

Izabela Miechowicz, Anna Sowińska, Artur Baszko

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
e-mails: iza@ump.edu.pl; ania@ump.edu.pl; abaszko@ump.edu.pl

WIELOWYMIAROWE METODY KLASYFIKACYJNE W BADANIACH TRANSMURALNOŚCI W ABLACJI BIPOLARNEJ

MULTIVARIATE CLASSIFICATION METHODS IN THE STUDIES OF TRANSMURALITY IN BIPOLAR ABLATION

DOI: 10.15611/pn.2018.508.14

JEL Classification: C10

Streszczenie: Zabieg ablacji stosuje się do leczenia zaburzeń rytmu serca. Określono parametry gwarantujące jego skuteczność i bezpieczeństwo. Zastosowano trzy metody klasyfikacyjne: regresję logistyczną, analizę skupień i analizę korespondencji, aby wyznaczyć wartości graniczne analizowanych cech (czasu trwania zabiegu, wielkości końcówki elektrody uziemiającej, obciążenia końcówki elektrody) lub cech anatomicznych blizny (średnicy wyjścia, średnicy wejścia, głębokości wejścia, całkowitej głębokości blizny, zmiany impedancji) o kluczowym znaczeniu w tworzeniu blizny transmuralnej w ablacji bipolarnej, kiedy to przepuszcza się prąd między elektrodami położonymi blisko siebie. Badanie przeprowadzono na 72 sercach świńskich. Dowiedziono, że największe prawdopodobieństwo transmuralności powstaje podczas zabiegu trwającego 90 s z użyciem 8 mm elektrody o nacisku 20 g. Analizy skupień pokazują, że transmuralność można z podobną skutecznością przewidzieć na podstawie parametrów anatomicznych blizny.

Słowa kluczowe: ablacja, regresja logistyczna, analiza skupień, analiza korespondencji.

Summary: Ablation in cardiology is used to treat arrhythmias. Optimal parameters have been determined to make it effective and safe. Three classification methods were applied: logistic regression, cluster analysis and correspondence analysis, to determine such limit values of the analyzed features (RF power, application duration, contact force, ablation electrode tip size) or such anatomical parameters of the scar (delta impedance, scar entry diameter, entry depth of scar, total depth of scar) which are crucial for the formation of transmural scar in bipolar ablation, during which the current was passed between relatively close electrodes. The study was performed on 72 porcines interventricular septal. The analysis showed that the highest probability of transmurality was obtained during a 90-second application while using an 8mm electrode with 20g tip-load. The results obtained by clustering analysis show that transmurality can be achieved with similar efficacy predicted by anatomical scars.

Keywords: bipolar ablation, logistic regression, cluster analysis, correspondence analysis.

1. Wstęp

Zabieg ablacji, stosowany m.in. w leczeniu nowotworów, oznacza koagulację tkanki. W kardiologii stosuje się ją do leczenia zaburzeń rytmu serca, których przyczyny mogą być dwojakiego rodzaju: ogniskowe (wytwarzane są bardzo szybkie pobudzenia rozchodzące się na pozostałą część mięśnia sercowego) oraz *re-entry*, tzw. fala krążąca, czyli częstoskurcze o charakterze nawrotnym. Za pomocą badania elektrofizjologicznego ustala się charakter arytmii oraz określa miejsce odpowiedzialne za jej powstanie i podtrzymywanie – mapowanie, a następnie przepuszcza się prąd o częstotliwości radiowej najczęściej pomiędzy końcówką elektrody ablacyjnej a płytką dyspersyjną pod pacjentem, tzw. ablacja unipolarna. Niestety w przypadku częstoskurczu o charakterze nawrotnym, głęboko umiejscowionym w mięśniu sercowym, zabieg ablacji unipolarnej często nie przynosi zadowalających rezultatów. Jest to spowodowane grubością mięśnia, która utrudnia uzyskanie transmuralności nawet gdy prąd podawany jest naprzemiennie z obu stron przegrody mięśnia sercowego [Havranek i in. 2015; Anfinsen i in. 1998; Nagashima i in. 2011; Yamada i in. 2015].

Rozwój metod pozwalających na trójwymiarową wizualizację blizn wpłynął na podniesienie wiedzy dotyczącej mechanizmów częstoskurczu komorowego [Andreu i in. 2011], co z kolei pociągnęło za sobą ewolucję technik przeprowadzania zabiegów ablacji. Wiąże się to niewątpliwie z podniesieniem skuteczności tego typu zabiegów [Silberbauer i in. 2014; Bella i in. 2011; Berruezo i in. 2015].

Zastosowanie ablacji bipolarnej, polegającej na zastąpieniu płytki dyspersyjnej drugą elektrodą i przepuszczeniu prądu RF między dwiema elektrodami zlokalizowanymi w przeciwległych miejscach mięśnia, zwiększa gęstość prądu. Dzięki temu można uzyskać wyższy odsetek przepuszczalności [Chang i in. 1993; Anfinsen i in. 1998]. Dodatkowo uzyskuje się zmiany, które są węższe i głębsze.

Wśród czynników wymienianych jako mające istotne znaczenie w osiągnięciu blizny transmuralnej wymienia się m.in. materiał, z którego zbudowana jest elektroda (złoto, platyna), moc przepuszczanego prądu, czas aplikacji, wielkość elektrody ablacyjnej czy stopień nawodnienia tejże elektrody. Na podstawie różnych badań określono optymalne parametry mocy prądu, temperatury i wielkości elektrody, siły nacisku oraz czasu aplikacji, dzięki którym zabieg jest skuteczny i bezpieczny.

Oczywiste jest, że największe szanse na powodzenie operacji uzyskuje się w przypadku zastosowania maksymalnych wartości analizowanych czynników. Jednakże w wielu sytuacjach, z powodu wskazań medycznych, nie jest to możliwe. Dlatego celem badania było wyznaczenie innych układów czynników, dających również bardzo duże szanse na powodzenie zabiegu. Dodatkowo przedmiotem analizy było ustalenie, czy istnieją cechy anatomiczne blizny, które mają kluczowe znaczenie w tworzeniu blizny transmuralnej, czyli obejmującej całą grubość tkanki, podczas której prąd był przepuszczany pomiędzy dość blisko siebie położonymi elektrodami. Eksperyment był przeprowadzony *in vitro* na 72 świńskich próbkach przegrody międzykomorowej.

2. Metodyka badań

Przegroda międzykomorowa, którą uzyskano ze świeżych serc świni, została pocięta na płyty o grubości od 13 mm do 21 mm. Zostały one następnie umieszczone w roztworze soli o temperaturze 37°C. Do ablacji użyto elektrody Thermocool EzSteer 3,5 mm (Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA), umieszczonej prostopadle do powierzchni mięśnia sercowego.

W celu znalezienia układów czynników mających wpływ na powstanie blizny obejmującej całą grubość tkanki (tzw. blizny transmuralnej) zastosowano 2 modele klasyfikacyjne – analizę korespondencji (metoda *data mining*) oraz regresję logistyczną (metoda statystyczna). Zmienne niezależne, na których oparto budowane modele, były zmiennymi skategoryzowanymi. Proces kategoryzacji został przeprowadzony przez klinicystów, którzy, na podstawie wcześniejszych badań, ustalili optymalne, gwarantujące skuteczność i zachowanie bezpieczeństwa, wartości mocy prądu (30W lub 40W), wielkości elektrody (4 mm lub 8 mm), siły nacisku (10 g lub 20 g) oraz czasu aplikacji (30 s, 60 s lub 90 s). Zmienna zależna była zmienną dychotomiczną, przyjmującą wartości: zero – brak transmuralności, 1 – blizna transmuralna.

Dodatkowo, aby ocenić, czy istnieją cechy anatomiczne blizny mające znaczny wpływ na tworzenie blizny obejmującej całą grubość tkanki, zastosowano analizę skupień. Badanie oparto na zmiennych ciągłych: średnicy wyjścia, średnicy wejścia, głębokości wejścia, całkowitej głębokości blizny oraz zmianie impedancji.

2.1. Analiza korespondencji

Przeprowadzone analizy jednowymiarowe potwierdziły, że na powodzenie zabiegu mają wpływ: czas trwania zabiegu (test χ^2 , $p = 0,0002$), wielkość elektrody uzemiającej (test χ^2 , $p = 0,0008$) oraz wielkość obciążenia końcówki elektrody (test χ^2 , $p = 0,0168$). Stwierdzono brak związku pomiędzy osiągnięciem transmuralności a mocą wyjściową prądu (test χ^2 , $p < 1$). Ponieważ na podstawie tych informacji nie można określić struktury powiązań pomiędzy analizowanymi zmiennymi, więc zastosowano analizę korespondencji. Analiza korespondencji [Greenacre 2007] to opisowa metoda, dzięki której uzyskuje się informacje o strukturze powiązań między wierszami i kolumnami w tabeli wielodzielczej, którą uzyskuje się w momencie przeprowadzenia testu służącego badaniu niezależności cech. Analiza korespondencji była przeprowadzona na 72 świńskich próbkach przegrody międzykomorowej.

2.2. Regresja logistyczna

Regresja logistyczna jest modelem matematycznym, dzięki któremu którego można wyrazić wpływ jednej lub kilku zmiennych niezależnych $x_1, x_2, x_3, \dots, x_n$ na zmienną zależną y .

Analiza metodą regresji logistycznej została przeprowadzona na 72 świńskich próbkach przegrody międzykomorowej. Zmienne niezależne, skategoryzowane, na których oparto budowany model, to: czas trwania zabiegu (30 s, 60 s, 90 s), wielkość elektrody uziemiającej (4 mm, 8 mm) oraz obciążenie końcówki elektrody (10 g, 20 g). Zmienna zależna, dychotomiczna, przyjmowała wartości: zero – brak transmuralności, 1 – jest transmuralność.

Metoda ta może być stosowana, gdy liczba zmiennych niezależnych jest ponad 10-krotnie mniejsza niż liczba analizowanych przypadków. Dodatkowo zakłada się, że zmienne te powinny być co najwyżej słabo ze sobą skorelowane. W badaniu wykazano brak zależności między zmiennymi niezależnymi (test χ^2 , $p < 1$ w każdym przypadku).

Modele regresji logistycznej znajdują zastosowanie w wielu dziedzinach, ponieważ pozwalają powiązać zmienne modelu z ilorazem szans, który, jako łatwy w interpretacji, jest chętnie analizowany przez badaczy. Iloraz szans dla modelu obliczany jest ze wzoru:

$$OR_{\text{modelu}} = \frac{\text{liczba poprawnie zaklasyfikowanych 1} \times \text{liczba poprawnie zaklasyfikowanych 0}}{\text{liczba błędnie zaklasyfikowanych 1} \times \text{liczba błędnie zaklasyfikowanych 0}}$$

Do estymacji współczynników regresji logistycznej zastosowano metodę najwyższej wiarygodności. Jako oceny szacowanych parametrów przyjęto te wartości, których wiarygodność jest największa, dzięki czemu uzyskuje się największe prawdopodobieństwo otrzymania zaobserwowanych wartości zmiennej zależnej. W celu zbadania, czy dana zmienna niezależna ma istotny wpływ na zmienną zależną, posłużono się wartością statystyki Walda.

2.3. Analiza skupień

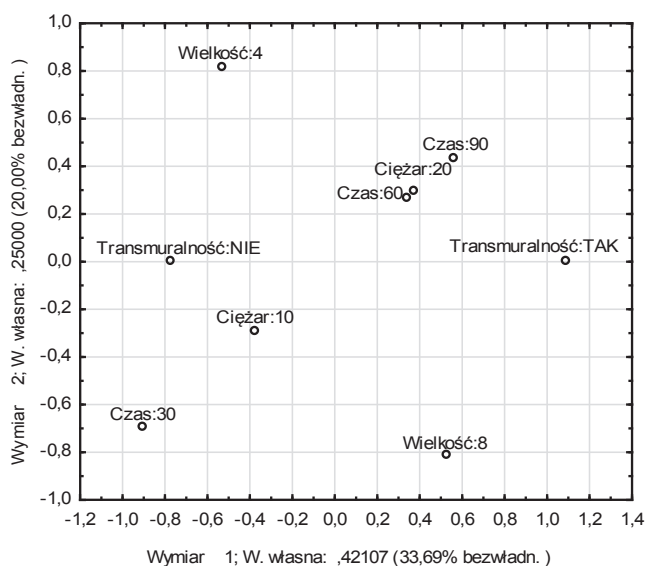
W drugim etapie badania poszukiwano, przy zastosowaniu analizy skupień, odpowiedzi na pytanie, czy istnieją cechy anatomiczne bliźny, na których podstawie będzie można określić, czy w wyniku przeprowadzonego zabiegu uzyska się bliźną transmuralną. Analiza ta jest zbiorem metod polegających na podziale danych w celu identyfikacji jednorodnych obiektów należących do danej populacji, które zarazem nie są podobne do obiektów z pozostałych grup [Gatnar, Walesiak 2004]. Metoda może być stosowana do wykrywania struktur istniejących w danych bez wyjaśnienia, dlaczego one występują.

W przeprowadzonym badaniu zastosowano algorytm grupowania metodą k -średnich, należący do grupy algorytmów niehierarchicznych. Zadeklarowano zbudowanie dwóch skupień w możliwie największym stopniu różniących się od siebie. Algorytm polega na zbudowaniu dwóch skupień, do których początkowo przynależność obiektów była całkowicie losowa. Następnie obiekty są przenoszone między tymi skupieniami, tak by minimalizować zmienność wewnątrz skupień przy jednoczesnej maksymalizacji zmienności między skupieniami. Przeprowadzono ją na

podstawie zmiennych ciągłych (zmiany impedancji, średnicy wejścia, głębokości wejścia i głębokości całkowitej) istotnie różnicujących blizny transmuralne i nie-transmuralne. Analiza została przeprowadzona na 64 świńskich próbkach przegrody międzykomorowej, gdyż w ośmiu przypadkach nie określono zmiany impedancji.

3. Uzyskane rezultaty

Przeprowadzenie analizy danych z zastosowaniem wielowymiarowej analizy korelacji, zbudowanej na bazie ciężaru i wielkości elektrody oraz czasu trwania zabiegu, pokazało, że istnieje związek pomiędzy tymi zmiennymi a uzyskaniem blizny transmuralnej. Uzyskane rezultaty zostały przedstawione na rys. 1.



Rys. 1. Relacja między transmuracją a klasami zmiennych: wielkość elektrody, ciężar oraz czas zabiegu

Źródło: opracowanie własne.

Można zauważyć, że powodzenie zabiegu (transmuracja: TAK) wiąże się z czasem zabiegu (60 s lub 90 s) oraz ciężarem obciążenia wynoszącym 20 g, natomiast mniejszy wpływ na jego skuteczność ma wielkość elektrody.

Zbudowany model regresji logistycznej potwierdził, iż zarówno wielkość i obciążenie elektrody, jak i czas zabiegu mają istotny wpływ na uzyskanie transmuralności w ablacji bipolarnej. Istotność analizowanych parametrów była badana przy użyciu testu χ^2 Walda (tab. 1). Dla wszystkich analizowanych cech otrzymano wartości prawdopodobieństwa mniejsze od przyjętego poziomu istotności ($\alpha = 0,05$), co świadczy o istotnym wpływie rozważanych zmiennych na analizowane zjawisko.

Jednostkowy iloraz szans dla wielkości elektrody wynosi 16,4. Zatem zwiększenie wielkości elektrody do 8 mm zwiększy szansę na uzyskanie blizny transmuralnej 16,4 razy w porównaniu do 4 mm elektrody. Analogicznie, wraz ze zwiększeniem obciążenia elektrody z 10 g do 20 g, prawie ośmiokrotnie rośnie prawdopodobieństwo uzyskania zjawiska transmuralności. Wydłużenie czasu zabiegu o 30 s zwiększa 7-krotnie szansę na uzyskanie blizny obejmującej całą grubość tkanki (tab. 1).

Tabela 1. Model regresji logistycznej

Zmienne	Istotność parametrów (<i>p</i>)	Iloraz szans dla parametrów	95% przedział ufności	<i>P</i> modelu
Wielkość elektrody [mm]	0,0008	16,38	(3,33; 80,39)	<0,0001
Ciężar [g]	0,0064	7,91	(1,82; 34,30)	
Czas [s]	0,0004	7,00	(2,48; 19,77)	

Źródło: opracowanie własne.

Zbudowany model dobrze klasyfikuje przypadki, w których zaobserwowano transmuralność, i te, dla których nie udało się jej osiągnąć. Poprawność klasyfikacyjna modelu wynosi 80,56% przypadków. Model cechuje się wysoką swoistością, ma również zadowalającą czułość. Szczegółową klasyfikację przypadków przedstawia tab. 2.

Tabela 2. Rozkład klasyfikacji przeprowadzonej przez model regresji logistycznej

Tabela klasyfikacji	Przewidywane		Klasyfikacja
	0	1	
Obserwowane			% poprawnych: 80,56
0	38	4	swoistość: 90,48%
1	10	20	czułość: 66,67%

Źródło: opracowanie własne.

Iloraz szans dla modelu wynosi 19, czyli 19 razy więcej przypadków zostało zaklasyfikowanych poprawnie niż błędnie, co jest przesłanką ku temu, że klasyfikacja przy użyciu tego modelu ma sens.

Na podstawie zbudowanego modelu regresji logistycznej, dla konkretnego układu parametrów, obliczono prawdopodobieństwo uzyskania blizny transmuralnej. Wyniki potwierdziły fakt, iż największą szansę na uzyskanie tego typu blizny uzyskuje się, gdy zabieg jest przeprowadzany w czasie 90 s, przy użyciu elektrody o wielkości 8 mm, obciążonej dodatkowo ciężarkiem o wadze 20 g. Porównywalne wyniki można otrzymać, gdy zabieg zostanie skrócony do 60 s, przy niezmiennych pozostałych parametrach lub gdy 8 mm elektroda zostanie obciążona 10-gramowym

ciężarkiem, a zabieg będzie trwał 90 s. Szczegółowe rozkłady prawdopodobieństwa związane z wybranymi układami parametrów zostały przedstawione w tab. 3.

Tabela 3. Prawdopodobieństwo uzyskania transmuralności na podstawie modelu regresji logistycznej w zależności od układu wartości przykładowych analizowanych parametrów

Wielkość elektrody [mm]	Ciężar [g]	Czas [s]	<i>p</i>
8	20	90	0,9767
8	20	60	0,8572
8	10	90	0,8415
4	20	90	0,7195
4	10	30	0,0066

Źródło: opracowanie własne.

Uogólniona analiza skupień z wykorzystaniem algorytmu *k*-średnich była próbą odpowiedzi na pytanie, czy na podstawie parametrów metrycznych blizny można będzie przewidzieć otrzymanie, w wyniku zabiegu, blizny obejmującej całą grubość tkanki. W wyniku przeprowadzonych analiz jednowymiarowych stwierdzono, że parametry istotnie różniące obie grupy to: zmiana impedancji, średnica wejścia, głębokość wejścia i głębokość całkowita. Porównania parametrów zostały przedstawione w tab. 4.

Tabela 4. Porównanie analizowanych parametrów pomiędzy bliznami transmuralnymi i nietransmuralnymi (test U Manna-Whitneya)

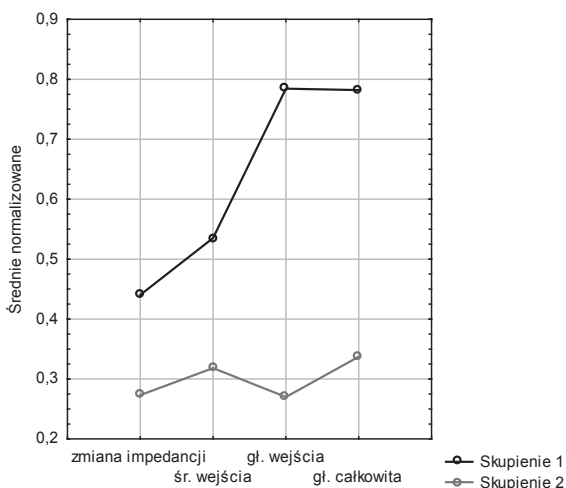
Zmienna	Transmuralność NIE	Transmuralność TAK	<i>p</i>
Zmiana impedancji	41	23	0,036*
Średnica wejścia	42	30	<0,001*
Średnica wyjścia	42	30	0,221
Głębokość wejścia	42	30	<0,001*
Głębokość całkowita	42	30	<0,001*

* – wynik istotny statystycznie dla $\alpha = 0,05$.

Źródło: opracowanie własne.

W wyniku przeprowadzanych analiz otrzymano dwa niezależne skupienia, przedstawione na rys. 2.

Skupienie 1, związane z blizną transmuralną, składało się z 30 przypadków (47%), a w skład skupienia 2 wchodziły 34 obiekty (53%). Zróznicowanie pomiędzy skupieniami przedstawia tab. 5.



Rys. 2. Wykres ilustrujący skupienia uzyskane w wyniku analizy skupień, blizny transmuralne tworzą skupienie 1

Źródło: opracowanie własne.

Tabela 5. Średnie skupień uzyskanych metodą k -średnich

Skupienie	Zmiana impedancji [Ohm]	Średnica wejścia [mm]	Głębokość wejścia [mm]	Głębokość całkowita [mm]
1-transmuralność	32,5	9,1	13,3	14,2
2-brak transmuralności	21,3	5,4	4,6	8,4

Źródło: opracowanie własne.

Zbudowany na powyższych predyktorach model dobrze odzwierciedla rzeczywistość. Globalny współczynnik klasyfikacji wynosi prawie 90%. Czulość modelu to 100%, a swoistość 83%.

4. Podsumowanie

Struktura powiązań, ukazana przy użyciu metody wielowymiarowej analizy korelacji, została potwierdzona poprzez zastosowanie klasycznej analizy danych metodą regresji logistycznej. Przeprowadzone badanie potwierdziło wcześniejsze doniesienia, mówiące, że na prawdopodobieństwo uzyskania blizny obejmującej całą grubość tkanki podczas zabiegu ablacji bipolarnej mają wpływ wielkość elektrody, ciężar elektrody oraz czas trwania zabiegu. Największe szanse na jego powodzenie występują przy maksymalnych wartościach analizowanych zmiennych, a najmniejsze, gdy będzie on przeprowadzany w czasie 30 s, przy użyciu 4 mm elektrody z dodatkowym 10 g obciążeniem. W wielu przypadkach zastosowanie

maksymalnych parametrów analizowanych zmiennych może być problematyczne. Przeprowadzone analizy dowodzą, że istnieją inne układy czynników, dające również bardzo duże szanse na powodzenie zabiegu, co niewątpliwie może być przedmiotem dalszych badań prowadzonych przez klinicystów. Dodatkowo pokazano, że transmuralność może być z podobną skutecznością przewidywana na podstawie cech anatomicznych blizny.

Literatura

- Andreu D., Berruezo A., Ortiz-Pérez J.T., Silva E., Mont L., Borràs R. et al., 2011, *Integration of 3D Electroanatomic Maps and Magnetic Resonance Scar Characterization into the Navigation System to Guide Ventricular Tachycardia Ablation*, *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, vol. 4(5), s. 674-83.
- Anfinsen O.G., Kongsgaard E., Foerster A., Aass H., Amlie J.P., 1998, *Radiofrequency current ablation of porcine right atrium: Increased lesion size with bipolar two catheter technique compared to unipolar application in vitro and in vivo*, *Pacing and Clinical Electrophysiology PACE*, vol. 21, s. 69-78.
- Bella P.D., Brugada J., Zeppenfeld K., Merino J., Neuzil P., Maury P. et al., 2011, *Epicardial Ablation for Ventricular Tachycardia. A European Multicenter Study*, *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, vol. 4(5), s. 653-659.
- Berruezo A., Fernández-Armenta J., Andreu D., Penela D., Herczku C., Evertz R. et al., 2015, *Scar Dechanneling New Method for Scar-Related Left Ventricular Tachycardia Substrate Ablation*, *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, vol. 8(2), s. 326-336.
- Chang R.J., Stevenson W.G., Saxon L.A., Parker J., 1993, *Increasing catheter ablation lesion size by simultaneous application of radiofrequency current to two adjacent sites*, *American Heart Journal*, vol. 125, s. 1276-1284.
- Gatnar E., Walesiak M., 2004, *Metody statystycznej analizy wielowymiarowej w badaniach marketingowych*, Wydawnictwo Akademii Ekonomicznej, Wrocław.
- Greenacre M., 2007, *Correspondence Analysis in Practise*, Interdisciplinary Statistics, Second Edition, Chapman & Hall/CRC, imprint of the Taylor & Francis Group, LLC, Boca Raton, London-New York.
- Havranek S., Palecek T., Kovarnik T., Vitkova I., Psenicka M., Linhart A. et al., *Arrhythmogenic substrate at the interventricular septum as a target site for radiofrequency catheter ablation of recurrent ventricular tachycardia in left dominant arrhythmogenic cardiomyopathy*, *BMC Cardiovascular Disorders*, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4359501> (10.03. 2015).
- Nagashima K., Watanabe I., Okumura Y., Ohkubo K., Kofune M., Ohya T. et al., 2011, *Lesion formation by ventricular septal ablation with irrigated electrodes: comparison of bipolar and sequential unipolar ablation*, *Circulation Journal – Official Journal of Japanese Circulation Society*, vol. 75(3), s. 565-570.
- Silberbauer J., Oloriz T., Maccabelli G., Tsiachris D., Baratto F., Vergara P. et al., 2014, *Noninducibility and Late Potential Abolition. A Novel Combined Prognostic Procedural End Point for Catheter Ablation of Postinfarction Ventricular Tachycardia.*, *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, vol. 7(3), s. 424-435.
- Yamada T., Maddox W.R., McElderry H.T., Doppalapudi H., Plumb V.J., Kay G.N., 2015, *Radiofrequency Catheter Ablation of Idiopathic Ventricular Arrhythmias Originating from Intramural Foci in the Left Ventricular Outflow Tract Efficacy of Sequential Versus Simultaneous Unipolar Catheter Ablation*, *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, vol. 8(2), s.344-352.