

Caracterización no invasiva de la actividad auricular durante los instantes previos a la terminación de la fibrilación auricular paroxística

Raúl Alcaraz^a, José J. Rieta^b y Fernando Hornero^c

^aGrupo de Innovación en Bioingeniería (GIBI). Universidad de Castilla-La Mancha. Cuenca. España.

^bBiomedical Synergy. Universidad Politécnica de Valencia. Gandía. Valencia. España.

^cServicio de Cirugía Cardíaca. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia. España.

Introducción y objetivos. Mediante procesado de señal se puede analizar la actividad auricular en fibrilación auricular (FA) desde los registros de superficie y obtener una información muy próxima a la de los registros intracavitarios. El objetivo del trabajo es estudiar las modificaciones electrocardiográficas en la FA durante el intervalo previo a su conversión espontánea a ritmo sinusal.

Métodos. De 50 pacientes, se seleccionó un episodio de FA paroxística de más de 2 h. De cada episodio se analizó el último minuto antes de la reversión a ritmo sinusal (grupo S) y el minuto central (grupo N). Se comparó a los dos grupos analizando la respuesta ventricular, la morfología de ondas *f* y el análisis frecuencial y de organización de la actividad auricular aplicando procesado de señal.

Resultados. La variabilidad RR fue un parámetro discriminativo, aunque con poca especificidad (grupo S, 630 ± 200 ms; grupo N, 740 ± 100 ms; $p = 0,034$). El análisis morfológico de ondas *f* no mostró diferencias significativas. El grupo S presentó una frecuencia auricular dominante media significativamente menor (grupo S, $5,01 \pm 0,671$ Hz; grupo N = $6,514 \pm 0,804$ Hz; $p = 4,55 \cdot 10^{-9}$). La medida de organización de la actividad auricular fue significativamente mayor en el grupo S (grupo S, $0,071 \pm 0,012$; grupo N, $0,103 \pm 0,013$; $p = 6,73 \cdot 10^{-12}$).

Conclusiones. El minuto electrocardiográfico previo a la conversión espontánea de la FA muestra un proceso de organización de la actividad auricular difícilmente apreciable mediante análisis morfológico de las ondas *f*, aunque predecible mediante procesado de señal.

Palabras clave: Fibrilación auricular. Electrocardiografía. Cardioversión.

Atrial Activity Non-invasive Characterization in Previous Instants Before Paroxysmal Atrial Fibrillation Termination

Introduction and Objectives. Atrial activity characterization with a high degree of detail can be reached by analyzing invasive recordings. Nevertheless, electrocardiographic signal processing tools can nowadays obtain equivalent information in some cases. The aim of this work is to study the electrocardiographic alterations produced during the last instants prior to spontaneous AF termination.

Methods. Fifty patients in paroxysmal AF with an episode lasting more than two hours were selected. The last minute prior to spontaneous AF termination (group S) and the central minute (group N) from each episode were analyzed. Ventricular response, *f* waves morphology, and atrial activity spectral and organization were studied through the use of signal processing tools.

Results. RR intervals variability was a discriminative parameter (group S 630 ± 200 ms vs. group N 740 ± 100 ms; $P = 0,034$), although a low specificity was obtained (54.2%). Significant differences between both groups were not reported by the *f* waves morphological study. Group S presented a significant low dominant atrial frequency mean value than group N (group S 5.010 ± 0.671 Hz vs. group N 6.514 ± 0.804 Hz, $P = 4.55 \cdot 10^{-9}$). Finally, group N showed a considerable low atrial activity organization degree than group S (group S 0.071 ± 0.012 vs. group N 0.103 ± 0.013 , $P = 6.73 \cdot 10^{-12}$).

Conclusions. The analysis of the electrocardiographic interval prior to spontaneous AF termination has revealed an atrial activity organization process, which cannot be observed by visual inspection of *f* waves morphology, but can be successfully quantified through signal processing.

Key words: Atrial fibrillation. Electrocardiography. Cardioversion.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

Correspondencia: Dr. R. Alcaraz Martínez.
Escuela Universitaria Politécnica de Cuenca.
Campus Universitario. 16071 Cuenca. España.
Correo electrónico: raul.alcaraz@uclm.es

Recibido el 7 de agosto de 2007.

Aceptado para publicación el 6 de noviembre de 2007.

ABREVIATURAS

DEP: densidad espectral de potencia.

DF: frecuencia auricular dominante.

FA: fibrilación auricular.

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en la práctica clínica y puede presentarse de diversas formas: paroxística, persistente y permanente. Es habitual que el paciente tenga intervalos paroxísticos de FA con conversión espontánea a ritmo sinusal antes de alcanzar el grado de permanente¹. Diversos estudios han analizado las alteraciones electrofisiológicas que se producen durante los primeros minutos de la FA, habiéndose descrito un proceso de remodelado electroanatómico^{2,3}. Otros estudios han analizado específicamente los últimos minutos de la arritmia tras aplicar diversas opciones terapéuticas, como la farmacológica, la cardioversión eléctrica o la ablación^{4,5}. La efectividad de estos tratamientos parece estar relacionada con factores como la antigüedad de la arritmia, el tamaño auricular, la edad del paciente, etc., aunque también se han descrito parámetros electrocardiográficos como la amplitud de la onda P⁶, la variación del intervalo RR^{7,8} o la frecuencia dominante de la onda f⁹, capaces de predecir el éxito terapéutico. No obstante, hasta el momento hay poca información sobre los instantes previos a la cardioversión espontánea de la FA a ritmo sinusal no mediada por acciones terapéuticas¹⁰⁻¹².

Mediante el análisis de registros invasivos, como los registros intracavitarios y/o mapeos epicárdicos, se ha conseguido caracterizar con un alto grado de detalle la actividad auricular local^{13,14} y se ha detectado intervalos con actividad auricular organizada durante los momentos finales de la FA¹⁵. Por el contrario, en los registros electrocardiográficos de superficie obtenidos mediante sistemas Holter (los cuales almacenan señal continuamente, por lo que es muy fácil detectar episodios espontáneos de cardioversión a ritmo sinusal) es más difícil analizar la actividad auricular, ya que ésta es de menor amplitud, puede estar distorsionada por la actividad ventricular y tiene las limitaciones inherentes a los registros no invasivos. No obstante, en la actualidad se han desarrollado técnicas computacionales de procesamiento de señal electrocardiográfica capaces de analizar la actividad auricular de la FA desde los registros de superficie con resultados comparables en algunos casos a los ofrecidos por registros intracavitarios^{16,17}.

Así pues, el objetivo de este trabajo es estudiar electrocardiográficamente la FA durante el intervalo previo a su conversión a ritmo sinusal, y de esta forma co-

nocer qué alteraciones electrofisiológicas se producen. Para ello, se analizan parámetros obtenidos de la respuesta ventricular, la morfología de las ondas f y el estudio frecuencial y de organización de la actividad auricular desarrollados con herramientas de procesamiento de señal.

MÉTODOS

Se incluyó en el estudio a 50 pacientes, cuyos datos demográficos y de registro se muestran en la tabla 1, con sintomatología de palpitaciones, sin patología estructural ni otro factor de riesgo cardiovascular conocido y sin tratamiento médico asociado durante el estudio, a quienes se realizó un estudio Holter durante 24 h. De cada paciente elegido, se extrajo el episodio de FA paroxística de mayor duración, que fue de más de 2 h en todos los casos, y se seleccionaron dos segmentos para analizarlos: uno correspondiente al último minuto antes de la reversión espontánea a ritmo sinusal y otro correspondiente al minuto central del episodio. Los segmentos correspondientes al último minuto constituyeron el denominado grupo S y los otros segmentos, el denominado grupo N.

Para este estudio se seleccionó la señal auricular de la derivación V1. Todos los registros se capturaron con una frecuencia de muestreo de 128 Hz y 16 bit de resolución, aunque fueron remuestreados a una frecuencia de 1 kHz para poder realizar la cancelación del complejo QRS-T con mayor precisión¹⁶.

Para facilitar el posterior procesamiento de la señal electrocardiográfica, se eliminó la deriva de la línea de base mediante la aplicación de un filtrado bidireccional paso alto con frecuencia de corte en 0,5 Hz¹⁸, el ruido de alta frecuencia mediante un filtrado bidireccional paso bajo IIR de Chebyshev de orden 8 y frecuencia de corte de 70 Hz¹⁹, y la interferencia de la red eléctrica mediante un filtrado *notch* adaptativo, capaz de eliminarla sin afectar al contenido espectral del ECG²⁰.

Dado que la FA se caracteriza por un ritmo ventricular aleatoriamente irregular, en primer lugar se analizó la variabilidad del intervalo RR, utilizándose el algoritmo de Pan et al²¹ para localizar cada onda R. Posteriormente, para caracterizar la morfología de las ondas f

TABLA 1. Características clínicas de los pacientes

Edad (años)	53 ± 9
Varones/mujeres	31/19
Patología respiratoria (%)	2 (4%)
Duración de los síntomas (meses)	8,6 (2-14)
Antiarrítmicos usados antes del estudio por paciente (meses)	6,1 (1-9)
Fracción de eyección (%)	51 ± 6%
Diámetro aurícula izquierda (cm)	33 ± 7
Duración promedio de los episodios analizados (h)	2,7 ± 0,6

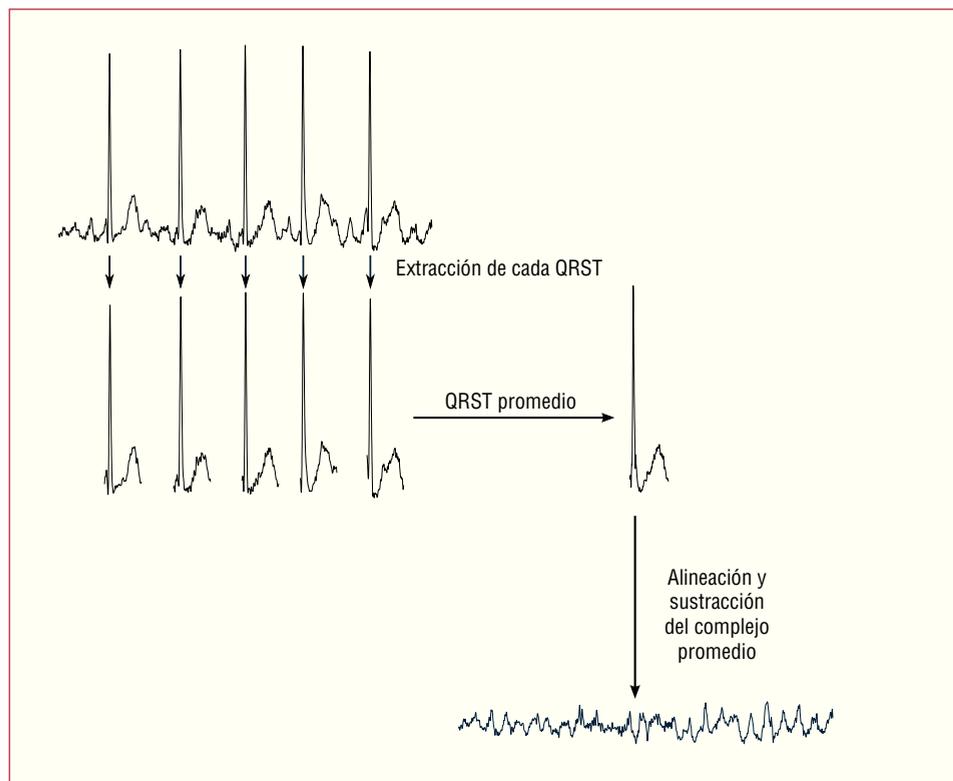


Fig. 1. Algoritmo de cancelación de la actividad ventricular basado en la obtención del complejo QRS y promedio onda T. En este algoritmo, una vez detectadas todas las ondas R, se genera un complejo promedio mediante la alineación de todos ellos respecto a su punto fiducial. Posteriormente, el complejo promedio se alinea con cada onda R del ECG, de forma que al restarlo de cada complejo individual permite obtener un residuo que contiene básicamente la actividad auricular presente en la derivación analizada.

se obtuvo la actividad auricular de los registros electrocardiográficos de superficie. Para ello se empleó un algoritmo de cancelación de la actividad ventricular basado en la obtención del complejo QRS y la onda T promedio²² (fig. 1).

Una vez obtenida la actividad auricular, se obtuvo la amplitud de las ondas *f* mediante el algoritmo de Xi et al²³. En este algoritmo, se obtuvo la amplitud de las ondas *f* de cada tramo no solapado de 10 s como el valor medio de las cuatro ondas de mayor amplitud en ese tramo. Para obtener otra estimación de dicha amplitud, también se calculó la potencia total de la señal auricular. Esta potencia representa la energía que contienen las ondas *f* en el intervalo de tiempo analizado y, en consecuencia, es un indicador robusto de la amplitud de una señal aunque ésta sea muy cambiante. La potencia total se calculó computando la suma cuadrática de los valores de la señal normalizada al intervalo de tiempo bajo estudio²⁴.

Varios estudios han demostrado que se puede considerar la señal auricular como una o varias componentes frecuenciales dentro del rango 3-9 Hz^{17,25}, motivo por el cual se realizó un análisis espectral de la actividad auricular. Así, se obtuvo la densidad espectral de potencia (DEP) de cada tramo no solapado de 10 s mediante el periodograma de Welch, utilizando una ventana Hamming de 2.048 muestras y un solapamiento del 50% entre ventanas consecutivas como parámetros

computacionales²⁶. La frecuencia con mayor amplitud dentro del rango 3-9 Hz se consideró como la frecuencia auricular dominante (DF)¹⁶, ya que se ha demostrado que en FA su inversa se corresponde con la longitud del ciclo auricular²⁵. Se calculó la desviación típica de este parámetro en cada uno de los intervalos de 10 s con la finalidad de ponderar la estabilidad y la organización de la frecuencia. También se obtuvo la frecuencia con la segunda mayor amplitud (primer armónico) en el espectro, así como el valor de la DEP en cada una de estas frecuencias, ya que está directamente relacionado con la amplitud de la onda producida por las reentradas que representan^{10,27}.

Finalmente, se obtuvo una estimación de la organización de la actividad auricular mediante el empleo de índices de regularidad no lineales. El índice seleccionado fue la entropía muestral, herramienta que cuantifica cuán previsibles son las fluctuaciones de los valores de una serie temporal o, lo que es lo mismo, su regularidad, y le asigna un valor positivo que será más pequeño cuanto mayor sea la cantidad de patrones repetitivos que contenga^{28,29}.

Análisis estadístico

Todos los parámetros analizados se evaluaron en tramos de 10 s no solapados con el objetivo de poder analizar su evolución temporal con suficiente precisión.

Los resultados de todos los parámetros se expresan como la media \pm la desviación típica de todos los segmentos pertenecientes al mismo grupo, ya que se comprobó que todos ellos seguían una distribución normal mediante el test de Shapiro-Wilks. Para determinar las diferencias estadísticas entre el grupo S y el grupo N se utilizó el test de la t de Student para muestras independientes, considerándose estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$ calculado bilateralmente.

El valor de cada parámetro que permite obtener la máxima discriminación entre ambos grupos, es decir, el umbral óptimo, se obtuvo mediante el uso de las curvas ROC (*receiver operating characteristic*). Para obtener la curva correspondiente a cada parámetro, se seleccionó automáticamente diversos umbrales dentro del rango de los valores de entrada y se calculó el par sensibilidad-especificidad para cada uno de ellos. Se consideró la sensibilidad como el número de segmentos del grupo N correctamente clasificados y la especificidad, como la proporción de segmentos del grupo S correctamente discriminados. El umbral óptimo elegido fue aquel cuyo par sensibilidad-especificidad presentó la mínima distancia con el punto que tiene el 100% de sensibilidad y especificidad.

RESULTADOS

Los valores medios y su desviaciones típicas obtenidos para cada grupo de cada uno de los parámetros analizados, junto con la significación estadística y la sensibilidad y especificidad del proceso de discriminación, se muestran en la tabla 2.

Análisis de la variabilidad de la respuesta ventricular

La variabilidad media del intervalo RR fue menor para el grupo S, que presentó mayor regularidad en la frecuencia ventricular. Para el grupo S fue de 630 ± 200 ms mientras que para el grupo N fue de 740 ± 100 ms ($p = 0,034$).

Análisis morfológico de la onda f

En el análisis de la señal electrocardiográfica de la onda f, se apreció una mayor amplitud media de las ondas f en los segmentos del grupo S durante todo el minuto analizado, aunque sin diferencia estadística. Así, la amplitud fue de $0,884 \pm 1,012$ mV en el grupo S, mientras que en el grupo N fue de $0,653 \pm 0,356$ mV ($p = 0,278$).

Respecto a la potencia total de la señal auricular, se observó también un mayor valor en el grupo S en todo el minuto analizado, aunque sin diferencia estadística. La potencia de los segmentos del grupo S fue $1,495 \pm 4,481$ mV² y la del grupo N fue 450 ± 456 mV² ($p = 0,239$).

Análisis frecuencial

Del análisis espectral, se observó que el grupo S presentaba una DF media significativamente menor (grupo S, $5,01 \pm 0,671$ Hz; grupo N, $6,514 \pm 0,804$ Hz; $p = 4,55 \cdot 10^{-9}$), lo que correspondería a una longitud de ciclo mayor (grupo S, $199,601 \pm 23,623$ ms; grupo N, $153,518 \pm 16,812$ ms). Como se puede apreciar en la figura 2, hay una estabilidad temporal de la DF media, así como de su desviación típica, durante todo el minuto, con diferencias significativas en cada uno de los tramos de 10 s analizados. La frecuencia con la segunda mayor amplitud (primer armónico) presentó un valor medio en el grupo S de $9,965 \pm 1,338$ Hz, frente al grupo N, con $12,961 \pm 1,557$ Hz ($p = 2,86 \cdot 10^{-9}$).

Respecto a la DEP de pico en dichas frecuencias, se puede observar que los segmentos del grupo S presentan valores mayores que los del grupo N. Así, la potencia de pico en la frecuencia dominante fue $55,147 \pm 92,991$ mV² para el grupo S y $31,336 \pm 36,241$ mV² para el grupo N, mientras que la potencia en el primer armónico fue $15,353 \pm 41,830$ mV² para el grupo S y $3,076 \pm 3,042$ mV² para el grupo N. Sin embargo, las diferencias en ambos casos no fueron significativas, y tanto la sensi-

TABLA 2. Valor medio y desviación típica de cada grupo, significación estadística (p), sensibilidad y especificidad obtenidos del estudio de los parámetros analizados

	Grupo S	Grupo N	p*	Especificidad	Sensibilidad
Variabilidad RR	630 ± 200 ms	740 ± 100 ms	0,034	54,2%	88,5%
Amplitud ondas f	$0,884 \pm 1,012$ mV	$0,653 \pm 0,356$ mV	0,278	61,5%	58,3%
Potencia total	$1,495 \pm 4,481$ mV ²	450 ± 456 mV ²	0,239	57,7%	58,3%
DF	$5,01 \pm 0,671$ Hz	$6,514 \pm 0,804$ Hz	$4,55 \cdot 10^{-9}$	87,5%	84,6%
Primer armónico de la DF	$9,965 \pm 1,338$ Hz	$12,961 \pm 1,557$ Hz	$2,86 \cdot 10^{-9}$	83,2%	88,5%
DEP de la DF	$55,147 \pm 92,991$ mV ²	$31,336 \pm 36,241$ mV ²	0,232	63,6%	54,2%
DEP del primer armónico de la DF	$15,353 \pm 41,83$ mV ²	$3,076 \pm 3,042$ mV ²	0,142	59,2%	58,3%
Entropía muestral	$0,071 \pm 0,012$	$0,103 \pm 0,013$	$6,73 \cdot 10^{-12}$	87,5%	96,1%

DEP: densidad espectral de potencia; DF: frecuencia auricular dominante.
*Prueba de la t de Student.

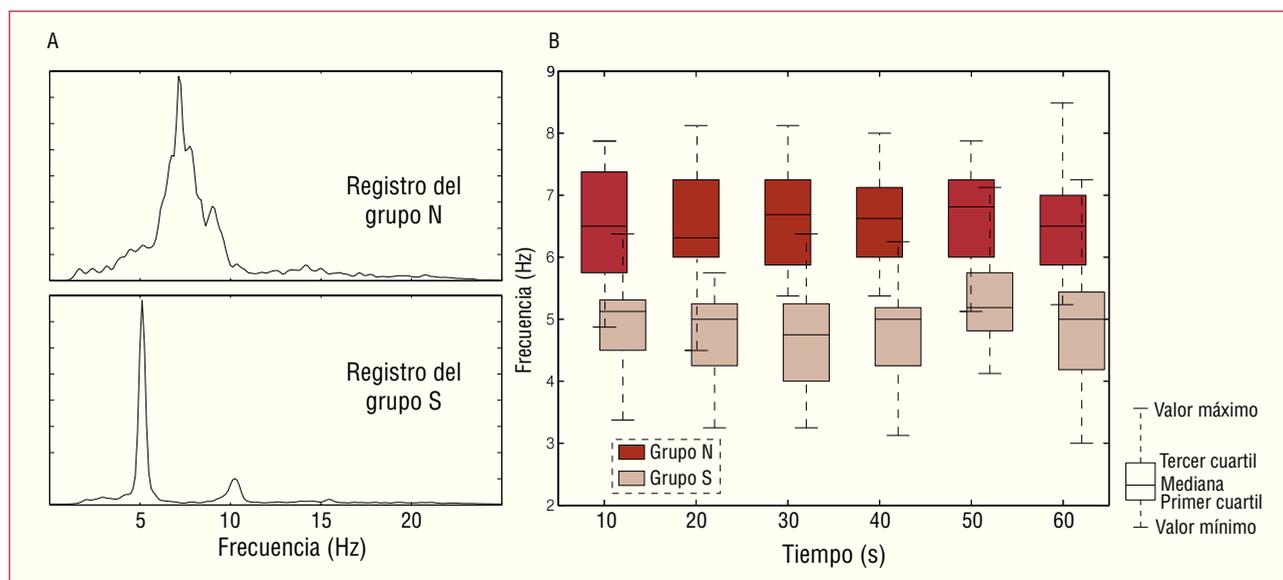


Fig. 2. A: ejemplo de la densidad espectral de potencia (DEP) de un segmento del grupo N y otro del S. B: evolución temporal de la frecuencia auricular dominante (DF) media de cada grupo en el minuto analizado.

bilidad como la especificidad obtenida en ambos casos fueron pequeñas (tabla 2).

Análisis de organización

El análisis de entropía muestral demostró que el grado de organización de la actividad auricular fue mayor en el grupo S con reversión espontánea. La entropía fue $0,071 \pm 0,012$ en el grupo S y $0,103 \pm 0,013$ en el grupo N ($p = 6,73 \cdot 10^{-12}$). La variabilidad temporal de la entropía muestral fue mínima durante el tiempo analizado, y mostró una diferencia significativa entre los grupos S y N en todos y cada uno de los tramos de 10 s analizados antes de la cardioversión espontánea.

DISCUSIÓN

En este estudio se ha analizado desde el registro electrocardiográfico de superficie V1 el comportamiento de la actividad auricular durante el minuto previo a la conversión espontánea de la FA a ritmo sinusal. Para ello, se ha realizado un análisis morfológico de las ondas *f*, centrado concretamente en el estudio de su amplitud y de su potencia total, así como otros análisis basados en el empleo de herramientas de procesamiento de señal: el análisis frecuencial y el análisis de organización. Los diferentes grados de discriminación obtenidos a la hora de predecir la probabilidad de reversión de la FA a ritmo sinusal han arrojado los siguientes resultados: *a*) el análisis morfológico de las ondas electrocardiográficas *f* tiene poca capacidad de discriminación, siendo la regularidad del intervalo RR un parámetro más sensible que la propia amplitud de las ondas *f*; *b*) los análisis específicos con procesamiento de señal electrocardiográfica tienen

mayor capacidad de discriminación para predecir el final de la FA que el análisis morfológico de las ondas *f*; *c*) los análisis en frecuencia y de entropía muestral indican un proceso de organización en la actividad auricular durante los instantes previos a la conversión espontánea del ritmo, y *d*) el proceso de organización es continuo y sostenido durante todo el tiempo de registro estudiado.

En el análisis morfológico del ECG, la variabilidad del intervalo RR fue el único parámetro discriminativo, ya que la amplitud de las ondas *f* y la potencia total de la señal auricular no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos y, por lo tanto, no permitieron discriminar la conversión del ritmo. Esta capacidad predictiva de la respuesta ventricular, que se caracteriza por una baja especificidad, es coherente con los resultados obtenidos en otros estudios previos. Así, Van Den Berg et al⁸ describieron una mayor efectividad de la cardioversión eléctrica en los pacientes que presentan más regularidad en los intervalos RR y Gelzer et al³⁰ encontraron también un aumento de la regularidad del RR antes de la conversión de la FA en un estudio con animales.

Durante la FA, otros estudios han demostrado que los electrogramas auriculares presentan continuos cambios en su morfología, lo cual refleja con precisión el irregular y caótico proceso de despolarización auricular, por lo que es bastante complicado analizar la FA desde registros de superficie. No obstante, en la actualidad diversas técnicas de procesamiento de la señal electrocardiográfica permiten obtener valiosa información de la actividad auricular durante FA desde registros de superficie^{16,17}, y además se ha demostrado en varios estudios que dicha información es similar a la obtenida con registros invasivos^{16,17,31-33}. En este sentido, en ma-

peos endocavitarios de la FA, se ha encontrado intervalos con actividad auricular más organizada y con mayor grado de regularidad electrocardiográfica³⁴, que en algunas ocasiones han sido el prelude de la conversión espontánea a *flutter*³⁵, y en este estudio se ha detectado una actividad auricular más organizada durante el minuto previo a la reversión espontánea de la FA. Además, este incremento de organización al final de los episodios paroxísticos es similar al proceso de organización de la actividad auricular que parece producirse durante la ablación con catéter del tejido auricular, el cual a su vez parece estar relacionado directamente con la supresión de la arritmia⁵. Otros estudios han mostrado la estrecha correlación entre el éxito de la ablación y de la cardioversión eléctrica con el grado de organización de la actividad auricular postoperatoria^{36,37}. Por lo tanto, podría decirse que la entropía muestral, que es un índice de regularidad no lineal, permite obtener una estimación fiable de la organización de la actividad auricular obtenida desde registros de superficie. Este índice no lineal también ha sido empleado en otros campos de la medicina, en aplicaciones tales como la estimación de la organización de la señal electroencefalográfica de pacientes de Alzheimer³⁸ o la evaluación de cambios en la complejidad del ritmo cardiaco para predecir el comienzo de la FA^{39,40}.

Del análisis espectral de la actividad auricular, se ha obtenido que los únicos parámetros que permiten discriminar la conversión de ritmos son la frecuencia dominante media y su armónico, ya que en sus valores de DEP no hay diferencias significativas. En este caso, el descenso de la frecuencia auricular dominante, la cual se corresponde con la inversa de la longitud del ciclo auricular²⁵ que, a su vez, está directamente relacionado con la refractariedad de la aurícula⁴¹, en los últimos instantes previos a la conversión a ritmo sinusal también es coherente con los resultados obtenidos con registros invasivos durante la ablación del tejido auricular para terminar la FA⁵. Además, en otros estudios previos en los que también se han analizado de forma no invasiva las variaciones de esta frecuencia se ha obtenido unos resultados similares¹⁷.

Limitaciones del estudio

En el análisis realizado, únicamente se ha empleado la derivación V1 y se ha desestimado la posible información albergada en otras. Sin embargo, esta derivación parece ser la más apropiada para este tipo de estudios, ya que Husser et al³¹ demostraron en pacientes con FA una significativa correlación entre la frecuencia auricular obtenida mediante análisis tiempo-frecuencia desde la derivación V1 y la registrada endocavitariamente en las aurículas. Otra limitación del estudio radica en la falta de un análisis específico para conocer los mecanismos implicados con los cambios electrocardiográficos previos a la finalización de la

FA, ya que solamente se ha realizado un estudio descriptivo de los cambios electrocardiográficos. A este respecto sería interesante conocer si hay diferencias con la FA persistente, máxime cuando Bollmann et al⁴² han obtenido que la frecuencia auricular dominante en pacientes de FA persistente sin tratamiento antiarrítmico asociado está en torno a 6,9 Hz. Por otro lado, el intervalo de tiempo analizado que se presenta ha sido corto, por lo que no se ha precisado cuándo comienza a producirse el proceso de organización de la actividad auricular en cada paciente, el cual podría ser muy variable, o si existen otros períodos con actividad organizada que no finalicen con la conversión espontánea de la FA, tal como otros autores han apuntado⁴³.

CONCLUSIONES

El minuto electrocardiográfico previo a la conversión espontánea de la FA muestra un proceso de organización y aumento de regularidad de la actividad auricular difícilmente apreciable mediante el análisis morfológico de las ondas *f*, aunque detectable mediante técnicas no invasivas de procesado de señal electrocardiográficas, como el análisis espectral o la entropía muestral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecy SL, et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: A 30-year follow-up study. *Circulation*. 2007;115:3050-6.
2. Xia Y, Hertervig E, Kongstad O, Ljungström E, Platonov P, Pyotr P, et al. Deterioration of interatrial conduction in patients with paroxysmal atrial fibrillation: electroanatomic mapping of the right atrium and coronary sinus. *Heart Rhythm*. 2004;1:548-53.
3. Ravelli F, Masé M, Del Greco M, Faes L, Disertori M. Deterioration of organization in the first minutes of atrial fibrillation: A beat-to-beat analysis of cycle length and wave similarity. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:60-5.
4. Raine D, Langley P, Murray A, Dunuwille A, Bourke JP. Surface atrial frequency analysis in patients with atrial fibrillation: A tool for evaluating the effects of intervention. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15:1021-6.
5. Haïssaguerre M, Sanders P, Hocini M, Hsu LF, Shah DC, Scavée C, et al. Changes in atrial fibrillation cycle length and inducibility during catheter ablation and their relation to outcome. *Circulation*. 2004;109:3007-13.
6. Dilaveris PE, Pantazis A, Zervopoulos G, Kallikazaros J, Stefanadis C, Toutouzas PK. Differences in the morphology and duration between premature P waves and the preceding sinus complexes in patients with a history of paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2003;26:341-7.
7. Lombardi F, Colombo A, Basilico A, Ravaglia R, Garbin M, Vergani D, et al. Heart rate variability and early recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:157-62.
8. Van den Berg MP, Noord TV, Brouwer J, Haaksma J, Veldhuisen DJV, Crijns HJGM, et al. Clustering of RR intervals predicts effective electrical cardioversion for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15:1027-33.
9. Holmqvist F, Stridh M, Waktare JEP, Sörnmo L, Olsson SB, Meurling CJ. Atrial fibrillatory rate and sinus rhythm maintenance

- ce in patients undergoing cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2006;27:2201-7.
10. Nilsson F, Stridh M, Bollmann A, Sörnmo L. Predicting spontaneous termination of atrial fibrillation using the surface ECG. *Med Eng Physics*. 2006;8:802-8.
 11. Lombardi F, Tarricone D, Tundo F, Colombo F, Belletti S, Fiorentini C. Autonomic nervous system and paroxysmal atrial fibrillation: A study based on the analysis of RR interval changes before, during and after paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2004;25:1242-8.
 12. Hayn D, Kollmann A, Schreier G. Predicting initiation and termination of atrial fibrillation from the ECG. *Biomed Tech (Berl)*. 2007;52:5-10.
 13. Mainardi LT, Corino VDA, Lombardi L, Tondo C, Mantica M, Lombardi F, et al. Linear and nonlinear coupling between atrial signals. three methods for the analysis of the relationships among atrial electrical activities in different sites. *IEEE Eng Med Biol Mag*. 2006;25:63-70.
 14. Konings K, Kirchhof C, Smeets J, Wellens H, Penn O, Allessie M. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 1994;89:1665-80.
 15. Israel CW, Ehrlich JR, Grönefeld G, Klesius A, Lawo T, Lemke B, et al. Prevalence, characteristics and clinical implications of regular atrial tachyarrhythmias in patients with atrial fibrillation: insights from a study using a new implantable device. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:355-63.
 16. Bollmann A, Husser D, Mainardi LT, Lombardi F, Langley P, Murray A, et al. Analysis of surface electrocardiograms in atrial fibrillation: techniques, research, and clinical applications. *Europace*. 2006;8:911-26.
 17. Bollmann A, Husser D, Stridh M, Sörnmo L, Majic M, Klein HU, et al. Frequency measures obtained from the surface electrocardiogram in atrial fibrillation research and clinical decision-making. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14 Suppl:S154-61.
 18. Dotsinsky I, Stoyanov T. Optimization of bi-directional digital filtering for drift suppression in electrocardiogram signals. *J Med Eng Technol*. 2004;28:178-80.
 19. Sun Y, Chan K, Krishnan SM. ECG signal conditioning by morphological filtering. *Comput Biol Med*. 2002;32:465-79.
 20. Ferdjallah M, Barr RE. Adaptive digital notch filter design on the unit circle for the removal of powerline noise from biomedical signals. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1994;41:529-36.
 21. Pan J, Tompkins WP. A real-time QRS detection algorithm. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1985;32:230-6.
 22. Slocum J, Sahakian AV, Swiryn S. Diagnosis of atrial fibrillation from surface electrocardiograms based on computer-detected atrial activity. *J Electrocardiol*. 1992;25:1-8.
 23. Xi Q, Sahakian AV, Frohlich TG, Ng J, Swiryn S. Relationship between pattern of occurrence of atrial fibrillation and surface electrocardiographic fibrillatory wave characteristics. *Heart Rhythm*. 2004;1:656-63.
 24. Proakis JG, Manolakis DG. *Digital Signal Processing. Principles, algorithms and applications*. 3.^a ed. Upper Saddle River: Prentice-Hall; 1996. p. 47-50.
 25. Holm M, Pehrson S, Ingemansson M, Sörnmo L, Jahansson R, Sandhall L, et al. Non-invasive assessment of the atrial cycle length during atrial fibrillation in man: introducing, validating and illustrating a new ECG method. *Cardiovasc Res*. 1998;38:69-81.
 26. Rieta JJ, Castells F, Sanchez C, Zarzoso V, Millet J. Atrial Activity Extraction for Atrial Fibrillation Analysis Using Blind Source Separation. *IEEE Trans. Biomed. Eng*. 2004;51:1176-86.
 27. Chiarugi F, Varanini M, Cantini F, Conforti F, Vrouchos G. Non-invasive ECG as a tool for predicting termination of paroxysmal atrial fibrillation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2007;54:1399-406.
 28. Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278:H2039-49.
 29. Pincus SM. Assessing serial irregularity and its implications for health. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;954:245-67.
 30. Gelzer AR, Moése NS, Vaidya D, Wagner KA, Jalife J. Temporal organization of atrial activity and irregular ventricular rhythm during spontaneous atrial fibrillation: an in vivo study in the horse. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000;11:773-84.
 31. Husser D, Stridh M, Cannom DS, Bhandari AK, Girsky MJ, Kang S, et al. Validation and clinical application of time-frequency analysis of atrial fibrillation electrocardiograms. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:41-6.
 32. Bollmann A, Kanuru NK, McTeague KK, Walter PF, DeLurgio DF, Langberg JJ. Frequency analysis of human atrial fibrillation using the surface electrocardiogram and its response to ibutilide. *Am J Cardiol*. 1998;81:1439-45.
 33. Lin YJ, Tai CT, Kao T, Tso HW, Higa S, Tsao HM, et al. Frequency analysis in different types of paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1401-7.
 34. Kalifa J, Tanaka K, Zaitsev AV, Warren M, Vaidyanathan R, Auerbach D, et al. Mechanisms of wave fractionation at boundaries of high-frequency excitation in the posterior left atrium of the isolated sheep heart during atrial fibrillation. *Circulation*. 2006;113:626-33.
 35. Roithinger FX, Karch MR, Steiner PR, SippensGroenewegen A, Lesh MD. Relationship between atrial fibrillation and typical atrial flutter in humans: Activation sequence changes during spontaneous conversion. *Circulation*. 1997;96:3484-91.
 36. Hornero F, Rodriguez I, Estevez V, Gil O, Canovas S, Garcia R, et al. Analysis of the postoperative epicardial auriculogram after surgical ablation of atrial fibrillation: Risk stratification of late recurrences. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133:1493-8.
 37. Calcagnini G, Censi F, Michelucci A, Bartolini P. Descriptors of wavefront propagation. Endocardial mapping of atrial fibrillation with basket catheter. *IEEE Eng Med Biol Mag*. 2006;25:71-8.
 38. Abásolo D, Hornero R, Espino P, Alvarez D, Poza J. Entropy analysis of the EEG background activity in Alzheimer's disease patients. *Physiol Meas*. 2006;27:241-53.
 39. Shin DG, Yoo CS, Yi SH, Bae JH, Kim YJ, Park JS, et al. Prediction of paroxysmal atrial fibrillation using nonlinear analysis of the R-R interval dynamics before the spontaneous onset of atrial fibrillation. *Circ J*. 2006;70:94-9.
 40. Tuzcu V, Nas S, Börklü, Ugur A. Decrease in the heart rate complexity prior to the onset of atrial fibrillation. *Europace*. 2006; 8:398-402.
 41. Capucci A, Biffi M, Boriani G, Ravelli F, Nollo G, Sabbatani P, et al. Dynamic electrophysiological behavior of human atria during paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 1995;92:1193-202.
 42. Bollmann A, Sonne K, Esperer HD, Toepffer I, Langberg JJ, Klein HU. Non-invasive assessment of fibrillatory activity in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation using the Holter ECG. *Cardiovasc Res*. 1999;44:60-6.
 43. Gerstenfeld EP, Sahakian AV, Swiryn S. Evidence for transient linking of atrial excitation during atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 1992;86:375-82.