

Università degli Studi di Padova

*Scuola di Medicina e Chirurgia*

*Dipartimento di Neuroscienze – DNS*

Corso di Laurea in Tecniche Audiometriche Presidente:

Prof.ssa Rosamaria Santarelli

TESI DI LAUREA

VALUTAZIONE DELLA TRANSIMPEDENCE MATRIX NEI  
SOGGETTI CON IPOACUSIA DA CMV E MUTAZIONE DEI GENI  
DELLE CONNESSINE

Relatore: Dott. Franchella Sebastiano

Correlatore: Dott. Brotto Davide

Laureanda: Gavagnin Veronica

(matricola n.: 2020886)

Anno Accademico 2022-2023

# INDICE

1. Abstract
2. Introduzione
  - 2.1. Spread of Excitation
  - 2.2. Trans-Impedence Matrix
3. Obiettivo
4. Metodi
5. Analisi dei dati
  - 5.1. Analisi mediante indice di Entropia Shannon
  - 5.2. Analisi mediante indice di Decadimento Esponenziale
  - 5.3. Analisi mediante indice di Correlazione Spaziale
6. Risultati
  - 6.1. Risultati analisi mediante indice di Entropia Shannon
  - 6.2. Risultati analisi mediante indice di Decadimento Esponenziale
  - 6.3. Risultati analisi mediante indice di Correlazione Spaziale
7. Discussione
8. Conclusioni
9. Bibliografia

## 1. ABSTRACT

TIM (Trans-Impedence Matrix) è una misura innovativa utilizzata per verificare il corretto posizionamento dell'array dell'impianto cocleare all'interno della coclea. Questa tesi vede la misurazione TIM impegnata nel valutare le matrici di transimpedenza per due diversi tipi di patologie: CMV e Connessione, con lo scopo di associarne una rappresentazione tipica. Si studiano le differenze di propagazione del campo elettrico espresse come differenza di potenziale in vari punti all'interno della coclea, attraverso tre indici: indice di Entropia di Shannon, indice di Decadimento Esponenziale ed analisi mediante Correlazione Spaziale.

## 2. INTRODUZIONE

La riabilitazione della perdita uditiva grave o profonda viene trattata nella pratica clinica abituale attraverso la chirurgia di impianto cocleare, al fine di ripristinare l'ingresso uditivo e l'accesso alla percezione del linguaggio. L'obiettivo primario della chirurgia di impianto cocleare è la buona riuscita dello stesso: il perfetto posizionamento dell'elettrodo nella scala timpanica con modalità più atraumatica possibile. I protocolli per garantire tale risultato prevedono: le misurazioni intraoperatorie e l'analisi intraoperatoria o post-operatoria del corretto posizionamento dell'array intracocleare, attraverso indagini radiologiche. Queste pratiche, che siano un'indagine tramite RX intraoperatorio o TAC post operatoria, spesso non sono accessibili o richiedono ulteriore tempo.

L'RX intraoperatorio o la fluoroscopia 3D rotazionale, comportano alcune criticità: prevedono la chiamata di un personale tecnico con lo strumentario necessario, in sala operatoria il paziente deve rimanere ulteriormente sottoposto ad anestesia ed i tempi della sala operatoria si allungano ulteriormente. La TAC post-operatoria invece richiede un'ulteriore ospedalizzazione del paziente per poterlo sottoporre all'indagine, occupando un macchinario che potrebbe servire per altre indagini. Inoltre, queste metodiche non sono sempre precise, è necessario un occhio esperto, spesso si ricade in errori di valutazione. Oltretutto queste dinamiche prevedono un costo al SSN, un utilizzo di risorse che potrebbe essere indirizzato altrove.

Con tali presupposti si è resa necessaria la ricerca di differenti metodiche per indagare il posizionamento dell'array intracocleare. La Transimpedance matrix (TIM) è una misura sviluppata per questo obiettivo (Mens LHM, 2007; Vanpoucke FJ et al, 2004).

Le misure intraoperatorie finora utilizzate come la telemetria delle impedenze e la rilevazione della risposta neurale, danno importanti rassicurazioni sul funzionamento dell'impianto cocleare. La telemetria dell'impedenza calcola la resistenza al flusso di corrente elettrica tra due punti di un circuito, nel caso dell'impianto cocleare viene calcolata tra l'elettrodo attivo e quello di riferimento. Quando l'elettrodo attivo coincide con quello di riferimento, il loro rapporto viene chiamato appunto impedenza. La misurazione intraoperatoria dell'impedenza di ogni elettrodo intracocleare serve per verificare se ci sono circuiti aperti o circuiti chiusi. Ossia se ci sono valori di impedenza inferiori ad 1kOhm (circuiti chiusi), oppure superiori a 30 kOhm (circuiti aperti). Nel primo caso avremo una condizione di guasto di un contatto, nel secondo caso un'interruzione di circuito elettrico. In entrambe le situazioni si verifica un mal

funzionamento del contatto che comprometterebbe l'outcome del paziente.

La misurazione della risposta neurale indica il corretto funzionamento dell'interfaccia impianto-nervo uditivo.

Garantisce quindi una risposta da parte del sistema fisiologico uditivo alla stimolazione elettrica dell'impianto cocleare, così come la registrazione del riflesso stapediale evocata da stimolazione elettrica con impianto cocleare (EESRT). La rilevazione di risposte anomale in queste misurazioni potrebbe anche suggerire mal posizionamento dell'array dell'impianto cocleare, ma non fornisce dati rilevanti per definirne una certezza.

## 2.1 Spread of Excitation

A differenza delle misure sopra citate, la misurazione SOE (spread of excitation) può essere d'aiuto nel caratterizzare la posizione dell'elettrodo all'interno della coclea, analizzando la distribuzione del campo elettrico lungo l'array sulla base delle risposte ECAP (quindi del nervo), misurate tramite gli elettrodi adiacenti a quello di stimolazione (Hans et al, 2021). La registrazione della distribuzione del campo elettrico si effettua ponendo un elettrodo dell'array come stimolatore (probe) e gli elettrodi adiacenti da entrambi i lati, quindi a destra ed a sinistra, come registratori (masker) della risposta neurale. La risposta neurale verrà registrata sull'elettrodo stimolatore e sugli elettrodi adiacenti. Si mantiene quindi fissa la posizione dello stimolo su un elettrodo (Probe), e si sposta il Masker registrando la risposta neurale sugli elettrodi adiacenti. Se l'elettrodo è ben posizionato all'interno della coclea la misurazione della SOE sarà rappresentata come una campana, dove il picco massimo si trova sull'elettrodo probe ed esprimerà una densità di energia elevata, mentre negli elettrodi adiacenti sarà sempre di più inferiore mano a mano che ci si allontana dalla sorgente. Questo

esprime in pratica la diffusione del campo elettrico, espressa dalla risposta del nervo. Pertanto se nella porzione apicale dell'elettrodo ci fosse un ripiegamento dell'elettrodo stesso (tip fold-over), la misurazione SOE verrebbe alterata, e non sarebbe più visibile la tipica morfologia a campana, ma vedremo che in uno dei lati della campana la linea si alza mano a mano che ci si allontana dalla sorgente, e ciò rappresenta una dispersione di corrente anomala (Lawrence et al., 2023).

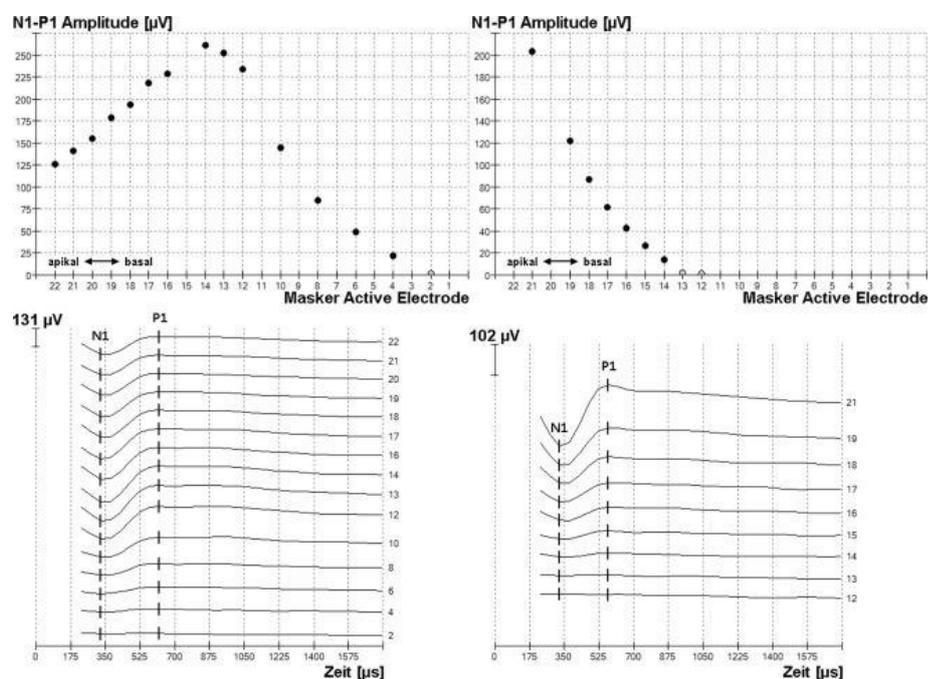


Figura 1. Esempio di SOE normale a dx, SOE alterata possibile tip fold-over a sx (Alexander et al., 2021)

Secondo quanto descritto la misurazione SOE offre informazioni differenti dal semplice test di funzionamento dell'impianto cocleare. Acquisendo dati sulla diffusione del campo elettrico all'interno della coclea possiamo non solo avere una proiezione del posizionamento dell'elettrodo, ma possiamo anche disporre di dati utili per la programmazione della mappatura dell'impianto cocleare: sapendo come si comporta il campo elettrico all'interno della coclea, abbiamo la possibilità di gestire

i livelli di corrente nel migliore modo possibile, con il fine ultimo di portare la regolazione al miglior outcome possibile. La limitazione di questa misurazione sta nel dover acquisire il comportamento della diffusione del campo elettrico non uniformemente per tutto lo spazio attorno all'array, ma singolarmente elettrodo per elettrodo, la misurazione si verificherebbe molto lunga, e non affine alla sala operatoria per i motivi sopracitati.

## 2.2 Trans-Impedance Matrix

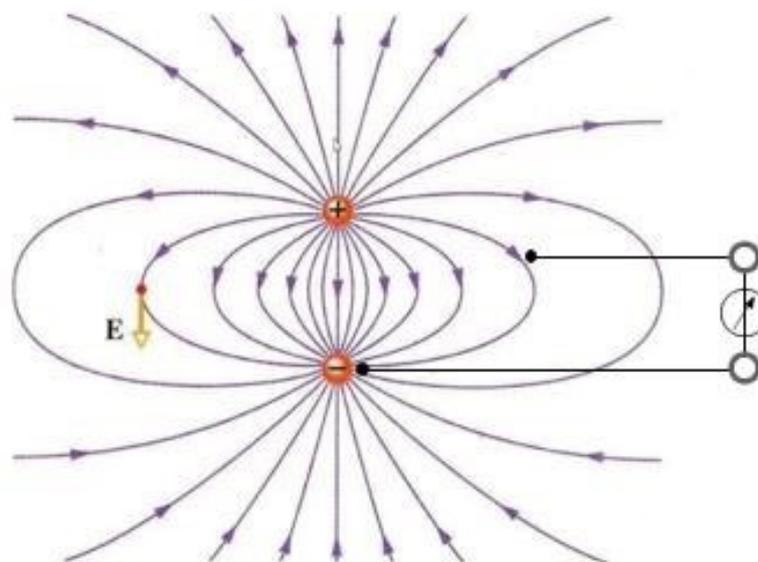
La TIM (Trans-Impedance Matrix) ha reso invece possibile analizzare la diffusione del campo elettrico all'interno della coclea, eseguendo una sola misura.

Utilizzando gli stessi strumenti che normalmente vengono adottati per le misure intraoperatorie (che garantiscono il corretto funzionamento dell'impianto cocleare), un laptop, un pod, un cavo di programmazione ed un processore, è possibile andare a studiare subito dopo l'inserimento dell'array nella coclea, la diffusione del campo elettrico ed il posizionamento dell'array.

TIM è l'acronimo di Trans Impedance Matrix: con il termine TIM intendiamo un tipo di misurazione oggettiva intra e post operatoria che fornisce un mezzo per caratterizzare i campi elettrici nella coclea che risultano dalla stimolazione di coppie di elettrodi specifici. I risultati vengono visualizzati come grafici a linee oppure come mappe calorimetriche (-heat-map graph). Il campo elettrico è la regione di spazio in cui agiscono le forze elettriche su altre cariche eventualmente presenti. Come per il campo gravitazionale, si dice che una carica elettrica (o una distribuzione di cariche elettriche) genera attorno a sé un campo elettrico, nel senso che modifica le proprietà dello spazio circostante in modo che una qualunque altra carica posta nelle vicinanze viene sollecitata da una forza di natura elettrica. La

propagazione del campo elettrico è come la propagazione di un'onda, le modalità di propagazione dipendono dal mezzo in cui il campo elettrico si propaga, pertanto la propagazione dipenderà dalla morfologia cocleare, dalla conducibilità dei suoi liquidi e dalla posizione dell'elettrodo che trasmette rispetto all'elettrodo che registra. È possibile misurare l'intensità del campo elettrico in una qualunque posizione dello spazio, come differenza di potenziale (elettrico – ddp) rispetto ad un punto che scegliamo come riferimento. Posizioni diverse avranno una ddp diversa.

Utilizzando la legge di Ohm definiamo  $V = R \times I$ , dove  $V$  è la ddp (ciò che misuriamo),  $R$  è l'impedenza (dipendente dal mezzo),  $I$  è l'intensità di corrente (ciò che forniamo attraverso il generatore).



$$R = \frac{V}{I}$$

Misurata (punta verso V)  
Fornita (punta verso I)

Figura 2. Propagazione campo elettrico e formula dell'impedenza

Pertanto, la grandezza che fornisce un' indicazione su come si propaga il Campo Elettrico e che ci interessa conoscere è l'Impedenza (R).

Durante una misurazione TIM, il potenziale viene misurato lungo ciascuno dei 22 contatti con uno stimolo erogato da un singolo contatto in modalità monopolare. Il voltaggio misurato agli elettrodi di registrazione è diviso per la corrente erogata dal contatto di stimolazione.

Quando l'elettrodo di registrazione e l'elettrodo di stimolazione coincidono, questo rapporto è chiamato impedenza. Quando differiscono, viene utilizzato il termine transimpedenza.

Un elettrodo stimola e tutti gli altri registrano/misurano cioè fanno da riferimento, questo viene fatto per ogni elettrodo, otteniamo quindi 22 misure di impedenze per 22 elettrodi, cioè una matrice di 484 valori.

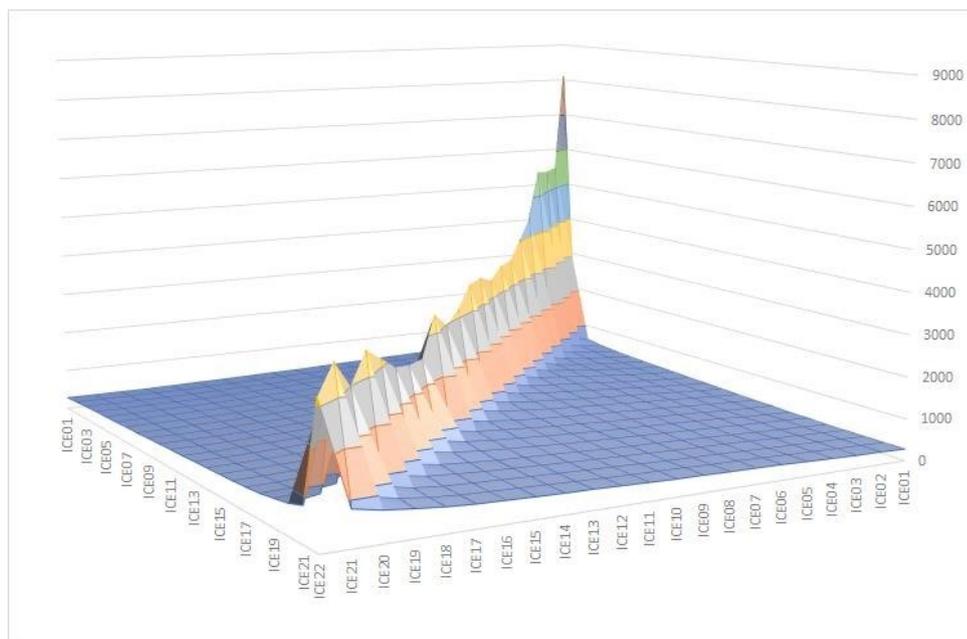


Figura 3. Rappresentazione grafica in 3D della matrice di 484 valori, meglio rappresentati dai grafici a linee e dalle mappe calorimetriche

	ICE01	ICE02	ICE03	ICE04	ICE05	ICE06	ICE07	ICE08	ICE09	ICE10	ICE11	ICE12	ICE13	ICE14	ICE15	ICE16	ICE17	ICE18	ICE19	ICE20	ICE21	ICE22
ICE01	8108.405	804.8299	597.7778	533.6586	499.7467	471.8861	449.7065	430.9966	414.8838	396.1295	382.9494	362.2257	342.385	335.9069	320.4503	306.4306	299.2229	288.5363	277.8496	277.9499	277.9499	277.9499
ICE02	802.8256	8556.996	742.7139	597.7778	549.855	513.1089	491.8039	470.4211	448.9023	427.526	405.866	384.28	367.9617	352.8192	341.8137	327.1254	320.5959	303.8982	299.2229	299.2229	298.0676	298.7359
ICE03	598.4457	747.3892	5550.317	726.0162	620.0066	575.2432	534.5694	513.1867	491.6549	470.2796	447.7698	426.3837	406.0267	384.6566	363.8446	361.1742	341.969	325.9392	320.5959	320.5959	316.7804	320.122
ICE04	534.3265	598.4457	726.0162	5650.503	746.9476	642.0542	598.7178	577.335	547.7677	513.0312	489.8735	467.1508	445.4273	422.7218	402.5657	383.8728	363.342	347.9802	341.3011	341.969	330.815	336.1615
ICE05	497.5916	551.6921	617.1471	742.7139	4489.703	748.2838	676.8986	636.1376	598.5364	555.7838	532.6455	498.5616	470.8039	448.7663	426.5995	405.9037	384.7151	366.6816	363.342	357.3309	343.5129	346.8545
ICE06	470.2073	512.9535	569.7257	641.8597	748.2838	4055.431	791.1628	706.2999	661.9973	619.2447	576.0859	535.3188	512.8758	483.4923	448.6304	427.9347	406.0882	386.0509	380.7077	370.0211	362.894	362.894
ICE07	449.5022	491.5804	533.6586	597.7778	674.1236	791.0429	8635.072	812.5456	726.7942	662.6653	619.5262	576.7542	540.2559	511.5402	473.3318	449.298	427.4612	406.0882	389.3905	384.7151	378.2652	382.2751
ICE08	430.1329	470.2073	512.2856	576.4047	635.3731	705.5248	812.5456	8635.072	833.6757	728.1302	662.2983	617.5213	576.9853	534.2456	502.7064	471.9966	448.8343	427.4612	406.0882	404.7523	385.6166	384.9483
ICE09	416.1068	448.8343	490.5125	547.0108	598.6271	662.0976	727.0184	834.2995	3420.208	338.3517	726.4563	660.9616	615.7181	568.9716	534.0838	496.689	470.2073	446.1627	427.4612	408.7998	405.666	405.666
ICE10	393.3979	427.4612	468.8715	512.2856	556.5361	620.0066	662.8661	727.8827	839.6878	3647.331	845.416	726.4563	662.4446	600.3385	556.7624	532.081	491.5804	466.8678	448.1664	427.4612	426.3837	422.3739
ICE11	379.3718	409.4277	445.4947	490.5125	533.8203	577.2475	620.1006	662.8661	726.1262	849.7079	3628.94	833.3864	725.2384	651.1118	597.5063	555.4472	516.293	491.5804	469.5394	448.8343	439.0817	441.7549
ICE12	363.342	384.7151	425.4575	467.5357	499.7467	537.1609	577.335	618.7641	662.6653	726.7942	831.3815	3201.22	614.7246	705.2042	640.9006	597.5063	551.0242	512.9535	488.9088	469.5394	450.443	448.4381
ICE13	343.3048	370.0211	404.7523	445.4947	471.0179	513.1089	541.9198	577.335	613.2326	661.9973	723.7831	815.342	2991.775	791.3513	689.6358	633.557	577.0727	534.3265	510.9497	491.5804	469.8241	469.8241
ICE14	326.6071	360.6704	384.0472	415.4389	448.9703	475.6947	512.5185	534.5694	567.1399	599.2044	642.2489	705.0703	791.3513	3419.172	790.4441	683.6273	619.8188	559.0391	532.9997	510.9497	491.2101	485.8636
ICE15	320.5959	341.969	362.6741	397.4054	427.5908	448.9703	476.435	495.8132	531.0674	555.7838	598.1402	640.9122	685.8378	790.6835	2563.602	791.1117	673.9193	598.4457	555.6996	534.3265	511.9278	503.9081
ICE16	299.2229	321.9317	342.6369	384.0472	406.2112	427.5908	449.0383	470.4211	492.9909	522.3833	555.3682	588.7838	626.403	683.8344	790.4441	2623.687	776.7772	645.1993	593.7704	555.6996	533.9822	519.9476
ICE17	298.5549	319.2601	339.9653	362.6741	384.8317	406.2112	427.6556	449.0383	470.2786	491.6549	512.5961	550.0217	576.9853	619.7249	675.6161	782.4328	2778.498	748.0571	639.1881	593.1025	555.3682	545.3433
ICE18	278.5177	300.5367	319.928	341.969	363.4521	384.8317	406.2728	424.9827	440.8862	457.5864	485.8636	511.2595	534.2456	558.3867	598.1739	643.571	747.3892	3179.243	744.0497	641.9198	598.1402	577.4225
ICE19	277.8496	299.2229	319.928	340.6332	360.7797	376.1462	390.2557	406.2728	427.526	444.2262	465.8142	486.5319	510.2046	534.2456	555.4472	596.1711	638.5202	748.0571	3559.951	769.4302	681.011	640.9122
ICE20	277.1819	297.887	314.5847	331.5504	343.4088	363.4521	384.2218	393.5768	406.1497	427.526	448.4381	468.4875	488.8347	508.2011	532.7486	555.4472	584.4196	641.9198	764.0869	2992.229	811.3321	707.0752
ICE21	277.1819	298.5549	309.9094	328.6108	342.7407	363.4521	380.2125	385.5582	406.1497	420.8459	433.0669	449.7747	470.1361	491.506	512.7205	534.0838	556.3675	602.4532	681.9442	812.1763	3722.504	833.3864
ICE22	277.1819	297.887	304.5661	323.9355	342.0726	363.4521	376.2032	384.89	400.8056	407.4857	427.0521	448.4381	468.1327	478.1498	496.698	518.7289	538.334	577.0727	639.1881	707.9827	833.3864	3201.22

Figura 4. Valori della matrice della TransImpedenza riporta 22 misure di impedenza per 22 elettrodi

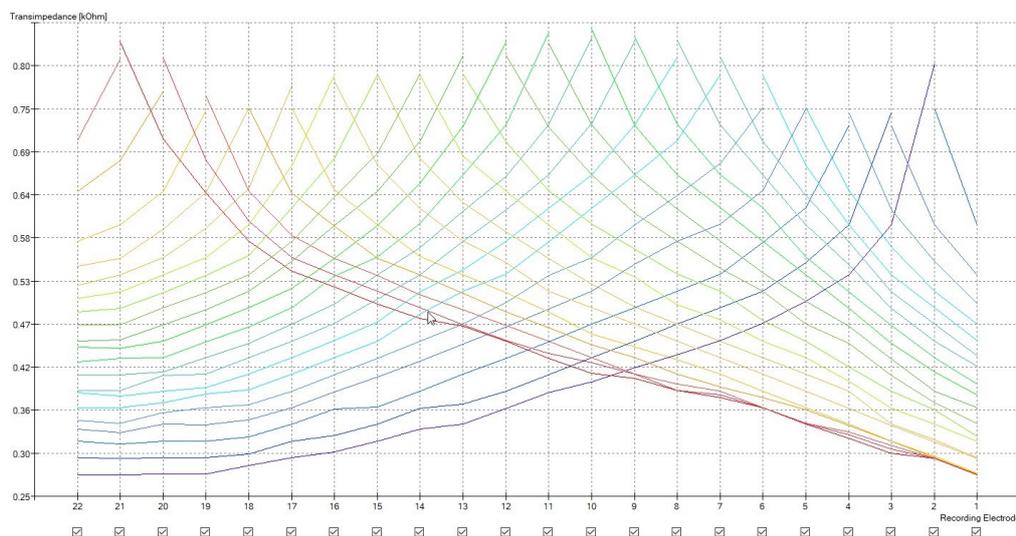


Figura 5. Grafico a linee che rappresenta i valori della matrice di TransImpedenza: sono di difficile interpretazione, al contrario le mappe calorimetriche possono già fornire una valutazione a colpo d'occhio.

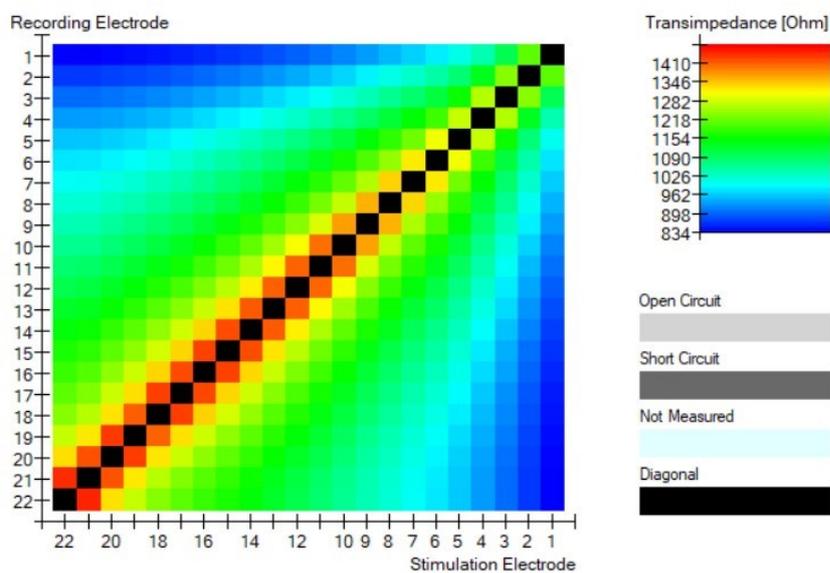


Figura 6. Esempio HeatMap TIM

La matrice di 484 valori di transimpedenze viene rappresentata da grafici a linee e da mappe calorimetriche o colorimetriche (heat-map Graph), di più facile interpretazione. Nella mappa calorimetrica i valori di transimpedenza sono rappresentati con colori differenti per evidenziare a colpo d'occhio un possibile tip fold-over o semplicemente l'uniformità della dispersione della corrente. Al colore rosso è attribuito il valore di transimpedenza più elevato espresso in Ohm che solitamente ritroviamo vicino alla sorgente, quindi vicino agli elettrodi dell'array rappresentati invece dalla diagonale nera. Mano a mano che ci si allontana dalla sorgente (diagonale nera), il valore di transimpedenza

diminuisce, così come il valore del campo elettrico. Valori più bassi di transimpedenza sono rappresentati dai colori verde e blu.

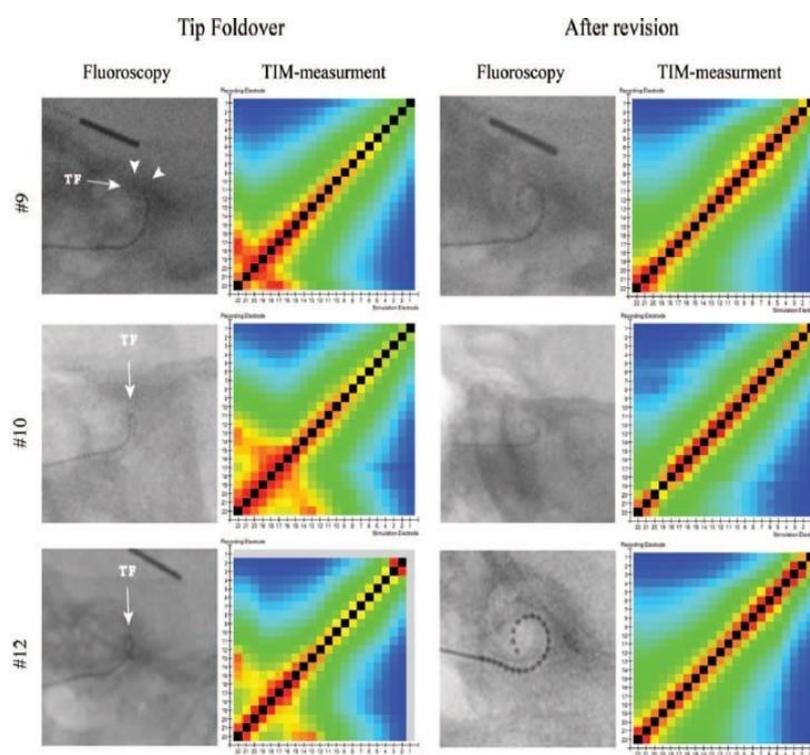
Pertanto differenti colorazioni della mappa calorimetrica rappresentano la diversità nella propagazione del campo elettrico all'interno della coclea. Diversi studi hanno rilevato che tipiche rappresentazioni dei colori possono suggerire un mal posizionamento dell'elettrodo, in particolare un ripiegamento della punta dell'elettrodo su se stesso. I contatti apicali si troveranno dunque vicini agli altri contatti (mediali o basali) i valori di trans impedenza dovrebbero normalmente diminuire con l'aumento della distanza tra elettrodo stimolante ed elettrodo di riferimento; nel caso in cui invece gli elettrodi si trovino vicini a causa del ripiegamento queste misure di trans impedenza avranno valori aumentati. In caso di tip-foldover si manifesta uno schema a croce nella heatmap. Il foldover può essere stimato a livello della metà della «croce» formato da valori di trans-impedenza più alti (colori più caldi) (Ramos et Al, 2022).

La rappresentazione di una croce nera all'interno della Heatmap individua un corto circuito sull'elettrodo che si trova nell'intersezione delle due rette. Il corto circuito su quell'elettrodo rappresenta il ripiegamento dell'array con il contatto tra due elettrodi.

Grazie a questa misura il chirurgo può intervenire preventivamente all'eventuale riposizionamento dell'array, rimediando pertanto ad uno scorretto posizionamento che inciderebbe sulle performance, e quindi sulla buona riuscita dell'intervento.

La recente applicazione dell'utilizzo della TIM ha portato a definire che il tip fold-over è rilevabile attraverso tale misura. Un recente studio ha comparato le heatmap di 8 elettrodi inseriti in modo corretto all'interno della coclea su cadavere e di 8 elettrodi inseriti invece in modo scorretto (con tip fold-over),

con le TC post inserimento. Un corretto inserimento viene rappresentato con una normale heatmap caratterizzata dalla diagonale nera (elettrodi intracoclearari) e le sfumature colorate omogenee che rappresentano i valori di transimpedenza. Mentre per gli elettrodi con tip fold-over quest'ultimo è ben rappresentato con una seconda diagonale nera sulla heatmap, oppure da una diagonale di colore "caldo" tendente al rosso. La presenza del tip fold-over per gli 8 elettrodi scorretti è stata accertata con il confronto delle TC eseguite, che rivelavano appunto una presenza del tip fold-over (Ramos et al., 2022).



**FIG. 2.** Intraoperative detection of electrode array tip foldover and evaluation of electrode position after revision surgery using fluoroscopy (modified Stenver's view) and TIM-measurement. The center of the "cross" in tip foldover heatmaps represents the point of inflection. The individual color-legends were left out, as the scale is generated based on the relative differences between (trans)impedances measured along recording contacts. TF indicates tip foldover; TIM, Transimpedance Matrix.

Figura 7. Esempi di Heatmap con e senza presenza di tip foldover e relativi RX intraoperatori

Un' altro riscontro lo ha avuto la definizione di pattern diversi di TIM per patologie differenti, quali ad esempio l'otosclerosi. È stato appurato che la particolare condizione intracocleare nell'otosclerosi porti ad un quadro di heatmap differente dal

normale. La presenza di focolai osteospongiosi, quindi di osso all'interno della coclea, comporta una veloce propagazione della corrente elettrica in quanto quest'ultimo è un conduttore. La propagazione del campo elettrico, quindi la dispersione di corrente, avviene molto più velocemente rispetto ad una coclea normale. Ne risulta una heatmap con assenza della solita sfumatura di colori. La dispersione del campo elettrico è peggiore attorno all'array, la mancanza di omogenità è rappresentata dalla sola colorazione blu (bassi valori di transimpedenza), e quindi dalla mancanza della sfumatura rossa e verde (valori medi ed alti di transimpedenza) (Vozzi et al., 2022). La misurazione della TransImpedenza può essere utilizzata non solo quindi per il posizionamento dell'array all'interno della coclea, ma anche per rilevare comportamenti differenti della propagazione del campo elettrico all'interno della coclea in pazienti con diversa eziologia.

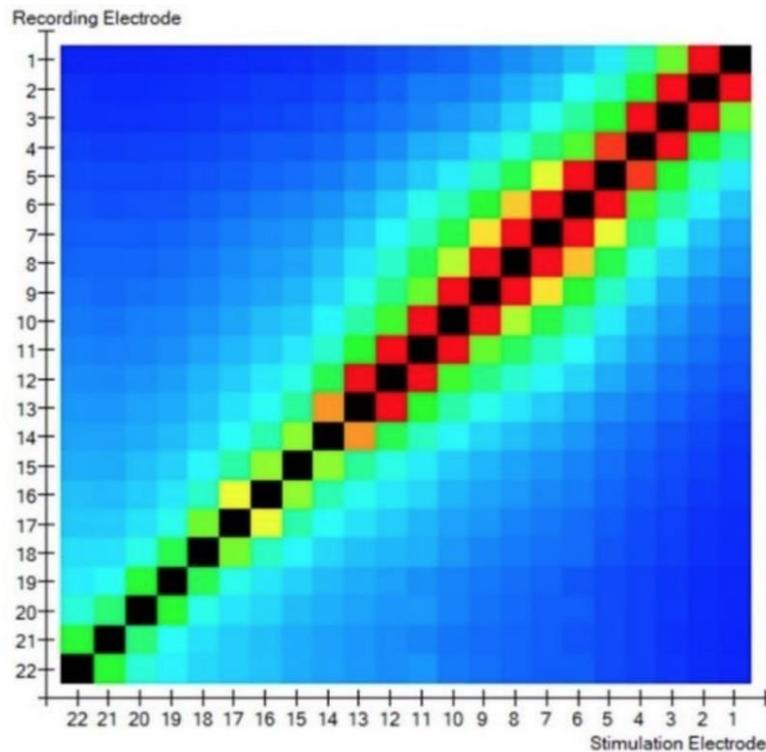


Figura 8. Esempio di Heatmap associato a pazienti con ipoacusia dovuta da otosclerosi

La TIM si differenzia quindi dalla SOE perchè entrambe esprimono una misura di diffusione del campo elettrico nella coclea (le cui caratteristiche sono determinate dall'inserimento dell'elettrodo e dalle caratteristiche fisiche della coclea), ma mentre la TIM è una misura elettrica che effettua questa misurazione in pochi secondi, la SOE è una misurazione elettrofisiologica che registra le risposte del nervo cocleare ed è sicuramente molto più lunga da registrare.

Resta ancora da definire se TIM e SOE possano effettivamente corrispondere in termini di pattern (in alcuni casi probabilmente no) e se l'eziologia della perdita uditiva possa determinare dei pattern di TIM caratteristici.

### 3. OBIETTIVO

Con questa tesi si è voluto introdurre questa nuova misurazione sperimentale nella normale pratica clinica: oltre a divulgare la conoscenza di questa nuova misura intraoperatoria, si è voluto studiarne i risultati. È stato già descritto come la TIM non dia solo indicazioni sul posizionamento dell'array durante la chirurgia in sala operatoria, ma esprime come il campo elettrico si disperde all'interno della coclea. Tale dispersione è strettamente legata alla dinamica anatomica del paziente. Il liquido cocleare è carico di ioni che potrebbero, a seconda della loro concentrazione, comportare una situazione di maggiore dispersione o il contrario. Una situazione ancora differente è rappresentata dalla presenza di focolai osteospongiosi, quindi di osso all'interno della coclea, che comporta una veloce propagazione della corrente elettrica in quanto quest'ultimo è un conduttore. Si è appurato che la rappresentazione dei colori della heatmap definiscono una modalità di visualizzazione di questa dispersione, in modo semplice ed efficace a livello di interpretazione.

Con questa tesi si è voluto analizzare le varie rappresentazioni di heatmap. In particolare, sottoponendo la TIM a due diversi gruppi di patologia uditiva: pazienti affetti da ipoacusia geneticamente determinata, neurosensoriale profonda, da mutazione dei geni delle connessine e pazienti sordi profondi da infezione congenita da CMV.

Le connessine (Cx) sono delle piccole proteine poste sulla membrana cellulare, che costituiscono dei punti comunicanti di giunzione "gap junctions" fra cellule adiacenti. Essi si trovano sulla maggior parte delle cellule, e nei mammiferi ne sono conosciute oltre 20 tipi diversi. Le cellule di sostegno dell'orecchio interno sono connesse da gap-junctions, un

complesso di proteine canale che si lascia attraversare da ioni e soluti a basso peso molecolare. Questi canali sono formati da proteine denominate appunto connessine che formano una struttura esamerica, codificate dai geni GJB2 e GJB6 (Guo J. et Al, 2021).

<b>Tipo di Connessina</b>	<b>Gene</b>	<b>Locus</b>
Cx 26	GJB2	13q11..q12
Cx 30	GJB6	13q11.q12
Cx 31	GJB1	1p34
Cx 32	GJB3	Xq13.1

Tabella I. Tipi di connessine

Quattro di esse, codificano da altrettanti geni, trovano espressione nell'orecchio interno, e possono essere implicate in forme di sordità genetica.

La mutazione del gene GJB2 (DFNB1) provoca un'alterazione della connessina 26, con conseguente sordità congenita, di grado profondo, pantonale o con residui uditivi sulle frequenze gravi (50-60% dei casi). La morfologia cocleare e vestibolare si dimostra normale. Questi soggetti sono omozigoti, la mutazione 35delG del gene si manifesta in entrambi gli alleli. In quota minore avviene una mutazione 35delG su un allele e un'altra mutazione sull'altro allele (eterozigoti composti), in questi casi il grado di ipoacusia è minore ma circa il 15-20% mostra una tendenza alla progressione della perdita uditiva. La sordità può essere sostenuta anche dal gene GJB6 contenuto anch'esso nel cromosoma 13. La sordità dovuta alla mutazione di questi geni, che non producono le proteine connessine, o che ne alterano la struttura, è causata dall'alterazione del riciclo del potassio e/o ad una tossicità da mancato riciclo del potassio, che provoca la degenerazione delle cellule cigliate dell'organo del corti dell'orecchio interno. Questo tipo di alterazioni è rappresentata

da una non regolare presenza di ioni potassio-sodio all'interno dell'endolinfa. Più precisamente all'alta concentrazione di potassio nella perilinfa (E S Cohn et Al, 1999).

Appurato che la TIM va ad indagare la dispersione di corrente all'interno della coclea e che la concentrazione degli ioni che compongono l'endolinfa potrebbero alterare la conducibilità della corrente nel liquido, si è voluto analizzare come viene rappresentata la TIM in questa particolare patologia, in modo da acquisire eventuali dati importanti. Morfologicamente la coclea di un paziente con ipoacusia genetica da connessina, non presenta malformazioni, potrebbe però differire a livello di concentrazione di ioni all'interno dei liquidi cocleari, e mostrare pertanto una variazione del valore dell'impedenza (Brotto et Al, 2022).

Il citomegalovirus è la più comune causa di infezione congenita nei paesi industrializzati, con una prevalenza stimata intorno allo 0.3-2% dei nati vivi. È la prima causa non genetica di ipoacusia infantile nei paesi occidentali. È un virus a doppio filamento di DNA appartenente alla famiglia degli Herpesvirus.

L'infezione congenita è causata dalla trasmissione transplacentare del virus da parte della madre infetta al feto ma anche della possibile seconda infezione per riattivazione del virus contratto in precedenza dalla madre.

-Il CMV è un agente virale responsabile di gravi conseguenze fetali e disabilità permanenti del bambino come ipoacusia neurosensoriale, ritardo cognitivo-motorio e deficit visivo.

Una peculiarità del CMV è che l'ipoacusia da danno uditivo può manifestarsi anche tardivamente ed evolvere progressivamente con anche fluttuazioni della soglia uditiva. Tra i neonati con infezione congenita, solo il 10-15% sarà sintomatico. In questi pazienti la mortalità perinatale è del 20-30%; nella maggior parte di quelli che sopravvivono si osservano importanti sequele neurologiche (malformazioni cerebrali, ritardo psicomotorio,

ipoacusia neurosensoriale, deficit uditivo). L'85-90% dei nati con CMV non presenta sintomi alla nascita, in quota inferiore invece si manifestano sequele tardive con difetti uditivi e ritardo cognitivo-motorio.

La perdita uditiva è la sequela più comune nelle forme congenite. Il CMV è ritenuta la causa non genetica più frequente di ipoacusia neurosensoriale (15-20%) (Pass et al., 2005; Grosse et al., 2008).

L'ipoacusia da CMV è di tipo esclusivamente neurosensoriale, può essere monolaterale o bilaterale (71,2% è bilaterale nell'infezione sintomatica; 57% è monolaterale tra i casi asintomatici), è di entità moderata/severa-profonda, dal 33% al 50% sono forme ad insorgenza tardiva o progressiva, può essere fluttuante (Goderis et al., Dahle et al., 2000).

La riabilitazione dell'ipoacusia neurosensoriale profonda da CMV avviene tramite impianto cocleare con outcome differenti a seconda della presenza e complessità delle disabilità associate. Essendo pertanto due tipologie di patologie frequenti, con caratteristiche differenti per quanto concerne la fisiologia cocleare, si è voluto verificare, attraverso l'analisi della heatmap se esistono pattern di TIM associabili alle due patologie.

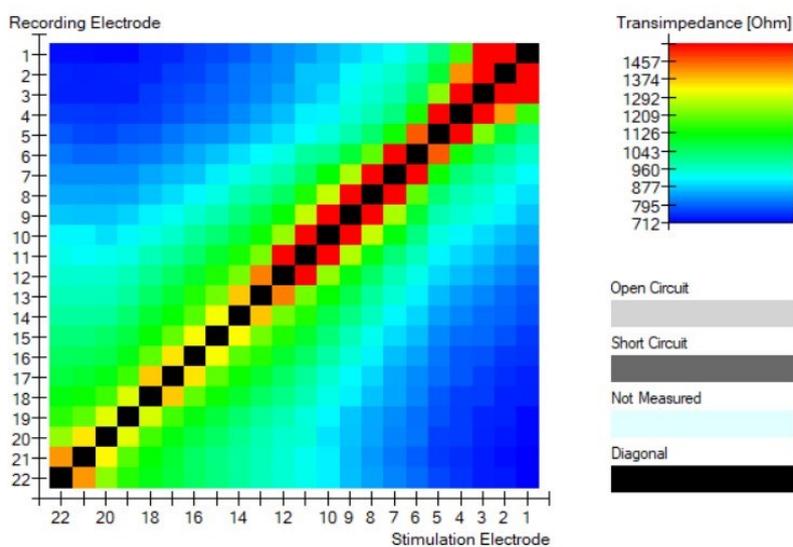


Figura 9. Esempio di TIM in paziente CMV

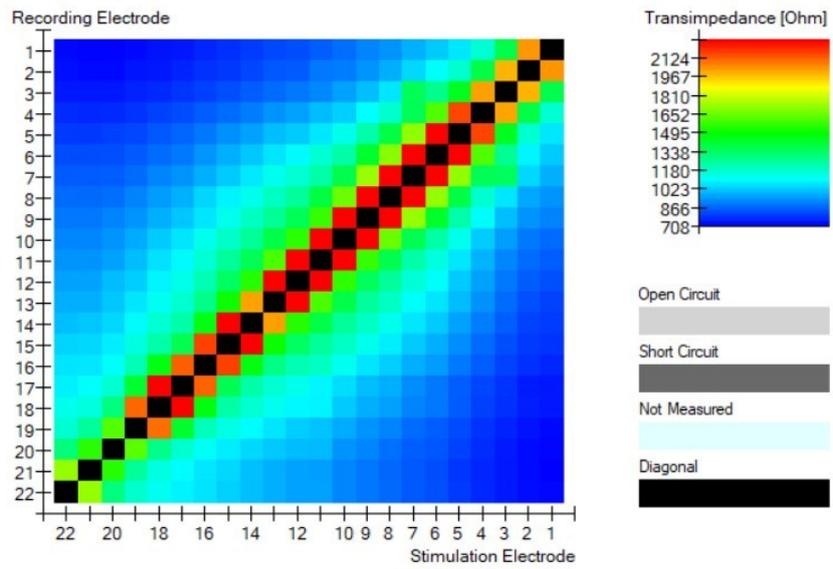


Figura 10. Esempio TIM in paziente CNX

#### 4. METODI

In questo studio sono stati analizzati i dati provenienti da un gruppo di 18 soggetti portatori di impianto cocleare. Non affetti da malformazione cocleare o forme di ipoacusia con sospetta progressione fibrotica nel tempo.

I pazienti sono stati classificati in base alla eziologia della perdita uditiva: citomegalovirus (CMV) o connessina (CNX). I due gruppi differiscono per esordio della sordità, i “connessini” sono pazienti con sordità congenita, i CMV hanno esordio di sordità variabile come descritto nella patologia. La misurazione della TIM è stata fatta due volte per assicurarne la validità, durante i controlli di mappatura dell’impianto; non è stato preso in considerazione come criterio di inclusione l’outcome del paziente all’impianto cocleare, nè la durata di deprivazione uditiva, nè il tempo di utilizzo dell’impianto cocleare. Nemmeno l’età o il genere. L’unico criterio di inclusione è stato la diagnosi di sordità con eziologia CMV -o CNX.

Le misurazioni sono state effettuate con modelli di impianto cocleare CI24RE, CI512, CI532, CI632 con elettrodi perimodiolari. Le TIM analizzate comprendono 22x22 matrici di TransImpedenza (TM Klabbers, 2022) effettuate grazie alla tecnica dei nuovi impianti cocleari che permette di rendere ogni elettrodo dell’array, stimolatore e registratore. Durante la misurazione, un elettrodo alla volta funge da stimolatore mentre tutti gli altri registrano. Questa stimolazione viene effettuata in modalità monopolare. In questo modo è possibile registrare in ogni punto della coclea la tensione, ovvero la differenza di potenziale del campo elettrico che si propaga.

Le heatmap della TransImpedenza danno la possibilità di interpretare a colpo d'occhio le differenze di propagazione del campo elettrico all'interno della coclea. Per poter sostenere un'analisi più accurata che permette di evidenziare differenze tangibili, non acquisibili attraverso la heatmap, si è proceduto con un'analisi attraverso algoritmi matematici sui valori di transimpedenza (A. Vozzi et al., 2022).

## 5. ANALISI DEI DATI

Il primo passaggio per poter procedere con l'analisi dei dati è l'eliminazione della diagonale nera: essa rappresenta valori di impedenza non di transImpedenza, in quanto come già argomentato, rappresenta gli elettrodi dell'array che fungono da stimolatori e registratori su sé stessi. Il secondo passaggio è la normalizzazione dei dati, eseguita mediante z-score su ciascun

$$z = \frac{X - \mu}{\sigma}$$

elemento  $x$  della matrice: dove  $X$  sono i valori della TIM e  $\sigma$  è la deviazione standard (si riferisce al numero di deviazioni standard di ciascun valore di dati rispetto alla media, dove uno z-score pari a zero indica la media esatta. Gli z-score sono utili per analizzare i numeri nel contesto del resto del campo).

Il terzo passaggio richiede l'analisi di tre indici: L'analisi dell'Entropia, del Decadimento Esponenziale e della Correlazione Spaziale, descritto come di seguito.

### 5.1 Analisi mediante indice di Entropia Shannon:

In meccanica statistica e in termodinamica, l'entropia è una grandezza che viene interpretata come una misura del disordine presente in un sistema fisico. L'indice dell'Entropia è stato

anche largamente utilizzato nel settore biomedico come descritto da A. Vozzi et Al, (A. Vozzi et Al, 2022).

Abbiamo quindi misurato quanto secondo i valori della TIM il sistema, ossia la coclea, di ogni paziente, è un sistema ordinato o meno, se esiste una discrepanza, una non costanza dei valori elettrici.

L'entropia è un valore adimensionale: pertanto facciamo la media dei valori di entropia per i pazienti dei due gruppi eziologici, uno dei quali ci servirà come riferimento.

Gli elettrodi posizionati all'interno della coclea hanno diversa condizione isotropa, non hanno la stessa proprietà fisica in tutte le direzioni dello spazio, dovuta alla presenza degli ioni distribuiti nei liquidi endococleari, alla dimensione della coclea, alla variazione del lume cocleare tra apice e base e alla dispersione e morfologia della componente ossea. Il sistema non è omogeneo perchè non solo ci troviamo davanti a delle differenze morfologiche per loro natura caratteristiche, ma anche e soprattutto perchè con l'inserimento dell'array abbiamo una risposta al corpo estraneo da parte dell'organismo come ad esempio: processi flogistici, polvere d'osso che ricade all'interno e provoca alterazioni, cosichè pressione dei liquidi ecc. Pertanto un' analisi accurata prevede l'acquisizione di tre indici di entropia: entropia media totale, entropia media nella porzione basale e nella porzione apicale dell'array.

$$H(p) = - \sum_i (p(x_i) \times \log_b(p(x_i)))$$

Dove:

$p(x_i)$  è la funzione di probabilità per le variabili discrete  $x_i$   
sono i valori di transimpedenza delle TIM

L'indice è stato calcolato su due cluster (gruppi di elettrodi), specificatamente nella porzione basale e nella porzione apicale dell'elettrodo, con lo scopo di rilevare eventuali pattern TIM associati alla loro posizione. In questi casi, l'entropia è stata calcolata per i valori di transimpedenza misurati quando la sorgente elettrica si trovava rispettivamente sugli elettrodi basali (dal 1° al 7°) e apicali (dal 16° al 22°), come effettuato nell'articolo (A. Vozzi et al, 2022).

L'entropia è stata calcolata utilizzando la funzione sviluppata in ambiente MATLAB, considerando che i dati sono in due dimensioni ovvero due matrici.

5.2 Analisi mediante indice di decadimento esponenziale (Song J, 1993):

$$\lambda \lambda (s) = \frac{1}{s} * \ln \left( \frac{E_0}{E(s)} \right)$$

Dove:

$E_0$  è il campo elettrico misurato sull'elettrodo registratore più vicino alla sorgente

$E(s)$  è il campo elettrico misurato sull'elettrodo registratore

$\Lambda$  è la costante di decadimento esponenziale

$S$  è la posizione di ciascun elettrodo registratore rispetto all'elettrodo registratore più vicino alla sorgente

Questo indice analizza i grafici a linee della TransImpedenza, in particolare studia la pendenza della curva di ogni elettrodo. La pendenza della curva ci indica con che velocità il campo elettrico si dissipa a partire da quell'elettrodo preciso. Se abbiamo un'alta impedenza il campo elettrico permane, se abbiamo una bassa impedenza il campo elettrico si dissipa velocemente (il corto circuito porta a 0 la differenza di

potenziale). Ogni elettrodo sarà caratterizzato da un picco e da una cuspid. Vengono analizzate sia la curva a destra che a sinistra di ogni elettrodo. Per avvalersi di un dato preciso l'indice di ogni curva si calcola prendendo più punti sulla stessa, dall'apice alla base. La cuspid di ogni elettrodo non è garantito che sia simmetrica: la morfologia cocleare non è omogenea questo comporta una dispersione del campo elettrico non omogeneo. Inoltre, per gli elettrodi apicali e basali non disponiamo della cuspid completa (mancanza di un lato della curva).

Abbiamo utilizzato l'indice MATLAB per l'analisi dei dati della matrice per il decadimento esponenziale.

In ogni TIM il valore di decadimento esponenziale è stato calcolato assumendo dieci valori per ogni vettore (curva generata dall<sup>2</sup> elettrodo stimolante), sono stati quindi acquisiti i valori di transimpedenza dagli elettrodi allontanandosi mano a mano dalla sorgente. Questo calcolo è stato eseguito in entrambe le direzioni rispetto alla sorgente con lo scopo di analizzarne i comportamenti.  $\Lambda$  è stato calcolato solo nella direzione con almeno dieci elettrodi registratori. Pertanto, l'analisi è stata compiuta per 12 vettori acquisendo 10 valori sotto la diagonale, presi dalla prima alla dodicesima colonna del matrix; e 12 vettori acquisendo 10 valori sotto la diagonale presi dalla 11esima alla 22esima colonna del matrix. I valori di  $\Lambda$  ottenuti per ogni vettore sono stati analizzati ricavandone un valore medio per ogni TIM.

Successivamente si è ottenuta una media dei valori di decadimento esponenziale per gli elettrodi apicali e gli elettrodi basali: la media della  $\Lambda$  degli elettrodi basali è stata ottenuta mediando 10 valori di 7 vettori, corrispondenti alle trans impedenze misurate quando la sorgente si trovava sui primi 7 elettrodi (dal 1° al 7° elettrodo), mentre la media apicale è stata calcolata mediando la  $\Lambda$  ottenuta dai dieci valori calcolati su 7 vettori apicali (dal 16° al 22°).

### 5.3 Analisi mediante correlazione spaziale:

$$r = \frac{\sum_M \sum_N (A_{mn} - \bar{A})(B_{mn} - \bar{B})}{\sqrt{(\sum_M \sum_N (A_{mn} - \bar{A})^2) (\sum_M \sum_N (B_{mn} - \bar{B})^2)}}$$

Dove:

$A_{mn}$  e  $B_{mn}$  sono due TIM con dimensioni  $m$  per  $n$

$A$  e  $B$  sono i valori medi delle TIM

La correlazione è avvenuta utilizzando MATLAB. Sono state analizzate coppie di TIM per ogni eziologia e per ogni paziente.

Ogni paziente, quindi, doveva disporre di due matrici TIM.

Sono state correlate: matrici di TIM di CNX; matrici di TIM di CMV; matrici di TIM tra CNX e CMV.

paziente	eziologia	età	genere	data ic	modello ic
----------	-----------	-----	--------	---------	------------

1	CMV	7	F	05/11/2018	CI532
2	CMV	7	F	21/01/2022	CI632
3	CMV	12	F	06/10/2014	CI512
4	CMV	7	F	05/09/2016	CI532
5	CMV	10	F	15/06/2015	CI512
6	CMV	9	M	29/12/2022	CI612
7	CMV	24	M	19/08/2014	CI512
8	CMV	3	M	23/05/2022	CI632
9	CMV	8	M	12/05/2017	CI532
10	CNX	43	M	09/06/2020	CI632
11	CNX	12	M	08/11/2018	CI532
12	CNX	35	F	18/05/2015	CI512
13	CNX	35	F	18/05/2015	CI512
14	CNX	3	M	03/12/2020	CI632
15	CNX	3	M	03/12/2020	CI632
16	CNX	2	M	24/01/2022	CI632
17	CNX	2	M	24/01/2022	CI632

Tab. 02: Tabella pazienti coinvolti nello studio

## 6. RISULTATI

Tutte le serie utilizzate in questa tesi sono state analizzate mediante l'analisi di Kolmogorov-Smirnov per verificare la distribuzione Normale delle variabili.

### 6.1 Risultati analisi mediante indice di Entropia Shannon

Dall'analisi della Shannon Entropy vengono estratti 3 risultati: Entropy Media, Entropy Media Basali, Entropy Media Apicali

Entropy Media

Il confronto tra CMV e CNX è stato eseguito mediante T-Test per dati Indipendenti

Sample 1	
Variable	CMV_Entropy_mean
Sample 2	
Variable	CNX_Entropy_mean

	Sample 1	Sample 2
Sample size	9	8
Arithmetic mean	5.6185	5.5764
95% CI for the mean	5.4966 to 5.7403	5.4876 to 5.6652
Variance	0.02512	0.01127
Standard deviation	0.1585	0.1062
Standard error of the mean	0.05283	0.03754

F-test for equal variances	P = 0.308
----------------------------	-----------

T-test (assuming equal variances)

Difference	-0.04205
Standard Error	0.06637
95% CI of difference	-0.1835 to 0.09942
Test statistic t	-0.634
Degrees of Freedom (DF)	15
Two-tailed probability	P = 0.5359

Tab.03: Confronto T-Test tra Entropia Media dei pazienti con CMV ed Entropia Media dei pazienti con CNX

Entropy Basal

Sample 1	
Variable	CMV_Entropy_mean_BASAL
Sample 2	
Variable	CNX_Entropy_mean_BASAL

	Sample 1	Sample 2
Sample size	9	8
Arithmetic mean	4.4992	4.5026
95% CI for the mean	4.2982 to 4.7002	4.3709 to 4.6344
Variance	0.06838	0.02485
Standard deviation	0.2615	0.1576
Standard error of the mean	0.08716	0.05573

F-test for equal variances	P = 0.200
----------------------------	-----------

T-test (assuming equal variances)

Difference	0.003473
Standard Error	0.1065
95% CI of difference	-0.2236 to 0.2305

Test statistic t	0.0326
Degrees of Freedom (DF)	15
Two-tailed probability	P = 0.9744

Tab.04: Confronto T-Test tra Entropia Media Basale dei pazienti con CMV ed Entropia Media Basale dei pazienti con CNX

#### Entropy Apical

Sample 1	
Variable	CMV_Entroy_mean_APICAL
Sample 2	
Variable	CNX_Entroy_mean_APICAL

	Sample 1	Sample 2
Sample size	9	8
Arithmetic mean	4.7113	4.7131
95% CI for the mean	4.6442 to 4.7783	4.6418 to 4.7843
Variance	0.007610	0.007258
Standard deviation	0.08724	0.08519
Standard error of the mean	0.02908	0.03012

F-test for equal variances	P = 0.963
----------------------------	-----------

#### T-test (assuming equal variances)

Difference	0.001803
------------	----------

Standard Error	0.04193
95% CI of difference	-0.08757 to 0.09117
Test statistic t	0.0430
Degrees of Freedom (DF)	15
Two-tailed probability	P = 0.9663

Tab.05: Confronto T-Test tra Entropia Media Apicale dei pazienti con CMV ed Entropia Media Apicale dei pazienti con CNX

Sample 1	
Variable	CMV_Entropy_mean_BASAL
Sample 2	
Variable	CMV_Entropy_mean_APICAL

	Sample 1	Sample 2
Sample size	9	9
Arithmetic mean	4.4992	4.7113
95% CI for the mean	4.2982 to 4.7002	4.6442 to 4.7783
Variance	0.06838	0.007610
Standard deviation	0.2615	0.08724
Standard error of the mean	0.08716	0.02908

#### Paired samples t-test

Mean difference	0.2121
Standard deviation	0.2578
95% CI	0.01392 to 0.4102
Test statistic t	2.468

Degrees of Freedom (DF)	8
Two-tailed probability	P = 0.0388

Tab 06. Confronto tra Entropia media basale ed Entropia media apicale nei pazienti con CMV

Sample 1	
Variable	CNX_Entroy_mean_BASAL
Sample 2	
Variable	CNX_Entroy_mean_APICAL

	Sample 1	Sample 2
Sample size	8	8
Arithmetic mean	4.5026	4.7131
95% CI for the mean	4.3709 to 4.6344	4.6418 to 4.7843
Variance	0.02485	0.007258
Standard deviation	0.1576	0.08519
Standard error of the mean	0.05573	0.03012

#### Paired samples t-test

Mean difference	0.2104
Standard deviation	0.1663
95% CI	0.07136 to 0.3495

Test statistic t	3.578
Degrees of Freedom (DF)	7
Two-tailed probability	P = 0.0090

Tab 07. Confronto tra Entropia media basale ed Entropia media apicale nei pazienti con CNX

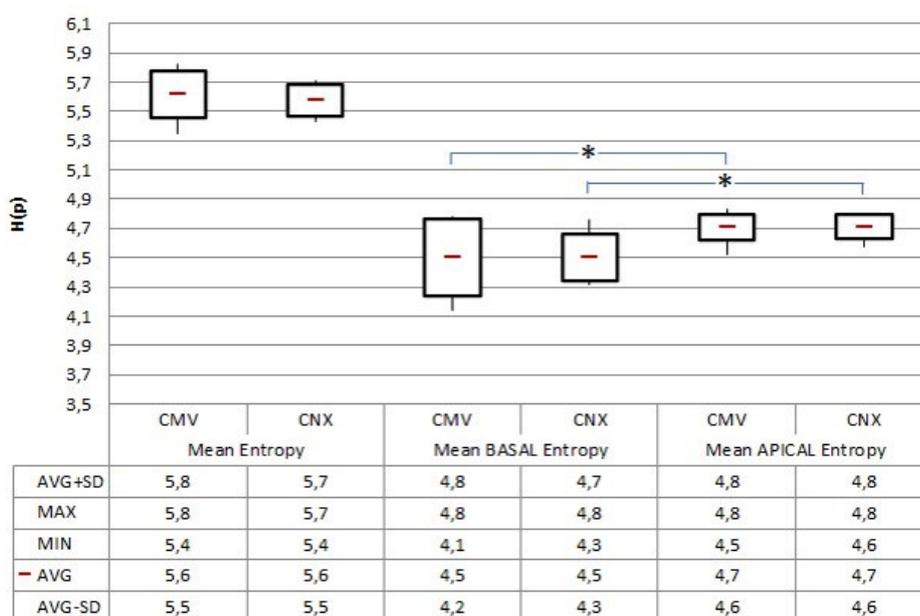


Figura 11. Confronto risultati analisi Entropia

Il risultato mostra che la differenza tra i due gruppi non è statisticamente significativa sia globalmente (P=0.5359) che confrontando gli elettrodi Basali (P=0.9744) e Apicali (P=0.9663) tra gruppi differenti.

Entrambi i gruppi mostrano una differenza significativa tra elettrodi Basali ed elettrodi apicali all'interno del medesimo gruppo (CMV: P=0.0388; CNX: P=0.0090).

## 6.2 Risultati analisi mediante indice di decadimento Esponenziale

( $\lambda$ )

Dall'analisi dell'Indice di decadimento esponenziale vengono estratti 3 risultati: Lambda Media, Lambda Media Basali, Lambda Media Apicali

Sample 1	
Variable	CMV_Lambda_mean
Sample 2	
Variable	CNX_Lambda_mean

	Sample 1	Sample 2
Sample size	9	8
Arithmetic mean	0.2893	0.2946
95% CI for the mean	0.2684 to 0.3103	0.2816 to 0.3076
Variance	0.0007455	0.0002420
Standard deviation	0.02730	0.01555
Standard error of the mean	0.009102	0.005499

F-test for equal variances	P = 0.156
----------------------------	-----------

T-test (assuming equal variances)

Difference	0.005250
Standard Error	0.01098
95% CI of difference	-0.01815 to 0.02865
Test statistic t	0.478
Degrees of Freedom (DF)	15
Two-tailed probability	P = 0.6394

Tab 08: Confronto T-Test tra Lambda Media dei pazienti con CMV e dei pazienti con CNX

Sample 1	
Variable	CMV_Lambda_BASAL_mean
Sample 2	
Variable	CNX_Lambda_BASAL_mean

	Sample 1	Sample 2
Sample size	9	8
Arithmetic mean	0.2904	0.3047
95% CI for the mean	0.2399 to 0.3410	0.2819 to 0.3276
Variance	0.004329	0.0007494
Standard deviation	0.06580	0.02738
Standard error of the mean	0.02193	0.009679

F-test for equal variances	P = 0.032
----------------------------	-----------

T-test (assuming equal variances)

Difference	0.01429
Standard Error	0.02506
95% CI of difference	-0.03911 to 0.06770
Test statistic t	0.570
Degrees of Freedom (DF)	15
Two-tailed probability	P = 0.5768

Tab. 09: Confronto T-Test tra Lambda Media Basale dei pazienti con CMV e dei pazienti con CNX

Sample 1	
Variable	CMV_Lambda_APICAL_mean
Sample 2	
Variable	CNX_Lambda_APICAL_mean

	Sample 1	Sample 2
Sample size	9	8
Arithmetic mean	0.2882	0.2845
95% CI for the mean	0.2625 to 0.3140	0.2715 to 0.2974
Variance	0.001122	0.0002412
Standard deviation	0.03350	0.01553
Standard error of the mean	0.01117	0.005491

F-test for equal variances	P = 0.057
----------------------------	-----------

T-test (assuming equal variances)

Difference	-0.003794
Standard Error	0.01296
95% CI of difference	-0.03141 to 0.02383
Test statistic t	-0.293
Degrees of Freedom (DF)	15
Two-tailed probability	P = 0.7737

Tab. 10: Confronto T-Test tra Lambda Media Apicale dei pazienti con CMV e dei pazienti con CNX

Sample 1	
Variable	CMV_BASAL_Lambda
Sample 2	
Variable	CMV_APICAL_Lambda

	Sample 1	Sample 2
Sample size	9	9
Arithmetic mean	0.2904	0.2882
95% CI for the mean	0.2399 to 0.3410	0.2625 to 0.3140
Variance	0.004329	0.001122
Standard deviation	0.06580	0.03350
Standard error of the mean	0.02193	0.01117

F-test for equal variances	P = 0.074
----------------------------	-----------

T-test (assuming equal variances)

Difference	-0.002197
Standard Error	0.02461
95% CI of difference	-0.05437 to 0.04998
Test statistic t	-0.0893
Degrees of Freedom (DF)	16
Two-tailed probability	P = 0.9300

Tab. 11: Confronto T-Test tra Lambda Media Basale e Apicale dei pazienti con CMV

Sample 1	
Variable	CNX_BASAL_Lambda
Sample 2	
Variable	CNX_APICAL_Lambda

	Sample 1	Sample 2
Sample size	8	8
Arithmetic mean	0.3047	0.2845
95% CI for the mean	0.2819 to 0.3276	0.2715 to 0.2974
Variance	0.0007494	0.0002412
Standard deviation	0.02738	0.01553
Standard error of the mean	0.009679	0.005491

F-test for equal variances	P = 0.158
----------------------------	-----------

T-test (assuming equal variances)

Difference	-0.02028
Standard Error	0.01113
95% CI of difference	-0.04415 to 0.003582
Test statistic t	-1.823
Degrees of Freedom (DF)	14
Two-tailed probability	P = 0.0897

Tab. 12: Confronto T-Test tra Lambda Media Basale e Apicale dei pazienti con CMV

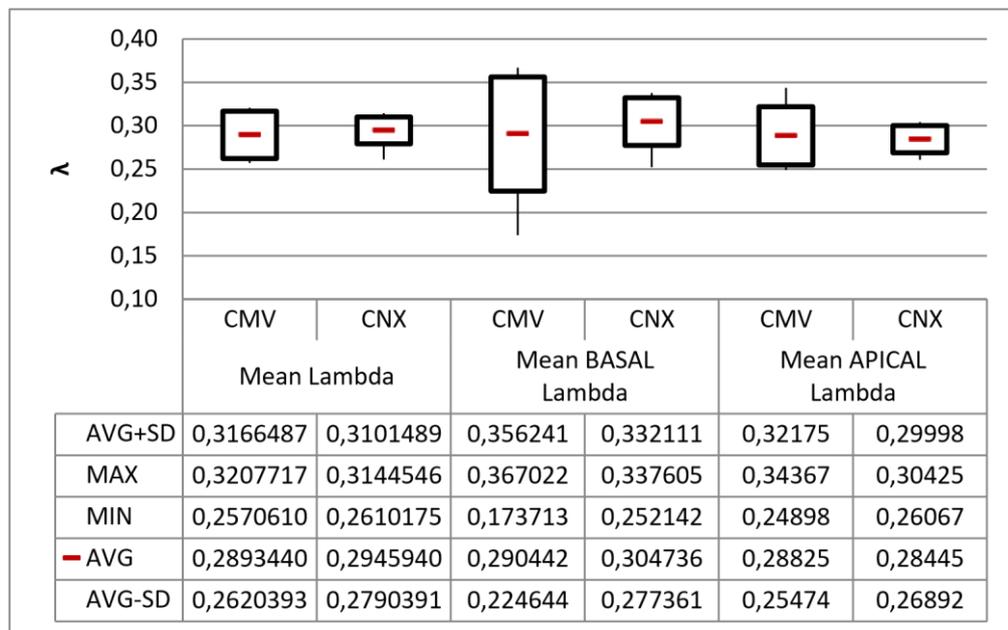


Figura 12. confronto risultati analisi dati Decadimento Esponenziale

Il risultato mostra che la differenza tra i due gruppi non è statisticamente significativa sia globalmente che confrontando gli elettrodi Basali e Apicali

### 6.3 Risultati analisi mediante indice di Correlazione Spaziale

Sample 1	
Variable	CMV_CMV
Sample 2	
Variable	CMV_CNX

	Sample 1	Sample 2
Sample size	36	72
Lowest value	<u>0.9074</u>	<u>0.9116</u>
Highest value	<u>0.9891</u>	<u>0.9919</u>
Median	0.9635	0.9707
95% CI for the median	0.9499 to 0.9691	0.9646 to 0.9747

Interquartile range	0.9463 to 0.9733	0.9568 to 0.9781
---------------------	------------------	------------------

Mann-Whitney test (independent samples)

Average rank of first group	43.8611
Average rank of second group	59.8194
Mann-Whitney U	913.00
Large sample test statistic Z	2.496
Two-tailed probability	P = 0.0126

Tab. 13: Confronto correlazione spaziale tra TIM CMV (CMVCMV) e correlazione spaziale TIM gruppo misto (CMV-CNX)

Sample 1	
Variable	CMV_CMV
Sample 2	
Variable	CNX_CNX

	Sample 1	Sample 2
Sample size	36	36
Lowest value	<u>0.9074</u>	<u>0.9116</u>
Highest value	<u>0.9891</u>	<u>0.9907</u>
Median	0.9635	0.9757
95% CI for the median	0.9499 to 0.9691	0.9611 to 0.9811
Interquartile range	0.9463 to 0.9733	0.9583 to 0.9824

Mann-Whitney test (independent samples)

Average rank of first group	30.3056
Average rank of second group	42.6944
Mann-Whitney U	425.00
Large sample test statistic Z	2.511
Two-tailed probability	P = 0.0120

Tab. 14: Confronto correlazione spaziale tra TIM CMV e correlazione spaziale TIM CNX

Sample 1	
Variable	CNX_CNX
Sample 2	
Variable	CMV_CNX

	Sample 1	Sample 2
Sample size	36	72
Lowest value	<u>0.9116</u>	<u>0.9116</u>
Highest value	<u>0.9907</u>	<u>0.9919</u>
Median	0.9757	0.9707
95% CI for the median	0.9611 to 0.9811	0.9646 to 0.9747
Interquartile range	0.9583 to 0.9824	0.9568 to 0.9781

Mann-Whitney test (independent samples)

Average rank of first group	57.4444
Average rank of second group	53.0278
Mann-Whitney U	1190.00
Test statistic Z (corrected for ties)	0.691
Two-tailed probability	P = 0.4897

Tab. 15: Confronto correlazione spaziale tra TIM CNX (CNX-CNX) e correlazione spaziale TIM gruppo misto (CMV-CNX)

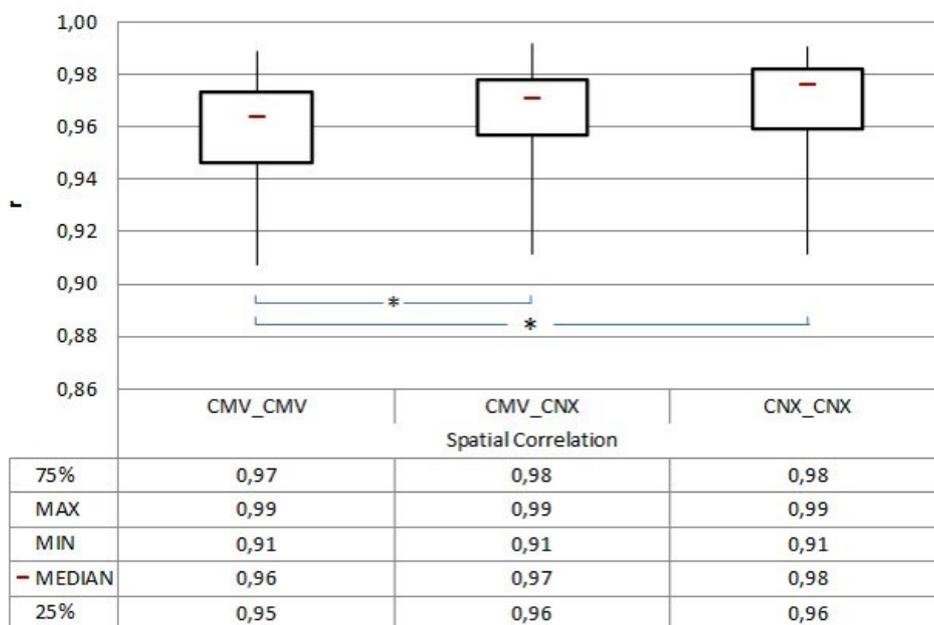


Figura 13. Correlazione spaziale effettuata tra TIM associate nei pazienti CMV e CNX

Differenze significative riscontrate con il gruppo di pazienti CMV nel confronto con la correlazione incrociata e con la correlazione del gruppo CNX.

Nessuna differenza riscontrata tra la correlazione incrociata e la correlazione del gruppo CNX.

## 7. DISCUSSIONE

La mancata differenza riscontrata sia dall'Indice di Entropia media totale che dall'indice di Decadimento Esponenziale media totale tra i due gruppi, mette in evidenza che i due indici non sono

sufficientemente sensibili per mettere in risalto le differenze tra i gruppi di eziologie differenti, oppure che entrambe le patologie non influiscono sulla propagazione del campo elettrico all'interno della coclea (la sensibilità dei due indici può essere alterata dalla dimensione del campione).

Il risultato mostra che la differenza tra i due gruppi non è statisticamente significativa sia globalmente ( $P=0.5359$ ) che confrontando gli elettrodi Basali ( $P=0.9744$ ) e Apicali ( $P=0.9663$ ) tra gruppi differenti.

Entrambi i gruppi mostrano una differenza significativa tra elettrodi Basali ed elettrodi apicali all'interno del medesimo gruppo (CMV:  $P=0.0388$ ; CNX:  $P=0.0090$ ) ciò esprime che la dispersione di corrente non è uguale all'apice e alla base per entrambi i gruppi, ma che la dispersione di corrente apicale è simile in tutte le TIM del gruppo connessine ed è simile in tutte le TIM del gruppo CMV, così come la dispersione di corrente nella porzione basale, questo potrebbe essere siconducibile al lume del cotto cocleare, che come sappiamo si restringe dalla base all'apice, cambiando quindi fisicamente lo spazio ed il volume dove si disperde il campo elettrico.

Nell'articolo di Vozzi et al., dove sono stati analizzati i medesimi indici per due eziologie di ipoacusia differenti (connessine e otosclerosi), i valori medi di Entropia per i pazienti affetti da ipoacusia da mutazione dei geni delle connessine, si sono dimostrati significativamente più elevati rispetto ai valori del gruppo di pazienti con otosclerosi ( $P = 0.0002$ ). Questi risultati si sono dimostrati in linea con le ipotesi fatte visualizzando la sola heatmap: il gruppo delle connessine mostrava una heatmap con una diffusione di colori omogenea, e con una maggiore dispersione di valori di transimpedenza attorno alla diagonale, e quindi un maggior disordine, rispetto al gruppo otosclerosi che mostrava una heatmap con colorazione principalmente blu.

Anche il valore dell'indice di decadimento esponenziale ha rilevato una differenza significativa tra queste due patologie nello studio di

Vozzi et Al., sia nel valore dell'indice Lambda media, sia per i valori calcolati sulle porzioni apicali e basali ( $P = 0.0001$ ;  $P = 0.002$ ;  $P = 0.003$ ): il valore dell'indice di decadimento esponenziale medio rilevato è più alto per il gruppo otosclerosi, dimostrando che il campo elettrico decade più velocemente per questo gruppo rispetto al gruppo connessine. Mentre nell'analisi effettuata in questa tesi il valore dell'indice di decadimento esponenziale medio, e per le porzioni basale ed apicale, non ha rivelato una differenza significativa tra i due gruppi ( $P = 0.6394$ ;  $P = 0.5768$ ;  $P = 0.7737$ ). Infatti confrontando questi dati con la visualizzazione delle heatmap dei due gruppi, non è stato possibile dividere secondo una differenza omogenea di colorazione le heatmap per gruppo di appartenenza.

Il terzo indice, l'indice di correlazione spaziale fornisce una differenza significativa: sono state messe a confronto TIM di CMV con il gruppo CNX ed un terzo gruppo formato da TIM di entrambi i gruppi (tim connessine e tim cmv). L'indice di correlazione spaziale tra il gruppo TIM ed il gruppo misto ha evidenziato che esiste una probabilità inferiore al 5% che i due gruppi si assomiglino, ossia che le TIM dei due gruppi possano essere simili ( $P = 0.0126$ ); così come l'indice di correlazione spaziale tra il gruppo di CMV ed il gruppo di CNX ( $P = 0.120$ ); non è invece significativamente rilevante, l'indice di correlazione spaziale tra il gruppo CNX- ed il gruppo misto ( $P = 0.4897$ ). I risultati di questo ultimo indice stabiliscono che le TIM del gruppo CMV differiscono dai gruppi misto e CNX, e che il gruppo CNX non si differenzia rispetto al misto. Questo risultato dimostra l'uniformità delle TIM -del gruppo CMV.

Facendo anche per questo ultimo indice il confronto con quanto riportato invece nell'articolo di Vozzi et al., possiamo dire che è stato riscontrato che le TIM del gruppo CNX si differenziano da quello delle otosclerosi e del gruppo misto con un'alta significatività ( $P < 0.016$ ).

## 8. CONCLUSIONI

Con questa tesi abbiamo voluto dimostrare che l'utilizzo della TIM non è circoscritto solo alle pratiche cliniche finora descritte ed utilizzate in letteratura, come la rilevazione della posizione dell'elettrodo all'interno della coclea per individuare un tipfoldover; ma che fornisce anche dei dati circa lo stato del mezzo, la coclea, e della corrente che immettiamo al suo interno per poter stimolare il nervo acustico e ripristinare l'udibilità.

L'utilità di questa analisi è l'estrapolazione di dati utili per il monitoraggio e la regolazione dell'impianto cocleare, al fine di arrivare a degli outcome soddisfacenti per il paziente.

Le conclusioni che traiamo da questi risultati sono: per quanto riguarda l'indice di entropia e l'indice di decadimento esponenziale di ripetere lo studio con un campione più ampio, tale da confermare l'ipotesi che le due patologie non differiscono nel modificare la composizione elettrochimica all'interno della coclea. Mentre per l'indice di correlazione spaziale, nonostante i risultati abbiano dimostrato una differenza, è consigliabile confermare tale ipotesi con un campione più ampio. In ogni caso, il risultato preliminare sembra indicare che la diffusione della corrente nella coclea sembra essere diversa tra i due gruppi Connessina e CMV. Questi dati andranno verificati in gruppi più ampi per capire se questi comportamenti si confermano e se questi dati possono essere assunti come parametri standard nella valutazione del paziente sulla base dell'eziologia.

## 9. BIBLIOGRAFIA

*Alexander et Al., 2021. Intraoperatives Tip-Foldover-Screening mittels Spread of Excitation Messungen*

*Brotto Davide et Al, 2022. Long-Term Impedance Trend in Cochlear Implant Users with Genetically Determined Congenital Profound Hearing Loss*

*E S Cohn, P M Kelley, 1998. Clinical phenotype and mutations in connexin 26 (DFNB1/GJB2), the most common cause of childhood hearing loss*

*Goderis et al., Dahle et al., 2000. Hearing Loss and Congenital CMV Infection: A Systematic Review*

*Guo J. et Al, 2021. GJB2 gene therapy and conditional deletion reveal developmental stage-dependent effects on inner ear structure and function*

*Hans et al., 2021; Transimpedance Matrix Measurements Reliably Detect Electrode Tip Fold-over in Cochlear Implantation*

*Lawrence et al., 2023; Spatial spread of neural excitation in cochlear implant recipients: comparison of improved ECAP method and psychophysical forward masking*

*Mens LHM. Advances in cochlear implant telemetry: evoked neural responses, electrical field imaging, and technical integrity. Trends Amplif 2007;11(3):143–59. <https://doi.org/10.1177/1084713807304362>. Sep.*

*Pass et al., 2005; Grosse et al., 2008. Cytomegalovirus: A Major Cause of Hearing Loss in Children*

*Ramos de Miguel Á, Riol Sancho D, Falcón-González JC, Pavone J, Rodriguez Herrera L, Borkoski Barreiro S, Falcón Benitez N, Ramos Macias Á, 2022. Assessing the Placement of the Cochlear Slim Perimodiolar Electrode Array by Trans Impedance Matrix Analysis: A Temporal Bone Study*

*Song J, Chen KM. Propagation of EM pulses excited by an electric dipole in a conducting medium. IEEE Trans Antennas Propag 1993;41(10):1414–21. <https://doi.org/10.1109/8.247782>.*

*Vanpoucke FJ, Zarowski AJ, Peeters SA. Identification of the impedance model of an implanted cochlear prosthesis from intracochlear potential measurements. IEEE Trans Biomed Eng 2004;51(12):2174–83. <https://doi.org/10.1109/TBME.2004.836518>. Dec.*

*Klabbers TM, Huinck WJ, Heutink F, Verbist BM, Mylanus EAM. Transimpedance matrix (TIM) measurement for the detection of intraoperative electrode tip foldover using the slim modiolar electrode: a proof of concept study. Otol Neurotol 2022. vol. Publish Ah, 9000.*