

ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

---

Scuola di Ingegneria e Architettura

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Meccanica

Dipartimento di Ingegneria Industriale

Tesi di Laurea Magistrale in  
Biomeccanica Computazionale M

VALIDAZIONE DI UN MODELLO IN  
SILICO DI PROGRESSIONE  
DELL'OSTEOPOROSI PER LA  
PREDIZIONE DEL RISCHIO DI  
FRATTURA DELL'ANCA

Candidato:

Francesca LIGORIO

Relatore:

Prof. Marco Viceconti

Correlatori:

Prof. Luca Cristofolini

Prof.ssa Maria Grazia Benedetti

Dott. Sara Oliviero



# Indice

<b>Introduzione</b>	<b>1</b>
<b>1 Cenni sull'anatomia del femore e sull'osteoporosi</b>	<b>4</b>
1.1 Il tessuto osseo . . . . .	4
1.2 Tipologie di ossa . . . . .	7
1.3 Anatomia del femore . . . . .	9
1.4 L'osteoporosi . . . . .	11
1.5 Diagnosi . . . . .	13
1.6 Trattamenti . . . . .	17
1.7 In silico clinical trials . . . . .	18
<b>2 Modelli agli elementi finiti e stato dell'arte</b>	<b>20</b>
2.1 Metodo degli elementi finiti . . . . .	20
2.2 Generazione dei modelli FE del femore . . . . .	22
2.3 Validazione Modelli FE . . . . .	23
2.4 Stima del rischio di frattura . . . . .	24
2.5 ARF5 . . . . .	28
2.6 Obiettivi . . . . .	29
<b>3 Materiali e Metodi</b>	<b>30</b>
3.1 Generazione dei modelli FE . . . . .	30
3.1.1 Segmentazione . . . . .	32
3.1.2 Generazione della mesh . . . . .	34
3.1.3 Definizione delle proprietà meccaniche dei materiali . . . . .	35
3.2 Sviluppo del modello di progressione dell'osteoporosi . . . . .	35

3.2.1	Implementazione in Matlab per la stima dell'aBMD . . . . .	36
3.2.2	Modello di progressione dell'osteoporosi . . . . .	37
3.3	Simulazioni delle cadute laterali . . . . .	38
3.4	Analisi Statistica . . . . .	39
3.4.1	Curva ROC . . . . .	39
<b>4</b>	<b>Risultati e Discussione</b>	<b>43</b>
4.1	Caratteristiche dei modelli . . . . .	43
4.2	Risultati . . . . .	45
4.2.1	Curve ROC . . . . .	47
4.3	Discussione . . . . .	51
<b>5</b>	<b>Conclusioni</b>	<b>55</b>
	<b>Bibliografia</b>	<b>57</b>

---

# Introduzione

Lo scheletro umano è caratterizzato da un'architettura molto complessa, che varia da composizioni dense e compatte ad architetture altamente porose. Nel corso della vita si possono notare cambiamenti graduali nell'architettura e nella massa ossea, in particolare una riduzione di quest'ultima negli anni. Questa condizione di perdita eccessiva della massa, accompagnata da un deterioramento dell'architettura ossea, è chiamata osteoporosi, malattia metabolica dello scheletro.

L'osteoporosi rappresenta un grave problema di salute pubblica [1]. Le proprietà meccaniche inferiori che caratterizzano le ossa osteoporotiche portano ad un aumento del rischio di fratture ossee. Tali fratture si verificano, più comunemente, a livello dell'anca, della colonna vertebrale, dell'omero e dell'avambraccio. Le fratture dell'anca costituiscono circa il 20% di tutte le fratture da fragilità [2], rappresentando la conseguenza più grave dell'osteoporosi. Queste comportano, infatti, il più elevato onere socio-economico tra tutte le fratture osteoporotiche [1] e meno del 50% dei pazienti recupera la piena mobilità [3]. Per ridurre il carico che queste fratture comportano, risulta necessaria un'identificazione efficiente dei soggetti a più alto rischio. Tale identificazione risulta essere, dunque, una priorità clinica.

I farmaci più utilizzati per il trattamento dell'osteoporosi sono i bifosfonati, che agiscono mantenendo costante o aumentando la densità ossea, riducendo il rischio di frattura. L'efficacia di questi trattamenti sono stati ampiamente dimostrati in numerosi studi [4, 5]. I clinical trial utilizzati per la valutazione della sicurezza ed efficacia di nuovi farmaci richiedono un elevato numero di pazienti, risultano essere costosi e dispendiosi in termini di tempo; dunque, sarebbe utile individuare uno strumento per lo sviluppo e la valutazione dell'efficacia di nuovi trattamenti farmacologici che riesca a superare i limiti di un clinical trial.

Dal punto di vista clinico, per determinare se sia necessario o meno un intervento farmacologico per la cura dell'osteoporosi, risulta utile condurre un'accurata

---

valutazione del rischio di frattura. La valutazione di tale rischio si basa, nella pratica clinica, su misurazioni della densità minerale ossea areale (aBMD, areal Bone Mineral Density), eseguite tramite assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA), metodo standard per la diagnosi dell'osteoporosi. Tuttavia, come si spiegherà meglio di seguito, vari studi hanno dimostrato come la BMD non sia in grado di prevedere il rischio di frattura in modo ottimale, dato che più della metà dei pazienti affetti da una frattura osteoporotica spesso non viene identificata come tale sulla base delle misurazioni di aBMD.

Risulta dunque necessaria l'identificazione di un metodo che possa essere utilizzato come strumento per lo sviluppo e validazione di nuovi farmaci e per la valutazione del rischio di frattura, dal punto di vista clinico. A tal fine, sono stati sviluppati modelli agli elementi finiti come strumento diagnostico aggiuntivo per la predizione. Tali modelli computerizzati consentono di predire una serie di parametri non misurabili direttamente, che potrebbero risultare utili per la diagnosi. I modelli FE includono geometrie ossee specifiche del soggetto in combinazione con una distribuzione eterogenea della densità ossea basata sulle immagini CT, e sono stati utilizzati in numerosi studi al fine di prevedere la forza necessaria per fratturare l'osso sia in appoggio monopodalico che in condizioni di carico di caduta laterale [6, 7, 8, 9].

L'elaborazione di modelli computerizzati accurati è la base per lo sviluppo di studi clinici In Silico. Il termine 'In Silico' si riferisce al silicio impiegato nei microprocessori, e indica la modellazione e simulazione di una serie di processi fisiologici avvalendosi dell'utilizzo di computer.

La Medicina in Silico sfrutta i modelli computerizzati per effettuare diagnosi, predire la prognosi e valutare la sicurezza e l'efficacia di nuovi farmaci o terapie [10]. Questa tecnologia può essere utilizzata sia per personalizzare trattamenti finalizzati alla cura di singoli pazienti (Digital Patient) che per testare l'efficacia e l'affidabilità di nuovi prodotti medici o farmacologici (In Silico Trials). Infatti, uno degli aspetti positivi dell'uso di In Silico Trials riguarda la possibilità di ridurre il numero o la durata di esperimenti in vivo, riducendo il numero di animali/uomini coinvolti negli esperimenti, e dunque anche i possibili rischi. Tale metodo potrebbe potenzialmente

---

sostituire i clinical trials per la valutazione della sicurezza ed efficacia di nuovi trattamenti.

L'obiettivo di questa tesi è lo sviluppo di un modello di progressione dell'osteoporosi che viene poi integrato in una procedura già validata su una coorte retrospettiva [11], che riesca a discriminare in modo accurato i soggetti fratturati dai non fratturati. In questo lavoro il modello viene validato su dati prospettici. Per la validazione sono state prese in considerazione trentaquattro donne in post-menopausa, di cui erano disponibili i dati CT dal database dell'Istituto Ortopedico Rizzoli, ed è stato costruito per ognuno di esse un modello FE subject-specific su cui sono state successivamente effettuate più simulazioni di cadute. Il modello è stato aggiornato per simulare la progressione dell'osteoporosi nei cinque anni successivi alla CT; il rischio di frattura stimato con le simulazioni è stato poi confrontato con le reali fratture, avvenute o meno, tra i pazienti oggetto dello studio.

Nel primo capitolo di questa tesi è stata riportata una breve panoramica sulla composizione interna del tessuto osseo e sull'anatomia del femore umano, sull'osteoporosi, sui metodi di diagnosi e i trattamenti attualmente disponibili.

Nel secondo capitolo vi è un'introduzione al Metodo degli elementi Finiti (FEM) e all'Analisi agli elementi finiti (FEA). Viene presentato il concetto di rischio di frattura ARF0 ed i parametri da cui esso dipende, e introdotto il parametro ARF5, ricavato a seguito della costruzione ed implementazione del modello di progressione dell'osteoporosi.

Nel terzo capitolo vengono spiegati più nel dettaglio i materiali e metodi utilizzati per la generazione dei modelli FE subject-specific, i metodi per lo sviluppo del modello di progressione e le successive simulazioni.

Nell'ultimo capitolo, verranno presentati e discussi i risultati ottenuti, facendo una breve panoramica su quelli che potrebbero essere gli sviluppi futuri.

# Capitolo 1

## Cenni sull'anatomia del femore e sull'osteoporosi

### 1.1 Il tessuto osseo

Il tessuto osseo costituisce le ossa che formano lo scheletro. E' caratterizzato per:

- 1/3 di componenti organici (principalmente collagene, ma anche altre proteine, lipidi e cellule);
- 2/3 di componenti minerali (carbonati di calcio, fosforo e idrogeno, che formano una molecola cristallina, l'idrossiapatite).

La componente calcificata conferisce durezza all'osso, mentre quella organica è responsabile della resilienza del tessuto. Le ossa hanno la funzione di consentire il movimento e proteggere gli organi interni, di resistere ai carichi meccanici e controllare gli equilibri metabolici. Dunque, i tessuti calcificati devono essere rigidi, per evitare eccessive deformazioni, e tenaci, per riuscire ad assorbire e dissipare energia negli urti. Il tessuto osseo è sottoposto costantemente al processo di rimodellamento osseo, che consiste nella continua sostituzione del tessuto invecchiato con quello neoformato, attraverso due fasi principali che consistono nel riassorbimento e successiva apposizione di tessuto; questo evento coinvolge tre tipologie di cellule:

- Osteoclasti: cellule poli-nucleate, caratterizzate da 10/50 nuclei per cellula, con diametro compreso tra i 20 ed i 100 micron e derivano dalle cellule staminali

ematopoietiche. Intervengono nel ciclo di riassorbimento osseo, essendo specializzate nel riassorbimento del tessuto. Aderiscono alla superficie creando una zona di riassorbimento in cui emettono acidi ed enzimi capaci di disintegrare la matrice ossea;

- Osteoblasti: cellule mono-nucleate aventi dimensioni di circa 1-2 micron; hanno origine dalle cellule staminali mesenchimali (tessuto connettivo embionale). Intervengono nel ciclo di rimodellamento osseo in seguito alla fase di riassorbimento, essendo specializzate nella produzione della componente organica del tessuto osseo, che viene successivamente mineralizzata;
- Osteociti: sono degli osteoblasti differenziati. rimasti all'interno delle lacune della matrice ossea calcificata; hanno origine dalle cellule staminali mesenchimali. La loro funzione principale è quella di regolare il rimodellamento osseo.

Esistono due tipologie di tessuto osseo, che si distinguono per la disposizione delle fibre di collagene:

1. Tessuto osseo di tipo fibroso o non lamellare: è un osso immaturo che, una volta depresso, viene riassorbito e rimpiazzato con tessuto osseo di tipo lamellare (si trova tipicamente durante l'ossificazione o la riparazione delle fratture); è caratterizzato da una minore quantità di minerali e dalla mancanza di un orientamento ben definito delle fibre di collagene;
  2. Tessuto osseo di tipo lamellare: rispetto al precedente, è un tessuto altamente organizzato, con un orientamento ordinato delle fibre di collagene. Queste ultime, all'interno delle singole lamelle, sono disposte parallelamente tra loro. Tale tessuto è il più diffuso negli adulti ed è a sua volta suddivisibile in osso spugnoso e osso compatto (Figura 1.1); questa diversificazione consente di ottimizzare il peso e l'ingombro delle ossa in funzione delle sollecitazioni a cui sono sottoposte.
- Osso spugnoso: si trova alle estremità delle ossa, a livello delle epifisi delle ossa lunghe. Si presenta come una struttura fatta di trabecole, al cui interno sono

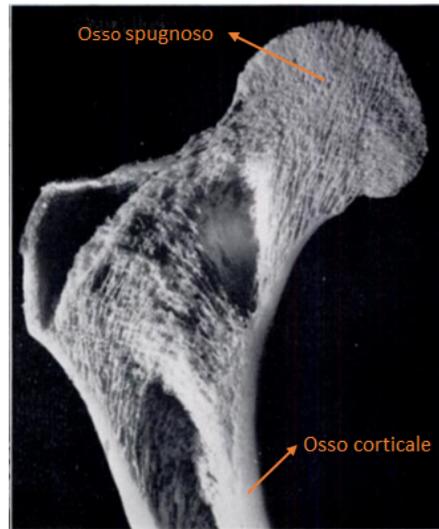


Figura 1.1. Struttura dell'osso [12]

presenti molti spazi. E' caratterizzato da una porosità che varia tra 45-95%. Le trabecole, a loro volta, delimitano cavità che contengono midollo osseo. Il tessuto spugnoso conferisce all'osso leggerezza, e permette ai muscoli di muovere le ossa più agevolmente;

- Osso corticale: costituisce la diafisi delle ossa lunghe. È un osso duro e compatto, con porosità inferiore rispetto all'osso spugnoso (circa 5-10%). L'osso compatto conferisce rigidità, durezza e resistenza alle sollecitazioni meccaniche; circa l'80% dello scheletro è caratterizzato da osso corticale. Presenta una struttura a lamelle raggruppate a formare gli osteoni, rappresentati in Figura 1.2, unità strutturali dell'osso corticale.

All'interno di tali osteoni son distribuite le cellule ossee (osteociti) in cavità dette lacune ossee. Caratteristica fondamentale degli osteoni è la presenza di colonne di lamelle concentriche che delimitano una zona centrale, detta canale di Haversiano, in cui decorrono nervi e vasi sanguigni, necessari per tenere in vita l'osso corticale.

L'orientamento delle fibre di collagene varia da una lamella alla successiva. Ciascun osteone è poi circondato da una superficie di 1-2 micron di matrice mineralizzata povera di fibre di collagene, detta linea cementante, che agisce da

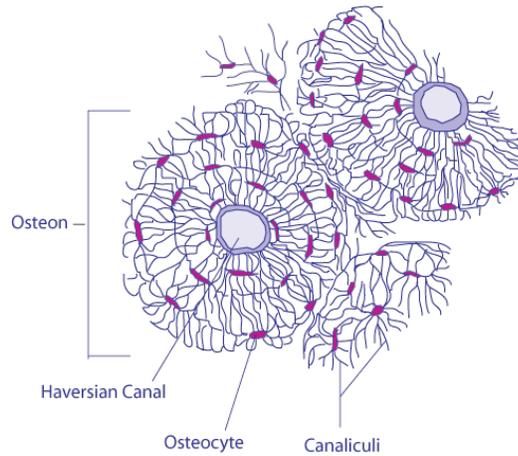


Figura 1.2. Osteone (ingrandimento x250) [13]

de-concentratore di tensione rispetto alla propagazione delle cricche, poiché, essendo più fragile e meno resistente a fatica, tende a fratturarsi più facilmente degli osteoni. Tale linea delimita lo spazio tra osteoni adiacenti.

## 1.2 Tipologie di ossa

Lo scheletro umano ha una serie di funzioni, tra cui sostegno del corpo, assistenza del movimento e protezione degli organi interni. Tutte le 206 ossa dello scheletro possono essere classificate in 3 tipologie principali, rappresentate nella Figura 1.3:

- **Ossa lunghe:** si sviluppano per lo più in lunghezza. Lo scheletro delle braccia e delle gambe è costituito principalmente da ossa lunghe. Le ossa lunghe del braccio includono l'omero, il radio, l'ulna, i metacarpi e le falangi, mentre le ossa lunghe della gamba includono il femore, la tibia, il perone, i metatarsi e le falangi; anche le clavicole appartengono a tale categoria. Tutte le ossa lunghe sono caratterizzate da una parte centrale di forma cilindrica chiamata diafisi, costituita quasi prevalentemente da osso corticale, e due ingrossamenti alle estremità chiamate epifisi, caratterizzate da una parete composta da osso corticale con il centro costituito da osso spugnoso;

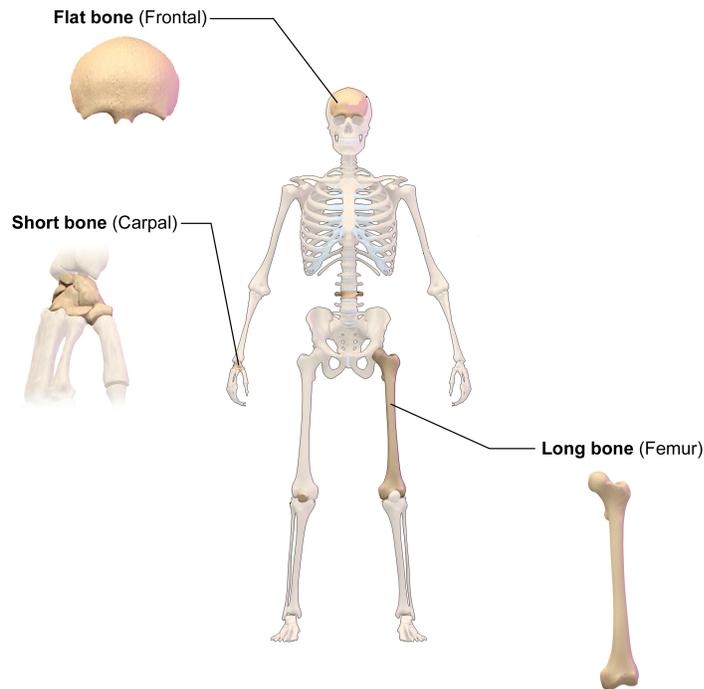


Figura 1.3. Tipologie di ossa [13]

- Ossa corte: si sviluppano in modo confrontabile in tutte e tre le dimensioni. Ci sono 32 ossa corte nello scheletro umano, che hanno lo scopo di facilitare il movimento e le trasmissioni delle forze tra le articolazioni. I carpali (ossa del polso), i tarsali (ossa della caviglia e del tallone), la rotula e le ossa delle vertebre sono tutte tipologie di ossa corte. Sono formate da tessuto osseo spugnoso, circondato da uno strato di tessuto osseo compatto;
- Ossa piatte: sono caratterizzate da una lunghezza e larghezza che risultano essere nettamente superiori al loro spessore. Conferiscono struttura al corpo (si pensi alla forma della testa e del busto) e sono le fondamenta della spalla e dell'anca, fornendo protezione ai tessuti molli sottostanti. Le ossa craniche, la scapola, lo sterno, le costole e l'osso iliaco (anca) sono tutte ossa piatte. Come le ossa corte, le ossa piatte hanno pareti fatte di osso compatto con il centro composto da osso spugnoso.

## 1.3 Anatomia del femore

Il femore è un osso lungo dell'arto inferiore, situato nella coscia, che costituisce parte dell'articolazione dell'anca e del ginocchio. È l'osso più lungo e voluminoso dello scheletro [14]. È costituito da tre parti principali:

- Corpo: diafisi, fatta di osso prevalentemente corticale e caratterizzato da una struttura cilindrica;
- Due estremità: epifisi, composto da osso trabecolare circondato da una shell di corticale;

La parte prossimale si articola con il bacino formando l'articolazione coxofemorale, mentre quella distale si articola con la rotula e tibia formando l'articolazione del ginocchio.

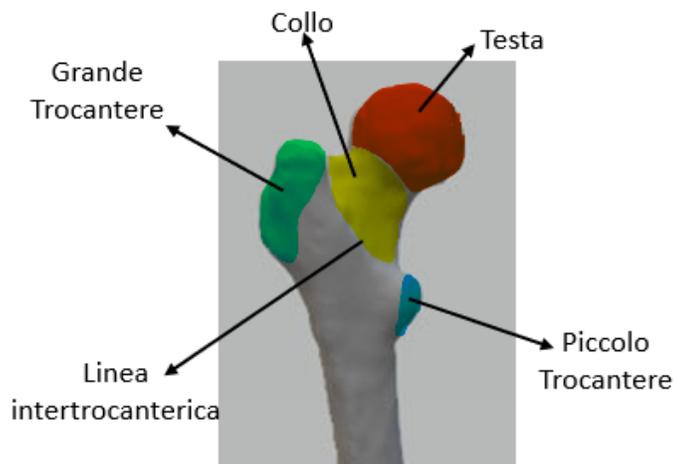


Figura 1.4. Parte prossimale del Femore

L'epifisi prossimale è caratterizzata da sei componenti strutturali, rappresentate in Figura 1.4:

1. Testa: è la parte più prossimale del femore, con forma approssimativamente sferica, ricoperta da cartilagine ialina;

2. Collo: è la breve sezione di osso che collega la testa al corpo del femore. Ha forma cilindrica, e possiede una curvatura in direzione mediale che forma un angolo di  $130^\circ$  con il collo; questa curvatura fa sì che l'articolazione dell'anca possa godere di un ampio range di movimento;
3. Grande Trocantere: è la proiezione più laterale e palpabile dell'osso, si origina dal corpo collocandosi lateralmente rispetto al collo. Grazie alla sua anatomia, risulta essere il sito di attacco di numerosi muscoli della regione glutea;
4. Piccolo trocantere: ha dimensioni minori rispetto al grande trocantere, sporge dal lato posteromediale del femore, al di sotto della giunzione tra collo e corpo del femore. Ha forma conica e tozza, ed orientamento opposto a quello del grande trocantere;
5. Linea intertrocanterica anteriore: percorso osseo che si estende tra i due grandi trocanteri, situato in direzione infero-mediale sulla superficie anteriore del femore. Funge, inoltre, come attacco anteriore dell'articolazione dell'anca;
6. Linea intertrocanterica posteriore: come la precedente, è un percorso osseo che collega i due trocanteri, situata sulla superficie posteriore del femore.

Il corpo del femore è la regione centrale, compresa tra estremità prossimale e distale. Ha una forma a clessidra: largo nelle zone periferiche e stretto al centro. Osservandolo dall'alto verso il basso, il femore ha un andamento mediale, cioè tende a svilupparsi lungo la direzione del piano sagittale. Questa caratteristica fornisce maggiore stabilità all'articolazione del ginocchio, formata dalla giunzione tra femore e tibia.

L'estremità distale del femore è la porzione ossea più lontana dal tronco (Figura 1.5). È caratterizzata dalla presenza dei condili mediale e laterale, che si articolano con la tibia e la rotula per formare l'articolazione del ginocchio.

Il femore è un osso fondamentale per la locomozione e per una bilanciata ripartizione del peso corporeo e delle forze sull'arto inferiore (i muscoli che aggancia sono essenziali per camminare, correre e saltare).

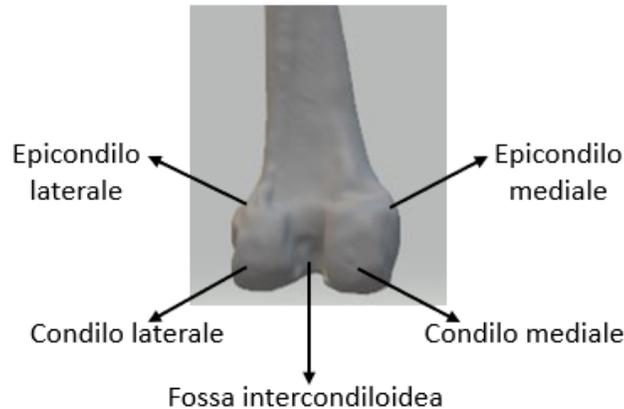


Figura 1.5. Parte distale del Femore

## 1.4 L’osteoporosi

L’osteoporosi è una malattia metabolica dello scheletro, caratterizzata da ridotta massa ossea e deterioramento microarchitetonico del tessuto osseo, con conseguente aumento della fragilità ossea e della suscettibilità alla frattura [15]. Il termine ‘osteoporosi’ deriva dalla parola greca ‘osteon’, che significa osso, e ‘poros’, che sta ad indicare un piccolo passaggio, un poro. Pertanto, il termine è descrittivo dei cambiamenti che avvengono, con il passare del tempo, all’interno del tessuto osseo.

All’origine dell’osteoporosi c’è uno sbilanciamento tra riassorbimento, per opera degli osteoclasti che rimuovono il tessuto vecchio o danneggiato, e apposizione, dovuta agli osteoblasti. In età avanzata potrebbe infatti accadere che l’attività degli osteoclasti tenda ad essere predominante rispetto a quella di apposizione di tessuto, causando una perdita netta di massa ossea (Figura 1.6). Dunque, come conseguenza, si ha il deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo e la successiva riduzione della densità minerale ossea BMD. L’insorgenza dell’osteoporosi risulta essere correlata, nelle donne, ai cambiamenti ormonali dovuti alla menopausa, con conseguente aumento dell’attività di riassorbimento osseo. Altri importanti fattori di rischio che favoriscono l’osteoporosi sono:

- La riduzione dei livelli di estrogeni, nelle donne, e la riduzione dei livelli di

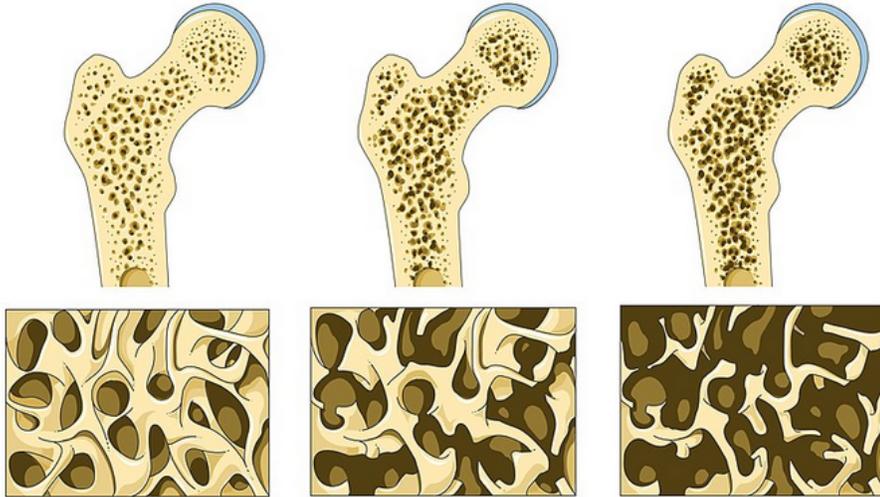


Figura 1.6. Osso affetto da osteoporosi [13]

testosterone, nell'uomo. La riduzione dei livelli di estrogeni è una conseguenza tipica della menopausa ed è uno dei fattori fondamentali che favorisce la comparsa di osteoporosi;[16]

- La familiarità, per la riduzione della densità minerale ossea; [17]
- Limitata attività fisica; [18];
- Scarsa assunzione di calcio. [19]

La perdita di massa ossea causata dall'osteoporosi colpisce sia l'osso corticale che spugnoso. La perdita di quest'ultimo risulta essere più rapida rispetto a quella dell'osso corticale, perché l'osso spugnoso è caratterizzato da un rapporto superficie/volume più elevato, dunque da un turnover osseo maggiore.

Nell'osso corticale il tessuto si impoverisce di calcio, e le dimensioni interne ed esterne dell'osso aumentano, come rappresentato in Figura 1.7.

Nell'osso spugnoso, invece, le trabecole si diradano e si assottigliano; perciò, si ha come conseguenza una perdita di robustezza. Tuttavia entrambe le perdite, anche se in percentuali differenti, contribuiscono alla fragilità scheletrica.

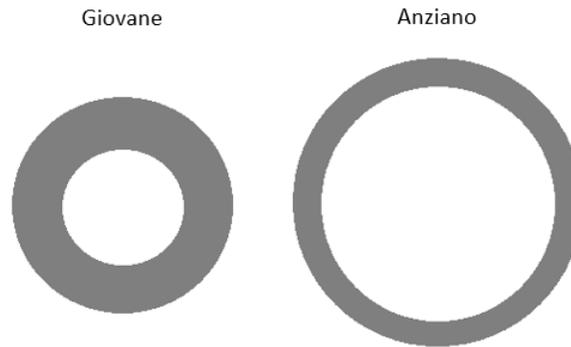


Figura 1.7. Variazione sezione osso corticale

## 1.5 Diagnosi

Nella pratica clinica, il metodo più utilizzato per la diagnosi dell'osteoporosi è l'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA, Dual-energy X-ray Absorptiometry), tecnica diagnostica introdotta a metà degli anni '80 come modalità di imaging per la stima della BMD (Bone Mineral Density). Quest'ultima misura la quantità di massa minerale ossea per unità di tessuto [ $g/cm^2$ ], e viene utilizzata come indicatore della resistenza alle fratture: valori di BMD inferiori al normale sono sintomo di una certa fragilità e di una maggiore suscettibilità, da parte dello scheletro, a subire fratture. I raggi X emessi durante la DXA sono caratterizzati da due picchi di energia distinti, uno dei quali viene assorbito dai tessuti molli, mentre l'altro dalle ossa. Per ricavare il valore vero della densità minerale ossea, bisogna sottrarre dal totale la quantità dei tessuti molli.

Tra i principali vantaggi dell'esame DXA ritroviamo:

- Le dosi di radiazione trasmesse al paziente durante un esame DXA risultano essere molto basse (1-10 microSv), paragonabili con la dose media giornaliera di 7 microSv a cui è sottoposto naturalmente ogni soggetto;
- Tempi di scansione brevi;
- Calibrazione stabile.

Tra le limitazioni della DXA, si ha che:

- E' un esame in 2D, e misura un valore unico non tenendo conto della distribuzione spaziale della BMD;
- L'accuratezza della scansione risulta essere limitata dalla composizione variabile dei tessuti molli. Le differenze nella composizione di questi ultimi nel percorso del fascio dei raggi X attraverso l'osso causa errori nelle misurazioni della BMD [20, 21]

Nonostante la BMD risulti essere correlata con il rischio di frattura solo in parte, al 60-70%, la DXA risulta essere il metodo più utilizzato nella pratica clinica a causa degli importanti vantaggi che ne scaturiscono. [22].

Durante l'esame DXA all'anca vengono definite diverse RoI (Region of Interest) come mostrato nella Figura 1.8:

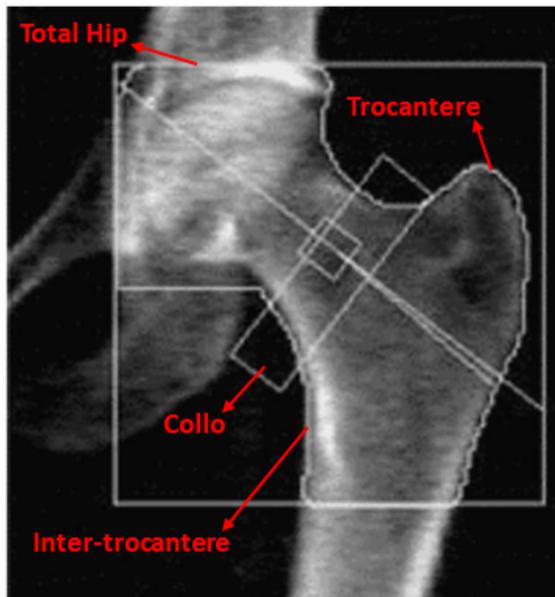


Figura 1.8. RoI del femore prossimale ricavate dall'esame DXA [23]

- Total Hip (femore prossimale totale);
- Collo del femore;
- Inter trocantere;

- Trocantere.

Su queste diverse zone, vengono successivamente effettuate le misura di densità minerale ossea.

A seguito delle misurazione della BMD, viene calcolato un indice, chiamato 'T-score'. Il T-score è definito come la differenza tra la BMD del soggetto in esame e la media dei valori assunti da giovani adulti sani con età compresa tra 25 e 30 anni, dello stesso sesso e gruppo etnico; tale differenza viene espressa rispetto alla deviazione standard della popolazione di giovani adulti (Equazione 1.1). Il calcolo viene dunque effettuato considerando il picco di massa ossea.

$$T - score = \frac{Patient's BMD - Young Adult Mean BMD}{SD of Young Adult BMD [g/cm^2]} \quad (1.1)$$

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce l'osteoporosi attraverso tale indice, ed in base al valore assunto dal T-score possono essere individuate tre diverse categorie, introducendo una categoria intermedia caratterizzata da una bassa massa ossea, compresa tra la condizione normale e quella osteoporotica, denominata 'osteopenia'[24]:

Valore del T - score	Salute Ossea
$\geq -1$	Normale
$-2.5 \leq T - score \leq -1$	Osteopenia
$< -2.5$	Osteoporosi
$< -2.5$ con frattura	Osteoporosi severa

Tabella 1.1. T-score

Valori del T-score minori di -2.5 indicando, convenzionalmente, la presenza di osteoporosi. Tale suddivisione tra osteoporosi, osteopenia e salute ossea normale ha come scopo quello di individuare i pazienti che sono rispettivamente ad alto, medio e basso rischio di frattura, come si può vedere in Figura 1.9.

Questo valore di soglia non cambia da più di 25 anni, nonostante i dati indichino che un T-score di -2.5 include solo il 50% circa delle donne con frattura da fragilità [27]. Questa soglia, dunque, in realtà non rappresenta la maggior parte dei casi di

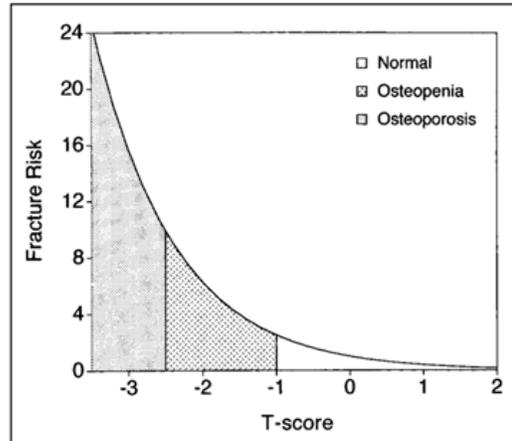


Figura 1.9. Rischio di frattura vs T-score [25, 26]

frattura. [28]

Per quanto riguarda la definizione di osteoporosi per gli uomini, l’OMS raccomanda soglie di T-score simili a quelli utilizzati per le donne, per uomini con età maggiore o uguale a 50 anni. [29] Tuttavia, a causa di una struttura dello scheletro più larga, il rischio di frattura per gli uomini è di gran lunga inferiore rispetto a quello delle donne, per qualsiasi punteggio del T-score simile. [29]

Oltre al T-score, un’altra grandezza utile per esprimere le misurazioni di BMD è lo Z-score [30] espresso, così come il T-score, in termini di deviazione standard. Invece di confrontare la BMD del singolo paziente oggetto di studio con la media dei giovani adulti, questo valore confronta la BMD del paziente con la BMD media prevista per i coetanei del paziente (con medesima età, sesso ed etnia).

$$Z - score = \frac{Patient's BMD - Mean BMD(Same Age)}{SD of BMD(Same Age)[g/cm^2]} \quad (1.2)$$

Nonostante non sia così utilizzato come il T-score, è comunque una grandezza utile per valutare il rischio del paziente di andare incontro ad una frattura osteoporotica rispetto ai suoi coetanei. Solitamente, questa grandezza assume maggiore importanza nella valutazione clinica di bambini o giovani adulti che devono ancora raggiungere il picco di massa ossea.

Tra gli altri esami diagnostici a cui si può ricorrere, ritroviamo la tomografia computerizzata quantitativa ossea (QTC). Questa ha il vantaggio di riuscire a determinare più accuratamente la densità ossea, essendo una scansione tridimensionale. Nonostante ciò, questo risulta essere un metodo poco utilizzato a causa della maggiore esposizione a radiazioni e maggiori costi per l'esecuzione.

## 1.6 Trattamenti

Il trattamento dell'osteoporosi varia da paziente a paziente, a seconda del rischio di frattura emerso durante il percorso diagnostico ed altri fattori come età, sesso e storia clinica. Tra i farmaci per il trattamento dell'osteoporosi rientrano i bifosfonati, teriparatide e denosumab. I bifosfonati sono trattamenti farmacologici in grado di aumentare la densità minerale ossea compromettendo la normale funzionalità degli osteoclasti, e impedendo dunque il processo di riassorbimento osseo; il teriparatide aumenta l'attività degli osteoblasti, responsabili della formazione di nuovo tessuto; il denosumab previene la differenziazione e lo sviluppo degli osteoclasti, prevenendo il riassorbimento.

I bifosfonati più somministrati sono: alendronato, ibrandonato, acido zoledronico [31]. Sono stati condotti numerosi studi che hanno dimostrato l'efficacia dell'assunzione dell'alendronato per il trattamento dell'osteoporosi; alcuni esempi sono riportati di seguito.

Il più grande clinical trial per la valutazione dell'effetto dell'alendronato è stato il Fracture Intervention Trial (FIT), uno studio condotto da Cummings et al. [32], in cui sono state reclutate 4432 donne in post-menopausa, con età media di 68 anni e valori di BMD al collo del femore pari a  $0.68 \text{ g/cm}^2$  o inferiore (senza fratture vertebrali). La coorte è stata suddivisa randomicamente in due gruppi, uno dei quali è stato trattato con l'assunzione di alendronato mentre l'altro con placebo, per 4 anni. È stato dimostrato che il trattamento con alendronato incrementa la BMD del Total Hip, riducendo il rischio di fratture non vertebrali. Dopo 4 anni, le donne

appartenenti al gruppo placebo hanno presentato una perdita di BMD dell'1.6% per il Total Hip, mentre quelle appartenenti al gruppo alendronato hanno presentato una BMD aumentata del 3.4%.

Un esempio di trial di lungo termine può essere quello condotto da Bone et al. [33], in cui sono state reclutate 804 donne con età compresa tra 50-70 anni, in post-menopausa e affette da osteoporosi, diagnosticata sulla base delle misurazioni di BMD alla colonna lombare (usando come soglia per la discriminazione  $0.80 \text{ g/cm}^2$  o  $0.92 \text{ g/cm}^2$ , in base alla tipologia di macchinario utilizzato per effettuare la misurazione, rispettivamente densitometro Hologic o Lunar). Queste donne sono state trattate con l'assunzione di alendronato per un periodo di 10 anni; I soggetti sono stati suddivisi in 3 gruppi: il primo gruppo è stato trattato con 20 mg/giorno di alendronato per 2 anni e 5 mg/giorno per 3 anni, seguiti da 5 anni di placebo. Il secondo ha assunto 10 mg/giorno per 10 anni, mentre il terzo è stato trattato con 5 mg/giorno per 10 anni.

Nel primo gruppo, in cui è stata interrotta la somministrazione di alendronato, sono state osservate diminuzioni significative della BMD al Total Hip, che però sono rimaste superiori rispetto a quelle del placebo. Il trattamento con 10 mg di alendronato per 10 anni ha prodotto un incremento della BMD del 6.7% al femore prossimale. Incrementi minori sono stati osservati per il gruppo trattato con 5 mg/giorno. Dunque, sono stati dimostrati gli effetti terapeutici dell'alendronato, ed il farmaco è stato ben tollerato dai soggetti per tutti il periodo di studio di 10 anni. Inoltre, è stato osservato che la sospensione dell'assunzione di alendronato ha un effetto residuo che tende però a diminuire nel tempo.

## 1.7 In silico clinical trials

Essendo l'incidenza delle fratture nella popolazione relativamente bassa, con 7-10 fratture dell'anca su 1000 persone all'anno [34, 35], una delle principali sfide nello sviluppo di trattamenti farmacologici per l'osteoporosi è la necessità di eseguire studi clinici con grandi coorti, al fine di riuscire ad osservare gli effetti del farmaco

sugli esiti della frattura (si pensi agli studi riportati nel paragrafo precedente 1.6). Ciò comporta, ovviamente, un notevole aumento di tempi e costi impiegati [36]. La modellazione e le simulazioni effettuate tramite l'utilizzo di computer potrebbero migliorare i processi richiesti per lo sviluppo di nuovi trattamenti farmacologici, perfezionando o sostituendo parzialmente l'uso di clinical trials lunghi e costosi.

Per questa applicazione, nel 2011 l'ente VPH (Virtual Physiological Human) ha introdotto il termine 'In Silico Trial' [37]. Uno studio clinico In Silico potrebbe essere integrato con pazienti virtuali e utilizzato ad esempio per prevedere il rischio assoluto di frattura a 10 anni (ARF10), così come il rischio di frattura a seguito di un trattamento farmacologico. Tuttavia, è necessario un modello di progressione della malattia per tenere conto dei potenziali cambiamenti ossei nel tempo. Alcuni studi basati su analisi trasversali [38] e longitudinali [39] suggeriscono che la diminuzione del BMD risulta essere approssimativamente lineare nel tempo dopo i 60 anni di età. Pertanto, il modello più semplice per descrivere la progressione dell'osteoporosi potrebbe essere implementato includendo una perdita costante di BMD negli anni.

# Capitolo 2

## Modelli agli elementi finiti e stato dell'arte

### 2.1 Metodo degli elementi finiti

Il Metodo degli elementi finiti (FEM) è un potente strumento computazionale per la risoluzione di problemi di sollecitazione-deformazione, definito come una ‘tecnica numerica atta a cercare soluzioni approssimate di problemi descritti da equazioni differenziali alle derivate parziali, riducendo queste ultime a un sistema di equazioni algebriche’ [40]. Il metodo FEM consiste nella suddivisione di una struttura complessa in un maggior numero finito di elementi indipendenti, aventi geometria semplice. Ad ognuno di questi elementi, collegati tra loro attraverso punti nodali, viene assegnata una certa equazione per la risoluzione del problema, con successiva ricombinazione di tutto l’insieme di equazioni associata a ciascun elemento finito dell’intera struttura, al fine di arrivare alla soluzione finale.

L’analisi agli elementi finiti (FEA) è una tecnica che sfrutta il metodo degli elementi finiti, avvalendosi dell’utilizzo dei computer per effettuare analisi delle sollecitazioni strutturali, sviluppata nel campo dell’ingegneria meccanica. La FEA è stata migliorata molto negli ultimi 40 anni, diventando un metodo utilizzabile anche per la valutazione della meccanica strutturale delle ossa umane, e quindi per studi di applicazione clinica al fine di poter valutare il rischio di frattura e l’effetto

di farmaci per la cura dell'osteoporosi.

Nella pratica, un'analisi agli elementi finiti consiste nell'attuazione di 3 steps principali:

1. **Pre-processing**: fase in cui l'utente procede alla costruzione del modello della parte da analizzare e della mesh, la cui geometria viene divisa in un certo numero di sotto parti discrete, elementi, connessi da una serie di punti nodali, alcuni dei quali avranno spostamenti fissi, altri carichi prescritti. Dunque, dopo aver scelto la tipologia di analisi da condurre, devono essere definiti una serie di parametri utili, tra cui la lista dei nodi che collegano gli elementi da cui sarà costituito il modello, la tipologia di elementi finiti, i parametri che caratterizzano i materiali, le condizioni di carico e di vincolo. Questi modelli potrebbero richiedere molto tempo per la preparazione, a seconda della complessità;
2. **Soluzione**: il dataset ottenuto dalla fase di pre-processing viene utilizzato dunque come input per il codice agli elementi finiti stesso, che costruisce e risolve un sistema di equazioni algebriche lineari o non lineari.

$$\mathbf{K}_{ij}^* \mathbf{u}_j = \mathbf{f}_i \quad (2.1)$$

Dove  $\mathbf{u}$  è il vettore degli spostamenti, ovvero dei gradi di libertà del modello;  $\mathbf{f}$  è il vettore delle forze applicate;  $\mathbf{K}$  è la matrice di rigidità. Uno dei vantaggi dell'analisi agli elementi finiti è che rende possibile la risoluzione di un'ampia gamma di tipologie di problemi con un unico codice, semplicemente specificando, dalla libreria, la tipologia di elementi appropriata.

3. **Post-processing**: ultima fase, che rappresenta i risultati dell'analisi. Un esempio di rappresentazione della soluzione indica i livelli di sollecitazione direttamente sul modello, attraverso mappe di colore, sovrapponendo contorni colorati che rappresentano le parti più o meno sollecitate, e che variano in base alla scala di colore utilizzata.

Nel 1972, tale analisi è stata applicata per la prima volta in ambito ortopedico, per calcolare le sollecitazioni a cui sono sottoposte le ossa umane. Nello studio

presentato da Brekelmans WA et al. [41] si è dimostrato come il metodo non fosse influenzato da geometrie complesse e dalla varietà delle condizioni di carico imposte nella simulazione, prestandosi molto bene per l'analisi di modelli complessi, come il femore. Da allora, è stata ampiamente utilizzata in tale campo. [42].

## 2.2 Generazione dei modelli FE del femore

Per la costruzione dei modelli FE del femore umano, è necessario partire dalla CT (Tomografia Computerizzata), tecnologia diagnostica che sfrutta le radiazioni ionizzanti per ottenere immagini dettagliate di aree atomiche specifiche del corpo umano. Ad ora, la CT risulta essere la fonte più attendibile di informazioni riguardo le proprietà meccaniche dei segmenti scheletrici di un soggetto in vita. [43] Se correttamente calibrate, le immagini CT sono in grado di fornire informazioni accurate sulla morfologia ossea e sulla densità dei tessuti.

Successivamente, l'immagine CT viene segmentata utilizzando un Software dedicato, per poi procedere alla generazione della mesh, costituita da elementi tetraedrici quadratici. L'ultimo step consiste nel mappare le proprietà meccaniche dei materiali sulla mesh. Data la variabilità della distribuzione spaziale delle proprietà fisiche e meccaniche del femore, risulta necessario procedere alla costruzione di un modello numerico per ogni singolo caso oggetto di studio, creando dei modelli 'subject-specific'.

Poichè la distribuzione delle tensioni all'interno dell'osso dipende dalla distribuzione delle proprietà meccaniche, è molto importante ricavare dalla CT la distribuzione del tessuto e mapparlo nel modello agli elementi finiti subject-specific.

Inoltre, le proprietà meccaniche sia dell'osso corticale che trabecolare sono correlate in modo significativo alla densità del tessuto. In letteratura, è possibile trovare vari modelli empirici che mettono in relazione la densità ossea apparente con il Modulo di Young [12, 11]. Tra queste, la legge che ha mostrato ottenere un migliore accordo tra le deformazioni predette sul modello FE e le misurazioni sperimentali

effettuate tramite strain gauges sotto sei diversi scenari di carico è quella riportata nella formula 2.2 [43], con coefficiente di correlazione  $R^2$  pari a 0.91 ed RMSE (Root-Mean Square Error) minore del 10% del massimo valore misurato:

$$E = 6.950 * \rho_{\text{app}}^{1.49} \quad (2.2)$$

dove con  $E$  si indica il modulo di Young del materiale, mentre con  $\rho_{\text{app}}$  la densità apparente.

Dunque, partendo da un set di dati CT, e considerando anche gli studi empirici che dimostrano una relazione tra densità apparente ossea e modulo elastico, risulta fattibile la generazione di un modello FE accurato, seguendo una procedura validata che verrà descritta più nel dettaglio nel capitolo 3.

## 2.3 Validazione Modelli FE

Sono stati condotti numerosi studi aventi come finalità quella di dimostrare che i modelli FE del femore basati su immagini CT sono in grado di predire in modo accurato il carico di rottura dell'osso, in diverse condizioni di carico.

In uno studio condotto da Schileo et al. [11], sono stati utilizzati otto femori di cadaveri, testati in vitro attraverso prove non distruttive, sotto sei differenti condizioni di carico. Le deformazioni sono state misurate utilizzando quindici strain-gauges, concentrati principalmente nella parte prossimale del femore. Tutti e otto i provini sono stati sottoposti a un esame DXA, e successivamente alla CT, al fine di generare i modelli FE, seguendo la procedura descritta in [44]. E' stata considerata come relazione tra modulo di Young e densità quella descritta dall'equazione 2.2. Sono state confrontate le deformazioni predette con i modelli FE con quelle misurate tramite gli strain-gauges, ottenendo risultati confrontabili, con un coefficiente di correlazione  $R^2=0.91$  e un RMSE inferiore al 10% del valore massimo di deformazione misurato. Dunque, tale metodologia ha ottenuto, in configurazioni di carico longitudinale, un'elevata precisione nella predizione della deformazione in vitro.

Un altro studio, condotto da Grassi et al. [45], si pone come obiettivo quello di verificare se la procedura proposta in [11] potesse predire, accuratamente, le deformazioni dovute all'applicazione in vitro di condizioni di carico laterale. Tre femori di cadaveri sono stati sottoposti a esami CT e DXA per la costruzione del modello FE [44]. Sedici strain gauges triassiali sono stati applicati ad ogni femore su quattro diversi livelli (testa, collo, piccolo trocantere e diafisi). Ogni femore è stato testato in dodici diverse configurazioni di carico laterale, ottenute dalla combinazione di tre valori di rotazione interna ( $0^\circ$ ,  $15^\circ$ ,  $30^\circ$ ) e quattro valori di adduzione ( $0^\circ$ ,  $10^\circ$ ,  $20^\circ$ ,  $30^\circ$ ). I risultati ottenuti hanno evidenziato un buon accordo tra le misurazioni effettuate con gli strain gauges e le deformazioni predette con i modelli FE, con un coefficiente  $R^2 > 0.9$  e un RMSE minore del 10%.

In definitiva, valutando i risultati ottenuti negli studi, i modelli FE risultano essere in grado di predire il carico di rottura e potenzialmente supportare la diagnosi e il trattamento dell'osteoporosi.

## 2.4 Stima del rischio di frattura

Il rischio di frattura dell'anca dipende da diversi fattori [46]:

- La frequenza di caduta è un noto fattore di rischio (il 73-83 % delle fratture dell'anca nelle donne anziane avvengono a seguito di caduta) [47];
- La gravità della caduta (solo il 3% delle cadute provoca frattura dell'anca) [48];
- La resistenza dell'osso, in termini di carico minimo richiesto per fratturarlo, per un dato orientamento dell'impatto;
- L'invecchiamento è un altro fattore di rischio, in quanto porta a riduzione progressiva del carico di rottura [38] e riduzione del controllo neuromotorio [49], il quale può causare un aumento della frequenza di caduta.

Nello studio condotto da Bhattacharya et al. [49] i modelli FE descritti in precedenza sono stati successivamente integrati in un modello multi-scala per la predizione

del rischio di frattura. Il rischio di frattura corrente ARF0 (Absolute Risk of Fracture) è stato definito come la probabilità che almeno una caduta su  $n$  reciprocamente indipendenti porti a frattura.

$$ARF0 = 1 - (1 - P)^n \quad (2.3)$$

Con:

- $n$ : =0.65, tasso di caduta [cadute/persona anno];
- $P$ : probabilità che una caduta casuale porti a frattura;

L'approccio adottato in tale studio differisce da quello condotto in altri studi, in cui si considerava un solo specifico scenario di caduta [50]. La resistenza ossea viene determinata utilizzando una modellazione agli elementi finiti FE basata su immagini CT.

Il modello multi-scala è costituito da tre modelli (Figura 2.1), definiti e identificati su 3 diverse scale spazio-temporali:

- **Modello di impatto corpo-pavimento:** modello su scala dell'intero corpo, che determina la forza di impatto sul corpo a seguito della caduta. Il modello considera la massa corporea ( $m$ ) come concentrata all'estremità mobile di un pendolo invertito, la cui estremità statica si trova in corrispondenza della cerniera, fissata al pavimento e posta in prossimità del piede, dal lato dell'impatto. L'altezza del pendolo è 'h', uguale all'elevazione del COM (centre-of-mass) del corpo in posizione eretta dal pavimento, e risulta essere una porzione dell'altezza  $H$  del soggetto. L'orientamento del femore in relazione al corpo è specificato dagli angoli  $\alpha'$  (adduzione dell'anca), e  $\beta'$  (rotazione interna dell'anca). Vari studi hanno dimostrato che il picco della forza di impatto applicata al femore dipende linearmente da  $u$  (velocità di impatto) ed  $m$  (massa del soggetto). La forza di impatto risulta essere una funzione triangolare del tempo, raggiungendo un picco a metà della durata totale dell'impatto ( $\Delta t$ ):

$$F^* = k^*2mu/\Delta t \quad (2.4)$$

dove  $k$  è il fattore di proporzionalità che tiene conto di eventuali aspetti non considerati durante la modellazione della caduta.

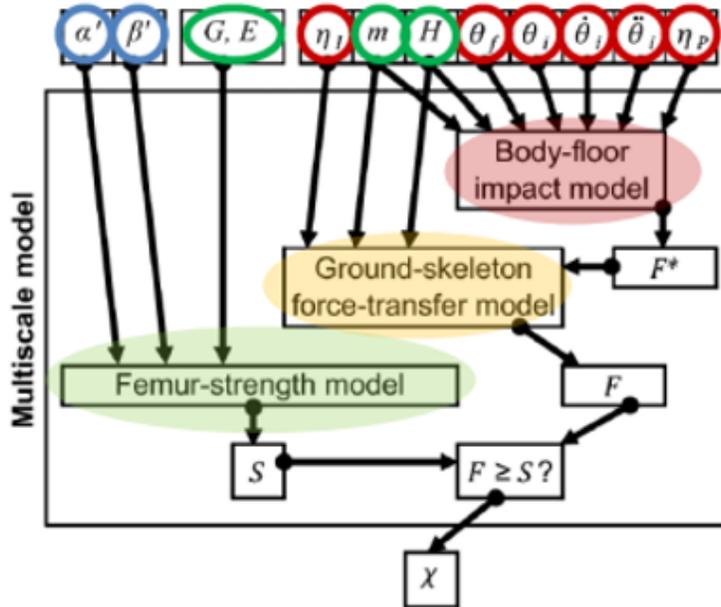


Figura 2.1. Parametri che costituiscono il Modello multi-scala [49]

I parametri del modello sono individuabili nella Figura 2.1, in particolare in rosso sono indicate le 6 variabili stocastiche (forza d'impatto), mentre in verde le caratteristiche patient-specific. Tra i parametri non ancora definiti, abbiamo:

- $\eta_I$  : attenuazione della forza dovuta a tutti i fattori tranne che ai tessuti molli passivi del trocantere;
- $\theta_f$  : angolo che indica la variazione della direzione del corpo a fine impatto;
- $\theta_i$  : angolo che indica la variazione della direzione del corpo all'inizio dell'impatto;
- $\dot{\theta}_i$  : velocità di variazione dell'angolo, dal momento in cui inizia la caduta;
- $\ddot{\theta}_i$  : derivata seconda dell'angolo rispetto al tempo, dal momento in cui inizia la caduta;

–  $\eta_P$  : attenuazione dell'energia d'impatto dovuta alla difesa posturale.

- **Modello di trasferimento della forza Terra-scheletro:** valuta la frazione della forza di impatto  $F$  trasferita allo scheletro considerando il fatto che questa, durante l'impatto, viene trasmessa solo in parte. Tale attenuazione viene considerata attraverso due coefficienti:  $\eta_I$  (considera lo smorzamento dovuto agli elementi presenti sul pavimento, ad eventuali dispositivi di protezione dell'anca e ai tessuti molli attivi, ovvero i muscoli) e  $\eta_{ST}$  (smorzamento dovuto ai tessuti molli passivi, interposti tra il punto di impatto e la faccia laterale del grande trocantere). Quindi, la forza applicata al grande trocantere risulta essere:

$$F = (1 - \eta_I)(1 - \eta_{ST})F^* \quad (2.5)$$

I parametri del modello sono individuabili nella Figura 2.1.

- **Modello del carico di rottura del femore:** modello FE basato su CT, in cui i materiali sono mappati come descritto in precedenza. Modello su scala dell'organo, che determina il carico di rottura del femore  $S$ , calcolato simulando 28 diverse direzioni di impatto. La geometria dell'osso viene discretizzata con elementi tetraedrici quadratici a 10 nodi, con dimensione di 3 mm.

Tra i parametri del modello non ancora definiti ci sono:

- $G$  : geometria ricavata dalla CT;
- $E$  : modulo elastico, ricavato dalla CT;

Una caduta porta a frattura ( $\chi = 1$ ) se l'intensità della forza  $F$ , ottenuta con il modello di trasferimento della forza Terra-Scheletro, risulta maggiore del carico di rottura del femore  $S$ , nello specifico scenario di caduta considerato. In caso contrario,  $\chi$  è pari a 0.

Per ottenere la probabilità  $P$  che una caduta arbitraria porti a frattura sono state simulate una serie di cadute stocastiche, su cui è stata integrata la variabile  $\chi$  (Formula 2.6). Ogni variabile (angolo di caduta, coefficienti di attenuazione) è campionata in un range specifico definito da una distribuzione normale troncata simmetricamente

a  $\pm 3$  standard deviations SD dalla media. Le variabili specifiche del soggetto (G, E, m ed H) sono state fissate, e con  $p^x$  è stata indicata la densità di probabilità di ogni variabile di input dei modelli.

$$P = \int_{\alpha'} \int_{\eta_I} \int_{\eta_P} p^{\alpha'} p^{\beta'} p^{\theta_i} p^{\theta_f} p^{\dot{\theta}_i} p^{\ddot{\theta}_i} p^{\eta_P} p^{\eta_I} \chi d\eta_I d\eta_P d\ddot{\theta}_i d\dot{\theta}_i d\theta_f d\theta_i d\beta' d\alpha' \quad (2.6)$$

Una volta determinato P, e considerando un tasso di caduta n pari a 0.65, è possibile procedere con il calcolo dell'ARF0 tramite la Formula 4.3.

La validità del modello è stata quantificata considerando lo stato di frattura all'anca in una coorte retrospettiva di 100 donne britanniche in post- menopausa, 50 con frattura all'anca e 50 non fratturate, con età media di 75 anni. L'ARF0 è risultato essere in grado, con un valore di AUC pari a 0.852 ed una sensibilità dell'81.6%, di distinguere i fratturati dai non fratturati. Questi risultati sembrano essere migliori di quelli ottenuti con l'aBMD, correlata solo al 60-70% con il rischio di frattura.

## 2.5 ARF5

Benchè sia stato dimostrato che l'ARF0 abbia una buona capacità di distinguere i fratturati dai non fratturati, dal punto di vista clinico sarebbe più rilevante riuscire a stimare la quantità ARF5, definito come il rischio di subire una frattura in un periodo di 5 anni [51].

$$ARF5 = 1 - (1 - P_1)^n (1 - P_2)^n (1 - P_3)^n (1 - P_4)^n (1 - P_5)^n \quad (2.7)$$

Dove:

- P: probabilità che una caduta random possa provocare una frattura, il cui pedice indica l'anno a cui è riferita la probabilità;
- n: tasso di caduta = 0.65

Per valutare tale rischio risulta necessario lo sviluppo del modello di progressione dell'osteoporosi, considerando il cambiamento del carico di rottura del femore, che

può diminuire negli anni. A seguito dell'implementazione del modello di progressione, è possibile ricavare il parametro ARF5.

## 2.6 Obiettivi

Lo scopo di questo lavoro è di validare un modello di progressione dell'osteoporosi utilizzando dati clinici prospettici. Per fare ciò, è stata utilizzata una procedura già precedentemente validata su una coorte retrospettica [52], con validazione effettuata unicamente per l'ARF0.

In questo lavoro di tesi è stata intergata una legge di invecchiamento dell'osso e predetto il carico di rottura del femore ed il rischio di frattura fino a cinque anni successivi all'esecuzione della CT. I risultati ottenuti sono poi stati confrontati con i dati reali, ovvero con le reali fratture che sono avvenute o meno nei pazienti reali oggetto dello studio.

# Capitolo 3

## Materiali e Metodi

### 3.1 Generazione dei modelli FE

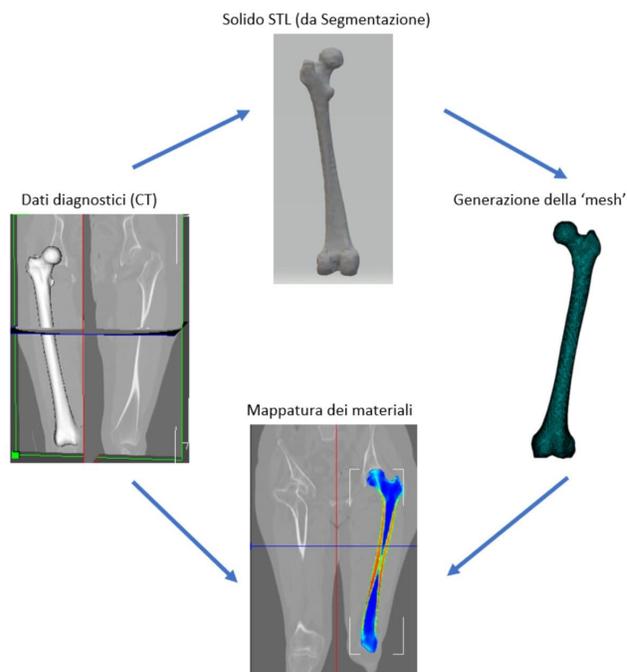


Figura 3.1. Procedura per la generazione di modelli FE del femore

La realizzazione dei modelli FE del femore è stata ottenuta partendo dalle immagini CT di 34 pazienti provenienti dal database dell'Istituto Ortopedico Rizzoli.

Nella Tabella 3.1 sono riportate le caratteristiche di ciascun soggetto.

Paziente	Altezza	Peso	Lato Simulato	Frattura Post CT	Anno di Frattura
1	160	65	L	Y	4.1
2	160	59	L	Y	2.9
3	160	52	R	Y	2.7
4	165	68	R	Y	3.6
5	150	55	R	N	
6	165	39	R	N	
7	155	55	R	N	
8	168	100	R	N	
9	134	55	R	N	
10	150	64	R	N	
11	159	60	R	N	
12	158	59	R	N	
13	167	63	R	N	
14	159	47	R	N	
15	160	59	R	N	
16	160	70	R	N	
17	180	88	R	N	
18	143	68	R	N	
19	158	70	R	N	
20	162	69	R	N	
21	157	62	R	N	
22	162	60	R	N	
23	156	72	R	N	
24	155	58	R	N	
25	174	77	R	N	
26	166	66	R	N	
27	160	69	R	N	
28	157	56	R	N	
29	153	62	R	N	
30	155	67	R	N	
31	158	70	R	N	
32	160	63	R	N	
33	165	70	R	N	
34	167	53	R	N	

Tabella 3.1. Caratteristiche dei trentaquattro soggetti

Partendo dalle CT è possibile ottenere i modelli FE, tramite una procedura validata che verrà descritta dettagliatamente di seguito [43], stimando il carico di rottura per ogni paziente. In seguito, uno script implementato in Matlab è stato usato per stimare la BMD, proiettando in 2D l'informazione ottenuta dalla CT in modo da simulare la DXA. L'invecchiamento dell'osso, invece, è stato simulato assumendo una riduzione costante della BMD, usando una procedura implementata in Python.

I modelli FE sono stati risolti in Ansys APDL, per stimare il carico di rottura del femore considerando 28 condizioni di caduta (descritte nel paragrafo 3.3).

Infine, visto il numero elevato di simulazioni e la complessità del modello multiscala, per le simulazioni è stato necessario utilizzare il supercomputer HPC 'Galileo100', ospitato dal centro di calcolo del CINECA (Casalecchio di Reno, Bologna).

Per generare un modello FE 'subject specific' bisogna effettuare quattro passaggi fondamentali (Figura 3.1), basati sui dati che sono ricavati dalle immagini CT:

1. Segmentazione: definizione della geometria del femore;
2. Generazione della mesh;
3. Definizione delle proprietà meccaniche dei materiali.
4. Definizione delle condizioni di carico.

### 3.1.1 Segmentazione

Le immagini CT sono state segmentate utilizzando il software 3DSlicer. I passaggi principali effettuati sono riportati di seguito.

1. A seguito dell'importazione delle immagini DICOM, è stato definito il volume di interesse (tramite la funzione 'Crop Volume'), con successiva eliminazione del resto delle immagini;
2. Per definire il volume iniziale è stata specificata una soglia globale (funzione 'Threshold'), dividendo le zone appartenenti al femore da quelle esterne. Il volume è stato successivamente rifinito manualmente;

3. La procedura di segmentazione risulta essere semi-automatica, cioè assistita dal Software attraverso l'utilizzo di una serie di tool. Questi ultimi individuano i voxel appartenenti al femore, partendo dai 'semi' fino ad arrivare alla segmentazione completa del femore, rendendo possibile l'espansione del volume su tutti i voxel adiacenti che presentano la medesima attenuazione dell'immagine CT (tramite la funzione 'Grow From Seeds').

A seguito di tale procedimento, risulta necessario ritoccare manualmente solo le parti che presentano una bassa densità e quindi non vengono riconosciute in maniera automatica, in modo da includere l'intero volume del femore;

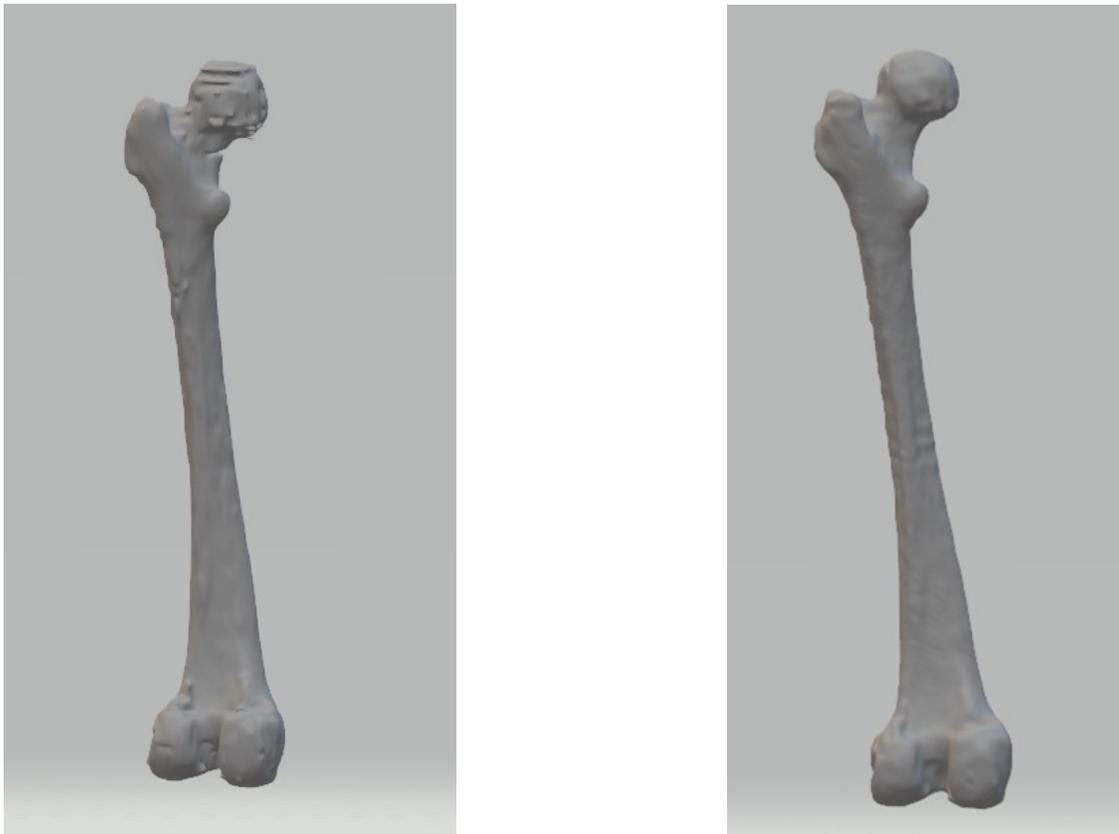


Figura 3.2. No Filter vs Filter

4. Per ridurre le irregolarità della superficie e renderla il più possibile *smooth* (liscia, regolare) è stata usata una procedura di filtraggio (Figura 3.2). Si procede alla ridefinizione della superficie tramite l'applicazione di un tool (filtro

'Joint Smoothing') che riesce ad ottenere delle superfici *smooth* attuando una serie di ottimizzazioni.

A seguito del procedimento di segmentazione, è stato generato il modello 3D del femore in formato .stl.

### 3.1.2 Generazione della mesh

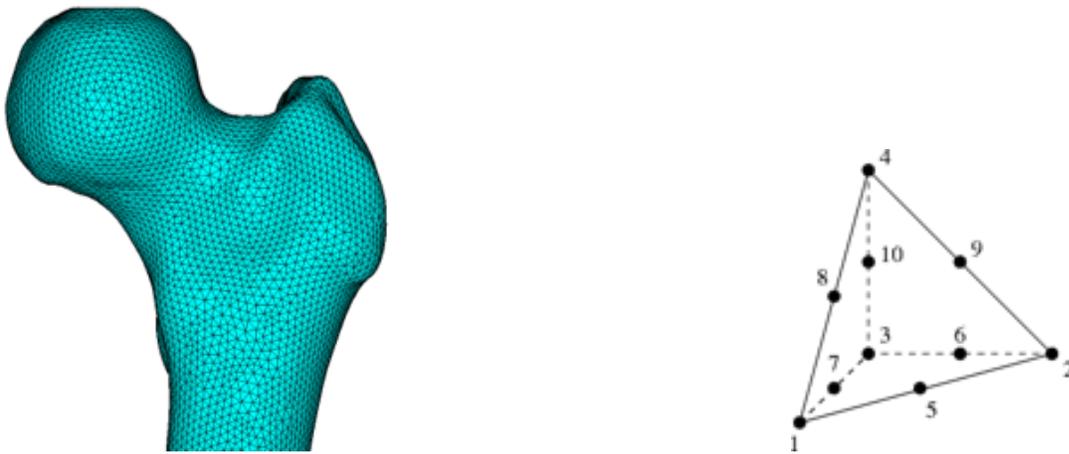


Figura 3.3. Mesh con elementi tetraedrici a 10 nodi

La mesh è stata ottenuta importando il file .stl, ricavato a seguito del processo di segmentazione, nel Software ICEM CFD, seguendo determinati passaggi e definendo una serie di parametri.

E' stata creata una mesh tetraedrica con dimensione massima di 2 mm per ogni elemento costituente. Come algoritmo per la generazione è stato utilizzato Octree, che risulta essere il più robusto e ottimale anche in presenza di geometrie irregolari.

E' stato dunque ottenuto un file in formato .inp con mesh caratterizzata da tetraedri lineari a 4 vertici per ogni elemento. Successivamente, sono stati convertiti in tetraedri quadratici a 10 nodi importando il file in Ansys APDL e generando dei mid-side nodes per ognuno degli elementi. (Figura 3.3).

### 3.1.3 Definizione delle proprietà meccaniche dei materiali

A seguito della creazione della mesh, risulta necessaria l'assegnazione delle proprietà meccaniche alle diverse parti costituenti. Avendo a che fare con modelli subject-specific, tali proprietà meccaniche sono ricavate dai dati della CT. L'attenuazione della CT viene convertita in densità utilizzando una legge di calibrazione ottenuta tramite la scansione di un phantom [52]. Dopo di che, ad ogni elemento vengono assegnate le proprietà del materiale derivate dalla densità del tessuto osseo nella posizione dell'elemento.

Le proprietà disomogenee dei materiali sono state mappate sui modelli FE con il software Bonemat [11] [53]. Lo scopo della procedura è calcolare il modulo locale basandosi sulla densità radiografica misurata nella CT ( $\rho_{QCT}$ ). Tale modulo elastico è ricavato dalla densità apparente ossea nella posizione dell'elemento, come mostrato nell'Equazione 3.3. La densità apparente viene valutata considerando tutti i punti della griglia CT posti all'interno di ciascun elemento del modello.

$$\rho_{ash} = 0.877^* \rho_{QCT} + 0.079 \quad (3.1)$$

$$\rho_{app} = 0.6^* \rho_{ash} \quad (3.2)$$

$$E = 6.950^* \rho_{app}^{1.49} \quad (3.3)$$

## 3.2 Sviluppo del modello di progressione dell'osteoporosi

In prima approssimazione la progressione dell'osteoporosi è stata simulata considerando una riduzione progressiva della BMD dell'1% all'anno, valore ricavato da osservazioni effettuate in uno studio riportato in letteratura [54]. Basandosi su tale studio, è stato assunto che la densità diminuisse linearmente nel tempo.

Successivamente, la progressione è stata simulata aggiornando i materiali all'interno

degli elementi FE, ricalcolando i valori di densità associati ad ogni elemento della mesh, e dunque il modulo di Young.

### 3.2.1 Implementazione in Matlab per la stima dell'aBMD

Per il calcolo dell'aBMD associata al femore prossimale vengono utilizzati una serie di script dedicati, imponendo il cambiamento della BMD annua dell'1% e monitorando la variazione del rischio di frattura negli anni. Per l'aggiornamento delle proprietà dei materiali è stata importata la mesh in Matlab, ricavando la lista degli elementi, dei materiali e del modulo di Young associato a ciascun elemento.

Stiamo assumendo una riduzione di aBMD, quindi vogliamo calcolare dai nostri modelli l'aBMD simulando la DXA. Per simulare quest'ultima in maniera più realistica, ogni femore è stato orientato nella posizione spaziale standard. Quest'ultima viene ricavata definendo due piani, uno passante per i centri di collo, testa e diafisi prossimale del femore, uno tangente ai condili e passante per il centro della testa. [52] Tale orientamento è stato ottenuto, per ogni paziente reale, utilizzando il software Mimics, prendendo come riferimento un femore orientato nella maniera corretta [52]. Il femore è stato allineato al riferimento con una registrazione rigida (funzione 'Global Registration') ricavando la matrice di roto-traslazione usata per proiettare i nodi nella giusta direzione e quindi calcolare il corretto valore della densità, simulando la DXA.

La massa di ogni elemento può essere ricavata moltiplicando il volume per la densità. Per calcolare il volume degli elementi sono state ricavate le coordinate dei nodi, utili per il calcolo della posizione dei centroidi e del rispettivo volume. La densità minerale ossea è stata ricavata dal modulo di Young ( $E$ ) attraverso l'equazione 3.4, ricavata invertendo l'equazione 3.3 vista in precedenza.

$$\rho_{ASH} = \sqrt[1.49]{\frac{E}{14664}} \quad (3.4)$$

Dunque, la massa dell'elemento può essere ricavata moltiplicando il volume per la densità. A questo punto si procede con la proiezione del volume del femore, attraverso la creazione di un'immagine virtuale costituita da una serie di pixel quadrati da 1

mm. La massa corrispondente ad ogni pixel è calcolata come somma delle masse degli elementi il cui centroide ricade all’interno del pixel. Questa proiezione simula l’esame DXA, a seguito del quale è possibile procedere al calcolo dell’aBMD di ogni zona anatomica del femore. Nel nostro caso, è stata calcolata unicamente la Total Hip BMD (Paragrafo 4.2). Tale valore è ricavato dividendo il contenuto minerale osseo [g] per la superficie della zona considerata [ $cm^2$ ].

### 3.2.2 Modello di progressione dell’osteoporosi

E’ stato osservato che la densità del femore prossimale nell’osteoporosi si riduce in maniera circa lineare [32]. Pertanto, il modello di progressione dell’osteoporosi è stato sviluppato assumendo una riduzione della BMD progressiva nel tempo, con velocità costante. Sulla base dei dati clinici riportati in [32], è stata assunta una riduzione di aBMD dell’1% ogni anno.

Dalla lista dei materiali letta dalla mesh del femore del soggetto, all’anno zero, è possibile ricavare il valore del modulo di Young associato ad ogni elemento. Quindi, si può procedere al calcolo della densità minerale tramite la formula 3.4. La densità viene aggiornata utilizzando il modello sviluppato presso l’Università di Sheffield (dal Dr. Pinaki Bhattacharya e Prof. Marco Viceconti), sotto l’ipotesi che la velocità di rimodellamento sia dipendente dalla densità. Perciò vengono stabilite tre leggi associate ai tre gruppi in cui vengono suddivisi gli elementi, rispettivamente a bassa, media e alta densità, individuati da due valori di soglia: 0,307 e 0,686. La slope è superiore per gli elementi con minore densità, poichè il rimodellamento avviene sulla superficie.

Viene quindi calcolato il cambiamento di densità di ogni elemento; le densità finali sono state definite come:

$$\rho_{ASH,f} = \rho_{ASH,i} + Subj_F \frac{\Delta aBMD}{aBMD} \rho_{ASH,i} \quad (3.5)$$

$$\rho_{ASH,f} = \rho_{ASH,i} + 0.216 \Delta aBMD \quad (3.6)$$

$$\rho_{ASH,f} = \rho_{ASH,i} + 0.147 \Delta aBMD \quad (3.7)$$

Essendo:

$$Subj_F = \frac{M_{TOT}}{M_{LowDens}} - \frac{aBMD_{TOT}}{M_{LowDens}}(0.216Vol_{MedDens} + 0.147Vol_{HighDens}) \quad (3.8)$$

fattore adimensionale che tiene conto dell'invecchiamento delle diverse zone anatomiche, utilizzato solo per il calcolo della densità finale degli elementi a bassa densità, con:

- $M_{TOT}$ : massa minerale totale;
- $M_{LowDens}$ : massa minerale degli elementi a bassa densità;
- $aBMD_{TOT}$ : densità minerale areale totale;
- $Vol_{MedDens}$ : volume degli elementi a media densità;
- $Vol_{HighDens}$ : volume degli elementi ad alta densità;

Una volta individuati i nuovi valori di densità, è possibile procedere al calcolo del modulo di Young, attraverso l'equazione 3.4. Si può quindi riscrivere la nuova lista dei materiali. Questo procedimento viene implementato anno dopo anno, per simulare la progressione dell'osteoporosi. La procedura per aggiornare le proprietà dei materiali è implementata in Python.

### 3.3 Simulazioni delle cadute laterali

Per ogni anno, dopo aver implementato il modello di progressione dell'osteoporosi, sono state simulate diverse condizioni di caduta ed è stato calcolato l'ARF utilizzando il metodo descritto nel paragrafo 4.3. Nel modello FE il carico puntuale, da 1 kN, è stato applicato in un punto posto al centro della testa del femore, stimato a sua volta utilizzando una sfera adatta. Sono state condotte 28 simulazioni incrementando l'angolo di carico di  $10^\circ$  da  $0^\circ$  a  $+30^\circ$  sul piano medio-laterale (frontale), e da  $-30^\circ$  a  $+30^\circ$  sul piano antero-posteriore (trasversale). Questa gamma comprende la maggior parte delle condizioni possibili di caduta (Figura 3.4).

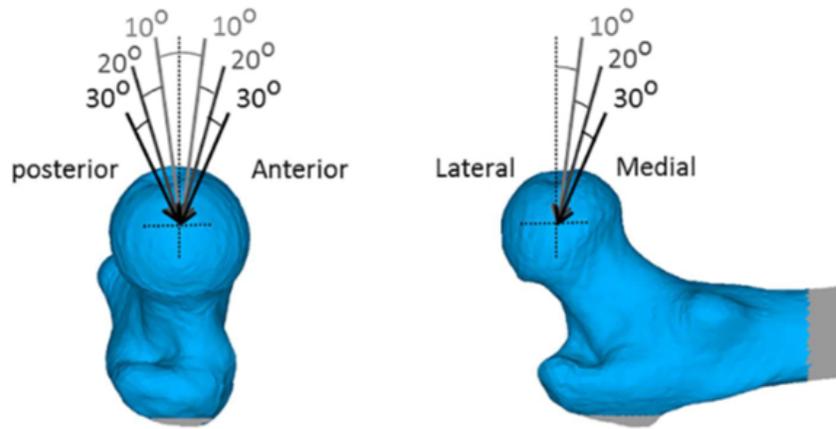


Figura 3.4. Loading Conditions [55]

Gli angoli di caduta sono stati individuati considerando la rotazione attorno al nodo applicato al centro del ginocchio, mentre l’impatto avviene lateralmente tra grande trocantere e suolo.

Per stabilire se le deformazioni ottenute potessero procurare frattura o meno, è stato utilizzato il criterio di massima deformazione principale, con valori limiti a compressione pari a  $\varepsilon_{lim}^C = 0.0104$  e a trazione di  $\varepsilon_{lim}^T = 0.0073$  [43].

Le simulazioni sono state effettuate per ogni paziente e per ogni anno, a seguito dell’aggiornamento delle proprietà dei materiali.

## 3.4 Analisi Statistica

In questo paragrafo verrà riportata una breve panoramica sull’utilità delle curve ROC per la valutazione dell’efficacia di un test diagnostico.

### 3.4.1 Curva ROC

Da un test diagnostico è possibile ottenere diversi output, rappresentabili attraverso una matrice detta ‘matrice di confusione’ (Tabella 3.2), la quale individua i casi che

sono stati classificati correttamente e quelli classificati erroneamente. Le righe della matrice individuano i valori reali, mentre le colonne i valori che sono stati predetti attraverso il test.

	Pazienti Fratturati	Pazienti Non Fratturati	Totale
Esito Positivo	VP (veri positivi)	FP (falsi positivi)	VP+FP
Esito Negativo	FN (falsi negativi)	VN (veri negativi)	FN+VN
Totale	VP+FN	FP+VN	

Tabella 3.2. Matrice di Confusione

Per valutare l'accuratezza dei risultati ottenuti, sono state ricavate le curve ROC (Receiver Operating Characteristic), per tutti e 5 gli anni presi in esame. Tale curva mette in relazione la sensibilità con la specificità, due indicatori che determinano la validità un test diagnostico.

- Sensibilità: detta anche TPR (True Positive Rate) è la probabilità di identificare correttamente i soggetti malati (true positive). E' definita tramite il rapporto tra in numero di veri positivi, ed il numero totale dei pazienti malati.

$$Sensibilità = \frac{VP}{VP + FN} \quad (3.9)$$

Un Test che ottiene un valore di sensibilità pari a 1 risulta essere capace di individuare tutti i pazienti fratturati.

- Specificità: detta anche TNR (True Negative Rate) è la probabilità di identificare correttamente i soggetti sani (true negative). Misura il rapporto tra il numero dei veri negativi ed il numero totale di pazienti sani.

$$Specificità = \frac{VN}{FP + VN} \quad (3.10)$$

Un Test che ottiene un valore di specificità pari a 1 è capace di individuare tutti i pazienti non fratturati.

La curva ROC rappresenta il valore della Sensibilità (TPR), sul piano delle ordinate, e di 1 - Specificità (FPR), sul piano delle ascisse. In questo caso, l'ARF è la

variabile utilizzata per predire un outcome binario, al variare della soglia al di sopra della quale un paziente viene considerato come fratturato. Al variare del punto di cut-off viene costruita la curva ROC. La curva è stata ottenuta in Matlab tramite la funzione 'perfcurve'.

Dalla curva viene anche ricavato un altro parametro utile per la valutazione di un test diagnostico, ovvero l'AUC (Area Under the Curve), l'area individuata al di sotto della curva ROC. Una curva con AUC=1 indica una perfetta discriminazione dei soggetti malati da quelli sani. Comunque, valori di AUC vicini all'1 indicano buone prestazioni del test. La valutazione di questa grandezza è un indice globale delle prestazioni di un test diagnostico.

Ci sono diversi metodi utilizzabili per individuare il punto di threshold ottimale di una curva ROC. In questo caso è stato utilizzato lo 'Youden index', indice uguale al valore massimo della distanza verticale tra la diagonale, che va da (0,0) a (1,1), ed i punti (x,y) situati sulla curva ROC. (Figura 3.5).

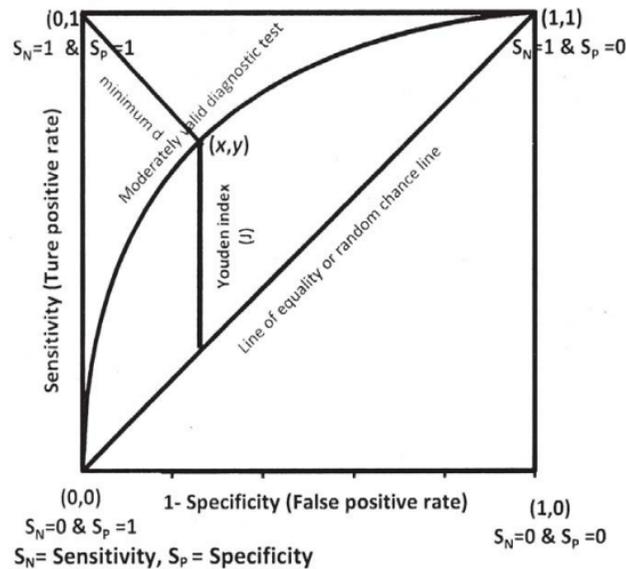


Figura 3.5. Curva ROC, indice di Youden [56]

La soglia per discriminare i fratturati dai non fratturati è stata dunque calcolata

come quella che massimizza la differenza tra il numero di falsi positivi e quello di falsi negativi.

# Capitolo 4

## Risultati e Discussione

In questo capitolo verranno presentati i risultati ottenuti nel lavoro di tesi. In particolare, nella prima parte verranno riportati i cambiamenti di aBMD negli anni, in seguito le variazioni di ARF ottenute con le simulazioni condotte e le curve ROC, al fine di valutare la capacità di discriminazione del modello dei fratturati dai non fratturati in termini di AUC, sensibilità e specificità.

Successivamente, ci sarà una sezione dedicata alla discussione dei risultati ottenuti. Infine, verranno brevemente presentate le limitazioni del modello e gli sviluppi futuri.

### 4.1 Caratteristiche dei modelli

I modelli generati sono costituiti da circa 750.000 elementi e 450 materiali. Una tipica distribuzione di strain ottenuta è riportata in Figura 4.1.

Come si può osservare, i punti in cui si individuano gli strain maggiori (rappresentati in blu in figura) sono in prossimità del collo, zona in cui avviene la frattura. Inoltre, gli strain aumentano con gli anni, e ciò è dovuto all'aumento della fragilità del femore.

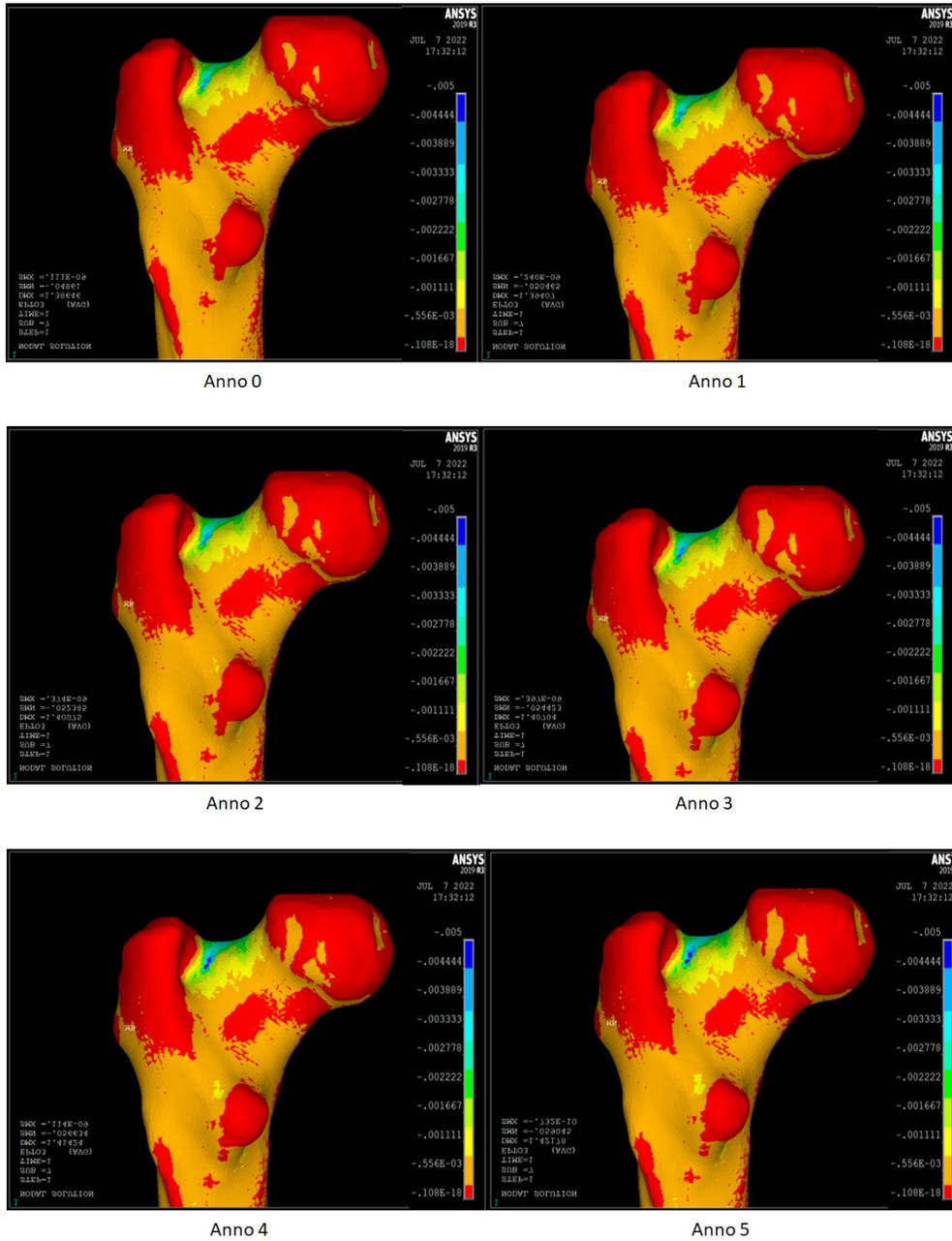


Figura 4.1. Variazione degli strain negli anni

## 4.2 Risultati

In questa sezione verranno riportati i cambiamenti relativi al valore di aBMD ed i risultati ottenuti dalle simulazioni, in termini di rischio di frattura ARF negli anni (Tabella 4.2).

Nella Tabella 4.1 sono riportate, a titolo esemplificativo, le variazioni di aBMD negli anni per i primi cinque pazienti.

Paziente	aBMD0	aBMD1	aBMD2	aBMD3	aBMD4	aBMD5
1	0.606	0.599	0.592	0.585	0.579	0.572
2	0.504	0.498	0.493	0.488	0.482	0.477
3	0.491	0.486	0.482	0.477	0.472	0.467
4	0.536	0.530	0.523	0.517	0.511	0.505
5	0.615	0.609	0.602	0.596	0.590	0.584

Tabella 4.1. Variazione dell'areal Bone Mineral Density per i primi cinque pazienti, nei cinque anni

Le curve rappresentate in Figura 4.2 confermano che la variazione dell'aBMD è lineare, con una diminuzione dell'1% ogni anno.

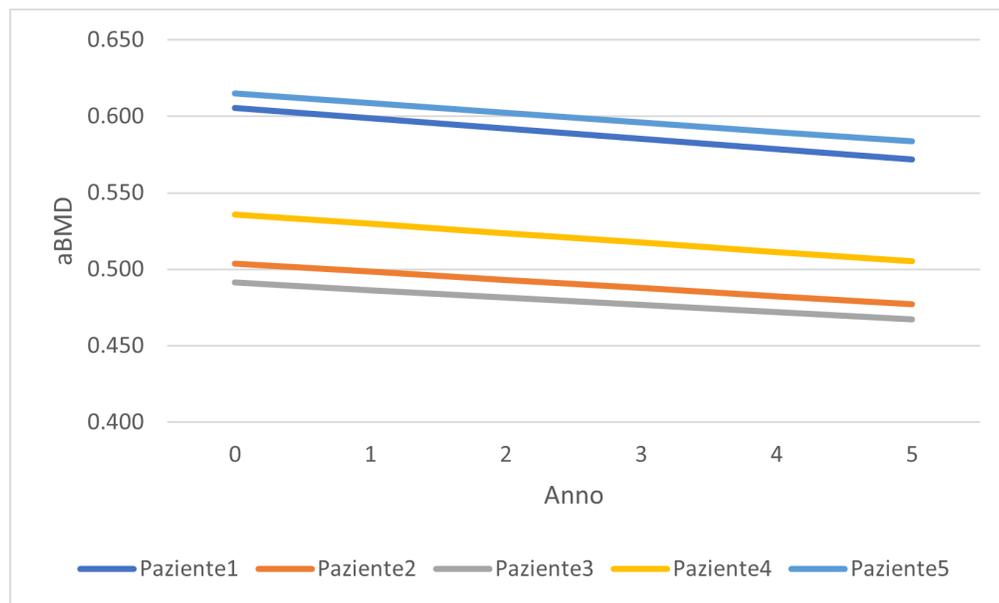


Figura 4.2. Andamento aBMD negli anni per cinque pazienti

Paziente	ARF0	ARF1	ARF2	ARF3	ARF4	ARF5
1	53.94	80.10	91.97	97.22	99.09	99.71
2	59.65	84.50	94.34	97.37	98.83	99.64
3	47.78	73.73	87.29	95.22	98.98	99.56
4	69.20	91.29	97.74	99.47	99.81	99.96
5	39.11	64.28	79.85	89.09	94.35	97.21
6	40.40	66.04	81.54	90.46	95.32	97.83
7	45.90	72.09	86.32	93.66	97.22	98.86
8	74.39	93.94	98.68	99.74	99.95	99.99
9	4.88	10.10	15.67	21.62	27.92	34.56
10	30.69	54.01	70.90	82.50	90.05	94.68
11	58.10	82.79	93.68	97.84	99.31	99.80
12	52.79	78.45	90.89	96.45	98.73	99.59
13	35.03	58.06	74.76	85.43	91.96	95.78
14	21.74	39.11	53.93	65.88	75.39	82.78
15	28.28	49.54	66.63	78.96	87.41	92.90
16	48.45	74.21	87.94	94.67	97.77	99.10
17	39.45	63.70	80.58	90.36	95.58	98.10
18	4.52	9.85	16.03	23.14	31.12	39.80
19	11.75	23.72	35.64	47.20	58.04	67.85
20	34.63	58.63	74.71	85.11	91.58	95.44
21	25.55	44.88	61.91	74.84	84.21	90.67
22	44.33	70.04	85.25	93.22	97.11	98.86
23	25.48	46.18	63.82	77.25	86.76	92.93
24	21.17	38.01	52.70	64.54	73.92	81.21
25	44.42	69.83	84.69	92.63	96.66	98.57
26	58.56	83.61	93.83	97.80	99.26	99.76
27	39.19	64.50	80.13	89.36	94.57	97.38
28	58.26	83.58	93.93	97.89	99.31	99.79
29	42.09	67.49	82.32	90.70	95.28	97.69
30	49.35	75.39	88.54	94.90	97.85	99.14
31	38.36	63.12	78.65	88.07	93.58	96.68
32	37.31	61.67	77.20	86.84	92.65	96.04
33	49.29	75.73	89.06	95.38	98.17	99.33
34	47.46	73.65	87.40	94.28	97.54	99.00

Tabella 4.2. Variazione ARF per ogni paziente, per ogni anno

### 4.2.1 Curve ROC

L'analisi dei risultati è stata condotta utilizzando lo stesso approccio usato da Bhattacharya e Viceconti nel 2018 [49], le cui limitazioni verranno discusse nel paragrafo 4.3. A tal fine, sono riportate le curve ROC a partire dal terzo anno, in cui è avvenuta la prima frattura tra i pazienti presi in esame. Ad ogni curva ROC è associato il corrispondente istogramma, che rappresenta in ascissa i valori di ARF, in ordinata in numero di pazienti che assumono il corrispondente valore di ARF. In ogni grafico è rappresentato in blu l'istogramma corrispondente ai pazienti non fratturati, mentre in arancione quello che si riferisce ai fratturati, rappresentato con una barra piena per migliorarne la visibilità. La linea rossa tratteggiata indica il valore di ARF di soglia ottenuto dall'analisi della curva ROC corrispondente, che massimizza la discriminazione tra fratturati e non fratturati.

Nella Figura 4.3 è rappresentata la curva corrispondente al terzo anno, in cui si hanno due soggetti fratturati. Il valore di threshold ottimale è pari a 97.22%. La curva riesce a individuare correttamente tutti i fratturati (True Positive) con un valore di sensibilità del 100% (Figura 4.4); la specificità invece risulta essere pari all'84%, mentre l'AUC è 0.84.

Nella Figura 4.5 si ha la curva per il quarto anno, in cui ci sono tre pazienti fratturati. Il valore di threshold ottimale è 98.83%. I valori di sensibilità, specificità e AUC risultano essere pari a quelli dell'anno precedente (Figura 4.6).

La Figura 4.7 rappresenta la curva ROC corrispondente al quinto anno. Il valore di threshold ottimale è pari a 99.56%, con una sensibilità pari al 100% e una specificità dell'83% (Figura 4.8). Il valore dell'AUC è pari a 0.88, risultando superiore rispetto a quello degli anni precedenti.

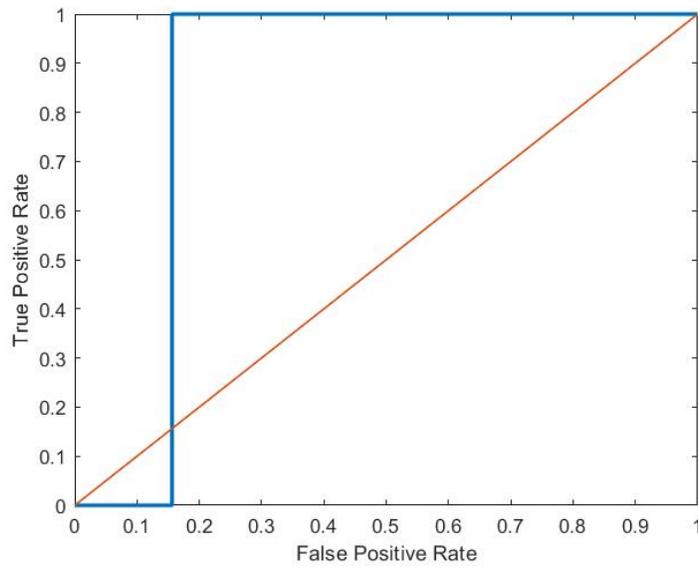


Figura 4.3. Curva ROC ottenuta con l'ARF3

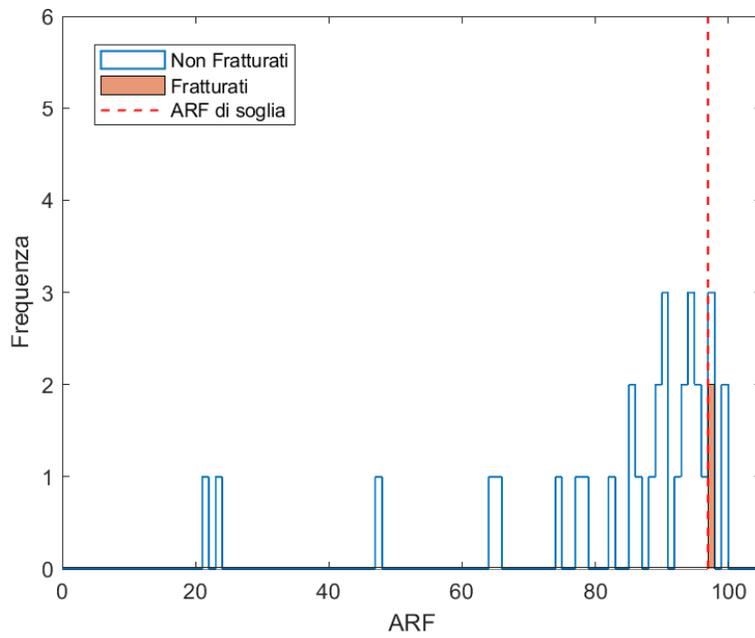


Figura 4.4. Istogramma relativo all'ARF3

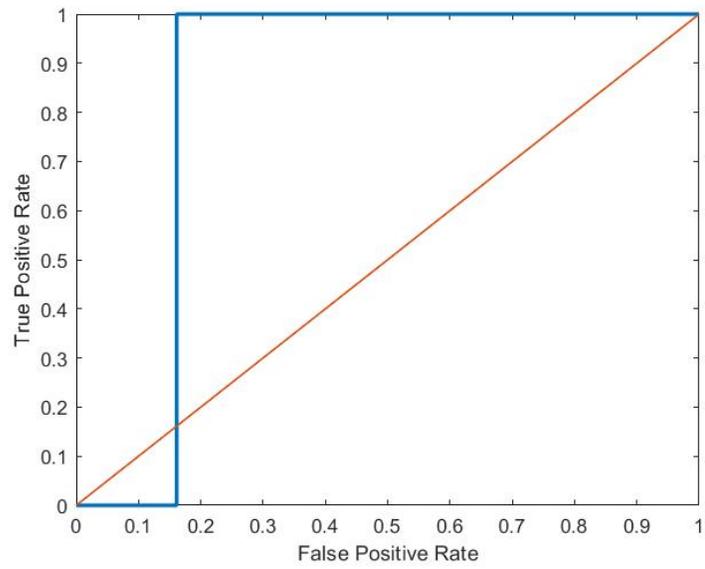


Figura 4.5. Curva ROC ottenuta con l'ARF4

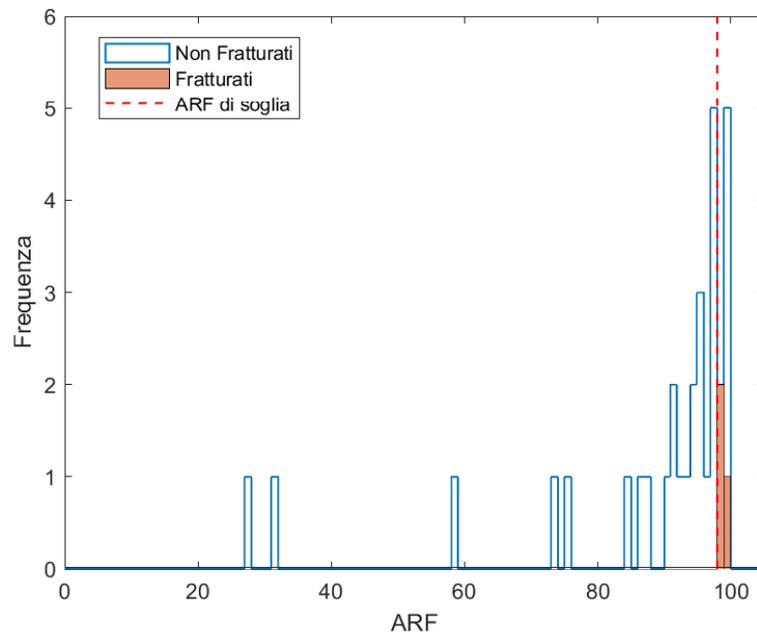


Figura 4.6. Istogramma relativo all'ARF4

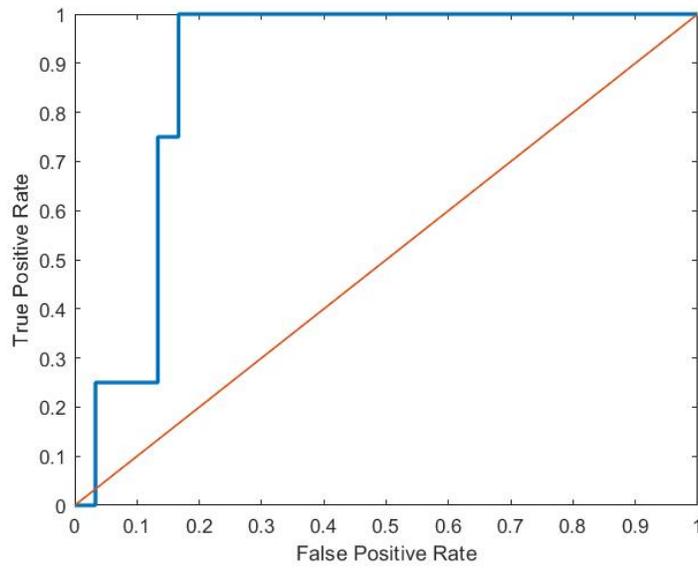


Figura 4.7. Curva ROC ottenuta con l'ARF5

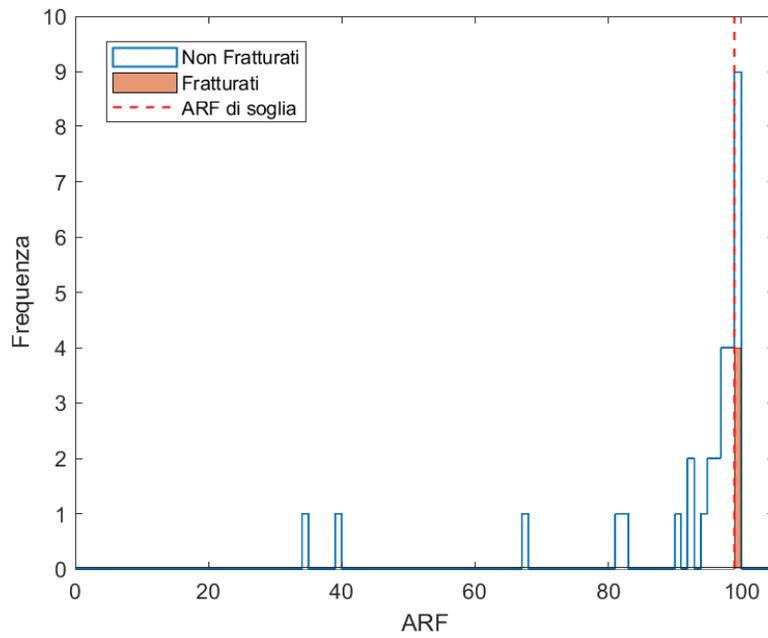


Figura 4.8. Istogramma relativo all'ARF5

Anno	ARFopt	Sensibilità	Specificità	AUC
3	97.22	1.00	0.84	0.84
4	98.83	1.00	0.84	0.84
5	99.56	1.00	0.83	0.88

Tabella 4.3. Valori Riassuntivi delle curve ROC ottenute per gli anni 3, 4 e 5

## 4.3 Discussione

In questo studio è stato implementato un modello di progressione dell'osteoporosi, integrato nel modello multiscala sviluppato da Bhattacharya et al. [49].

E' utile effettuare un confronto con la capacità di discriminazione del solo ARF0, senza l'inclusione del modello di progressione. La curva ROC corrispondente è riportata nella Figura 4.3, mentre il corrispondente istogramma è rappresentato in Figura 4.10. In Tabella 4.3 sono riportati i parametri della curva ROC.

Tale curva è caratterizzata da un valore di AUC pari a 0.88, sensibilità pari al 75% e specificità dell'87%. Questi risultati sono paragonabili a quelli ottenuti per

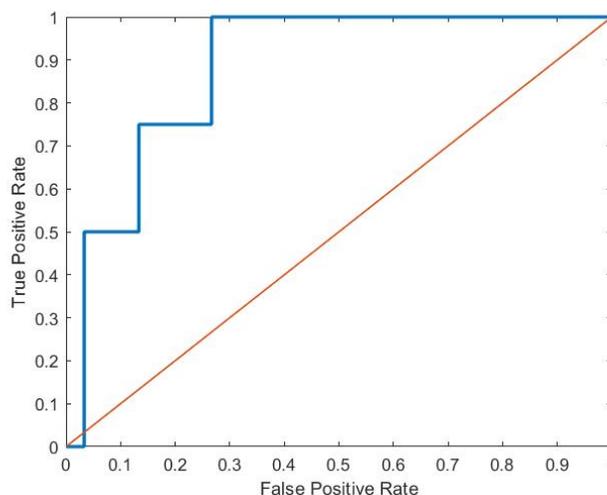


Figura 4.9. Curva ROC ottenuta con l'ARF0

Anno	ARFopt	Sensibilità	Specificità	AUC
0	53.94	0.75	0.87	0.88

Tabella 4.4. Valori ricavati dalla curva ROC ottenuta per l'anno 0

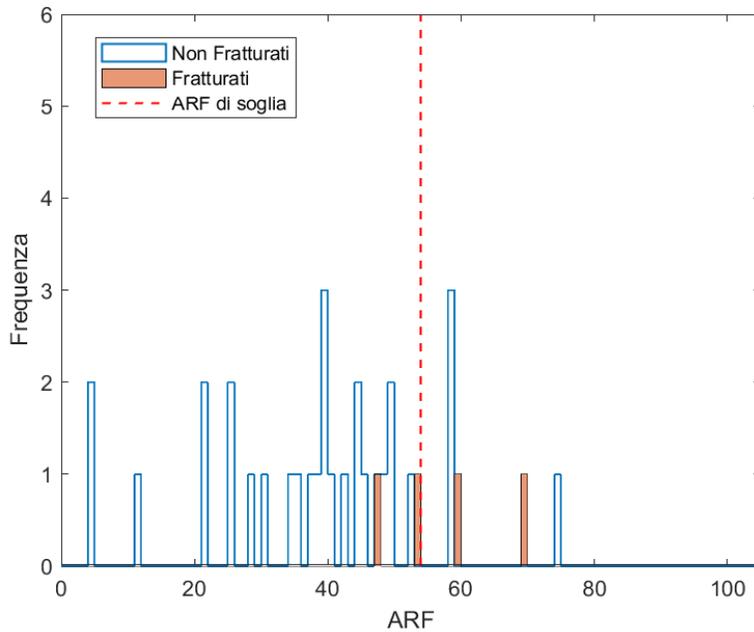


Figura 4.10. Istogramma relativo all'ARF0

ARF5 con l'applicazione del modello di progressione (vedi Tabella 4.3), in cui l'AUC assume il medesimo valore, la sensibilità è maggiore, pari al 100% e la specificità leggermente inferiore, pari all'83%. Dunque, si osserva che la capacità di discriminazione è simile, e che il modello così implementato non ha una capacità superiore rispetto all'ARF0 di discriminare i fratturati dai non fratturati, a causa di alcune limitazioni discusse di seguito.

La principale limitazione è che i pazienti sono solo trentaquattro, di cui solo quattro fratturati. Da un lato, il fatto che il numero dei pazienti fratturati sia basso è più rappresentativo della reale incidenza di fratture nella popolazione (8% [29]) rispetto alla coorte di Sheffield, in cui il 50% dei pazienti reclutati aveva subito una frattura. D'altro lato, numeri così bassi non permettono di ottenere una sufficiente potenza statistica. Infatti, dalle curve ROC ottenute è possibile notare come il valore di sensibilità risulti pari ad uno per tutti gli anni.

Qasim et al. hanno condotto uno studio di potenza sulla coorte di Sheffield al fine

di ricavare il numero di pazienti ed il rapporto tra positivi e negativi che permettesse di ottenere la potenza statistica necessaria. E' stato ricavato che, considerando una frequenza di evento negativo del 50%, la frequenza campionaria minima per avere un'AUC statisticamente significativa (con potenza dell'80%) era di circa 90 casi; quindi, la coorte di Sheffield aveva appena la frequenza campionaria necessaria per ottenere una curva ROC che fornisse una sufficiente potenza statistica. Pertanto, l'approccio statistico utilizzato da Bhattacharya, risultando adeguato in presenza di una frequenza di evento negativo del 50%, non può essere utilizzato per il presente studio.

Uno dei possibili sviluppi futuri del lavoro è la valutazione della dimensione della frequenza campionaria, valutando la possibilità di aumentare la numerosità dei pazienti e facendo in modo di arrivare ad avere una incidenza di frattura realistica. In alternativa, in assenza della numerosità richiesta verranno valutati metodi statistici alternativi per l'analisi dei risultati.

Un'altra importante limitazione è il fatto che il rischio di frattura venga sovrastimato, e raggiunga valori superiori al 99% in numerosi pazienti (Tabella 4.2) al quinto anno. Come già osservato in un lavoro precedente [57], il fatto che il corpo sia modellato come un pendolo rigido con la cerniera posta in corrispondenza dei piedi determina che le cadute risultino caratterizzate da una forza d'impatto mediamente maggiore rispetto a quella reale. Inoltre, è stato osservato che nella realtà la caduta può essere attenuata dal paziente, ad esempio con l'uso delle braccia, da elementi presenti sul pavimento, oppure avere una forza di impatto inferiore generato da una caduta che avviene da altezza inferiore (ad esempio da una sedia). Di conseguenza, uno sviluppo futuro prevede l'inclusione di questi fattori nel modello attraverso una calibrazione dei parametri che permetta di simulare la reale incidenza delle fratture.

Per quanto riguarda il modello di progressione dell'osteoporosi, per l'aggiornamento dell'aBMD negli anni è stata utilizzata una legge semplice e lineare. In questo studio è stata considerata una diminuzione dell'1%, che risulta essere il limite superiore dell'intervallo di variazione dell'aBMD riportato in letteratura. Da letteratura, si ricava che il range della perdita annua di aBMD risulta essere compreso tra -0.41% [58] e -1.05% [54]. Uno sviluppo futuro è quello di condurre una review sistematica

della letteratura, per avere una stima più accurata del tasso di perdita di aBMD. Inoltre, in questo modello non è stata considerata la variabilità individuale, ma è stata assunta la medesima variazione per tutti i pazienti. Queste assunzioni sono state adottate in prima approssimazione per la definizione della metodologia, ma successivamente il modello sarà ulteriormente sviluppato.

Un'altra limitazione è che l'invecchiamento è stato implementato solo in termini di variazione dell'aBMD, non considerando il fatto che l'aumento dell'età potrebbe causare un numero maggiore di cadute e che la gravità delle cadute potrebbe aumentare.

Infine, quello considerato è un modello fenomenologico basato su dati clinici, che non tiene conto dei processi di rimodellamento osseo; in futuro verrà dunque implementato un modello meccanicistico per predire le variazioni di aBMD basandosi su tali processi.

# Capitolo 5

## Conclusioni

Questo lavoro di tesi contribuisce allo sviluppo di una metodologia in silico, che può essere utilizzata sia come strumento clinico per la predizione del rischio di frattura, sia come strumento per la valutazione dell'efficacia di trattamenti farmacologici. In questa tesi è stato validato un modello di progressione dell'osteoporosi rispetto a dati clinici prospettici, per valutare la capacità dell' ARF5, stimato a cinque anni dall'esecuzione della CT, di predire le fratture reali. Tale modello costituisce un ulteriore sviluppo del modello proposto da Battacharya [49] che era stato validato per il solo parametro ARF0.

La validazione su una coorte prospettica ha evidenziato una discriminazione tra fratturati e non fratturati migliore rispetto a quella trovata per la coorte retrospettiva. Tuttavia, l'ARF5 e l'ARF0, sui trentaquattro soggetti considerati, hanno delle prestazioni confrontabili.

In conclusione, una prima implementazione e validazione del modello di progressione è stata effettuata; tuttavia, il modello verrà ulteriormente sviluppato sulla base di questo lavoro.



# Bibliografia

- [1] Emma Hernlund, A Svedbom, M Ivergård, J Compston, Cyrus Cooper, J Stenmark, Eugene V McCloskey, BKJA Jönsson, and John A Kanis. Osteoporosis in the european union: medical management, epidemiology and economic burden. *Archives of osteoporosis*, 8(1):1–115, 2013.
- [2] Olof Johnell and JA Kanis. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporosis international*, 17(12):1726–1733, 2006.
- [3] Cynthia L Leibson, Anna NA Tosteson, Sherine E Gabriel, Jeanine E Ransom, and L Joseph Melton III. Mortality, disability, and nursing home use for persons with and without hip fracture: a population-based study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(10):1644–1650, 2002.
- [4] Uri A Liberman, Stuart R Weiss, Johann Bröll, Helmut W Minne, Hui Quan, Norman H Bell, Jose Rodriguez-Portales, Robert W Downs Jr, Jan Dequeker, Murray Favus, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 333(22):1437–1444, 1995.
- [5] Kenneth W Lyles, Cathleen S Colón-Emeric, Jay S Magaziner, Jonathan D Adachi, Carl F Pieper, Carlos Mautalen, Lars Hyldstrup, Chris Recknor, Lars Nordsletten, Kathy A Moore, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *New England Journal of Medicine*, 357(18):1799–1809, 2007.
- [6] Masahiko Bessho, Isao Ohnishi, Takuya Matsumoto, Satoru Ohashi, Juntaro Matsuyama, Kenji Tobita, Masako Kaneko, and Kozo Nakamura. Prediction of proximal femur strength using a ct-based nonlinear finite element method:

- differences in predicted fracture load and site with changing load and boundary conditions. *Bone*, 45(2):226–231, 2009.
- [7] Lorenzo Grassi, Sami P Väänänen, Matti Ristinmaa, Jukka S Jurvelin, and Hanna Isaksson. How accurately can subject-specific finite element models predict strains and strength of human femora? investigation using full-field measurements. *Journal of Biomechanics*, 49(5):802–806, 2016.
- [8] Kyle K Nishiyama, Seth Gilchrist, Pierre Guy, Peter Cripton, and Steven K Boyd. Proximal femur bone strength estimated by a computationally fast finite element analysis in a sideways fall configuration. *Journal of biomechanics*, 46(7):1231–1236, 2013.
- [9] Enrico Schileo, Luca Balistreri, Lorenzo Grassi, Luca Cristofolini, and Fulvia Taddei. To what extent can linear finite element models of human femora predict failure under stance and fall loading configurations? *Journal of biomechanics*, 47(14):3531–3538, 2014.
- [10] Marco Viceconti, Luca Emili, Payman Afshari, Eulalie Courcelles, Cristina Cur-reli, Nele Famaey, Liesbet Geris, Marc Horner, Maria Cristina Jori, Alexander Kulesza, et al. Possible contexts of use for in silico trials methodologies: a consensus-based review. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 25(10):3977–3982, 2021.
- [11] Enrico Schileo, Fulvia Taddei, Andrea Malandrino, Luca Cristofolini, and Marco Viceconti. Subject-specific finite element models can accurately predict strain levels in long bones. *Journal of biomechanics*, 40(13):2982–2989, 2007.
- [12] Elise F Morgan, Harun H Bayraktar, and Tony M Keaveny. Trabecular bone modulus–density relationships depend on anatomic site. *Journal of biomechanics*, 36(7):897–904, 2003.
- [13] Wikimedia Commons. File:transverse section of bone.png — wikimedia commons, the free media repository, 2022. [Online; accessed 23-June-2022].
- [14] SN Khan, RM Warkhedkar, and AK Shyam. Human bone strength evaluation through different mechanical tests. *International Journal of Current Engineering and Technology*, 2:539–543, 2014.
- [15] WA Peck. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*, 94(6):646–650, 1993.

- [16] M Neale Weitzmann, Roberto Pacifici, et al. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *The Journal of clinical investigation*, 116(5):1186–1194, 2006.
- [17] Julie Robitaille, Paula W Yoon, Cynthia A Moore, Tiebin Liu, Margarita Irizarry-Delacruz, Anne C Looker, and Muin J Khoury. Prevalence, family history, and prevention of reported osteoporosis in us women. *American journal of preventive medicine*, 35(1):47–54, 2008.
- [18] Alexandra Halvarsson, Erika Franzén, and Agneta Ståhle. Balance training with multi-task exercises improves fall-related self-efficacy, gait, balance performance and physical function in older adults with osteoporosis: a randomized controlled trial. *Clinical rehabilitation*, 29(4):365–375, 2015.
- [19] Antonio Cano, Peter Chedraui, Dimitrios G Goulis, Patrice Lopes, Gita Mishra, Alfred Mueck, Levent M Senturk, Tommaso Simoncini, John C Stevenson, Petra Stute, et al. Calcium in the prevention of postmenopausal osteoporosis: Emas clinical guide. *Maturitas*, 107:7–12, 2018.
- [20] Peter Tothill and David W Pye. Errors due to non-uniform distribution of fat in dual x-ray absorptiometry of the lumbar spine. *The British journal of radiology*, 65(777):807–813, 1992.
- [21] Ole L Svendsen, Christian Hassager, Vera Skødt, and Claus Christiansen. Impact of soft tissue on in vivo accuracy of bone mineral measurements in the spine, hip, and forearm: a human cadaver study. *Journal of bone and mineral research*, 10(6):868–873, 1995.
- [22] Carlina V Albanese, Evelyn Diessel, and Harry K Genant. Clinical applications of body composition measurements using dxa. *Journal of Clinical Densitometry*, 6(2):75–85, 2003.
- [23] A El Maghraoui and C Roux. Dxa scanning in clinical practice. *QJM: An International Journal of Medicine*, 101(8):605–617, 2008.
- [24] World Health Organization et al. *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group [meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992]*. World Health Organization, 1994.
- [25] Ignac Fogelman and Glen M Blake. Different approaches to bone densitometry. *Journal of Nuclear Medicine*, 41(12):2015–2025, 2000.

- [26] Praneeta R Konduri, Henk A Marquering, Ed E Van Bavel, Alfons Hoekstra, Charles BLM Majoie, Insist Investigators, et al. In-silico trials for treatment of acute ischemic stroke. *Frontiers in Neurology*, 11:1062, 2020.
- [27] Kerrie M Sanders, Geoffrey C Nicholson, Jennifer J Watts, Julie A Pasco, Margaret J Henry, Mark A Kotowicz, and Ego Seeman. Half the burden of fragility fractures in the community occur in women without osteoporosis. when is fracture prevention cost-effective? *Bone*, 38(5):694–700, 2006.
- [28] Elisabeth Sornay-Rendu, Françoise Munoz, Patrick Garnero, François Duboeuf, and Pierre D Delmas. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the ofely study. *Journal of bone and mineral research*, 20(10):1813–1819, 2005.
- [29] John A Kanis, Eugene V McCloskey, Helena Johansson, Anders Oden, L Joseph Melton III, and Nikolai Khaltsev. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*, 42(3):467–475, 2008.
- [30] Glen M Blake and Ignac Fogelman. Interpretation of bone densitometry studies. In *Seminars in nuclear medicine*, volume 27, pages 248–260. Elsevier, 1997.
- [31] Oliver Bock and Dieter Felsenberg. Bisphosphonates in the management of postmenopausal osteoporosis—optimizing efficacy in clinical practice. *Clinical interventions in Aging*, 3(2):279, 2008.
- [32] Steven R Cummings, Dennis M Black, Desmond E Thompson, William B Applegate, Elizabeth Barrett-Connor, Thomas A Musliner, Lisa Palermo, Ronald Prineas, Susan M Rubin, Jean C Scott, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the fracture intervention trial. *Jama*, 280(24):2077–2082, 1998.
- [33] Henry G Bone, David Hosking, Jean-Pierre Devogelaer, Joseph R Tucci, Ronald D Emkey, Richard P Tonino, Jose Adolfo Rodriguez-Portales, Robert W Downs, Jayanti Gupta, Arthur C Santora, et al. Ten years’ experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *New England Journal of Medicine*, 350(12):1189–1199, 2004.
- [34] Carmen A Brauer, Marcelo Coca-Perrillon, David M Cutler, and Allison B Rosen. Incidence and mortality of hip fractures in the united states. *Jama*, 302(14):1573–1579, 2009.

- [35] SCE Schuit, M Van der Klift, AEAM Weel, CEDH De Laet, H Burger, E Seeman, A Hofman, AG Uitterlinden, JPTM Van Leeuwen, and HAP Pols. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the rotterdam study. *Bone*, 34(1):195–202, 2004.
- [36] Kumpal Madrasi, Fang Li, Myong-Jin Kim, Snehal Samant, Stephen Voss, Theresa Kehoe, E Dennis Bashaw, Hae Young Ahn, Yaning Wang, Jeffy Florian, et al. Regulatory perspectives in pharmacometric models of osteoporosis. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 58(5):572–585, 2018.
- [37] Marco Viceconti, Adriano Henney, and Edwin Morley-Fletcher. In silico clinical trials: how computer simulation will transform the biomedical industry. *International Journal of Clinical Trials*, 3(2):37–46, 2016.
- [38] MA Paggiosi, CC Glueer, C Roux, DM Reid, D Felsenberg, R Barkmann, and R Eastell. International variation in proximal femur bone mineral density. *Osteoporosis international*, 22(2):721–729, 2011.
- [39] R Recker, J Lappe, K Davies, and R Heaney. Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 15(10):1965–1973, 2000.
- [40] Wikipedia. Metodo degli elementi finiti — wikipedia, l’enciclopedia libera, 2022. [Online; in data 9-giugno-2022].
- [41] WAM Brekelmans, HW Poort, and TJJH Slooff. A new method to analyse the mechanical behaviour of skeletal parts. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 43(5):301–317, 1972.
- [42] R Huiskes and Edmund YS Chao. A survey of finite element analysis in orthopedic biomechanics: the first decade. *Journal of biomechanics*, 16(6):385–409, 1983.
- [43] Enrico Schileo, Fulvia Taddei, Luca Cristofolini, and Marco Viceconti. Subject-specific finite element models implementing a maximum principal strain criterion are able to estimate failure risk and fracture location on human femurs tested in vitro. *Journal of biomechanics*, 41(2):356–367, 2008.
- [44] Fulvia Taddei, Luca Cristofolini, Saulo Martelli, HS Gill, and Marco Viceconti. Subject-specific finite element models of long bones: an in vitro evaluation of the overall accuracy. *Journal of biomechanics*, 39(13):2457–2467, 2006.

- [45] Lorenzo Grassi, Enrico Schileo, Fulvia Taddei, Lorenzo Zani, Mateusz Juszczak, Luca Cristofolini, and Marco Viceconti. Accuracy of finite element predictions in sideways load configurations for the proximal human femur. *Journal of biomechanics*, 45(2):394–399, 2012.
- [46] Steven R Cummings, Michael C Nevitt, Warren S Browner, Katie Stone, Kathleen M Fox, Kristine E Ensrud, Jane Cauley, Dennis Black, and Thomas M Vogt. Risk factors for hip fracture in white women. *New England journal of medicine*, 332(12):767–773, 1995.
- [47] Aline G Costa, Allison Wyman, Ethel S Siris, Nelson B Watts, Stuart Silverman, Kenneth G Saag, Christian Roux, Maurizio Rossini, Johannes Pfeilschifter, Jeri W Nieves, et al. When, where and how osteoporosis-associated fractures occur: an analysis from the global longitudinal study of osteoporosis in women (glow). *PloS one*, 8(12):e83306, 2013.
- [48] Susan L Greenspan, Elizabeth R Myers, Lauri A Maitland, Neil M Resnick, and Wilson C Hayes. Fall severity and bone mineral density as risk factors for hip fracture in ambulatory elderly. *Jama*, 271(2):128–133, 1994.
- [49] Pinaki Bhattacharya, Zainab Altai, Muhammad Qasim, and Marco Viceconti. A multiscale model to predict current absolute risk of femoral fracture in a postmenopausal population. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 18(2):301–318, 2019.
- [50] Mary L Bouxsein, Pawel Szulc, Fracoise Munoz, Erica Thrall, Elizabeth Sornay-Rendu, and Pierre D Delmas. Contribution of trochanteric soft tissues to fall force estimates, the factor of risk, and prediction of hip fracture risk. *Journal of bone and mineral research*, 22(6):825–831, 2007.
- [51] E Siris and PD Delmas. Assessment of 10-year absolute fracture risk: a new paradigm with worldwide application, 2008.
- [52] Muhammad Qasim, Giovanna Farinella, Ju Zhang, Xinshan Li, Lang Yang, Richard Eastell, and Marco Viceconti. Patient-specific finite element estimated femur strength as a predictor of the risk of hip fracture: the effect of methodological determinants. *Osteoporosis International*, 27(9):2815–2822, 2016.
- [53] Fulvia Taddei, Alberto Pancanti, and Marco Viceconti. An improved method for the automatic mapping of computed tomography numbers onto finite

- element models. *Medical engineering & physics*, 26(1):61–69, 2004.
- [54] Asghar Rezaei and Dan Dragomir-Daescu. Femoral strength changes faster with age than bmd in both women and men: a biomechanical study. *Journal of bone and mineral research*, 30(12):2200–2206, 2015.
- [55] Zainab Altai, Muhammad Qasim, Xinshan Li, and Marco Viceconti. The effect of boundary and loading conditions on patient classification using finite element predicted risk of fracture. *Clinical Biomechanics*, 68:137–143, 2019.
- [56] Rajeev Kumar and Abhaya Indrayan. Receiver operating characteristic (roc) curve for medical researchers. *Indian pediatrics*, 48(4):277–287, 2011.
- [57]
- [58] S Kaptoge, A Welch, A McTaggart, A Mulligan, N Dalzell, NE Day, S Bingham, K-T Khaw, and J Reeve. Effects of dietary nutrients and food groups on bone loss from the proximal femur in men and women in the 7th and 8th decades of age. *Osteoporosis international*, 14(5):418–428, 2003.
- [59] Robert J Fontana, Paul B Watkins, Herbert L Bonkovsky, Naga Chalasani, Timothy Davern, Jose Serrano, and James Rochon. Drug-induced liver injury network (dilin) prospective study. *Drug safety*, 32(1):55–68, 2009.
- [60] HEINZ W WAHNER, WILLIAM L DUNN, MANUEL L BROWN, RICHARD L MORIN, and B LAWRENCE RIGGS. Comparison of dual-energy x-ray absorptiometry and dual photon absorptiometry for bone mineral measurements of the lumbar spine. In *Mayo Clinic Proceedings*, volume 63, pages 1075–1084. Elsevier, 1988.
- [61] Kazuhiro Imai. Analysis of vertebral bone strength, fracture pattern, and fracture location: a validation study using a computed tomography-based nonlinear finite element analysis. *Aging and disease*, 6(3):180, 2015.
- [62] Kazuhiro Imai. Computed tomography-based finite element analysis to assess fracture risk and osteoporosis treatment. *World journal of experimental medicine*, 5(3):182, 2015.
- [63] Dianna D Cody, Gary J Gross, Fu J Hou, Horace J Spencer, Steven A Goldstein, and David P Fyhrie. Femoral strength is better predicted by finite element models than qct and dxa. *Journal of biomechanics*, 32(10):1013–1020, 1999.
- [64] JH Keyak, SA Rossi, KA Jones, CM Les, and HB Skinner. Prediction of fracture location in the proximal femur using finite element models. *Medical engineering*

- E physics*, 23(9):657–664, 2001.
- [65] Takuya Matsumoto, Isao Ohnishi, Masahiko Bessho, Kazuhiro Imai, Satoru Ohashi, and Kozo Nakamura. Prediction of vertebral strength under loading conditions occurring in activities of daily living using a computed tomography-based nonlinear finite element method. *Spine*, 34(14):1464–1469, 2009.