

Estabilidade temporal dos atributos de recorrência em eletrogramas atriais provenientes de pacientes com fibrilação atrial crônica

TP. Almeida*, FS. Schlindwein**, JL. Salinet***, X. Li**, GS. Chu**, JH. Tuan**, PJ. Stafford**, GA. Ng**, DC. Soriano***

*Instituto Tecnológico de Aeronáutica, São José dos Campos, Brasil

**University of Leicester, Leicester, Inglaterra

***Universidade federal do ABC, São Bernardo do Campo, Brasil

e-mail: tiagopaggi@gmail.com

Abstract - *Atrial fibrillation (AF) is a cardiac arrhythmia characterised by turbulent and disorganised atrial activations. The temporal behaviour of atrial electrograms (AEGs) collected during persistent AF (persAF) directly affects its treatment based on radiofrequency ablation. In the present work, different durations of AEGs collected during persAF were investigated using recurrence quantification analysis (RQA) – a method broadly used for the study of the underlying dynamics of time series. 797 bipolar AEGs from 18 patients undergoing persAF ablation were exported from NavX (St. Jude Medical) with different durations (varying from 0,5 s to 8 s). Four RQA-based attributes were evaluated comparing the effect of AEG durations: determinism (DET); recurrence rate (RR); laminarity (LAM); and the entropy of diagonal lines (ENTR). There was no statistical difference between the durations 6 s, 7 s and 8 s for DET, LAM and ENTR, while RR showed no difference only between 7 s and 8 s. The correlation (ρ) between each duration versus 8 s was calculated. AEGs with 4,5 s or greater presented correlation above 80% in the four attributes. The results indicate that RQA-based attributes allow the characterization of AEGs collected during persAF with a shorter duration than current recommendations.*

Palavras-chave: *Fibrilação atrial, eletrograma atrial, análise por quantificação de recorrência.*

Introdução

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca sustentada mais comum na prática clínica e uma das principais causas de acidente vascular cerebral [1]. Sabe-se que as veias pulmonares (VPs) participam no início e manutenção da FA, e o isolamento das VPs (IVPs) por ablação com cateteres via radiofrequência é eficaz no tratamento de FA paroxística [2]. Contudo, o tratamento ablativo da FA persistente (persAF) continua um desafio devido a sua complexa fisiopatologia [3]. Ablação guiada por eletrogramas atriais (*atrial electrograms*, AEGs)

coletados durante o estudo eletrofisiológico ganhou importância para o tratamento específico a cada paciente [4]. Porém, resultados ablativos inconsistentes culminaram em um intenso debate em relação à eficiência dessa abordagem para tratar pacientes com persAF [5]. O comportamento temporal de AEGs coletados durante o estudo eletrofisiológico tem sido tópico de debates pois é necessário encontrar: i) o menor tempo possível de coleta dos AEGs para diminuir o tempo do procedimento clínico; ii) o tempo necessário de coleta dos AEGs para identificar fenômenos eletrofisiológicos. Trabalhos anteriores mostram que AEGs devem ser coletados por no mínimo 7,5 s para que a estabilidade temporal do atributo que caracteriza o AEG seja alcançada, i.e. para que não apresente diferença significativa nas inferências devido ao tamanho da janela empregado [6].

Análise de recorrência: A análise de recorrência de estados por meio de mapas de retorno (*recurrence plots*, RPs) consiste em uma técnica gráfica bidimensional para o estudo da estrutura topológica de soluções de sistemas dinâmicos multidimensionais [7]. A proposta visa avaliar o reaparecimento de estados em um vetor multidimensional a partir da construção de uma matriz de distância binária, associando o valor 1 sempre que um ponto no vetor multidimensional se encontra próximo de um outro ponto por uma distância inferior à ϵ , e o valor 0 caso contrário. Essa matriz binária pode ser representada graficamente associando um pixel preto para o valor 1. O RP relaciona-se com as características de regularidade e estacionaridade do sinal, bem como com as propriedades dinâmicas como o determinismo do vetor de estados. A análise por quantificação de recorrência (*recurrence quantification analysis*, RQA), estabelece métricas estatísticas considerando a distribuição de diagonais de diferentes tamanhos no RP com o intuito de caracterizar a estrutura e regularidade da observação [8], e vem sendo sistematicamente utilizada no processamento de sinais biomédicos [9] e análise de sistemas em geral [10].

No presente trabalho, RQA foi utilizada para analisar o comportamento temporal AEGs coletados de pacientes com persAF. Mais especificamente, buscou-se aqui avaliar a estabilidade das métricas de recorrência em função da janela temporal empregada, permitindo identificar intervalos mínimos exigidos para a caracterização do AEG.

Materiais e métodos

A população deste estudo consiste de 18 pacientes com persAF (16 homens; idade média $56,1 \pm 9,3$ anos; histórico de AF $67,2 \pm 45,6$ meses) que foram submetidos à ablação no Glenfield Hospital, Inglaterra. As características clínicas da população deste estudo podem ser encontradas em trabalhos anteriores [5]. Todos os procedimentos foram realizados com o consentimento dos pacientes (REC Reference 13/EM/0227). A geometria 3D do átrio esquerdo foi criada usando o Ensite NavX™ (St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota). O IVP foi realizado usando um cateter de mapeamento circular flexível (Inquiry Optima, St. Jude Medical). 797 AEGs bipolares foram coletados de 15 regiões atriais pré-determinadas antes e após o IVP para cada paciente (455 antes e 342 após IVP; frequência de amostragem de 1,2 kHz; filtrados entre 30 - 300 Hz) [5].

Mapas de retorno: O mapa de estado foi reconstruído para cada AEG utilizando a reconstrução de Takens [7], que permite inferir sobre possíveis estruturas determinísticas da observação unidimensional por meio de construção de eixos auxiliares. Esses eixos foram estimados por meio de amostras atrasadas da própria observação unidimensional $\mathbf{x}(k)$, tal que:

$$\mathbf{x}(k) = [x(k), x(k - \tau), \dots, x(k - (d_e - 1)\tau)] \quad (1)$$

sendo d_e a dimensão de imersão (número de coordenadas utilizadas para a representação de $\mathbf{x}(k)$ e τ o atraso entre as amostras (Figura 1).

A coordenada $R_{i,j}$ da matriz de recorrência é definida a partir da comparação da distância entre os respectivos estados \mathbf{x}_i e \mathbf{x}_j com um limiar arbitrário ϵ após reconstrução, o que pode ser descrito por:

$$R_{i,j}(\epsilon) = \Theta\{\epsilon - \|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j\|\} \quad (2)$$

em que $\Theta\{\cdot\}$ é a função de Heaviside.

O padrão binário observado no RP está intrinsecamente relacionado com a dinâmica generativa

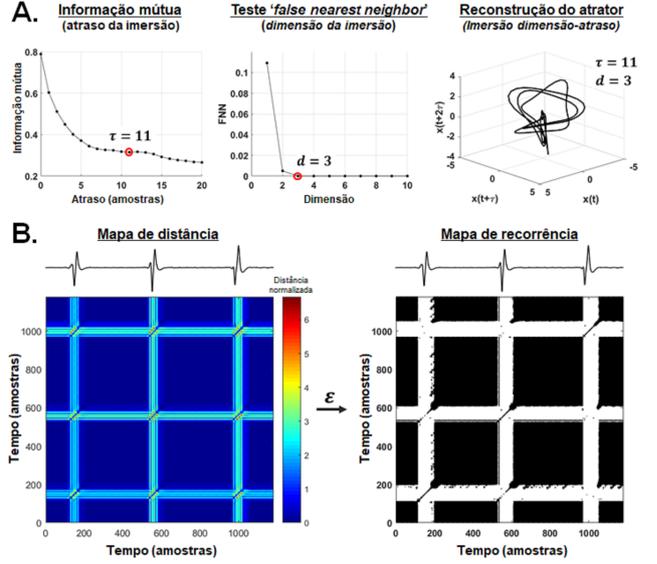


Figura 1 – A. Reconstrução do mapa de estado de um AEG com base no teorema de Takens, atraso de tempo e dimensão de imersão; B. Gráfico da distância construído a partir do do mapa de estado (esquerda), e o RP depois de aplicar o limite adaptativo ϵ (direita). O AEG pode ser visto acima do mapa de distância e do RP

da observação, sendo as estruturas horizontais associadas a propriedades de laminaridade ou turbulência do sinal, enquanto as estruturas diagonais em RP refletem a coevolução de estados e indicam uma possível dinâmica determinística, i.e., passível de descrição sem exigência de funções densidade de probabilidade. A RQA associa-se com medidas estatísticas representativas da matriz $R_{i,j}$, tal como detalhadamente descrito por Marwan e colaboradores [7]. No presente trabalho foram utilizados:

- A taxa de recorrência (*recurrence rate*, RR) que representa a densidade de pontos em um RP:

$$RR = \frac{1}{N^2} \sum_{i,j=1}^N R_{i,j} \quad (3)$$

- A razão de pontos de recorrência que formam estruturas diagonais (de comprimento $l \geq l_{min}$) é conhecido como determinismo (DET):

$$DET = \frac{\sum_{l=l_{min}}^N lP(l)}{\sum_{l=1}^N lP(l)} \quad (4)$$

- A razão de pontos de recorrência que formam estruturas verticais (de comprimento $v \geq v_{min}$) é conhecido como laminaridade

(LAM):

$$LAM = \frac{\sum_{v=v_{\min}}^N vP(v)}{\sum_{v=1}^N vP(v)} \quad (5)$$

- A entropia de Shannon das linhas diagonais em um RP (ENTR) reflete a complexidade do RP em relação às linhas diagonais:

$$ENTR = \sum_{l=l_{\min}}^N P(l) \ln P(l) \quad (6)$$

O atraso entre as amostras foi definido como o primeiro mínimo da informação mútua do AEG (Figura 1A, esquerda), e a dimensão de imersão foi estimada considerando a técnica de falsos vizinhos (Figura 1A, centro), permitindo reconstruir o mapa de estado (Figura 1A, direita). A distância entre todos os pontos do mapa de estado foi calculada (Figura 1B, esquerda), e considerou-se que o sistema recorreu para um *threshold* adaptativo $\varepsilon \leq 10\%[\max(Distance)]$ (Figura 1B, direita).

Duração do AEG para classificação: Os quatro atributos de recorrência foram calculados para dezessete durações de AEGs (em segundos: 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 7; 8).

Testes estatísticos: Todas as durações de AEGs foram comparadas com AEGs de 8 s - considerados no presente trabalho como referência - com ANOVA de Friedman e testes de comparações múltiplas de Dunn. A correlação de Spearman (ρ) foi calculada entre todas as durações de AEGs versus AEGs com 8 s. Os resultados são mostrados como mediana \pm quartil. Significância estatística foi considerada em $P \leq 0,05$.

Resultados

As figuras 2A a 2D mostram o efeito das durações dos AEGs no cálculo dos atributos de recorrência (DET, RR, LAM e ENTR, respectivamente). Nota-se que os atributos aumentam com o aumento da duração dos AEGs. Não houve diferença estatística no DET, LAM e ENTR calculados com 6 s, 7 s quando comparados à 8 s, enquanto que a RR não mostrou diferença significativa entre 7 s e 8 s.

A figura 2E ilustra a correlação entre os atributos de recorrência calculados com 8 s *versus* todas as outras durações. Apesar de existir diferenças significativas com durações inferiores à 6 s (conforme mostrado acima), notou-se uma alta correlação entre AEGs com 4,5 s (ou mais) e 8 s ($\rho \geq 80\%$).

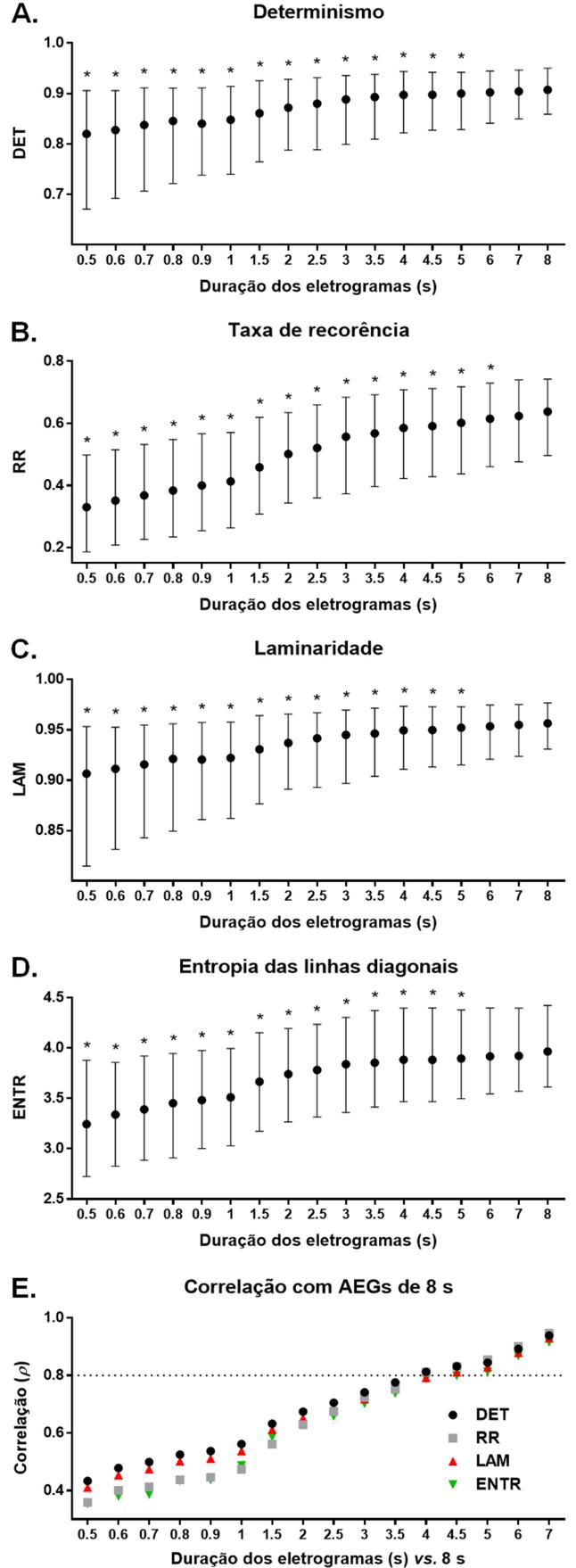


Figura 2 – **A.** DET; **B.** RR; **C.** LAM; **D.** ENTR calculados para as dezessete durações de AEGs. **E.** Correlação (ρ) de cada atributo de recorrência *vs* 8 s. * $P \leq 0,05$

Discussão e Conclusão

A duração de AEGs em estudos eletrofisiológicos para o tratamento ablativo de persAF é controversa e de grande importância clínica. Como exemplo, se quinhentos AEGs com 8 s de duração são coletados em um procedimento, tem-se aproximadamente 1 h de coleta, o que incide em potenciais riscos ao paciente e altos custos dos procedimentos ablativos. Adicionalmente, trabalhos recentes mostraram que atividades vinculadas com a perpetuação da arritmia possuem comportamento espaço-temporal instável, o que afeta a identificação de alvos para ablação [3, 6]. Buscasse em tais estudos, portanto, a menor duração de AEG possível para identificar as características do tecido atrial em análise e definir alvos para ablação. A RQA é uma importante ferramenta para a caracterização de soluções provenientes de sistemas dinâmicos [8], e a convergência dos atributos (DET, RR, LAM e ENTR) fornece um indicativo de um mecanismo estável subjacente aos AEGs coletados.

No presente trabalho, os atributos de RQA capturaram tal dinâmica em AEGs com 4,5 s, ou seja, com duração 40% menor que o recomendado (7,5 s) [6], algo que motiva investigações futuras.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Prof. Dr. Eduardo T. Costa, Prof. Dr. Takashi Yoneyama e Dra. Fernanda Q. Rossi. O trabalho teve apoio financeiro da CAPES, CNPq (n. 305616/2016-1 e 449467/2014-7) e FAPESP (n. 2017/00319-8).

Referências

- [1] S. S. Chugh, R. Havmoeller, K. Narayanan, D. Singh, M. Rienstra, E. J. Benjamin, R. F. Gillum, Y. H. Kim, J. McAnulty, J. H., Z. J. Zheng, M. H. Forouzanfar, M. Naghavi, G. A. Mensah, M. Ezzati, and C. J. Murray, “Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study,” *Circulation*, vol. 129, no. 8, pp. 837–47, 2014.
- [2] M. Haissaguerre, P. Jais, D. C. Shah, A. Takahashi, M. Hocini, G. Quiniou, S. Garrigue, A. Le Mouroux, P. Le Metayer, and J. Clementy, “Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins,” *N Engl J Med*, vol. 339, no. 10, pp. 659–66, 1998.
- [3] J. Salinet, F. S. Schlindwein, P. Stafford, T. P. Almeida, X. Li, F. J. Vanheusden, M. S. Guillem, and G. A. Ng, “Propagation of meandering rotors surrounded by areas of high dominant frequency in persistent atrial fibrillation,” *Heart Rhythm*, vol. 14, no. 9, pp. 1269–1278, 2017.
- [4] K. Nademane, J. McKenzie, E. Kosar, M. Schwab, B. Sunsaneewitayakul, T. Vasavakul, C. Khunnawat, and T. Ngar-mukos, “A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: Mapping of the electrophysiologic substrate,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 43, no. 11, pp. 2044–2053, 2004.
- [5] T. P. Almeida, G. S. Chu, J. L. Salinet, F. J. Vanheusden, X. Li, J. H. Tuan, P. J. Stafford, G. A. Ng, and F. S. Schlindwein, “Minimizing discordances in automated classification of fractionated electrograms in human persistent atrial fibrillation,” *Med Biol Eng Comput*, vol. 54, no. 11, pp. 1695–1706, 2016.
- [6] T. P. Almeida, G. S. Chu, M. J. Bell, X. Li, J. L. Salinet, N. Dastagir, J. H. Tuan, P. J. Stafford, G. André Ng, and F. S. Schlindwein, “The temporal behavior and consistency of bipolar atrial electrograms in human persistent atrial fibrillation,” *Med Biol Eng Comput*, Jul 2017.
- [7] N. Marwan, M. Carmen Romano, M. Thiel, and J. Kurths, “Recurrence plots for the analysis of complex systems,” *Physics Reports*, vol. 438, no. 5, pp. 237–329, 2007.
- [8] C. L. Webber and J. P. Zbilut, “Dynamical assessment of physiological systems and states using recurrence plot strategies,” *Journal of Applied Physiology*, vol. 76, no. 2, pp. 965–973, 1994.
- [9] L. F. S. Uribe, F. I. Fazanaro, G. Castellano, R. Suyama, R. Attux, E. Cardozo, and D. C. Soriano, *A Recurrence-Based Approach for Feature Extraction in Brain-Computer Interface Systems*, pp. 95–107. Cham: Springer International Publishing, 2014.
- [10] D. C. Soriano, R. Suyama, and R. Attux, “Blind extraction of chaotic sources from mixtures with stochastic signals based on recurrence quantification analysis,” *Digital Signal Processing*, vol. 21, no. 3, pp. 417 – 426, 2011.