. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2014.12.019. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2014.12.019> (cit. a p. 18).
- [44] Minsu Kim e Byung-Dal So. «Mesh size effect on finite source inversion with 3-D finite-element modelling». In: *Geophysical Journal International* 220.2 (2020), pp. 904–915. DOI: 10.1093/gji/ggaa191 (cit. a p. 18).
- [45] Benedikt Helgason, Egon Perilli, Enrico Schileo, Fulvia Taddei, Sigurdur Brynjólfsson e Marco Viceconti. «Mathematical relationships between bone density and mechanical properties: a literature review». In: *Journal of Osteoporosis* 2020 (2020), pp. 1–10. DOI: 10.1155/2020/8392536. URL: <https://www.hindawi.com/journals/jos/2020/8392536/> (cit. a p. 19).
- [46] Elise F. Morgan, Harun H. Bayraktar e Tony M. Keaveny. «Trabecular bone modulus–density relationships depend on anatomic site». In: *Journal of Biomechanics* 36.7 (2003), pp. 897–904. ISSN: 0021-9290. DOI: 10.1016/S0021-9290(03)00071-X. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002192900300071X> (cit. a p. 19).
- [47] Georg N. Duda, M. Heller, J. Albinger, O. Schulz, E. Schneider e L. Claes. «Influence of muscle forces on femoral strain distribution». In: *Journal of Biomechanics* 31.9 (set. 1998), pp. 841–846. DOI: 10.1016/S0021-9290(98)00080-3 (cit. a p. 19).

- [48] Abraham Savitzky e Marcel JE Golay. «Smoothing and differentiation of data by simplified least squares procedures». In: *Analytical Chemistry* 36.8 (1964), pp. 1627–1639 (cit. a p. 28).
- [49] DR Carter, ML Bouxsein e R Marcus. «New approaches for interpreting projected bone densitometry data». In: *Journal of Bone and Mineral Research* 7.2 (1992), pp. 137–145. DOI: 10.1002/jbmr.5650070204 (cit. a p. 37).
- [50] L Yang, L Palermo, DM Black e R Eastell. «Prediction of incident hip fracture with the estimated femoral strength by finite element analysis of DXA scans in the study of osteoporotic fractures». In: *Journal of Bone and Mineral Research* 29.12 (2014), pp. 2594–2600. DOI: 10.1002/jbmr.2291 (cit. a p. 37).
- [51] E Schileo, F Taddei, L Cristofolini e M Viceconti. «Subject-specific finite element models implementing a maximum principal strain criterion are able to estimate failure risk and fracture location on human femurs tested in vitro». In: *Journal of Biomechanics* 41 (2008), pp. 356–367. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2007.09.009 (cit. a p. 37).
- [52] A. Aldieri. «Fracture Risk of the Proximal Femur in Osteoporosis: a Closer Look at the Role of Geometry». PhD thesis. Tesi di dott. Nome dell'Università, 2020 (cit. alle pp. 37, 38, 41).
- [53] C. Colombo, F. Libonati, L. Rinaudo, M. Bellazzi, F. M. Ulivieri e L. Vergani. «A new finite element based parameter to predict bone fracture». In: *PLoS One* 14.12 (2019), e0225905. DOI: 10.1371/journal.pone.0225905 (cit. alle pp. 39, 40).
- [54] K.-S. Han, A. Rohlmann, T. Zander e W. R. Taylor. «Lumbar spinal loads vary with body height and weight». In: *Medical Engineering & Physics* 35.7 (2013), pp. 969–977. DOI: 10.1016/j.medengphy.2012.09.009 (cit. alle pp. 39, 40).
- [55] F. Ghezelbash, A. Shirazi-Adl, N. Arjmand, Z. El-Ouaaid, A. Plamondon e J.R. Meakin. «Effects of sex, age, body height and body weight on spinal loads: Sensitivity analyses in a subject-specific trunk musculoskeletal model». In: *Journal of Biomechanics* 49.14 (2016), pp. 3492–3501. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2016.09.026. URL: <https://publications.polymtl.ca/36239/> (cit. a p. 39).
- [56] Dan Dragomir-Daescu et al. «Robust QCT/FEA models of proximal femur stiffness and fracture load during a sideways fall on the hip». In: *Annals of biomedical engineering* 39.2 (2011), pp. 742–755 (cit. a p. 41).