UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

"VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DELL'INTERVENTO CHIRURGICO DI OSTEOTOMIA TIBIALE VALGIZZANTE NELLA CORREZIONE DELLA DEFORMITÀ DA GINOCCHIO VARO E NELLA PROGRESSIONE DELLA PATOLOGIA ARTROSICA DA DATI DI IMAGING BIOMEDICO"

Relatore: Prof. Pavan Piero

Laureando/a: Basso Lia

Correlatore: Ing. Taddei Fulvia, PhD

ANNO ACCADEMICO 2024 – 2025

Data di laurea 17/03/2025

INDICE

ABSTRACT 2
INTRODUZIONE 4
1.BACKGROUND 5
1.1 CONFORMAZIONE DEGLI ARTI INFERIORI 5
1.1.1 PIANO FRONTALE 5
1.1.2 PIANO SAGITTALE 11
1.2 DEFORMITÀ: VARISMO E VALGISMO 12
1.3 PATOLOGIA: OSTEOARTROSI MONOCOMPARTIMENALE 15
1.4 TRATTAMENTO: CHIRURGICO O CONSERVATIVO 17
1.5 INTERVENTO: OSTEOTOMIA TIBIALE VALGIZZANTE 19
2. MATERIALI 21
2.1 DATI DELLO STUDIO CLINICO 21
2.2.1 RX 23
2.2.2 MRI 25
3. METODI 28
3.1 SOFTWARE HTO-RPLUS 28
3.1.1 MISURE DI DEFORMITÀ ANATOMICA 29
3.1.2 DEBUGGING 39
3.2 SOFTWARE 3D SLICER PER SEGMENTAZIONE 41
3.3. SOFTWARE ALBA PER ELABORAZIONE 44
4. RISULTATI 47
4.1 CENNI DI ANALISI STATISTICA 47
4.2 RISULTATI ANALISI DI DEFORMITÀ 48
4.3 RISULTATI T2 MAPPING 52
5. CONCLUSIONI 56
BIBLIOGRAFIA 58

ABSTRACT

L'osteotomia tibiale valgizzante (High Tibial Osteotomy HTO) è un intervento chirurgico correttivo che sta guadagnando nuova importanza nel trattamento dell'osteoartrosi monocompartimentale del ginocchio rispetto a soluzioni protesiche. Tuttavia, il grado di correzione ottimale è ancora dibattuto, così come il possibile effetto di tale tecnica chirurgica sulla riduzione della progressione della patologia artrosica.

Dal rinnovato interesse per questo intervento, è stato finanziato dal Ministero della Salute un progetto di ricerca, che ha coinvolto tre unità operative dell'IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna, tra cui il laboratorio di Bioingegneria Computazionale.

Questa tesi si pone l'obiettivo di descrivere le metodologie sviluppate, il lavoro svolto e i risultati ottenuti durante l'esperienza di tirocinio formativo, svoltasi presso questo laboratorio, nell'ambito di questo progetto di ricerca, sotto la supervisione dell'Ing. Fulvia Taddei.

L'ipotesi di partenza della ricerca è che una chirurgia accuratamente pianificata di HTO induca cambiamenti misurabili nella meccanica interna del ginocchio, che possono portare a miglioramenti clinici significativi a livello dell'articolazione. Per verificare tale ipotesi il progetto si è articolato in obiettivi distinti: quantificare attraverso imaging biomedicale e utilizzando modelli muscoloscheletrici personalizzati i cambiamenti biomeccanici indotti nell'articolazione del ginocchio dei pazienti operati, quantificare le modifiche accorse alla composizione e alla struttura dei tessuti articolari in relazione alla progressione della patologia artrosica, infine sviluppare e validare un nuovo software di pianificazione chirurgica dell'intervento.

Il mio lavoro di tesi è stato focalizzato dapprima sull'estrazione di misure da radiografie per la quantificazione delle deformità agli arti inferiori dei pazienti dello studio alla baseline e al follow up, utilizzando il software sviluppato per la pianificazione dell'intervento. In seguito, si sono analizzate le differenze tra il gruppo chirurgico e il gruppo conservativo ed è stata valutata la reale correzione ottenuta chirurgicamente con la pianificazione originale. È stato così possibile dimostrare che nel gruppo dei pazienti sottoposti a chirurgia, l'angolo di varismo nel follow up è, in media, non distinguibile da zero (goal della pianificazione) e che l'angolo di correzione corrisponde a quanto pianificato, confermando quindi la validità dell'approccio di pianificazione.

Successivamente, il mio lavoro si è esteso all'analisi quantitativa della cartilagine articolare mediante immagini MRI mappate in T2. Questo ha comportato un lavoro di segmentazione delle immagini e successiva quantificazione di valor medio e relativa statistica descrittiva del

segnale T2 nelle regioni mediali e laterali del ginocchio. Il confronto dei risultati ha evidenziato come nei pazienti trattati con terapia conservativa vi sia un peggioramento, nella cartilagine tibiale, del compartimento mediale rispetto al laterale. Nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico, invece, tale peggioramento non si registra, supportando quindi l'ipotesi che l'intervento di HTO induca effettivamente un rallentamento della progressione della patologia artrosica già riscontrabile ad un anno di follow up.

I valori misurati di deformità degli arti inferiori e di segnale T2 saranno utilizzati, nel prossimo futuro, per analizzare la relazione tra deformità, qualità della cartilagine e carichi articolari, come predetti dai modelli muscoloscheletrici.

INTRODUZIONE

L'osteoartrosi del compartimento mediale del ginocchio (MCOA) è una condizione comune nei pazienti fisicamente attivi dopo i 30 anni, con incidenza in costante aumento. Sebbene l'artroplastica monocompartimentale del ginocchio rappresenti la scelta principale per i pazienti più anziani, il trattamento nei soggetti più giovani pone diverse sfide, principalmente a causa della necessità di revisioni protesiche a lungo termine. In questo contesto, l'osteotomia tibiale valgizzante (HTO) si presenta come l'opzione ideale per i pazienti più giovani affetti da MCOA, poiché permette di ridurre il carico sulla porzione degenerata del ginocchio, alleviare il dolore e rallentare la progressione della malattia, riallineando l'arto e preservando le strutture ossee.

Negli ultimi anni, l'HTO ha ripreso popolarità, ma rimane un intervento poco eseguito, perché sono necessarie ulteriori evidenze scientifiche che dimostrino risultati clinici uniformemente positivi. Infatti, non è ancora stata stabilita una chiara correlazione tra il grado di correzione dell'allineamento dell'arto e il successo clinico dell'HTO. Inoltre, sono poco studiati gli effetti in vivo di quest'intervento sulla biomeccanica del ginocchio, così come le modificazioni della cartilagine articolare e dell'osso subcondrale, in risposta alla nuova configurazione biomeccanica. Al fine di una migliore conoscenza dei meccanismi biomeccanici e clinici legati all'HTO, si è intrapreso il progetto di ricerca, cui appartiene la seguente tesi.

La trattazione si articola nei seguenti capitoli:

Nel capitolo 1 è fornito un background di introduzione, in cui è presente un approfondimento sulla quantificazione della deformità scheletrica agli arti inferiori, seguito da un inquadramento della patologia e dei relativi trattamenti.

Nel capitolo 2 è introdotto lo studio clinico per arrivare alla descrizione più approfondita delle due tecniche diagnostiche, le cui immagini costituiscono i materiali del mio lavoro.

Nel capitolo 3 sono presentati i metodi della ricerca, suddivisi nei tre software utilizzati per l'analisi quantitativa.

Il Capitolo 4 è dedicato all'esposizione dei risultati di analisi statistica dei dati raccolti.

Seguono le conclusioni per evidenziare quanto emerso dal lavoro di tesi.

1.BACKGROUND

1.1 CONFORMAZIONE DEGLI ARTI INFERIORI

1.1.1 PIANO FRONTALE

Schematizziamo gli arti inferiori sul piano frontale secondo i riferimenti del libro *"Principles of deformity correction"* [1], adottato come primo riferimento di letteratura.

Gli assi anatomici di femore (fig. 1) e di tibia (fig. 2) sono definiti dalla linea mediana diafisaria delle ossa lunghe.

Gli assi meccanici di femore (fig. 3) e tibia (fig. 4) sono definiti dalle rette che congiungono i centri articolari prossimale e distale; per il femore la retta congiunge il centro della testa femorale al centro del ginocchio; per la tibia, il centro del ginocchio al centro della caviglia.

L'asse meccanico della gamba rappresenta la linea di trasmissione del peso corporeo (*Weight Bearing Line* WBL) e congiunge il centro della testa femorale al centro della caviglia.

fig. 1

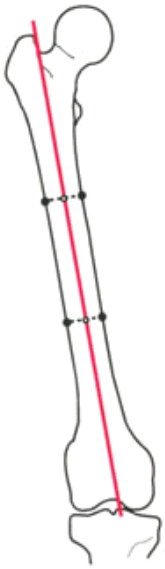
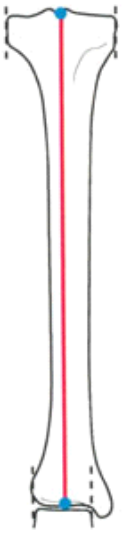
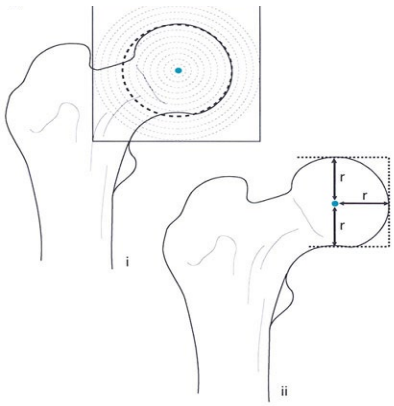


fig. 2

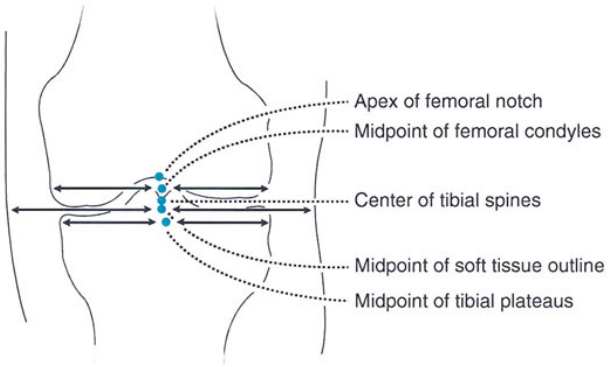
fig. 3

fig. 4

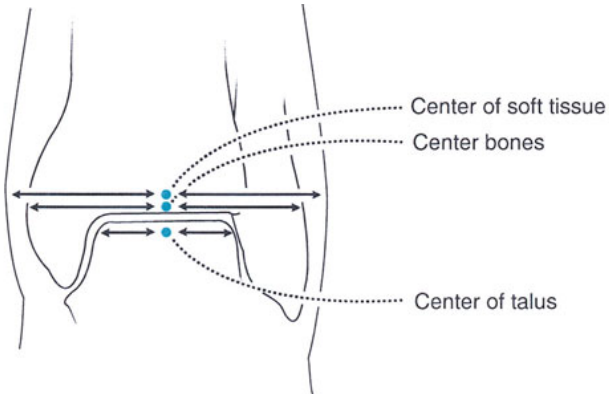




Il centro articolare prossimale del femore è il centro dell'anca, definito come centro della circonferenza che segue il profilo circolare della testa femorale.



Il centro articolare distale del femore, coincidente con quello prossimale della tibia, è il centro del ginocchio, definito ai fini del progetto come il punto medio dei punti che identificano le spine tibiali.



Il centro articolare distale della tibia è il centro della caviglia, definito ai fini del progetto come centro dell'astragalo.

Fisiologicamente, gli assi anatomici di femore e tibia non sono paralleli, ma formano un angolo laterale di circa 174° (fig. 5). Questa configurazione è determinata dell'obliquità del femore, descritta dal *Gray* [2] come segue: "*femour incline gradually downward and inward to approach its fellow toward its lower part, for the pourpose of bringing the knee-joint near the line of gravity of the body*".

In seguito, l'angolo compreso tra gli assi anatomici di femore e tibia farà riferimento al minore compreso tra i due assi, in questo caso al supplementare di 174°, e sarà definito *Anatomical Tibiofemoral Angle* (**aTFA**).

Idealmente, l'asse meccanico femorale è inclinato internamente di circa 7° rispetto all'asse anatomico femorale (fig. 6), mentre l'asse meccanico tibiale risulta parallelo, anche se non perfettamente coincidente, all'asse anatomico tibiale (fig. 7).

Sommando le informazioni, consegue che gli assi meccanici di femore e tibia presentano un'inclinazione di pochi gradi (fig. 8), come riportato in tabella (tab. 1). Tale angolo è definito *Mechanical Tibiofemoral Angle* (**mTFA**).

Si può affermare che una forte mancanza di collinearità tra i tre centri articolari sia un primo indicatore di mal allineamento.

fig. 5

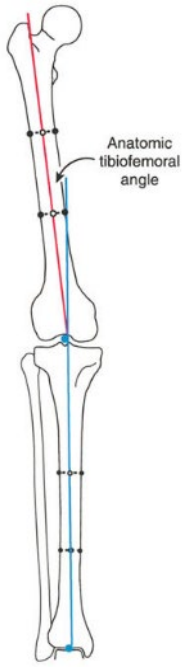


fig. 6

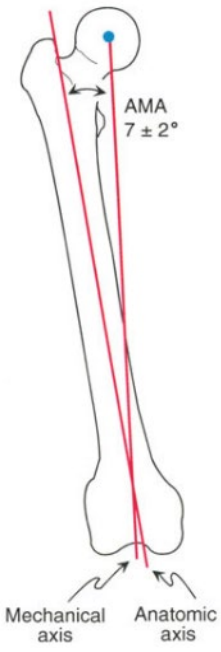


fig. 7

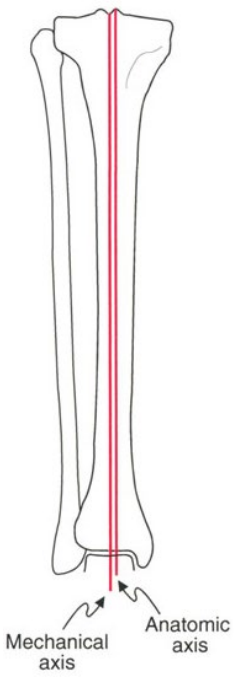
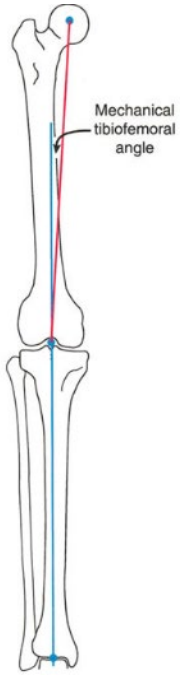
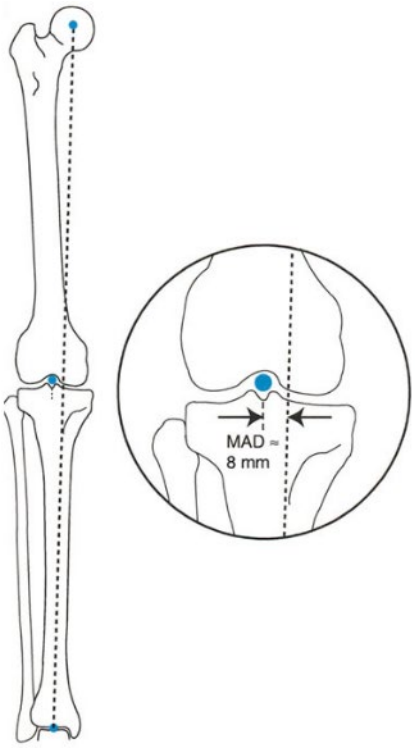


fig. 8



Bhave et al., unpublished results	1.3 ± 1.3°
Chao et al., 1994	1.2 ± 2.2°
Cook et al., 1994	1 ± 2.8°
Hsu et al., 1990	1.2 ± 2.2°
Moreland et al., 1987	1.3 ± 2°

tab. 1



Bhave et al., unpublished results	4.1 ± 4 mm
Paley et al., 1994	9.7 ± 6.8 mm

tab. 2

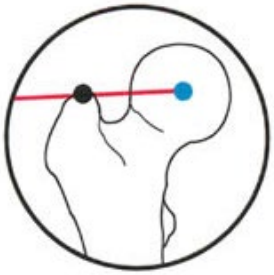
Sulla base delle considerazioni precedenti, consegue che l'asse meccanico della gamba (WBL) non attraversa perfettamente il centro dell'articolazione del ginocchio, ma si discosta medialmente di alcuni millimetri.

Questa distanza è definita *Mechanical Axis Deviation* (**MAD**) ed è stata oggetto degli studi, i cui risultati sono riportati in tab. 2.

Si può affermare che un ulteriore scostamento in laterale o in mediale dell'asse meccanico della gamba dal centro del ginocchio sia un altro indicatore di mal allineamento.

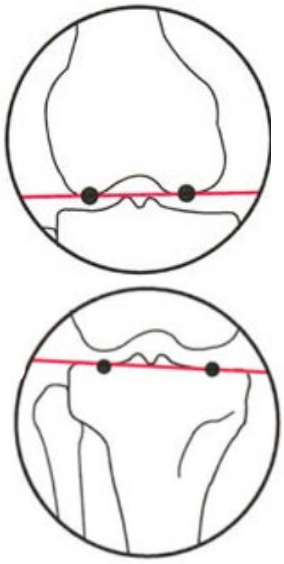
Stabiliti gli assi, definiamo le linee di orientamento delle articolazioni degli arti inferiori (*Joint Orientation Line*). Queste rette servono a definire una serie di angoli di interesse per il nostro studio (*Joint Orientation Angle*), che nomineremo con i seguenti acronimi:

- Prima lettera minuscola "a" o "m" si riferisce all'asse di riferimento che può essere rispettivamente l'asse anatomico o l'asse meccanico;
- Seconda lettera "L" o "M" indica rispettivamente laterale o mediale;
- Terza lettera "P" o "D" indica rispettivamente prossimale o distale;
- Quarta lettera "F" o "T" indica rispettivamente femorale o tibiale;
- L'ultima "A" indica semplicemente angolo.



La linea di orientamento dell'anca (*Hip Joint Orientation Line*) è la retta che congiunge il centro della testa femorale al punto più prossimale del grande trocantere; il *Gray* [2] descrive il grande trocantere come "*Prominent processes of bone directed a little outward and backward"* e aggiunge *"in the adult is about three-quarters of an inch lower than the head*".

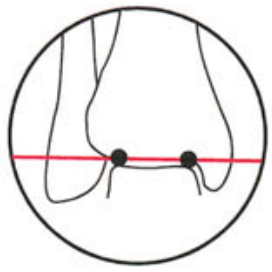
Hip Joint Orientation Line e asse meccanico femorale definiscono l'angolo mLPFA; diversi studi ne analizzano l'ampiezza, che converge ai 90° con una variabilità di ±5°, dovuta alle differenze anatomiche del collo femorale per età e sesso.



Per l'articolazione del ginocchio definiamo la linea di orientamento del femore distale (*Distal Femoral Orient*), come tangente ai punti di minimo delle convessità anatomiche rappresentate dai condili femorali, e la linea di orientamento della tibia prossimale (*Proximal Tibial Orient*), come tangente ai punti di minimo delle concavità anatomiche rappresentate dai piatti tibiali.
Idealmente le rette dovrebbero essere parallele, ma talvolta presentano un'inclinazione relativa definita dall'angolo KJLCA (*Knee Joint Line Convergence Angle*), che può presentare apertura laterale o mediale in un range fisiologico di 0-2°.

Definiamo aLDFA/mLDFA come l'angolo tra *Distal Femoral Orient* e l'asse femorale rispettivamente anatomico/meccanico. Il valore anatomico di riferimento è 81±2°, per ottenere il valore meccanico si aggiunge un angolo poco minore a 7° e si arriva a 87,5±2,5°.

Definiamo aMPTA/mMPTA come l'angolo tra *Proximal Tibial Orient* e asse tibiale rispettivamente anatomico/meccanico. In virtù del parallelismo tra i due assi, il valore anatomico e meccanico coincidono al valore di riferimento di 87±2,5°.

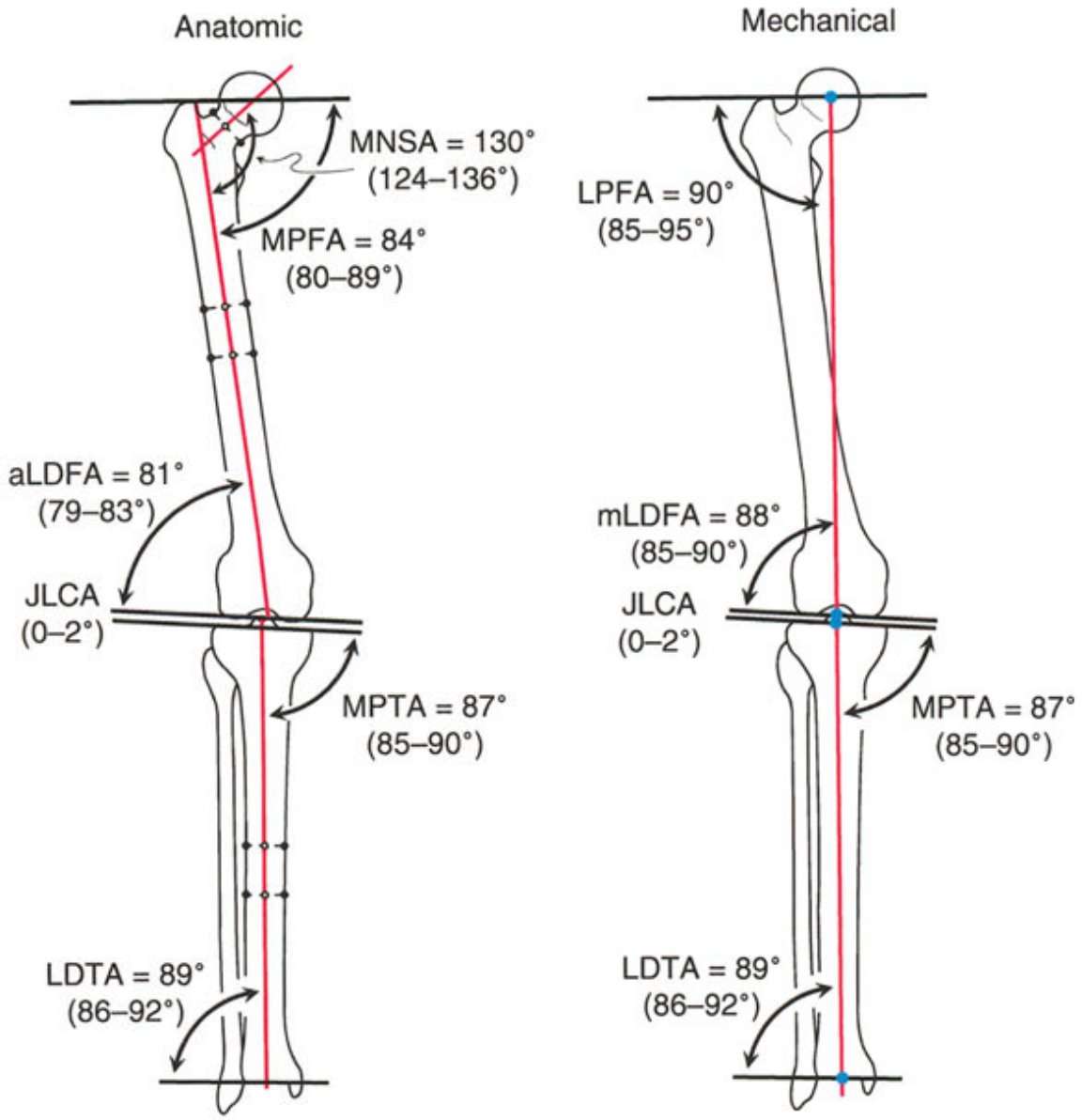


Analogamente definiamo due linee di orientamento anche per l'articolazione della caviglia: l'orientamento distale della tibia (*Distal Tibial Orient*), come la tangente al plafond tibiale, e l'orientamento prossimale della caviglia (*Proximal Ankle Orient*), come la tangente al profilo prossimale dell'astragalo.

Idealmente le due rette dovrebbero essere parallele, ma talvolta presentano un'inclinazione definita dall'angolo AJLCA (*Ankle Joint Line Convergence Angle*).

Infine, definiamo aLDTA/mLDTA come l'angolo tra *Distal Tibial Orientation* e asse tibiale rispettivamente anatomico/meccanico, con valore di riferimento pari a 89±3°.

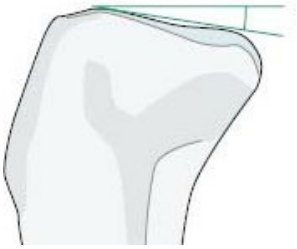
Tutti gli angoli sono illustrati nell'immagine seguente e si riferiscono agli studi su popolazioni sane che riporta il *Paley* [1].



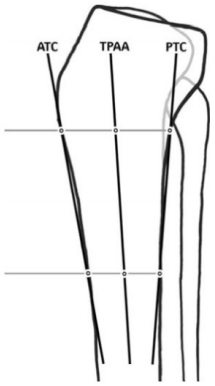
L'allineamento si basa sulla collinearità dei centri articolari di anca, ginocchio e caviglia; l'orientamento si basa sulla posizione delle superfici articolari relativamente agli assi. Scostamenti anomali dai valori di riferimento per assi e angoli indicano rispettivamente mal allineamento e mal orientamento che analizzeremo al paragrafo 1.2 DEFORMITÀ: VARISMO E VALGISMO.

1.1.2 PIANO SAGITTALE

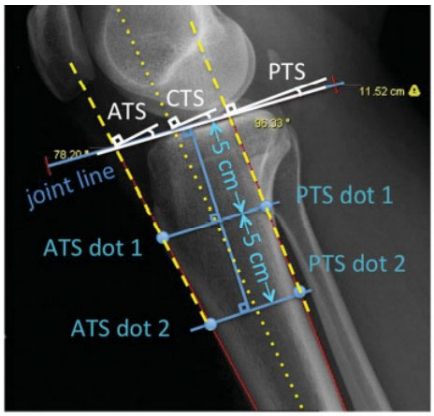
Dopo un'analisi sul piano frontale, si procede con alcune definizioni sul piano sagittale. Per questo facciamo riferimento alle considerazioni dei paper [3, 4], più mirate al nostro studio rispetto a quelle del *Paley*.



In primis definiamo *Knee Joint Line* come la retta che connette gli apici anteriori e posteri del piatto tibiale mediale, fisiologicamente inclinata di circa 10° in direzione caudale rispetto alla linea orizzontale.



Definiamo poi *Anterior Tibial Cortex* (ATC) e *Posterior Tibial Cortex* (PTC) come le rette che seguono il profilo anteriore e posteriore della corticale della tibia e l'asse *Tibial Proximal Anatomical Axis* (TPAA**)** come la retta a metà tra queste.



Sulla base degli assi precedenti, definiamo *Anterior Tibial Slope* (ATS) e *Posterior Tibial Slope* (PTS) come gli angoli compresi tra la Knee Joint Line e il prolungamento delle rette ATC e PTC, cui viene sottratto un angolo di 90°.
Il *Central Tibial Slope* (CTS) si può ottenere come media dei due oppure come angolo tra TPAA e *Knee joint line*.

Questi parametri hanno una grande influenza sulla cinematica del ginocchio e la loro modifica può comportare un'alterazione desiderata o meno del range di movimento in estensione/flessione.
Considerazioni sul piano sagittale devono essere fatte in caso di carenze funzionali ai legamenti crociati anteriore o posteriore; infatti, l'inclinazione del piatto tibiale è il parametro da modificare in sede chirurgica in combinazione all'intervento di osteotomia per trattare un'eventuale instabilità del ginocchio. [5]

1.2 DEFORMITÀ: VARISMO E VALGISMO

L'eziologia della deformità in varismo e valgismo può essere di natura congenita o acquisita.
La forma congenita è associata ad anomalie del processo di crescita, come la chiusura prematura della cartilagine di accrescimento tibiale, o a patologie metaboliche dell'osso, quali rachitismo e altre condizioni rare. La forma acquisita deriva da eventi traumatici, tra cui fratture mal guarite o meniscectomie, ovvero rimozioni parziali o totali di un menisco lesionato.
Per la quantificazione del grado di varismo, innanzitutto stipuliamo la convenzione di segno e poniamo l'angolo tra gli assi di femore e tibia pari a 0° quando l'asse tibiale si posiziona in prolungamento all'asse femorale. Le rotazioni dell'asse tibiale verso l'interno sono associate a convenzione negativa, mentre le rotazioni verso l'esterno sono associate a convenzione positiva.
Secondo queste convenzioni, il valore di riferimento per l'angolo aTFA risulta circa +6°, mentre per l'angolo mTFA risulta circa -1°.

Il **varismo** agli arti inferiori è indicato da un valore di aTFA significativamente inferiore a +6°, fino a riportare valori negativi, e un valore di mTFA ulteriormente negativo. Conseguentemente, si osserva una MAD elevata in modulo, che rappresenta un ulteriore scostamento in mediale dell'asse meccanico della gamba rispetto al centro del ginocchio, con valori che diventano significativi a 15 mm (fig. 9).
In particolare, un valore di mLDFA superiore a 90° è indicatore di varismo per deformità ossea al femore distale (fig. 10) ed è possibile calcolare il contributo della componente femorale al varismo totale come differenza tra il valore registrato e il valore fisiologico.
Il contributo della deformità articolare al varismo totale è rappresentato da JLCA in apertura laterale, significativo se maggiore di 2°, con conseguente restringimento del compartimento mediale (fig. 11). Spesso questa configurazione articolare è associata a lassità del legamento collaterale laterale e a danneggiamento della cartilagine mediale.
Inoltre, un valore di mMPTA inferiore a 85° è indicatore di varismo per deformità ossea alla tibia prossimale (fig. 10), in questo caso il contributo della componente tibiale al varismo totale si può calcolare come la differenza tra il valore fisiologico e il valore registrato.
Consegue che l'angolo di varismo mTFA corrisponde alla somma algebrica dei tre contributi.
Dalle immagini che seguono, si può notare come il morfotipo varo sia tipicamente accompagnato da un aumento della distanza intercondilare (ICD).
Inoltre, si possono registrare anche deformità al femore prossimale, a livello dell'articolazione dell'anca, o deformità alla tibia distale, a livello dell'articolazione della caviglia, descritte

rispettivamente da valori anomali degli angoli mLPFA e mLDTA, che non influiscono nel MAD e non sono particolarmente d'interesse per il nostro studio.

fig. 9

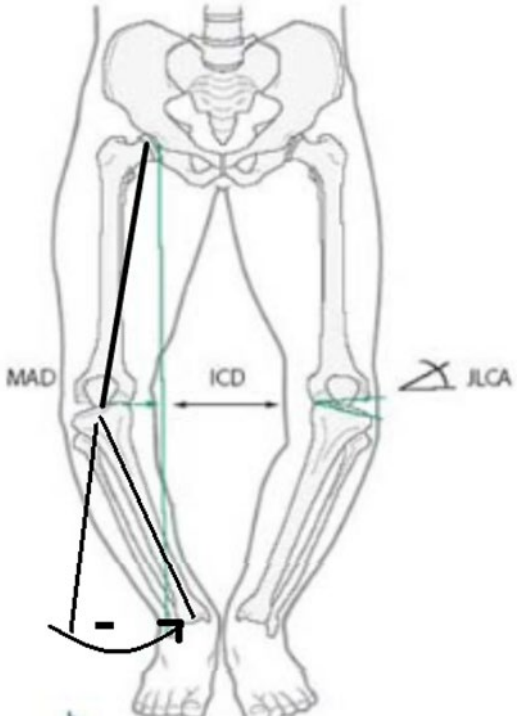


fig. 10

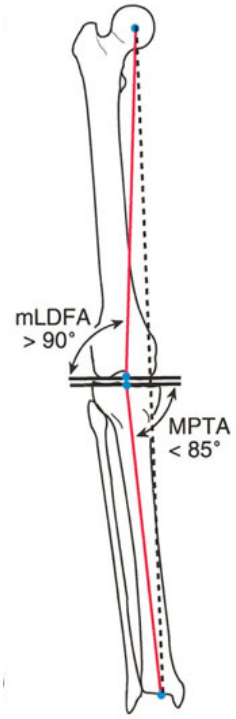
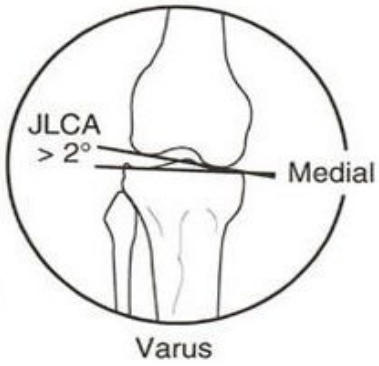


fig. 11



Il **valgismo** presenta caratteristiche diametralmente opposte: aTFA significativamente superiore a +6° e mTFA che riporta valori positivi. Conseguentemente, una MAD scostata in laterale rispetto il centro del ginocchio, i cui valori iniziano ad essere significativi a 10mm (fig. 12).

In questo caso, un valore di mLDFA inferiore a 85° è indicatore di valgismo per deformità al femore distale e un valore di mMPTA superiore a 95° è indicatore di valgismo per deformità alla tibia prossimale (fig. 13). Il contributo di deformità articolare è rappresentato dal JLCA in apertura mediale, con conseguente restringimento del compartimento laterale. (fig. 14).

Si può notare come il morfotipo valgo sia tipicamente accompagnato da un aumento della distanza intermallelolare (IMD).

fig. 12

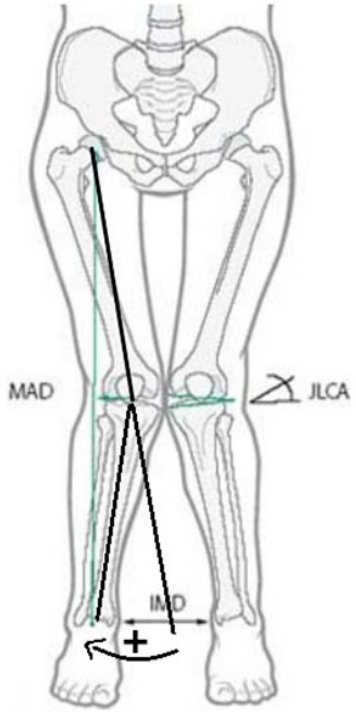


fig. 13

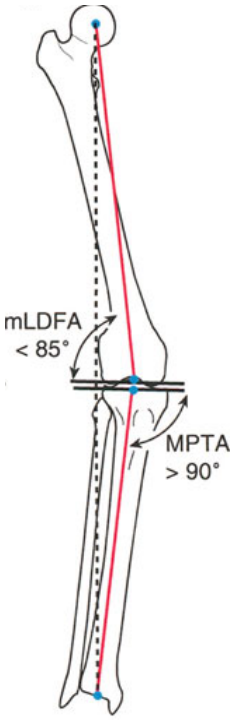
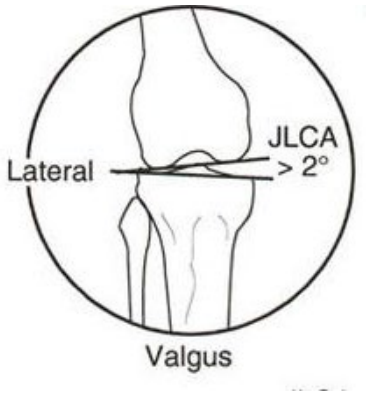


fig. 14



1.3 PATOLOGIA: OSTEOARTROSI MONOCOMPARTIMENALE

Un'analisi statica è utile per quantificare la deformità scheletrica degli arti inferiori, ma un'analisi dinamica del cammino (Gait Analysis) risulta clinicamente più rilevante. Secondo uno studio di Gait Analisys su soggetti sani, il *Paley* riporta che, in assenza di mal allineamento, le forze di carico si distribuiscono fino al 70% sul compartimento mediale dell'articolazione del ginocchio, con il restante carico sul compartimento laterale. Altri studi [6] riducono la percentuale al 60%, ma congiuntamente si conviene che il compartimento mediale è fisiologicamente più gravato rispetto al laterale.

Ne consegue che la grandezza del MAD rappresenta un parametro di considerazione statica che riflette un'alterazione nella distribuzione dei carichi nell'articolazione del ginocchio. Quando è presente una deformità in varismo agli arti inferiori, questa distribuzione è sbilanciata, con ulteriore sollecitazione del compartimento mediale e scarico del laterale; viceversa, il valgismo determina l'effetto opposto.

Si può affermare che varismo e valgismo alterino la normale trasmissione di forze attraverso il ginocchio, costituendo importanti fattori di rischio per lo sviluppo di artropatie.

In questi casi l'origine dell'artropatia è meccanica e non infiammatoria, perciò si parla di osteoartrosi e non di artrite, in particolare di gonartrosi quando riguarda l'articolazione del ginocchio. L'osteoartrosi è una malattia cronica degenerativa, che si aggrava all'aumentare dell'indice di massa corporea; provoca dolore, rigidità dei movimenti e una graduale perdita di funzionalità, che nei casi più gravi può portare all'invalidità.

Dunque, si può affermare che una biomeccanica sfavorevole costituisce un importante fattore di predisposizione allo sviluppo dell'osteoartrosi; tuttavia, la relazione tra mal allineamento e osteoartrosi rimane ancora oggetto di studio e vi sono altre variabili, non biomeccaniche, che possono contribuire al rischio di sviluppare la patologia.

Nei pazienti caratterizzati da mal allineamento agli arti inferiori che presentano sintomi di osteoartrosi monocompartimentale, si ritiene che un costante sovraccarico delle strutture articolari interne porti all'usura progressiva di queste.

Se il mal allineamento è di tipo varo, il compartimento mediale dell'articolazione subisce maggiori stress meccanici. Nel caso del nostro studio, è stato dimostrato preliminarmente come i soggetti arruolati, caratterizzati da varismo agli arti inferiori, presentino momenti adduttori al ginocchio significativamente più alti rispetto ai soggetti sani e come l'angolo di varismo mTFA sia il parametro che maggiormente influenzi quest'alterazione. [7]

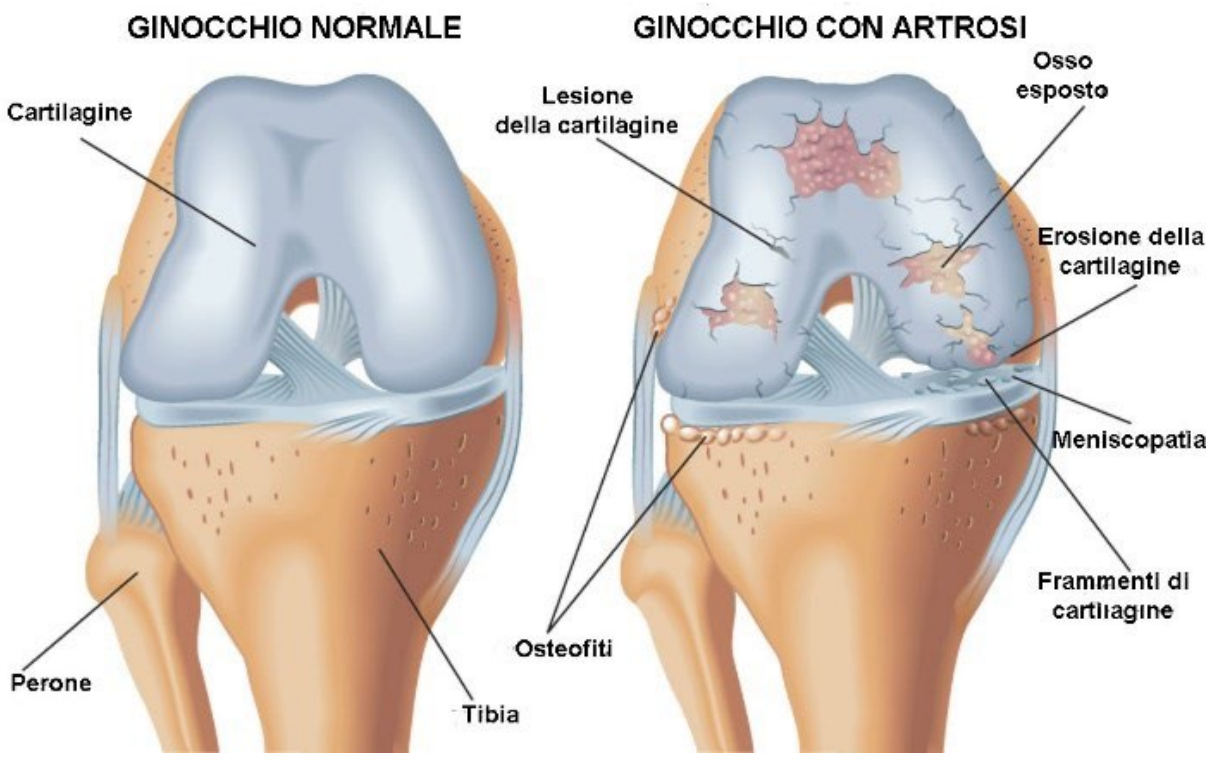
Il processo di usura dell'articolazione si manifesta attraverso la degenerazione della cartilagine articolare, per via di uno stress meccanico anomalo, che si traduce in variazioni della

composizione a livello biochimico. I primi eventi coinvolgono la degradazione della matrice cartilaginea e comprendono la perdita di proteoglicani, la variazione del contenuto di acqua libera e le alterazioni molecolari del collagene, che si traducono in una maggiore disorganizzazione delle sue fibre. Successivamente la cartilagine subisce modifiche morfologiche macroscopiche: si assottiglia per logoramento oppure si rigonfia a causa del trattenimento di molecole d'acqua.

Questo processo di rimodellamento biologico attiva una cascata di risposte infiammatorie, che determinano alterazioni dell'osso subcondrale e la formazione di osteofiti.

Il complessivo deterioramento della cartilagine e del tessuto osseo sottostante è attribuibile ad uno squilibrio tra i meccanismi di riparazione e i processi degenerativi dell'articolazione.

Inoltre, una struttura articolare già compromessa risulta meno capace di sostenere gli stress meccanici imposti da un mal allineamento, contribuendo alla progressione dell'osteoartrosi e confermandone la natura degenerativa.



1.4 TRATTAMENTO: CHIRURGICO O CONSERVATIVO

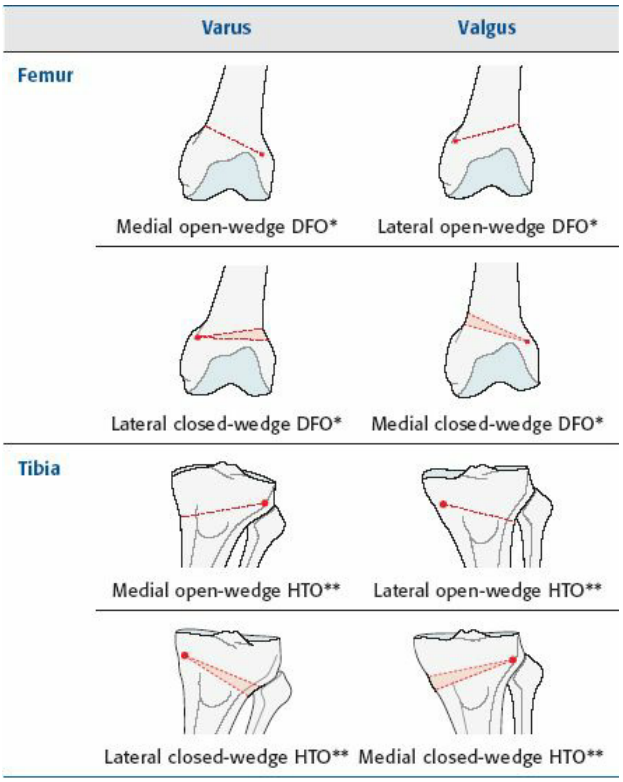
Vi sono due macrocategorie di terapie attuabili per trattare l'osteoartrosi: conservative e chirurgiche. Il primo approccio consiste nell'intraprendere un percorso con il paziente che consenta di ridurre al minimo i fattori che genererebbero una progressione più veloce; tale strategia si attua riducendo il peso corporeo, introducendo delle sedute di fisioterapia ed eventualmente degli ausili ortesici. Nel caso in cui i trattamenti non restituiscano risultati apprezzabili, si procede con la chirurgia rigenerativa che consiste nell'inserimento di materiali di riempimento sintetici o autologhi per colmare le fessurazioni.

Alternativamente vi sono le chirurgie che prevedono la sostituzione dell'articolazione totale o parziale; nel primo caso si parla di artroplastica totale (total knee arthroplasty TKA), nel secondo di artroplastica monocompartimentale (unicondylar knee arthroplasty UKA).

Le operazioni di sostituzione dell'articolazione non sono esenti da fallimento ed infezioni; inoltre, necessitano di revisione protesica dopo circa 15 anni, perciò sono adottate principalmente per soggetti anziani, nei casi in cui le superfici articolari siano gravemente compromesse e l'osteoartrosi sia in fase avanzata.

In caso di osteoartrosi monocompartimentale, una soluzione chirurgica alternativa all'UKA, ma non protesica, è l'osteotomia. Poiché l'artrosi nel compartimento mediale in molti casi è già presente, l'obiettivo di questa chirurgia è preservare l'articolazione del ginocchio nel tempo, ritardando quanto possibile la necessità di una protesi, perciò è una soluzione che si applica a soggetti giovani, attivi e con alta aspettativa di vita.

L'obiettivo dell'intervento di osteotomia è trasferire il carico meccanico dall'area più degenerata dell'articolazione all'area più sana, correggendo la deformità scheletrica dov'è presente; perciò, è una soluzione che si applica a soggetti in cui l'osteoartrosi è associata a mal allineamento.



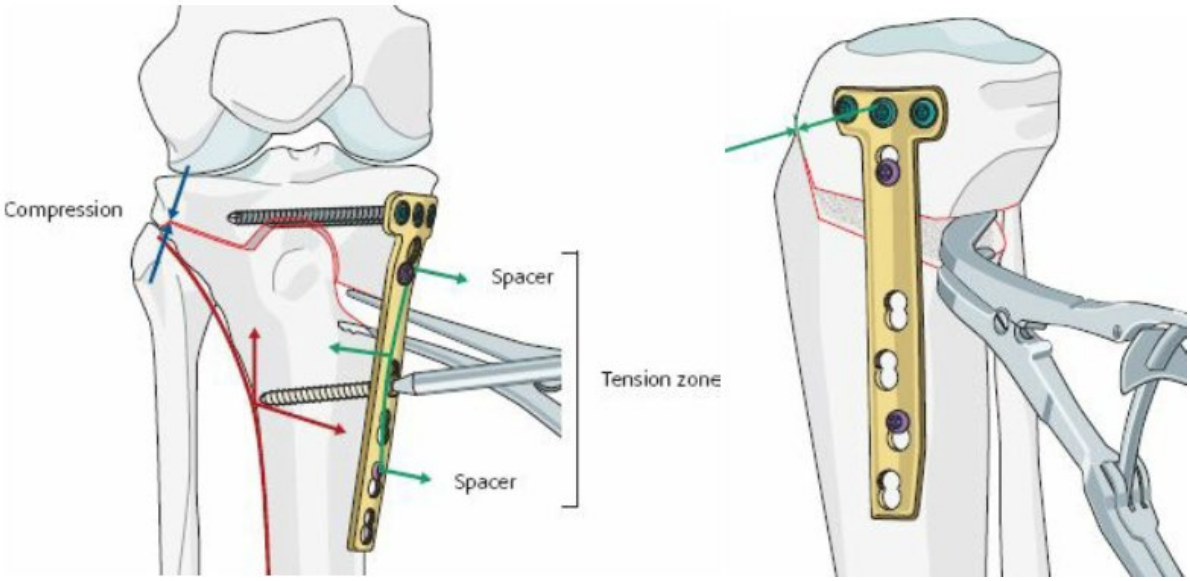
Per tale intento si può agire con diverse tecniche chirurgiche: l'osteotomia può essere eseguita in sottrazione (closed-wedge), ovvero con resezione di un cuneo osseo, oppure in addizione (open-wedge), ovvero con apertura dell'osso.

Inoltre, a seconda della tecnica chirurgica, si può procede con un taglio in mediale o in laterale, eseguito nell'osso e nella zona dell'osso in cui è presente la deformità.

Nel caso di ginocchio varo, le zone candidate all'intervento sono il femore distale o la tibia prossimale, a seconda di quale osso contribuisce maggiormente alla deformità in varismo.

1.5 INTERVENTO: OSTEOTOMIA TIBIALE VALGIZZANTE

Per correggere un ginocchio varo, in cui il maggior contributo al varismo è dato da deformità di tibia, le soluzioni sono osteotomia in sottrazione con taglio laterale (closed-wedge) o in addizione con taglio mediale (open-wedge), entrambe nella metafisi prossimale della tibia, dove l'osso ha migliori capacità di guarigione. Sono praticate entrambe, ma viene preferita l'osteotomia open-wedge perché evita il rischio di lesioni al nervo peroneo, ma soprattutto permette un aggiustamento dell'apertura in corso d'opera e una migliore gestione dell'inclinazione del piatto tibiale. Inoltre, l'applicazione di fissatori a placca appositamente progettati consente aperture fino a 13 mm senza la necessità di innesto osseo nell'apertura.[8]
L'osteotomia del nostro studio è una open-wedge con fissatori a placca, come illustrato nelle immagini seguenti.



Il razionale dell'intervento chirurgico consiste nel trasferire il carico dal compartimento mediale artrosico al compartimento laterale più sano, di cui va valutato accuratamente lo stato prima di intraprendere un'osteotomia.
L'entità dello spostamento in laterale dell'asse meccanico della gamba rappresenta una scelta cruciale nella pianificazione chirurgica; diversi studi dichiarano che per ottenere risultati clinici soddisfacenti non è sufficiente riallineare l'asse meccanico alla posizione fisiologica, ma sia necessaria un'ipercorrezione in valgo, spostando l'asse di carico tanto più lateralmente quanto maggiore è il danno al compartimento mediale dell'articolazione.[9]
In letteratura vi sono raccomandazioni differenti sull'entità della correzione, secondo lo studio di Fujisawa et al. [10] i migliori risultati clinici si ottengono quando l'asse meccanico viene

riportato al 62% della lunghezza del piatto tibiale (dove 0 corrisponde all'estremo mediale e 100 all'estremo laterale), che generalmente corrisponde ad una configurazione con mTFA pari a + 3-5° e aTFA pari a + 8-10°. Tuttavia, lo studio di Fujisawa fu pubblicato nel 1979, quando l'artroscopia era l'unico metodo utilizzato per valutare i risultati clinici.

Operativamente vengono definiti il punto di taglio (Cutting point) e il perno di rotazione (Hinge point), che disti circa 10 mm dalla corticale laterale e circa 15 mm sotto il piatto tibiale, sulla base di questi due punti il chirurgo pratica un taglio e apre dell'angolo di correzione pianificato. Un'attenta pianificazione preoperatoria è necessaria per evitare correzioni insufficienti o eccessive: le ipocorrezioni possono causare persistenza di varismo e conducono a risultati clinici insoddisfacenti; mentre le ipercorrezioni causano mal allineamento valgo con apertura mediale dell'articolazione e conducono ad un rapido sviluppo di osteoartrosi del compartimento laterale. [11]

Specialmente nelle osteotomie con aperture maggiori a 10 mm può verificarsi una perdita di correzione postoperatoria, che può essere causata da instabilità dell'impianto di fissaggio, dalla sua rimozione precoce o da una lenta guarigione dell'osso. Tuttavia, lo sviluppo di specifici impianti di fissaggio per osteotomie ha ridotto, fino ad annullare, il rischio di perdita di correzione per questa ragione, favorendo inoltre una rapida riabilitazione postoperatoria. [12]

Rimane necessaria un'accurata pianificazione preoperatoria tramite radiografia per garantire la buona riuscita dell'intervento.

2. MATERIALI

2.1 DATI DELLO STUDIO CLINICO

Per verificare le ipotesi di progetto, si è intrapreso uno studio clinico che prevedeva l'iniziale l'arruolamento di 50 soggetti, suddivisi tramite randomizzazione in pazienti sottoposti a osteotomia tibiale valgizzante e soggetti di controllo, che non vengono operati e seguono una routine per la riduzione del peso e mirata al rinforzo muscolare.

La coorte arruolata per lo studio prospettico si compone di 57 pazienti, di cui 28 sottoposti a trattamento chirurgico e 29 a trattamento conservativo.

Tutti pazienti che rientrano nei seguenti criteri di inclusione:

- Età compresa tra i 35 e i 60 anni;
- Varismo mTFA > 4°;
- Assenza di sintomatologia del compartimento laterale o femoro-rotuleo;
- Osteoartrosi mediale di grado ≤ 3 nella scala di Kellgren-Lawrence.

  La scala di Kellgren-Lawrence è uno score visivo utilizzato in ortopedia per valutare la gravità dell'osteoartrosi da radiografia. La classificazione si articola in 4 gradi progressivi, determinati in base al restringimento dello spazio articolare, alla presenza di osteofiti e alla sclerotizzazione dell'osso subcondrale.[13]

I dati demografici dei pazienti dei due gruppi sono riportati nella tabella sottostante.

PAZIENTI INCLUSI		
	GRUPPO CHIRURGICO	GRUPPO CONSERVATIVO
Numero di pazienti	28	29
Sesso (M/F)	21 M / 8 F	27 M / 2 F
Età (anni)	53.5±6.2	51.7±5.3
Body mass index (kg/m^2)	26.6 ± 4	26.4 ± 3.7
Grado di osteoartrosi femoro-tibiale nella scala di Kellgren-Lawrence 0-4	2.6 ± 0.5	2.4 ± 0.5

Lo studio ha previsto la raccolta dei seguenti dati diagnostici relativi ad ogni paziente prima dell'inizio del trattamento (baseline) e a 1 anno di follow up.

1) Bioimmagini:

-RX sotto carico del ginocchio (antero-posteriore (panoramica), latero-laterale e Rosenberg);

-MRI 3 Tesla del ginocchio (sequenze T2 mapping e Proton Density DP Cube);

-CBTC (Cone Beam Computed Tomography) del ginocchio in ortostatismo.

2) Dati di analisi del cammino (Gait Analysis) in piano, salita e discesa delle scale:

-Traiettorie di marker su punti del ginocchio;

-Forze di reazione al suolo;

-EMG (registrazioni elettromiografiche).

L'obiettivo principale di questo progetto di ricerca è verificare l'ipotesi secondo cui l'intervento di HTO, pianificato con l'ausilio di uno specifico software, porti ad un'effettiva redistribuzione dei carichi interni che agiscono nel ginocchio e indagare se tale effetto possa essere messo in relazione a miglioramenti clinicamente significativi nella qualità della cartilagine rispetto alla baseline, rallentando o invertendo la progressione dell'osteoartrosi rispetto a trattamenti conservativi.

Il mio contributo al progetto si è articolato in due fasi distinte. Dapprima ho quantificato la deformità scheletrica da immagini RX; successivamente ho collaborato all'analisi dello stato composizionale della cartilagine a partire da imaging MRI T2 mapping, che verrà poi integrata alla valutazione degli spessori cartilaginei a partire da MRI DP Cube e all'analisi della qualità dell'osso subcondrale a partire da imaging CBCT.

Parallelamente, per quantificare in-vivo le modifiche biomeccaniche indotte dall'HTO rispetto alla baseline e ai trattamenti conservativi, sono state analizzati dal Laboratorio BIC i dati di cinematica e cinetica misurati nell'analisi del cammino per ottenere una valutazione funzionale quantitativa; inoltre, è stata stimata la distribuzione dei carichi interni del ginocchio alla baseline e al follow up, a partire dagli stessi dati di analisi del cammino, utilizzando modelli muscoloscheletrici personalizzati, anche sulla base di dati antropometrici e anatomici derivati da RX.

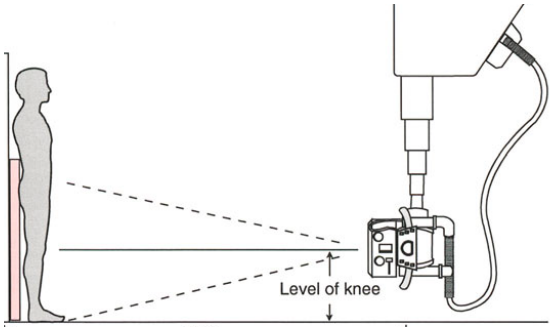
Come ultimo step dell'analisi dei dati del progetto, i risultati dell'analisi biomeccanica saranno correlati alle informazioni ricavate dall'analisi quantitativa dei dati di imaging relativi alla cartilagine, cui ho contribuito per una parte con questo lavoro di tesi, per investigare la relazione

esistente tra le condizioni di sollecitazione meccanica interna all'articolazione del ginocchio e lo stato della cartilagine articolare. Soprattutto sarà indagato se alla redistribuzione del carico seguano, già nell'arco del primo anno di follow up, delle modifiche nella qualità e nello spessore della cartilagine, ricavabili dalle tecniche diagnostiche correttamente utilizzate.
A seguire, si presentano le tecniche diagnostiche RX e MRI, che costituiscono i materiali del mio lavoro.

2.2.1 RX

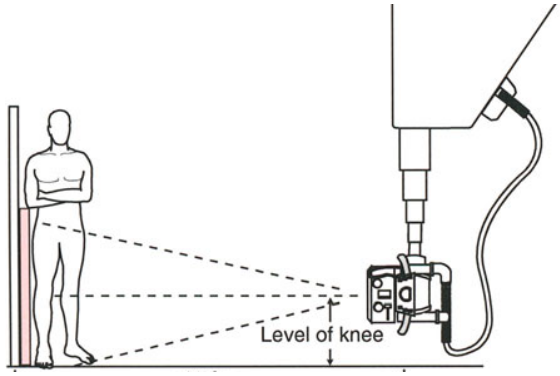
I raggi X sono radiazioni ionizzanti con frequenze comprese tra 10^{18} e 10^{19} Hz, ampiamente utilizzate in diagnostica per la loro capacità di essere assorbite distintamente dai tessuti biologici: i tessuti duri-mineralizzati sono radio-opachi, mentre i tessuti molli sono più trasparenti alle radiazioni. Quando un raggio X colpisce un punto del rilevatore con bassa intensità, a causa di un elevato assorbimento nei tessuti attraversati, quel punto viene mappato chiaro-luminoso in radiografia; viceversa, un'intensità maggiore a livello del rilevatore determina una mappatura più scura.
Questa caratteristica permette di distinguere le due macrocategorie di tessuti, ma non di differenziare i tessuti molli tra loro; perciò, nell'ambito di questo studio, la radiografia è utilizzata esclusivamente per la quantificazione della deformità scheletrica e non per la valutazione dei tessuti articolari.
L'informazione radiografica è intrinsecamente bidimensionale, perciò è fondamentale definire un protocollo di acquisizione adeguato alla visualizzazione delle informazioni anatomiche d'interesse.
Nel presente studio, il protocollo radiografico ha previsto l'acquisizione delle proiezioni antero-posteriore (AP), latero-laterale (LL) e Rosemberg.

L'analisi del mal allineamento sul piano frontale richiede una radiografia panoramica in ortostatismo, con proiezione **antero-posteriore (AP)** degli arti inferiori, dalle creste iliache alle caviglie. Per garantire un'acquisizione accurata, il raggio centrale del fascio conico dev'essere perpendicolare all'asse di flesso-estensione del ginocchio.

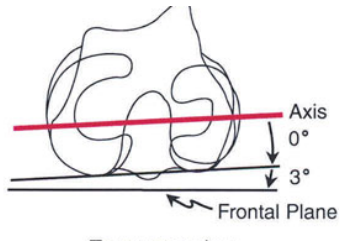


Durante l'acquisizione il paziente è posizionato frontalmente in appoggio bipodalico, con il peso distribuito equamente sulle gambe, le ginocchia dritte ed estese con la superficie posteriore rivolta alla cassetta radiografica.

La correttezza dell'acquisizione è confermata nel caso in cui la radiografia presenti la patella allineata al centro dei condili femorali, a meno di deformazioni di mal rotazione del paziente.



L'analisi dei parametri sul piano sagittale richiede una proiezione **latero-laterale (LL)** del ginocchio flesso a 30°. Come indicato nel paper "Development and validation of a new method for the radiologic measurement of the tibial slope" [4] è sufficiente una radiografia che includa almeno 10 cm di tibia sotto la linea articolare e condili femorali ben visibili.



Se l'acquisizione venisse eseguita a 90° di rotazione rispetto al piano frontale, i profili posteriori dei condili femorali non sarebbero perfettamente sovrapposti, poiché fisiologicamente il ginocchio è ruotato di 3° nel piano trasversale.

Non ci aspettiamo nemmeno una perfetta sovrapposizione dei profili distali dei condili femorali, in quanto è probabile che i pazienti presentino deformità a livello del femore distale, con una *Distal Femoral Orientation* inclinata rispetto ad un riferimento orizzontale.
Tuttavia, per le proiezioni adottate nelle radiografie LL di questo studio, la sovrapposizione dei condili rappresenta un indicatore di buona accuratezza dell'acquisizione radiografica.

La radiografia **Rosemberg** viene eseguita come completamento dell'esame standard antero-posteriore e latero-laterale, perché più sensibile nel rilevare il restringimento dello spazio articolare del ginocchio rispetto alla proiezione AP convenzionale.

Si tratta di una proiezione postero-anteriore con flessione del ginocchio di 40-45°, rotula appoggiata alla cassetta radiografica e raggio centrale del fascio conico inclinato cranio-caudalmente in modo da renderlo tangente alla superficie della tibia.

2.2.2 MRI

La risonanza magnetica è una tecnica di imaging avanzata che consente di ottenere immagini ad alta risoluzione spaziale e ad elevato contrasto, caratterizzando i tessuti sulla base della mobilità dei nuclei degli atomi di idrogeno.
È parte integrante del protocollo HTO, in quanto offre una visibilità delle strutture articolari superiore rispetto ad altre tecniche di imaging. Nel caso del presente studio, a partire da immagini MRI è possibile valutare direttamente lo stato della cartilagine, che può essere solo indirettamente dedotto dal restringimento dello spazio articolare da radiografia.
Inoltre, alcune tecniche ad utilizzo dei clinici non si limitano ad un imaging morfologico, ma permettono anche una valutazione quantitativa dell'immagine, come sarà descritto in seguito.

Quando viene introdotto un campo magnetico statico omogeneo B_0, la materia si magnetizza lungo il vettore di magnetizzazione macroscopica longitudinale M_Z allineato al vettore B_0, dovuto all'orientamento, non più casuale, dei momenti di dipolo magnetico nucleare, in debole prominenza di protoni orientati in spin up (condizione energetica a basso livello). I momenti di dipolo magnetico seguono un moto di precessione con fase casuale, portando ad un vettore di magnetizzazione macroscopica trasversale M_{XY} complessivamente nullo.
Quando viene sovrapposta una stimolazione a radiofrequenza con campo magnetico rotante alle frequenze radio, M_Z diminuisce a causa della riduzione della prominenza di protoni in spin up e contemporaneamente si sviluppa una componente M_{XY}, in quanto i moti di precessione dei momenti di dipolo magnetico nucleare si sincronizzano in fase.
Una volta interrotto l'impulso a radiofrequenza, il vettore di magnetizzazione macroscopica ritorna al suo stato di non perturbazione parallelo a B_0. Questo processo di ritorno è noto come

“rilassamento” e comporta una variazione di campo magnetico, che può essere misurata nella sua componente trasversale mediante una bobina di ricezione, la quale registra un segnale sinusoidale con ampiezza decrescente secondo la costante di tempo T2, descritta dalla funzione $\rho \cdot e^{-\frac{t}{T_2}}$ (ρ densità protonica).

Il segnale T2 permette di discriminare i tessuti sulla base del tempo secondo cui decade la magnetizzazione trasversale M_{XY}, o più chiaramente, il tempo secondo cui i momenti nucleari perdono coerenza di fase. In particolare, è legato ai cambiamenti energetici tra gli spin protonici e, in questo caso, riflette la capacità delle molecole di acqua libera di scambiare energia all'interno della matrice cartilaginea.

Poiché il segnale T2 è sensibile al contenuto di acqua libera e all’anisotropia del tessuto [14]; nel caso del nostro studio può essere estremamente utile, poiché informativo della composizione e dello stato della cartilagine articolare, in una combinazione complessa di idratazione della cartilagine e orientamento delle fibre collagene [15].

In una cartilagine sana, le molecole d'acqua sono legate all'interno di una matrice di fibre di collagene ben organizzata, che determina una bassa intensità del segnale T2, indice di un rapido rilassamento trasversale favorito proprio dall'ordine strutturale della matrice.

Al contrario, in condizioni degenerative, si osserva un aumento focale o diffuso dell'intensità del segnale T2, che si verifica perché le molecole d’acqua sono immerse in una matrice, in cui le fibre di collagene mostrano un orientamento più irregolare e disorganizzato, che comporta un rallentamento del loro rilassamento trasversale.

Anche il contenuto di proteoglicani diminuisce progressivamente dalle fasi iniziali a quelle avanzate della patologia, tuttavia non è direttamente rilevabile dal segnale T2.

Sono state sviluppate opportune sequenze di impulsi in radiofrequenza, per estrarre altri parametri del tessuto, come la densità protonica DP o la costante di tempo T1, secondo cui viene recuperata la magnetizzazione longitudinale M_Z. Quando una sequenza enfatizza una proprietà a sfavore delle altre, l’immagine che si ottiene viene definita “weighted”, ovvero pesata in T1, T2, DP. In particolare, viene definita “mapping”, ovvero mappata, quando il segnale viene mappato su ciascuna slice, generando una distribuzione colorimetrica in scala di grigi definita voxel per voxel, che consente di estrarre direttamente i valori numerici, nel caso del T2, in millisecondi (ms). Queste tecniche, che consentono di convertire i tempi di rilassamento in valori quantitativi del tessuto, forniscono mappe che possono rivelare cambiamenti minimi nella composizione della cartilagine anche prima che si verifichino modifiche morfologiche.

Per quanto detto sopra, è ormai riscontrato da letteratura [16, 17, 18, 19] che la mappatura quantitativa T2 sia indicata per la diagnosi di osteoartrosi, anche nelle sue fasi precoci; in quanto sensibile

a cambiamenti biochimici pre-morfologici, che non possono essere visualizzati con risonanza magnetica convenzionale.

3. METODI

3.1 SOFTWARE HTO-RPLUS

Il software HTO-RPlus nasce originariamente dall'esigenza di effettuare un planning preoperatorio dell'intervento di osteotomia tibiale ad opera del chirurgo, data l'assenza di uno strumento di pianificazione che permettesse di effettuare misure accurate, ripetibili e registrabili.

HTO-RPlus è stato sviluppato dal laboratorio BIC, all'interno del progetto, a partire dalla piattaforma ALBA (Agile Library for Biomedical Applications), un framework open-source scritto in C++, sviluppato e mantenuto dal laboratorio BIC, per lo sviluppo di applicazioni in medicina computazionale. HTO-RPlus è stato sviluppato con procedure di *Agile Programming*, che prevedono il continuo coinvolgimento di clinici nel ruolo di utenti esperti nel testare le versioni del software e approvare o meno le nuove funzionalità. Questo metodo garantisce che il software risponda appieno alle esigenze dei clinici con elevati standard di usabilità. Al mio arrivo in laboratorio, il software era già stato validato in quanto a ripetibilità delle misure inter- e intra- operatore, attraverso uno studio che ha visto impiegati 3 clinici per due misure ripetute effettuate su due randomizzazioni diverse degli esami alla baseline di 50 soggetti.

Gli ottimi risultati dell'analisi di ripetibilità mi hanno permesso di estendere l'utilizzo del software a tutti i casi clinici dello studio.

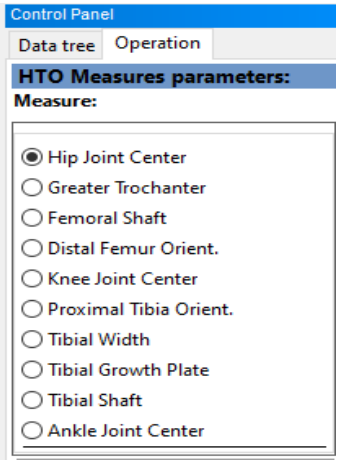
HTO-RPlus può importare i tre tipi di RX descritti al paragrafo 2.2.1 in formato DICOM (Digital Imaging and COmmunications in Medicine), un formato pseudo-standard ampiamente utilizzato per la gestione, l'archiviazione e la trasmissione di immagini biomediche, che garantisce la calibrazione metrica dell'immagine diagnostica e l'inclusione di metadati descrittivi relativi all'acquisizione e al paziente.

L'importazione di RX AP attiva le sezioni operative *"HTO Measure*" e "*Research Measure*" e l'importazione di RX LL attiva la sezione "*Medial Slope Quantification*". In queste, il software consente di individuare in maniera semi-automatica, partendo dal posizionamento di alcuni punti di repere anatomici sull'immagine diagnostica, una serie di angoli e parametri anatomici e meccanici dell'arto inferiore rispettivamente sul piano frontale e sul piano sagittale.

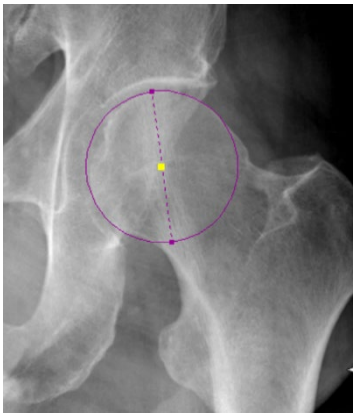
Completata la sezione *"HTO Measure*", si abilita la sezione "*Osteotomy Plan",* che permette di pianificare, sulla base delle misure acquisite, l'entità della correzione in apertura sul piano frontale da effettuare nel corso dell'osteotomia.

La prima parte del mio lavoro è stata acquisire le misure delle sezioni "*HTO Measure*", "*Research Measure*" e "*Medial Slope Quantification*" su RX AP e LL della baseline e del follow up dei 57 pazienti dello studio clinico.
A seguire, si illustrano tutte le misure divise per sezioni operative.

3.1.1 MISURE DI DEFORMITÀ ANATOMICA



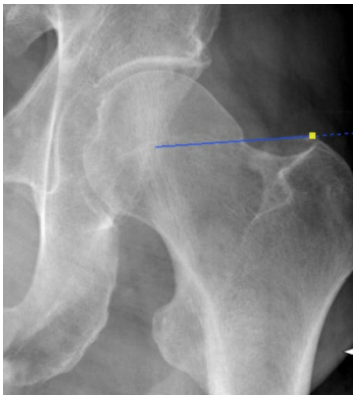
Nella sezione **"*HTO Measure*"** l'utente è guidato in un workflow che, tramite l'individuazione dei punti notevoli dell'anatomia del soggetto, porta alla definizione degli assi meccanici e anatomici e dei segmenti dell'arto inferiore sulla base dei quali vengono automaticamente misurati gli angoli di deformità, in conformità alle definizioni del paragrafo 1.1.1 PIANO FRONTALE.



Hip Joint Center (HJC)

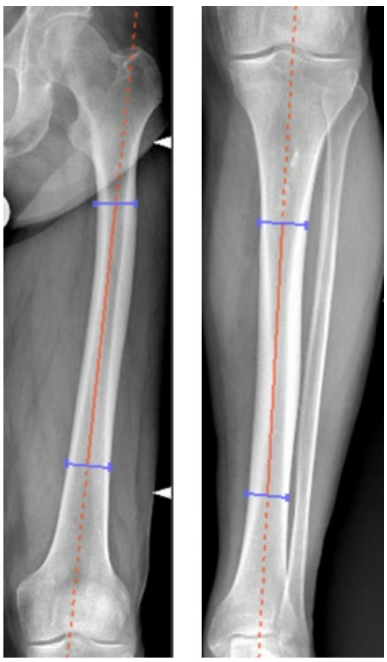
L'interattore permette la selezione di un centro di tentativo e di un raggio di tentativo che poi può essere modificato dinamicamente per identificare la circonferenza che meglio approssima la testa del femore.

Viene registrato il centro della circonferenza con una matrice di posizione del punto.



Greater Trochanter

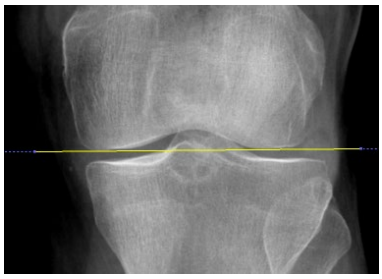
L'interattore permette di selezionare l'apice prossimale del grande trocantere.
Il software congiunge automaticamente questo punto a HJC per generare *Hip Joint Orientation Line.*

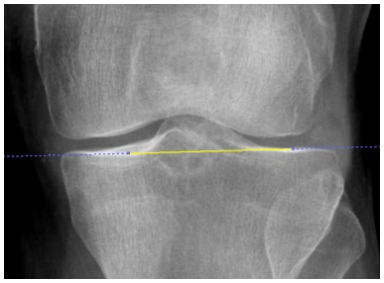


Femoral Shaft e Tibial Shaft

L'interattore permette di selezionare un punto sul bordo mediale e uno sul bordo laterale dell'osso, per due volte, una prima volta a livello prossimale e una seconda a livello distale della diafisi.

Il software determina automaticamente la retta che congiunge i punti medi dei due segmenti, ovvero l'asse anatomico.





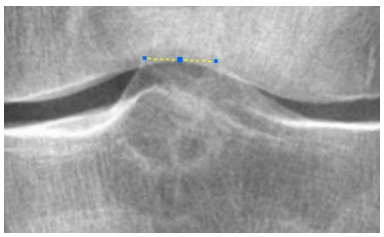
Distal Femur Orient e Proximal Tibial Orient

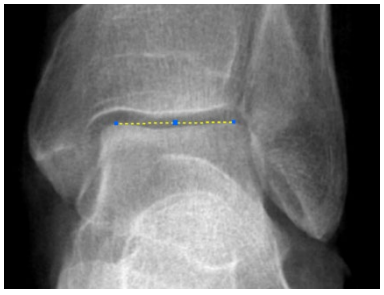
L'interattore permette di selezionare due punti:

-Per il femore vengono posizionati per definire la retta tangente ai punti di minimo dei condili;

-Per la tibia vengono posizionati per definire la retta tangente ai punti di minimo dei piatti tibiali.

Viene registrata l'inclinazione delle rette.





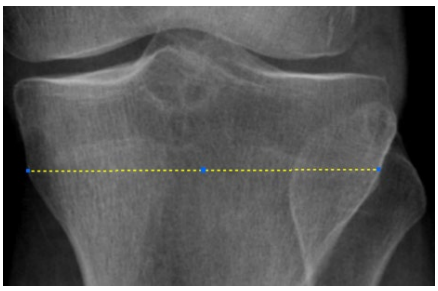
Knee Joint Center (KJC) e Ankle Joint Center (AJC)

L'interattore permette di selezionare due punti:

-Per il ginocchio, vengono posti sugli apici delle due spine tibiali;

-Per la caviglia, vengono posti sui due punti più prossimali dell'astragalo, in modo che la congiungente non intersechi l'osso.

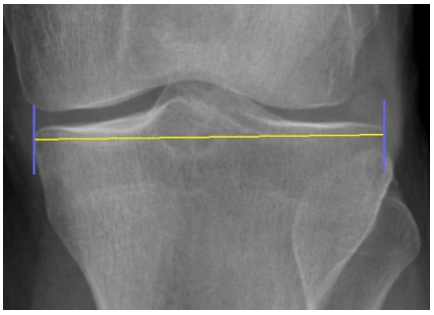
Vengono registrati i punti medi.



Tibial Growth Plate

L'interattore permette di selezionare i due punti estremi della traccia residua della cartilagine di accrescimento, a livello della metafisi prossimale della tibia.

Viene registrato il punto medio.

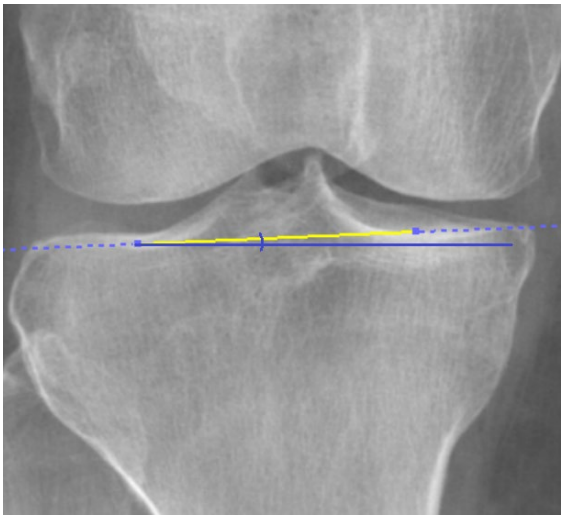


Tibial Width

L'interattore permette di selezionare i due punti estremi del piatto tibiale.

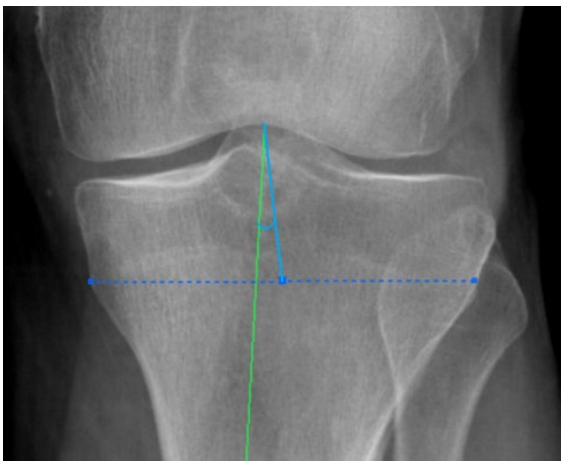
Viene registrata la larghezza del piatto tibiale, che viene ricalibrata in percentuale per fornire in output il punto di intersezione con l'asse meccanico.

In aggiunta a quanto già descritto, vengono misurati due angoli di deformità che non appartengono alle considerazioni del *Paley*:



KJLO *(Knee Joint Line Obliquity)* Rappresenta la quantificazione in gradi della *"Proximal Tibial Orient"* rispetto ad un riferimento orizzontale.

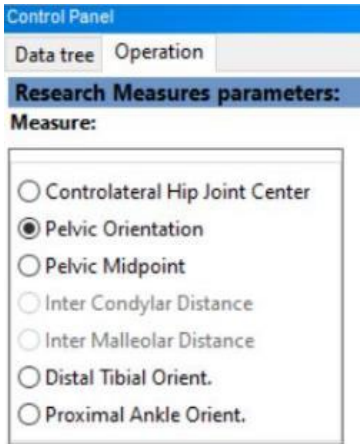
Questo parametro è rilevante sia in fase preoperatoria, per la scelta del tipo di osteotomia da eseguire, sia in fase postoperatoria, per verificare che l'intervento abbia mantenuto un valore di obliquità neutro. Infatti, un valore >8° potrebbe intensificare eccessivamente gli sforzi di taglio del femore sulla tibia tra le superfici articolari di contatto. [20, 21]



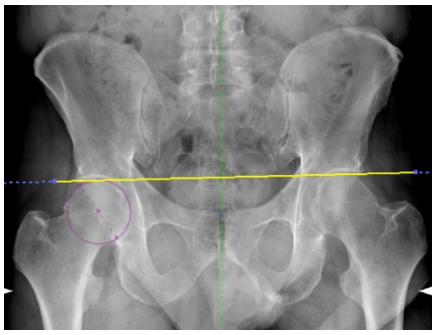
TBVA (*Tibial Bone Varus Angle)*

È definito come l'angolo tra l'asse meccanico della tibia e l'asse epifisario della tibia prossimale, ovvero la retta che congiunge il centro del ginocchio al punto medio del *Tibial Growth Plate.* [22]

Questo parametro viene definito per distinguere un varismo tibiale di origine costituzionale da un varismo tibiale acquisito per usura. Infatti, lo scostamento dell'mMPTA dal valore fisiologico potrebbe non riflettere esclusivamente il contributo della deformità costituzionale della tibia, in quanto influenzato dall'usura del piatto tibiale mediale per artrosi. Al contrario, l'angolo TBVA sembra essere indipendente dall'usura e più rappresentativo della deformità ossea costituzionale. Questo lo rende un parametro più indicato per valutare se intraprendere un'osteotomia tibiale, ad esempio, il paper [22] identifica TBVA > 5° tra i migliori indicatori prognostici.



Nella sezione **"Research Measure"** vengono individuate alcune misure in prossimità di anche e caviglie, al fine di rilevare eventuali modificazioni conseguenti all'intervento, che si sono manifestate lontano dal ginocchio.

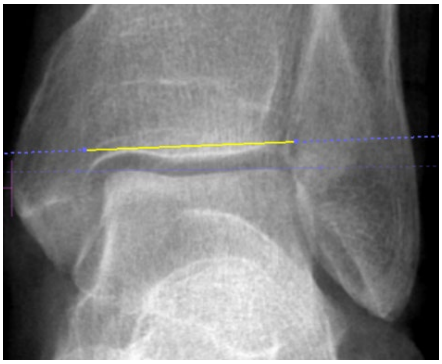


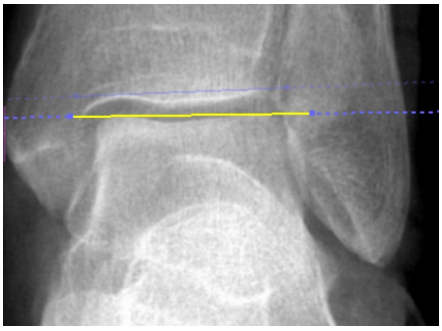
Pelvic Orientation (PO)

L'interattore permette la selezione di due punti che definiscono la retta tangente ai tetti acetabolari.

Viene registrata l'inclinazione della retta.

Inizialmente la definizione faceva riferimento alla tangente alle creste iliache, successivamente è stata adottata la retta congiungente ai punti di ASIS. Tuttavia, si è giunti alla definizione precedente per garantire un criterio applicabile anche alle radiografie tagliate, nelle quali non sarebbe stato possibile individuare questi punti.





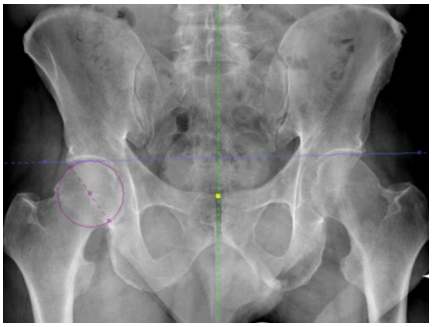
Distal Tibial Orient e Proximal Ankle Orient

L'interattore permette la selezione di due punti:

-Per la tibia, vengono posizionati per definire la tangente al plafond tibiale;

-Per la caviglia, vengono posizionati per definire la tangente al profilo prossimale dell'astragalo.

Viene registrata l'inclinazione delle rette.

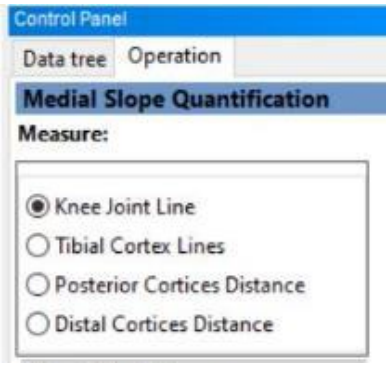


Pelvic Midpoint

È sufficiente selezionare di un punto in prossimità della sinfisi pubica per definire l'asse mediano del corpo.

Inter Condylar Distance (ICD) e Inter Malleolar Distance (IMD)

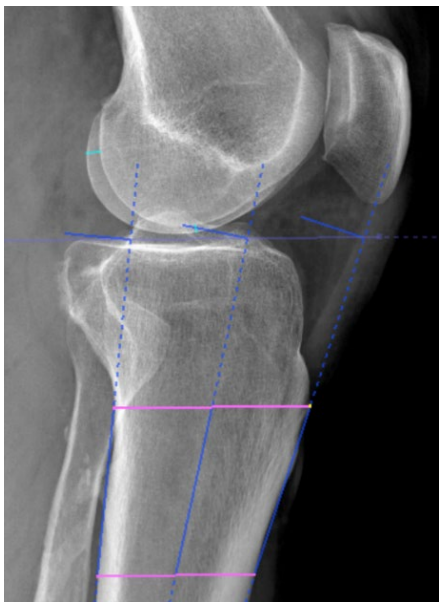
L'interattore permette di selezionare due punti sugli aspetti mediali dei condili e dei malleoli per registrare la lunghezza del segmento e la matrice di posizione dei punti.



Nella sezione **"Medial Slope Quantification"** l'utente è guidato in un workflow che porta alla definizione dei parametri del paragrafo 1.1.2 PIANO SAGITTALE

Knee Joint Line

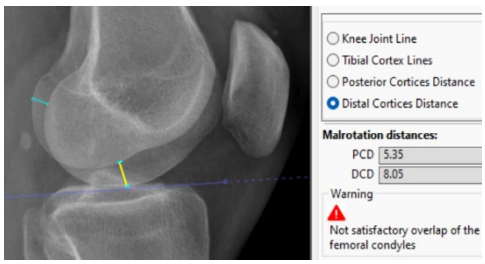
L'interattore permette di selezionare due punti per definire la tangente agli apici anteriore e posteriore del piatto tibiale mediale.



Tibial cortex Lines

Due linee parallele alla *Knee Joint Line* vengono generate automaticamente a 5 cm e 10 cm al di sotto. Su ciascuna linea sono presenti due punti interattivi, vincolati lungo la rispettiva retta, che l'utente può posizionare sul profilo anteriore e posteriore della tibia.

Il software elabora i punti per definire automaticamente le congiungenti (ATC, TPAA, PTC) e gli angoli associati ATS, CTS, PTS.



Posterior e Anterior Cortices Distance

L'interattore permette di selezionare due punti sui profili posteriori e distali dei condili femorali.

Viene registrata la distanza con segnale di "Warning" se maggiore a 5 mm.

Distinguere il profilo del piatto tibiale mediale dal profilo del piatto tibiale laterale in RX LL può risultare particolarmente complesso anche per un radiologo esperto, a causa delle limitazioni intrinseche ad una radiografia proiettiva.

Per superare questo limite, è stato utile servirsi del dato volumetrico CBCT del paziente e del software ALBA RT (Research Tool), applicativo di ALBA, che, tra le numerose funzionalità, consente di visualizzare un volume lungo i tre piani anatomici.

Tra le *views* offerte da ALBA RT, è stata utilizzata *"Virtual RX",* che permette di simulare la radiografia proiettiva LL che si otterrebbe con la sola porzione volumetrica selezionata da due piani di taglio, tramite due rette interattive sul piano frontale, che permettono di restringere o ampliare la porzione in direzione medio-laterale (fig. 15 e 16).
L'immagine viene costruita come se il raggio X attraversasse in direzione medio-laterale esclusivamente i tessuti interni alla porzione volumetrica selezionata, escludendo quelli esterni. Inoltre, mediante le opzioni "Mean" e "Max", è possibile visualizzare rispettivamente il valore medio o massimo degli assorbimenti.
Se la distanza tra le due rette è piccola, il profilo osseo appare nitido e, se questa porzione volumetrica è localizzata a livello della tibia mediale, il profilo osseo risultante rappresenta il riferimento per stabilire la "Knee Joint Line" (fig. 15).

fig. 15

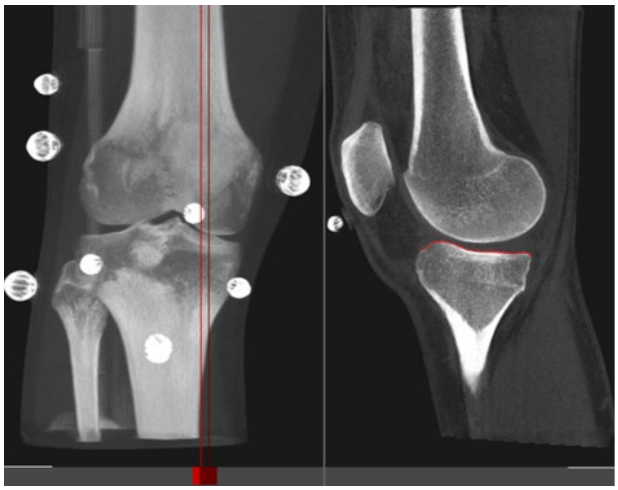
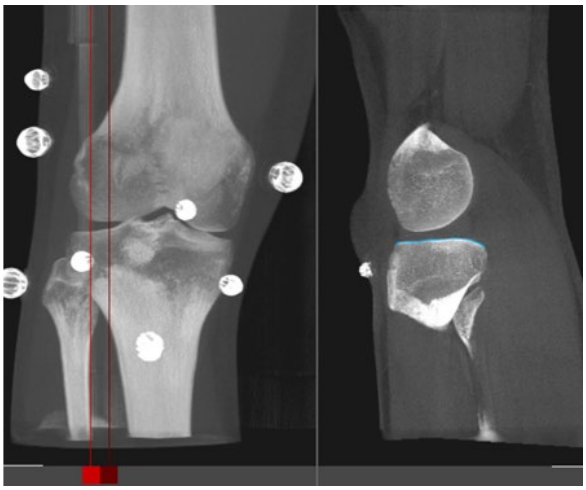
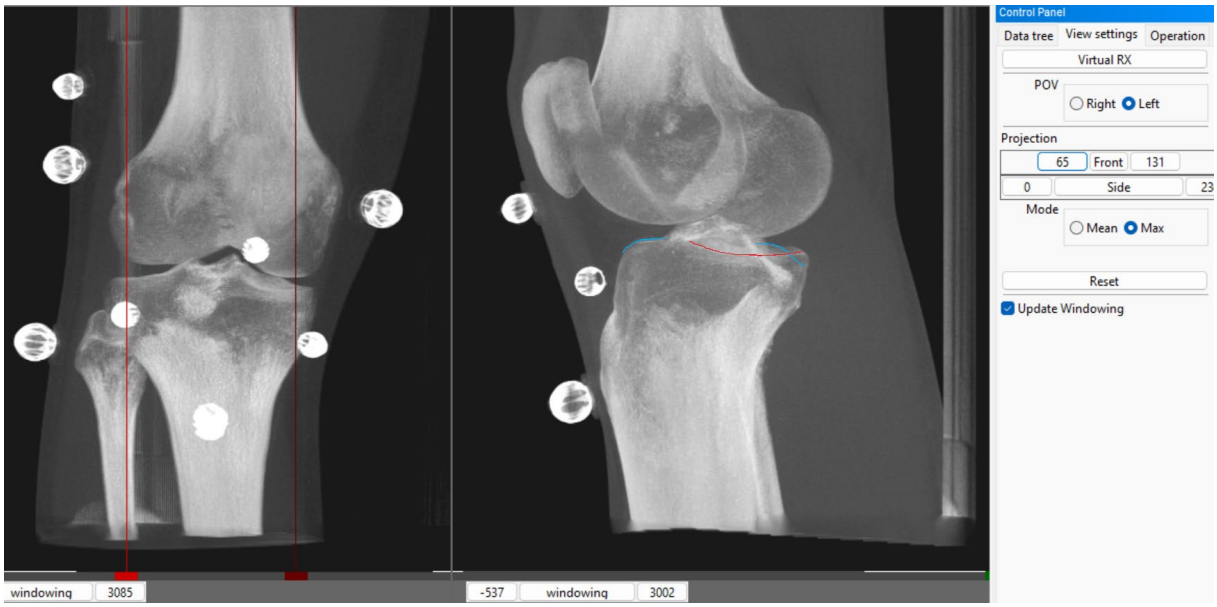


fig 16



Al contrario, aumentando la distanza tra rette, quindi lo spessore della porzione in senso medio-laterale, i profili diventano progressivamente meno distinguibili a causa della sovrapposizione di strutture ossee sempre più esterne (fig. 17).
Selezionando interamente la tibia, viene restituita un'immagine equivalente ad una RX LL.

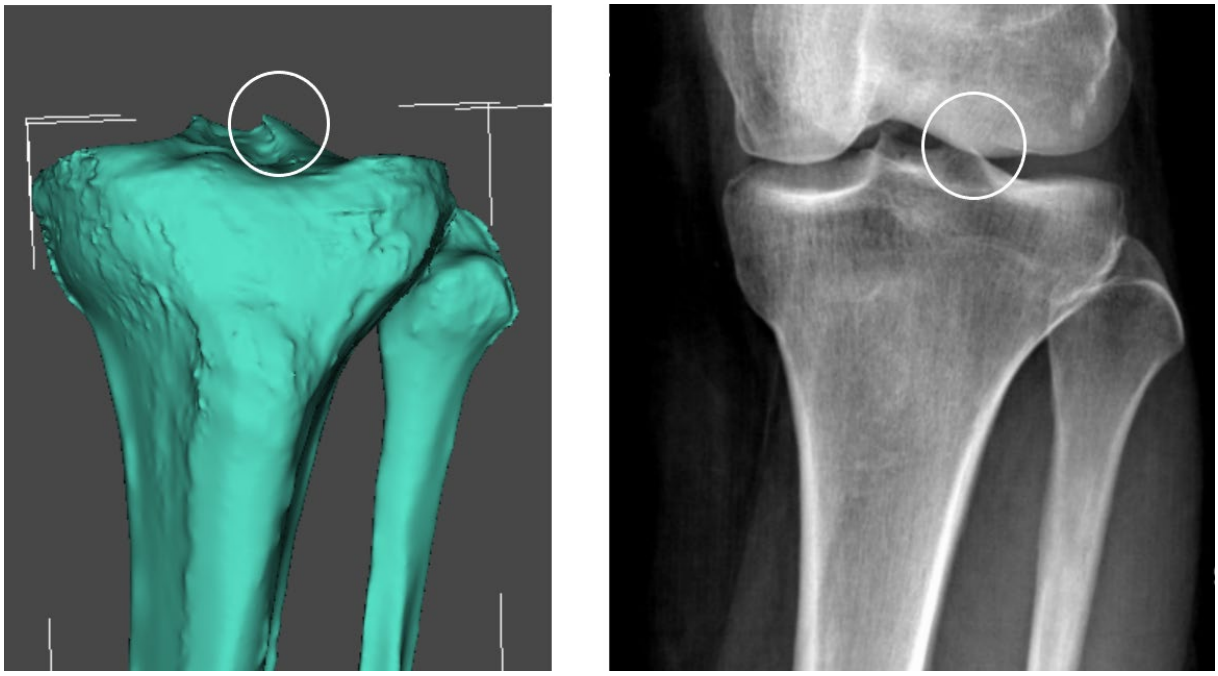
fig. 17



Per rilevare tutte le misure precedentemente descritte, è stato utile servirsi degli strumenti per l'imaging a disposizione in HTO-RPlus, In particolare, è stato necessario regolare opportunamente la distribuzione dei livelli di grigio dell'immagine tramite l'impostazione di un range di *windowing*, al fine di evitare la perdita di informazioni relative a componenti anatomiche poco assorbenti, che si convertono in nero oltre il limite inferiore del range, e a componenti anatomiche molto assorbenti, che si convertono in bianco oltre il limite superiore. Tuttavia, restringere il range di *windowing* permette di aumentare il contrasto dell'immagine, risultando necessario per rilevare misure come *Tibial Growth Plate,* che si basano su lievissime variazioni di assorbimento radiografico.

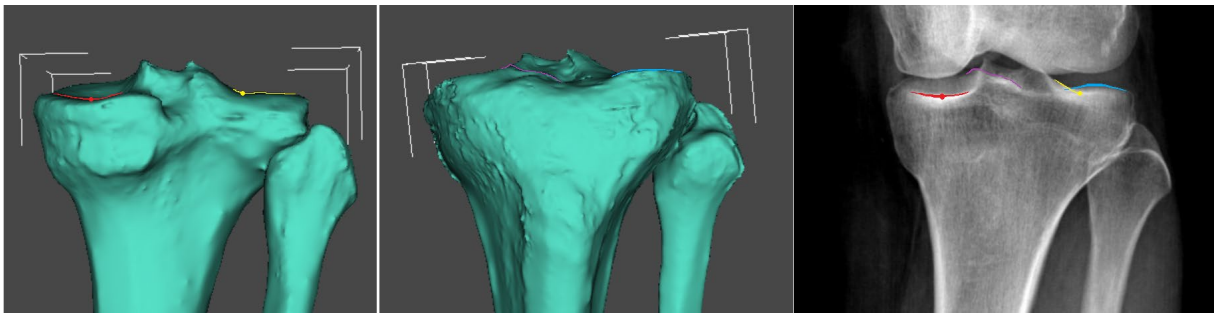
Inoltre, tra i dati a mia disposizione erano presenti le superfici di femore distale, tibia prossimale e patella estratte dagli esami CBCT, una tecnica di imaging radiografico che permette un'ottima definizione del tessuto mineralizzato e quindi indicata per segmentazioni ossee.
L'utilizzo delle superfici si è rivelato utile per distinguere strutture ossee che risultavano sovrapposte in RX AP. Un caso è rappresentato dalla sovrapposizione delle spine tibiali con il profilo distale del femore, che può rendere difficile l'individuazione accurata dell'apice della spina tibiale stessa. L'utilizzo del dato volumetrico ha permesso di individuare con maggiore precisione tale riferimento anatomico (fig.18), migliorando così la determinazione del *Knee Joint Center*.

fig. 18



In generale, la corrispondenza tra superfici volumetriche e immagini radiografiche ha rappresentato un elemento di affidabilità delle misurazioni sulla radiografia, eliminando l'incertezza derivante dalla sovrapposizione delle strutture anatomiche. Un secondo esempio riguarda l'individuazione più precisa dei punti di minimo dei piatti tibiali (fig. 19), migliorando così la determinazione della *Proximal Tibial Orient*.

fig. 19

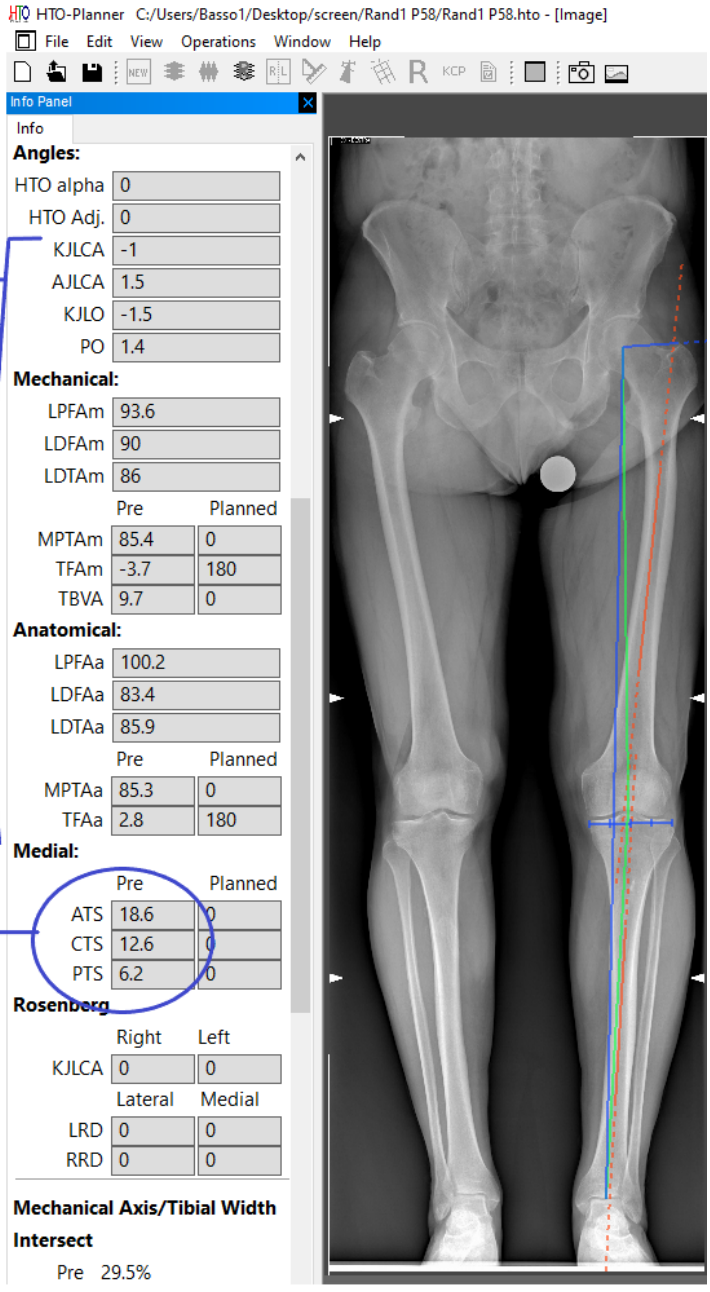


Infine, durante il processo di acquisizione delle misure, si è presentato il problema di applicare criteri standardizzati alle anatomie altamente variabili dei pazienti, dovute alla presenza di tilting di posizionamento, osteofiti e calcificazioni ossee. Dopo aver discusso i casi dubbi con un radiologo, le misure sono state corrette e validate.

In seguito all'identificazione dei parametri anatomici, il software restituisce in output i valori degli angoli, espressi in gradi e approssimati alla prima cifra decimale.

tab. 3

ANGOLI RELATIVI AGLI ASSI MECCANICI	
LPFAm	Lateral Proximal Femoral Angle (mechanical)
LDFAm	Lateral Distal Femoral Angle (mechanical)
MPTAm	Medial Proximal Tibial Angle (mechanical)
LDTAm	Lateral Distal Tibial Angle (mechanical)
TFAm	Tibial Femoral Angle (mechanical)
ANGOLI RELATIVI AGLI ASSI ANATOMICI	
LPFAa	Lateral Proximal Femoral Angle (anatomical)
LDFAa	Lateral Distal Femoral Angle (anatomical)
MPTAa	Medial Proximal Tibial Angle (anatomical)
LDTAa	Lateral Distal Tibial Angle (anatomical)
TFAa	Tibial Femoral Angle (anatomical)
ALTRI ANGOLI ARTICOLARI	
TBVA	Tibial Bone varus Angle
KJLCA	Knee Joint Line Convergence Angle
AJLCA	Ankle Joint Line Convergence Angle
KJLO	Knee Joint Line Orientation



Le misure della sezione "HTO Measure" determinano tutti gli angoli riportati in tab. 3, quelle della sezione "Research Measure" aggiungono "PO" e "AJLCA" e quelle della sezione "Medial Slope Quantification" aggiungono "ATS", "CTS" e "PTS".

3.1.2 DEBUGGING

Durante il processo di acquisizione delle misure, l'uso intensivo del software ha evidenziato alcuni bug, quindi ho interagito con il programmatore del laboratorio nella segnalazione e nel test delle versioni aggiornate del software. In particolare, è emersa la necessità di introdurre una convenzione di segno, per estrarre dati numerici che rendessero le differenze dei valori registrati sia intra-paziente sia inter-paziente. I valori angolari, associati alla radiografia, sarebbero poi stati elaborati in analisi statistiche in forma puramente numerica; rendendo fondamentale l'adozione di un sistema che fosse pienamente descrittivo, anche in assenza di un supporto visivo.
Inoltre, l'introduzione di una convenzione di segno avrebbe esteso la validità del software ai casi di conformazioni totalmente o parzialmente valghe.
Di seguito si riportano le scelte effettuate per ciascun parametro:

- **PO**

  Per questa misura è stata adottata una convenzione standard, attribuendo segno positivo se l'inclinazione aumenta da sinistra a destra e un segno negativo se diminuisce.

- **TBVA**

  Generalmente, in una conformazione vara l'asse epifisario si trova in posizione interna rispetto all'asse meccanico. Tuttavia, nei casi di valgismo costituzionale o a seguito di correzioni chirurgiche valgizzanti, l'asse epifisario può "oltrepassare" l'asse meccanico e posizionarsi esternamente ad esso. In quest'ultimo caso, è stata adottata una convenzione di segno negativa.

- **KJLO**

  Generalmente l'inclinazione pende lateralmente e sale medialmente rispetto a un riferimento orizzontale. Tuttavia, in seguito a correzioni chirurgiche alla tibia prossimale, l'obliquità del piatto tibiale può invertirsi. Nei casi in cui l'inclinazione penda medialmente e salga lateralmente si è stabilita una convenzione negativa.

- **KJLCA**

  In una conformazione vara, l'angolo KJLCA generalmente si apre lateralmente e rappresenta il contributo articolare al varismo. Tuttavia, componenti di varismo tibiale non sono sempre associate a componenti di varismo articolare; in alcuni casi l'angolo

KJLCA può aprirsi medialmente anche per un ginocchio complessivamente varo, oppure si può invertire l'orientamento in seguito all'intervento. Per questo motivo, è stata adottata una convenzione di segno negativa nei casi in cui KJLCA si apre medialmente, che rientrano di fatto nella categoria di valgismo articolare.

Successivamente sono stati estratti tutti i dati in formato CSV.

Il file Excel si compone di 114 righe, corrispondenti ai dati raccolti per 57 pazienti (prima riga per la baseline e seconda per il follow-up). Le colonne includono tutte le variabili misurate, oltre a informazioni aggiuntive come la lateralità della gamba, il tipo di trattamento e il codice di randomizzazione.

Nel seguente screen ho selezionato le prime 13 randomizzazioni in esempio.

Laterality	Oper/Co	PZName	LPFAm	LPFAa	LDFAm	LDFAa	TBVA	MPTAm	MPTAa	LDTAm	LDTAa	TFAm	TFAa	HTO Adj	KJLCA	ATS	PTS	CTS
Right	C	AP P01	91,95	99,55	88,89	81,29	4,91	86,89	87,7	90,18	90,99	-4,9	3,51	0,45	2,9	13,57	6,01	9,83
Right	C	AP P01	93,04	101,25	88,33	80,12	2,59	86	86,87	93,46	94,33	-5,63	3,44	0,65	3,3	10,1	2,8	6,5
Right	O	AP P02	87,62	93,44	85,89	80,07	13,34	80,71	79,97	84,51	83,77	-8,73	-3,66	0,78	3,56	16,41	7,68	12,12
Right	O	AP P02	85,03	90,78	85,06	79,31	11,72	87,91	87,17	82,63	81,89	-1,26	3,76	1,05	4,11	13,52	3,59	8,62
Left	C	AP P03	101,84	109,34	85,77	78,27	10,47	83,25	83,32	81,04	81,11	-3,52	4,06	0	0,99	17,65	10,15	13,96
Left	C	AP P03	101,66	108,9	86,05	78,81	8,95	83,98	83,74	80,68	80,44	-3,22	3,79	0	1,14	18,61	11,88	15,3
Left	C	AP P05	88,44	97,2	91,56	82,8	4,06	82,94	83	86,55	86,61	-9,27	-0,44	0	0,64	17,01	8,71	12,93
Left	C	AP P05	89,15	98,26	92,29	83,18	0,5	89,16	90,22	85,15	86,21	-3,35	6,83	0	0,22	18,4	11,46	14,99
Right	C	AP P06	94,05	99,92	91,29	85,42	6,79	86,8	87,59	87,08	87,87	-7,91	-1,25	0,71	3,42	18,03	6	12,15
Right	C	AP P06	92,45	98,17	89,25	83,54	6,79	86,14	86,58	86,67	87,11	-6,39	-0,24	0,64	3,28	16,4	5,29	10,95
Right	O	AP P07	85,38	93,4	86,63	78,6	6,13	81,48	80,42	89,82	88,76	-8,05	-1,09	0,45	2,9	13,05	7,41	10,25
Right	O	AP P07	84,66	91,99	86,58	79,25	3,04	85,26	84,24	88,98	87,95	-1,55	4,76	0	0,23	12,56	1,82	7,25
Right	O	AP P10	89,77	94,74	94,21	89,24	7,46	84,86	83,29	94,02	92,44	-9,8	-6,4	0	0,45	12,97	8,36	10,68
Right	O	AP P10	89,38	94,32	93,95	89	-0,65	93,8	93,94	92,16	92,29	0,44	5,51	0	0,58	19,72	12,85	16,34
Left	O	AP P11	95,56	102,24	87,38	80,7	8,81	83,26	83,36	90,1	90,2	-4,91	1,87	0	0,79	14,12	2,39	8,34
Left	O	AP P11	94,24	100,67	87,14	80,72	-0,09	89,45	90,25	90,8	91,6	1,38	8,61	0	0,92	12,09	-3,56	4,35
Right	O	AP P12	84,91	89,06	87,65	83,5	7,73	88,02	88,38	82,03	82,39	-1,55	2,96	0	1,92	12,79	3,49	8,19
Right	O	AP P12	85,94	89,75	87,26	83,46	3,45	93,74	94,46	81,16	81,88	5,19	9,72	0	1,29	14,48	0,52	7,61
Right	O	AP P13	96,84	102,67	88,95	83,12	13,67	83,85	81,57	86,38	84,09	-11,62	-8,08	2,26	6,53	15,29	4,44	9,95
Right	O	AP P13	96,47	102,52	89,45	83,4	6,88	92,36	90,86	87,48	85,98	-3,66	0,88	2,29	6,58	13,43	0,63	7,12

CTS	AJLCA	KJLO	PelvicObliquity	HJC Pos X	HJC Pos Y	cHJC Pos X	cHJC Pos Y	HJC Dist	HJC delta Z	ICD1	ICD2	ICD tot.	IMD1	IMD2	IMD tot.
9,83	0,49	3,2	-0,13	96	178,43	294,03	178,67	198,03	0,25	-42,73	34,68	77,41	-14,46	15,81	30,27
6,5	0,55	2,29	-0,64	99,82	193,69	297,29	195,43	197,48	1,74	-48,28	49,6	97,88	-17,3	40,61	57,91
12,12	0,12	0,91	-2,66	81,48	262,2	284,9	270,73	203,6	8,53	-52,06	34,56	86,62	2,85	17,18	14,33
8,62	0,93	2,82	-3,69	95,18	170,38	299,67	182,9	204,87	12,52	-33,45	49,93	83,37	-14,27	65,58	79,85
13,96	2,25	-5,72	-2,08	301,4	179,92	111,55	173,65	189,95	6,27	-43,67	75,3	118,97	-20,51	79,47	99,98
15,3	1,72	-3,41	-1,85	285,88	181,33	96,2	175,73	189,76	5,6	-25,97	60,51	86,48	11,75	51,88	40,12
12,93	0,49	0,24	-2,25	314,77	172,47	104,63	164,11	210,31	8,37	-50,59	79,51	130,1	-10,1	37,86	47,95
14,99	0,52	5,17	-1,33	301,13	177,75	106,36	174,37	194,8	3,38	-42,88	36,56	79,44	-2,97	7,98	10,96
12,15	0,85	3,56	0,15	116,59	212	308,73	210,88	192,14	1,13	-65,69	69,74	135,43	-23,1	31,95	55,05
10,95	0,83	3,12	-1,85	107,29	137,27	296,63	142,71	189,42	5,44	-53,19	60,53	113,72	-6,52	11,81	18,34
10,25	0,05	0,09	0,38	98	173,93	308,1	172,03	210,1	1,89	-60,91	46,26	107,16	-15,24	11,28	26,53
7,25	0,2	2,08	0,24	83,06	201,26	292,37	200,18	209,32	1,09	-19,69	48,98	68,67	15,61	20,63	5,03
10,68	3,85	2,66	8,4	102,6	225,18	292,86	196,21	192,46	28,97	-70,43	18,53	88,97	-26,89	-2,72	24,17
16,34	2,31	6,3	6,9	110,11	204,28	301,27	180,59	192,62	23,7	-31,37	44,73	76,1	-24,35	42,32	66,67
8,34	0,04	1,35	-1,32	331,06	204,13	95,48	198,29	235,65	5,84	-59,34	42,75	102,09	-19,71	-2,67	17,03
4,35	1,31	0,12	-1,27	333,08	197,64	97,01	192,73	236,12	4,91	-65,12	50,74	115,85	-72,99	59,83	132,83
8,19	2,51	3,97	-0,59	97,59	122,33	313,14	124,91	215,57	2,58	-19,11	39,4	58,51	14,6	52,83	38,24
7,61	3,29	3,26	-0,02	97,07	61,63	293,76	59,37	196,71	2,26	-15,58	64,2	79,78	-30,29	97,48	127,77
9,95	1,2	5,31	-1,24	97,89	237,65	307,08	241,46	209,22	3,82	-58,61	51,96	110,58	2,39	14,39	12
7,12	2,65	2,67	-2,79	100,74	235,85	310,42	245,94	209,93	10,09	-84,42	80,77	165,19	-96,18	66,76	162,94

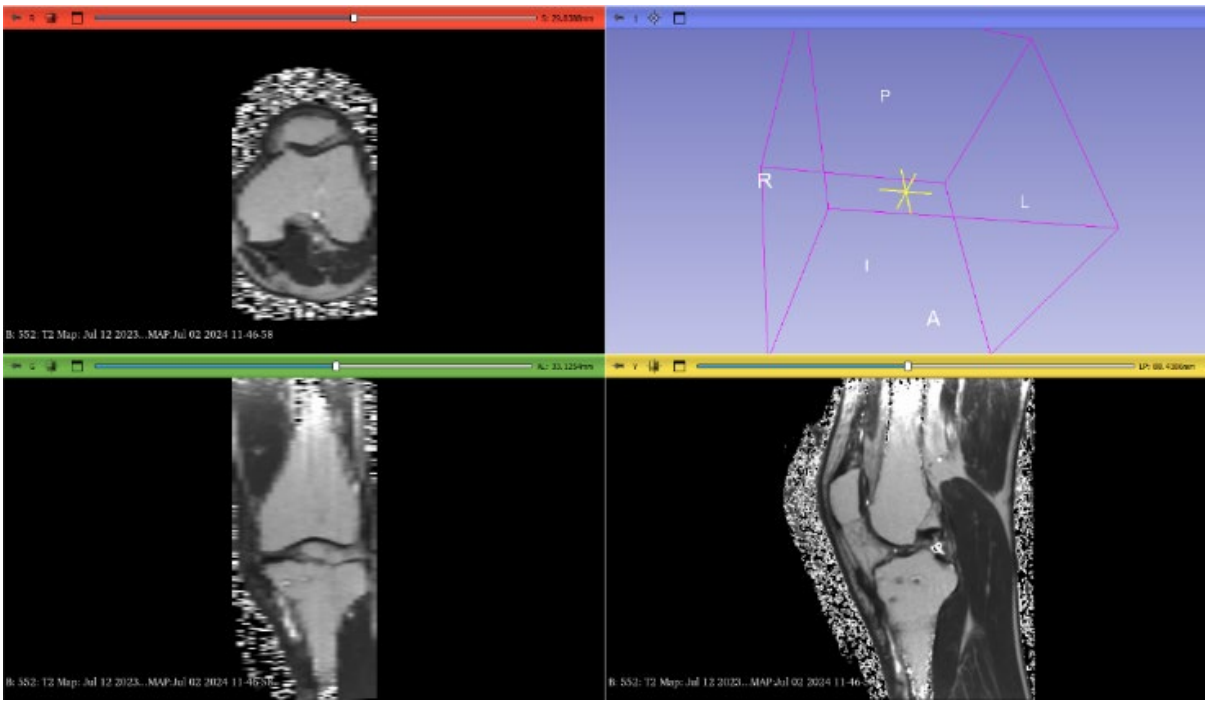
3.2 SOFTWARE 3D SLICER PER SEGMENTAZIONE

Per il lavoro di segmentazione del volume MRI T2 mapping è stato impiegato 3D Slicer®, un software open source e gratuito, ampiamente utilizzato per la visualizzazione, la segmentazione e l'analisi di volumi 3D in ambito biomedicale.

La segmentazione si basa su un processo di binarizzazione delle immagini, attraverso il quale per ciascuna slice i pixel vengono classificati come interni o esterni rispetto una determinata "maschera". Tale operazione richiede una grande precisione per ottenere delle segmentazioni tridimensionali che rispettino la geometria acquisita con il dato volumetrico.

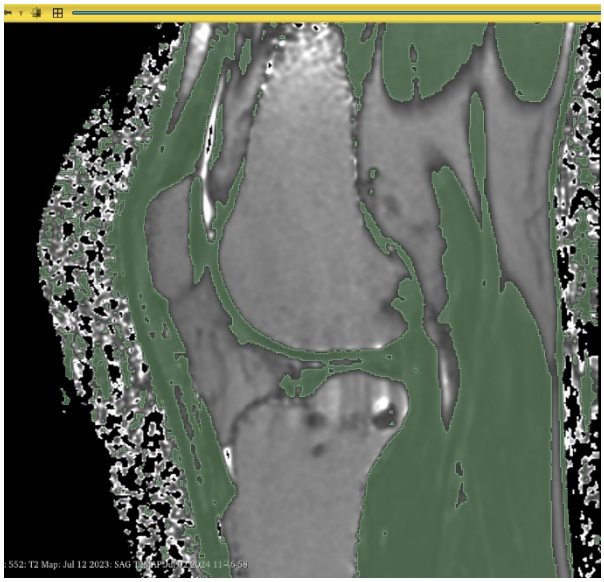
Il layout convenzionale si compone di quattro finestre di visualizzazione:

- La finestra in alto a destra presenta il volume ricostruito dalle segmentazioni, aggiornato ad ogni modifica;
- Le altre tre finestre forniscono le visualizzazioni del volume lungo i piani anatomici assiale, frontale e sagittale.



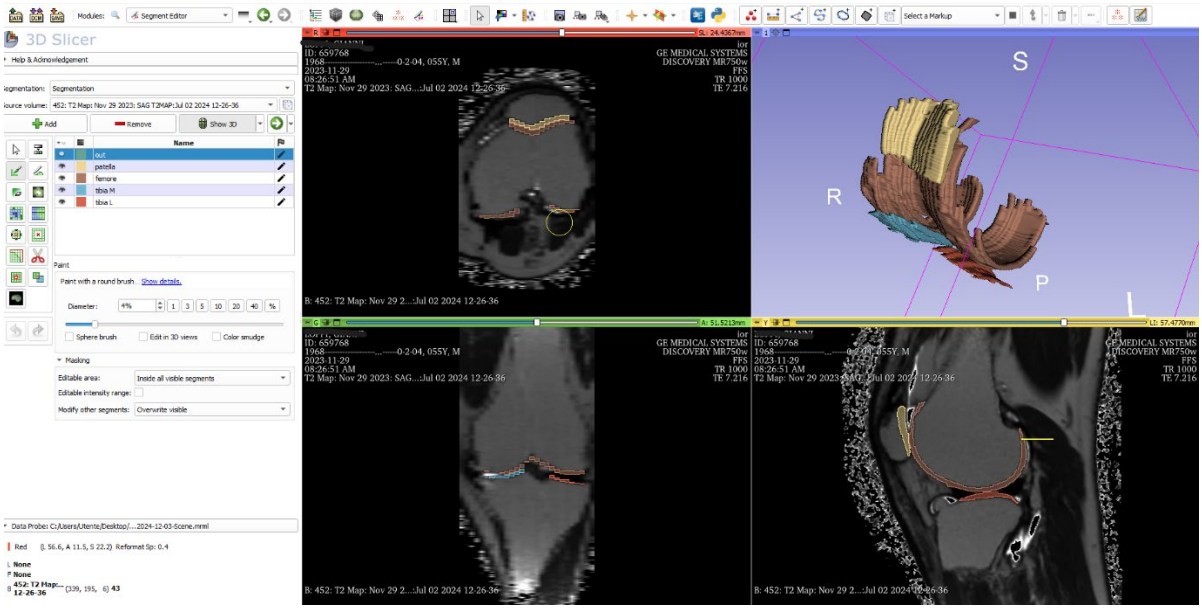
Il volume MRI T2 mapping è composto da 20/25 slices sagittali costruite con pixel di 0.39 mm e da un numero maggiore di slice frontali e assiali costruite con pixel più grandi di 3,6 mm. Il volume è complessivamente ricostituito da slice sagittali ad alta risoluzione, su cui ho eseguito le segmentazioni, e da slice assiali e frontali a risoluzione significativamente inferiore, che ho consultato esclusivamente per verificare le segmentazioni effettuate sul piano sagittale.

Un’altra parte consistente del mio lavoro ha riguardato la segmentazione di tutti i volumi MRI T2 mapping del follow-up.
Applicando un workflow sviluppato in precedenza per elaborare i dati della baseline, è stata eseguita una segmentazione preliminare automatica mediante l’applicazione di un “*Threshold*” di intensità 11-70 ms.



Questa soglia avrebbe escluso le strutture ossee, corrispondenti ad intensità inferiori, e i fluidi sinoviali, corrispondenti ad intensità superiori, ma avrebbe incluso altri tessuti molli come legamenti, menischi e gran parte delle fibre muscolari.

A partire da questa maschera, successivamente è stato adottato un approccio manuale:
Innanzitutto, sono state impostate le opzioni "Inside all visible segment" e "Overwrite visible" per garantire rispettivamente che non venissero selezionati pixel fuori dal range di intensità del *Threshold* e che non si verificassero sovrapposizioni tra le segmentazioni.
In seguito, mediante un interattore *Paint* è stata delineata l’area corrispondente alla cartilagine patellare, femorale, tibiale mediale e tibiale laterale, generando una segmentazione distinta per ciascuna di queste.



Nonostante l'esistenza di diversi strumenti di segmentazione automatica, come "Fill between slices" (che consente l'interpolazione tra le slices) e "Growth from seeds" (che espande la selezione del punto alle aree limitrofe di simile intensità), ho ritenuto il metodo appena descritto migliore in termini di precisione, con un trade-off velocità-precisione accettabile.

Infine, il fattore di "smoothing" è stato impostato a zero per minimizzare gli artefatti di elaborazione grafica del software e le quattro segmentazioni sono state esportate in formato STL, uno standard nel settore della prototipazione che approssima le superfici del modello solido con una mesh a triangoli.

3.3. SOFTWARE ALBA PER ELABORAZIONE

L'ultimo passaggio ha previsto la suddivisione delle segmentazioni in sottoregioni di rilevanza anatomica e funzionale. Si è trattato di un passaggio fondamentale nel workflow, considerando che l'intervallo dei valori di T2 può variare significativamente all'interno della stessa segmentazione, a causa delle diverse sollecitazioni meccaniche subite dalla cartilagine associata.

Inoltre, questa suddivisione avrebbe garantito l'identificazione di sottoregioni riproducibili e ripetibili sia tra soggetti diversi sia tra baseline e follow-up dello stesso soggetto, al fine di un confronto efficace dei valori di T2.

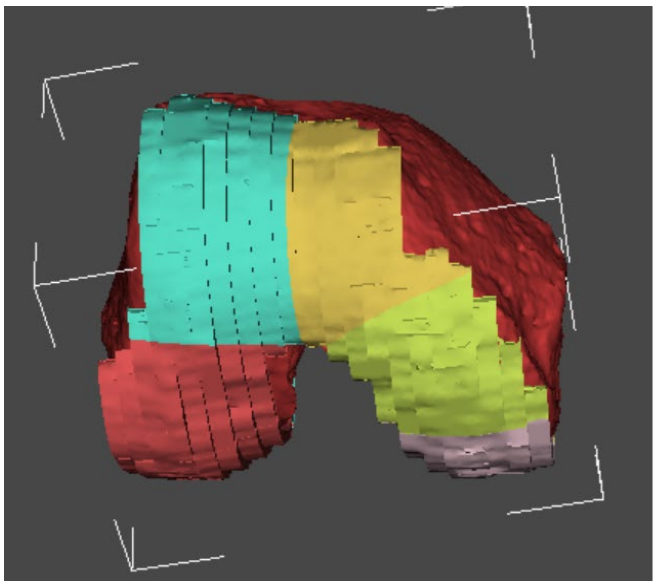
Per queste operazioni è stato impiegato il software proprietario ALBA RT.

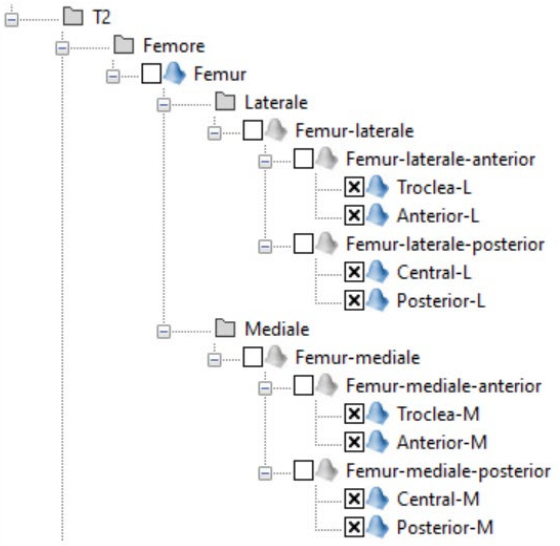
In questa fase, il workflow del laboratorio era giunto alla generazione di file ".alba" relativi a ciascun paziente, nei quali erano stati definiti tutti piani di taglio a partire da un set di landmark scheletrici sviluppato appositamente in riferimento al lavoro di Surowiec [23]. Tali punti di riferimento erano stati definiti sulle superfici volumetriche delle componenti scheletriche del ginocchio, estratte dagli esami CBCT.

Io ho arricchito gli stessi file del dato volumetrico MRI T2 e delle relative segmentazioni per procedere alla suddivisione.

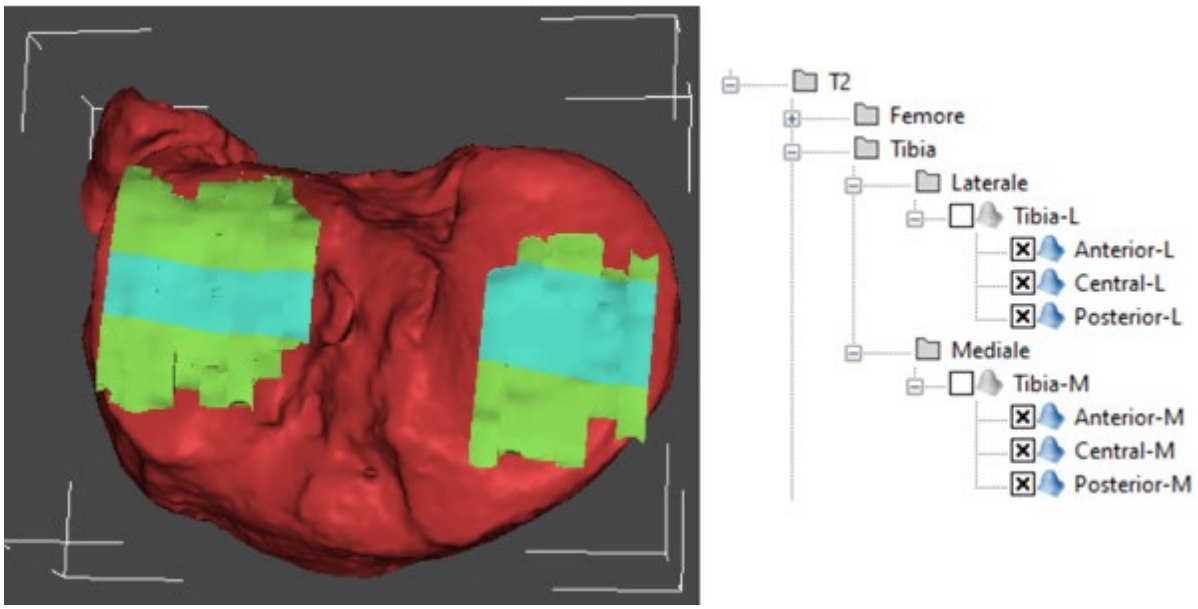
Operativamente, la segmentazione è stata suddivisa iterativamente applicando un piano di taglio alla volta, come consentito dall'operation *Clip Surface*.

La segmentazione del femore è stata divisa inizialmente in una parte mediale e una laterale dal piano medio-laterale che segue la gola trocleare. Successivamente, le due sottoregioni sono state ulteriormente suddivise da tre piani di taglio in quattro sezioni ciascuna (Troclea, Anteriore, Centrale e Posteriore).

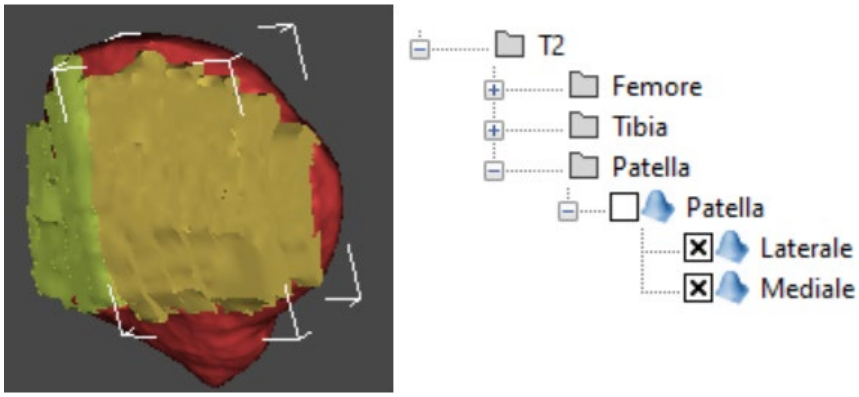




Le segmentazioni della tibia mediale e laterale sono state suddivise da due piani di taglio in tre sottoregioni ciascuna (Anteriore, Centrale e Posteriore).



La segmentazione della patella è stata suddivisa in due sottoregioni (Mediale e Laterale).



Infine, i margini di taglio sono stati riempiti mediante l'operation *Fill Holes* per ottenere una superficie volumetrica chiusa.

Per estrarre i valori di T2, è stata utilizzata l'operation specifica *"VOI Density (Volume Of Interest)",* una funzione che, dato un volume di scalari e una superficie chiusa, identifica i voxel contenuti nella superficie ed esegue una statistica descrittiva dello scalare ad essi associato.

In questo caso, la funzione restituisce il numero di voxel contenuti in ciascuna sottoregione ottenuta dalla suddivisione della cartilagine e la media, la mediana, il massimo, il minimo e la deviazione standard dei valori di T2 associati a questi voxel.

Il numero di voxel e i parametri statistici relativi alle 16 sottoregioni di ciascun paziente sono stati estratti in formato CSV per procede con ulteriori analisi statistiche.

4. RISULTATI

4.1 CENNI DI ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica si definisce **descrittiva** quando si occupa di rappresentare una popolazione o un campione mediante parametri statistici quali media, mediana, deviazione standard ecc. Si definisce **inferenziale** quando si occupa di verificare ipotesi per caratterizzare una popolazione a partire da un campione.

Per poter confrontare dei dati, è necessario definire se il dataset è costituito da misure ripetute dello stesso campione in condizioni variate, in tal caso si parla di dati **appaiati**, oppure da dati **indipendenti** tra loro.

L'analisi inferenziale si basa sullo studio dell'ipotesi nulla. Definita l'ipotesi nulla H_0, si effettua un test per verificare se quest'ultima può essere confermata con un certo livello di significatività statistica, espresso dal p-value.

Se i campioni seguono distribuzioni normali, possono essere descritti tramite il valor medio e si può utilizzare un **T-test** per campioni appaiati o indipendenti.

Se l'ipotesi nulla è l'assenza di differenze tra due gruppi, il T-test si basa sul confronto delle medie dei due gruppi (H_0: media1 ≈ media2). Dal risultato del T-test si può ottenere un p-value, che indica la probabilità di poter confermare (o rifiutare) l'ipotesi nulla, dato un livello di significatività scelto dall'operatore.

Negli studi clinici solitamente il valore di significatività scelto è 0.05, per cui:

- $p > 0.05$ suggerisce l'assenza di differenze statisticamente significative e permette di confermare l'ipotesi nulla;
- $p < 0.05$ suggerisce di rifiutare l'ipotesi nulla e considerare l'esistenza di differenze statisticamente significative.

Il "One sample T-test" è il test statistico utilizzato per confrontare la media di un campione con un valore di riferimento noto.

Il "Wilcoxon signed rank test" è utilizzato a in alternativa al T-test per dati appaiati nei casi in cui il campione sia troppo piccolo o non segua una distribuzione gaussiana, mentre il "Mann-Whitney test" è utilizzato in alternativa al T-test per campioni indipendenti.

4.2 RISULTATI ANALISI DI DEFORMITÀ

L'indagine radiografica, condotta con il software *HTO-R Plus,* ha consentito di effettuare una estesa sequenza di misure anatomiche e meccaniche dell'arto inferiore. Per le analisi statistiche sono stati considerati 15 angoli di descrizione della deformità, più l'angolo di indicazione della correzione chirurgica "*HTO alpha*", pianificato dal chirurgo con *HTO_Planner*, una versione ridotta del software mirata alla pianificazione dell'intervento.

Il confronto tra i due gruppi (gruppo chirurgico e gruppo conservativo) è stato eseguito mediante un **T-test per campioni indipendenti** sia alla baseline che al follow up.

-Alla **baseline**, l'analisi delle misure ha consentito di verificare che tutti gli angoli considerati non erano statisticamente distinguibili ($p > 0.05$) tra il gruppo chirurgico e il gruppo conservativo, così come si era prefissato di ottenere con l'arruolamento.
Per l'angolo KJLCA, caratterizzato da un p al limite della significatività, il test di Mann-Whitney riporta $p = 0.088$ quindi abbiamo considerato che questa variabile non esprimesse differenze statisticamente significative alla baseline.

Student's T-test			
	t	df	p
LPFAm	0.600	52	0.551
LDFAm	0.702	52	0.486
MPTAm	-0.770	52	0.445
LDTAm	1.215	52	0.230
TFAm	0.824	52	0.414
LPFAa	0.693	52	0.491
LDFAa	0.439	52	0.662
TBVA	-1.064	52	0.292
MPTAa	-0.648	52	0.520
LDTAa	1.193	52	0.238
TFAa	0.827	52	0.412
KJLCA	-2.032	52	0.047
CTS	1.447	52	0.154
AJLCA	1.002	52	0.321
KJLO	-1.597	52	0.116

-Ad 1 anno di **follow-up**, l'analisi delle misure evidenzia come tutti, e soli, gli angoli relativi alla tibia prossimale mostrino delle differenze statisticamente significative tra i due gruppi. In particolare, risultano molto significative ($p < 0.001$) tutte le differenze relative agli angoli che sono misurati sul piano frontale, piano su cui è stata effettuata la pianificazione. Risulta però significativa ($p = 0.022$) anche la differenza dell'angolo CTS misurato nelle lastre latero-laterali.

Student's T-test			
	t	**df**	**p**
LPFAm	0.566	52	0.574
LDFAm	-0.041	52	0.968
MPTAm	-8.427	52	< .001
LDTAm	1.036	52	0.305
TFAm	-6.854	52	< .001
LPFAa	0.615	52	0.541
LDFAa	-0.184	52	0.854
TBVA	4.197	52	< .001
MPTAa	-7.898	52	< .001
LDTAa	0.135	52	0.893
TFAa	-6.181	52	< .001
KJLCA	-1.574	52	0.121
CTS	2.363	52	0.022
AJLCA	-0.302	52	0.764
KJLO	-3.762	52	< .001

Il risultato in assoluto più importante per confermare l'efficacia anatomica della chirurgia viene dall'analisi dell'angolo *mechanical tibiofemoral angle* (**mTFA**). I chirurghi coinvolti nello studio hanno stabilito di pianificare l'angolo di correzione "*HTO alpha*" secondo il criterio di riportare mTFA a 0°.

I risultati confermano che la media di mTFA nel gruppo di pazienti chirurgici non è statisticamente distinguibile da zero ($p > 0.05$).

One Sample T-Test			
	t	**df**	**p**
TFAm	-1.280	25	0,212

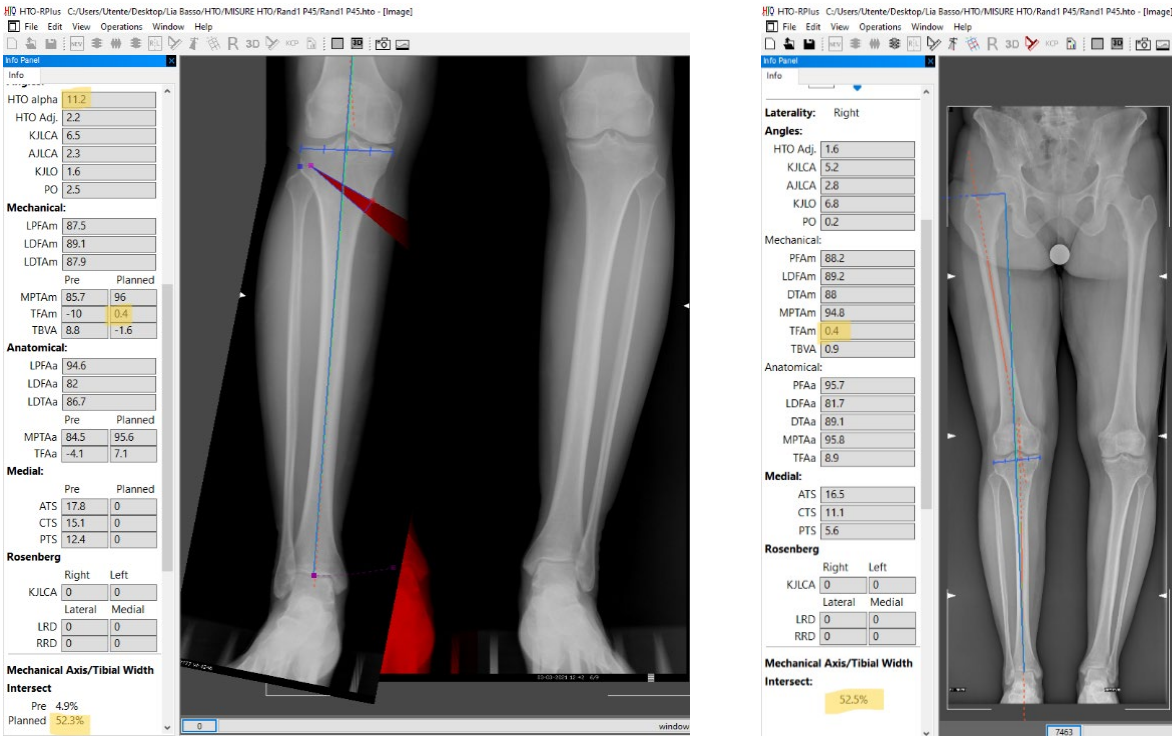
Di seguito, alcune considerazioni derivanti dalla statistica descrittiva di alcuni angoli:

- **TBVA** viene ridotto con la chirurgia, anche se non viene corretto perfettamente, rimanendo in media leggermente varo, a fronte, comunque, di una correzione ottimale dell'asse meccanico della gamba (vedi mTFA);
- **CTS** viene ridotto, in media, nei pazienti operati, anche se non in larga misura a causa dei limiti intrinseci alla tecnica chirurgica, che non permettono un ingresso troppo posteriore e quindi limitano la capacità di ridurre l'inclinazione del piatto tibiale;
- **KJLO** aumenta con la chirurgia, ma rimanendo, in media, entro la neutralità (< 8°).

Statistica descrittiva					
		Baseline		**Follow up**	
		Conservativi	**Chirurgici**	**Conservativi**	**Chirurgici**
mTFA	Media	-7,530	-8,322	-7,209	-0,612
	Dev. standard	3.738	3.291	4.307	2.438
	Minimo	-15.840	-14.100	-16.850	-4.760
	Massimo	-2.370	-1.550	1.020	5.190
TBVA	Media	7,824	8,870	7,346	2,646
	Dev. standard	3.712	3.492	3.849	4,378
	Minimo	-1.640	1.520	-0.480	-5,880
	Massimo	16.840	17.110	16.720	11,720
CTS	Media	12,065	10,563	11,631	8,982
	Dev. standard	3.532	4.092	3.816	4.418
	Minimo	5.150	-3.310	3.580	-4.670
	Massimo	22.670	16.730	22.650	16.340
KJLO	Media	0,960	2,272	1,490	4,933
	Dev. standard	2.768	3.264	3.108	3.612
	Minimo	-5.720	-3.720	-4.150	0.120
	Massimo	4.400	9.030	7.320	14.020

Il confronto tra angolo di correzione pianificato e angolo realizzato (analisi Planned vs Achieved) è stato eseguito confrontando l'angolo di pianificazione "*HTO alpha*", relativo alla pianificazione effettuata con *HTO_Planner*, con la variazione pre- e post-chirurgica dell'angolo mTFA.

Il test statistico è stato realizzato con T-test per campioni appaiati e ha confermato la non significatività delle differenze (p = 0.394).



Esempio di pianificazione su RX baseline vs correzione effettivamente eseguita osservabile su RX follow up

Si conferma quindi che l'angolo di osteotomia effettivamente realizzato è, in media, corrispondente a quanto pianificato. Questo risultato può essere considerato un'autorevole conferma dell'importanza di utilizzare uno strumento per la pianificazione accurata dell'osteotomia, come *HTO_Planner*; oltre che dell'approccio chirurgico generale adottato nel progetto, frutto di un importante processo di standardizzazione.

4.3 RISULTATI T2 MAPPING

Innanzitutto, è stata condotta una statistica descrittiva (media, deviazione standard, minimo e massimo) dei valori medi e mediani delle 3 sottoregioni laterali (**L**) e mediali (**M**) della **tibia**. In seguito, per indagare la significatività delle differenze tra le medie ottenute dei compartimenti laterale e mediale, è stato condotto un T-test per campioni indipendenti.

Si riportano di seguito le analisi alla **baseline**, senza differenziazione tra gruppo chirurgico e gruppo conservativo.
I valori di T2 risultano essere leggermente maggiori nel compartimento mediale rispetto al laterale di circa 1 unità, come si vede sia per le medie che per le mediane.

Statistica descrittiva				
	MEDIA		MEDIANA	
	L	**M**	**L**	**M**
Media	39.026	40.138	38.367	39.133
Dev. standard	3.788	3.118	4.131	3.540
Minimo	31.575	33.655	30.000	31.000
Massimo	50.330	47.276	51.000	46.000

Tuttavia, il T-test mostra come tali differenze siano poco significative ($p > 0.05$).

Student's T-Test			
	t	**df**	**p**
MEDIA	-1.241	58	0.220
MEDIANA	-0.772	58	0.443

Le analisi del **follow up** seguono lo stesso pattern**,** ma suddiviso per gruppo chirurgico e gruppo conservativo:

-Gruppo chirurgico:
Le medie e le mediane aumentano rispetto alla baseline, ma la differenza tra mediale e laterale rimane circa dello stesso ordine di grandezza (1 unità).

Statistica descrittiva

	MEDIA		MEDIANA	
	L	**M**	**L**	**M**
Media	44.980	46.267	43.533	44.800
Dev. standard	5.772	5.364	6.567	6.689
Minimo	38.300	39.200	36.000	35.000
Massimo	63.200	56.900	64.000	58.000

Tuttavia, il T-test evidenzia come tali differenze non siano statisticamente significative ($p > 0.05$).

Student's T-Test			
	t	**df**	**p**
MEDIA	-0.632	28	0.532
MEDIANA	-0.523	28	0.605

-Gruppo conservativo:

Medie e mediane mostrano un incremento rispetto alla baseline di entità differente rispetto ai chirurgici: il compartimento mediale aumenta di circa 4 unità rispetto al laterale.

Statistica descrittiva				
	MEDIA		MEDIANA	
	L	**M**	**L**	**M**
Media	41.607	45.773	39.643	43.733
Dev. standard	4.697	4.608	4.971	5.147
Minimo	34.400	38.600	32.000	36.000
Massimo	53.300	53.300	52.000	52.000

Il T-test, conferma che la differenza tra mediale e laterale diventa significativa ($p < 0.05$).

Student's T-Test			
	t	**df**	**p**
MEDIA	-2.411	27	0.023
MEDIANA	-2.174	27	0.039

Ripercorrendo la stessa analisi per il **femore**, le differenze tra mediale e laterale non sono significative, né alla baseline né al follow up ($p > 0.05$)

Baseline:

Statistica descrittiva				
	MEDIA		MEDIANA	
	L	**M**	**L**	**M**
Media	41.852	42.742	41.525	42.675
Dev. standard	3.024	2.790	3.186	2.965
Minimo	35.300	37.300	34.000	37.000
Massimo	47.600	49.100	47.000	49.000

Student's T-Test			
	t	**df**	**p**
MEDIA	-1.368	78	0.175
MEDIANA	-1.671	78	0.099

Follow up:

-Gruppo chirurgico

Statistica descrittiva				
	MEDIA		MEDIANA	
	L	**M**	**L**	**M**
Media	44.430	45.515	43.500	44.650
Dev. standard	3.174	2.788	3.411	3.048
Minimo	38.200	41.300	37.000	39.000
Massimo	50.000	51.900	50.000	51.000

Student's T-Test			
	t	**df**	**p**
MEDIA	-1.148	38	0.258
MEDIANA	-1.124	38	0.268

-Gruppo conservativo

Statistica descrittiva

	MEDIA		MEDIANA	
	L	**M**	**L**	**M**
Media	45.055	44.930	43.700	43.500
Dev. standard	3.563	3.222	4.014	3.137
Minimo	36.300	40.100	34.000	38.000
Massimo	50.800	51.800	50.000	49.000

Student's T-Test			
	t	**df**	**p**
MEDIA	0.116	38	0.908
MEDIANA	0.176	38	0.862

Riassumendo:

- Le misure sul **femore** non evidenziano variazioni significative;
- Le misure sulla **tibia** non presentano variazioni significative nel gruppo chirurgico; mentre nel gruppo conservativo presentano maggiore asimmetria tra compartimento mediale e laterale con un evidente condizione peggiore del compartimento mediale rispetto al laterale.

5. CONCLUSIONI

I risultati ottenuti confermano buona parte delle ipotesi iniziali del progetto.

Innanzitutto, l'indagine radiografica ha dimostrato l'efficacia dell'intervento, seppur limitatamente alla correzione della deformità anatomica.

Questo risultato è attribuibile all'elevata accuratezza della procedura chirurgica, supportata dalla pianificazione personalizzata sul piano frontale tramite il software *HTO_Planner*, ora validato e rilasciato con licenza freeware. Attualmente, è in fase di sviluppo un modulo avanzato di pianificazione tridimensionale dell'intervento, che consentirà di pianificare la correzione dell'inclinazione del piatto tibiale sul piano sagittale. L'integrazione delle due informazioni fornirà al chirurgo indicazioni precise sull'entità dell'apertura dell'osteotomia e sulla direzione per ottenere contemporaneamente entrambe le correzioni desiderate.

Inoltre, pur nella limitatezza della brevità di un anno di follow-up, si è osservato come il peggioramento delle condizioni della cartilagine articolare, per quanto rappresentate dal segnale T2, che si verificano sia nel gruppo chirurgico che nel gruppo conservativo, esibiscano un rate di peggioramento molto più elevato nel gruppo trattato conservativamente, supportando l'ipotesi iniziale secondo cui il trattamento chirurgico di HTO induca un rallentamento della progressione della patologia artrosica. Tuttavia, la debole significatività, ottenuta solo nella tibia, suggerisce di rivalutare i pazienti ad un follow-up più lungo per poter stimare con maggiore accuratezza tali differenze.

Inoltre, attraverso l'analisi funzionale dei dati dell'analisi del cammino e la realizzazione di modelli muscoloscheletrici personalizzati, è stato dimostrato dai ricercatori del laboratorio BIC che la chirurgia correttiva induce variazioni nei pattern di cinematica e cinetica che si riflettono in una modificazione significativa della distribuzione dei carichi interni al ginocchio, riequilibrando quasi perfettamente componente mediale e laterale. Questa diminuzione del sovraccarico del compartimento mediale del ginocchio, ipotesi alla base del razionale della tecnica chirurgica, è stata quantificata e verificata.

Questi risultati suggeriscono che la modifica delle condizioni biomeccaniche conseguente all'intervento chirurgico induce un effetto positivo sulla struttura articolare.

In particolare, a fronte di una conservazione dello sbilanciamento dei carichi interni segue la progressione asimmetrica della patologia, a fronte di una redistribuzione dei carichi più equilibrata conseguente all'intervento, segue un recupero di simmetria nello stato cartilagineo tra il compartimento mediale e laterale.

BIBLIOGRAFIA

1. Paley D. (2002). Principles of deformity correction. Springer.
2. Gray H. (1977). Gray's Anatomy. Longman
3. Su A. W., Bogunovic L., Smith M. V., Gortz S., Brophy R., Wright R., Matava M. (2018). Medial tibial slope determined by plain radiography is not associated with primary or recurrent anterior cruciate ligament tears. *American Journal of Sports Medicine*.
4. Utzschneider S. et al. (2011). Development and validation of a new method for the radiologic measurement of the tibial slope. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*.
5. Giffin J. R., Vogrin T. M., Zantop T. et al. (2004). Effects of increasing tibial slope on the biomechanics of the knee. *Am J Sports Med*.
6. Johnson F., Leitl S., Waugh W. (1980). The distribution of load across the knee. A comparison of static and dynamic measurements. *Journal of Bone and Joint Surgery, British Edition*.
7. Valente G. et al. (2024). Altered motor function during daily activities in patients eligible for high tibial osteotomy is primarily driven by knee varus deformity. *Bone and Joint Open*.
8. Lobenhoffer P., De Simoni C., Staubli A. (2002). Opening wedge high-tibial osteotomy with rigid plate fixation. *Techniques in Knee Surgery*.
9. Marti C. B., Gautier E., Wachtl S. W. et al. (2004). Accuracy of frontal and sagittal plane correction in open-wedge high tibial osteotomy. *Arthroscopy*.
10. Fujisawa Y., Masuhara K., Shiomi S. (1979). The effect of high tibial osteotomy on osteoarthritis of the knee. An arthroscopic study of 54 knee joints. *Orthopedic Clinics of North America*.
11. Hernigou P., Medevielle D., Debeyre J. et al. (1987). Proximal tibial osteotomy for osteoarthritis with varus deformity. A ten to thirteen-year follow-up study. *Journal of Bone and Joint Surgery, American Edition*.
12. Pape D., Adam F., Rupp S. et al. (2004). Stability, bone healing and loss of correction after valgus realignment of the tibial head. A roentgen stereometry analysis. *Orthopade*.
13. Kellgren J. H., Lawrence J. S. (1957). Radiological Assessment of Osteo-Arthrosis. *Annals of rheumatic diseases.*

14. Oei E. et al. (2014). Quantitative radiologic imaging techniques for articular cartilage composition: toward early diagnosis and development of disease-modifying therapeutics for osteoarthritis. *Arthritis Care & Research*.
15. Zhu J., Hu N., Liang X. et al. (2019). T2 mapping of cartilage and menisci at 3T in healthy subjects with knee malalignment: Initial experience. *Skeletal Radiology*.
16. Hayashi D., Roemer F. W., Guermazi A. (2016). Imaging for osteoarthritis. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*.
17. Li X., Benjamin Ma C., Link T. M. et al. (2007). In vivo T1ρ and T2 mapping of articular cartilage in osteoarthritis of the knee using 3T MRI. *Osteoarthritis and Cartilage*.
18. Soellner S. T., Goldmann, A., Muelheims D., Welsch G. H., Pachowsky, M. L. (2017). Intraoperative validation of quantitative T2 mapping in patients with articular cartilage lesions of the knee. *Osteoarthritis and Cartilage*.
19. Zhao H., Li H., Liang S., Wang X., Yang F. (2022). T2 mapping for knee cartilage degeneration in young patients with mild symptoms. *BCM Medical Imaging*.
20. Coventry M. B. (1987). Proximal tibial varus osteotomy for osteoarthritis of the lateral compartment of the knee. *Journal of Bone and Joint Surgery, American Edition*.
21. Babis G. C., et al. (2002). Double level osteotomy of the knee: a method to retain joint-line obliquity. Clinical results. *Journal of Bone and Joint Surgery, American Edition.*
22. Sabzevari S. et al. (2016). High Tibial Osteotomy: a systematic review and current concept. *Archives of Bone and Joint Surgery*.
23. Surowiec R. K., Lucas E. P., Fitzcharles E. K., et al. (2014). T2 values of articular cartilage in clinically relevant subregions of the asymptomatic knee. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*.