



**UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE**

**FACOLTA' DI INGEGNERIA**

---

**Corso di Laurea triennale in Ingegneria Biomedica**

**Progettazione di una procedura per la valutazione della  
mineralizzazione di teste di femore ex-vivo**

**Design of procedure for evaluating the mineralization of femoral heads  
ex-vivo**

Relatore:

**Prof. Martarelli Milena**

Tesi di Laurea di:

**Sabbatinelli Mattia**

Correlatore:

**Prof. Castellini Paolo**

**ANNO ACCADEMICO 2022/2023**



# Indice

<b>Lista delle Figure</b> .....	1
<b>Lista delle Tabelle</b> .....	3
<b>Introduzione</b> .....	4
<b>1. Anatomia dell'osso</b> .....	6
1.1 Caratteristiche generali .....	6
1.1.1 Cellule e Tessuto.....	6
1.1.2 Tipologie di Ossa .....	7
1.1.3 Osso Compatto e Osso Spugnoso .....	8
1.2 Femore .....	10
1.3 Articolazione dell'Anca.....	12
<b>2. Morfologia dell'osso</b> .....	14
2.1 Approccio di Misurazione Manuale .....	14
2.2 Approccio di Misurazione Digitale .....	17
2.3 Affidabilità delle misurazioni della testa del femore.....	20
<b>3. Osteoporosi</b> .....	24
3.1 Stato dell'arte.....	24
3.2 Definizione e Descrizione.....	26
3.3 Confronto tra frattura del collo femorale e non frattura .....	27
3.4 Architettura e Proprietà minerali .....	30
<b>4. Tomografia Computerizzata</b> .....	34
4.1 Acquisizione dei dati .....	34
4.2 Immagine 3D attraverso la ricostruzione del volume .....	34
4.3 Istogramma .....	35
4.4 Trasformazione da Pixel a Voxel.....	36

4.5 Defocalizzazione .....	37
4.6 Radiazione diffusa .....	38
<b>Materiali e Metodi</b> .....	40
1. Tomografia Computerizzata .....	40
2. Procedimento per l'analisi delle teste femorali .....	42
<b>Risultati</b> .....	46
<b>Conclusioni</b> .....	50
<b>Lista degli Acronimi</b> .....	51
<b>Bibliografia e Sitografia</b> .....	53
<b>Ringraziamenti</b> .....	58

# Lista delle Figure

Figura 1.1 Istologia del Tessuto Osseo.

Figura 1.2 Femore e Patella di Destra.

Figura 1.3 Articolazione dell'Anca.

Figura 2.1 Misurazione manuale.

Figura 2.2 Misurazione dei campioni cadaverici femorali.

Figura 2.3 Diagramma del processo di misurazione automatica.

Figura 2.4 Misurazione dei modelli digitali del femore.

Figura 2.5 Grafici polari dell'affidabilità intra-osservatore.

Figura 2.6 Grafico Bland-Altman della variabilità intra-osservatore (n = 45) delle misure.

Figura 2.7 Grafici polari delle misure di affidabilità inter-osservatore della testa del femore (n = 18).

Figura 2.8 Grafico Bland-Altman della variabilità inter-osservatore (n = 18) delle misure.

Figura 3.1 Immagini tridimensionali micro-CT ( $\mu$ -CT) di ciascun gruppo, non fratturato e fratturato.

Figura 3.2 Immagine ricostruita con tomografia micro-computerizzata tridimensionale di nuclei ossei cuboidali della testa del femore.

Figura 3.3 Immagine del campione e dei test.

Figura 4.1 Istogramma con scala di frequenza lineare.

Figura 4.2 Istogramma con scala di frequenza logaritmica.

Figura 4.3 Fattori di ingrandimento.

Figura 4.4 Defocalizzazione.

Figure 4.5 Assorbimento.

Figura 5.1 Tomografo con tavolo rotante e sorgente di raggi X.

Figura 5.2 Tomografo con tavolo rotante e rilevatore raggi X.

Figura 5.3 Testa femorale all'interno del contenitore.

Figura 5.4 Tomografia di una testa femorale.

Figura 5.5 Fetta Orizzontale di un campione.

Figura 5.6 Testa femorale in coordinate polari.

Figura 5.7 Porosità di una fetta di campione.

Figura 6.1 Vista radiografica frontale del femore prossimale.

Figura 6.2 Tavola della distribuzione T-student.

## **Lista delle Tabelle**

Tabella 1 Caratteristiche della popolazione per i gruppi con e senza frattura, differenziati per sesso.

Tabella 2 Valori medi ed errori associati (SEM) per i parametri micro-architetturici per i gruppi con e senza frattura.

Tabella 3 Parametri microstrutturali ricavati da campioni di testa di femore tra due gruppi.

Tabella 4 Risultati di Porosità Teste e Colli Femorali.

# Introduzione

La valutazione della mineralizzazione delle teste e di colli femorali riveste un ruolo fondamentale nella diagnosi e nel monitoraggio di patologie ossee, in particolare dell'osteoporosi. L'osteoporosi è una malattia formata dalla diminuzione della densità minerale ossea, che causa un aumento del rischio di fratture e peggioramento della qualità di vita. Quindi, una valutazione accurata e non invasiva della mineralizzazione ossea è molto importante per fornire una diagnosi precoce e una gestione efficace della salute.

In medicina, la tomografia computerizzata (TC) si è affermata come una tecnica di imaging diagnostico di grande importanza per studiare la struttura e la densità ossea. L'impiego della TC ex vivo, ovvero su campioni ossei estratti dopo interventi chirurgici o donazioni, permette di effettuare esami con dettaglio anatomico molto elevato e senza il rischio di esposizione ai raggi X per il paziente. Questa metodologia offre inoltre la possibilità di condurre analisi quantitative e semi-quantitative sulla composizione minerale dell'osso.

Il presente studio si propone di valutare l'efficacia dell'utilizzo della tomografia computerizzata ex vivo nella caratterizzazione della mineralizzazione delle teste e dei colli femorali.

I risultati di questo studio potrebbero fornire importanti informazioni sulle proprietà meccaniche e strutturali dell'osso umano, contribuendo a migliorare la comprensione dell'osteoporosi e della sua progressione. Inoltre, la validazione dell'utilizzo della TC ex vivo per la valutazione della mineralizzazione ossea potrebbe aprire nuove prospettive nell'ambito della ricerca medica e della pratica clinica, offrendo un metodo non invasivo e altamente accurato per lo studio delle patologie ossee.

Da un punto di vista clinico, i risultati di questo studio potrebbero essere utilizzati per identificare pazienti a rischio di osteoporosi e fratture ossee, consentendo una tempestiva implementazione di misure preventive e terapeutiche mirate. Inoltre, potrebbe essere possibile estendere l'applicazione di questa tecnica anche ad altre patologie ossee e articolari, fornendo ulteriori strumenti diagnostici per migliorare il benessere generale della popolazione.



La tesi si articolerà attraverso una revisione della letteratura riguardante l'anatomia dell'osso, la sua morfologia, l'osteoporosi ed eventuali malattie, la micro-architettura e le sue proprietà minerali per la valutazione della mineralizzazione ossea, seguita dalla descrizione della metodologia utilizzata per l'acquisizione e l'analisi dei dati mediante tomografia computerizzata ex vivo. Infine, saranno presentati e discussi i risultati ottenuti e le loro implicazioni cliniche, oltre a suggerire possibili direzioni future di ricerca nel campo della valutazione della salute scheletrica.

# 1. Anatomia dell'osso

In questo capitolo vengono fornite maggiori indicazioni riguardo l'anatomia del sistema scheletrico, delle sue cellule e dei suoi tessuti.

## 1.1 Caratteristiche generali

### 1.1.1 Cellule e Tessuto

L'osteologia è la branca della scienza che si occupa dello studio dell'osso o del tessuto osseo. L'osso è una forma di tessuto connettivo in cui la matrice è stata indurita attraverso il processo di mineralizzazione o calcificazione, grazie alla deposizione di fosfato di calcio e altri minerali. L'osteologia si concentra sull'analisi della struttura, della composizione e delle proprietà meccaniche dell'osso, nonché sullo studio delle sue funzioni biologiche. Questa disciplina è fondamentale per comprendere la formazione e la crescita dell'osso, nonché per l'indagine delle malattie ossee, come l'osteoporosi e le fratture [1].

Come ogni altro tessuto connettivo, l'osso è composto da cellule, fibre e sostanza fondamentale. All'interno dell'osso, si distinguono quattro tipi principali di cellule ossee:

- le cellule osteogeniche sono cellule staminali che risiedono nell'endostio, la membrana interna dell'osso. La loro funzione primaria è quella di moltiplicarsi continuamente e differenziarsi in osteoblasti, le cellule responsabili della sintesi della matrice ossea.
- gli osteoblasti sono cellule altamente attive che svolgono un ruolo cruciale nella formazione dell'osso. Essi sintetizzano la matrice ossea, una sostanza composta principalmente da collagene e proteoglicani, e contribuiscono alla mineralizzazione dell'osso attraverso il deposito di calcio e altri minerali essenziali.
- gli osteociti sono i predecessori degli osteoblasti che sono rimasti intrappolati all'interno della matrice ossea che hanno depositato. Essi risiedono all'interno di piccole cavità chiamate lacune e sono interconnessi da canalicoli. Gli osteociti svolgono una serie di funzioni, tra cui la regolazione del metabolismo minerale dell'osso e la partecipazione al processo di rimodellamento osseo.
- gli osteoclasti sono cellule specializzate che agiscono nella distruzione dell'osso. Essi si trovano sulla superficie dell'osso e provengono dalle stesse cellule

staminali del midollo osseo che danno origine alle cellule del sangue. Gli osteoclasti sono responsabili della rimozione di porzioni di osso durante il processo di rimodellamento osseo, mantenendo l'equilibrio tra formazione e riassorbimento dell'osso [1].

L'equilibrio dinamico tra queste diverse cellule ossee è fondamentale per il mantenimento dell'integrità e dell'omeostasi del tessuto osseo nel corso della vita. La regolazione di questo delicato equilibrio è essenziale per garantire la solidità e la resistenza dell'apparato scheletrico e il suo adeguato funzionamento nel supporto del corpo e nella protezione degli organi vitali [1].

La matrice del tessuto osseo costituisce circa un terzo del peso secco dell'osso e si compone principalmente di due componenti: materia organica e materia inorganica. La materia organica, sintetizzata dagli osteoblasti, comprende il collagene e vari complessi di proteine e carboidrati. Questi elementi sono essenziali per la struttura e la resistenza dell'osso. Il collagene, in particolare, conferisce all'osso flessibilità e resistenza alla tensione, consentendo all'osso di piegarsi leggermente senza spezzarsi. La materia inorganica costituisce i restanti due terzi del peso secco dell'osso. È principalmente composta da idrossiapatite, un sale di calcio fosfato cristallizzato con la formula  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ . L'idrossiapatite rappresenta circa l'85% della materia inorganica e conferisce all'osso una notevole resistenza alla compressione. Oltre all'idrossiapatite, la materia inorganica contiene anche circa il 10% di carbonato di calcio ( $CaCO_3$ ) e tracce di altri minerali come ioni di magnesio, sodio, potassio, fluoruro, solfato, carbonato e idrossido [1].

L'interazione sinergica tra i minerali, in particolare l'idrossiapatite, e il collagene conferisce alle ossa un notevole equilibrio tra flessibilità e forza. Questo composto rende l'osso resistente alla compressione grazie ai minerali e capace di resistere alla tensione grazie alle fibre di collagene. L'insieme di queste proprietà conferisce all'osso la sua struttura resistente e resiliente, simile alle fibre di vetro, che è fondamentale per sostenere il corpo e proteggere gli organi vitali [1].

### 1.1.2 Tipologie di Ossa

Le ossa, circa 206 in totale nel corpo umano, possono essere classificate in base alla loro forma e costituzione. Per quanto riguarda la forma, le ossa possono essere distinte in quattro

categorie principali: ossa lunghe, ossa piatte, ossa corte e ossa con forma irregolare, come le vertebre [2].

Le ossa lunghe sono caratterizzate dalla prevalenza di una dimensione (lunghezza) rispetto alle altre due (larghezza e spessore). Queste ossa presentano una parte centrale chiamata diafisi o corpo, e due estremità chiamate epifisi. All'interno della diafisi si trova un canale midollare che contiene il midollo osseo, mentre le epifisi sono principalmente composte da tessuto osseo spugnoso ricoperto da uno sottilissimo strato di tessuto osseo compatto. Le ossa piatte, invece, hanno larghezza e lunghezza prevalenti rispetto allo spessore. Sono costituite da due strati di tessuto osseo compatto che racchiudono uno strato di tessuto osseo spugnoso al loro interno. Le ossa corte o brevi, come ad esempio le ossa del carpo (della mano), hanno tutte e tre le dimensioni (larghezza, lunghezza e spessore) equivalenti. In queste ossa, il tessuto osseo spugnoso è circondato da uno strato di tessuto osseo compatto. Le vertebre, invece, hanno una forma irregolare che le rende difficili da classificare tra le forme tipiche di ossa. Le ossa sono rivestite esternamente da un sottile strato chiamato periostio, ad eccezione delle facce articolari. Il periostio è costituito da uno strato fibroso esterno e uno strato interno osteogenico. All'interno delle ossa lunghe e delle aree del tessuto osseo spugnoso, si trova un delicato strato di tessuto connettivo chiamato endostio. Questo endostio ha caratteristiche simili a quelle del periostio, ma è più sottile e riveste la cavità midollare delle ossa lunghe [2].

### 1.1.3 Osso Compatto e Osso Spugnoso

Nello studio istologico dell'osso compatto, si esaminano sezioni trasverse che rivelano un'organizzazione simile a quella di una cipolla, con strati concentrici di matrice disposti attorno a canali centrali chiamati canali di Havers. Ciascun canale centrale insieme alle sue lamelle costituisce un'unità strutturale fondamentale dell'osso compatto, nota come osteone. I canali centrali, chiamati anche canali di Havers, si estendono lungo la lunghezza dell'osso e sono collegati da passaggi trasversali e diagonali chiamati canali perforanti. All'interno di questi canali si trovano vasi sanguigni e nervi, fondamentali per il sostentamento e il funzionamento dell'osso. Le lacune sono spazi che si trovano tra strati adiacenti di matrice e sono collegati tra loro da piccoli canalicoli. Le lacune contengono gli osteociti, cellule ossee coinvolte nella regolazione del metabolismo minerale e nel processo di rimodellamento

osseo. Le fibre di collagene presenti nell'osso si avvolgono nella matrice in un andamento elicoidale, simile al filetto di una vite. Queste spirali hanno orientamenti diversi tra una lamella e quella adiacente: si avvolgono in una direzione in una lamella e in direzione opposta nella lamella successiva. Questa disposizione conferisce all'osso una maggiore resistenza e la capacità di sostenere tensioni provenienti da diverse direzioni. Nelle regioni dell'osso in cui è necessaria una maggiore resistenza alla tensione, le spirali sono avvolte in modo più largo, e le fibre di collagene sono allungate sull'asse longitudinale dell'osso. Al contrario, nelle regioni in cui l'osso deve sostenere il peso del corpo e resistere alla compressione, le spirali sono avvolte più strettamente e le fibre sono orientate quasi trasversalmente [1].

Va sottolineato che non tutta la matrice dell'osso è organizzata in osteoni. I confini più interni ed esterni dell'osso compatto sono formati da lamelle circolari che corrono parallelamente alla superficie dell'osso, contribuendo a fornire ulteriore supporto e struttura all'osso compatto. L'osso spugnoso è caratterizzato dalla presenza di un reticolo di frammenti delicati di osso chiamati spicole e trabecole. Pur essendo calcificato e resistente, questo tipo di osso è chiamato "spugnoso" per via del suo aspetto poroso. All'interno dell'osso spugnoso si trovano spazi interconnessi riempiti da midollo osseo. Anche se la matrice dell'osso spugnoso è organizzata in lamelle simili a quelle dell'osso compatto, è importante notare che contiene meno osteoni rispetto a quest'ultimo. Questa struttura conferisce all'osso spugnoso un aspetto poroso e permette di conferire maggiore resistenza senza aggiungere eccessivo peso. Le trabecole dell'osso spugnoso non sono disposte casualmente, ma si sviluppano lungo le linee di stress dell'osso. Questa organizzazione è estremamente funzionale poiché consente di distribuire il carico e le forze meccaniche in modo più uniforme, aumentando la resistenza dell'osso nelle aree soggette a maggiore sollecitazione [1].

Grazie alla sua struttura porosa e alla disposizione delle trabecole lungo le linee di stress, l'osso spugnoso è ben adattato a fornire una solida struttura scheletrica senza appesantire eccessivamente il corpo. La sua presenza è fondamentale per garantire la resistenza e la stabilità del sistema scheletrico, contribuendo al supporto delle strutture corporee e alla protezione degli organi vitali [1].

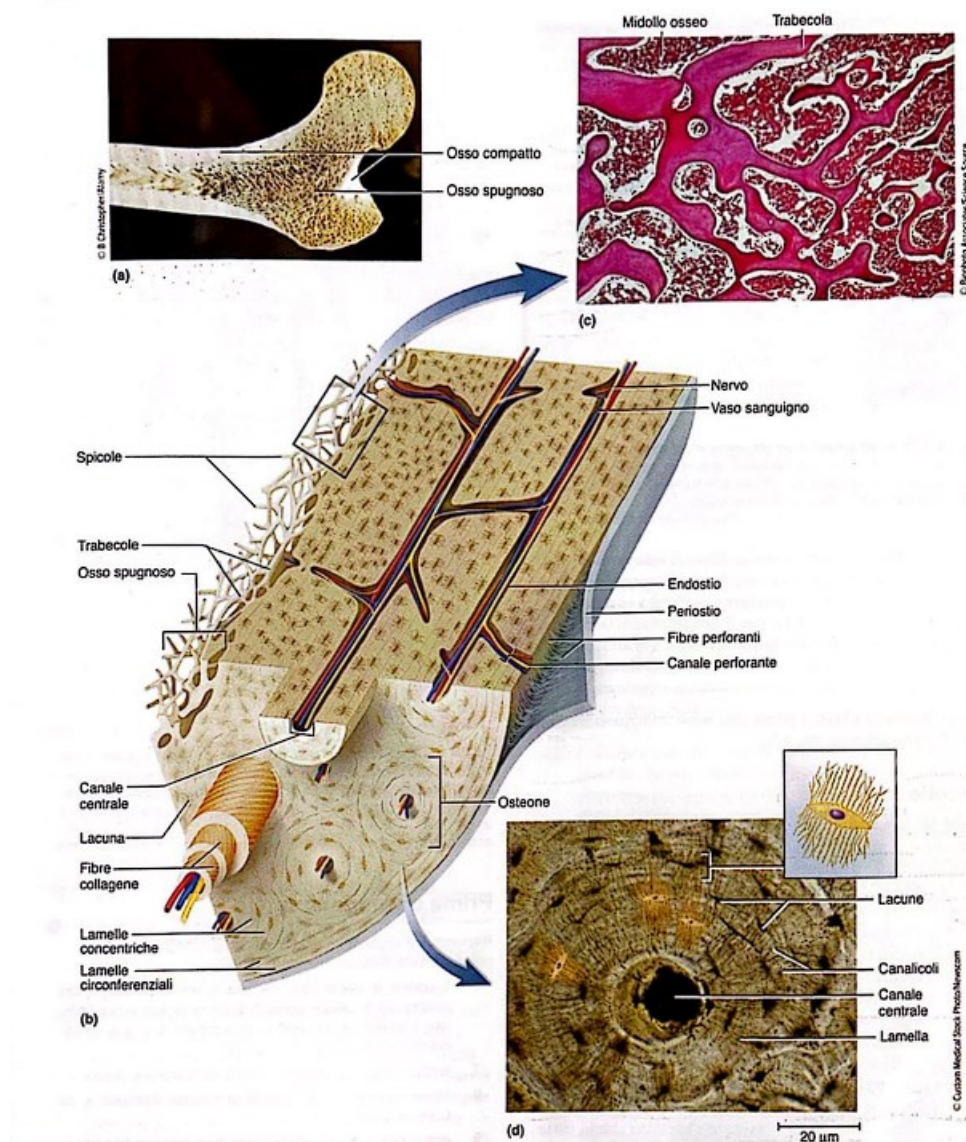


Figura 1.1 Istologia del tessuto osseo [1]

Figura a Osso Compatto e Spugnoso in una sezione frontale dell'articolazione dell'anca

Figura b La struttura tridimensionale dell'osso compatto

Figura c Aspetto microscopico di osso spugnoso e midollo osseo

Figura d Aspetto microscopico di una sezione trasversa di osso compatto

## 1.2 Femore

Il femore, l'osso più lungo e robusto del corpo umano, presenta una struttura anatomica distintiva. La sua estremità superiore presenta una testa emisferica che si articola con

l'acetabolo del bacino, formando un'importante articolazione sferoidale nota come articolazione dell'anca. Un legamento collega l'acetabolo a una fossa chiamata Fovea Capitis situata sulla testa del femore [2].

Subito distalmente alla testa, il femore presenta un collo più stretto, che rappresenta una zona comune di frattura. Proseguendo lungo il corpo dell'osso, possiamo individuare due processi massicci e rugosi chiamati Piccolo e Grande Trocantere, che costituiscono punti di inserzione per i muscoli dell'anca. Questi trocanteri sono uniti sul lato posteriore da una spessa e obliqua cresta ossea chiamata Cresta Intertrocanterica, mentre sul lato anteriore troviamo una linea intertrocanterica più delicata. La principale caratteristica del corpo del femore è una cresta posteriore nota come Linea Aspra, che si estende lungo la metà dell'osso. Alla sua estremità superiore, la Linea Aspra si divide in una linea spirale mediale e una tuberosità glutea laterale. Mentre alla sua estremità inferiore, si suddivide in linee sopracondiloidee mediale e laterale, che continuano in basso nei rispettivi condili. Gli epicondili mediale e laterale rappresentano le parti più ampie del femore nel ginocchio [1].

All'estremità distale del femore, possiamo osservare due superfici lisce e tonde del ginocchio, chiamate condili mediale e laterale, separate da un solco noto come Fossa Intercondiloidea. Sul lato anteriore del femore, troviamo una liscia depressione mediale chiamata Superficie Patellare, che si articola con la patella. Infine, sulla superficie posteriore del femore, possiamo individuare un'area piatta e leggermente depressa denominata Superficie Poplitea. Tutta questa struttura anatomica del femore è fondamentale per svolgere una vasta gamma di funzioni, consentendo il movimento, la stabilità e il sostegno dell'articolazione dell'anca e del ginocchio durante le attività quotidiane e il movimento del corpo [1].

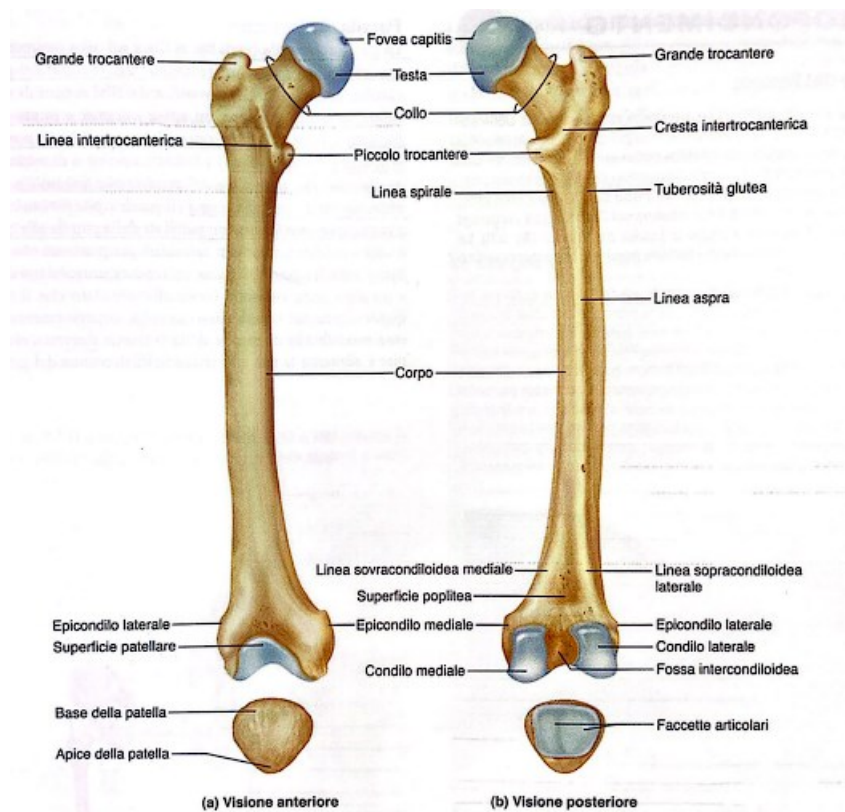


Figura 1.2 Femore e Patella di Destra [1]

### 1.3 Articolazione dell'Anca

L'articolazione dell'anca rappresenta il punto in cui la testa del femore si inserisce nell'acetabolo dell'osso dell'anca. Essendo responsabile del supporto della maggior parte del peso corporeo, questa articolazione presenta cavità articolari profonde e molto più stabili rispetto a quelle presenti nelle articolazioni scapolari. La profondità delle cavità dell'articolazione dell'anca è aumentata rispetto a quella osservata in uno scheletro asciutto grazie alla presenza di un anello di fibrocartilagine a forma di ferro di cavallo, chiamato Labbro Acetabolare, che si trova lungo il margine dell'acetabolo. Un legamento acetabolare trasverso forma un ponte sul margine inferiore del labbro acetabolare. Le lussazioni dell'anca sono rare, ma in alcuni casi neonatali si possono verificare lussazioni congenite a causa di un acetabolo insufficientemente profondo per mantenere in posizione la testa del femore. I legamenti che sostengono l'articolazione dell'anca includono i legamenti ileofemorale e pubofemorale sul lato anteriore, e il legamento ischiofemorale sul lato posteriore. Il nome di



ciascun legamento si riferisce alle ossa a cui si unisce (femore, ileo, pube o ischio). Quando ci si alza in piedi, questi legamenti si torsionano e spingono saldamente la testa del femore nell'acetabolo, fornendo stabilità all'articolazione. All'interno della testa del femore, è presente un'ampia fossa chiamata fovea capitis, dove si forma il legamento rotondo, noto anche come legamento teres, che si collega al margine inferiore dell'acetabolo. Questo legamento è relativamente meno teso rispetto agli altri legamenti dell'articolazione dell'anca [1].

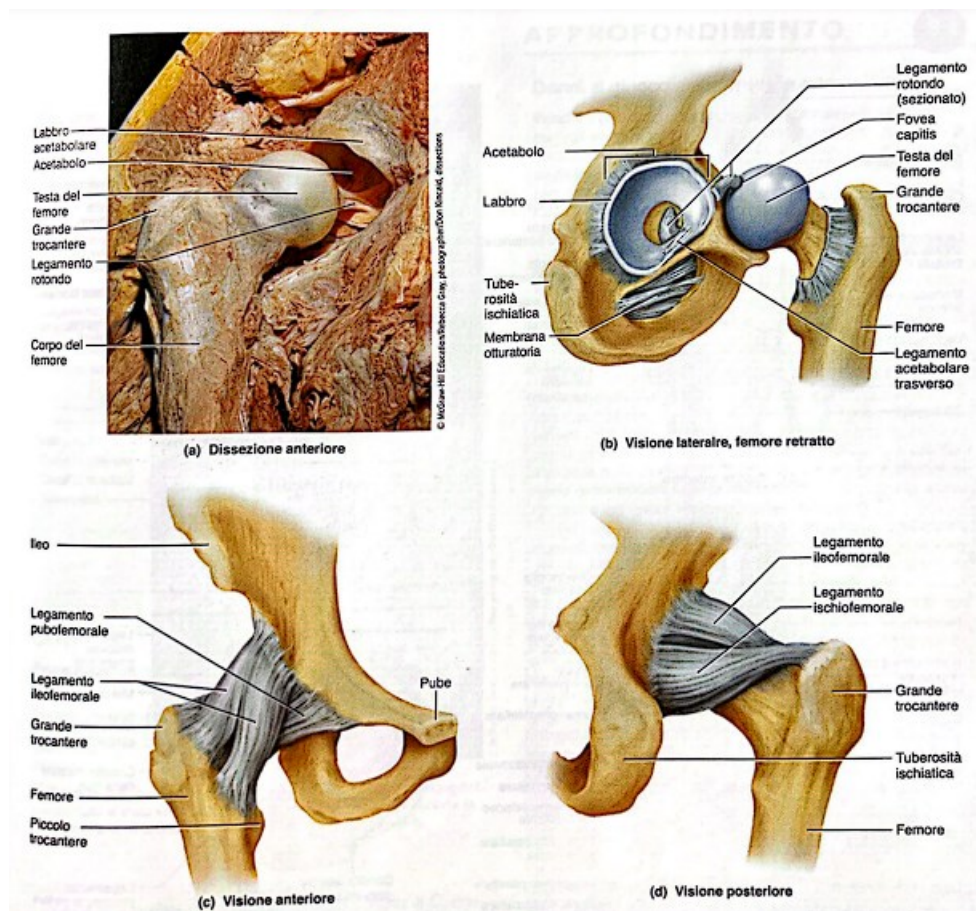


Figura 1.3 Articolazione dell'Anca [1]

## 2. Morfologia dell'osso

La morfologia del femore negli individui può variare significativamente ed è suscettibile di essere influenzata da diversi fattori, tra cui la genetica, l'ambiente di vita, le abitudini lavorative e di riposo, e il sesso. Questa variazione può risultare in differenze osservabili nei parametri prossimali e femorali del femore. Tuttavia, la precisione delle misurazioni manuali dei parametri morfologici mediante radiografia può essere influenzata dalla posizione della scansione, dalla soggettività dei medici e dalla limitata ripetibilità delle procedure. Nella pratica clinica, spesso è necessario effettuare molteplici misurazioni per ottenere un valore medio e mantenere un'accuratezza sufficiente, il che richiede molto tempo e non affronta completamente il problema dell'accuratezza limitata. L'utilizzo dell'apprendimento automatico per la misurazione automatica e precisa dei parametri morfologici dell'anca rappresenta una soluzione pratica e cruciale per la pianificazione preoperatoria. L'integrazione del codice di apprendimento automatico nei sistemi di imaging o nei sistemi chirurgici robotici potrebbe consentire di ottenere misurazioni morfologiche dell'anca rapide e affidabili durante la fase di pianificazione preoperatoria. Abbiamo introdotto una versione migliorata della rete PointNet++, chiamata AF-PointNet++, che presenta una capacità avanzata di estrazione delle caratteristiche per ottenere una segmentazione altamente precisa delle regioni dell'albero femorale, del collo del femore e della testa del femore. Inoltre, abbiamo sviluppato una struttura per la misurazione automatica dei parametri prossimali del femore basata sulla rete AF-PointNet++ proposta. Abbiamo successivamente confrontato i risultati ottenuti in modo automatico con quelli ottenuti manualmente, dimostrando che il nostro metodo ha mostrato una notevole validità e precisione [3].

### 2.1 Approccio di Misurazione Manuale

Un metodo utilizzato per effettuare misurazioni manuali del femore a partire da modelli 3D di ossa ricostruite digitalmente è descritto nel lavoro presentato da Yang et al. in [3]. Le misurazioni sono state condotte utilizzando il software SolidWorks, il quale ha permesso di ottenere una ricostruzione accurata del sistema di coordinate e dei parametri desiderati.

Sono stati misurati cinque parametri, compresi NSA (Angolo dell'albero del collo), FO (Offset femorale), FHR (Raggio della testa femorale), FSD (Diametro dell'albero femorale) e FL (Lunghezza femorale). L'NAA (Angolo di antiversione del collo) non è stato incluso

nelle misurazioni manuali, poiché la sua misurazione automatica richiedeva uno spazio tridimensionale, il quale non poteva essere completato utilizzando immagini bidimensionali. Le misurazioni manuali sono state condotte da due chirurghi ed è stata eseguita una seconda serie di misurazioni due settimane dopo per garantire la coerenza e l'affidabilità dei risultati [3].

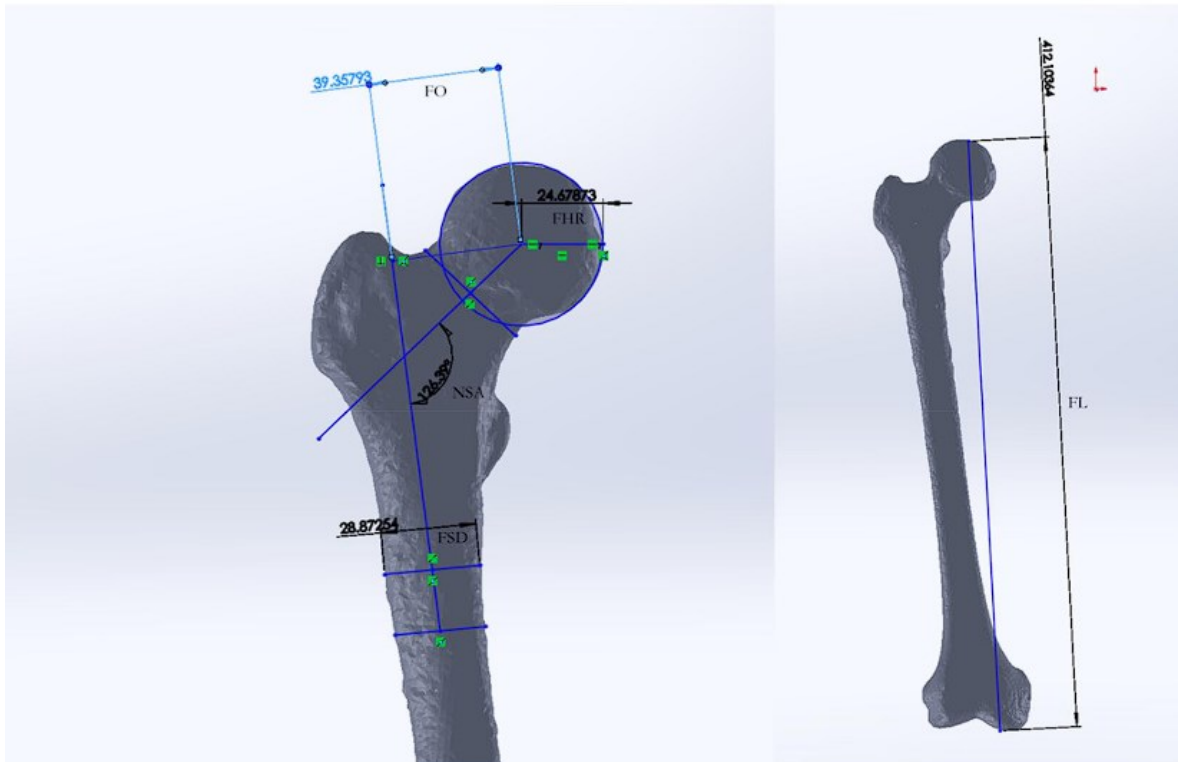


Figura 2.1 Misurazione manuale [3]

Lo scopo dello studio è stato quello di sviluppare un modello tridimensionale per quantificare la morfologia della testa del femore. Utilizzando questa tecnica, i ricercatori intendevano ottenere misure più precise e dettagliate delle caratteristiche anatomiche dell'articolazione dell'anca, che potrebbero essere utilizzate per una diagnosi più accurata e per guidare il trattamento. Si ritiene che anomalie nella geometria del femore prossimale, dell'acetabolo o di entrambi creino carichi anomali nell'articolazione dell'anca, portando alla progressione della malattia osteoartrosica (OA). Le aree più comuni di variazioni nella geometria ossea dell'articolazione dell'anca includono il bordo acetabolare e la testa e il collo del femore. Due delle condizioni che definiscono queste variazioni morfologiche

dell'articolazione dell'anca sono l'instabilità dell'anca e l'impingement femoroacetabolare (FAI). Per individuare con precisione le patologie strutturali dell'anca e pianificare gli interventi sui pazienti, sono necessari parametri e metodi radiografici affidabili. La letteratura scientifica indica che le modalità di misurazione dell'articolazione dell'anca vengono spesso implementate e utilizzate per diagnosticare le patologie senza essere precedentemente validate o testate per l'affidabilità. Questo ha portato alla pratica clinica basata su misurazioni potenzialmente non valide e inaffidabili. Inoltre, molte di queste misurazioni si basano su misure lineari bidimensionali per valutare una geometria che è intrinsecamente tridimensionale. L'approccio di misurazione utilizzato in questo studio mira a quantificare la morfologia superficiale tridimensionale della testa del femore. Questo metodo consentirà una migliore individuazione di tutte le patologie associate alla testa del femore e alla giunzione testa-collo, eliminando gli errori legati alla misurazione su piani bidimensionali. Le misurazioni vengono effettuate in modo sistematico ogni 30° intorno alla sfera, partendo dal centro della fovea (la piccola depressione nella testa del femore) fino al punto in cui la convessità della testa femorale incontra la concavità. Questo approccio è stato scelto per assicurare che tutte le lesioni ossee presenti alla giunzione testa-collo siano considerate e misurate in modo accurato. Il metodo di misurazione è stato applicato sia a campioni cadaverici reali che a modelli digitali 3D creati da scansioni TC degli stessi campioni cadaverici. L'obiettivo di utilizzare campioni cadaverici reali e i loro corrispettivi modelli digitali è quello di confrontare le misurazioni ottenute dai due approcci per valutare la precisione e l'affidabilità del metodo digitale. L'ipotesi di ricerca suggerisce che la differenza media tra le misurazioni ottenute dai modelli digitali e le misurazioni effettuate direttamente sui campioni cadaverici sarà minima. Questo implica che il metodo di misurazione 3D è accurato e affidabile nel valutare la morfologia della testa del femore. Inoltre, si ipotizza che vi sia una forte affidabilità tra gli osservatori coinvolti nello studio e tra le prove eseguite. Ciò significa che gli osservatori otterranno risultati coerenti e ripetibili quando applicano il metodo di misurazione 3D su più campioni cadaverici o modelli digitali. In preparazione alla misurazione, per ogni campione, è stata creata una sagoma circolare di 1,5 cm di diametro composta da 12 linee radianti, ciascuna separata da un angolo di 30°. Questa sagoma angolare flessibile è stata applicata al centro della fovea (la piccola depressione nella testa del femore) ed è stata avvitata nell'osso per garantire la stabilità. Successivamente, l'albero medio femorale è stato stabilito in una vista mediale della fovea, misurando il diametro dell'albero 2 cm al di sotto del trocantere minore (una prominente

ossea dell'anca). Una linea di riferimento è stata tracciata dal punto centrale dell'albero alla fovea, stabilendo l'angolo di  $0^\circ$ . Questo fornisce un punto di riferimento per le misurazioni successive. Le misurazioni lineari della superficie della testa del femore sono state eseguite utilizzando un filo di sutura lungo la superficie, partendo dal centro della fovea e arrivando al punto in cui la convessità della testa del femore incontra la concavità del collo del femore. La lunghezza del filo in ciascuno dei 12 angoli, rappresentando la dimensione della superficie femorale, è stata quindi misurata con un righello. Questo metodo permette di ottenere misurazioni dettagliate della morfologia superficiale della testa del femore in una vista tridimensionale. Utilizzando la sagoma angolare e il filo di sutura, è possibile ottenere misurazioni precise e ripetibili per valutare le variazioni della superficie della testa del femore, inclusi i punti di contatto e le possibili patologie associate [4].

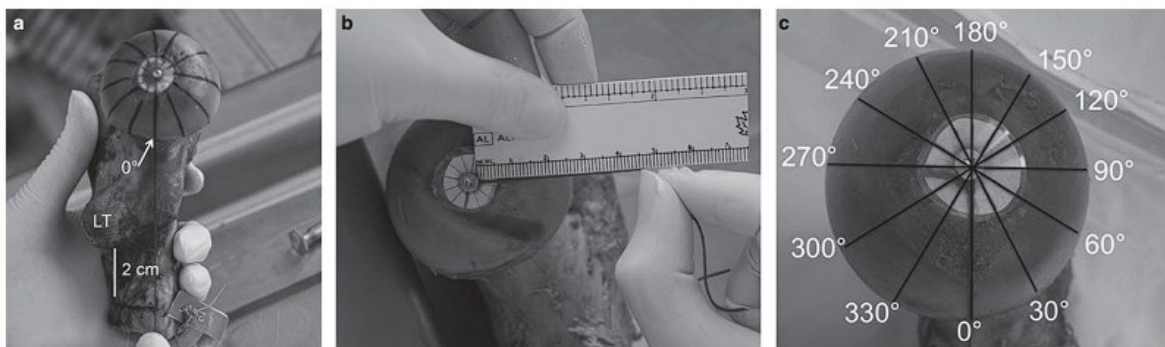


Figura 2.2 Misurazione dei campioni cadaverici femorali [4]

## 2.2 Approccio di Misurazione Digitale

Nel lavoro presentato da Yang et al. in [3] è stato sviluppato un metodo per la misurazione automatica dei parametri femorali prossimali. Inizialmente, è stata creata una rappresentazione 3D del femore utilizzando i dati provenienti dalla tomografia computerizzata originale ed è stata ottenuta una nuvola di punti tridimensionali corrispondente al femore. Successivamente, attraverso l'uso della rete AF-PointNet++, è stata suddivisa la nuvola di punti del femore in tre parti: la testa del femore, il collo del femore e l'albero del femore, e da queste sono state estratte le caratteristiche matematiche necessarie per effettuare le misurazioni. Infine, sono stati calcolati sei parametri chiave del femore prossimale: l'angolo dell'albero del collo (NSA), l'offset femorale (FO), il raggio

della testa femorale (FHR), l'angolo di antiversione del collo (NAA), il diametro dell'albero femorale (FSD) e la lunghezza femorale (FL) [3].

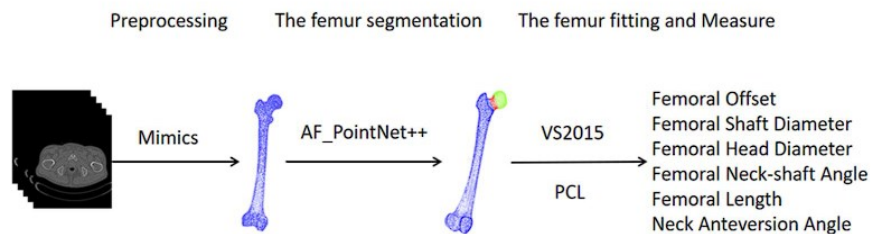


Figura 2.3 Diagramma del processo di misurazione automatica. Il verde rappresenta la testa del femore, il rosso il collo del femore e il blu l'asta del femore [3].

I file CT in formato Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) di tutti i campioni sono stati importati nel software MIMICS 14.11. Questo software è utilizzato per l'elaborazione e l'analisi di immagini mediche, inclusi i dati provenienti da tomografie computerizzate (CT). Per separare il contrasto dell'osso dai livelli di contrasto dei tessuti molli circostanti, è stata eseguita una sogliatura standardizzata dell'immagine. Questo processo permette di ottenere un'immagine in cui l'osso appare chiaramente distinto dai tessuti molli circostanti, consentendo una migliore segmentazione e analisi dei dati ossei. Successivamente, su ogni file CT è stata eseguita una segmentazione manuale per creare un modello digitale tridimensionale che separasse il femore dal bacino. La segmentazione manuale è un processo in cui l'operatore del software identifica manualmente i contorni e i confini dell'osso del femore e del bacino nell'immagine CT. Questo permette di creare un modello digitale 3D accurato dell'articolazione dell'anca, consentendo di isolare e analizzare separatamente il femore e il bacino. Tuttavia, durante la formazione della mesh 3D, può verificarsi la presenza di una superficie ossea discontinua. Ciò significa che il modello 3D potrebbe presentare delle lacune o buchi nella superficie. Per misurare con precisione la superficie del modello 3D e ottenere risultati accurati, è necessario che la maglia della superficie digitale sia continua e priva di buchi. Pertanto, per risolvere questo problema, ogni modello 3D è stato sottoposto a un processo di riempimento delle cavità. Durante questa fase, eventuali buchi o lacune presenti nella superficie del modello sono stati corretti e completati, ottenendo così una maglia continua e senza discontinuità. Lo strumento utilizzato per registrare le misure digitali è uno strumento di misurazione della distanza sulla superficie del modello 3D. Questo strumento si adatta direttamente alla superficie della mesh del

modello e viene utilizzato per ottenere misure precise delle dimensioni e delle caratteristiche della superficie ossea. Il processo di riempimento delle cavità viene eseguito per garantire che la superficie del modello sia continua e priva di buchi, ma non "liscia" la superficie né influisce negativamente sul calcolo delle misure della superficie. Per creare una sagoma angolare virtuale identica a quella ottenuta dai campioni cadaverici, è stato applicato un cerchio virtuale 2D di 1,5 cm di diametro al centro della fovea, sulla superficie del modello 3D. Un marcatore 3D è stato quindi posizionato sulla superficie del modello al centro del cerchio 2D per indicare il centro della fovea. Come nell'approccio utilizzato con i campioni cadaverici, la posizione dell'albero medio del femore è stata stabilita misurando il diametro dell'albero 2 cm al di sotto del trocantere minore, in una visione mediale della fovea. Una linea di riferimento è stata tracciata dal punto medio dell'albero femorale alla fovea, stabilendo così l'angolo di 0°. Un marcatore 3D è stato applicato per indicare l'angolo di 0° (Fig. 2.4 a). È stato quindi creato un piano 2D a livello della fovea, che includeva sia il centro del marcatore della fovea che il centro della fovea. I restanti 11 angoli sono stati designati, utilizzando lo strumento di misura angolo, ogni 30° rispetto alla linea di riferimento 0. I marcatori 3D sono stati posizionati per indicare ogni angolo (Fig. 2.4 b). Le misurazioni sono state effettuate sul modello 3D utilizzando lo strumento di misurare la distanza sulla superficie. Questo strumento è stato utilizzato per misurare la distanza dal centro del marcatore della fovea al punto in cui la convessità della testa femorale incontra la concavità del collo del femore in ciascuno dei 12 angoli definiti precedentemente (Fig. 2.4c). Per ciascun angolo, lo strumento di misurazione è stato posizionato al centro del marcatore della fovea e quindi esteso lungo la superficie del modello fino a raggiungere il punto in cui la testa femorale si incontra con il collo femorale. La distanza misurata in ciascun angolo rappresenta la dimensione della superficie femorale in quella posizione specifica [4].

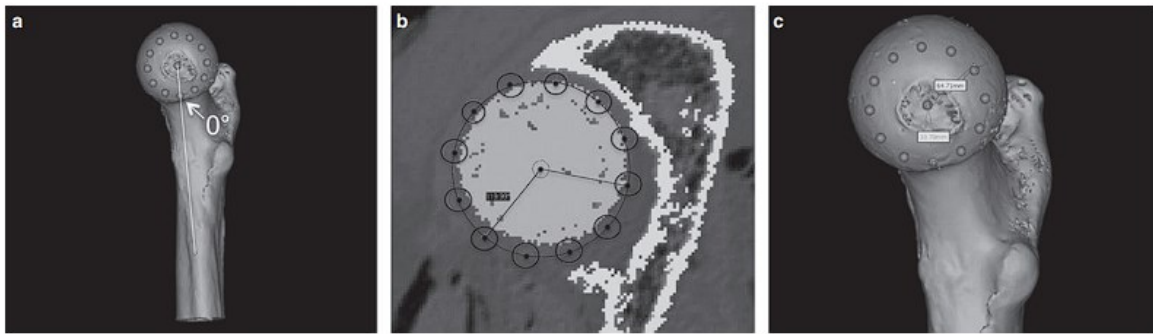


Figura 2.4 Misurazione dei modelli digitali del femore [4]

### 2.3 Affidabilità delle misurazioni della testa del femore

Nello studio, è stata osservata un'elevata affidabilità intra-osservatore, ovvero la coerenza tra le misurazioni effettuate da uno stesso osservatore su campioni cadaverici. Questa affidabilità è stata valutata confrontando la prima e la seconda misurazione su un gruppo di 45 campioni cadaverici. Il coefficiente di correlazione intraclassa (ICC) ottenuto è stato di 0,99, con un intervallo di confidenza al 95% che varia da 0,91 a 1,0. L'ICC è un indicatore di quanto le misurazioni siano coerenti tra loro e un valore di 1 indica una perfetta correlazione. La Figura (2.5 a) mostra le misure medie ottenute per ciascun punto di misurazione sulla testa del femore, sia per la prima misurazione che per la seconda misurazione effettuata dall'osservatore 1. I punti sul grafico polare corrispondono ai punti misurati sulla superficie della testa del femore [4].

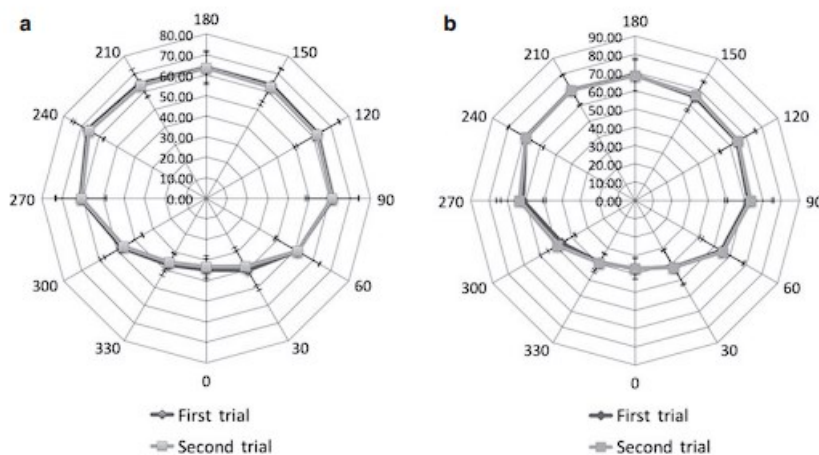


Figura 2.5 Grafici polari dell'affidabilità intra-osservatore [4]



Il grafico di Bland-Altman (Fig. 2.6 a) illustra la differenza tra le misurazioni medie ottenute per ciascun punto di misurazione, confrontando la prima e la seconda misurazione. La differenza media tra le due misurazioni è stata di 0,94 mm, con un intervallo di confidenza al 95% della differenza tra 11,05 mm (superiore) e 9,17 mm (inferiore). Questo grafico di Bland-Altman è utilizzato per valutare la concordanza tra due misurazioni e mostra la distribuzione delle differenze tra di esse. L'intervallo di confidenza indica la variabilità delle differenze tra le due misurazioni [4].

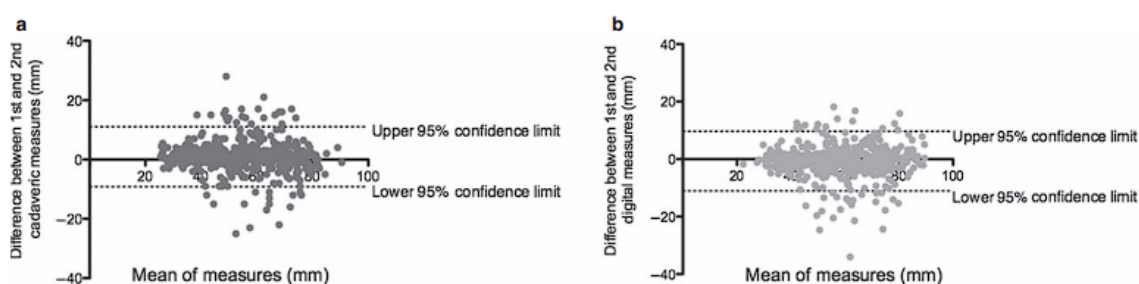


Figura 2.6 Grafico Bland-Altman della variabilità intra-osservatore ( $n = 45$ ) delle misure [4]

(a) femorali da cadavere ( $\text{bias} = 0,94 \text{ } 5,16 \text{ mm}$ ) e (b) digitali femorali ( $\text{bias} = 0,72 \text{ } 5,30 \text{ mm}$ ).

L'errore medio tra le misurazioni digitali è risultato essere dell'1,7%. Questo indica una buona precisione del metodo di misurazione digitale utilizzato per valutare la morfologia della testa del femore. Anche l'affidabilità intra-osservatore tra la prima e la seconda misurazione digitale (su un gruppo di 45 campioni) è risultata essere elevata, con un coefficiente di correlazione intraclassa di 0,99 e un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0,98 e 0,99. Questo significa che le misurazioni effettuate dallo stesso osservatore su più campioni sono altamente coerenti tra loro. Il grafico polare (Fig. 2.5 b) mostra le misurazioni digitali medie per la prima e la seconda misura effettuate dall'osservatore 1, con i punti corrispondenti ai punti misurati sulla superficie della testa del femore. Il diagramma di Bland-Altman (Fig. 2.6 b) illustra la differenza tra la prima e la seconda misurazione per ogni punto di misurazione. La differenza media tra le due misurazioni è stata di 0,72 mm, con un intervallo di confidenza al 95% della differenza compreso tra 9,66 mm (superiore) e 11,11 mm (inferiore). Questo rappresenta un errore medio dell'1,3%, che indica un buon livello di concordanza tra la prima e la seconda misurazione digitale. È stata osservata

un'elevata concordanza tra gli osservatori sia durante la misurazione dei campioni cadaverici ( $n = 18$ ) che nelle misurazioni del modello digitale. Per i campioni cadaverici, l'indice di correlazione intraclasse (ICC) tra gli osservatori è stato di 0,99, con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0,99 e 0,99. Per le misurazioni del modello digitale, l'ICC tra gli osservatori è stato di 0,98, con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0,93 e 0,99. Questi valori indicano un alto grado di concordanza e coerenza tra gli osservatori nelle misurazioni effettuate su entrambi i tipi di campioni. I grafici polari presentano le misure medie ottenute per ciascun osservatore sia per le misure cadaveriche (Fig. 2.7 a) che per le misurazioni digitali (Fig. 2.7 b). I punti sul diagramma polare corrispondono ai punti misurati sulla superficie della testa del femore [4].

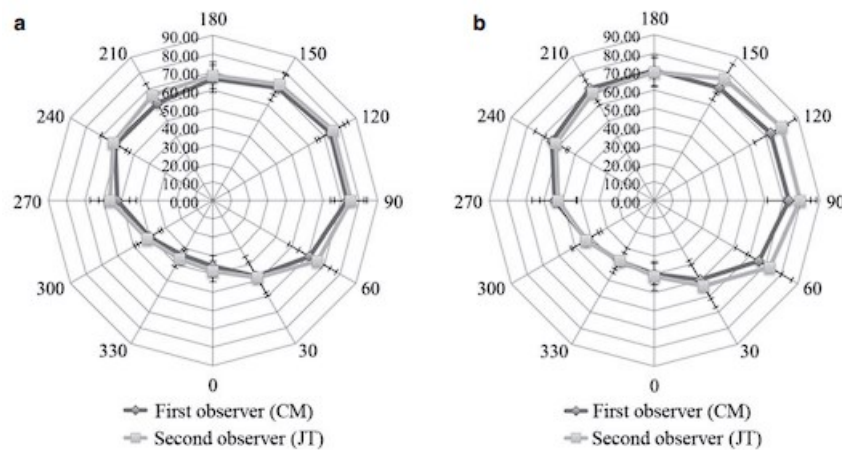


Figura 2.7 Grafici polari delle misure di affidabilità inter-osservatore della testa del femore ( $n = 18$ ) [4]

I diagrammi di Bland-Altman illustrano la differenza tra le misure medie per ciascun punto di misurazione nelle misurazioni dei campioni cadaverici e nelle misurazioni digitali. Questi diagrammi di Bland-Altman sono utilizzati per valutare la concordanza tra gli osservatori e mostrano la distribuzione delle differenze tra le misurazioni effettuate da diversi osservatori. Un intervallo di confidenza è fornito per indicare la variabilità delle differenze [4].

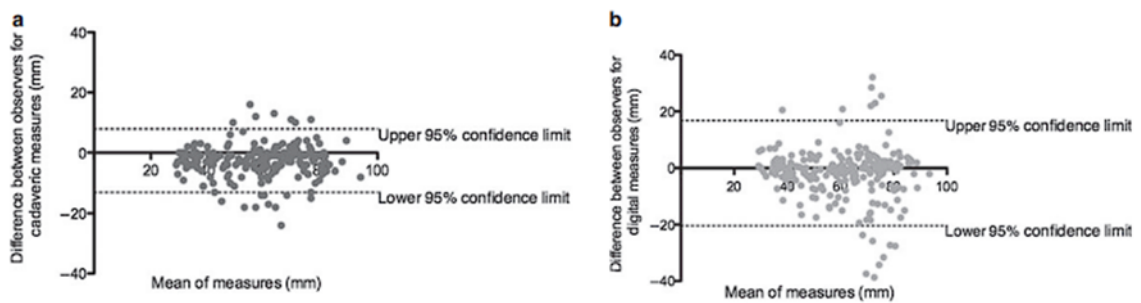


Figura 2.8 Grafico Bland-Altman della variabilità inter-osservatore ( $n = 18$ ) delle misure [4]

(a) femorali da cadavere ( $\text{bias} = 2,60 \text{ } 5,33 \text{ mm}$ ) e (b) femorali digitali ( $\text{bias} = 1,82 \text{ } 9,47 \text{ mm}$ ).

La differenza media tra le misurazioni dei due osservatori sui campioni cadaverici è stata di 2,60 mm, con un intervallo di confidenza al 95% della differenza compreso tra 7,84 mm (superiore) e 13,05 mm (inferiore). Questo rappresenta un errore medio del 4,5%. In altre parole, in media, le misurazioni dei due osservatori differivano di circa il 4,5% delle dimensioni misurate. Per le misurazioni digitali, la differenza media tra le due misure è stata di 1,82 mm, con un intervallo di confidenza al 95% della differenza compreso tra 16,74 mm (superiore) e 20,39 mm (inferiore). Questo rappresenta un errore medio del 3,0%. Anche in questo caso, le misurazioni digitali differivano di circa il 3,0% delle dimensioni misurate, in media. In entrambi i casi, i valori di errore medio sono relativamente bassi, il che indica un buon grado di concordanza tra le misurazioni effettuate dai due osservatori per i campioni cadaverici e tra le misurazioni digitali. Questi risultati confermano l'affidabilità e l'accuratezza del metodo di misurazione sia per le misurazioni sui campioni cadaverici che per quelle digitali, fornendo ulteriore supporto all'uso di questo approccio nella valutazione della morfologia della testa del femore [4].

### 3. Osteoporosi

L'osteoporosi, oggi riconosciuta come la patologia ossea più diffusa a livello globale, è caratterizzata da una bassa densità ossea e da una deteriorata micro-architettura del tessuto osseo, risultando in una ridotta resistenza ossea complessiva. La massa ossea di un individuo adulto deriva dal picco di massa ossea raggiunto durante l'adolescenza, che viene successivamente mantenuto fino a quando non si verificano disturbi nel ciclo di rimodellamento osseo. Questi disturbi alterano l'equilibrio tra gli osteoblasti, che contribuiscono alla formazione ossea, e gli osteoclasti, che sono responsabili del riassorbimento dell'osso. In un ciclo di rimodellamento osseo sano, la quantità di osso persa è equilibrata dalla quantità di nuovo osso formato, mantenendo così l'integrità del tessuto osseo [5].

#### 3.1 Stato dell'arte

La tomografia computerizzata (TC) rappresenta un metodo diagnostico altamente preciso e rapido che si è dimostrato efficace nella diagnosi di una vasta gamma di disturbi, tra cui traumi spinali, appendicite e coliche renali. La sua crescente popolarità è dovuta alla capacità di sostituire diverse altre modalità diagnostiche, ottimizzando la valutazione di molte condizioni mediche. Ad esempio, la TC angiografia polmonare ha preso il posto della scintigrafia polmonare di ventilazione perfusionale, fornendo immagini dettagliate dei vasi sanguigni polmonari e consentendo una diagnosi più accurata di embolia polmonare e altre patologie polmonari vascolari. Inoltre, la TC ha notevolmente ridotto la necessità di eseguire l'urografia endovenosa a film semplice per l'analisi di ematuria e coliche renali. L'ampia disponibilità della TC è un ulteriore fattore che ha contribuito al suo crescente utilizzo, rendendola facilmente accessibile in molte strutture sanitarie. Oltre alle applicazioni già consolidate, emergono sempre più usi promettenti della TC, come la TC angiografia coronarica e l'enterografia TC, che sono state ampiamente adottate per le diagnosi cardiache e gastrointestinali [6].

L'interesse verso l'utilizzo della tomografia computerizzata (TC) post-mortem è in costante crescita, e tale tecnica, nota come tomografia computerizzata post-mortem (PMCT), è ormai ampiamente accettata. Nella pratica delle indagini post-mortem, è fondamentale riconoscere e interpretare correttamente le numerose alterazioni polmonari al fine di stabilire con precisione la causa del decesso. Un'interessante tecnica sperimentale è la PMCT

ventilata, che promette di produrre immagini polmonari di maggiore qualità grazie a una migliore distinzione tra alterazioni post-mortem e reperti patologici nel tessuto polmonare collassato. Questa metodologia offre anche la possibilità di discriminare tra consolidamenti, attenuazioni del vetro smerigliato e variazioni di densità in base alla posizione all'interno del polmone. Un altro approccio interessante è la PMCT angiografia (PMCTA), che coinvolge l'iniezione di un agente di contrasto nel sistema vascolare. Questo incremento del potere diagnostico della PMCT consente di ottenere maggiori dettagli e informazioni sulla vascolarizzazione polmonare e su eventuali anomalie. Queste nuove metodologie e approcci nella TC post-mortem stanno aprendo nuove prospettive nell'ambito delle indagini post-mortem, consentendo un'analisi più dettagliata e accurata delle strutture polmonari e facilitando una diagnosi più precisa delle cause del decesso [7].

L'analisi delle immagini TC 3D rappresenta una preziosa risorsa per ottenere ulteriori informazioni sulla morfologia acetabolare e la sua relazione con altre caratteristiche clinicamente rilevanti dell'anca. Uno studio ha esaminato immagini TC 3D di anche displasiche, misurando l'angolo di inclinazione acetabolare (ASA) in diverse posizioni sulla faccia dell'orologio. I risultati di questo studio hanno rivelato interessanti correlazioni tra le misure dell'ASA e l'inclinazione e l'anteversione acetabolare. In particolare, l'inclinazione pelvica era associata a modelli specifici di carenza nella copertura acetabolare nelle anche displasiche. Questa scoperta è di particolare rilevanza, in quanto identificare regioni specifiche di carenza nella copertura acetabolare permetterebbe un approccio più individualizzato nel trattamento chirurgico. Una maggiore comprensione della relazione tra la morfologia acetabolare e le caratteristiche cliniche dell'anca attraverso l'analisi TC 3D può migliorare significativamente l'efficacia ed il trattamento chirurgico. Questo approccio più mirato potrebbe portare a risultati più soddisfacenti per i pazienti con anche displasiche, contribuendo a un migliore esito complessivo del trattamento chirurgico [8].

La Tomografia Computerizzata Quantitativa (QCT) è una tecnica avanzata di imaging 3D che calcola parametri specifici, come il volume e la densità ossea, utilizzando dati provenienti dalla Tomografia Computerizzata (TC) per quantificare la densità minerale ossea (vBMD) del femore prossimale. La QCT è in grado di distinguere chiaramente la densità dell'osso corticale e trabecolare, fornendo informazioni più precise sulla composizione dell'osso. Minore influenza dei cambiamenti degenerativi: La densità dell'osso trabecolare misurata mediante QCT nella Region of Interest (ROI) è meno influenzata da

cambiamenti degenerativi rispetto ad altre tecniche, garantendo una valutazione più accurata dell'osso. Informazioni anatomiche 3D e volume osseo: La QCT fornisce informazioni dettagliate sulla struttura anatomica tridimensionale e sul volume dell'osso, consentendo una valutazione più completa della salute ossea [9].

### 3.2 Definizione e Descrizione

L'osteoporosi è una malattia caratterizzata dalla diminuzione della densità ossea, rendendo le ossa fragili e suscettibili a fratture patologiche. Questo disturbo comporta una perdita proporzionale di matrice organica e minerali, soprattutto dall'osso spugnoso, che è il tessuto osseo più metabolicamente attivo e maggiormente soggetto all'azione degli osteoclasti. Sebbene l'osso rimanente sia istologicamente normale, la sua quantità non è sufficiente per sostenere il peso corporeo e resistere ai normali stress. Le persone con osteoporosi sono particolarmente vulnerabili a fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, che possono verificarsi anche a seguito di sforzi lievi, come il sedersi troppo rapidamente. Le donne bianche, soprattutto quelle dopo la menopausa e con costituzione corporea esile, sono più esposte al rischio di osteoporosi. Rispetto agli uomini, queste donne hanno una massa ossea iniziale inferiore e iniziano a perderla in anticipo. La perdita ossea si accelera dopo la menopausa, poiché i livelli di estrogeni diminuiscono bruscamente. Gli estrogeni sono importanti per mantenere la massa ossea inibendo l'attività degli osteoclasti (responsabili del riassorbimento osseo), ma dopo la menopausa, le ovaie smettono di secernerli e il riassorbimento osseo aumenta. Le donne bianche, entro i 70 anni, hanno in media perso il 30% della loro massa ossea, alcune addirittura il 50%. Le donne nere hanno una minore incidenza di osteoporosi; infatti, le giovani donne nere hanno, in media, ossa più dense e, sebbene la densità ossea diminuisca dopo la menopausa, di solito non raggiunge la soglia per l'osteoporosi e le fratture patologiche. Anche gli uomini possono soffrire di osteoporosi, poiché producono estrogeni nelle ghiandole surrenali e nei testicoli. Entro i 70 anni, il 50% degli uomini ha livelli di estrogeni inferiori alla soglia necessaria per mantenere la densità ossea. Altri fattori di rischio per lo sviluppo dell'osteoporosi includono carenze dietetiche di calcio, vitamina D e proteine, inadeguato esercizio fisico, fumo e diabete mellito. Tuttavia, la gravità dell'osteoporosi non dipende solo dalla densità ossea, ma anche dalla connettività tra le trabecole dell'osso spugnoso, che si perde quando le trabecole si deteriorano. Per ridurre il rischio di osteoporosi, sono consigliati esercizi di sollevamento

pesi e un'adeguata assunzione di calcio e proteine fin dalla giovinezza, soprattutto nei venti e trent'anni, quando lo scheletro incrementa maggiormente la sua massa [1].

L'osteoporosi è una malattia metabolica caratterizzata da una diminuzione della resistenza ossea, una ridotta massa ossea, fragilità scheletrica e deterioramento della struttura del tessuto osseo [9]. La BMD locale della testa del femore nei pazienti anziani con fratture intertrocanteriche del femore è risultata più elevata nella regione centrale rispetto a quella centrale rispetto alla regione inferiore [10].

### 3.3 Confronto tra frattura del collo femorale e non frattura

È ampiamente riconosciuto che le fratture dell'anca rappresentano un grave rischio per la perdita di indipendenza e/o la mortalità. Entro il primo anno da una protesi d'anca, fino al 20% delle persone muore, anche se spesso ci possono essere condizioni mediche preesistenti. Di coloro che sopravvivono, meno della metà riesce a recuperare il livello di funzionalità precedente. Poiché l'osteoporosi progredisce silenziosamente senza sintomi evidenti, è cruciale avere un modello di previsione delle fratture per una gestione efficace dei pazienti. Attualmente, il gold standard per identificare l'osteoporosi e valutare l'aumento del rischio di fratture è la quantificazione della densità minerale ossea (BMD) tramite l'assorbimento dei raggi X a doppia energia. Tuttavia, l'uso della BMD per diagnosticare l'osteoporosi presenta alcune limitazioni: uno studio di Wainwright ha dimostrato che il 54% delle nuove fratture dell'anca si è verificato in donne che non avevano osteoporosi in base alla loro BMD. Ciò sottolinea la necessità di identificare ulteriori fattori che influenzano la resistenza ossea e, di conseguenza, il rischio di frattura. La resistenza ossea è influenzata non solo dalla densità ossea, ma anche dalla cosiddetta "qualità dell'osso", che comprende l'architettura dell'osso sia a livello macroscopico che microscopico, oltre alla sua chimica dei materiali. I progressi tecnologici, in particolare l'utilizzo della tomografia computerizzata ( $\mu$ -CT), hanno consentito lo sviluppo di nuovi metodi per una più accurata descrizione della qualità dell'osso. Ad esempio, la tecnologia  $\mu$ -CT ha permesso di condurre diversi studi sul cambiamento della micro-architettura trabecolare dell'osso con l'avanzare dell'età. Tali ricerche di solito coinvolgono un elevato numero di campioni ( $n > 90$ ), ma spesso non prendono in considerazione l'osso affetto da malattie come l'osteoporosi o l'osteoartrite. Alcuni studi, anche se in numero limitato (forse a causa delle difficoltà nel reperimento di

campioni ossei umani, specialmente osteoporotici), hanno dimostrato che le proprietà micro-architettoniche dell'osso potrebbero offrire un metodo migliore per distinguere l'osso malato che si è fratturato rispetto ai controlli sani (cioè il tessuto osseo non fratturato). La chimica dell'osso è un aspetto più complesso, con studi che spesso forniscono risultati e conclusioni contraddittori. La comprensione completa di come la chimica dei materiali ossei influenzi la resistenza ossea richiede ulteriori ricerche e approfondimenti. Purtroppo, molti studi che si concentrano sulla qualità dell'osso osteoporotico sono limitati da un numero relativamente basso di campioni, spesso con  $n \leq 15$  partecipanti. Inoltre, gli studi precedenti hanno spesso ipotizzato un meccanismo di rimodellamento osseo comune per entrambi i sessi, senza differenziare i gruppi di campioni in base al genere, il che potrebbe influenzare i risultati in modo confuso. Tuttavia, ricerche più recenti hanno dimostrato che con l'invecchiamento, la perdita di osso trabecolare avviene attraverso l'assottigliamento delle trabecole nei maschi, mentre nelle femmine si verifica la perforazione delle trabecole, presumibilmente a causa di carenze di ormoni sessuali, come quelli legati alla menopausa. Ciò potrebbe suggerire che le differenze osservate siano dovute al fatto che le trabecole sono inizialmente più sottili nei maschi e/o il riassorbimento delle trabecole avvenga in modo più aggressivo e prolungato nelle donne a causa della menopausa. Un recente studio utilizzando la micro-tomografia computerizzata ( $\mu$ -CT) ha esaminato i cambiamenti micro-architettonici nell'osso trabecolare prelevato dalla testa del femore di 83 individui senza fratture, coprendo un'ampia fascia di età, compresa tra i 20 e i 93 anni. I risultati hanno mostrato differenze significative tra maschi e femmine, il che è fondamentale per comprendere eventuali cambiamenti ormonali e per sviluppare un modello predittivo affidabile per valutare il rischio di frattura. È rilevante notare che questo studio confronta i campioni di tessuto osseo trabecolare ottenuti da individui che hanno subito una frattura del collo del femore con quelli provenienti da individui non fratturati. I risultati di questo confronto forniscono una preziosa visione dei cambiamenti trabecolari correlati all'invecchiamento e alla malattia, ma anche alle differenze legate al sesso, nei processi di modellazione e rimodellamento dell'osso. Precedenti studi basati su tomografia computerizzata (CT) hanno esaminato popolazioni miste, ovvero individui senza diagnosi di osteoporosi, oppure hanno esaminato esclusivamente tessuto osteoporotico utilizzando campioni provenienti solo da femmine. Altri studi hanno sfruttato modelli animali ovariectomizzati e hanno spesso utilizzato campioni osteoporotici di piccole dimensioni. Questo studio, invece, rappresenta uno dei primi ad esaminare l'invecchiamento dell'osso con un confronto diretto tra uomini e donne e tra campioni di tessuto sia non



fratturato che fratturato, al fine di indagare e comprendere le possibili differenze nel processo di modellazione e rimodellamento osseo tra i sessi [11].

Tabella 1 Caratteristiche della popolazione per i gruppi con e senza frattura, differenziati per sesso [11]

	Fracture		Non - Fracture	
	Male	Female	Male	Female
<b>Donors</b>	7	30	44	39
<b>Number of Specimens</b>	23	58	44	39
<b>Age Range (yrs)</b>	74 - 84	59 - 91	21 - 93	20 - 90
<b>Age Mean (yrs)</b>	76.90 ± 2.72	82.47 ± 6.43	64.75 ± 19.00	66.18 ± 17.92
<b>Weight Range (kg)</b>	70 - 83	41 - 79	53 - 106	40 - 121
<b>Weight Mean (kg)</b>	76.36 ± 7.35	61.28 ± 8.95	78.59 ± 15.32	66.79 ± 19.77
<b>Height Range (cm)</b>	178 - 179	155 - 173	157 - 192	145 - 169
<b>Height Mean (cm)</b>	178.13 ± 0.65	163.91 ± 5.23	173.91 ± 8.53	159.63 ± 6.76

Tabella 2 Valori medi ed errori associati (SEM) per i parametri micro-architettonici per i gruppi con e senza frattura [11]

	Fracture		Non - Fracture	
	Females	Males	Females	Males
<b>BV/TV</b>	<b>0.18 ± 0.01</b>	<b>0.18 ± 0.01</b>	<b>0.30 ± 0.01</b>	<b>0.32 ± 0.01</b>
<b>BS/BV (mm<sup>-1</sup>)</b>	<b>16.06 ± 0.40</b>	<b>17.84 ± 0.53</b>	<b>10.83 ± 0.24</b>	<b>10.10 ± 0.22</b>
<b>TbTh (mm)</b>	<b>0.13 ± 0.004</b>	<b>0.11 ± 0.003</b>	<b>0.19 ± 0.004</b>	<b>0.20 ± 0.005</b>
<b>TbN (mm<sup>-1</sup>)</b>	<b>1.42 ± 0.03</b>	<b>1.60 ± 0.05</b>	<b>1.60 ± 0.02</b>	<b>1.57 ± 0.03</b>
<b>TbSp (mm)</b>	<b>0.60 ± 0.02</b>	<b>0.52 ± 0.02</b>	<b>0.44 ± 0.01</b>	<b>0.45 ± 0.01</b>
<b>SMI</b>	<b>1.81 ± 0.06</b>	<b>1.85 ± 0.07</b>	<b>1.14 ± 0.05</b>	<b>1.15 ± 0.06</b>
<b>BMD (g cm<sup>-3</sup>)</b>	<b>0.30 ± 0.01</b>	<b>0.31 ± 0.02</b>	<b>0.50 ± 0.02</b>	<b>0.52 ± 0.02</b>
<b>TMD (g HA cm<sup>-3</sup>)</b>	<b>1.61 ± 0.01</b>	<b>1.65 ± 0.01</b>	<b>1.64 ± 0.01</b>	<b>1.62 ± 0.01</b>

Immagini tridimensionali micro-CT ( $\mu$ -CT) di ciascun gruppo, non fratturato e fratturato, sono Figura 3.1. I valori medi e gli errori associati delle proprietà micro-architettoniche derivate dalle ricostruzioni  $\mu$ -CT sono riportati nella Tabella 2 [11].

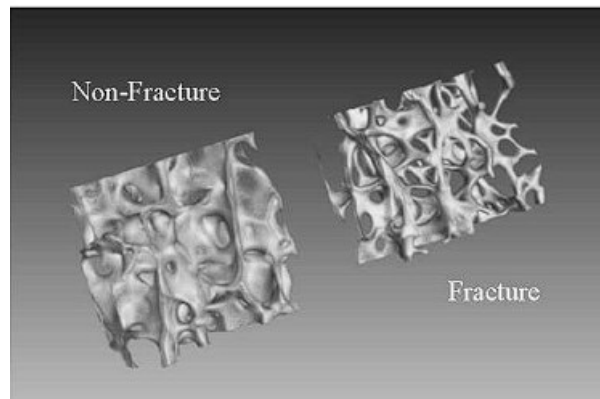


Figura 3.1 Immagini tridimensionali micro-CT ( $\mu$ -CT) di ciascun gruppo, non fratturato e fratturato [11]

I risultati dei "coefficienti" hanno rivelato una relazione significativa tra l'età e la densità minerale ossea trabecolare della testa del femore. Questo indica che la densità minerale ossea trabecolare della testa del femore varia in modo significativo in base all'età, con una tendenza a diminuire con il passare degli anni. D'altra parte, non è stata osservata alcuna relazione significativa tra il sesso e la densità minerale ossea trabecolare della testa del femore. Ciò suggerisce che il sesso non è un fattore determinante nella variazione della densità minerale ossea trabecolare tra maschi e femmine. È interessante notare che, nonostante la densità minerale ossea trabecolare sia risultata più elevata nei maschi rispetto alle femmine, questa differenza non è stata considerata significativa dal punto di vista statistico. Inoltre, è emerso che, sebbene la testa del femore non sia un sito comune di frattura osteoporotica, essa può essere un indicatore potente del rischio di frattura dell'anca [9].

### 3.4 Architettura e Proprietà minerali

La micro-architettura trabecolare è un elemento essenziale per valutare la qualità dell'osso, ma non può essere adeguatamente misurata attraverso la convenzionale assorbimetria a raggi X a doppia energia. Tuttavia, grazie all'analisi dei parametri micro-architetturici dell'osso ottenuti nello studio di Yoon BH, Kim JG, Lee YK, Ha YC, Koo KH, Kim JH in [12] tramite la tomografia micro-computerizzata ( $\mu$ CT), è stato possibile sviluppare un approccio più accurato per lo studio della fisiopatologia dell'osteoporosi. L'analisi di campioni prelevati dalla testa del femore di pazienti con fratture osteoporotiche tramite  $\mu$ CT ha notevolmente arricchito la comprensione dell'osteoporosi e delle sue

caratteristiche microstrutturali. Questo approccio ha permesso di esaminare in dettaglio la disposizione delle trabecole ossee e altre caratteristiche microscopiche dell'osso, contribuendo così a comprendere meglio le alterazioni strutturali associate a questa malattia. Tuttavia, una lacuna esistente è che i dati microstrutturali dei pazienti con fratture osteoporotiche dell'anca che sono stati trattati con bifosfonati non sono ancora disponibili. Gli studi su questi pazienti potrebbero fornire informazioni preziose sull'effetto dei bifosfonati sulla micro-architettura trabecolare e sulla resistenza ossea, offrendo così una visione più completa dell'efficacia di questi farmaci nel trattamento dell'osteoporosi e nella prevenzione di ulteriori fratture patologiche. In questo studio, è stata confrontata la micro-architettura trabecolare della testa del femore di pazienti con fratture osteoporotiche dell'anca, differenziandoli in base alla loro storia di trattamento con bifosfonati, utilizzando la tomografia micro-computerizzata ( $\mu$ CT). L'obiettivo era valutare se l'uso dei bifosfonati potesse influenzare la qualità dell'osso nei pazienti con fratture dell'anca. È stato ipotizzato che i pazienti con fratture osteoporotiche dell'anca trattati con bifosfonati avessero una maggiore massa ossea, ma una simile qualità dell'osso (micro-architettura trabecolare) rispetto ai pazienti che non ricevevano trattamento con bifosfonati. Attraverso l'analisi dei dati ottenuti con la tomografia micro-computerizzata, è stata esaminata dettagliatamente la disposizione delle trabecole ossee nella testa del femore dei pazienti e sono state valutate eventuali differenze tra i gruppi di pazienti trattati con bifosfonati e quelli non trattati. In questo studio, le immagini ricostruite dell'osso trabecolare sono state allineate lungo l'asse anatomico dell'albero femorale utilizzando uno strumento di ritaglio sferico nel software  $\mu$ CT. Poiché lo studio non ha esplorato le differenze regionali dell'osso subcondrale, sono state selezionate solo le aree dell'osso più caricate in base a ricerche precedenti. Per ottenere un'area standardizzata, il centro della testa del femore è stato impostato utilizzando un programma computerizzato, e il volume di interesse (VOI) è stato definito impostando una larghezza di 10 mm e una lunghezza di 11 mm dal centro della testa. Successivamente, sono state create VOI cuboidali con dimensioni di  $20 \times 20$  mm e un'altezza di 22 mm al centro del femore (Figura 4.2, Figura 4.3). Utilizzando il software NRECON (Skyscan) e morfometria tridimensionale diretta, sono stati ottenuti e valutati i seguenti parametri microarchitetturali dell'osso trabecolare: volume del tessuto (TV), volume dell'osso (BV), frazione del volume dell'osso (BV/TV), superficie tissutale (TS), superficie ossea (BS), superficie di intersezione (IS), densità della superficie ossea (BS/TV), rapporto superficie ossea/volume (BS/BV), spessore trabecolare (Tb.Th), numero di trabecole (Tb.N), volume

osseo (BV), frazione di volume osseo (BV/TV), separazione trabecolare (Tb.Sp) e fattore di modello osseo trabecolare (Tb.Pf) [12].

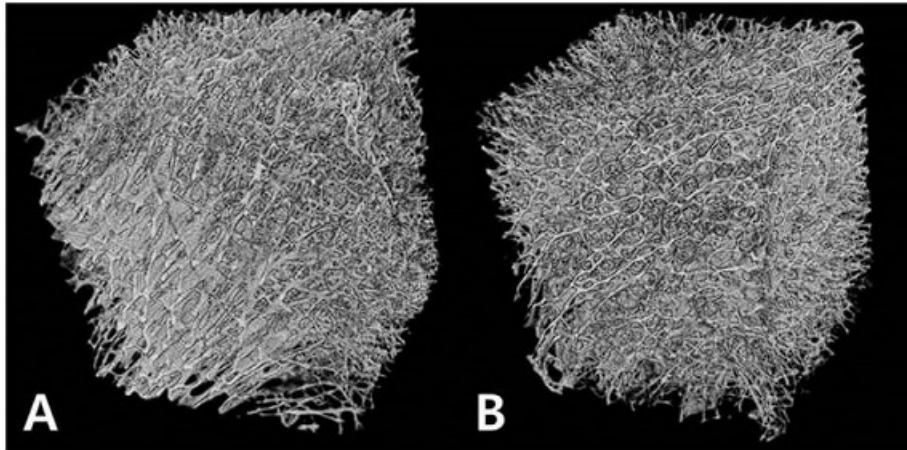


Figura 3.2 Immagine ricostruita con tomografia micro-computerizzata tridimensionale di nuclei ossei cuboidali della testa del femore [12]

(A) Struttura rappresentativa ottenuta da pazienti nel gruppo di trattamento con bifosfonati.

(B) Struttura rappresentativa ottenuta da pazienti nel gruppo di trattamento con non-bifosfonati..



Figura 3.3 Immagine del campione e dei test [12]

(A, B) Il nucleo di osso cancelloso (10 mm di diametro  $\times$  15 mm di lunghezza) prelevato da ciascuna testa femorale è stato utilizzato per i test biomeccanici dello studio attuale.

(C) Ciascun campione è stato posizionato sull'attrezzatura del sistema di prova dei materiali e quindi è stato condotto il test di compressione assiale..

Gli indici Tb.Pf e BS/BV sono considerati indicatori inversi di connettività. Un basso valore di Tb.Pf indica una morfologia trabecolare che si è adattata da una configurazione a bastoncino a una configurazione a placca, mentre il BS/BV indica una struttura ossea più

connessa. Inoltre, l'indice di modello di struttura (SMI) è stato calcolato utilizzando un'analisi differenziale della superficie triangolata dell'osso e del suo grado di anisotropia (DA) sovrapponendo linee di prova parallele. Un valore di SMI pari a 0 indica un modello di piastra ideale, mentre un valore pari a 3 indica un modello di asta cilindrica ideale. La DA, che rappresenta il rapporto tra la lunghezza maggiore e il vettore H minore, è stata utilizzata per definire l'orientamento strutturale. Una DA di 1 indica una struttura isotropa, mentre valori superiori a 1 indicano una maggiore anisotropia e allineamento dell'osso lungo la direzione principale (direzione in asse). Questi parametri micro-architetturali dell'osso trabecolare sono stati calcolati utilizzando algoritmi precedentemente pubblicati, consentendo un'analisi accurata e dettagliata delle caratteristiche dell'osso nelle diverse condizioni e gruppi di pazienti esaminati nello studio [12].

*Tabella 3 Parametri microstrutturali ricavati da campioni di testa di femore tra due gruppi [12]*

Microstructural parameters <sup>a</sup>	Bisphosphonate treatment (n = 15)	Non-treatment group (n = 15)
Tissue volume (TV, mm <sup>3</sup> )	9088.1 ± 904.3	8571.7 ± 733.3
Bone volume (BV, mm <sup>3</sup> )	1630.2 ± 303.6	1473.8 ± 166.9
Bone volume fraction (BV/TV, %)	17.9 ± 2.6	17.3 ± 2.7
Tissue surface (TS, mm <sup>2</sup> )	2608.4 ± 175.9	2511.7 ± 145.6
Bone surface (BS, mm <sup>2</sup> )	23,436.7 ± 4683.3	22,516.0 ± 1889.7
Intersection surface (IS, mm <sup>2</sup> )	210.6 ± 62.4	218.36 ± 39.3
Bone surface density (BS/TV, 1/mm)	2.5 ± 0.4	2.6 ± 0.2
Specific bone surface (BS/BV, 1/mm)	14.1 ± 0.8	15.4 ± 1.9
Trabecular thickness (Tb.Th, mm)	0.24 ± 0.01	0.22 ± 0.02
Trabecular number (Tb.N, 1/mm)	0.75 ± 0.12	0.76 ± 0.06
Trabecular separation (spacing) (Tb.Sp, mm)	1.01 ± 0.12	0.99 ± 0.11
Trabecular pattern factor (Tb.Pf, 1/mm)	1.15 ± 0.67	1.61 ± 0.46
Structure model index (SMI)	1.00 ± 0.20	1.09 ± 0.14
Degree of anisotropy (DA)	2.11 ± 0.12	2.15 ± 0.11

<sup>a</sup> Data are expressed as mean ± standard deviation.

## 4. Tomografia Computerizzata

### 4.1 Acquisizione dei dati

L'acquisizione dei dati nella metrotomografia comprende due fasi principali: l'acquisizione dei dati durante la scansione del pezzo e la successiva ricostruzione di tali dati in un modello tridimensionale. Durante la scansione, i fasci di raggi X vengono generati nel tubo radiogeno e la radiazione emerge sotto forma di un fascio conico attraverso il diaframma verso il rivelatore di raggi X. Questi fasci attraversano prima il pezzo da ispezionare e poi raggiungono la superficie del rivelatore. A seconda delle caratteristiche del pezzo e del suo assorbimento di raggi X, i fasci vengono attenuati in modo diverso, creando una proiezione bidimensionale dell'oggetto sul rivelatore. Questo risultato è un'immagine grigia bidimensionale. Il pezzo viene quindi ruotato passo dopo passo di  $360^\circ$  intorno all'asse di rotazione, e vengono catturate numerose proiezioni dell'oggetto da diverse angolazioni [13].

### 4.2 Immagine 3D attraverso la ricostruzione del volume

Successivamente, durante la fase di ricostruzione, i dati acquisiti dalla tomografia, ovvero le proiezioni, vengono elaborati per creare un modello tridimensionale del pezzo, rappresentato da una griglia di voxel. Un voxel è l'elemento base del volume tridimensionale ed è rappresentato da un piccolo cubo. Il volume della ricostruzione dipende quindi dal numero di voxel presenti nella griglia tridimensionale. Inoltre, ogni voxel richiede due byte di memoria nel formato "uint16". Il numero di voxel può essere calcolato moltiplicando le dimensioni del volume di ricostruzione in pixel, che sono l'altezza (H), la larghezza (W) e la profondità (D) del volume di ricostruzione. Quindi, il volume dei dati della ricostruzione è dato dal prodotto tra il numero di voxel e lo spazio di memoria richiesto per un voxel (2 byte in formato "uint16"). Il tempo di ricostruzione dipende da diverse variabili, tra cui le dimensioni del volume di ricostruzione in pixel e il numero di proiezioni acquisite durante la scansione. In generale, maggiore è il numero di proiezioni e più dettagliata è la ricostruzione tridimensionale, ma ciò richiede un maggior tempo di elaborazione dei dati [13].

### 4.3 Istogramma

L'istogramma è una rappresentazione grafica della distribuzione di frequenza dei valori di scala di grigi presenti in un'immagine. Questo tipo di visualizzazione si applica sia alle immagini del rilevatore non corrette che a quelle corrette. Nel caso delle immagini non corrette, i valori della scala di grigi sono rappresentati come numeri interi positivi. Solitamente, queste immagini presentano uno sfondo del pezzo disomogeneo, il quale appare come un picco nella metà destra dell'istogramma. Il pezzo da ispezionare ha generalmente una vasta varietà di valori di scala di grigi, mostrando una distribuzione ampia e variegata. Nell'istogramma, il pezzo viene rappresentato dall'area di superficie a sinistra del picco di sfondo. D'altra parte, per le immagini corrette, i valori della scala di grigi sono rappresentati come numeri in virgola mobile compresi tra 0 e 1. Anche in questo caso, l'istogramma mostra la distribuzione dei valori di scala di grigi nell'immagine [13].

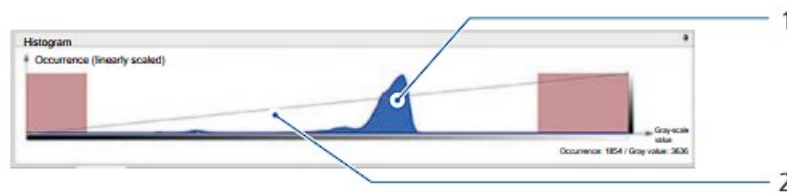


Figura 4.1 Istogramma con scala di frequenza lineare [13]

1 Gray-scale values of the background. 2 Gray-scale values of the workpiece.

Quando la scala di frequenza lineare viene utilizzata nell'istogramma, i valori di scala di grigi del pezzo possono essere difficili da identificare a causa della loro bassa frequenza. In altre parole, le aree del pezzo con valori di scala di grigi meno comuni appaiono meno evidenti nell'istogramma lineare. Per migliorare la visualizzazione e rendere più distinguibili tali dettagli, la frequenza può essere rappresentata in modo logaritmico nell'istogramma. L'uso della scala di frequenza logaritmica permette di evidenziare meglio le variazioni di valore nella distribuzione, rendendo più visibili anche le zone del pezzo con bassa frequenza di valori di scala di grigi [13].

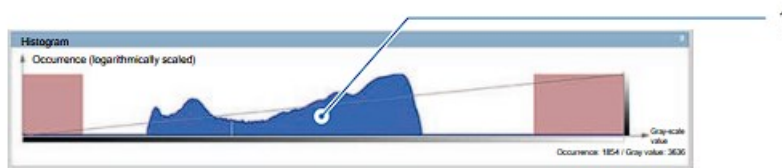


Figura 4.2 Istogramma con scala di frequenza logaritmica [13]

*1 Frequency distribution in logarithmic scales.*

Questo rende l'istogramma un utile strumento per analizzare e comprendere le caratteristiche dell'immagine, sia per immagini corrette che non corrette [13].

#### 4.4 Trasformazione da Pixel a Voxel

Il voxel può essere descritto come un "pixel tridimensionale" in cui viene assegnato un determinato valore di scala di grigi. La dimensione naturale del voxel è determinata in base alla risoluzione e all'ingrandimento del rivelatore utilizzato nell'acquisizione dei dati durante la scansione dell'oggetto. In generale, la ricostruzione può essere eseguita con diverse dimensioni di voxel, ma nella maggior parte dei casi, la dimensione naturale del voxel è quella appropriata. Questo significa che la dimensione del voxel è determinata dalla dimensione del pixel del rivelatore, ridotta in base all'ingrandimento corrente utilizzato durante la scansione. Il fattore di ingrandimento, indicato con  $M$ , è un parametro utilizzato per proiettare il pezzo da ispezionare sul rivelatore. Esso è calcolato dividendo la distanza tra la sorgente di raggi X e il rivelatore ( $b$ ) per la distanza tra la sorgente di raggi X e il pezzo da lavorare ( $a$ ), vedi figura 4.3. In parole semplici, il fattore di ingrandimento ( $M$ ) indica quante volte il pezzo è ingrandito o ridotto quando viene proiettato sul rivelatore. Utilizzando questo fattore di ingrandimento ( $M$ ), è possibile determinare la dimensione del voxel come la dimensione del pixel del rivelatore diviso per il fattore di ingrandimento: Dimensione del voxel = Dimensione del pixel del rivelatore / Fattore di ingrandimento ( $M$ ). Questo calcolo assicura che il voxel abbia le dimensioni appropriate in base alle specifiche dell'acquisizione, consentendo una ricostruzione accurata dell'oggetto tridimensionale da esaminare [13].



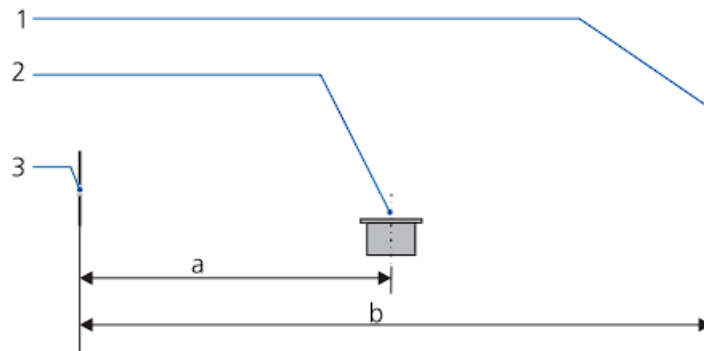
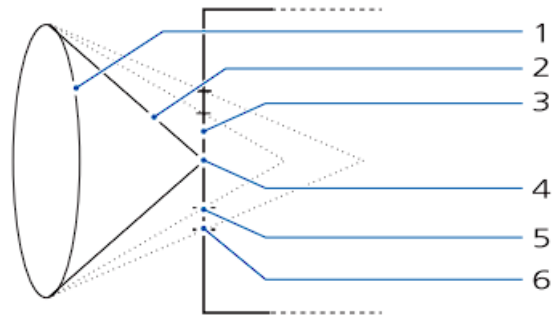


Figura 4.3 Fattori di ingrandimento [13]

1 Detector, 2 Rotary table axis, 3 X-ray source.

## 4.5 Defocalizzazione

Quando una tensione elevata viene applicata tra il catodo e l'anodo nel tubo a raggi X e la corrente inizia a fluire, gli elettroni vengono accelerati verso l'anodo. Questo punto in cui gli elettroni sono focalizzati e colpiscono il bersaglio sull'anodo è chiamato "punto focale". In questo punto, l'energia cinetica degli elettroni viene convertita in radiazioni radiografiche. Il punto focale rappresenta il diametro più piccolo del fascio di elettroni all'interno del tubo radiogeno. Quando il fascio di elettroni viene focalizzato, il fuoco si trova sulla superficie del bersaglio sull'anodo. Questa configurazione consente di generare un fascio di raggi X ben definito e concentrato, che è essenziale per ottenere immagini radiografiche nitide e dettagliate. Tuttavia, in alcune situazioni, potrebbe essere necessario aumentare l'intensità della radiazione senza danneggiare il materiale bersaglio sull'anodo. Per fare ciò, è possibile ingrandire il punto focale in modo che la distribuzione di energia degli elettroni sia meno concentrata sulla superficie del bersaglio. Questo si ottiene defocalizzando il fascio di elettroni, ovvero allontanando il fuoco dalla superficie del bersaglio. Defocalizzare il fascio di elettroni consente di distribuire la radiazione su un'area più ampia del bersaglio, riducendo così la densità di energia in un singolo punto e permettendo di aumentare l'intensità complessiva della radiazione senza surriscaldare e danneggiare il materiale bersaglio. Tuttavia, va notato che la defocalizzazione del punto focale può comportare una perdita di nitidezza nell'immagine radiografica risultante. Pertanto, è una pratica che viene utilizzata con attenzione, bilanciando la necessità di maggiore intensità di radiazione con la qualità dell'immagine finale [13].



*Figura 4.4 Defocalizzazione [13]*

*1 Unità di messa a fuoco*

*2 Fascio di elettroni*

*3 Bersaglio*

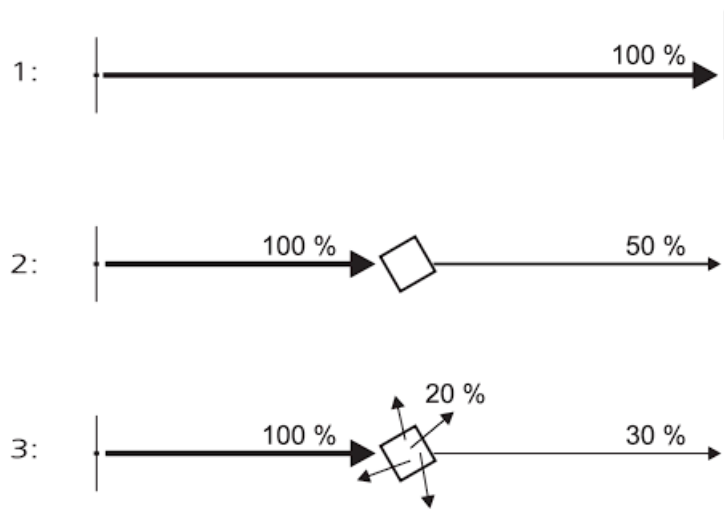
*4 Messa a fuoco con 8 W; il fuoco si trova esattamente sulla superficie del bersaglio*

*5 Limite del punto focale in caso di messa a fuoco spostata a media potenza, ad esempio 20 W*

*6 Limite del punto focale in caso di fuoco spostato ad alta potenza, ad esempio 40 W*

## 4.6 Radiazione diffusa

L'attenuazione della radiazione X è sempre un processo accoppiato di assorbimento e diffusione vedi figura 5.5 [13].



*Figure 4.5 1 Nessun assorbimento: Il 100 % dei fasci di raggi X colpisce il rivelatore [13]*

*2 Assorbimento: Il 50% dei raggi X viene assorbito dal pezzo; il restante 50% colpisce il rivelatore.*

*3 Assorbimento e diffusione: Radiazione di raggi X con il pezzo: Il 50% dei fasci di raggi X assorbito dal pezzo; il 20 % dei raggi X viene deviato e sparso in diverse direzioni, il restante 30% colpisce il rivelatore.*

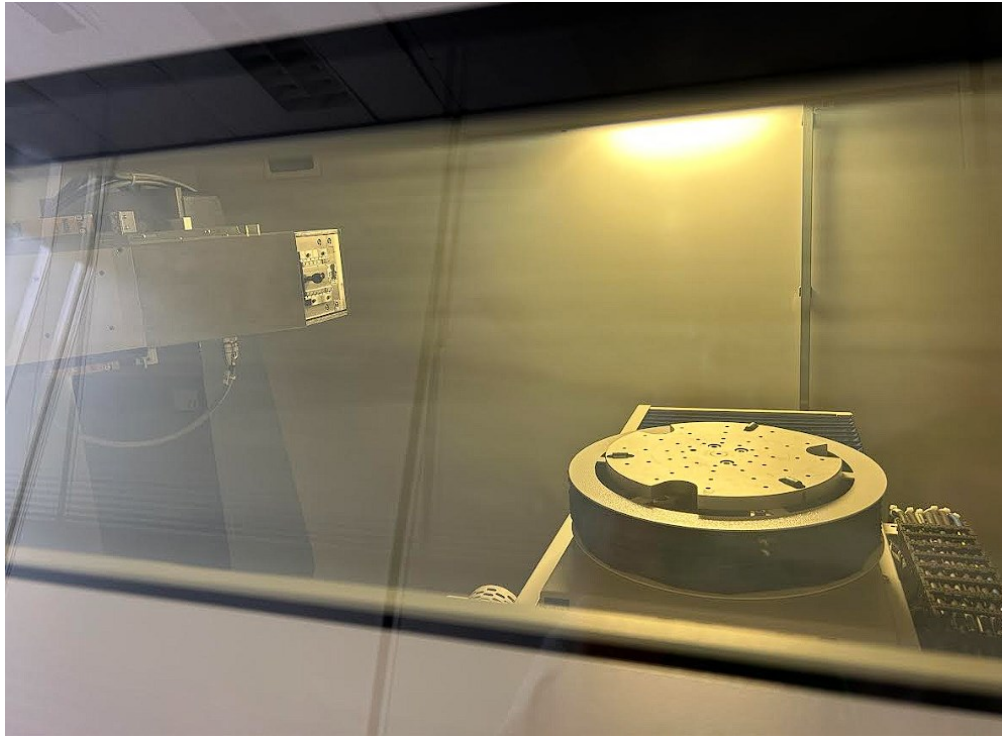
# Materiali e Metodi

## 1. Tomografia Computerizzata

Il Metrotom 1500 è un sistema di tomografia computerizzata avanzato che integra una serie di parametri per acquisire immagini di alta qualità. I principali parametri ed i valori che abbiamo utilizzato sono:

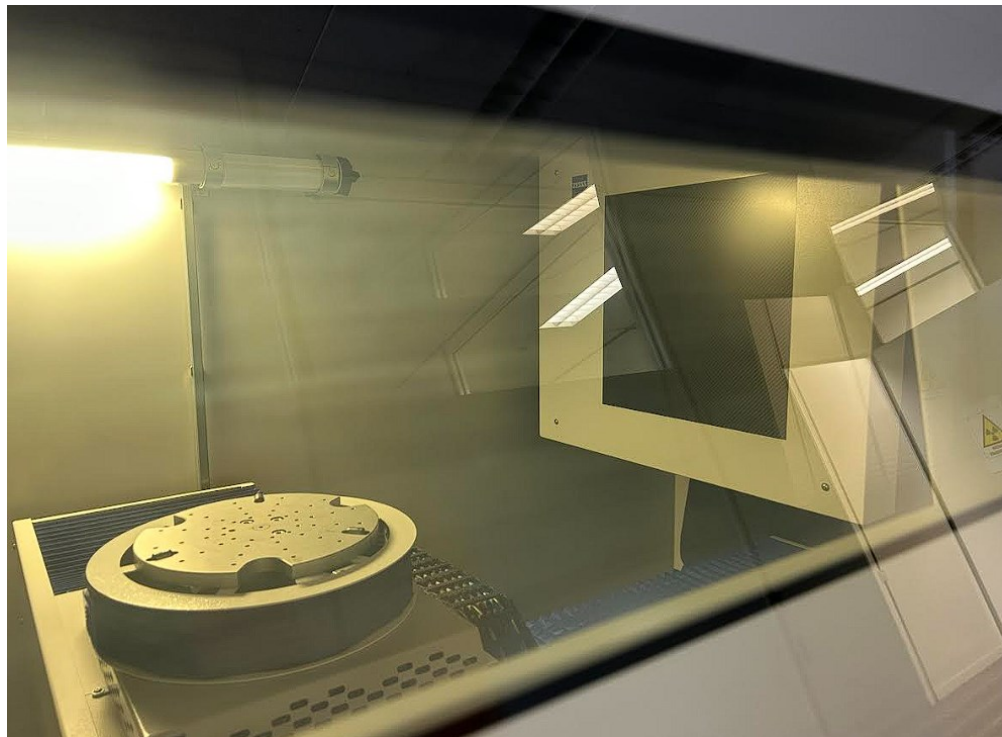
- il voltaggio (160 chilo-volt), che si riferisce alla tensione applicata al tubo a raggi X.
- la corrente (384 micro-ampere), che indica la quantità di elettroni che attraversa il tubo a raggi X.
- il tempo di esposizione (It - 666 milli-secondi), che si riferisce al periodo in cui i raggi X sono emessi per acquisire i dati dell'immagine.
- la geometria (G - 8), che definisce il numero di angoli di scansione che vengono utilizzati per ottenere i dati dell'immagine.
- l'inclinazione angolare (Ia - 3 gradi), che si riferisce all'angolazione del piano di scansione rispetto alla posizione orizzontale.
- le dimensioni del campo di scansione (x - 350 millimetri), cioè la dimensione massima dell'area del corpo coperta dalla scansione.
- lo spessore dello strato di scansione (S - 61 micro-metri), che definisce la risoluzione dell'immagine tridimensionale ottenuta.
- la dimensione del voxel (46.91 micro-metri), che rappresenta il volume dell'elemento di dati tridimensionali acquisito dalla scansione.
- la magnitudine (4.26), che indica la sensibilità del sistema di rivelazione ai raggi X.
- l'applicazione del filtro in alluminio (di spessore 1 mm) che viene utilizzato per ridurre la dose di radiazione e migliorare la qualità dell'immagine.

Nella figura 5.1 è possibile notare il tavolo rotante e la sorgente di raggi X del tomografo, che è stato utilizzato per questo studio.



*Figura 5.1 Tomografo con tavolo rotante e sorgente di raggi X*

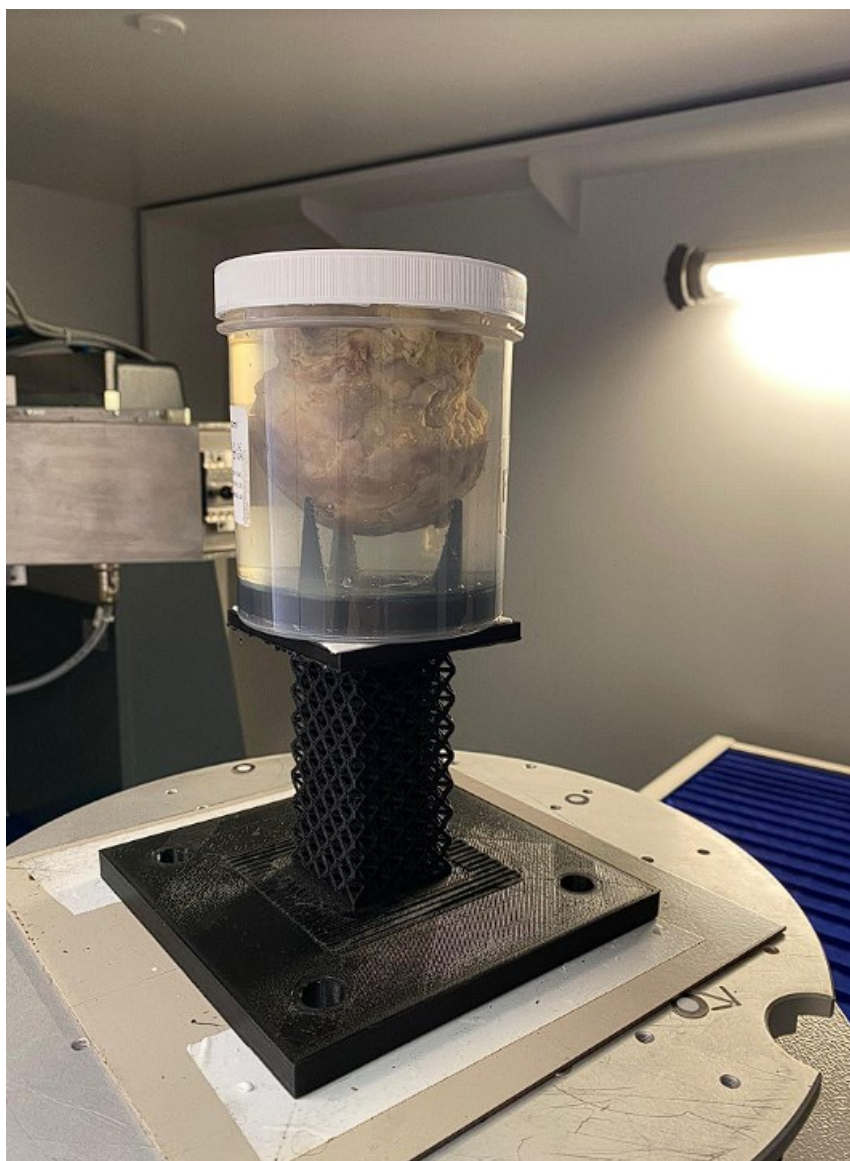
Mentre nella figura 5.2 è possibile notare il tavolo rotante ed il rivelatore di raggi X.



*Figura 5.2 Tomografo con tavolo rotante e rivelatore raggi X*

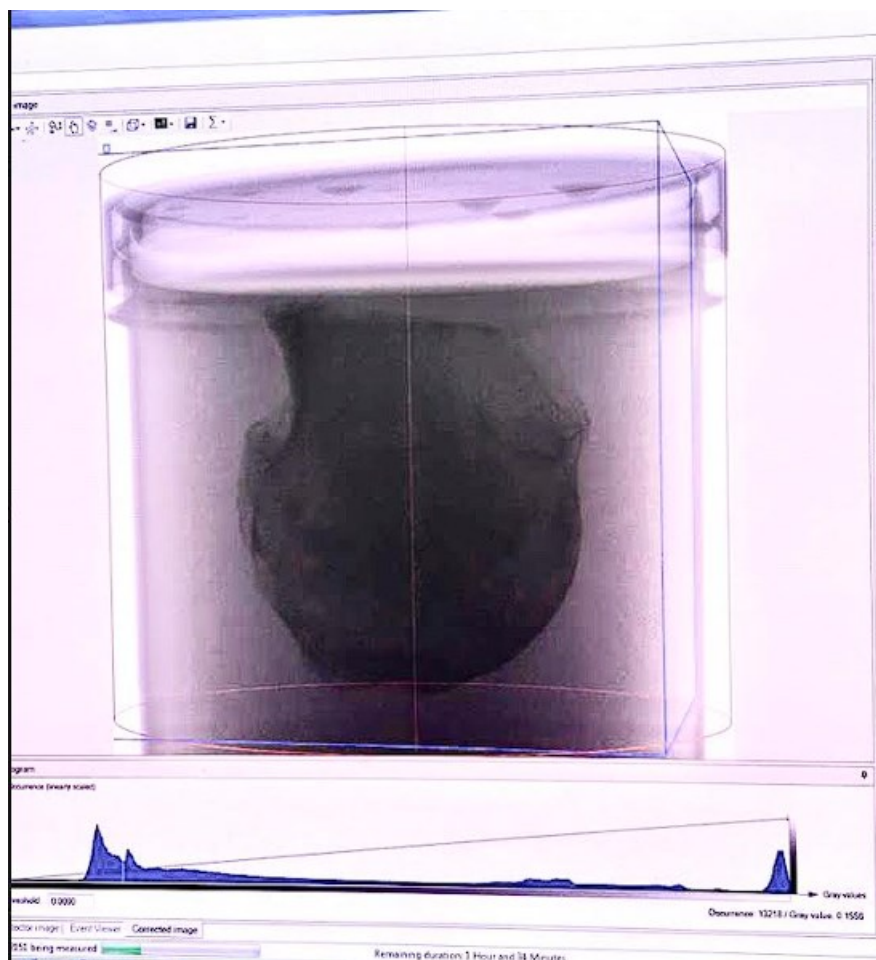
## 2. Procedimento per l'analisi delle teste femorali

Il protocollo che è stato seguito in laboratorio prevede l'utilizzo di tre contenitori, il primo è il contenitore contenente il campione di osso immerso in un liquido di formalina, che ha la funzione di conservare l'osso, il secondo è il contenitore in cui di volta in volta prima inseriamo l'osso con la testa rivolta verso il basso su di un supporto realizzato in PLA, e successivamente travasiamo una soluzione fisiologica del terzo contenitore nel secondo contenitore in maniera tale da non mescolare i diversi liquidi.



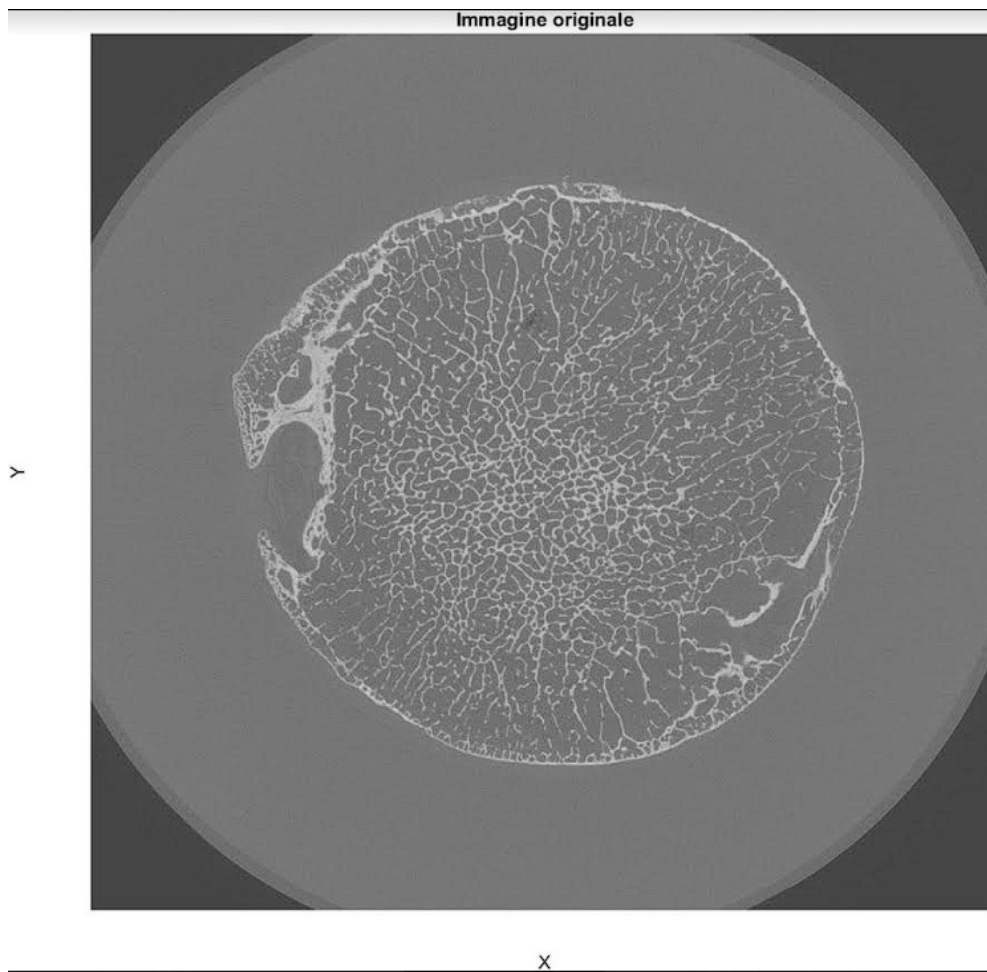
*Figura 5.3 Testa femorale all'interno del contenitore*

Successivamente è stato posizionato il barattolo su un supporto all'interno del tomografo ed è stata avviata la scansione inserendo i parametri descritti sopra, ciò che otteniamo è visibile nella figura 5.4.



*Figura 5.4 Tomografia di una testa femorale*

Di conseguenza, mediante l'analisi in matlab possiamo notare la distribuzione ossea in 2D di una slice orizzontale di campione nella figura 5.5:



*Figura 5.5 Slice Orizzontale di un campione*

Successivamente è stato trovato il centro della testa femorale, poi è stata effettuata una conversione da coordinate cartesiane a coordinate polari, come è possibile notare nella figura 5.6, in maniera tale da poter analizzare l'immagine in varie sezioni mediante cicli for.

Poi è stato evidenziato il contorno dell'osso impostando i pixel del contorno a un valore specifico (255), in modo tale da poter visualizzare solamente la parte relativa all'osso, eliminando tutto il resto.



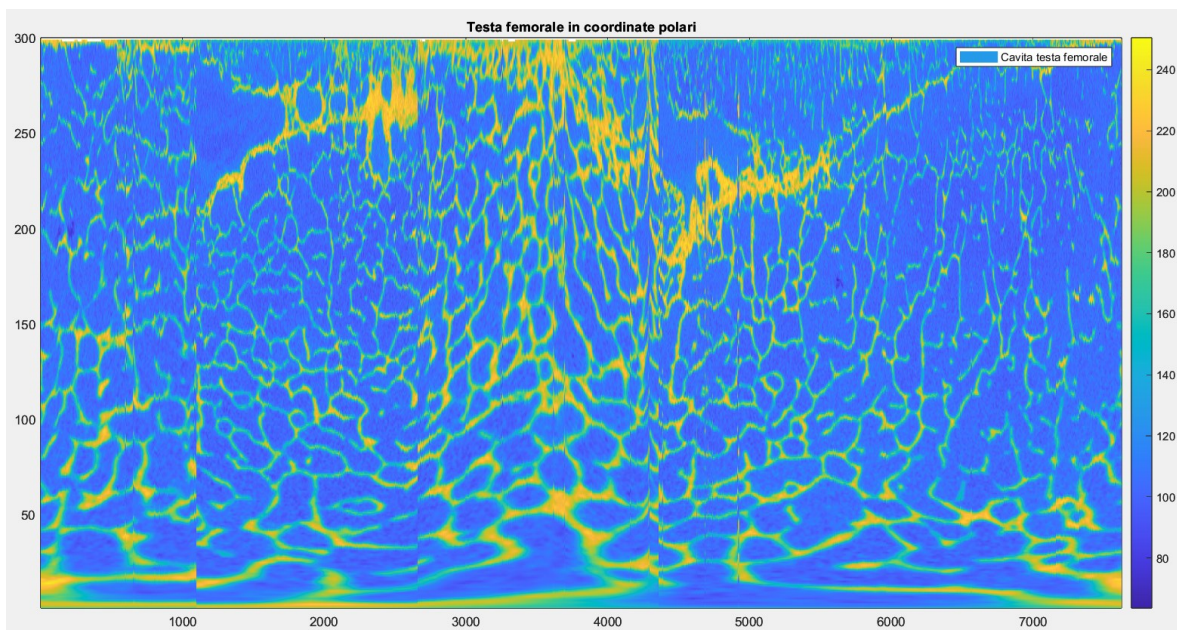


Figura 5.6 Testa femorale in coordinate polari

Successivamente sono state evidenziate le cavità all'interno dell'osso per avere una sorta di riscontro visivo tra il valore di porosità ottenuto e la porzione di osso analizzata, come è possibile vedere nella figura 5.7.

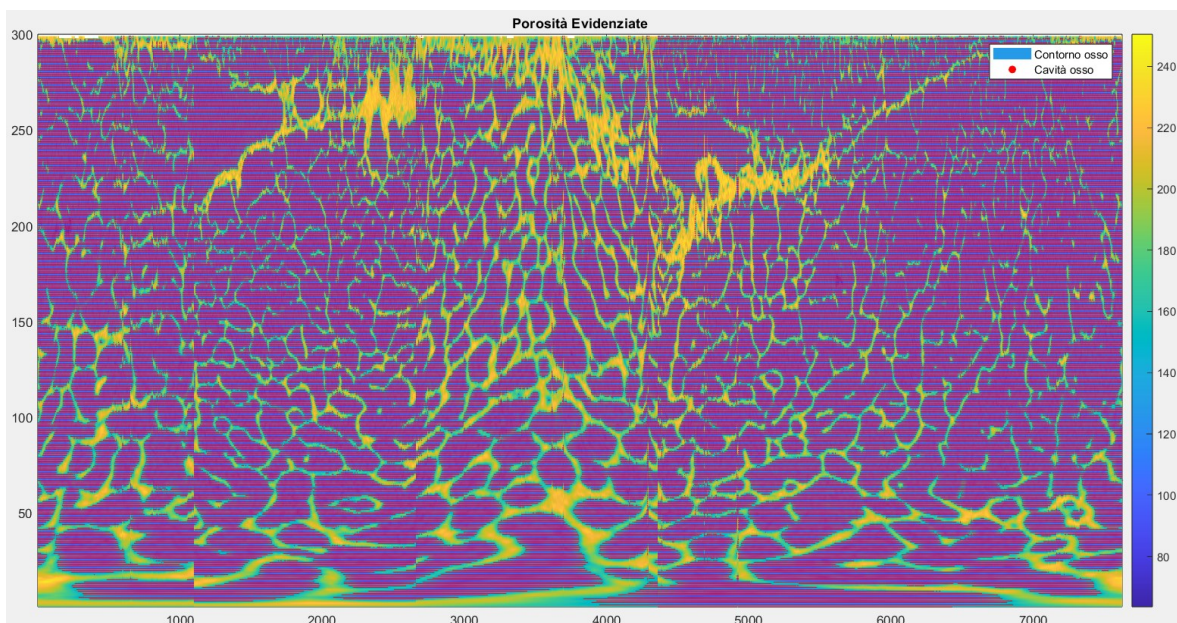


Figura 5.7 Porosità di una Slice di campione

## Risultati

L'analisi delle teste femorali è un processo cruciale nello studio della porosità, in quanto fornisce informazioni preziose sulla densità ossea e sulla distribuzione di osso. Questa analisi è stata condotta su nove campioni di teste femorali prelevate da maschi adulti osteoporotici, al fine di comprendere meglio la loro porosità, però data la limitata quantità di campioni analizzati un'analisi statistica tra testa e collo femorale risulterebbe quasi al limite.

La porosità viene calcolata generalmente mediante la formula  $\varphi = \frac{V_p}{V_m} * 100$  <sup>(1)</sup>, dove  $V_p$  corrisponde al volume dei pori (cavità interne dell'osso), e  $V_m$  corrisponde al volume totale dell'oggetto (in questo caso il volume della testa o del collo).

*Tabella 4 Risultati di Porosità Teste e Colli Femorali*

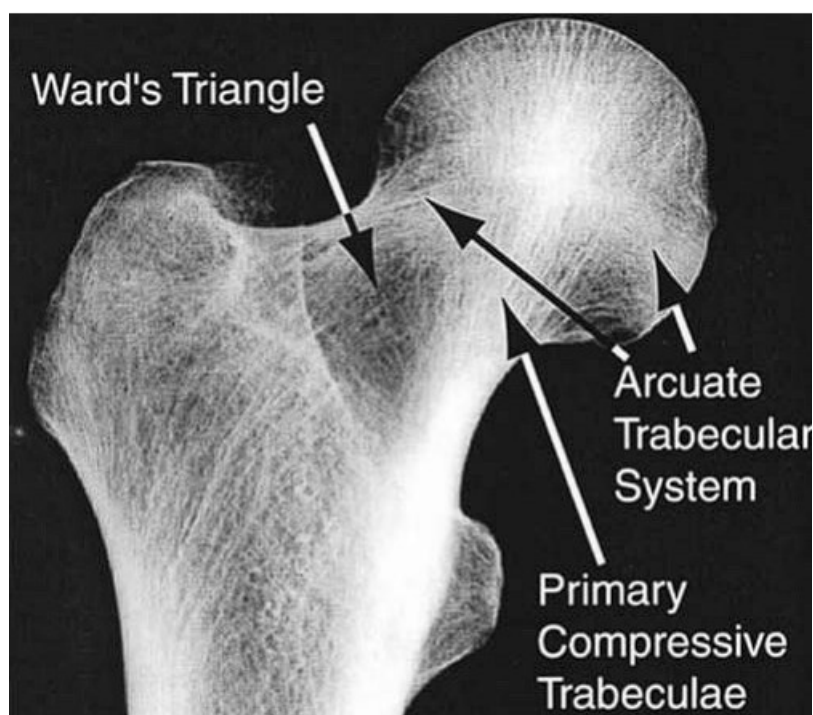
Campioni	Età	Lato	Slice totali testa	Slice totali collo	Porosità media testa	Porosità media collo
2M	79	Sinistro	570	600	72.0860	80.4071
3M	51	Sinistro	600	600	70.8613	79.4157
4M	53	Sinistro	630	223	74.3489	73.9884
5M	54	Destro	342	234	76.6760	76.7836
6M	54	Sinistro	366	477	76.4398	78.7489
7M	71	Destro	530	314	73.0108	67.1526
8M	56	Destro	615	559	75.6898	80.2944
9M	72	Destro	775	81	74.9782	76.6931
10M	58	Destro	648	358	80.1236	80.0487

Nella tabella 4 sono riportate il numero di slice totali analizzate sia per la testa e sia per il collo, e le relative porosità calcolate mediante il programma matlab.

Un'analisi superficiale delle zone anatomiche ad alto rischio di fratture osteoporotiche rivelerebbe che la densità e la microstruttura dell'osso non sono uniformi nell'intero comparto trabecolare. Questa variazione regionale nella densità e nella microstruttura è ben

documentata nel caso del femore prossimale: il triangolo di Ward rappresenta una regione con una densità ossea inferiore situata tra il collo del femore e il trocantere maggiore, mentre il gruppo compressivo primario è una zona caratterizzata da una densità ossea elevata e una microstruttura robusta nella testa e nel collo del femore [14].

In sintesi, esiste una grande eterogeneità nella densità e nella microstruttura in tutto il compartimento trabecolare dell'osso con un'alta prevalenza di fratture osteoporotiche, come ad esempio per il collo [14], quindi come è possibile notare nella figura 6.1 la porosità della testa sarà minore rispetto a quella del collo.



*Figura 6.1 Vista radiografica frontale del femore prossimale [14]*

Con i risultati raccolti possiamo effettuare uno studio statistico, anche se è molto al limite data la piccola numerosità dei campioni analizzati.

Possiamo effettuare un t-student per due gruppi indipendenti (Unilaterale), nel quale abbiamo il campione 1 contenente i 9 valori di porosità dei colli femorali, mentre nel campione 2 abbiamo i 9 valori di porosità delle teste femorali, presi da una popolazione di 18 campioni di porosità di cui 9 teste e 9 colli.

Per convenzione si assume un livello di significatività  $\alpha = 0.05$ , inoltre assumiamo come ipotesi nulla ( $H_0$ ): Porosità della testa femorale < Porosità del collo femorale.

Assumiamo come ipotesi alternativa ( $H_1$ ): Porosità della testa femorale > Porosità collo femorale.

Inizialmente sono state calcolate le medie:  $\mu = \frac{\sum_{i=1}^n \text{Porosità}_i}{n}$  (2)

$$\mu_{collo} = 77.1 \quad \mu_{testa} = 74.9$$

Poi sono state calcolate le deviazioni standard:  $\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\text{Porosità}_i - \mu)^2}{n-1}}$  (3)

$$\sigma_{collo} = 4.25 \quad \sigma_{testa} = 2.77$$

Poi sono state calcolate le incertezze:  $\delta_x = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$  (4)

$$\delta_{collo} = 1.4 \quad \delta_{testa} = 0.9$$

Di conseguenza ci calcoliamo la varianza campionaria comune:

$$\sigma_{12}^2 = \frac{(n_{collo}-1)*\sigma_{collo}^2 + (n_{testa}-1)*\sigma_{testa}^2}{n_{collo} + n_{testa} - 2} = 12.87 \quad (5)$$

Poi calcoliamo l'errore standard:

$$ES_{\mu_{collo} - \mu_{testa}} = \sqrt{\sigma_{12}^2 * \left(\frac{1}{n_{collo}} + \frac{1}{n_{testa}}\right)} = 1.69 \quad (6)$$

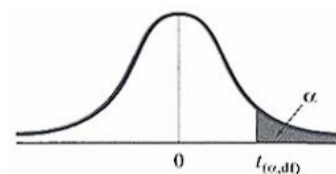
Ed infine ci calcoliamo il valore di t che ci servirà per calcolare il P-value:

$$t = \frac{\mu_{collo} - \mu_{testa}}{ES_{\mu_{collo} - \mu_{testa}}} = 1.27 \quad (7)$$

Successivamente per calcolare il P-value abbiamo bisogno di calcolarci il grado di libertà, che si riferisce al numero di informazioni disponibili in un insieme di dati, è utilizzato per determinare la precisione di una stima, ed è calcolabile mediante la formula:

$$GDL = n_{tot} - 1 = 18 - 1 = 17 \quad (8)$$

### Tavola della distribuzione T di Student



Gradi di libertà	Area nella coda di destra								
	0.1	0.05	0.025	0.02	0.01	0.005	0.0025	0.001	0.0005
1	3.078	6.314	12.706	15.894	31.821	63.656	127.321	318.289	636.578
2	1.886	2.920	4.303	4.849	6.965	9.925	14.089	22.328	31.600
3	1.638	2.353	3.182	3.482	4.541	5.841	7.453	10.214	12.924
4	1.533	2.132	2.776	2.999	3.747	4.604	5.598	7.173	8.610
5	1.476	2.015	2.571	2.757	3.365	4.032	4.773	5.894	6.869
6	1.440	1.943	2.447	2.612	3.143	3.707	4.317	5.208	5.959
7	1.415	1.895	2.365	2.517	2.998	3.499	4.029	4.785	5.408
8	1.397	1.860	2.306	2.449	2.896	3.355	3.833	4.501	5.041
9	1.383	1.833	2.262	2.398	2.821	3.250	3.690	4.297	4.781
10	1.372	1.812	2.228	2.359	2.764	3.169	3.581	4.144	4.587
11	1.363	1.796	2.201	2.328	2.718	3.106	3.497	4.025	4.437
12	1.356	1.782	2.179	2.303	2.681	3.055	3.428	3.930	4.318
13	1.350	1.771	2.160	2.282	2.650	3.012	3.372	3.852	4.221
14	1.345	1.761	2.145	2.264	2.624	2.977	3.326	3.787	4.140
15	1.341	1.753	2.131	2.249	2.602	2.947	3.286	3.733	4.073
16	1.337	1.746	2.120	2.235	2.583	2.921	3.252	3.686	4.015
17	1.333	1.740	2.110	2.224	2.567	2.898	3.222	3.646	3.965
18	1.330	1.734	2.101	2.214	2.552	2.878	3.197	3.610	3.922
19	1.328	1.729	2.093	2.205	2.539	2.861	3.174	3.579	3.883
20	1.325	1.725	2.086	2.197	2.528	2.845	3.153	3.552	3.850

Figura 6.2 Tavola della distribuzione T-student

Dalla tabella possiamo osservare che, dato il valore di GDL=17 (riga orizzontale), e dato il valore di  $t=1.27$ , possiamo osservare dalla figura 6.2 che questo valore nella riga 17 ricade nella prima colonna, quindi il P-value=0.1 (il valore della colonna).

Il P-value è maggiore di  $\alpha (=0.05)$ , di conseguenza l'ipotesi nulla ( $H_0$ ) non viene rigettata, ciò significa che la potenza del test è limitata vista la piccola numerosità dei campioni, e quindi i dati sono compatibili con l'ipotesi nulla.

## Conclusioni

Nella presente tesi, attraverso la raccolta di dati e analisi statistiche, si è giunti alla conclusione che la porosità delle teste femorali è inferiore rispetto a quella dei colli femorali, come già detto nello studio ‘Bone mechanical properties and changes with osteoporosis’ [14].

Questa scoperta è di notevole rilevanza in ambito medico e ortopedico, poiché suggerisce una possibile correlazione tra la morfologia di queste due parti dell'osso femorale e la loro densità porosa. Questo risultato potrebbe avere implicazioni importanti per la comprensione delle caratteristiche biomeccaniche e della resistenza dell'osso femorale, nonché per la progettazione di interventi chirurgici e protesi, ad esempio, comprendere meglio la porosità delle teste femorali potrebbe influenzare le decisioni riguardanti l'ancoraggio delle protesi, migliorando così l'efficacia degli interventi di sostituzione dell'anca. I risultati di questo studio potrebbero fornire importanti informazioni sulle proprietà meccaniche e strutturali dell'osso umano, contribuendo a migliorare la comprensione dell'osteoporosi e della sua progressione.

In sintesi, possiamo dire che abbiamo progettato una procedura per la valutazione della mineralizzazione di teste di femore ex-vivo efficace e precisa, seguendo un protocollo rigido ed accurato, e che i risultati ottenuti sono compatibili con lo studio statistico effettuato.

# Lista degli Acronimi

Di seguito è presentata una lista degli acronimi utilizzati all'interno di questa tesi, al fine di facilitare la comprensione del testo:

Tomografia Computerizzata (TC)

Osteoartrite (OA)

Osteoporosi (OP)

Impingement femoroacetabolare (FAI)

Angolo dell'albero del collo (NSA)

Offset femorale (FO)

Raggio della testa femorale (FHR)

Angolo di antiversione del collo (NAA)

Diametro dell'albero femorale (FSD)

Lunghezza femorale (FL)

Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)

Coefficiente di Correlazione Intraclasse (ICC)

Tomografia Assiale Computerizzata (TAC)

Angolo di Inclinazione Acetabolare (ASA)

Tomografia Computerizzata Post-Mortem (PMCT)

Tomografia Computerizzata Quantitativa (QCT)

Regione di Interesse (ROI)

Densità Minerale Ossea (BMD)

Densità Minerale Ossea Volumetrica (vBMD)

Frazione del Volume Osseo (BV/TV)

Spessore Trabecolare (TbTh)

Numero Trabecolare (TbN)

Area Specifica di Superficie (BS/BV)

Indice del Modello di Struttura (SMI)

Densità Minerale Volumetrica dei Tessuti (vTMD)

Volume di Interesse (VOI)



## Bibliografia e Sitografia

1. Kenneth S. Saladin, *Anatomia Umana*, editore: Piccin, anno pubblicazione: 2017.
2. *Anatomia Umana sistematica e funzionale*, editore: edi-ermes, anno: 2019.
3. Yang J, Li Z, Zhan P, et al. Proximal femur parameter measurement via improved PointNet+. *Int J Med Robot*. 2023;19(3):e2494. doi:10.1002/rcs.2494.
4. Martin CM, Turgeon JG, Goela A, Rice CL, Wilson TD. A three-dimensional measurement approach for the morphology of the femoral head. *J Anat*. 2014;225(3):358-366. doi:10.1111/joa.12207.
5. Coughlan T, Dockery F. Osteoporosis and fracture risk in older people. *Clin Med (Lond)*. 2014;14(2):187-191. doi:10.7861/clinmedicine.14-2-187.
6. Gunn ML, Kohr JR. State of the art: technologies for computed tomography dose reduction. *Emerg Radiol*. 2010;17(3):209-218. doi:10.1007/s10140-009-0850-6.
7. Norberti N, Tonelli P, Giaconi C, et al. State of the art in post-mortem computed tomography: a review of current literature. *Virchows Arch*. 2019;475(2):139-150. doi:10.1007/s00428-019-02562-4.
8. Nahal C, Slullitel PA, Kamenaga T, et al. Acetabular coverage analysis of the proximal femoral head accurately characterizes dysplastic acetabular morphology. *J Orthop Res*. 2023;41(6):1273-1282. doi:10.1002/jor.25479.
9. Li X, Xu Y, Lin W, Fan Y. The comparison of bone mineral density of femoral head between non-hip fracture side and hip fracture side. *Sci Rep*. 2020;10(1):13015. Published 2020 Aug 3. doi:10.1038/s41598-020-70144-5.
10. Uemura K, Takao M, Otake Y, et al. The distribution of bone mineral density in the femoral heads of unstable intertrochanteric fractures. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2018;26(2):2309499018778325. doi:10.1177/2309499018778325.
11. Greenwood C, Clement J, Dicken A, et al. Age-Related Changes in Femoral Head Trabecular Microarchitecture. *Aging Dis*. 2018;9(6):976-987. Published 2018 Dec 4. doi:10.14336/AD.2018.0124.

12. Yoon BH, Kim JG, Lee YK, Ha YC, Koo KH, Kim JH. Femoral head trabecular micro-architecture in patients with osteoporotic hip fractures: Impact of bisphosphonate treatment. *Bone*. 2017;105:148-153. doi:10.1016/j.bone.2017.08.020.

13. METROTOM OS User software for CT scanners, Carl Zeiss Unternehmensbereich Industrielle Messtechnik GmbH D-73446 Oberkochen, Operating Instructions, 2015-04-01.

14. Osterhoff G, Morgan EF, Shefelbine SJ, Karim L, McNamara LM, Augat P. Bone mechanical properties and changes with osteoporosis. *Injury*. 2016;47 Suppl 2(Suppl 2):S11-S20. doi:10.1016/S0020-1383(16)47003-8.

Programma MATLAB:

```
clear
close all
clc
warning off
%% caricamento dati
a=load('nomefile.mat');
immagine=a.I; %matrice dell'immagine che viene pescata dalla struttura
% Specifica l'indice della slice da elaborare (es. slice 1)
indice_slice_inizio = .....;
indice_slice_fine= .....;
slice=indice_slice_fine-indice_slice_inizio;
porosita_totale=0;
for ii=indice_slice_inizio:indice_slice_fine
    ii %funge da contatore
    imm_slice = immagine(:, :, ii);
somma_pixel_pori=0;
somma_pixel_totali=0;
clear imm
imm=imm_slice;
%%
for kk=1:size(imm,3)
    level=0.8*max(max(squeeze(imm(:,:,kk)))); %% 0.8 è la soglia che scegliamo
    for ii=1:size(imm,1)
        y=double(imm(ii,:,kk)); %double converte il formato dei dati
        [pks,locs] = findpeaks(y,'MinPeakHeight',level);
        mm(ii)=NaN;
        ma(ii)=NaN;
        if(length(locs)>0)
            mm(ii)=min(locs);
            ma(ii)=max(locs);
        end
    end
end
```

```

    end
end
contorno=[mm ma; 1:size(imm,1) 1:size(imm,1)];
xc=median(contorno(:,1),'omitnan');
yc=median(contorno(:,2),'omitnan');
%% Conversione
xx = 255*rescale(imm(:,:,kk));
y_pol = im_cart2pol(xx, floor([xc yc]), 'linear');
for jj=1:size(y_pol,2)
    lev=0.6*max(y_pol(:,jj));
    y=double(y_pol(:,jj));
    [pks,locs] = findpeaks(y,'MinPeakHeight',lev);
    fin(jj)=NaN;
    if length(locs)>0
        fin(jj)=max(locs);
    end
end
end
%%
passi=300; %è la lunghezza della sezione che vado ad analizzare dal centro verso il
contorno
for jj=1:size(y_pol,2)
    step=fin(jj)/(passi-1);
    s=(1:passi)*step;
    vq(:,jj) = interp1(1:fin(jj),y_pol(1:fin(jj),jj),s,"linear");
end
% figure
color=colormap;
h=pcolor(vq);
shading interp;
data=get(h,'cData');

```

% Evidenziamo il contorno dell'osso impostando i pixel del contorno a un valore specifico  
(es. 255)

```
data(data > 0 & data < 150) = 0;
```

```
numero_totale_pixel=numel(data);
```

```
posizione=find(data==0);
```

```
% Calcoliamo la porosità
```

```
pixel_pori = sum(data(:) == 0); % Numero di pixel neri all'interno del contorno
```

```
somma_pixel_pori=somma_pixel_pori+pixel_pori;
```

```
somma_pixel_totali=somma_pixel_totali+numero_totale_pixel;
```

```
end
```

```
%%
```

```
porosita = somma_pixel_pori / somma_pixel_totali * 100;
```

```
porosita_totale=porosita_totale+porosita;
```

```
end
```

```
porosita_media=porosita_totale/slice;
```

## **Ringraziamenti**

Vorrei ringraziare per primo il mio relatore Martarelli Milena, che mi ha seguito passo dopo passo, con disponibilità e pazienza nella stesura di questa tesi.

Desidero ringraziare la mia famiglia, nonni, zii e cugini che mi hanno sempre sostenuto ed incoraggiato in ogni momento di questo percorso.

Infine, non per minor importanza, desidero ringraziare i miei amici che mi sono sempre stati accanto nei momenti in cui ne avevo bisogno.