

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 06/12/2021.



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Jonas Bianchi

**Osteoartrite na articulação temporomandibular: análise integrativa de
marcadores por imagem, clínicos e biomoleculares**

Araraquara

2019



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Jonas Bianchi

**Osteoartrite na articulação temporomandibular: análise integrativa de
marcadores por imagem, clínicos e biomoleculares**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara para obtenção do título de Doutor em Ciências Odontológicas, na Área de Ortodontia

Orientador: Prof. Dr. João Roberto Gonçalves

Araraquara

2019

Bianchi, Jonas

Osteoartrite na articulação temporomandibular: análise integrativa de marcadores por imagem, clínicos e biomoleculares/ Jonas Bianchi. -- Araraquara: [s.n.], 2019
86 f.; 30 cm.

Tese (Doutorado em Ciências Odontológicas) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia

Orientador: Prof. Dr. João Roberto Gonçalves

1.Osteoartrite 2. Tomografia computadorizada de feixe Cônico 3. Biomarcadores I. Título

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Marley C. Chiusoli Montagnoli, CRB-8/5646

Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara

Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação

Jonas Bianchi

**Osteoartrite na articulação temporomandibular: análise integrativa de
marcadores por imagem, clínicos e biomoleculares**

Comissão julgadora

Tese para obtenção do grau de doutor em ciências odontológicas

Presidente e orientador: Prof. Dr. João Roberto Gonçalves

2º Examinador: Prof. Dr. Luiz Gonzaga Gandini Junior

3º Examinador: Prof. Dr. Ary dos Santos Pinto

4º Examinador: Prof^a. Dr^a. Lúcia Helena Soares Cevidanes

5º Examinador: Prof. Dr. Antônio Carlos de Oliveira Ruellas

Araraquara, 06 de dezembro de 2019.

DADOS CURRICULARES

Jonas Bianchi

NASCIMENTO: 20 de abril de 1990 – São Carlos – São Paulo

FILIAÇÃO: Sandra Regina de Oliveira
Paulo Roberto Gonzalez Bianchi

2009 - 2014: Curso de Graduação em Odontologia: Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP

2014 - 2016: Curso de Pós-Graduação: Especialização em Ortodontia. Faculdade Mozarteum de São Paulo - FAMOSP

2014 - 2016: Curso de Pós-Graduação: Mestrado pelo programa de Ciências Odontológicas. Área de concentração em Ortodontia: Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP

2017 - 2019: Curso de Pós-Graduação: Doutorado pelo programa de Ciências Odontológicas. Área de concentração em Ortodontia: Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP

Dedico esse trabalho ao pai e mãe de família que acorda e luta todos os dias em busca de uma vida melhor. Dedico esse trabalho aos que não tiveram a oportunidade que eu tive de desenvolver uma carreira acadêmica. Dedico esse trabalho aos filantrópicos(as), que ajudam os mais necessitados. Dedico esse trabalho ao ser humano de bom coração, que enxerga o próximo como seu irmão. Acredito numa sociedade mais justa, menos pobre e com maior igualdade a todos, que nunca falte comida, educação e saúde a ninguém que necessitar.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por guiar da sua forma única o meu caminho, minha família e de todos ao meu redor. Sem fé não existe esperança e sem esperança não existe vida. Que os próximos anos continuem sendo de muita saúde e luz, para todos.

À minha esposa Júlia Vieira Pastana Bianchi. Faltam-me palavras para agradecê-la. Essa quase uma década juntos me mostrou que você é a companheira que a vida me deu e que talvez eu nem merecia. Obrigado por ser minha parceira em todos os momentos, obrigado por aceitar os desafios e ir para cima deles ao meu lado. Espero poder recompensar todo seu sacrifício, humildade e amor. Obrigado, eu te amo ontem, hoje e sempre. Aos meus sogros Carlos e Beth, sempre nos apoiando. E ao nosso querido Barthô, um anjinho de 4 patas que nos traz alegrias e nos une sempre ainda mais.

Aos meus pais Paulo e Sandra, as minhas irmãs Sara e Debora e toda minha família. Aprendi com vocês o que é enfrentar a vida. Parece que Deus traçou nossa jornada para ser assim, um início desafiador, batalhas diárias que serviram para ver que a vida é muito mais do que dinheiro ou reconhecimento social. Obrigado por tudo, esse doutorado não é meu, é de vocês, sintam-se doutores, pois merecem muito mais que qualquer um.

Ao meu orientador e amigo Prof. João Roberto Gonçalves, o meu sincero obrigado. O senhor sempre acreditou em mim e essa confiança fez eu alcançar sonhos impossíveis. Jamais serei capaz de demonstrar toda minha gratidão. Palavras nunca serão suficientes para descrever a admiração que tenho. Agradeço também a Prof.^a Daniela Godoi Gonçalves, pois como todos sabemos, junto de um grande homem sempre existe uma grande mulher, e vice-versa.

À Prof.^a. Dr.^a. Lúcia Cevitanes. Muito obrigado por me acolher em Ann Arbor. Sua prontidão em ajudar e espírito bondoso me mostraram que o caminho para o sucesso é baseado na humildade e força de vontade. Sua contribuição em minha vida foi e é essencial, tanto eu quanto a Júlia seremos eternamente agradecidos. Com você pude ver que na verdade o sucesso é a felicidade em fazer o que se ama e estar cercado de boas pessoas.

Ao Prof. Dr. Antônio Ruellas e sua querida esposa Elaine. Obrigado pelo acolhimento e amizade. A sua orientação no desenvolvimento desse trabalho foi primordial, porém mais que isso, seus conselhos e amizade agregaram muito em

minha vida. Sempre serei grato por toda disponibilidade e atenção, jamais poderei retribuir sua confiança e ajuda. Obrigado por tudo.

Um agradecimento especial aos Prof. Luiz e Marcia Gandini. Vocês acreditaram em meu potencial e abriram as portas para a minha vida profissional. Além disso, o acolhimento pessoal e amizade são coisas que jamais poderei retribuir, espero contar com a amizade de vocês por todo o sempre.

Ao Prof. Pedro Paulo Chaves de Souza. Obrigado meu amigo, por ser meu primeiro orientador e me tornar um pesquisador melhor. Você é um grande exemplo para mim além de um grande amigo. Aos também professores: Roland Koberle e Deusdediti Spavieri, meus coorientadores do mestrado. Obrigado pelo conhecimento transmitido e terem me ajudado a ser um pesquisador melhor.

Aos professores da disciplina de Ortodontia, Ary dos Santos Pinto, Dirceu Barnabé Raveli, Lídia Parsekian Martins e Maurício Sakima. Obrigado por sempre oferecerem ajuda. Um agradecimento especial ao professor Ary, meu muito obrigado por aceitar fazer parte dessa banca de Doutorado. Você é um exemplo de professor a ser seguidos, sempre disposto a ajudar todos em sua volta. Muito obrigado por abrir as portas da sua sala e sempre estar disposto a me ouvir.

À todos meus amigos de pós-graduação e colegas da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP. Em especial ao meu colega Juan, grande amigo e as orientadas de mestrado Karina e Julianna que sempre estiverem dispostas a ajudar. Aos alunos e ex-alunos do programa, obrigado, espero que sigam seus sonhos e conquistem-nos com muita perseverança e alegria. Também deixo meu carinho aos colegas da Universidade de Michigan, Karine, Camila, Aron, Serge, Maxime, Reza entre outros que trabalhei e convivi diretamente.

À Marília Yatabe e família, Karine e família, obrigado pela amizade e ajuda sempre que precisei, a presença de amigos é fundamental principalmente no exterior. Vocês nos ajudaram a tornar nossa estadia em Michigan especial.

Aos professores: Fabiana Soki, Erika Benavides, Lawrence Ashman obrigado por ajudarem a construir esse trabalho e pela ajuda profissional e pessoal que sempre me deram. Um obrigado também ao colega Juan Prieto e Beatriz Paniagua, sempre dispostos a ajudar.

Ao programa de Pós-graduação em Ciências Odontológicas da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP, representado pela coordenadora Prof. Dr^a.Fernanda Lourenção Brighenti.

À Faculdade de Odontologia de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, nas pessoas da diretora Prof.^a Dr.^a Elaine Maria Sgavioli Massucato e vice-diretor Prof.^o Dr.^o Edson Alves de Campos.

À Universidade de Michigan pelo acolhimento pessoal e profissional, aceitando minha condição de aluno sanduiche durante o período de 2018 a 2019.

Aos funcionários da FOAr e da Universidade de Michigan, obrigado pela ajuda e prestação de serviços. Ao amigo Diego, técnico em Ortodontia da UNESP, obrigado pela amizade e conselhos.

À CAPES: O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

Ao National Institute of Health (NIH): Grants R01DE024450, R01MH116527, R21DE025306.

“We are just an advanced breed of monkeys on a minor planet of a very average star. But we can understand the Universe. That makes us something very special.”
Stephen Hawking*

* Hawking S. Hamburgo, Alemanha: Der Spiegel Magazine; 1988.

Bianchi J. Osteoartrite na articulação temporomandibular: análise integrativa de marcadores por imagem, clínicos e biomoleculares [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2019.

RESUMO

A osteoartrite (OA) é a forma mais comum das artrites. Na articulação temporomandibular (ATM) ela se destaca por causar degeneração da cartilagem de forma progressiva, remodelação do tecido ósseo condilar, quadros agudos e crônicos de dor. Atualmente, o diagnóstico da OA na ATM vem se tornando mais preciso, devido ao desenvolvimento de novas tecnologias, exames por imagem como a tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) de alta resolução, análises computacionais e inteligência artificial. Dessa forma, esse trabalho teve como principal objetivo avaliar possíveis novos biomarcadores para a OA utilizando marcadores clínicos, por imagem e biomoleculares. Os objetivos secundários foram de comparar diferentes softwares para análises dos marcadores por imagem; avaliar o poder de diagnóstico desses marcadores; e por fim, desenvolver um modelo integrativo utilizando inteligência artificial, dados clínicos, biomoleculares e por imagem para o diagnóstico da OA na ATM. Como metodologia, foram desenvolvidos 3 artigos científicos, apresentados em sequência nessa tese. Nossa amostra foi composta por pacientes com diagnóstico clínico de OA na ATM e pacientes controles, sendo que foram coletados exames de TCFC, sangue, saliva e dados clínicos. Nossos resultados mostraram que o software desenvolvido pelo nosso grupo para análises das imagens é confiável e que os novos marcadores por imagens são capazes de diferenciar pacientes controles e com OA. Também demonstramos que nosso modelo estatístico integrativo de marcadores clínicos, biomoleculares, por imagem e inteligência artificial é capaz de diagnosticar a doença com acurácia de 0.837 ([0.761,0.902]). Por fim, nossos resultados sugerem que diferentes biomarcadores e uma integração estatística e computacional dos dados podem diagnosticar a doença e que estudos futuros devem ser realizados a fim de avaliar o comportamento das variáveis em relação a predição da AO na ATM.

Palavras chave: Osteoartrite. Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico. Biomarcadores.

Bianchi J. Temporomandibular joint osteoarthritis: integrative analysis of clinical, biomolecular and imaging markers [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2019.

ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is the most common form of arthritis. In the temporomandibular joint (TMJ) it stands out for causing progressive cartilage degeneration, condylar bone tissue remodeling, acute and chronic pain. Nowadays, the TMJ OA diagnosis is improved by the development of new technologies and imaging exams such as high-resolution cone beam computed tomography (CBCT), advanced computational analysis and artificial intelligence. Thus, this study aimed to evaluate possible new biomarkers for OA using clinical, imaging and biomolecular markers. The secondary objectives were to compare different software for image marker analysis; evaluate the diagnostic power of these markers; and finally, to develop an integrative model using artificial intelligence, clinical, biomolecular and imaging markers for the diagnosis of TMJ OA. As methodology, 3 papers were developed, presented in sequence in this thesis. The sample consisted of patients with clinical diagnosis of TMJ OA and control patients. CBCT, blood, saliva and clinical data were collected. Our results showed that the software developed by our group for image analysis is reliable and that the new imaging markers can differentiate controls and OA patients. We also demonstrate that our integrative statistical model of clinical, biomolecular, imaging markers and artificial intelligence can diagnose the disease with an accuracy of 0.837 ([0.761.0.902]). Finally, our results suggest that different biomarkers and a statistical and computational integration of the data can diagnose the disease and future studies should be performed in order to evaluate the behavior of the variables regarding the prediction of OA in the TMJ.

Keywords: Osteoarthritis. Cone-Beam Computed Tomography. Biomarkers.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVO	14
2.1 Objetivos Específicos	14
3 PUBLICAÇÕES..	15
3.1 Publicação 1	16
3.2 Publicação 2	34
3.2 Publicação 3	56
4 CONCLUSÃO	81
REFERÊNCIAS	82
ANEXO A	85
ANEXO B	86

1 INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA) é a forma mais comum das artrites. Seu ciclo natural de desenvolvimento leva à degeneração dos tecidos musculoesqueléticos e é considerada um problema de saúde mundial¹. Acomete grande parte da população, sendo que na Europa uma prótese substitui uma articulação a cada 1.5 minutos e nos Estados Unidos a cada 1 minuto². Dentre os diferentes sítios de acometimento da doença, a osteoartrite na articulação temporomandibular (ATM) se destaca por causar degeneração da cartilagem de forma progressiva, remodelação do tecido ósseo condilar, quadros agudos e crônicos de dor além de representar 42.6% dos desarranjos internos da ATM³⁻⁵.

Esse processo se desenvolve quando há um desequilíbrio na fisiologia funcional da ATM, sendo o resultado da diminuição na capacidade adaptativa devido a diferentes formas de estresses, como as sobrecargas funcionais, deslocamento do disco articular, mediadores inflamatórios e aumento da fricção mecânica, podendo agir juntos na progressão das degenerações teciduais na OA^{6,7}. Também ocorre uma interação dos mediadores bioquímicos, que induzem localmente e sistematicamente a liberação de moléculas como fatores de crescimento, radicais livres, metaloproteinases, citocinas pró inflamatórias e interleucinas. A etiologia é multifatorial, complexa e não totalmente elucidada na literatura, considerando que a idade, genética, fatores hormonais, gênero e traumas podem estar envolvidos^{5,8,9}. Além disso, os sinais e sintomas para diagnóstico não são detectados precocemente, sendo que geralmente a doença se encontra em um estágio tardio de desenvolvimento, prejudicando a possibilidade de tratamentos conservadores.

A OA não possui um único biomarcador para diagnóstico e diferentes protocolos/exames são necessários para avaliar as condições dos tecidos. Dentre esses, a ressonância magnética (MRI) auxilia no diagnóstico da condição dos tecidos moles, permite a caracterização da morfologia e atividade metabólica, sendo utilizada até mesmo para acompanhamento da evolução natural da doença^{3,10}. Porém, nesse exame, não é possível avaliar com qualidade as características do tecido ósseo, como os côndilos. Preenchendo essa lacuna, existe o exame de tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC). Este, em comparação com a tomografia médica emite menor radiação, e mesmo tendo uma resolução de

contraste inferior é um dos exames de escolha quando existe a necessidade do diagnóstico complementar da ATM^{11,12}.

Dessa forma, o diagnóstico precoce da OA é grande desafio clínico e científico, tornando-se o foco de pesquisadores no mundo todo. Cevidanes e colabores desenvolveram uma forma padronizada para avaliação computacional da morfologia condilar em pacientes com osteoartrite na ATM, por meio da correspondência de forma (SPHARM-PDM) no software 3D-Slicer^{13,14}. Recentemente, esses pesquisadores avaliaram e caracterizaram as diferenças morfológicas dos côndilos com osteoartrite e saudáveis, em busca de um novo conjunto de biomarcadores por imagens ósseas e biomoleculares com base no sistema BIPED¹⁵. Foram observadas correlações em diferentes regiões de remodelação óssea na superfície condilar com o envolvimento de alguns mediadores moleculares no diagnóstico inicial da OA. O grupo também desenvolveu um índice de osteoartrite para o diagnóstico preliminar com base na morfologia da superfície condilar.

Mesmo com esses resultados promissores, ainda é necessário investigar detalhadamente os processos dinâmicos que ocorrem nos tecidos da ATM com osteoartrite. Dessa forma, além das caracterizações das mudanças morfológicas superficiais, as análises do tecido ósseo subcondral têm um papel importante no diagnóstico, desenvolvimento e progressão da OA¹⁶. Estudos tem demonstrado que esse tecido possui uma íntima relação com a articulação, sendo considerado uma estrutura dinâmica que responde biomecanicamente e molecularmente aos estímulos sofridos por meio da remodelação da microarquitetura óssea e liberação de mediadores bioquímicos¹⁶⁻¹⁸. Trabalhos recentes têm avaliado o tecido ósseo subcondral bidimensionalmente e tridimensionalmente por meio de tomografia computadorizada (TC)^{19,20}, entretanto esses estudos não precisam com exatidão a microarquitetura óssea, pois geralmente avaliam aspectos como a densidade e volume ósseo.

Atualmente, com o surgimento do tomógrafo computadorizado de feixe cônico de alta resolução (HR-TCFC) e a aplicação de metodologias avançadas computacionais no campo médico, é possível atingir novos desafios clínicos no campo do diagnóstico precoce. A possibilidade de coordenar e investigar os eventos que precedem as degenerações severas musculoesqueléticas na ATM potencializam as chances de identificar pacientes de risco a esse quadro. Sendo

assim, a hipótese principal desse estudo é de que as características ósseas tridimensionais condilares diferem entre os pacientes saudáveis e portadores de osteoartrite e que essas alterações precedem as alterações degenerativas da história natural da doença. Diante do fluxo intenso de informações²¹, aquisição de dados de pacientes e constante evolução de algoritmos computacionais²², existe uma necessidade de trabalho conjunto com profissionais de diferentes áreas, incluindo engenharia, matemática, saúde e outros. Nessa necessidade o termo data science²³ refere-se a um conjunto de procedimentos, voltados para a aquisição, gerenciamento, manutenção e análise de informações. Nos campos de aquisição, geralmente os profissionais de saúde são responsáveis por adquirir as informações, enquanto etapas mais avançadas, requerem pesquisas e desenvolvimento de web-systems, algoritmos de machine-learning (inteligência artificial), voltados um diagnóstico e tratamento específico para cada paciente²⁴.

Nesse trabalho, utilizamos informações clínicas²⁵, de imagens^{3,26} e biomoleculares de sujeitos controle e pacientes com TMJ OA para a análise e desenvolvimento de metodologias computacionais voltadas para o diagnóstico da OA. Foram avaliadas as características ósseas da microarquitetura textural subcondral, proteínas por meio de protocolos padronizados em sangue e saliva, sinais e sintomas clínicos, a fim de obter-se novos modelos computacionais e estatísticos para auxiliar na criação de ferramentas e diagnóstico da osteoartrite na ATM.

4 CONCLUSÃO

Essa tese demonstrou por meio de 3 artigos científicos a viabilidade do uso de imagens de alta resolução de TCFC, marcadores moleculares, dados clínicos e inteligência artificial para diagnóstico da osteoartrite nas ATMs. Nosso primeiro trabalho demonstrou que o módulo Bonetexture do software 3D-Slicer pode ser utilizado para avaliar e extrair marcadores por imagem de TCFC de alta resolução. Já o segundo artigo, atualmente em revisão demonstrou que os marcadores de imagem, também conhecidos como *radiomics* são capazes de diferenciar com significância estatística pacientes controle e com OA nas ATMs. Por fim, nosso terceiro artigo demonstrou que uma análise integrativa com machine learning e marcadores moleculares, dados clínicos e por imagem é capaz de gerar um modelo com alta acurácia para diagnosticar a presença ou ausência de osteoartrite nas ATMs em nossa amostra.

REFERÊNCIAS*

1. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM et al. Osteoarthritis : new insights Part 1: the disease and Its risk factors. *Ann Intern Med.* 2000; 133(8): 637–9.
2. Wieland HA, Michaelis M, Kirschbaum BJ, Rudolphi KA. Osteoarthritis: an untreatable disease? *Nat Rev Drug Discov.* 2005; 4(4): 331–44.
3. Fan Z, Wang J, Ahn M, Shiloh-Malawsky Y, Chahin N, Elmore S et al. Characteristics of magnetic resonance imaging biomarkers in a natural history study of golden retriever muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2014; 24(2): 178–91.
4. Abramson SB, Attur M. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11(3): 227.
5. Wang XD, Zhang JN, Gan YH, Zhou YH. Current understanding of pathogenesis and treatment of tmj osteoarthritis. *J Dent Res.* 2015; 94(5): 666–73.
6. Arnett GW, Milam SB, Gottesman L. Progressive mandibular retrusion-idiopathic condylar resorption. Part I. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1996; 110(2): 117–27.
7. Tanaka E, Detamore MS, Mercuri LG. Degenerative disorders of the temporomandibular joint: etiology, diagnosis, and treatment. *J Dent Res.* 2008; 87(4): 296–307.
8. Wolford LM. Clinical indications for simultaneous TMJ and orthognathic surgery. *Cranio.* 2007; 25(4): 273–82.
9. Wolford LM, Gonçalves JR. Condylar resorption of the temporomandibular joint: how do we treat it? *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2015; 27(1): 47–67.
10. Johnson VL, Giuffre BM, Hunter DJ. Osteoarthritis: what does imaging tell us about its etiology? *Semin Musculoskelet Radiol.* 2012; 16(5): 410–8.
11. Scarfe WC, Li Z, Aboelmaaty W, Scott SA, Farman AG. Maxillofacial cone beam computed tomography: essence, elements and steps to interpretation. *Aust Dent J.* 2012; 57 Suppl 1: 46–60.
12. Larheim TA, Abrahamsson AK, Kristensen MLZA. Temporomandibular joint imaging using CBCT. *Dentomaxillofac Radiol.* 2015; 44(1): 20140235.

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

13. Paniagua B, Bompard L, Cates J, Whitaker R, Datar M, Vachet C et al. Combined SPHARM-PDM and entropy-based particle systems shape analysis framework. *Proc SPIE*. 2012; 8317(919): 83170L.
14. Cevidanes LHS, Walker D, Schilling J, Sugai J, Giannobile W, Paniagua B et al. 3D osteoarthritic changes in TMJ condylar morphology correlates with specific systemic and local biomarkers of disease. *Osteoarthr Cartil*. 2014; 22(10): 1657–67.
15. Bauer DC, Hunter DJ, Abramson SB, Attur M, Corr M, Felson D et al. Classification of osteoarthritis biomarkers: a proposed approach. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006; 14(8): 723–7.
16. Li G, Yin J, Gao J, Cheng TS, Pavlos NJ, Zhang C et al. Subchondral bone in osteoarthritis: insight into risk factors and microstructural changes. *Arthritis Res Ther*. 2013; 15(6): 223.
17. Walker WT, Kawcak CE, Hill AE. Medial femoral condyle morphometrics and subchondral bone density patterns in thoroughbred racehorses. *Am J Vet Res*. 2013; 74(5): 691–9.
18. Goldring SR. Alterations in periarticular bone and cross talk between subchondral bone and articular cartilage in osteoarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012; 4(4): 249–58.
19. Bousson V, Lowitz T, Laouisset L, Engelke K, Laredo JD. CT imaging for the investigation of subchondral bone in knee osteoarthritis. *Osteoporos Int*. 2012; 23(8 SUPPL): 861–5.
20. Urish KL, Keffalas MG, Durkin JR, Miller DJ, Chu CR, Timothy J Mosher M. T2 Texture index of cartilage can predict early symptomatic oa progression: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthr Cartil*. 2014; 21(10):1550–7.
21. Marx V. Biology: the big challenges of big data. *Nature*. 2013; 498(7453): 255–60.
22. Ghahramani Z. Probabilistic machine learning and artificial intelligence. *Nature*. 2015; 521(7553): 452–9.
23. Madabhushi A, Lee G. Image analysis and machine learning in digital pathology: challenges and opportunities. *Med Image Anal*. 2016; 33: 170–5.
24. Alyass A, Turcotte M, Meyre D. From big data analysis to personalized medicine for all: challenges and opportunities. *BMC Med Genomics*. 2015; 33(8): 1–12.
25. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet J-P et al. Diagnostic criteria for temporomandibular disorders (DC/TMD) for clinical and research applications: recommendations of the international RDC/TMD consortium network* and orofacial pain special interest group. *J Oral Facial Pain Headache*. 2014; 28(1): 6-27.

26. Paniagua B, Ruellas AC, Benavides E, Marron S, Wolford L, Cevidanes L. Validation of CBCT for the computation of textural biomarkers. SPIE Med Imaging. 2015; 9417: 1–15.