

Università degli Studi di Padova  
Dipartimento di Scienze Statistiche  
Corso di Laurea Triennale in

Statistica per l'Economia e l'Impresa



RELAZIONE FINALE

**Il rimodellamento osseo temporomandibolare  
in chirurgia ortognatica: un'analisi statistica**

Relatore: Prof.ssa Laura Ventura

Correlatore: Dott. Massimo Bersani

Dipartimento Testa Collo, Università degli Studi di Verona

Laureanda: Chiara Bersani

Matricola n. 1216758

Anno Accademico 2022/2023





# INDICE

INTRODUZIONE .....	5
CAPITOLO 1 .....	9
BACKGROUND E CAMPIONE.....	9
1.1 ANATOMIA E FUNZIONE DELL'ARTICOLAZIONE TEMPOROMANDIBOLARE .....	9
1.2 CLASSI DENTO-SCHELETRICHE.....	10
1.3 TECNICA CHIRURGICA .....	12
1.4 POSIZIONE DEL CONDILO NELLA FOSSA GLENOIDEA .....	13
1.5 RIMODELLAMENTO FUNZIONALE E DISFUNZIONALE DEL CONDILO .....	14
1.6 IL DATASET .....	16
CAPITOLO 2 .....	19
ANALISI ESPLORATIVE .....	19
2.1 ANALISI ESPLORATIVE UNIVARIATE .....	19
2.2 ANALISI ESPLORATIVE BIVARIATE.....	30
2.2.1 <i>Variabile dipendente vs variabili indipendenti</i> .....	30
2.2.2 <i>Relazioni tra le variabili indipendenti</i> .....	34
CAPITOLO 3 .....	49
MODELLO A EFFETTI CASUALI .....	49
3.1 MODELLO CON EFFETTI CASUALI PER RISPOSTE NORMALI .....	49
3.2 APPLICAZIONE DEL MODELLO CON EFFETTI CASUALI PER RISPOSTE NORMALI .....	52
CAPITOLO 4 .....	61
L'ANALISI DELLE CORRELAZIONI CANONICHE: UN APPROCCIO ALTERNATIVO .....	61
4.1 CENNI TEORICI SULLA CCA .....	61
4.2 APPLICAZIONE DELLA CCA AL DATASET .....	65

<b>CAPITOLO 5 .....</b>	<b>67</b>
<b>RISULTATI E CONCLUSIONI.....</b>	<b>67</b>
<b>5.1 RISULTATI DALLE ANALISI ESPLORATIVE.....</b>	<b>67</b>
<b>5.2 RISULTATI DALLE ANALISI MULTIVARIATE .....</b>	<b>70</b>
<b>5.3 CONCLUSIONI .....</b>	<b>72</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>75</b>

## INTRODUZIONE

La chirurgia ortognatica è il ramo della chirurgia maxillofacciale che si occupa della correzione delle deformità dento-scheletriche, cioè delle deformità e dei malposizionamenti delle ossa mascellari attraverso il riposizionamento delle basi ossee della mascella e della mandibola dopo averle sezionate chirurgicamente. Oggigiorno la chirurgia ortognatica consente una soddisfacente correzione dei mascellari in tutti e tre i piani anatomici, utilizzando interventi mono e bimascellari. Ciò al fine di perseguire l'obiettivo della riabilitazione funzionale ed estetica del paziente, stabilendo un'occlusione (cioè il modo in cui le due arcate dentali superiore e inferiore si intersecano fra di loro) statica (chiusura) e dinamica (movimento masticatorio) ideale, garantendo armonia delle strutture facciali nel rispetto della salute dell'articolazione temporomandibolare (ATM).

Fondamentale in questo tipo di chirurgia è andare a ricercare la corretta posizione intraoperatoria del condilo mandibolare per garantire la salute e la stabilità dell'articolazione (obiettivo fondamentale della chirurgia ortognatica) e di conseguenza la stabilità del risultato ottenuto.

Elementi che identificano la salute articolare sono: un'adeguata apertura della bocca (superiore ai 30-35 mm), la stabilità strutturale e la assenza di dolore. La stabilità articolare permette di avere una cinematica mandibolare corretta in assenza di sintomi. È bene anche sottolineare che l'eventuale presenza di rumori articolari non è sinonimo di problematiche temporomandibolari o di rimodellamento condilare.

La gestione e il posizionamento intraoperatori dei condili risultano essere argomenti molto dibattuti in letteratura (Politi *et al.*, 2007; Lee *et al.*, 2015; Reyneke e Ferretti 2002; Contreras *et al.*, 2017; Bethge *et al.*, 2015; Gateno *et al.*, 1993; Luhr, 1989), poiché la chirurgia ortognatica può causare cambiamenti della posizione iniziale del condilo e portare successivamente a un malfunzionamento dell'articolazione temporomandibolare.

Le tecnologie moderne hanno consentito negli ultimi anni di approfondire l'argomento, in quanto con la CBCT (una particolare TAC dentale) è possibile eseguire studi volumetrici e posizionali molto precisi del condilo nel corso del trattamento.

La chirurgia ortognatica, come gli altri trattamenti che vanno a modificare la situazione oclusale del paziente (trattamento protesico o ortodontico), induce rimodellamenti focali a carico dell'articolazione ma può indurre anche rimodellamenti più ampi (rimodellamenti totali) e riassorbimenti. Il rimodellamento condilare è un meccanismo di adattamento fisiologico dell'ATM per soddisfare le richieste funzionali (Mathew *et al.*, 2011), mentre il riassorbimento condilare è definito come un cambiamento progressivo nella configurazione condilare seguita da una diminuzione della massa (Huang *et al.*, 1997; Eggensperger *et al.*, 2006; Kobayashi *et al.*, 2012).

Alcuni studi (Tong Xi *et al.*, 2015; Hwang *et al.*, 2004; Borstlap *et al.*, 2004) sostengono che dal punto di vista clinico il riassorbimento sia chiaramente identificabile dopo 12 mesi di follow-up, sebbene occasionalmente possa essere osservato in un periodo di tempo più breve. La retrognazia mandibolare, il morso aperto anteriore, la diminuzione dell'altezza facciale posteriore e la rotazione mandibolare in senso orario sono alcune delle manifestazioni cliniche del riassorbimento condilare.

Un corretto posizionamento intraoperatorio del condilo mandibolare all'interno della fossa glenoidea è uno dei fattori chiave per determinare il successo in chirurgia ortognatica. Come è noto in letteratura, malposizionamenti del condilo stesso possono portare a rimodellamenti e all'instabilità oclusale.

L'obiettivo di questo studio è valutare, attraverso l'acquisizione e l'elaborazione di CBCT pre e postoperatorie, se il riposizionamento del condilo all'interno della fossa con la manovra bivettoriale (che è una fase dell'intervento chirurgico) possa determinare un rimodellamento a livello condilare. Lo scopo, quindi, è studiare le modificazioni condilari morfologiche e strutturali nel tempo, con l'utilizzo di CBCT effettuate prima (T1), e a distanza di un anno (T3) dall'intervento di chirurgia ortognatica. Quindi si vuole identificare ed eventualmente ricercare una relazione statistica tra fattori chirurgici, come ad esempio gli spostamenti delle basi ossee, ed eventuali rimodellamenti.

Questa tesi è suddivisa in 5 capitoli. Il primo è dedicato al background clinico e alla presentazione del dataset, quindi a ciò che riguarda l'articolazione temporomandibolare, la posizione del condilo nella fossa glenoidea e il suo rimodellamento e alla tecnica chirurgica utilizzata sui pazienti. Il secondo capitolo contiene le analisi esplorative univariate

e bivariate, con lo scopo di individuare le caratteristiche di ciascuna variabile e le relazioni tra esse. Il terzo capitolo riguarda l'applicazione di un modello con effetti casuali per risposte normali, data la struttura multilivello dei dati a disposizione. Il quarto capitolo riguarda invece l'applicazione dell'analisi delle correlazioni canoniche. Infine, il quinto e ultimo capitolo è dedicato ai risultati e alle conclusioni ottenuti dall'analisi statistica effettuata.

Le analisi sono state sviluppate tramite il software statistico RStudio ([www.rstudio.com](http://www.rstudio.com)), considerando il livello di significatività al 5%.



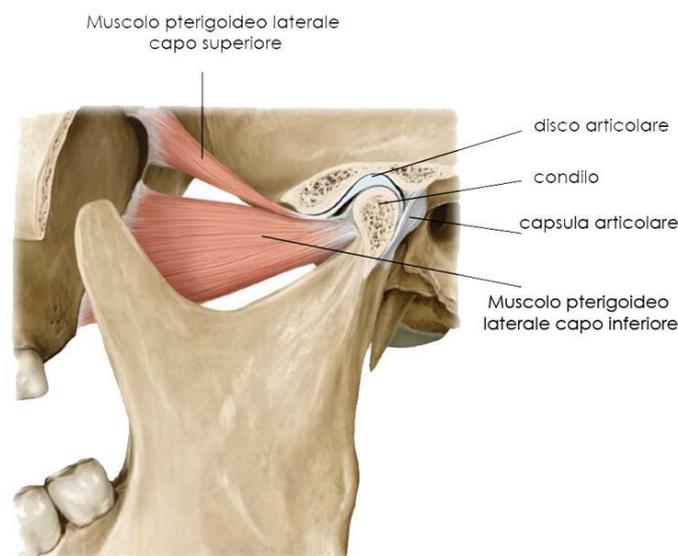
# CAPITOLO 1

## BACKGROUND E CAMPIONE

Prima di passare all'analisi statistica, vengono riportati di seguito dei cenni sull'articolazione temporomandibolare, sull'intervento chirurgico e sul rimodellamento condilare con il fine di comprendere al meglio le variabili utilizzate in questo studio. Inoltre vengono riportate le caratteristiche del campione e del dataset utilizzati per lo studio.

### 1.1 Anatomia e funzione dell'articolazione temporomandibolare

L'articolazione temporomandibolare (Figura 1) rappresenta la congiunzione tra le ossa temporali del cranio e l'osso mascellare inferiore (mandibola) ed è composta da condilo, fossa articolare dell'osso temporale (fossetta glenoidea) con la sua eminenza articolare, capsula articolare, disco articolare e cartilagini che ricoprono i due capi articolari, oltre al muscolo pterigoideo laterale che è responsabile del movimento articolare. Le ATM sono due, una su ogni lato del viso, in prossimità delle orecchie.



*Figura 1: Anatomia dell'articolazione temporomandibolare*

L'articolazione temporomandibolare svolge due funzioni principali: la prima funzione è quella di permettere l'apertura e la chiusura della bocca; la seconda funzione, invece, è quella di poter generare un movimento detto di traslazione, che consente alla mandibola di spostarsi verso il basso e in avanti (Figura 2). Queste funzioni possono avvenire grazie all'intervento dell'Articolazione Temporo-Mandibolare, che con i suoi movimenti di avanzamento, indietro e lateralità, permette attività abituali come la masticazione, lo sbadiglio e la conversazione ([https://it.wikipedia.org/wiki/Articolazione\\_temporomandibolare](https://it.wikipedia.org/wiki/Articolazione_temporomandibolare)).

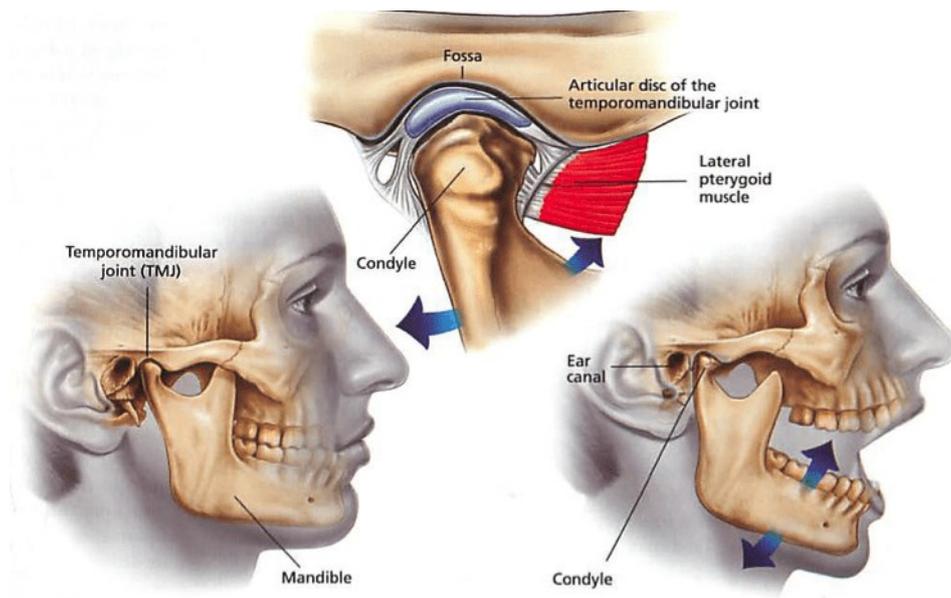


Figura 2: Movimenti dell'articolazione temporomandibolare

## 1.2 Classi dento-scheletriche

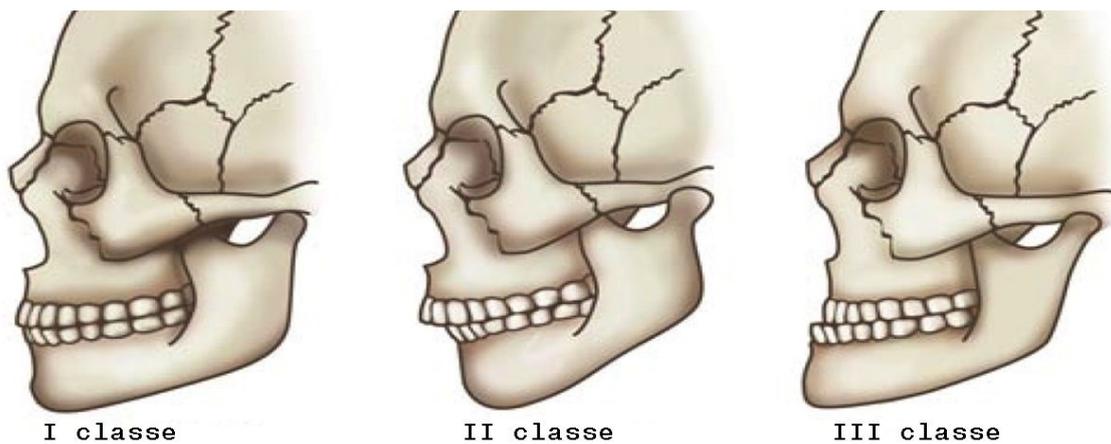
L'intervento è rivolto ai pazienti che soffrono di un'alterazione maxillo mandibolare. Le alterazioni (<https://www.enzoventucci.it/trattamenti/chirurgia-maxillo-facciale/chirurgia-ortognatica/>) che più frequentemente si riscontrano (Figure 3 e 4) sono:

- Terza classe dento-scheletrica (Sindrome Progenica): situazione clinica in cui la mandibola si trova posizionata in avanti rispetto al mascellare su un piano sagittale (laterale). Ciò è dovuto a una eccessiva crescita della mandibola oppure a un iposviluppo del mascellare o a entrambe;
- Seconda classe dento-scheletrica (Sindrome Prognatica): quadro clinico in cui la mandibola appare indietro rispetto al mascellare su un piano sagittale. Al contrario

che nelle terze classi la seconda classe è dovuta o da una scarsa crescita della mandibola oppure a un eccessivo sviluppo del mascellare;

- Morso Aperto: quadro clinico caratterizzato da una mancanza di contatto tra i denti che impedisce alle arcate di chiudersi bene fra di loro, di conseguenza si forma un ampio spazio innaturale. Può essere “anteriore” quando gli incisivi non si chiudono bene tra loro o “posteriore” quando i denti nelle zone posteriori non vanno a contatto tra loro su un lato o su entrambi;
- Asimmetrie: quadro clinico caratterizzato da una sproporzione tra i due emi volti dovuta o ad una eccessiva crescita di un lato o ad una iposviluppo dell’altro, così che il viso risulta poco armonico, non simmetrico.

Si parla invece di prima classe dento-scheletrica quando l’occlusione è corretta (Figura 3).



*Figura 3: Classi dento-scheletriche*



Figura 4: Morso aperto e asimmetria

### 1.3 Tecnica chirurgica

La tecnica chirurgica maggiormente utilizzata prende il nome di BSSO (*Bilateral Sagittal Split Osteotomy*) e viene di frequente utilizzata in combinazione con l'osteotomia di Le Fort I (mascellare superiore). L'intervento viene eseguito in anestesia generale con intubazione naso-tracheale. La mandibola viene osteotomizzata per prima (Figura 5). Dopo l'avanzamento del segmento distale, la rotazione del corpo mandibolare e l'eliminazione delle interferenze ossee, l'occlusione desiderata viene bloccata da uno splint e dalla fissazione intermassellare temporanea (IMF) con fili d'acciaio inossidabile. Quindi viene eseguita la manipolazione manuale del frammento prossimale in quella che è stata palpata dal chirurgo come la posizione più posteriore nella fossa glenoidea (manovra bivettoriale per il riposizionamento intraoperatorio dei condili). Viene posizionata infine, la fissazione interna rigida con placche monocorticali; l'IMF viene quindi rimossa e l'occlusione è controllata prima di procedere con la sutura.

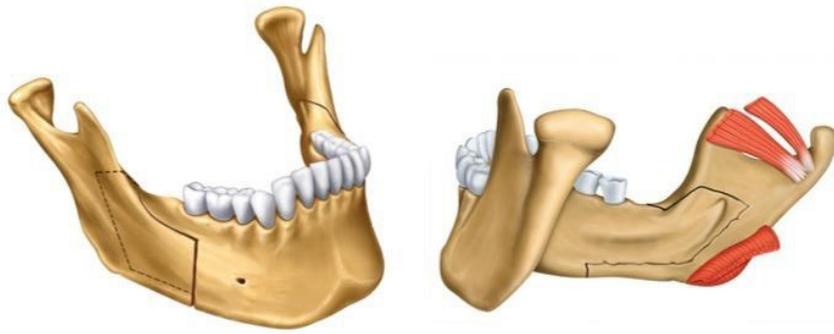


Figura 5: Osteotomia di mandibola, BSSO

#### 1.4 Posizione del condilo nella fossa glenoidea

In una situazione ideale il condilo non dovrebbe essere spostato dalla sua posizione originale preoperatoria, ma questo purtroppo non è possibile in chirurgia ortognatica poiché con l'avanzamento e/o con la rotazione del corpo mandibolare si possono creare delle interferenze tra i segmenti prossimale e distale, ovvero dei contatti puntiformi che devono essere eliminati prima della fissazione rigida.

La posizione ottimale del condilo nella fossa glenoidea è una questione molto discussa in letteratura e continuano a persistere controversie sul suo significato clinico. La posizione condilare naturale è il prodotto finale di molte variabili dinamiche, come la crescita, il rimodellamento, le risposte ai cambiamenti funzionali e le alterazioni occlusali (Chae *et al.*, 2020); essa varia da paziente a paziente, ma idealmente il condilo dovrebbe occupare la posizione più antero-superiore all'interno della fossa glenoidea. I condili in questa posizione articolano con la porzione avascolare più sottile dei loro rispettivi dischi; la superficie articolare di contatto fra il condilo e la fossa si trova infatti sul suo aspetto anterosuperiore, quindi rivolta verso la pendenza posteriore dell'eminanza articolare dell'osso temporale. Quando il condilo si trova in questa posizione la mandibola viene posizionata in relazione centrica, definita come una relazione muscolo-scheletrica maxillo-mandibolare stabile, con i condili in posizione antero-superiore contro l'inclinazione dell'eminanza articolare, centrati trasversalmente e con il disco articolare opportunamente interposto; idealmente dovrebbe possedere determinate caratteristiche: costante, ripetibile e fisiologica.

Concettualmente, la relazione centrica è molto importante come punto di repere<sup>1</sup> teorico per l'analisi della cinematica mandibolare, poiché rappresenta il punto di origine dei vari movimenti articolari.

La relazione centrica viene registrata durante lo studio preoperatorio del paziente utilizzando una cera (cera di centrica) e viene poi ricreata al termine dell'intervento di chirurgia bimascellare in modo da far coincidere l'occlusione in massima intercuspide e la relazione centrica stessa.

In ogni caso, poiché la relazione centrica non risulta determinabile in modo assoluto, sono nate al riguardo diverse scuole di pensiero (spesso in forte contrapposizione tra loro). La teoria più accreditata indica attualmente una posizione nella quale il condilo si trova nella parte più declive dell'eminanza articolare.

Un malposizionamento intraoperatorio del condilo, quindi, può causare rimodellamento condilare e recidiva nei mesi successivi all'intervento; infatti, molti studi dimostrano che il riassorbimento condilare si verifica quando i condili sono posizionati troppo superiormente e posteriormente.

### **1.5 Rimodellamento funzionale e disfunzionale del condilo**

Il *rimodellamento funzionale* (o fisiologico) dell'articolazione temporomandibolare è caratterizzato da modificazioni morfologiche a carico delle componenti articolari a cui non conseguono alterazioni significative dell'occlusione o della mobilità articolare. Esso rappresenta una risposta biologica alle richieste funzionali, necessaria per mantenere l'equilibrio nella forma e nella funzione dell'articolazione.

Il rimodellamento è definito *disfunzionale* (o patologico) qualora comporti una compromissione della funzione meccanica dell'articolazione e dell'occlusione. Il riassorbimento condilare disfunzionale causa una modificazione della forma del condilo con perdita di altezza ed una successiva recidiva scheletrica, che può comportare un ritorno alle condizioni occlusali pre-chirurgiche o a condizioni addirittura peggiori (Arnett *et al.*, 1996). In

---

<sup>1</sup> Un punto di repere è, in medicina e chirurgia, una zona sulla superficie cutanea corrispondente direttamente a formazioni anatomiche facilmente riconoscibili (ad esempio ad un rilievo osseo o un tragitto di una vena superficiale), o ad un punto ricavato idealmente congiungendo linee virtuali che partono dalle suddette formazioni anatomiche, di cui si serve il medico o il chirurgo a scopo orientativo per praticare punture, incisioni, ecc. ([https://it.wikipedia.org/wiki/Punto\\_di\\_repere](https://it.wikipedia.org/wiki/Punto_di_repere)).

seguito a una procedura di chirurgia ortognatica i condili mandibolari sono sottoposti a dei cambiamenti come risposta di adattamento alla nuova condizione oclusale e di distribuzione dei carichi, che consistono in fenomeni di riassorbimento e deposizione di tessuto osseo a livello dell'intera superficie condilare.

Le caratteristiche del rimodellamento del condilo comprendono: modificazioni articolari (diminuzione del volume della testa del condilo), riduzione dell'altezza del ramo, progressiva retrusione mandibolare nell'adulto e, durante la fase di sviluppo, una diminuita crescita.

Il riassorbimento progressivo del condilo può causare inoltre la retrusione della mandibola.

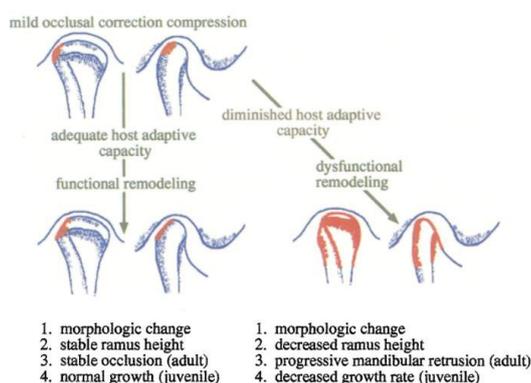


Fig. 1. Mild compression (upper left condyle pair) associated with occlusal correction is depicted. Compression of temporomandibular joint associated with dental care routinely results in functional remodeling. If diminished host adaptive capacity exists, normal loading forces associated with occlusal correction may lead to dysfunctional remodeling. Only condylar changes are depicted in this example. It is possible that meniscal tissues and fossa may also undergo changes affecting support of mandible and dentition.

Figura 6: Rimodellamento funzionale e disfunzionale del condilo

Vi sono comunque, oltre alla chirurgia ortognatica, diversi altri fattori che influenzano il rimodellamento condilare quali: la capacità adattativa del paziente, la compressione articolare e l'anatomia condilare. È dimostrato che l'età, il sesso (Arnett e Tamborello, 1990), i livelli ormonali (Arnett, 1993) e le patologie sistemiche (Arnett *et al.*, 1996) sono associate a una riduzione della capacità adattativa del paziente. Il rimodellamento è stato spesso associato in letteratura principalmente a soggetti di sesso femminile, in età avanzata, all'utilizzo di steroidi e a patologie autoimmuni.

Anche una terapia di correzione occlusale, sia ortodontica che protesica, ma soprattutto ortognatico-chirurgica, modificando la posizione dei condili nelle fosse glenoidee, può alterarne i carichi ed indurne cambiamenti morfologici.

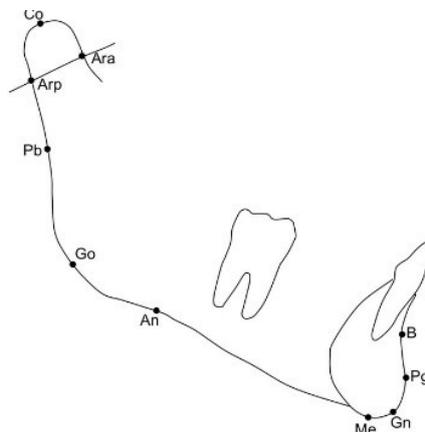
## 1.6 Il dataset

I dati raccolti fanno riferimento a uno studio clinico retrospettivo longitudinale svolto presso il Dipartimento Testa Collo al reparto di Chirurgia Maxillofacciale del policlinico G.B. Rossi di Verona. È stato raccolto un campione di 71 pazienti sottoposti a chirurgia ortognatica, operati tra settembre 2016 e maggio 2021, per un totale di 142 condili analizzati (1 per ciascun lato del viso di ogni paziente).

Per ogni paziente sono state rilevate variabili di tipo anagrafico come l'età e il sesso, la classe dento-scheletrica, il lato dove si trova il condilo analizzato (destra o sinistra), variabili riferite al condilo mandibolare come ad esempio il suo volume pre e post-operatorio e la differenza di volume in  $\text{mm}^3$ , e variabili riguardanti i movimenti chirurgici (in mm) di mascella e mandibola durante l'intervento. In particolare, le variabili che fanno riferimento al dataset sono:

- AGE: variabile quantitativa discreta, che rileva l'età del paziente al momento dell'intervento di chirurgia bimascellare;
- SEX: variabile fattoriale a due livelli, che rileva il sesso del paziente (M se maschio, F se femmina);
- CLASSE: variabile fattoriale a tre livelli, che rileva la classe dento-scheletrica a cui appartiene il paziente (1 se I classe, 2 se II classe, 3 se III classe). I pazienti classificati nella I classe sono quelli che presentano malformazioni come morso aperto o asimmetria;
- SIDE: variabile fattoriale a due livelli, che rileva il lato del viso in cui si trova il condilo analizzato (LEFT se condilo sinistro, RIGHT se condilo destro);
- T1 VOL: variabile quantitativa continua, che rileva il volume della testa del condilo in  $\text{mm}^3$  prima dell'intervento chirurgico;
- T3 VOL: variabile quantitativa continua, che rileva il volume della testa del condilo in  $\text{mm}^3$  a un anno dall'intervento chirurgico. Questa variabile rappresenta la variabile dipendente per questo studio;

- DELTA VOL: variabile quantitativa continua, che rileva la differenza di volume (in mm<sup>3</sup>) della testa del condilo postoperatorio e preoperatorio ( $\Delta=T3VOL - T1VOL$ );
- MxOccPl: variabile quantitativa continua, che rileva di quanti gradi è stata ruotata intorno all'asse intercondilare (pitch) la mascella in senso orario osservando il paziente dal suo lato destro durante l'intervento (piano occlusale);
- MdOccPl: variabile quantitativa continua, che rileva di quanti gradi è stata ruotata intorno all'asse intercondilare (pitch) la mandibola in senso orario osservando il paziente dal suo lato destro durante l'intervento (piano occlusale);
- Mx Incisor: variabile quantitativa continua, che rileva di quanti mm è stata spostata la mascella in avanti (valori positivi) o indietro (valori negativi) durante l'intervento
- Md Incisor: variabile quantitativa continua, che rileva di quanti mm è stata spostata la mandibola in avanti (valori positivi) o indietro (valori negativi) durante l'intervento;
- Pogonion: variabile quantitativa continua, che rileva il movimento sagittale in mm a livello del Pogonion (detto anche Pg, Figura 7), ovvero il punto più anteriore della punta della mandibola a livello scheletrico.



*Figura 7: Pogonion (Pg)*

Nel prossimo capitolo si effettueranno le prime analisi esplorative dei dati a disposizione sia a livello statistico-descrittivo sia a livello grafico, per avere un'idea della struttura dei dati stessi ed anche per analizzare le relazioni tra variabili.

Di particolare interesse sarà valutare la relazione tra i movimenti chirurgici intraoperatori e il successivo cambiamento di volume condilare.

# CAPITOLO 2

## ANALISI ESPLORATIVE

Si inizia con un'analisi esplorativa di ciascuna variabile (univariata), per poi passare ad analizzare le relazioni a coppie tra tutte le variabili considerate (analisi bivariata).

### 2.1 Analisi esplorative univariate

Nella Tabella 1 si nota che l'età media dei pazienti operati è di circa 27 anni (deviazione standard 8.4 anni), con un minimo di 18 anni e un massimo di 61.

	Min	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max	Sd
AGE	18.00	21.00	24.00	26.87	31.00	61.00	8.35

Tabella 1: Statistiche di sintesi della variabile AGE

Per la variabile AGE si rifiuta l'ipotesi di normalità: il p-value del test di Shapiro-Wilk per la verifica dell'ipotesi di normalità è minore di 0.0001 e inoltre è presente un outlier, corrispondente al paziente di 61 anni (Figura 9). Dal boxplot della variabile e dall'istogramma (Figure 9 e 10), inoltre, si osserva una asimmetria a destra nella distribuzione.

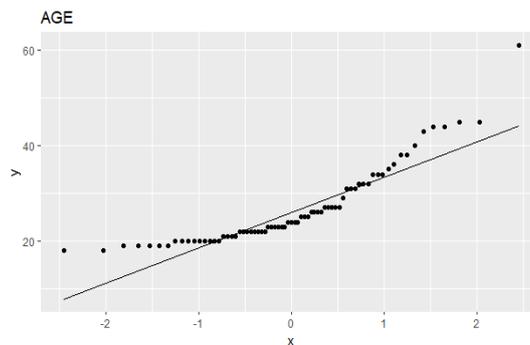


Figura 8: Diagramma quantile contro quantile variabile AGE

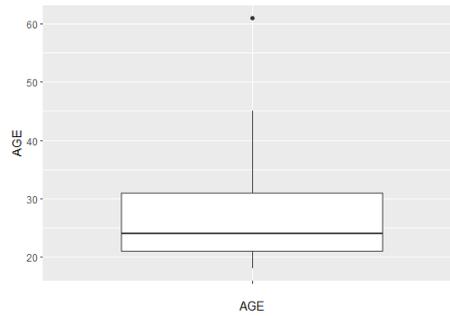


Figura 9: Boxplot variabile AGE

Il campione è formato da 50 pazienti di sesso femminile (70.5%) e 21 pazienti di sesso maschile (29.5%). Il rapporto tra sesso femminile su sesso maschile è quindi circa 5:2 (50/21).

Per quanto riguarda la variabile Classe (Figura 10), si hanno 30 pazienti classificati con una malocclusione di II classe (42%), 38 pazienti con una malocclusione di III classe (53% circa) e 3 pazienti classificati come I classe (4%).

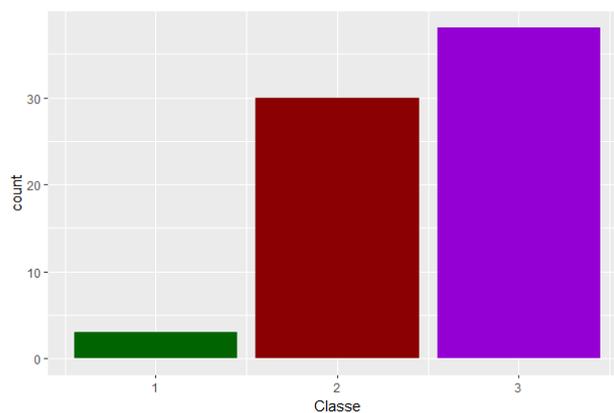


Figura 10: Diagramma a barre della variabile CLASSE

Dato che ci sono pochi pazienti nella classe 1 e che a livello clinico il concetto di classe dento-scheletrica è un concetto “superato” (perché i pazienti vengono operati a prescindere dal tipo di deformità dento-scheletrica), si è dicotomizzata la variabile Classe, considerando nella classe 3 sia i pazienti con malocclusione di III classe sia i pazienti con

deformità come morso aperto o asimmetria, poiché in partenza la I classe è formata soltanto da 3 pazienti.

La variabile Classe che si considera d'ora in avanti è una qualitativa dicotomica con due modalità: 2 se il paziente è classificato come II classe e 3 se il paziente è classificato come III classe o se presenta altri tipi di deformità dento-scheletriche; quindi, nel nostro campione ci sono 41 pazienti di classe 3 (circa il 57.7%) e 30 pazienti di classe 2 (circa il 42.3%).

Considerando le variabili riguardanti il condilo mandibolare, il volume della testa del condilo preoperatorio e post-operatorio e la sua differenza sono rilevati sia nel lato destro sia nel lato sinistro del volto di ogni paziente e le misurazioni sono diverse per ciascun lato. Per questo motivo, le variabili T1 VOL, T3 VOL e DELTAVOL vengono divise considerando il lato del condilo di riferimento. Si ottengono così due variabili per ognuna di esse: una che si riferisce al volume/differenza del condilo destro e l'altra al volume/differenza del condilo sinistro.

Nella Tabella 2 si osserva che il volume medio della testa del condilo destro prima dell'intervento è di 1400 mm<sup>3</sup> (con un minimo di 437 mm<sup>3</sup> e un massimo di 2728 mm<sup>3</sup>), e il volume medio della testa del condilo sinistro prima dell'intervento è di 1388 mm<sup>3</sup> (con un minimo di 413 mm<sup>3</sup> e un massimo di 2702 mm<sup>3</sup>). Le deviazioni standard del volume nel lato destro e del volume nel lato sinistro valgono, rispettivamente, 508 mm<sup>3</sup> e 525 mm<sup>3</sup> circa.

T1 VOL	Min	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max	Sd
SIDE=RIGHT	437.4	1051.1	1348.6	1400.5	1675.0	2727.9	508.51
SIDE=LEFT	412.9	994.7	1339.2	1388.3	1726.9	2702.5	524.94

Tabella 2: Statistiche di sintesi per la variabile T1 VOL

Le distribuzioni di T1 VOL a destra e T1 VOL a sinistra sono simmetriche e per T1 VOL nel lato destro è presente un outlier (Figura 11). Inoltre, è stata verificata l'ipotesi di normalità sulla differenza tra i volumi preoperatori nei due lati in modo da procedere con un test per dati appaiati. Il test di Shapiro-Wilk fornisce un p-value pari a 0.024 (Figura 12):

si rifiuta l'ipotesi nulla e si applica il test di Wilcoxon per dati appaiati, ottenendo un p-value pari a 0.72 e una statistica osservata  $W^{OSS} = 1340$ . Si accetta l'ipotesi nulla di uguaglianza delle mediane: quindi non c'è differenza significativa tra i volumi preoperatori destro e sinistro e in particolare la differenza media in modulo vale circa  $12.3 \text{ mm}^3$  (Figura 12).

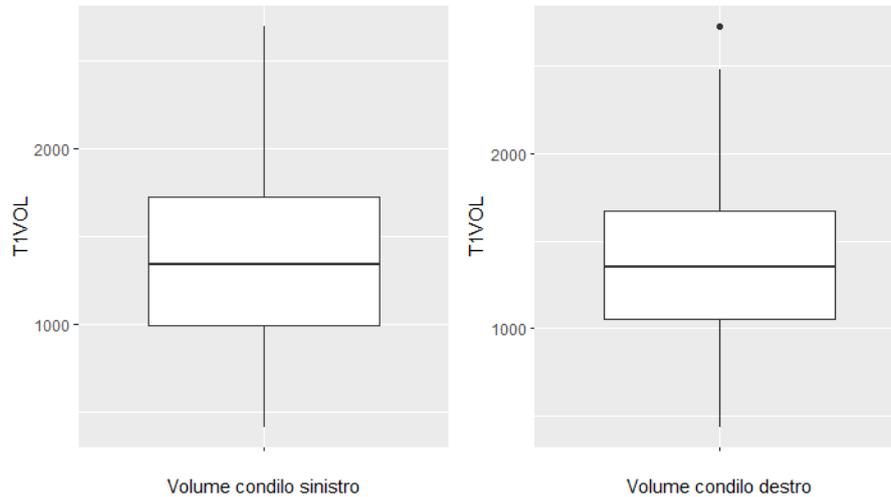


Figura 11: Boxplot della variabile T1 VOL sinistro e T1 VOL destro

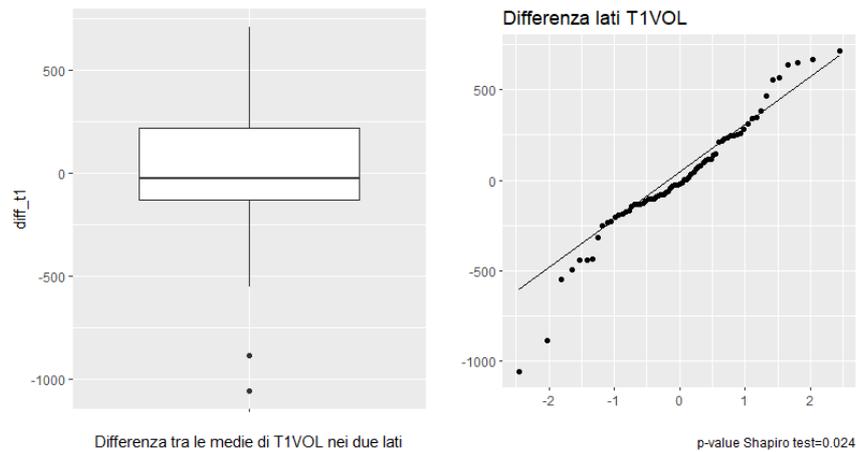


Figura 12: Boxplot della differenza tra T1VOL a sinistra e T1VOL a destra e relativo diagramma quantile contro quantile

Il volume medio in mm<sup>3</sup> della testa del condilo destro a un anno dall'intervento di chirurgia ortognatica è di 1357 mm<sup>3</sup>, mentre quello della testa del condilo sinistro nel post-operatorio è di 1323 mm<sup>3</sup>, con deviazione standard pari, rispettivamente, a 534 mm<sup>3</sup> e 550 mm<sup>3</sup> circa (Tabella 3).

T3 VOL	Min	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max	Sd
SIDE=RIGHT	392	1001	1265	1357	1662	2682	533.75
SIDE=LEFT	307.5	950.1	1347.9	1323.2	1701.3	2701.8	549.04

Tabella 3: Statistiche di sintesi della variabile T3 VOL

La distribuzione di T3VOL a sinistra è simmetrica, infatti media e mediana sono simili, mentre quella di T3VOL destra è leggermente asimmetrica a destra e inoltre è presente un outlier per il volume destro (boxplot Figura 13). Si è poi verificata l'ipotesi di normalità sulla differenza tra T3VOL destro e T3VOL sinistro con il test di Shapiro-Wilk da cui risulta un p-value pari a 0.069, accettando così l'ipotesi nulla. Si procede quindi con il t-test per dati appaiati da cui risulta un p-value pari a 0.38 e  $t^{OSS}=0.865$ , accettando l'ipotesi di uguaglianza delle medie dei volumi postoperatori nei due lati del volto. Inoltre la differenza media vale in modulo circa 34.1 mm<sup>3</sup> (Figura 14).

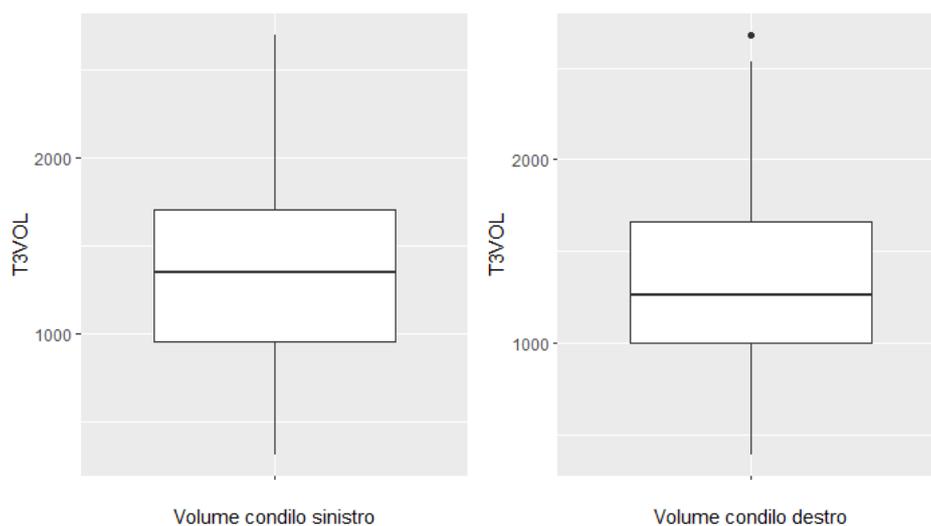


Figura 13: Boxplot della variabile T3 VOL sinistro e T3 VOL destro

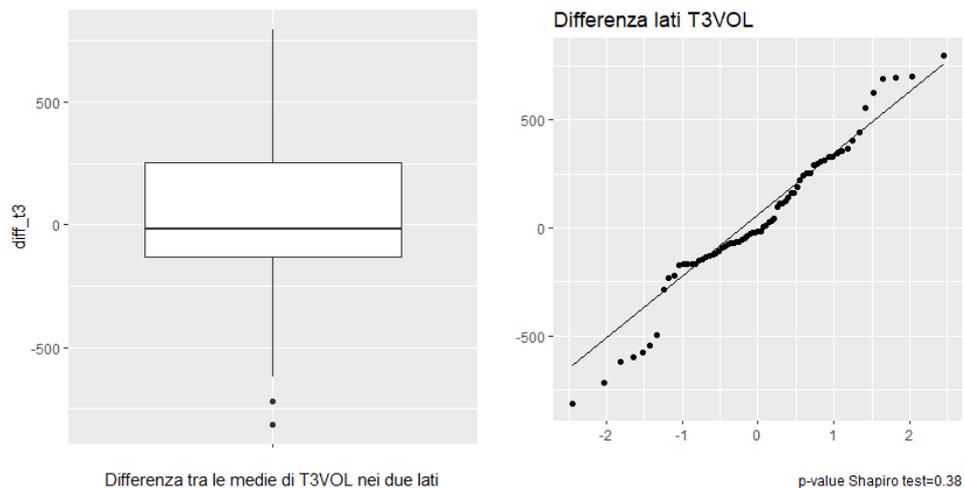


Figura 14: Boxplot della differenza tra T3VOL a sinistra e T3VOL a destra e relativo diagramma quantile contro quantile

Per la variabile DELTAVOL, si è rilevato che la differenza media del volume della testa del condilo destro diminuisce di 43 mm circa (deviazione standard pari a 89 mm) tra il post-operatorio e il pre-operatorio, mentre la media del volume della testa del condilo sinistro diminuisce di circa 65 mm (deviazione standard pari a 102 mm) tra il pre e il post-intervento chirurgico (Tabella 4).

DELTA VOL	Min	1st Qu.	Me- dian	Mean	3rd Qu.	Max	Sd
SIDE=RIGHT	-340.40	-69.28	-22.74	-47.60	15.36	82.92	86.98
SIDE=LEFT	-451.32	-108.09	-33.66	-68.50	-8.92	142.10	104.03

Tabella 4: Statistiche di sintesi della variabile DELTAVOL

Dai boxplot delle due variabili (Figura 15) si osservano parecchi outliers e un'evidente asimmetria a sinistra, specialmente per la differenza di volume della testa del condilo sinistro. Verificando poi l'ipotesi di normalità sulla differenza di DELTAVOL tra il lato destro e il lato sinistro, si rifiuta l'ipotesi nulla con un p-value del test di Shapiro-Wilk minore di 0.001 (Figura 16). Si è effettuato quindi il test non parametrico di Wilcoxon per dati appaiati, da cui si rifiuta l'uguaglianza delle mediane di DELTAVOL nei due lati

(Figura 16), concludendo che le due mediane sono significativamente diverse ( $p\text{-value}=0.034$ ,  $W^{oss}=1648$ ).

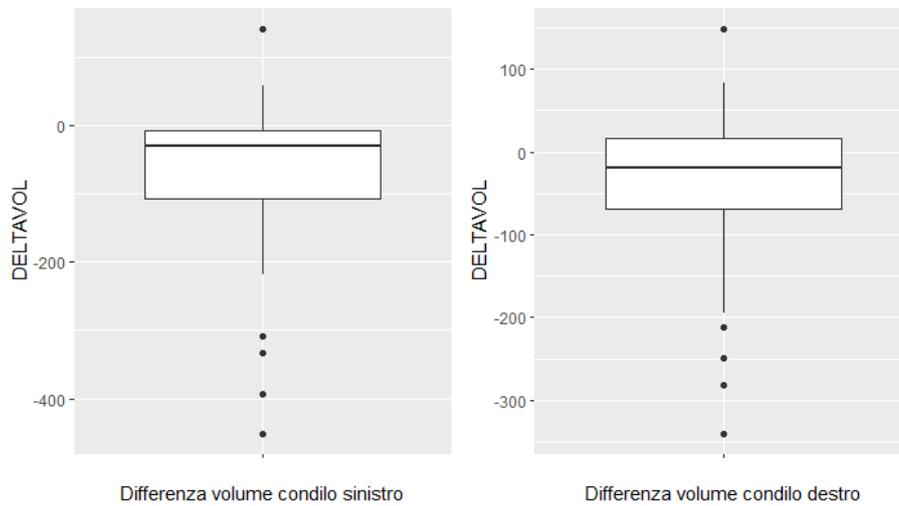


Figura 15: Boxplot della variabile DELTAVOL a sinistra e DELTAVOL a destra

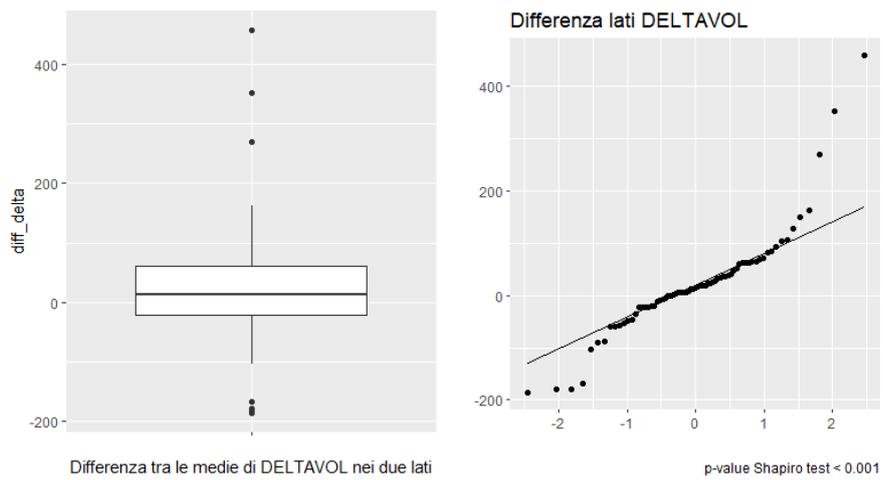


Figura 16: Boxplot della differenza tra T3VOL a sinistra e T3VOL a destra e relativo diagramma quantile contro quantile

Per le variabili riguardanti i movimenti delle basi ossee durante l'intervento chirurgico sono stati imputati i 5 valori mancanti nel dataset con la mediana.

Per la variabile MxOccPl si nota che la rotazione media in senso orario della mascella è di circa -3.9 gradi (quindi in media questo spostamento è in senso antiorario) con deviazione standard pari a 3.8 gradi circa (Tabella 5).

	Min	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max	Sd
MxOccPl	-12.700	-6.200	-4.200	-3.896	-1.750	4.400	3.898

Tabella 5: Statistiche di sintesi della variabile MxOccPl

Nelle Figure 17 e 18 si osserva che non ci sono asimmetrie particolari nella distribuzione della variabile MxOccPl, e il test di Shapiro-Wilk per la verifica d'ipotesi di normalità della distribuzione di MxOccPl fornisce un p-value di 0.246, accettando così l'ipotesi nulla di normalità.

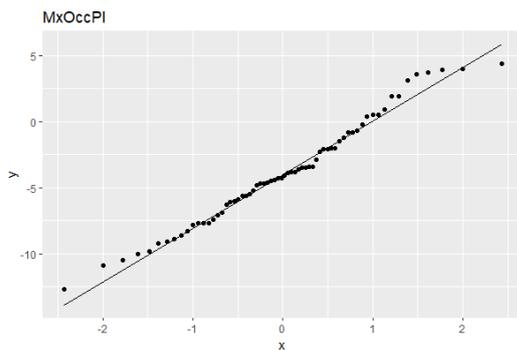


Figura 17: Diagramma quantile contro quantile di MxOccPl

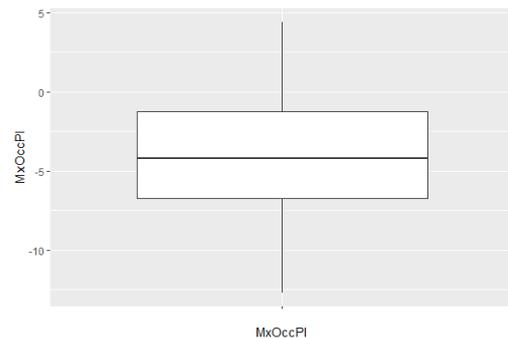


Figura 18: Boxplot di MxOccPl

Per la variabile MdOccPl risulta che la rotazione media in senso orario della mascella nell'intraoperatorio è di circa -7.8 gradi (con deviazione standard pari a 4.4 gradi), quindi anche per MdOccPl la rotazione media è in senso antiorario (Tabella 8).

	Min	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max	Sd
MdOccPI	-18.500	-10.550	-8.100	-7.842	-5.100	1.900	4.411

Tabella 6: Statistiche di sintesi della variabile MdOccPI

Dal test di Shapiro-Wilk per la verifica dell'ipotesi di normalità risulta un p-value pari a 0.603 accettando così l'ipotesi nulla. La distribuzione è simmetrica e non sono presenti outliers (Figure 19 e 20).

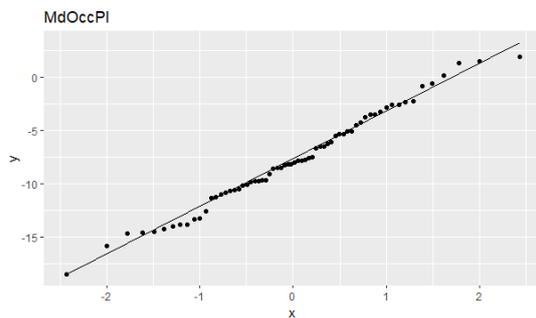


Figura 19: Diagramma quantile contro quantile di MdOccPI

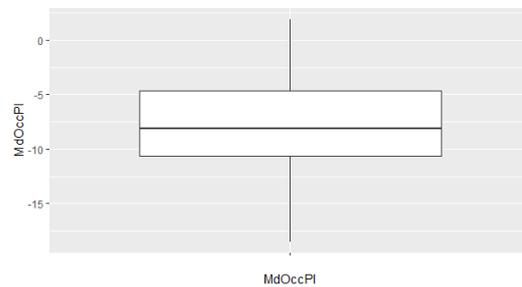


Figura 20: Boxplot di MdOccPI

Per la variabile MxIncisor si osserva una media di 5.3 mm circa (deviazione standard 1 mm) (Tabella 7). Il movimento minimo della mascella in avanti è di 2 mm, mentre quello massimo è di 7 mm circa, quindi la media è influenzata dai valori più alti. La distribuzione è leggermente asimmetrica a sinistra (Figura 22) e dalla Figura 21 è evidente che i quantili empirici si allontanano dai quantili teorici nella coda sinistra; il p-value del test di Shapiro-Wilk è pari a 0.035 rifiutando così l'ipotesi nulla di normalità a un livello di significatività del 5%.

	Min	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max	Sd
Mx Incisor	2.00	4.90	5.45	5.34	5.95	7.10	0.966

Tabella 7: Statistiche di sintesi della variabile MxIncisor

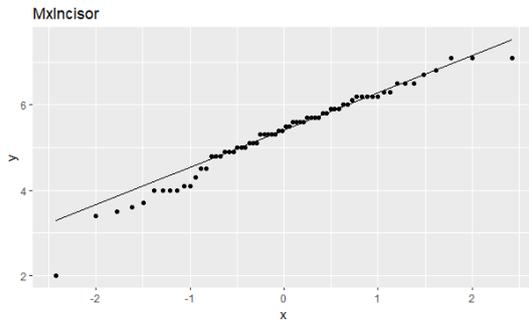


Figura 21: Diagramma quantile contro quantile di MxIncisor

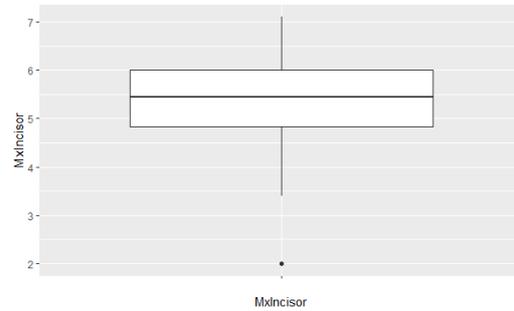


Figura 22: Boxplot di MxIncisor

Per la variabile MdIncisor si osserva uno spostamento medio in avanti della mandibola di circa 6 mm, con un minimo di -1.8 mm (quindi all'indietro) e un massimo di 15.3 mm con deviazione standard pari a 5 mm (Tabella 10).

	Min	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max	Sd
Md Incisor	-1.800	1.600	5.150	5.916	10.200	15.300	4.777

Tabella 8: Statistiche di sintesi della variabile MdIncisor

Dalla Figura 23 è evidente che i quantili empirici si allontanano dai quantili teorici. Tramite il test di Shapiro-Wilk si rifiuta l'ipotesi nulla di normalità con un p-value pari a 0.00052.

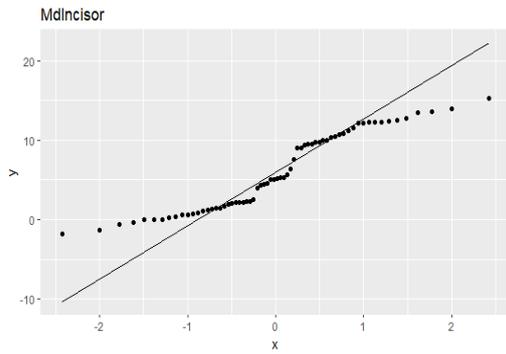


Figura 23: Diagramma quantile contro quantile di MdIncisor

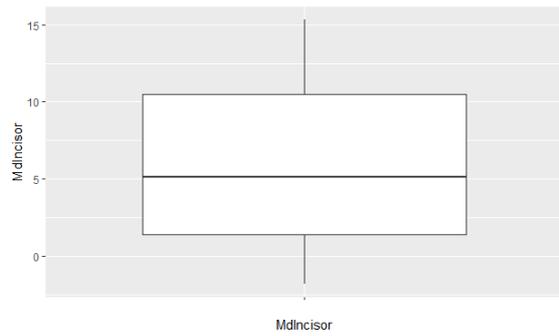


Figura 24: Boxplot di MdIncisor

Infine, per la variabile Pogonion si osserva nella Tabella 11 un movimento medio del Pogonion rispetto al piano sagittale di circa -1.5 mm (deviazione standard pari a 7.5 mm) con un minimo di -10.6 mm e un massimo di 21 mm circa.

	Min	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max	Sd
Pogonion	-10.600	-5.950	-4.550	-1.777	-0.850	21.200	7.342

Tabella 9: Statistiche di sintesi della variabile Pogonion

Dalla Figura 26 si osserva che la distribuzione della variabile Pogonion è asimmetrica a destra e che sono presenti parecchi outliers. Il p-value del test di Shapiro-Wilk è minore di 0.0001, rifiutando così l'ipotesi di normalità.

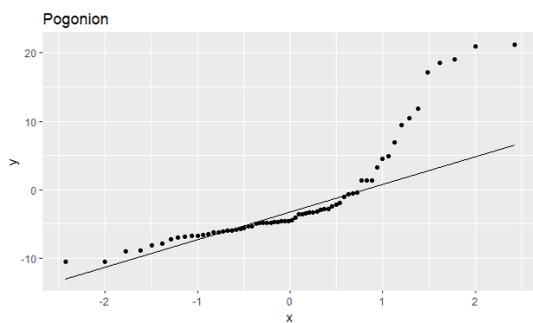


Figura 25: Diagramma quantile contro quantile di Pogonion

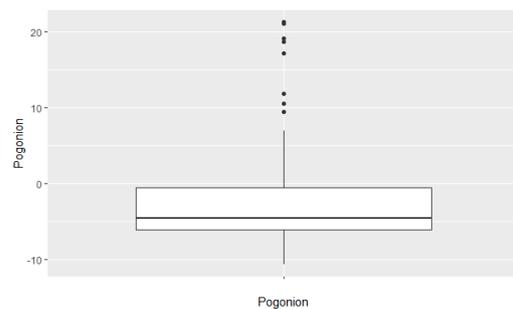


Figura 26: Boxplot di Pogonion

## **2.2 Analisi esplorative bivariate**

In questo paragrafo verranno studiate prima di tutto le relazioni a coppie tra la variabile dipendente T3 VOL e le altre variabili indipendenti (paragrafo 2.2.1) e poi le relazioni a coppie tra le variabili indipendenti (paragrafo 2.2.2).

Ricapitolando, dall'analisi esplorativa univariata è emerso che le variabili per cui è stata rifiutata l'ipotesi di normalità sono AGE, MxIncisor, MdIncisor, Pogonion, la differenza tra T1VOL sinistro e T1VOL destro e la differenza tra DELTAVOL sinistra e DELTAVOL destra, mentre per le altre è stata accettata l'ipotesi nulla del test di Shapiro-Wilk.

Si procede dunque con le analisi bivariate, applicando le tecniche adeguate considerando sia la natura delle variabili messe in relazione sia la loro distribuzione.

### **2.2.1 Variabile dipendente vs variabili indipendenti**

Si inizia studiando la relazione tra la variabile di interesse quantitativa T3 VOL e le altre variabili considerate nel dataset, ovvero quelle di tipo anagrafico, quelle riguardanti i movimenti intraoperatori delle ossa mascellari e successivamente il confronto con T1 VOL.

Assodato quindi che T3VOL è uguale nei due lati (Paragrafo 2.1, Figura 15), per le analisi bivariate si considera la variabile dipendente riferita soltanto a uno dei due lati, le conclusioni inferenziali non cambiano; dunque il lato di T3VOL da considerare si può scegliere casualmente. D'ora in poi in questo paragrafo si parla di T3VOL considerandolo nel lato sinistro. Si precisa inoltre che non verranno riportate le relazioni tra T3VOL e i cinque movimenti chirurgici in quanto clinicamente non ha senso: la variabile che rappresenta il rimodellamento osseo infatti è DELTAVOL e non il volume a un anno dall'intervento.

Studiando la relazione tra il volume postoperatorio dei condili e l'età dei pazienti (diagramma di dispersione alla Figura 27), si osserva una correlazione moderata: l'indice di correlazione per ranghi di Spearman vale 0.359 (p-value = 0.0021). La correlazione, seppur non forte, è statisticamente significativa: il volume postoperatorio della testa del condilo dipende in parte anche dall'età del paziente.

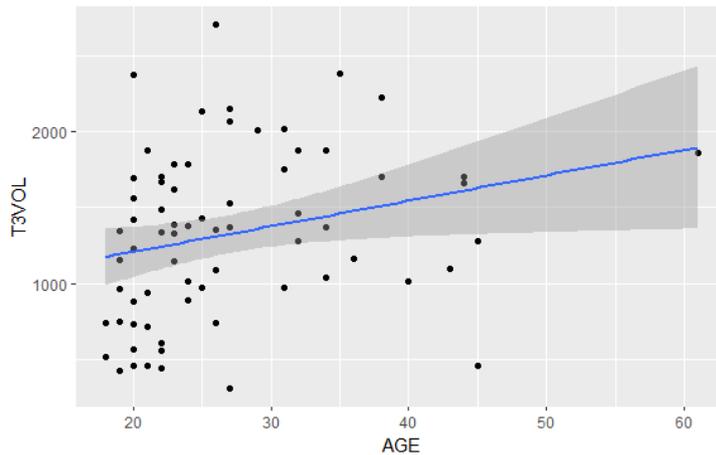


Figura 27: Diagramma di dispersione di T3VOL e AGE con relativa retta di regressione

Per quanto riguarda la variabile T3VOL suddivisa per il sesso dei pazienti, la sua distribuzione nei maschi è asimmetrica a sinistra, mentre nelle femmine è simmetrica (Figura 40), infatti media e mediana sono simili (1234 mm vs 1250 mm, Tabella 11). L'ipotesi di normalità del test di Shapiro-Wilk viene accettata sia nel gruppo delle femmine sia nel gruppo dei maschi, con p-value, rispettivamente, pari a 0.671 e 0.429 (si veda anche la Figura 28). Inoltre, si accetta anche l'ipotesi di omoschedasticità nei due gruppi, dato che il p-value del test F di Fisher è pari a 0.104 ( $F^{oss} = 0.563$ ). Dal boxplot alla Figura 28 si nota che le due medie sono diverse (1234 mm per il sesso femminile e 1594 mm per il sesso maschile, Tabella 10). Effettuando il test t a due campioni indipendenti risulta un p-value pari di 0.04 ( $t^{oss} = -2.061$ ) rifiutando così l'ipotesi nulla di uguaglianza delle medie.

Esiste, quindi, una relazione tra il volume delle teste dei condili in seguito all'intervento di chirurgia ortognatica e il sesso del paziente: in particolare, nel sesso femminile il volume postoperatorio è minore sia in media sia in mediana rispetto al volume postoperatorio nel sesso maschile.

	Min	1st Qu.	Me-dian	Mean	3rd Qu.	Max	Sd
T3VOL[SEX=="F"]	307.5	904.2	1302.9	1228.4	1515.9	2372.1	481.218
T3VOL[SEX=="M"]	444.1	1013.0	1702.4	1549.2	2008.0	2701.8	641.580

Tabella 10: Statistiche di sintesi di T3VOL rispetto SEX

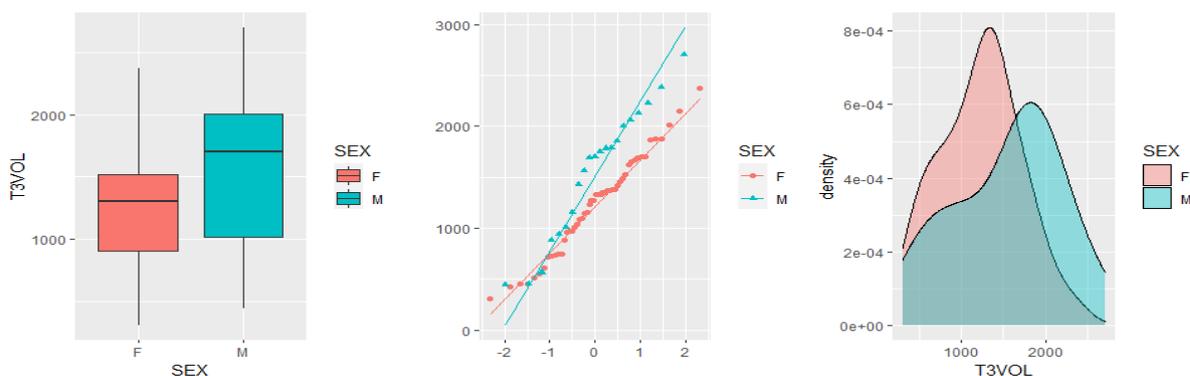


Figura 28: Grafici di T3VOL rispetto SEX: boxplot, diagramma quantile contro quantile e linee di densità

Studiando la relazione tra il volume postoperatorio della testa del condilo e la classe dento-scheletrica, si osserva che la distribuzione di T3VOL nei pazienti di classe 3 è asimmetrica a destra, infatti mediana e media sono diverse (1485 mm<sup>3</sup> vs 1545 mm<sup>3</sup>, Tabella 11), mentre nei pazienti di classe 2 la distribuzione è asimmetrica a sinistra (mediana 912 mm<sup>3</sup> media 1019 mm<sup>3</sup>). Si rifiuta l'ipotesi di normalità di T3VOL nei pazienti classificati come II classe (p-value pari a 0.0075), mentre si accetta l'ipotesi di normalità di T3VOL nei pazienti classificati come III classe (p-value pari a 0.305). Si applica il test non parametrico di Mann-Whitney, poiché l'ipotesi di normalità è violata in uno dei due gruppi della variabile Classe, per la verifica dell'uguaglianza delle mediane: risulta un p-value minore di 0.001 e pertanto si rifiuta l'ipotesi nulla. Le mediane di T3VOL nelle classi 2 e 3 sono diverse; quindi, il volume condilare postoperatorio dipende anche dalla classe dento-scheletrica di appartenenza del paziente prima di sottoporsi all'intervento chirurgico. In particolare, si osserva alla Tabella 12 che la mediana e la media sono minori

nei pazienti classificati come II classe; ciò significa che il volume postoperatorio è minore nella II classe rispetto alle altre.

	Min	1st Qu.	Me-dian	Mean	3rd Qu.	Max	Sd
T3VOL[Classe=="2"]	307.5	633.6	912.2	1019.6	1156.3	2382.3	538.644
T3VOL[Classe=="3"]	444.1	1330.1	1489.3	1545.4	1787.6	2701.8	444.381

Tabella 11: Statistiche di sintesi di T3VOL rispetto Classe

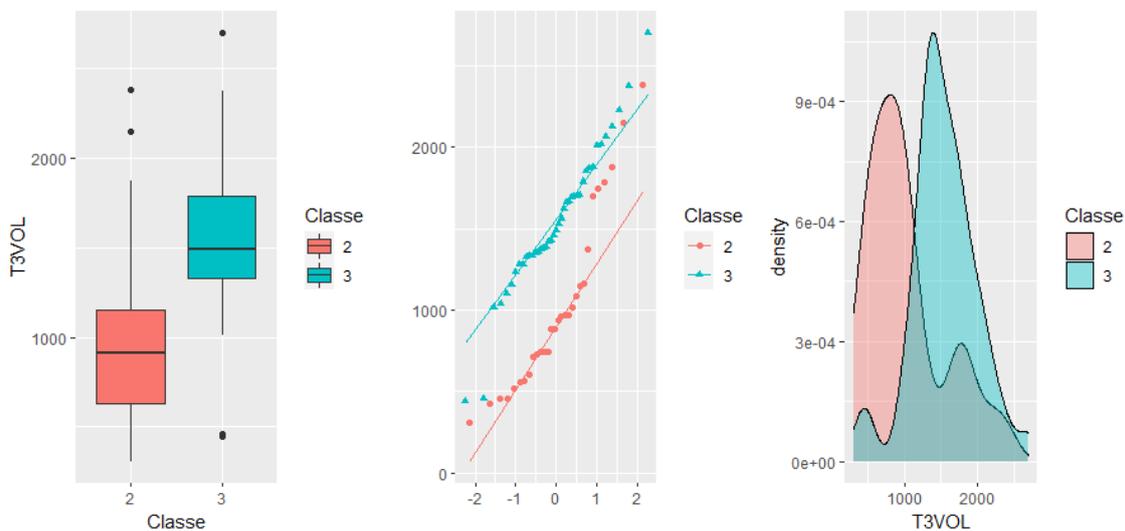


Figura 29: Grafici di T3VOL rispetto Classe: boxplot, diagramma quantile contro quantile e linee di densità

Infine, nella valutazione della relazione tra T3VOL e T1VOL, è presente una correlazione positiva significativa (p-value < 0.001) del 98.3%, dunque il volume finale e iniziale variano nella stessa direzione<sup>2</sup>.

<sup>2</sup> La correlazione forte è spiegata dal fatto che la perdita di volume condilare è generalmente piccola.

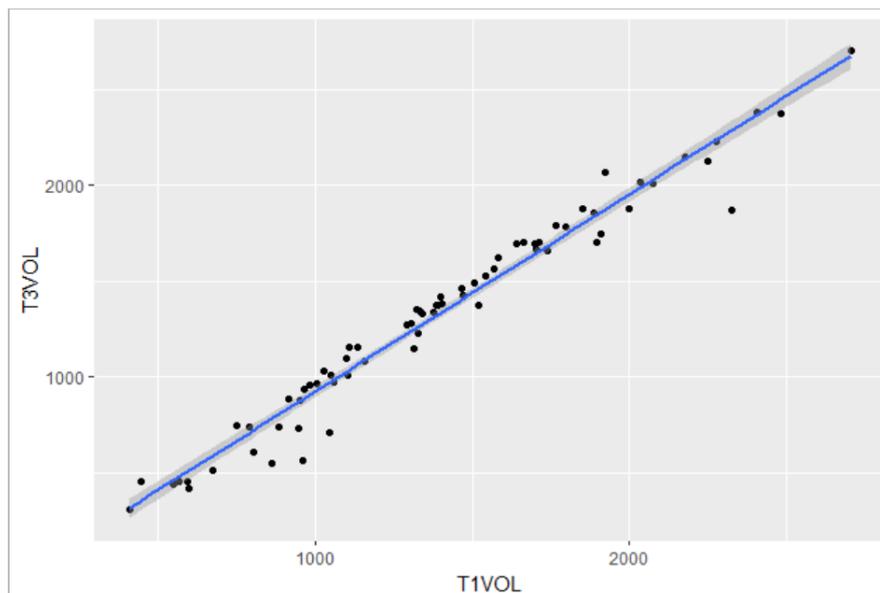


Figura 30: Diagrammi di dispersione di T3VOL rispetto T1VOL

### 2.2.2 Relazioni tra le variabili indipendenti

Si inizia analizzando le relazioni con la variabile DELTAVOL; essa rappresenta quantitativamente il cambiamento di volume del condilo tra il preoperatorio e il postoperatorio, in particolare la sua riduzione (quindi il rimodellamento osseo). È quindi di interesse capire quali variabili sono correlate al cambiamento di volume della testa del condilo mandibolare.

Al paragrafo precedente è emerso che le medie di DELTAVOL nei due lati sono statisticamente diverse; d'altro canto, però, sono state svolte le analisi considerando separatamente il lato sinistro e poi il lato destro, ottenendo gli stessi risultati a livello inferenziale. Vengono quindi riportate le analisi bivariate considerando DELTAVOL indifferente in uno dei due lati poiché le conclusioni sono le medesime. Si considera DELTAVOL nel lato sinistro.

Come primo grafico esplorativo si osservano i diagrammi di dispersione tra DELTAVOL e le variabili quantitative riferite all'età e ai movimenti chirurgici (Figura 31).

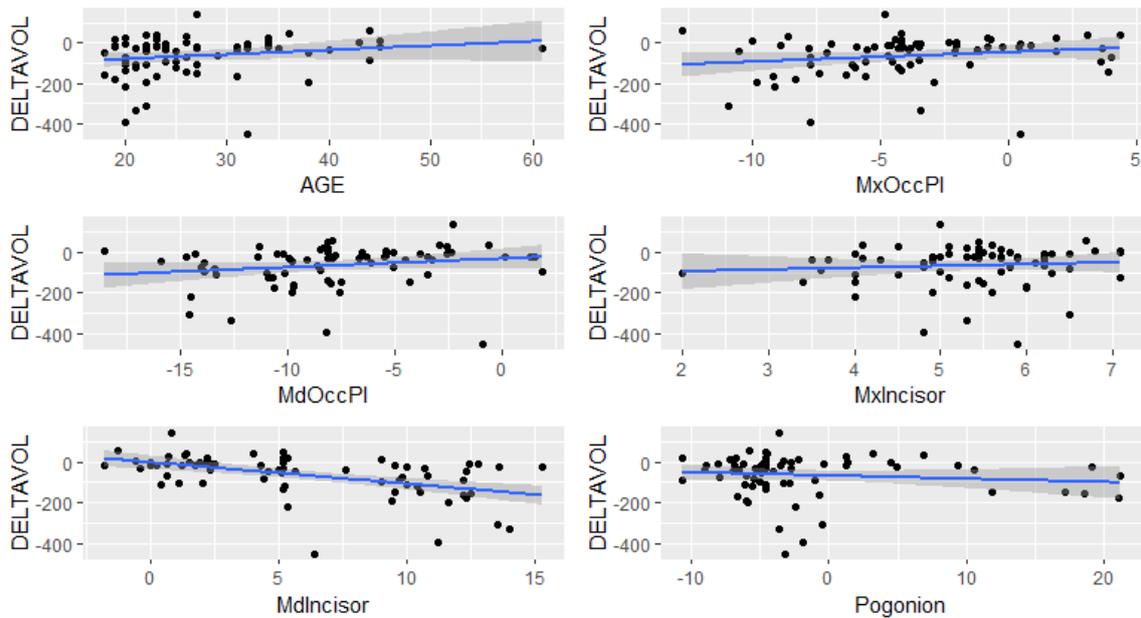


Figura 31: Diagrammi di dispersione per le relazioni tra DELTAVOL e le variabili quantitative con le relative rette di regressione

Le uniche correlazione significative calcolate con il coefficiente di Spearman (Tabella 12) sono quelle tra DELTAVOL e MdIncisor con valore pari a  $-0.546$  ( $p\text{-value} < 0.001$ ) e tra DELTAVOL e MdOccPI con valore pari a  $0.283$ , mentre le correlazioni tra la differenza di volume tra il post e il pre-intervento chirurgico e gli altri movimenti durante l'intervento e l'età del paziente non sono significative ( $p\text{-value} > 0.05$ ). Si conclude quindi che l'avanzamento della mandibola è correlato negativamente al cambiamento di volume della testa del condilo dal pre al postoperatorio; dunque, all'aumentare dei mm di avanzamento della mandibola aumenta il riassorbimento del condilo<sup>3</sup>, mentre al diminuire della rotazione della mandibola secondo il piano oclusale e quindi all'aumentare in senso antiorario dei gradi di rotazione<sup>4</sup> aumenta il riassorbimento osseo.

<sup>3</sup> Si ricorda che DELTAVOL è una misura negativa ( $\Delta = T3VOL - T1VOL$ , con T3VOL generalmente minore di T1VOL), quindi più viene avanzata la mandibola più la differenza diventa negativa.

<sup>4</sup> Si ricorda che il senso di rotazione di riferimento durante la fase di rilevazione delle variabili MxOccPI e MdOccPI è il senso orario; dunque, quando si parla di diminuzione di MxOccPI e MdOccPI si intende un aumento del grado di rotazione di mascella e mandibola secondo il piano oclusale in senso antiorario.

DELTA-VOL	Coefficiente di Spearman	$t^{oss}$	p-value
MdIncisor	-0.546	92222	<0.001
MdOccPI	0.283	42784	0.017

Tabella 12: Test di correlazione tra DELTAVOL e le variabili riferite ai movimenti chirurgici

Infine, per quanto riguarda il cambiamento di volume rispetto al sesso del paziente e alla classe dento-scheletrica di appartenenza l'ipotesi di normalità viene rifiutata per le distribuzioni di DELTAVOL in entrambi i sessi e nella III classe (Tabella 13).

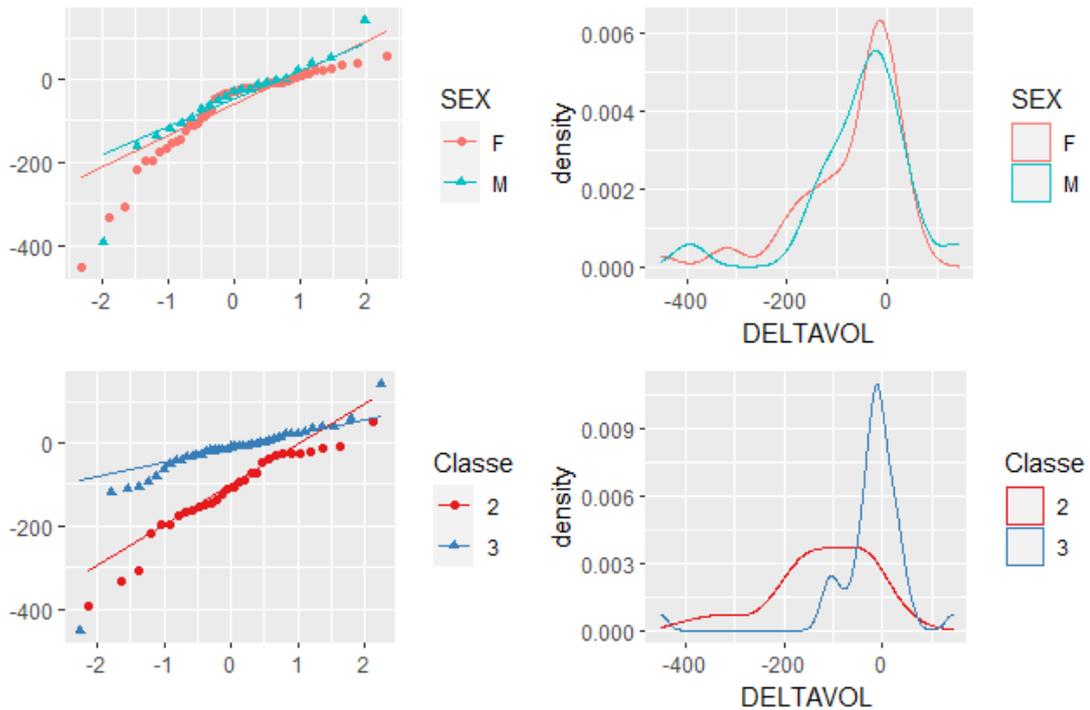


Figura 32: Diagramma quantile contro quantile e linee di densità di DELTAVOL rispetto SEX e rispetto Classe

	p-value test di Shapiro-Wilk	Rifiuto H0
DELTAVOL[SEX=="F"]	<0.001	Sì
DELTAVOL[SEX=="M"]	0.009	Sì
DELTAVOL[Classe=="2"]	0.064	No
DELTAVOL[Classe=="3"]	<0.001	Sì

Tabella 13: p-value test di Shapiro-Wilk per le distribuzioni di DELTAVOL suddivisa per sesso e classe dento-scheletrica

Per la verifica dell'uguaglianza delle mediane di DELTAVOL rispetto SEX si è applicato il test non parametrico di Mann-Whitney ottenendo un p-value pari a 0.627, accettando l'ipotesi nulla: la riduzione di volume è uguale indipendentemente dal sesso del paziente, anche se comunque è bene specificare che nelle femmine la riduzione è di circa 70 mm<sup>3</sup>, mentre nei maschi è di circa 52 mm<sup>3</sup> (Tabella 14).

Per quanto riguarda la distribuzione di DELTAVOL nelle due classi dento-scheletriche, si applica nuovamente il test non parametrico di Mann-Whitney per verificare l'uguaglianza delle mediane, rifiutando l'ipotesi nulla (p-value<0.001): la riduzione di volume cambia in base alla classe dento-scheletrica del paziente.

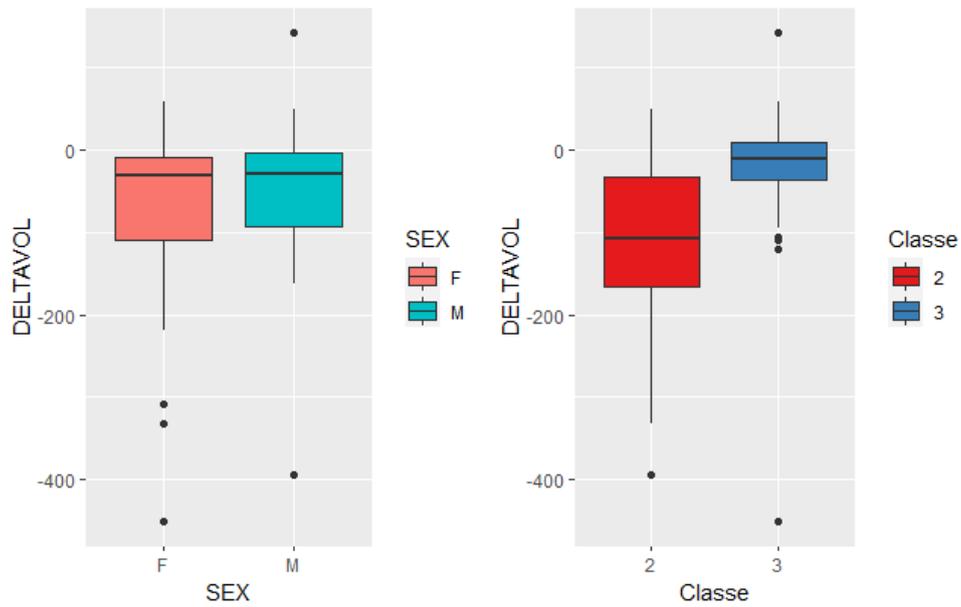


Figura 33: Boxplot di DELTAVOL rispetto SEX e rispetto Classe

	Min	1st Qu.	Me- dian	Mean	3rd Qu.	Max	Sd
DELTA- VOL[SEX=="F"]	-451.3	-109.7	-30.7	-70.5	-8.9	57.6	102.3
DELTA- VOL[SEX=="M"]	-393.7	-93.4	-28.5	-52.2	-3.36	142.1	104.37
DELTA- VOL[Classe=="2"]	-393.7	-165.5	-107.2	-119.5	-33.7	49.8	102.2
DELTA- VOL[Classe=="3"]	-451.32	-36.07	-10.7	-25.2	9.17	142.1	83.46

Tabella 14: Statistiche di sintesi di DELTAVOL rispetto SEX e Classe

In conclusione, DELTAVOL dipende dall'avanzamento della mandibola durante l'intervento chirurgico e dipende dalla classe dento-scheletrica di appartenenza: si osserva che chi viene operato per una deformazione dento-scheletrica di II classe, riscontra una maggiore riduzione di volume tra il postoperatorio e il preoperatorio e mediamente questa

riduzione è di  $120 \text{ mm}^3$  (Tabella 15). I pazienti di III classe riscontrano invece una riduzione di volume della testa del condilo più bassa e vale circa  $25 \text{ mm}^3$ .

Si analizzano di seguito le relazioni tra il volume preoperatorio della testa del condilo e le variabili rilevate.

Al paragrafo 2.1 è risultato che TIVOL non è significativamente diversa nei due lati del volto analizzati, perciò, per le analisi, si può utilizzare indifferentemente un lato o l'altro. Si utilizza il volume preoperatorio nel lato sinistro dato che la sua distribuzione non presenta outliers.

Chiaramente non ha un senso clinico verificare se ci sia una relazione tra il volume preoperatorio e i movimenti chirurgici durante l'intervento chirurgico, proprio perché la misurazione del volume al tempo T1 viene rilevata prima che il paziente sia sottoposto all'operazione. Quindi si verifica soltanto se c'è una relazione tra il volume condilare preoperatorio e l'età, sesso e classe dento-scheletrica del paziente.

Si calcola il coefficiente di correlazione per ranghi di Spearman tra TIVOL e AGE, poiché per AGE è stata rifiutata l'ipotesi di normalità del test di Shapiro-Wilk; tale coefficiente vale 0.347 ( $p\text{-value} = 0.003$ , Figura 34), quindi la correlazione è statisticamente significativa.

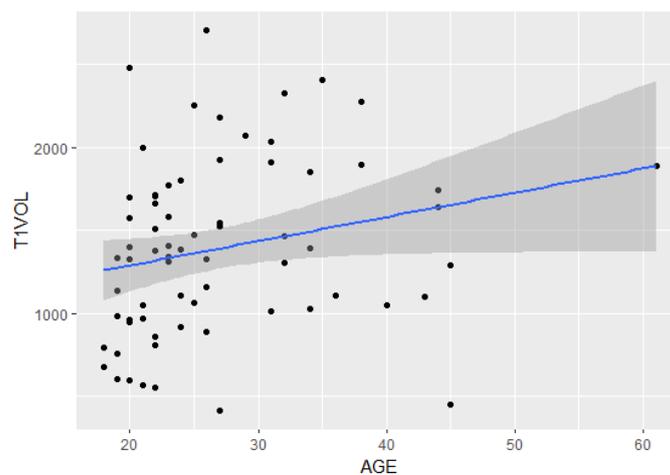


Figura 34: Diagramma di dispersione di TIVOL rispetto AGE con relativa retta di regressione

Riguardo le relazioni tra il volume preoperatorio e il sesso, l'ipotesi di normalità della distribuzione viene accettata per entrambi i sessi, mentre l'ipotesi di normalità della distribuzione di TIVOL rispetto la classe dento-scheletrica viene accettata per la classe 3 e rifiutata per la classe 2 (Tabella 16). Applicando il test F per la verifica di omogeneità delle varianze di TIVOL rispetto ai due gruppi di SEX, risulta un p-value pari a 0.163 con  $F^{oss}=0.611$ , accettando così l'ipotesi nulla. Le assunzioni di normalità e omoschedasticità non vengono violate quindi si può applicare il t test a due campioni indipendenti, con il quale si rifiuta l'ipotesi di uguaglianza delle medie di TIVOL rispetto ai due sessi (p-value=0.047,  $t^{oss}=-2.063$ ): i pazienti in media hanno un volume preoperatorio diverso, in particolare quello del sesso femminile è minore (Figura 37 e Tabella 15).

L'assunzione di normalità viene invece violata nella II classe, quindi si utilizza il test di Mann-Whitney per verificare se le mediane di TIVOL sono uguali nelle due classi: il p-value è pari a 0.0001 con  $t^{oss}=14.31$ , quindi si rifiuta l'ipotesi nulla: le mediane del volume preoperatorio nelle due classi dento-scheletriche sono significativamente diverse, e specialmente nella II classe è minore rispetto alla III (1140 mm<sup>3</sup> vs 1549 mm<sup>3</sup>).

	Min	1st Qu.	Me- dian	Mean	3rd Qu.	Max	Sd
TIVOL[SEX=="F"]	412.9	988.1	1325.8	1298.8	1538.2	2482	468.5
TIVOL[SEX=="M"]	549.1	1106.5	1696.7	1601.3	1921.7	2702.5	599.2
TIVOL[Classe=="2"]	412.9	818.5	972.7	1139.1	1273.9	2406.1	512.7
TIVOL[Classe=="3"]	448.6	1333.2	1508.0	1570.6	1767.9	2702.5	459.4

Tabella 15: Statistiche di sintesi di TIVOL rispetto SEX e Classe

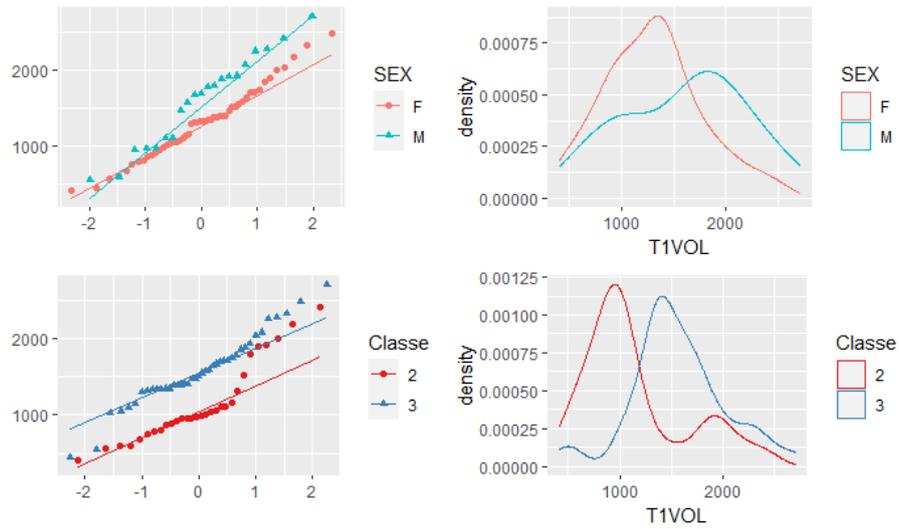


Figura 35: Diagramma quantile contro quantile e linee di densità di T1VOL rispetto SEX e Classe

	p-value test di Shapiro-Wilk	Rifiuto H0
T1VOL[SEX=="F"]	0.644	No
T1VOL[SEX=="M"]	0.623	No
T1VOL[Classe=="2"]	0.003	Sì
T1VOL[Classe=="3"]	0.259	No

Tabella 16: p-value test di Shapiro-Wilk per le distribuzioni di T1VOL suddivisa per sesso e classe dento-scheletrica

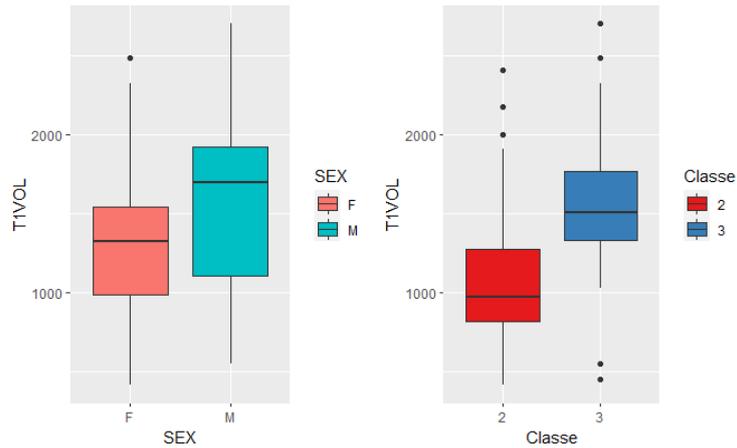


Figura 30: Boxplot di TIVOL rispetto SEX e rispetto Classe

In conclusione, quindi, i pazienti, prima di sottoporsi all'intervento di chirurgia ortognatica, riportano un volume del condilo mandibolare che dipende sia dal sesso sia dalla classe dento-scheletrica. Nello specifico, dal boxplot in Figura 35 si osserva che il volume medio è minore per chi è classificato come II classe e più grande per chi è classificato come III classe ed è maggiore nel sesso maschile rispetto a quello femminile. Dunque si sottolinea che le II classi partono con condili più piccoli rispetto alle III classi.

Di seguito poi viene riportata la matrice dei grafici di dispersione riferiti alle relazioni incrociate tra i movimenti chirurgici (Figura 36) con la relativa tabella contenente i valori delle correlazioni (Tabella 17).

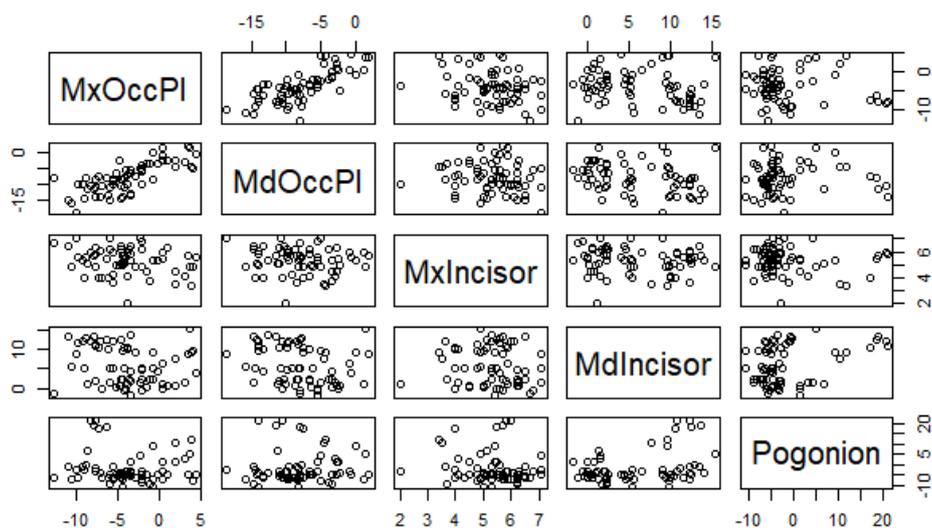


Figura 31: Diagrammi di dispersione per le relazioni incrociate tra le variabili quantitative

	Coefficiente di Pearson	Coefficiente di Spearman	$t^{oss}$	p-value
MxOccPI-MdOccPI	0.749	-	9.397	<0.001
MxOccPI-MdIncisor	-	-0.275	76014	0.02
MdOccPI-MdIncisor	-	-0.35	80483	0.003
MdIncisor-Pogonion	-	0.235	45605	0.048

Tabella 17: Test di correlazione tra i movimenti chirurgici

Si osserva che tra la rotazione della mascella e la rotazione della mandibola c'è una forte correlazione significativa, pari a 0.75. Le altre correlazioni statisticamente significative sono quelle tra la rotazione della mascella e l'avanzamento della mandibola (correlazione negativa debole), tra la rotazione della mandibola e l'avanzamento della mandibola

(correlazione negativa moderata) e tra l'avanzamento della mandibola e il movimento sagittale del pogonion (correlazione positiva debole).

Per la verifica di una possibile dipendenza tra i movimenti chirurgici e classe dento-scheletrica e sesso sono stati applicati il test t di Student a due campioni indipendenti per l'uguaglianza delle medie nei due gruppi di ciascuna variabile fattoriale per le variabili quantitative per cui è stata accettata l'ipotesi nulla del test di Shapiro-Wilk (MxOccPI e MdOccPI) nelle analisi univariate (paragrafo 2.1), altrimenti è stato applicato il test corrispondente non parametrico di Mann-Whitney. Si ottengono i risultati alla Tabella 18.

	Test	p-value	Statistica osservata	Rifiuto H0
MxOccPI - Classe	t di Student	0.095	$t^{oss}=-1.69$	No
MdOccPI - Classe	t di Student	0.024	$t^{oss}=-2.32$	Sì
MxIncisor - Classe	Mann-Whitney	0.0075	$t_{MW}^{oss}= 385$	Sì
MdIncisor - Classe	Mann-Whitney	<0.001	$t_{MW}^{oss} =1180.5$	Sì
Pogonion - Classe	Mann-Whitney	0.0051	$t_{MW}^{oss} = 856$	Sì
MxOccPI - Sesso	t di Student	0.171	$t^{oss}1.395$	No
MdOccPI - Sesso	t di Student	0.560	$t^{oss}=0.587$	No

MxIncisor - Sesso	Mann-Whitney	0.570	$t_{MW}^{OSS} = 570.5$	No
MdIncisor - Sesso	Mann-Whitney	0.584	$t_{MW}^{OSS} = 481$	No
Pogonion - Sesso	Mann-Whitney	0.249	$t_{MW}^{OSS} = 433$	No

Tabella 18: Risultati dall'applicazione dei test per il confronto delle medie delle variabili relative ai movimenti chirurgici nei due gruppi di classi dento-scheletriche e sesso

Emerge che tutti i movimenti chirurgici tranne la rotazione della mascella dipendono dalla classe dento-scheletrica di appartenenza del paziente, infatti le loro mediane sono significativamente diverse nella II e nella III classe (Figura 38). Invece, nessuno dei movimenti dipende dal sesso del paziente, difatti le mediane di ciascun movimento sono statisticamente uguali nei due sessi (Figura 37).

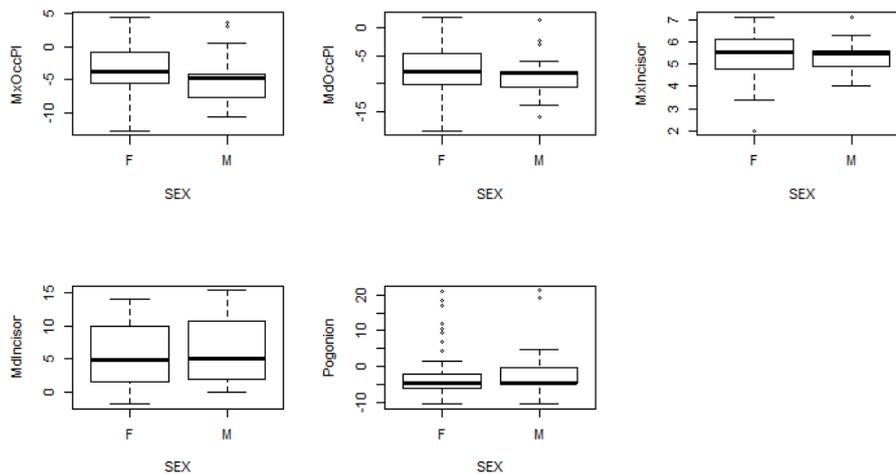


Figura 32: Boxplot dei movimenti chirurgici rispetto il sesso dei pazienti

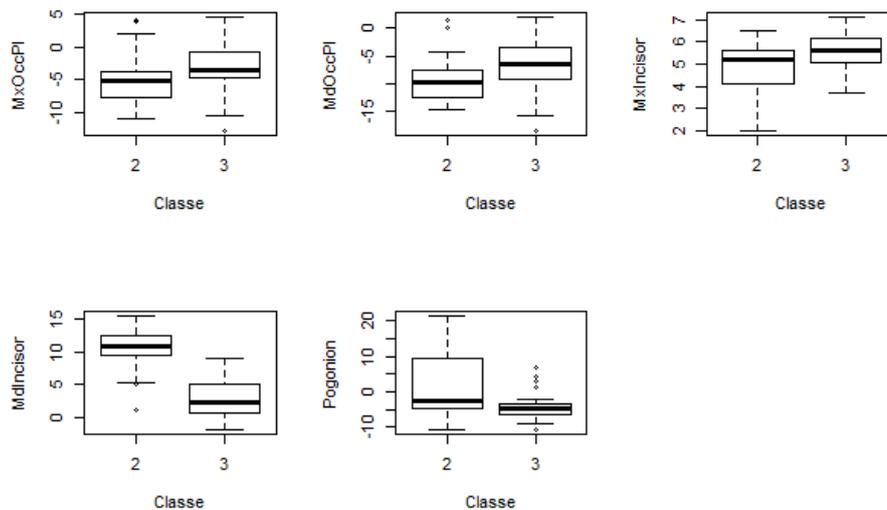


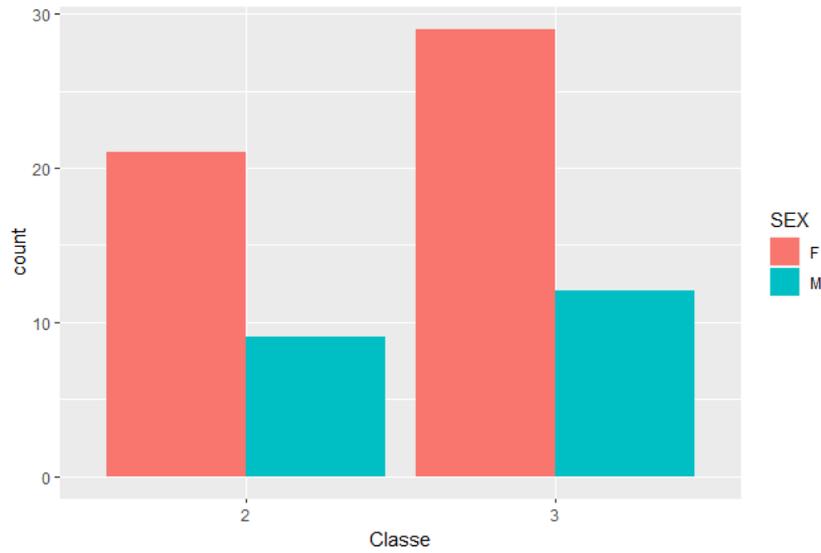
Figura 33: Boxplot dei movimenti chirurgici rispetto la classe dento-scheletrica dei pazienti

Infine, per quanto riguarda la suddivisione per sesso e classe dento-scheletrica dei pazienti si hanno i seguenti risultati (Tabella 19 e Figura 39): nella II classe il 70% sono femmine, mentre il 30% maschi e nella III classe il 70.73% sono femmine e 29.27% sono maschi.

Inoltre, dato che tutte le frequenze attese sono maggiori di 5, per valutare l'indipendenza tra le due variabili qualitative si è usato il test chi quadrato, ottenendo un p-value pari a 1.00 e una statistica osservata  $\chi^2_{oss} < 0.001$ ; si accetta l'ipotesi nulla di indipendenza, dunque la classe dento-scheletrica non dipende dal sesso.

SEX / CLASSE	2	3	TOTALE
F	21	29	50
M	9	12	21
TOTALE	30	41	71

Tabella 19: Suddivisione dei pazienti per sesso e classe dento-scheletrica



*Figura 34: Diagramma a barre dei pazienti suddivisi per SEX e Classe*

Si prosegue l'analisi, nel prossimo capitolo, applicando un modello a effetti misti ai dati, quindi tenendo conto del fatto che ciascun paziente possiede due condili; infatti si utilizzerà il lato del condilo come effetto casuale, ovvero si otterrà un'intercetta casuale per ogni lato, in modo da poter considerare insieme i due volumi condilari postoperatori e preoperatori rilevati nei due lati del volto per ciascun paziente.



# CAPITOLO 3

## MODELLO A EFFETTI CASUALI

In questo capitolo è di interesse applicare un modello statistico ai dati. La variabile risposta è rappresentata dal volume postoperatorio della testa del condilo mandibolare e viene messa in relazione con il volume preoperatorio, il quale si è già visto che spiega più del 90% della variabilità del volume postoperatorio, e con le altre variabili anagrafiche e chirurgiche. Poiché il volume è rilevato sia sul condilo destro sia sul condilo sinistro di ciascun paziente e sia al tempo T1 e al tempo T3 si applicherà un modello con effetti casuali, con T3VOL come variabile risposta.

Un secondo modello che viene applicato in questo capitolo è quello con DELTAVOL come variabile risposta dato che è la variabile che rappresenta il cambiamento di volume tra i due tempi misurati (T1 e T3). Si applica anche in questo caso un modello con effetti casuali.

### 3.1 Modello con effetti casuali per risposte normali

Il modello con effetti casuali per risposte normali (Salvan *et al.*, 2020) descrive la struttura multilivello dei dati; ad esempio, si consideri un'indagine in cui a ciascuno dei  $n$  soggetti estratti casualmente da una popolazione di interesse, viene misurato in  $m$  occasioni una certa caratteristica,  $Y_{ij}$ ,  $i = 1, \dots, n$ ,  $j = 1, \dots, m$ . Per l'inferenza sul livello medio della caratteristica considerata  $\mu$ , un modello adeguato è del tipo:

$$Y_{ij} = \mu + a_i + \varepsilon_{ij},$$

dove  $a_i$  rappresenta l'effetto del soggetto  $i$ -esimo e  $\varepsilon_{ij}$  è un errore casuale. Poiché i soggetti sono estratti casualmente dalla popolazione, gli effetti  $a_i$  possono essere considerati realizzazioni casuali indipendenti e identicamente distribuite con media zero. Nel seguito si assume una distribuzione normale,  $a_i \sim N(0, \sigma_a^2)$ . Inoltre si assume che gli errori  $\varepsilon_{ij}$  siano realizzazioni di variabili casuali indipendenti con distribuzione  $N(0, \sigma_\varepsilon^2)$ , indipendenti dalle  $a_i$ . Risulta allora:

$$E(Y_{ij}) = \mu \quad e \quad Var(Y_{ij}) = \sigma_a^2 + \sigma_\varepsilon^2.$$

Le osservazioni relative a soggetti diversi sono indipendenti, mentre la covarianza tra misurazioni diverse ( $j \neq h$ ) sullo stesso soggetto è:

$$Cov(Y_{ij}, Y_{ih}) = E((a_i + \varepsilon_{ij})(a_i + \varepsilon_{ih})) = \sigma_a^2$$

e quindi:

$$Cor(Y_{ij}, Y_{ih}) = \frac{\sigma_a^2}{\sigma_a^2 + \sigma_\varepsilon^2} = \rho$$

indipendente da  $j$  e  $h$ . Si ha dunque:

$$Var(Y_i) = V_i = (\sigma_a^2 + \sigma_\varepsilon^2) \begin{pmatrix} 1 & \rho & \cdots & \rho \\ \rho & 1 & \cdots & \rho \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \rho & \rho & \cdots & 1 \end{pmatrix}.$$

La matrice  $V_i$  ha una struttura di equicorrelazione (ovvero tutti gli elementi non diagonali sono uguali) con  $\rho > 0$ . Il parametro  $\rho$  è il coefficiente di correlazione intra-classe e rappresenta la quota di varianza totale dovuta alla variabilità delle misure della stessa unità.

Nel modello,  $\mu$  è detto *effetto fisso*, mentre  $a_i$  rappresenta l'*effetto casuale*: si tratta quindi di un *modello misto* in cui compaiono sia effetti fissi sia effetti casuali.

Un secondo esempio di modello misto riguarda un insieme di *dati longitudinali*, in cui  $Y_{ij}$  è la risposta  $i$ -esima al tempo  $j$ ,  $i=1, \dots, n$ ,  $j=1, \dots, m$ . Nel caso dello studio di questa tesi, i dati sono longitudinali, visto che il volume della testa del condilo viene rilevato su ciascun paziente nei due tempi T1 (pre intervento chirurgico) e T3 (a un anno dall'intervento chirurgico) e nei due lati del volto (destro e sinistro).

Un modello lineare della forma:

$$Y_{ij} = \beta_1 + a_i + (\beta_2 + b_i)j + \varepsilon_{ij},$$

assume una relazione lineare tra tempo e risposta con coefficienti  $\beta_1 + a_i$  e  $\beta_2 + b_i$  variabili da unità a unità. I parametri  $\beta_1$  e  $\beta_2$  sono effetti fissi, mentre  $a_i$  e  $b_i$  sono effetti casuali. Gli effetti fissi rappresentano intercetta e coefficiente angolare a livello di popolazione, mentre gli effetti casuali rappresentano la deviazione rispetto ai valori di popolazione per l' $i$ -esima unità. Il termine  $\varepsilon_{ij}$  è un errore casuale.

Considerando per semplicità le quantità  $a_i$ ,  $b_i$  e  $\varepsilon_{ij}$  realizzazioni di variabili casuali indipendenti con distribuzioni rispettivamente  $N(0, \sigma_a^2)$ ,  $N(0, \sigma_b^2)$  e  $N(0, \sigma_\varepsilon^2)$  si ha:

$$E(Y_{ij}) = \beta_1 + \beta_2 j$$

$$Var(Y_{ij}) = \sigma_a^2 + \sigma_b^2 j^2 + \sigma_\varepsilon^2$$

$$Cov(Y_{ij}, Y_{ih}) = \sigma_a^2 + \sigma_b^2 j h$$

e quindi  $Cor(Y_{ij}, Y_{ih})$  ha elementi indipendenti da  $j$  e da  $h$ .

In generale un *modello lineare normale con effetti misti* può essere scritto come:

$$Y_{ij} = x_{ij}\beta + z_{ij}\mu_i + \varepsilon_{ij},$$

con  $\beta$  vettore  $p$ -dimensionale di effetti fissi,  $\mu_i \sim N_q(0, \Sigma_\mu)$  vettore  $q$ -dimensionale di effetti casuali, mentre marginalmente  $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2)$ , indipendente da  $\mu_i$ . Il modello prevede dunque  $E(Y_{ij}) = \mu_{ij} = x_{ij}\beta$ . Il termine  $z_{ij}\mu_i$  descrive la variabilità interna tra unità (o cluster), mentre  $\varepsilon_{ij}$  descrive la variabilità interna alle unità.

Le componenti del vettore degli effetti fissi  $\beta$  possono essere associate a variabili esplicative che dipendono unicamente dall'unità  $i$ -esima, come pure a variabili esplicative che dipendono anche da  $j$ . Le componenti di  $\beta$  del primo tipo sono dette effetti fissi tra unità (*between-subject*) e quelle del secondo tipo sono dette effetti fissi entro le unità (*within-subject*).

Una volta disponibili le stime di  $\beta$  e  $\Sigma_\mu$ , è possibile ottenere una *previsione degli effetti casuali*  $\mu_i$ . Non si parla di stima poiché gli effetti casuali sono variabili casuali e non parametri. In un modello lineare normale con effetti misti è possibile ottenere il miglior

predittore lineare non distorto BLUP (*Best Linear Unbiased Predictor*)  $\tilde{\mu}_i$  di  $\mu_i$ . Si tratta di una funzione lineare di  $Y_i$ , con media zero e tale che, per qualunque combinazione lineare di  $a^T \mu_i$ , l'errore quadratico  $E(a^T \mu_i - a^T \tilde{\mu}_i)^2$  è minimo nella classe dei predittori lineari non distorti.

Il vantaggio dei modelli con effetti casuali è quello di essere adatti a descrivere gli effetti entro le unità (o cluster), rispetto ai modelli marginali che descrivono in modo naturale gli effetti medi di popolazione.

Nello studio considerato, essendo longitudinale, è di interesse valutare l'effetto dei due diversi lati dei condili mandibolari nei gruppi di unità osservate in più occasioni, in particolare ai tempi T1 e T3.

Il modello di regressione lineare a effetti misti non è altro che la generalizzazione del modello lineare al caso di misure ripetute, ovvero si tratta di inglobare nel modello lineare una componente d'errore (e quindi una ulteriore componente di varianza), la quale è indispensabile per tenere conto della non-indipendenza delle osservazioni dovuta alla presenza di misure ripetute.

### 3.2 Applicazione del modello con effetti casuali per risposte normali

Si procede con l'applicazione del primo modello (modello 1) con effetti casuali per risposte normali, con T3VOL come variabile risposta.

Il modello iniziale con effetti misti risulta essere il seguente:

Effetti fissi  $\beta$ :  $Y_{ij} \sim x_{1j}\beta_1 + x_{2j}\beta_2 + x_{3j}\beta_3 + x_{4j}\beta_4 + x_{5j}\beta_5 + x_{6j}\beta_6 + x_{7j}\beta_7 + x_{8j}\beta_8 + x_{9j}\beta_9 + x_{10j}\beta_{10} + x_{11j}\beta_{11} + x_{12j}\beta_{12} + x_{13j}\beta_{13} + x_{14j}\beta_{14} + x_{15j}\beta_{15} + x_{16j}\beta_{16}$ , di cui:

- ❖  $x_{1j}$  prende valore 1, dato che il suo coefficiente è riferito all'intercetta del modello
- ❖  $x_{2j}$  rappresenta il volume preoperatorio della testa del condilo T1VOL
- ❖  $x_{3j}$  rappresenta l'età del paziente
- ❖  $x_{4j}$  prende valore 1 se il sesso è M (maschio), 0 se F (femmina)
- ❖  $x_{5j}$  considera le tre modalità delle tre classi dento-scheletriche
- ❖  $x_{6j}$  rappresenta la variabile MxOccPl
- ❖  $x_{7j}$  rappresenta la variabile MdOccPl

- ❖  $x_{8j}$  rappresenta la variabile MxIncisor
- ❖  $x_{9j}$  rappresenta la variabile MdIncisor
- ❖  $x_{10j}$  rappresenta la variabile Pogonion
- ❖  $x_{11j}$  rappresenta l'interazione tra T1VOL e SEX
- ❖  $x_{12j}$  rappresenta l'interazione tra T1VOL e Classe
- ❖  $x_{13j}$  rappresenta l'interazione tra MdOccPI e Classe
- ❖  $x_{14j}$  rappresenta l'interazione tra MxIncisor e Classe
- ❖  $x_{15j}$  rappresenta l'interazione tra MdIncisor e Classe
- ❖  $x_{16j}$  rappresenta l'interazione tra Pogonion e Classe

Effetti casuali:  $\mu_i = \mu_1 = SIDE$  a livello dell'intercetta.

Le interazioni considerate sono quelle significative viste nel paragrafo 2.2, quindi quella tra volume preoperatorio e sesso, tra volume preoperatorio e classe dento-scheletrica, tra rotazione della mandibola e classe dento-scheletrica, tra avanzamento della mascella e classe dento-scheletrica, tra avanzamento della mandibola e classe dento-scheletrica e infine tra movimento sagittale del Pogonion e classe dento-scheletrica.

Tramite l'approccio della *backward selection*, i parametri man mano eliminati con l'utilizzo della statistica TRV (*Test Rapporto di Verosimiglianza*) sono quelli alla Tabella 20. Si è partiti quindi dal modello completo con tutte le variabili e tutte le interazioni e man mano sono state eliminate quelle variabili con il p-value massimo non significativo ( $>0.05$ ) o analogamente con il minimo LRT (*Likelihood-ratio test*).

	Df	AIC	LRT	Pr(>Chi)
1. Classe:MdOccPI	1	1674.3	0.0057	0.9401
2. Classe:MdIncisor	1	1672.7	0.3489	0.5547
3. AGE	1	1671.0	0.3724	0.5417
4. MdOccPI	1	1669.7	0.6349	0.4256
5. Classe:Pogonion	1	1668.8	1.0862	0.2973
6. Pogonion	1	1667.6	0.8776	0.3488

7. MxOccPl	1	1668.5	2.8407	0.0919
8. Classe:MxIncisor	1	1669.2	2.7768	0.0956
9. MxIncisor	1	1667.3	0.0124	0.9112
10. T1VOL:Classe	1	1667.3	1.9999	0.1573
11. SEXM	1	1670.8	2.280	0.1306

Tabella 20: Eliminazione dei coefficienti dal modello 1 tramite test TRV

Il modello finale stimato risulta essere (Tabella 21):

$$\hat{Y}_{ij} = T3VOL \sim -31.304 + 0.971*T1VOL + 62.898*Classe3 - 5.134*MdIncisor + 0.0023*T1VOL:SEXM$$

Fixed effects	Value	St. Error	Df	t-value	p-value
(Intercept)	-31.304	34.57	136	-0.91	0.367
T1VOL	0.971	0.018	136	54.53	<0.001
Classe3	62.898	25.51	136	2.47	0.015
MdIncisor	-5.134	2.57	136	-2.001	0.047
T1VOL:SEXM	0.0023	0.011	136	2.19	0.030
Random effects: ~1   SIDE					
	(Intercept)		Residual		
St. Dev.	4.887		81.723		

Tabella 21: Risultati derivanti dalla stima degli effetti fissi del modello 1 finale

Tutti i parametri tranne quello riferito all'intercetta risultano significativi (Tabella 21). La variabilità stimata degli effetti casuali invece vale  $(4.887)^2 = 23.883$ . La matrice di correlazione degli effetti fissi è la seguente:

$$\begin{pmatrix} \text{Variabili:} & (\text{Intercept}) & T1VOL & Classe3 & MdIncisor \\ T1VOL & -0.557 & 1 & -0.243 & 0.043 \\ Classe3 & -0.591 & -0.243 & 1 & 0.783 \\ MdIncisor & -0.780 & 0.043 & 0.783 & 1 \\ T1VOL:SEXM & 0.319 & -0.530 & -0.028 & -0.160 \end{pmatrix}$$

Si nota che è presente una correlazione alta tra avanzamento della mandibola (fattore chirurgico) e la classe dento-scheletrica di appartenenza del paziente (vale 0.783).

Inoltre, le previsioni (BLUP) degli effetti casuali a livello dell'intercetta sono identiche e valgono -2.1998 sia per lato sinistro sia per lato destro.

In aggiunta, il coefficiente di correlazione intra-classe (paragrafo 3.1)  $\rho = \frac{\sigma_{intercetta}^2}{\sigma_{intercetta}^2 + \sigma_{residua}^2} = \frac{(4.887)^2}{(4.887)^2 + (81.723)^2} = 0.00356^5$ : è molto basso, perciò vuol dire che l'intercetta casuale non è necessaria poiché c'è poca variabilità tra le misure del lato SIDE sulla stessa unità. Si confronta quindi il modello 1 con lo stesso modello ma senza l'effetto casuale<sup>6</sup> della variabile SIDE tramite il test TRV (Tabella 22): risulta un p-value pari a 1, dunque l'omissione della variabile SIDE nel random effect non produce un risultato significativo.

Modello 1	df	AIC	logLik	Test	L.Ratio	p-value
Senza random effect (1)	6	1673.98	-830.99			
Con random effect (2)	4	1669.98	-830.99	1 vs 2	<0.001	1

Tabella 22: Test TRV per il confronto tra modello 1 senza random effect (1) e modello 1 con random effect (2)

Il test di Shapiro-Wilk per i residui del modello 1 fornisce un p-value <0.05, ma osservando la Figura 40 si osserva un lieve scostamento dal quantile della normale nella coda sinistra, quindi si può comunque considerare la normalità dei residui. Inoltre, alla Figura

<sup>5</sup> In generale,  $\rho$  fornisce una misura del grado di omogeneità tra osservazioni appartenenti allo stesso gruppo: maggiore è il valore di  $\rho \in [0,1]$ , tanto è più importante utilizzare una procedura di stima che tenga conto della dipendenza ([https://local.disia.unifi.it/grilli/files/Presentations/Intro\\_modelli\\_SIS05.pdf](https://local.disia.unifi.it/grilli/files/Presentations/Intro_modelli_SIS05.pdf)).

<sup>6</sup><https://cran.r-project.org/doc/contrib/Ricci-regression-it.pdf>, paragrafo 16.0.

41, si osserva che la variabilità dei residui è simile per tutti i valori stimati<sup>7</sup> del modello 1 e che non vi è nessun andamento sistematico, dunque il modello 1 è soddisfacente.

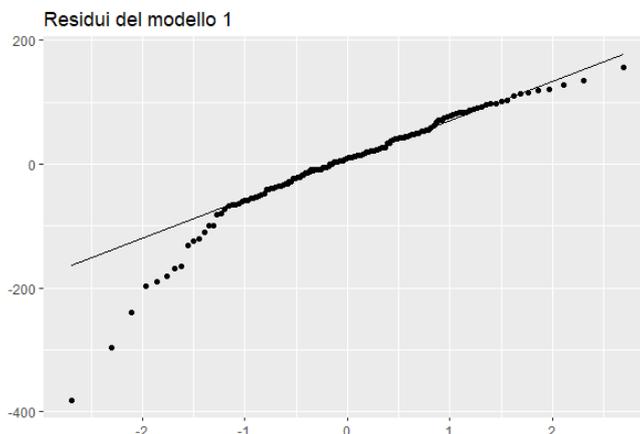


Figura 35: Diagramma quantile contro quantile dei residui del modello 1

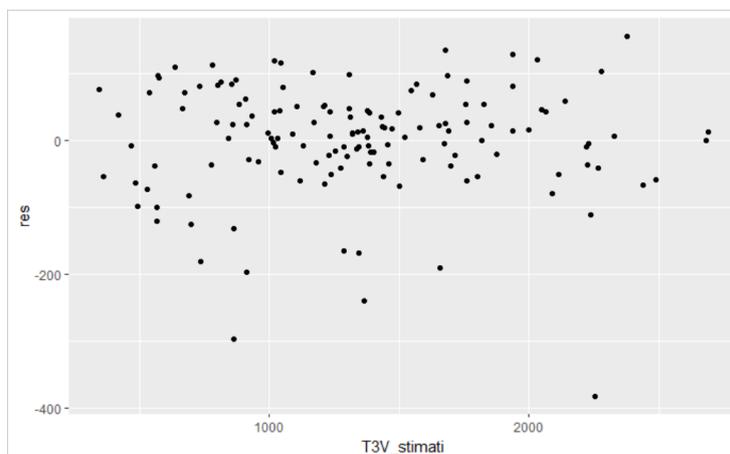


Figura 36: Valori di T3VOL stimati vs residui del modello 1

Si calcola poi il VIF (*Variance Inflation Factor*)<sup>8</sup> per verificare se è presente multicollinearità nel modello stimato, dato che c'è in partenza (modello 1 con tutte le covariate) correlazione tra i fattori chirurgici (paragrafo 2.2) e che comunque nel modello 1 finale

<sup>7</sup> I valori stimati al livello  $i$  si ottengono sommando i valori stimati della popolazione (basati solo sulle stime degli effetti fissi) e i contributi stimati degli effetti casuali ai valori stimati a livelli di raggruppamento inferiori o uguali a  $i$ . I valori risultanti stimano le migliori previsioni imparziali lineari (BLUP) al livello  $i$ .

<sup>8</sup> In generale  $VIF = \frac{1}{1-R^2}$ ,  $VIF \in [1, \infty]$ . Se  $VIF=1$  allora non è presente multicollinearità e se  $VIF > 10$  non si può ignorare la presenza di multicollinearità.

c'è correlazione alta tra MdIncisor e Classe. Si ottengono VIF minori di 10, quindi seppur esiste multicollinearità, essa si può ignorare (Tabella 23).

	T1VOL	Classe	MdIncisor	T1VOL:SEX
VIF	1.715	3.258	3.038	1.444

Tabella 23: Fattori di inflazione della varianza del modello 1 finale

Il secondo modello (modello 2) che viene applicato è quello a effetti casuali con DELTAVOL come variabile risposta. Il risultato non è però così soddisfacente, poiché, utilizzando l'eliminazione backward dei coefficienti, rimane soltanto quello riferito alla variabile Classe (Tabella 24).

Il modello iniziale è il seguente:

Effetti fissi  $\beta$ :  $Y_{ij} \sim \beta_1 + AGE * \beta_2 + SEX * \beta_3 + Classe * \beta_4 + x_{5j} \beta_5 + MxOccPl * \beta_6 + MdOccPl * \beta_7 + MxIncisor * \beta_8 + MdIncisor * \beta_9 + Pogonion * \beta_{10} + (MdOccPl * Classe) * \beta_{11} + (MxIncisor * Classe) * \beta_{12} + (MdIncisor * Classe) * \beta_{13} + (Pogonion * Classe) * \beta_{14}$

Effetti casuali:  $\mu_i = SIDE$  a livello dell'intercetta.

Le interazioni considerate sono quelle significative tra i fattori chirurgici (tranne la rotazione della mascella) e la classe dento-scheletrica.

Il secondo modello finale stimato è il seguente (Tabella 24):

$$\hat{Y}_{ij} = DELTAVOL \sim -108.44 + 94.06 * Classe3 .$$

Fixed effects	Value	St. Error	Df	t-value	p-value
(Intercept)	-108.44	11.38	139	-9.53	<0.001
Classe3	0.971	14.38	139	6.54	<0.001
Random effects: ~1   SIDE					
	(Intercept)		Residual		
St. Dev.	4.438		84.086		

Tabella 24: Risultati derivanti dalla stima degli effetti fissi del modello 2 finale

L'unica variabile esplicativa significativa rimasta nel modello 2 è quella riferita alla classe dento-scheletrica, oltre all'intercetta anch'essa significativa. Le previsioni (BLUP) degli effetti casuali valgono -1.803 per il lato sinistro e 1.803 per il lato destro.

Inoltre il coefficiente di correlazione intraclassa  $\rho = \frac{\sigma_{intercetta}^2}{\sigma_{intercetta}^2 + \sigma_{residua}^2} = \frac{(4.438)^2}{(4.438)^2 + (84.086)^2} = 0.00277$  è molto basso, perciò vuol dire che il random effect non è necessario poiché c'è poca variabilità tra le misure del lato SIDE sulla stessa unità. Infatti, tramite il test TRV (Tabella 25) si osserva che l'effetto casuale non è necessario (p-value > 0.05).

Modello 2	df	AIC	logLik	Test	L.Ratio	p-value
Senza intercetta casuale (1)	9	1671.98	-826.99			
Con intercetta casuale (2)	7	1667.98	-826.99	1 vs 2	<0.001	1

Tabella 25: Test TRV per il confronto tra modello 2 senza intercetta casuale (1) e modello 2 con intercetta casuale (2)

Il test di Shapiro-Wilk per i residui del modello 1 fornisce un p-value <0.05, ma osservando la Figura 42 si osserva un lieve scostamento dal quantile della normale nella coda sinistra, quindi si può comunque considerare la normalità dei residui. Inoltre dal grafico dei valori stimati della variabile risposta del modello 2 vs i residui (Figura 43) si nota che

i non residui evidenziano un andamento sistematico, perciò l'analisi dei residui è soddisfacente.

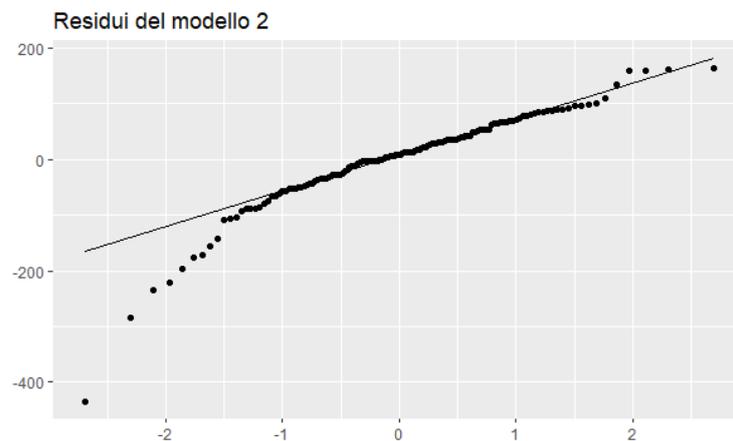


Figura 37: Diagramma quantile contro quantile dei residui del modello 2

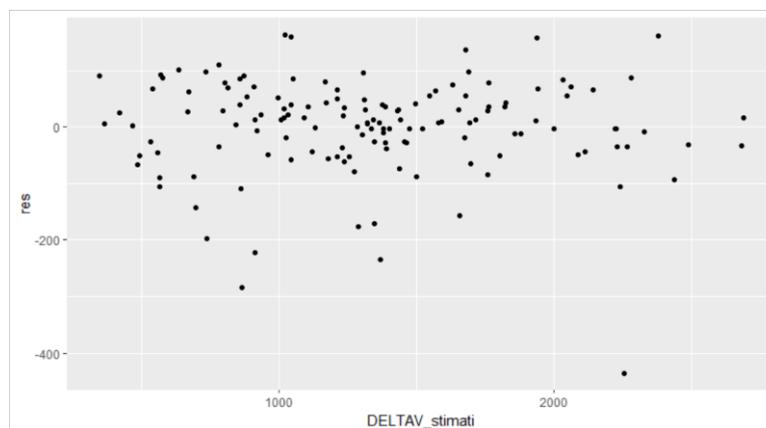


Figura 38: Valori di DELTAVOL stimati vs residui del modello 2

In riferimento all'obiettivo di questo studio, il modello 1 è quello più soddisfacente, in quanto risulta che l'avanzamento della mandibola influenza il volume del condilo a un anno dall'intervento, determinandone il rimodellamento osseo. Nel modello 2, di cui la variabile risposta è DELTAVOL, risulta che soltanto la classe dento-scheletrica influenza la differenza tra i due volumi.

Si applica di seguito (Capitolo 4) l'analisi delle correlazioni canoniche, come approccio alternativo al modello a effetti casuali.



## CAPITOLO 4

### L'ANALISI DELLE CORRELAZIONI CANONICHE: UN APPROCCIO ALTERNATIVO

Essendo di interesse evidenziare una correlazione tra i fattori chirurgici e il rimodellamento osseo del condilo mandibolare, quindi della sua diminuzione di volume a livello della testa, e dal modello 1 risulta come significativo soltanto l'avanzamento della mandibola mentre dal modello 2 nessun movimento chirurgico è significativo, si considera un approccio diverso. In particolare, si applica l'analisi delle correlazioni canoniche (CCA: *Canonical-Correlation Analysis*), per verificare se si può confermare ciò che risulta dai due modelli, o se si può aggiungere dell'informazione.

La CCA (Johnson e Wichern, 2014) è una tecnica statistica che generalizza la regressione multivariata. Si tratta, in parole semplici, di cercare una e una sola misura di correlazione tra due blocchi di variabili, quindi tra due vettori.

L'analisi delle correlazioni canoniche si focalizza sulla correlazione tra una combinazione lineare di variabili in un blocco e una combinazione lineare di variabili in un altro blocco. L'idea è determinare la coppia di combinazioni lineari aventi la maggior correlazione possibile. Le coppie di combinazioni lineari vengono chiamate *variabili canoniche* e le loro correlazioni vengono chiamate *correlazioni canoniche*. Le correlazioni canoniche misurano la forza dell'associazione tra i due blocchi di variabili e l'aspetto di massimizzazione di questa tecnica rappresenta un tentativo di concentrare una relazione multidimensionale tra due insiemi di variabili in poche coppie di variabili canoniche.

#### 4.1 Cenni teorici sulla CCA

Dato che si è interessati a misurare l'associazione tra due gruppi di variabili, si considerino due vettori casuali,  $X^{(1)}$  di dimensioni  $p \times 1$  e  $X^{(2)}$  di dimensioni  $q \times 1$ , con  $p \leq q$ :

$$X^{(1)} = \begin{pmatrix} X_1^{(1)} \\ \vdots \\ X_p^{(1)} \end{pmatrix}, X^{(2)} = \begin{pmatrix} X_1^{(2)} \\ \vdots \\ X_q^{(2)} \end{pmatrix}.$$

Per i due vettori casuali  $X^{(1)}$  e  $X^{(2)}$  siano:

$$E(X^{(1)}) = \mu^{(1)}, \text{Cov}(X^{(1)}) = \Sigma_{11},$$

$$E(X^{(2)}) = \mu^{(2)}, \text{Cov}(X^{(2)}) = \Sigma_{22},$$

$$\text{Cov}(X^{(1)}, X^{(2)}) = \Sigma_{12} = \Sigma_{21}^T.$$

Si considerano le seguenti combinazioni lineari:

$$U = a^T X^{(1)}, V = b^T X^{(2)},$$

con coefficienti i vettori  $a$  e  $b$ . Si ottiene quindi:

$$\text{Var}(U) = a^T \text{Cov}(X^{(1)}) a = a^T \Sigma_{11} a,$$

$$\text{Var}(V) = b^T \text{Cov}(X^{(2)}) b = b^T \Sigma_{22} b,$$

$$\text{Cov}(U, V) = a^T \text{Cov}(X^{(1)}, X^{(2)}) b = a^T \Sigma_{12} b.$$

Si ricercano i vettori  $a$  e  $b$  che diano

$$\text{Corr}(U, V) = \frac{a^T \Sigma_{12} b}{\sqrt{a^T \Sigma_{11} a} \sqrt{b^T \Sigma_{22} b}}$$

massima.

Si definisce la *prima coppia di variabili canoniche* o *prima dimensione canonica* la coppia di combinazioni lineari  $U_1, V_1$  (a varianza unitaria) che massimizza la correlazione tra  $U$  e  $V$ . La *seconda coppia di variabili canoniche* invece è la coppia  $U_2, V_2$  (a varianza unitaria) che massimizza la correlazione tra  $U$  e  $V$  ed è incorrelata con la prima dimensione canonica. Si procede così fino al massimo a  $p$  correlazioni canoniche. Inoltre la  $k$ -esima coppia di variabili canoniche è sempre minore alle precedenti e incorrelata con esse.

Per la scelta degli  $a$  e  $b$  da utilizzare si definiscono le seguenti matrici:

❖ Matrice delle correlazioni canoniche:

$$C = \Sigma_{11}^{-1/2} \Sigma_{12} \Sigma_{22}^{-1/2}, p \times q;$$

❖  $D_1 = C C^T, p \times p;$

❖  $D_2 = C^T C, q \times q.$

Il massimo della correlazione tra  $U$  e  $V$  su tutti i possibili  $a$  e  $b$  che soddisfano il vincolo  $V(U) = V(V) = 1$  (varianza unitaria), ovvero

$$\max_{V(U)=V(V)=1} a, b = \rho_k^*$$

è ottenuto dalle combinazioni lineari

$$U_k = e_k^T \Sigma_{11}^{-1/2} X^{(1)} \text{ e } V_k = f_k^T \Sigma_{22}^{-1/2} X^{(2)}, k \leq p,$$

con  $a_k^T = e_k^T \Sigma_{11}^{-1/2}$  e  $b_k^T = f_k^T \Sigma_{22}^{-1/2}$ .

La correlazione  $\rho_k^*$  è incorrelata alle precedenti  $k-1$  coppie.

A livello campionario, quindi sostituendo le quantità spiegate finora con le loro stime campionarie, per descrivere le coppie canoniche  $(\hat{\mu}_k, \hat{v}_k)$  sulla base delle variabili originarie  $X^{(1)}$  e  $X^{(2)}$ , servono le correlazioni tra coppie canoniche e  $X^{(1)}$  e  $X^{(2)}$ .

Poste le matrici quadrate rispettivamente di dimensioni  $p \times p$  e  $q \times q$

$$\hat{A} = [\hat{a}_1 | \hat{a}_2 | \dots | \hat{a}_p], \hat{B} = [\hat{b}_1 | \hat{b}_2 | \dots | \hat{b}_q]$$

e le matrici di dimensioni rispettivamente  $n \times p$  e  $n \times q$  ( $n$  = numerosità campionaria)

$$\hat{U} = \begin{bmatrix} \mu_1^T \\ \dots \\ \mu_n^T \end{bmatrix}, \text{ con } \mu_j^T = \hat{A} x_j^{(1)} \text{ (} p \times 1 \text{) e } \hat{V} = \begin{bmatrix} v_1^T \\ \dots \\ v_n^T \end{bmatrix}, \text{ con } v_j^T = \hat{B} x_j^{(2)} \text{ (} q \times 1 \text{)}$$

le matrici di correlazione tra  $\hat{U}, \hat{V}$  e  $X^{(1)}, X^{(2)}$  sono:

$$R_{\hat{U}, X^{(1)}} = \hat{A} S_1 (\text{diag}(S_1))^{-1/2}, \quad R_{\hat{V}, X^{(2)}} = \hat{B} S_2 (\text{diag}(S_2))^{-1/2},$$

$$R_{\hat{U}, X^{(2)}} = \hat{A} S_{12} (\text{diag}(S_{12}))^{-1/2}, \quad R_{\hat{V}, X^{(1)}} = \hat{B} S_{21} (\text{diag}(S_{21}))^{-1/2}.$$

Per la scelta del numero di dimensioni canoniche si può applicare il test del log-rapporto di verosimiglianza in maniera sequenziale se e solo se il vettore  $X \sim N_{p+q}(\mu, \Sigma)$ . Si considera il sistema d'ipotesi:

$$H_0^{(k)}: \rho_1^* \neq 0, \dots, \rho_k^* \neq 0, \rho_{k+1}^* = 0, \dots, \rho_p^* = 0$$

$$H_1^{(k)}: \rho_i^* \neq 0 \text{ per } i \geq k + 1.$$

Se  $H_0$  viene accettata al passo  $k$ , si conclude che le prime  $k$  dimensioni canoniche sono rilevanti e se  $k = 0$  nessuna dimensione canonica è rilevante. Se invece  $H_0$  viene rifiutata,

si conclude che tutte le dimensioni canoniche  $p$  sono rilevanti. Nello studio considerato, il vettore  $X$  di dimensione  $p+q$  non proviene da una distribuzione normale (p-value test di Shapiro-Wilk  $< 0.001$ ), dunque si procede con altri metodi per la scelta del numero di dimensioni canoniche rilevanti; ad esempio si osserva se la prima dimensione ha una correlazione tanto più grande rispetto alle successive, oppure si può costruire lo screeplot dei  $\hat{\rho}_i^{*2}$  se  $p$  è elevato e decresce lentamente. Possono essere inoltre essere utili le matrici degli errori di approssimazione e le varianze spiegate.

Per il criterio della varianza spiegata, si considerano le proporzioni delle varianze campionarie standardizzate spiegate, le quali danno una misura di quanto le variabili originarie siano rappresentate dalle prime  $r$  dimensioni canoniche rilevanti. Le proporzioni sono le seguenti:

$$R_{X^{(1)}|\hat{u}_1, \dots, \hat{u}_r}^2 = \frac{\text{tr}(\hat{a}_z^{(1)} \hat{a}_z^{(1)T} + \dots + \hat{a}_z^{(r)} \hat{a}_z^{(r)T})}{p},$$

$$R_{X^{(2)}|\hat{v}_1, \dots, \hat{v}_r}^2 = \frac{\text{tr}(\hat{b}_z^{(1)} \hat{b}_z^{(1)T} + \dots + \hat{b}_z^{(r)} \hat{b}_z^{(r)T})}{q},$$

con  $\hat{a}_z^{(i)}$  e  $\hat{b}_z^{(i)}$  i vettori  $a$  e  $b$  standardizzati.

In questo studio, quindi, si vuole cercare una correlazione tra il cambiamento di volume condilare e i movimenti di mascella e mandibola eseguiti durante l'intervento chirurgico: nel paragrafo successivo (3.4.2) si applica la CCA tra il vettore contenente le differenze di volume da T1 a T3 nei due lati e l'altro vettore contenente le variabili chirurgiche.

Verrà applicata l'analisi delle correlazioni canoniche anche considerando il vettore contenente le differenze tra volume preoperatorio e postoperatorio nei due lati in relazione alle variabili chirurgiche.

## 4.2 Applicazione della CCA al dataset

Si considerino i vettori

$$X^{(1)} = \begin{bmatrix} X_1^{(1)} \\ X_2^{(1)} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} DELTAVOLsx \\ DELTAVOLdx \end{bmatrix}, X^{(2)} = \begin{bmatrix} X_1^{(2)} \\ X_2^{(2)} \\ X_3^{(2)} \\ X_4^{(2)} \\ X_5^{(2)} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} MxOccPl \\ MdOccPl \\ MxIncisor \\ MdIncisor \\ Pogonion \end{bmatrix},$$

di dimensioni rispettivamente  $2 \times 1$  e  $5 \times 1$  ( $p=2, q=5$ ), con DELTAVOLsx che misura la differenza di volume del condilo sinistro dal tempo T1 al tempo T3 e DELTAVOLdx la differenza di volume del condilo destro dal tempo T1 al tempo T3.

Le correlazioni massime complessive sono  $\rho_1^* = 0.579$  e  $\rho_2^* = 0.139$ .

Le variabili DELTAVOLsx e DELTAVOLdx hanno correlazione forte con la prima variabile canonica  $\hat{u}_1$  con valori rispettivamente -0.8773 e -0.8284, mentre tra le variabili riferite ai movimenti chirurgici, quella con correlazione più alta con la prima variabile canonica  $\hat{v}_1$  è MdIncisor con valore 0.9478 (Tabella 27). Per la seconda dimensione invece, la variabile più correlata con  $\hat{u}_2$  è la differenza di volume per il condilo destro con correlazione pari a 0.56, mentre quella più correlata con  $\hat{v}_2$  è MxIncisor con correlazione pari a 0.88 circa. MdIncisor ha correlazione di segno opposto rispetto alle correlazioni di  $X^{(1)}$  con  $\hat{u}_1$ , come già assodato (paragrafo 2.2.2).

Volume	Prima variabile canonica $\hat{v}_1$	Seconda variabile canonica $\hat{v}_2$
DELTAVOLsx	-0.8773	0.4799
DELTAVOLdx	-0.8284	-0.5601
Movimenti chirurgici	Prima variabile canonica $\hat{v}_1$	Seconda variabile canonica $\hat{v}_2$
MxOccPl	-0.3257	0.2224
MdOccPl	-0.3161	0.3960

MxIncisor	-0.2772	-0.8846
MdIncisor	0.9478	-0.1956
Pogonion	0.2533	0.2170

Tabella 26: Correlazioni tra le variabili riferite al volume e ai movimenti chirurgici con le variabili canoniche

Le proporzioni delle varianze standardizzate spiegate da ciascuna delle due dimensioni canoniche ottenendo:

- $R_{X^{(1)}|\hat{u}_1}^2 = 0.7279$  e  $R_{X^{(2)}|\hat{v}_1}^2 = 0.2491$  se soltanto la prima dimensione canonica è rilevante;
- $R_{X^{(1)}|\hat{u}_1, \hat{u}_2}^2 = 1$  e  $R_{X^{(2)}|\hat{v}_1, \hat{v}_2}^2 = 0.4639$  se entrambe le dimensioni canoniche sono rilevanti.

Prendendo in considerazione soltanto una dimensione canonica rilevante, il vettore  $X^{(2)}$  sarebbe poco rappresentato dalla sua variabile canonica  $\hat{v}_1$  (circa il 25%), però se considerando invece come rilevanti tutte le  $p$  coppie canoniche, si avrebbe la correlazione canonica  $\rho_2^* : \rho_2^* = 0.139 \ll \rho_1^* = 0.579$ . Pertanto, si considera come rilevante soltanto la prima dimensione canonica con  $\rho_1^*$  pari a circa il 65%.

L'analisi delle correlazioni canoniche ha quindi evidenziato (rispetto al secondo modello applicato al Capitolo 3) la correlazione esistente tra il riassorbimento condilare e l'avanzamento della mandibola durante l'intervento chirurgico.

Come è risultato nel primo modello, si può quindi affermare che l'avanzamento della mandibola è il fattore che maggiormente concorre al rimodellamento del condilo mandibolare, quindi l'analisi delle correlazioni canoniche non aggiunge informazioni, ma anzi conferma che MdIncisor è il fattore più influente sul riassorbimento condilare. In ogni caso, come visto nelle analisi bivariate (paragrafo 2.2.2), MdOccPl influenza secondariamente il rimodellamento.

# CAPITOLO 5

## RISULTATI E CONCLUSIONI

Il condilo mandibolare, dopo la chirurgia ortognatica, va incontro a dei rimodellamenti, siano essi fisiologici o patologici. Sono stati analizzati, in questa tesi, i potenziali fattori che concorrono a tali rimodellamenti.

Le variabili esaminate nel presente studio sono l'età e il sesso del paziente, la classe dento-scheletrica di appartenenza, i movimenti chirurgici intraoperatori quali rotazione di mandibola e mascella, avanzamento di mandibola e mascella e avanzamento del Pogonion e infine i volumi pre (T1) e post-operatori (T3) e la loro differenza ( $\Delta=T3-T1$ ).

### 5.1 Risultati dalle analisi esplorative

L'età media riferita al campione di 71 pazienti operati presso il Dipartimento di Chirurgia Maxillofacciale del policlinico G.B. Rossi di Verona è di circa 26 anni con un range che va dai 18 ai 61 anni e il sesso prevalente è quello femminile, con un rapporto di 5:2. Tra i 71 pazienti, 30 presentano una malformazione dento-scheletrica di II classe, 38 di III classe e 3 una deformazione come morso aperto o asimmetria.

Relativamente alle variabili riferite ai movimenti delle basi ossee effettuati dal chirurgo durante l'intervento:

- ✚ La rotazione “pitch” media della mascella è di circa 4 gradi in senso antiorario e la sua distribuzione statistica è simmetrica, infatti viene accettata l'ipotesi nulla del test di Shapiro-Wilk;
- ✚ La rotazione “pitch” media della mandibola è di circa 8 gradi in senso antiorario e la sua distribuzione statistica è simmetrica, infatti viene accettata l'ipotesi nulla del test di Shapiro-Wilk;
- ✚ L'avanzamento in senso sagittale medio della mascella è di circa 5 mm con un minimo di 2 mm, quindi non viene mai spostata all'indietro. La sua distribuzione statistica è simmetrica, infatti viene accettata l'ipotesi nulla del test di Shapiro-Wilk;

- ✚ L'avanzamento in senso sagittale medio della mandibola è di circa 6 mm, con un minimo di 1.8 mm all'indietro. La sua distribuzione è asimmetrica a destra, infatti viene rifiutata l'ipotesi di normalità del test di Shapiro-Wilk;
- ✚ L'avanzamento in senso sagittale medio del Pogonion è di -1.5 mm, mentre quello mediano di -4.5 mm circa: la distribuzione è fortemente asimmetrica a destra e l'ipotesi di normalità del test di Shapiro-Wilk viene rifiutata.

Le misurazioni dei volumi ai tempi T1 e T3 sono state studiate in riferimento al lato dove si trova il condilo mandibolare, dato che le articolazioni temporomandibolari sono due, una situata nel lato destro del volto, e una situata nel lato sinistro.

Il volume medio preoperatorio della testa del condilo destro è di circa 1400 mm<sup>3</sup>, mentre il volume medio preoperatorio del condilo sinistro è di circa 1388 mm<sup>3</sup>. La differenza tra le due mediane non è statisticamente significativa, infatti il p-value del test di Wilcoxon per ranghi risulta maggiore 0.05. Successivamente, il volume medio del condilo destro a un anno dall'intervento è di 1357 mm<sup>3</sup> e quello del condilo sinistro a un anno dall'intervento è di circa 1323 mm<sup>3</sup>; anche in questo caso la differenza in media tra le misurazioni nei due lati non è statisticamente significativa. La riduzione media dei volume della testa del condilo nei due tempi ( $\Delta=T1-T3$ ) è di 23 mm<sup>3</sup> circa per il lato destro e di 33 mm<sup>3</sup> nel lato sinistro. Risulta poi dal test di Wilcoxon, che le mediane di DELTAVOL nei due lati sono statisticamente diverse.

In secondo luogo, sono state effettuate analisi statistiche bivariate, analizzando quindi le relazioni tra ciascuna coppia di variabili.

Innanzitutto, tra i pazienti con deformazione di II classe, il 70% sono donne e il 30% uomini e le stesse percentuali si hanno nei pazienti di III classe.

Dopodiché, vengono riportate di seguito soltanto le relazioni che sono emerse significative dal punto di vista statistico.

Sia il volume preoperatorio sia quello postoperatorio sono correlati positivamente e moderatamente con l'età, ciò vuol dire che all'aumentare dell'età aumenta limitatamente il volume e viceversa (coefficiente di Spearman pari rispettivamente a 0.359 e 0.347).

Un'altra relazione da sottolineare è quella tra il sesso e il volume postoperatorio, il quale è in media maggiore nel sesso maschile rispetto al sesso femminile. Anche il volume iniziale (T1) è maggiore negli uomini rispetto alle donne: infatti successivamente la differenza tra i due volumi nei due tempi non risulta statisticamente diversa in media nei due sessi.

Rispetto alla classe dento-scheletrica, il volume prima dell'intervento è maggiore nei pazienti che presentano una deformazione di III classe; anche il volume a un anno dall'intervento è maggiore nella classe 3. Per quanto riguarda la differenza di volume condilare rispetto ai due tempi di rilevazione, essa è diversa a seconda della classe: nello specifico, la riduzione è molto più alta nelle deformazioni di II classe rispetto alla III (119 mm<sup>3</sup> vs 25 mm<sup>3</sup>). Dopodiché tutti i movimenti chirurgici (tranne la rotazione della mascella) hanno medie diverse rispetto alla classe dento-scheletrica (Tabella 28): si nota che soprattutto per l'avanzamento della mandibola la differenza tra le due medie è molto ampia (10 mm nella II classe vs 2.6 mm nella III classe) e anche per il movimento sagittale del Pogonion (1.5 mm nella II classe vs -4.2 mm nella III classe). Queste differenze sono ovvie, dato che gli spostamenti in mm operati dal chirurgo tramite queste manovre vengono svolti in funzione della malformazione che il paziente presenta.

	Media	Mediana
MxOccPI[Classe=="2"]	-4.813	-5.100
MxOccPI[Classe=="3"]	-3.224	-3.500
MdOccPI[Classe=="2"]	-9.200	-9.700
MdOccPI[Classe=="3"]	-6.849	-6.500
MxIncisor[Classe=="2"]	4.960	5.200
MxIncisor[Classe=="3"]	5.618	5.600
MdIncisorl[Classe=="2"]	10.43	10.75
MdIncisor[Classe=="3"]	2.616	2.200
Pogonion[Classe=="2"]	1.533	-2.600
Pogonion[Classe=="3"]	-4.199	-4.700

*Tabella 27: Medie e mediane dei movimenti chirurgici rispetto alla classe dento-scheletrica*

In conclusione, in riferimento alle manovre durante l'intervento chirurgico, la rotazione della mandibola e della mascella sono correlate positivamente con il volume postoperatorio (ovvero all'aumentare dei gradi di rotazione di mandibola/mascella in senso antiorario, diminuisce il volume al tempo T3), mentre l'avanzamento della mandibola è correlato negativamente con il volume postoperatorio (ovvero all'aumentare dell'avanzamento della mandibola, diminuisce il volume al tempo T3). Inoltre, la differenza di volume tra i due tempi di rilevazione è anch'essa correlata negativamente con l'avanzamento della mandibola.

In aggiunta, le rotazioni di mascella e mandibola sono fortemente correlate tra loro (correlazione pari a 0.749) e sono correlati tra loro debolmente e negativamente anche rotazione della mascella e avanzamento della mandibola e rotazione della mandibola e avanzamento della mandibola, e infine c'è correlazione positiva debole anche tra movimento del Pogonion e avanzamento della mandibola. È quindi difficile affermare se è la rotazione o l'avanzamento di mandibola/mascella a determinare la riduzione di volume: entrambe co-partecipano a questo fenomeno di riduzione di volume del condilo a un anno dall'intervento chirurgico. La correlazione esistente tra i movimenti chirurgici è spiegata dal fatto che questo studio è attuato su pazienti i cui movimenti per questioni cliniche ed etiche non sono randomizzati, cioè il chirurgo cerca di dare il risultato migliore al paziente indipendentemente da quello che è il movimento che attua e, nella stragrande maggioranza dei casi, i movimenti si assomigliano, ovvero sono quasi tutti avanzamenti e rotazioni antiorarie; quindi bene o male i movimenti chirurgici correlano perché nelle pianificazioni questi sono i movimenti principali che si attuano.

## **5.2 Risultati dalle analisi multivariate**

Successivamente alle analisi esplorative preliminari, è stato applicato un modello a effetti casuali per risposte normali, date sia la natura longitudinale dei dati (volume condilare ai tempi T1 e T3) e sia le misure ripetute (volumi calcolati sia per il condilo destro sia per il condilo sinistro). L'idea è quindi quella di valutare l'effetto dei due diversi lati dei condili mandibolari nei gruppi di unità osservate in più occasioni. Sono stati applicati due

modelli: il modello 1 con variabile risposta i volume postoperatorio e il modello 2 con variabile risposta la differenza tra il volume preoperatorio e il volume postoperatorio. Il modello 1, rispetto al modello 2 che ha come significativa soltanto la variabile Classe, è quello che presenta tra le variabili risposte significative anche uno dei cinque movimenti chirurgici considerati.

Dal modello 1 risulta un'analisi dei residui soddisfacenti (nessun andamento sistematico nello scatterplot dei valori previsti di T3VOL contro i residui del modello) e tramite l'approccio backward si è ottenuto il seguente modello (Tabella 29):

Fixed effects	Value	St. Error	Df	t-value	p-value
(Intercept)	-31.304	34.57	136	-0.91	0.367
T1VOL	0.971	0.018	136	54.53	<0.001
Classe3	62.898	25.51	136	2.47	0.015
MdIncisor	-5.134	2.57	136	-2.001	0.047
T1VOL:SEXM	0.0023	0.011	136	2.19	0.030
Random effects: ~1   SIDE					
	(Intercept)		Residual		
St. Dev.	4.887		81.723		

Tabella 28: Risultati derivanti dalla stima degli effetti fissi del modello 1 finale

L'unico movimento chirurgico che ha un effetto sul volume postoperatorio è l'avanzamento della mandibola, con coefficiente stimato negativo ( $\hat{\beta}_4 = -5.134$ ): il volume postoperatorio diminuisce in media di 5 mm<sup>3</sup> circa. Le altre variabili significative sono la classe dento-scheletrica<sup>9</sup>, il volume preoperatorio e l'interazione tra il volume preoperatorio e il sesso.

<sup>9</sup> Dato che le II classi subiscono un avanzamento maggiore della mandibola (Tabella 29) è ovvio che avranno un maggior riassorbimento del condilo.

È stato poi valutato il VIF, dato che ci sono correlazioni presenti tra le variabili indipendenti, da cui risulta che per il modello finale c'è multicollinearità che si può ignorare.

Infine, dato che il coefficiente di correlazione intraclasse è molto piccolo, si è effettuato il test TRV tra modello completo (con effetto casuale) e modello ridotto (senza random effect), da cui è risultato che non c'è perdita di informazione passando dal modello corrente contro il modello nullo, quindi l'effetto casuale del lato dove è situato il condilo non è necessario.

Dato che, l'obiettivo dello studio è verificare se i fattori chirurgici sono correlati o meno con il rimodellamento del condilo, si è utilizzato un secondo approccio oltre al modello con effetti misti, ovvero l'analisi delle correlazioni canoniche (CCA).

Si è verificata la correlazione tra il vettore composto dalle due differenze di volumi tra il pre e il postoperatorio suddivisi per lato e il vettore composto dalle variabili riferite ai movimenti chirurgici. È risultato che è sufficiente la prima coppia di correlazioni canoniche, la quale correlazione massima vale 0.579. Le variabili che hanno più peso nella relazione con prima variabile canonica sono DELTAVOL destro e DELTAVOL sinistro, mentre quella che ha più peso nella relazione con la seconda variabile canonica è l'avanzamento della mandibola. MdIncisor è quindi la variabile che ha più peso sulla riduzione di volume, con correlazione in direzione opposta.

### **5.3 Conclusioni**

Risulta chiaro dallo studio, che l'avanzamento chirurgico della mandibola influisce maggiormente sulla differenza di volume tra il post e il pre-intervento effettuato dal chirurgo tramite la tecnica BSSO (paragrafo 1.3). Nello specifico, all'aumentare dei mm di avanzamento mandibolare, aumenta il rimodellamento del condilo. Un altro fattore chirurgico che influisce secondariamente sul rimodellamento osseo è la rotazione della mandibola, nel senso che all'aumentare dei gradi di rotazione del piano oclusale in senso antiorario conferiti dal chirurgo alla stessa, aumenta il riassorbimento condilare.

Anche il tipo di malocclusione dento-scheletrica che il paziente presenta prima di essere sottoposto all'intervento chirurgico influisce sulla riduzione postoperatoria di volume

condilare, dato che determina più o meno avanzamento della mandibola in fase operatoria. In particolare sono stati più frequentemente riscontrati condili di volume postoperatorio ridotto in pazienti con malocclusione di II classe, ma si ricorda che, in generale, le II classi partono con condili più piccoli rispetto alle III classi.

In conclusione, il condilo in chirurgia ortognatica rimane sempre il punto più delicato e quindi chiave per l'ottenimento di un risultato clinicamente soddisfacente. Questo perché problematiche, come il riassorbimento del condilo, possono avere ricadute anche a livello clinico manifestandosi con malocclusioni secondarie (recidive). Per questo motivo è importante conoscere quelli che possono essere i fattori stressanti il condilo per prevedere i casi futuri che possono andare incontro a problematiche nel lungo termine (pazienti di classe II con condili più piccoli in cui è previsto ampio avanzamento e rotazione dei mascellari).



## BIBLIOGRAFIA

Arnett, G. W. (novembre 1993), A Redefinition of Bilateral Sagittal Osteotomy (BSO) Advancement Relapse. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics: Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics* 104, n. 5: 506–1

Arnett, G. William, e James A. Tamborello (novembre 1990), Progressive Class II Development. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America* 2, n. 4: 699–716

Arnett, G. W., S. B. Milam, e L. Gottesman (agosto 1996), Progressive Mandibular Retraction-Idiopathic Condylar Resorption. Part II. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics: Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics* 110, n. 2: 117–27

Bethge, Lena Sydney, Alexander Ballon, Martin Mack, e Constantin Landes (2015), Intraoperative Condyle Positioning by Sonographic Monitoring in Orthognathic Surgery Verified by MRI. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery: Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 43 (1): 71–80

Borstlap, W.A., P.J.W. Stoelinga, T.J.M. Hoppenreijns, e M.A. van't Hof (ottobre 2004), Stabilisation of Sagittal Split Advancement Osteotomies with Miniplates: A Prospective, Multicentre Study with Two-Year Follow-Up. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 33, n. 7: 649–55

Contreras, A., J. Altschiller, A. Gantz, A. Barrera, N. Yanine, R. Cosmelli, C. Gaete, e J. Cifuentes (marzo 2017), Evaluation of Condylar Positioning in Bimaxillary Orthognathic Surgery Using Intraoperative Cone-Beam Computed Tomography. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 46: 32

Everitt B. , Hothorn T. (2011), *An Introduction to Applied Multivariate Analysis with R*. Springer.

Gateno, J., M. Miloro, B. H. Hendler, e M. Horrow (1993), The Use of Ultrasound to Determine the Position of the Mandibular Condyle. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 51 (10): 1081–86; discussion 1086-1087

Grigoletto, M. , Pauli, F. , Ventura, L. (2017), *Modello lineare. Teoria e applicazioni in R*. Giappichelli.

Hwang, Soon-Jung, Piet E Haers, Burkhardt Seifert, e Hermann F Sailer (aprile 2004)., Non-Surgical Risk Factors for Condylar Resorption after Orthognathic Surgery. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 32, n. 2: 103–11

Johnson, R. , Wichern, D. (2014), *Applied Multivariate Statistical Analysis. Pearson New International Edition*. Pearson Education.

Lee, Yong-Chan, Hong-Bum Sohn, Sung-Keun Kim, On-Yu Bae, e Jang-Ha Lee (2015), A Novel Method for the Management of Proximal Segment Using Computer Assisted Simulation Surgery: Correct Condyle Head Positioning and Better Proximal Segment Placement. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery* 37 (1): 21

Luhr, H. G. (1989), The Significance of Condylar Position Using Rigid Fixation in Orthognathic Surgery. *Clinics in Plastic Surgery* 16 (1): 147–56

Piccolo D. (1998), *Statistica*. Il Mulino.

Politi, Massimo, Corrado Toro, Fabio Costa, Francesco Polini, e Massimo Robiony (2007), Intraoperative Awakening of the Patient during Orthognathic Surgery: A Method to Prevent the Condylar Sag. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 65 (1): 109–14

Racugno, W. , Ventura, L. (2017), *Biostatistica. Casi di studio in R*. EGEA.

Reyneke, Johan P., e C. Ferretti (2002), Intraoperative Diagnosis of Condylar Sag after Bilateral Sagittal Split Ramus Osteotomy. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 40 (4): 285–92

Salvan, A. , Sartori, N. , Pace, L. (2020), *Modelli lineari generalizzati*. Springer.

Wickham H. (2016), *Ggplot2. Elegant Graphics for Data Analysis*. Springer.