

L'analisi non lineare di tracciati elettrocardiografici come strumento predittivo non invasivo di aritmie ventricolari maggiori

Rita Pizzi¹, Giuseppe Inama², Ornella Durin², Claudio Pedrinazzi²

¹Dipartimento di Tecnologie dell'Informazione, Università degli Studi, Milano, ²U.O. di Cardiologia, A.O. Ospedale Maggiore, Crema (CR)

Key words:

Artificial neural networks; Attractors; Chaos theory; ECG; Non-linear analysis; Sudden cardiac death; Ventricular tachycardia.

The aim of this study was to assess the effectiveness of different methods of non-linear analysis of the ECG in the risk stratification of patients with ventricular arrhythmias. These non-invasive parameters were correlated with the results of the electrophysiological study (EPS).

We evaluated 25 patients with a history of cardiac arrest, syncope, sustained or non-sustained ventricular tachycardia. The study group was compared with a control group of 25 healthy subjects. All patients underwent both EPS and non-linear analysis procedures applied to their ECG recording.

A comparison between the results of non-linear analysis of the ECG and EPS was performed. Results are presented and discussed.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-10): 40S-46S)

© 2008 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Rita Pizzi

Via Bramante, 65
26013 Crema (CR)
E-mail: pizzi@dti.unimi.it

Introduzione

La morte cardiaca improvvisa rappresenta uno dei maggiori problemi della moderna cardiologia¹ e il defibrillatore automatico impiantabile (ICD) si è dimostrato straordinariamente efficace nell'interrompere le tachiaritmie ventricolari maligne diventando la terapia di scelta in prevenzione secondaria ed anche in prevenzione primaria nei soggetti con funzione contrattile severamente depressa^{2,3}.

L'ICD è un dispositivo costoso e complesso che richiede un intervento chirurgico per l'impianto, che può presentare complicanze nel follow-up, che necessita di attenti controlli e che pertanto va utilizzato in modo appropriato e mirato secondo precise indicazioni e linee guida. Sicuramente va sempre impiegato in prevenzione secondaria, ma in prevenzione primaria andrebbe riservato a gruppi ben selezionati di pazienti ad elevato rischio. La difficoltà principale nella strategia attuale di lotta alla morte cardiaca improvvisa non è quindi rappresentata dalla disponibilità di una terapia efficace bensì dal fatto che non siamo ancora in grado di selezionare accuratamente ed in modo preciso, in prevenzione primaria, i soggetti che possono realmente giovare di questo trattamento.

Per la stratificazione di questi pazienti sono stati proposti ed utilizzati molti test

diagnostici e indicatori di rischio (la frazione di eiezione del ventricolo sinistro; l'ECG dinamico secondo Holter, il *signal averaged* ECG, la sensibilità barorecettoriale, l'inducibilità di tachiaritmie ventricolari in corso di studio elettrofisiologico endocavitario [EPS], l'alternanza elettrica dell'onda T), ma nessuno si è dimostrato così importante da essere usato singolarmente per predire la prognosi. Inoltre, anche quando essi vengono usati in combinazione per incrementare il valore predittivo positivo, l'anormalità di due o più di questi si associa ad una percentuale ancora relativamente contenuta di eventi aritmici nel successivo follow-up, approssimativamente non superiore al 30-40%⁴⁻⁸.

Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di ricercare nuovi sistemi di valutazione del rischio aritmico ed abbiamo valutato, in questo studio preliminare, un nuovo metodo, non invasivo ed a basso costo, che si basa sull'analisi non lineare di tracciati elettrocardiografici⁹⁻¹². Lo studio della variabilità del ritmo tramite sistemi lineari nei domini di tempo e frequenza non si è rivelato utile per risolvere il problema della stratificazione dei soggetti a rischio; infatti la variabilità dell'ECG appare sostenuta da una complessa interazione di sistemi diversi che sarebbero meglio descritti da funzioni non lineari¹³⁻¹⁵.

Materiali e metodi

L'analisi non lineare dei segnali elettrocardiografici

Per quanto la ricerca in questo settore affascinante sia in corso da 15 anni^{13,16-18}, i suoi risultati sfortunatamente non hanno trovato applicazione estesa nella pratica clinica; in effetti i lavori rivolti all'analisi delle metodiche e dei risultati ottenuti in questo settore sono piuttosto recenti¹⁹⁻²⁶. È stato però possibile intuire che la dinamica sottostante alla variabilità di un sistema biologico complesso, come quello del ritmo cardiaco di un individuo sano, è caratterizzata da un grado moderato di complessità assimilabile a quello del caos deterministico^{27,28}. In uno stato patologico, comunque, l'andamento del sistema può tendere ad un'estrema semplificazione o ad un estremo disordine totalmente randomico²⁹.

I soggetti sani sono capaci di risposte adattative soddisfacenti a modifiche multiple e spesso rapide dell'ambiente interno ed esterno. Un substrato patologico appare essere strettamente legato ad un aumento di ordine e regolarità del sistema dinamico elettrocardiografico (o, per contrasto, all'apparire di una netta randomicità), esibendo minore flessibilità ed adattabilità a variazioni ambientali improvvise.

La letteratura mostra che le funzioni più comunemente usate sono: la *power law slope*^{15,18,24,25}, il *short-term fractal scaling exponent* (o *$\alpha 1$ exponent*), calcolato per mezzo della *detrended fluctuation analysis*^{19,23}, la quantificazione dei *poincaré plots*^{20,26} e la dimensione di correlazione, o il calcolo modificato della *pointwise correlation dimension*^{30,31}.

In base a questi presupposti e considerazioni abbiamo valutato il rischio di insorgenza di aritmie cardiache a rischio studiando le caratteristiche non lineari del segnale elettrocardiografico.

Recurrence quantification analysis

In questo studio abbiamo trattato le serie temporali elettrocardiografiche sulla base della *recurrence quantification analysis*³². Valori del segnale consecutivi ricorrenti nel tempo vengono rappresentati graficamente in un *recurrent plot* (RP)³³ da linee parallele alla diagonale principale che sono un importante segnale di struttura deterministica. Otteniamo infatti una distribuzione di colori uniforme per segnali casuali, ma quanto più deterministico è il segnale, tanto più strutturato è il *plot*. Gli RP forniscono diverse funzioni quantitative utili per valutare la struttura interna del sistema dinamico sottostante al segnale elettrocardiografico.

Le funzioni da noi considerate, tutte relative al grado di organizzazione interna del segnale, sono la *mutual information*, l'entropia, la ricorrenza, il determinismo, il rapporto. Dopo il calcolo di queste funzioni abbiamo classificato i pazienti applicando una tecnica di *clustering* all'intero set di funzioni.

Analisi attraverso una rete neurale artificiale

A scopo di confronto, abbiamo sperimentato una tecnica non lineare alternativa per classificare i pazienti arit-

mici utilizzando una rete neurale artificiale, sviluppata dal gruppo e chiamata ITSOM (*inductive tracing self-organizing map*).

Le reti neurali artificiali sono modelli intrinsecamente non lineari in grado di classificare pattern complessi. In particolare, le reti auto-organizzanti come la SOM (*self-organizing map*) di Kohonen^{34,35} sono note come classificatori non lineari naturali.

La rete da noi adottata, chiamata ITSOM, è una modifica strutturale della SOM. Durante le simulazioni con l'algoritmo SOM abbiamo infatti osservato che, anche se i pesi vincenti possono differire per ogni epoca di presentazione, la loro sequenza temporale tende a ripetersi. Una più profonda analisi ha mostrato che tale sequenza va a costituire attrattori caotici che si ripetono quasi perfettamente nel tempo con il succedersi delle epoche e che, una volta codificati dalla rete, caratterizzano univocamente l'elemento di input che li ha determinati. In tal modo ogni configurazione vincente viene rappresentata da un numero binario con tanti 1 e 0 quanti i pesi dello strato competitivo.

Attrattori caotici

Un altro metodo discriminante adottato in questo studio è stato l'analisi degli attrattori nelle serie temporali generate dai pesi vincenti della nostra rete neurale artificiale. Si definisce attrattore la traiettoria in cui un sistema dinamico viene attratto, confinata entro una porzione dello spazio degli stati^{28,36}. In linea con le considerazioni sopra menzionate a proposito del possibile significato dell'analisi caotica dell'ECG, abbiamo provato ad evidenziare la presenza di attrattori dinamici nei segnali elettrocardiografici usando MATLAB e il suo modulo di SIMULINK per la simulazione di sistemi dinamici. La simulazione ha permesso di rappresentare le traiettorie dinamiche generate dalla rete neurale artificiale applicata ai segnali elettrocardiografici, ottenendo attrattori caotici che rappresentano la serie temporale nello spazio degli stati.

Risultati

Popolazione di studio

Abbiamo valutato retrospettivamente 25 pazienti (19 maschi, 6 femmine; età media 50 ± 16 anni, range 23-76 anni) sottoposti dal 2000 al 2003 presso il Laboratorio di Elettrofisiologia dell'U.O. di Cardiologia dell'Ospedale Maggiore di Crema a EPS, motivato dalla presenza di aritmie ventricolari complesse ed a rischio. Il gruppo di pazienti studiati è stato confrontato con un gruppo di controllo di 25 soggetti sani con età e caratteristiche comparabili (18 maschi, 7 femmine, età media 48 ± 12 anni), che non è stato sottoposto ad EPS. Nessuna differenza significativa è emersa tra i due gruppi in termini di età, genere, cardiopatia strutturale o frazione di eiezione.

I 25 pazienti sono stati suddivisi in due sottogruppi in base all'inducibilità (52%) o non inducibilità (48%) della tachicardia ventricolare durante l'EPS.

Studio elettrofisiologico endocavitario

L'EPS è stato sempre eseguito in assenza di terapia antiaritmica. Un catetere tetrapolare 6F è stato inserito, attraverso la vena femorale destra, in ventricolo destro e posizionato all'apice e successivamente in cono di efflusso. È stata eseguita una stimolazione ventricolare programmata. L'EPS è stato considerato positivo se veniva indotta una tachicardia ventricolare sostenuta.

L'analisi non lineare del segnale elettrocardiografico

I segnali elettrocardiografici sono stati registrati in tutti i soggetti utilizzando il sistema Polygraph Lab System Duo EP Laboratori (Bard, Inc., Worcester, MA, USA), prima dell'inizio dell'EPS. Abbiamo utilizzato 20 s di ECG, in ritmo sinusale.

I file sono stati registrati e convertiti in formato ASCII per mezzo di un opportuno codice C sviluppato dagli autori. Infine questi dati sono stati analizzati attraverso funzioni matematiche non lineari, come descritto in nostri precedenti lavori^{37,38}. Fra i pazienti selezionati, 12 hanno presentato indicibilità di tachiaritmia ventricolare durante lo studio. Per ciascun paziente abbiamo registrato il segnale elettrocardiografico e calcolato su di esso le variabili sopra menzionate: ricorrenza, determinismo, entropia, rapporto, *mutual information*. Su queste variabili abbiamo applicato la tecnica di *clustering* gerarchico^{39,40} con il metodo *average group linkage*. La Tabella 1 riporta il risultato della procedura di *clustering*.

L'analisi mostra che utilizzando una procedura di *clustering* a due classi, tutti i pazienti aritmici non indotti sono stati correttamente inclusi nella stessa classe dei soggetti sani, mentre i pazienti indotti sono stati isolati in un *cluster* separato.

Risultati della rete neurale artificiale

Poiché la rete fornisce una sequenza di output di neuroni vincenti, abbiamo analizzato i codici binari generati dalle sequenze dei neuroni vincenti per differenti gruppi di pazienti. Abbiamo generato i codici binari corrispondenti ai tre gruppi di pazienti ottenendo i risultati rappresentati nella Figura 1.

Analizzando queste sequenze abbiamo trovato che il numero di "uno" era decisamente prevalente nei gruppi dei pazienti sani e non indotti, indicando una tendenza dei loro segnali elettrocardiografici a vincere nei neuroni di valore massimo dello strato competitivo, a differenza dei segnali dei pazienti indotti, che tendevano a vincere sui neuroni di valore minimo.

Sulla base di questa informazione, poche linee di software ci hanno permesso di discriminare automaticamente i pazienti contando gli "zero" e gli "uno" degli *z-score* generati dai segnali elettrocardiografici. Il risultato è di nuovo in accordo con i risultati ottenuti attraverso l'analisi dei *cluster* e degli RP. Lo stesso accordo è stato raggiunto analizzando gli attrattori dinamici generati dalla rete ITSOM.

Attrattori caotici

Nella Figura 2 vengono presentati alcuni esempi di grafici degli attrattori caotici tratti dai tre insiemi di neuroni vincenti delle reti neurali artificiali applicati ai vari segnali elettrocardiografici (indotti, non indotti, sani). La nostra analisi ha rilevato che ciascun insieme esibisce caratteristiche comuni. Le differenze maggiori fra i grafici sono emerse fra pazienti sani ed indotti. I soggetti appartenenti al gruppo dei non indotti associano caratteristiche comuni sia al gruppo dei non indotti che a quello dei sani, ma in generale seguono un comportamento più simile a quello del gruppo dei sani.

Gli attrattori del gruppo dei soggetti sani occupano un'area più ampia rispetto a quelli del gruppo degli indotti, che tendono a concentrarsi in una piccola porzione di spazio. I grafici dei pazienti indotti, invece, occupano un'area minore di quello dei soggetti sani, ma mostrano un andamento più omogeneo e regolare. Per quanto riguarda il gruppo dei non indotti, abbiamo notato che i loro attrattori tendono ad occupare un'area ampia come i soggetti sani, con alcune caratteristiche comuni a quelli dei soggetti indotti.

Queste osservazioni sono in linea con le ricerche sopra menzionate secondo le quali esiste un aumento di ordine e di regolarità nei sistemi dinamici sottostanti agli ECG patologici, ed un comportamento più caotico nei segnali elettrocardiografici nei pazienti sani.

Analisi statistica

Le variabili continue sono state espresse come media $\pm$ DS e sono state confrontate per mezzo del test *t* di Student per dati non accoppiati.

Le variabili categoriche sono state confrontate per mezzo del test esatto di Fisher o del χ^2 con correzione di Yates per la continuità, dove appropriata. La correlazione fra i risultati dell'EPS e quelli dell'analisi non lineare è stata analizzata per mezzo della regressione logistica. Inoltre sono stati calcolati i valori predittivi negativo e positivo dell'analisi non lineare in confronto con i risultati dell'EPS. La tecnica di *clustering* gerarchico applicata a questi valori numerici con il metodo *average group linkage* ha mostrato che tutti i pazienti con EPS negativo erano stati assegnati alla classe dei pazienti sani, mentre i pazienti in cui era inducibile una tachicardia ventricolare erano stati correttamente e nettamente isolati in un *cluster* separato (Tabella 1).

Discussione

Nel nostro studio il risultato dell'analisi non lineare con applicazione della tecnica di *clustering* si è dimostrato correlato in modo significativo con quello dell'EPS ($p < 0.001$), ed è stato in grado di predire il risultato dell'EPS con un valore predittivo negativo del 100% e un valore predittivo positivo del 100%. La corrispondenza della valutazione delle funzioni non lineari con i risultati dello studio invasivo è stata pertanto eccellente. Un

Tabella 1. Classificazione dei pazienti sani (H), non indotti (N) e indotti (I) in due classi.

N.	Cluster	Determinismo	Rapporto		Entropia	Ricorrenza	MI
			Min	Max			
H25	1	84.52	6.18	10.74	3.34	7.46	96
H26	1	69.2	5.01	9.97	2.76	6.71	56
H27	1	77.6	3.7	12.3	2.64	7.19	55
H32	1	79.3	2.75	6.49	3.76	13.09	65
H34	1	81.4	3.55	6.26	3.78	12.62	59
H35	1	59.8	2.06	12.1	2.29	2.95	70
H38	1	76.6	3.79	7.82	3.08	10.32	57
H43	1	66.8	3.18	5.82	3.69	12.26	75
H51	1	80.7	2.98	7.25	3.7	4	94
H54	1	70.6	2.96	7.85	3.49	9.86	74
H61	1	65.9	2.6	6.88	3.17	7.17	63
H65	1	86.5	2.78	6.35	3.91	1.23	92
H71	1	74	3.76	8.08	3.4	8.1	63
N01	1	54.7	0	6.37	3.19	0.51	80
N02	1	43.59	0	10.9	2.48	0.26	54
N03	1	44.95	0	8.01	2.6	2.87	78
N04	1	71.94	2	3.86	4	18.38	66
N05	1	53.27	2.16	10.8	2.74	4.55	62
N06	1	50.13	0	4.18	3.23	1.33	70
N07	1	63.49	0	5.13	3.53	1.52	88
N08	1	42.88	0	6.29	2.43	0.83	59
N09	1	60.72	2.78	5.45	3.41	11.92	69
N10	1	53.17	0	5.78	3.03	1.82	58
N11	1	52.86	2.77	8.66	2.85	7.21	61
N12	1	34.23	0	10	1.89	2.67	62
N13	1	49.32	0	6.61	2.61	2.14	57
N14	1	23.88	0	7.99	1.44	0.65	78
N15	1	55.62	0	7.59	3.13	1.17	84
N16	1	37.97	0	8.3	2.22	1.35	71
N17	1	60.25	0	7.26	3.12	2.1	63
N18	1	13.3	2.1	6.68	3.65	3.8	73
N19	1	70.82	2.48	6.59	3.88	12.38	79
N20	1	66.16	2.56	8.43	3.44	9.82	68
N21	1	59.93	0	8.04	3.21	0.79	73
N22	1	17.76	0	7.69	1.23	1.37	57
N23	1	61.81	2.82	8.21	3.18	2.44	65
N24	1	54.44	0	6.54	3.27	0.91	89
N25	1	60.86	0	5.19	3.62	0.61	66
I5	2	26.4	-1	44.2	0.9	0	4
I12	2	34.7	-1	22.3	0.91	0	16
I13	2	32.5	-1	24.7	0.88	0	11
I16	2	58.4	-1	24.5	1.5	0	18
I17	2	23.8	-1	21.6	0.72	0	11
I18	2	40.4	-1	31.5	1.15	0	16
I20	2	31.1	-1	50	0.23	0	11
I23	2	36.1	-1	16.7	1.2	0	6
I39	2	40.5	-1	26.3	1.47	0	7
I41	2	55.5	-1	20.5	1.96	0	4
I42	2	1.3	-1	26.7	0.02	0	6
I64	2	48.8	-1	24.6	0.87	0	6

MI = mutual information.

ulteriore interessante riscontro è stato che questa correlazione è risultata completamente indipendente dalla patologia sottostante. Si pongono allora degli interrogativi sulle possibili variabili biologiche coinvolte nella modificazione di questi parametri.

È inoltre interessante notare che i risultati di tutte le funzioni applicate sono stati concordanti, anche se

quelli di alcune funzioni (*mutual information* ed entropia) erano particolarmente evidenti. Sembra pertanto ragionevole affermare che è l'intero insieme delle funzioni che contribuisce a definire le caratteristiche dinamiche del segnale elettrocardiografico nei soggetti esaminati e che consente ai soggetti con rischio più alto di essere estrapolati dal resto del gruppo attraverso la pro-



Figura 1. Codici binari dei pazienti sani (a sinistra), indotti (al centro) e non indotti (a destra).

cedura di *clustering*. Queste osservazioni (in particolare i valori di entropia estremamente bassi nei segnali dei pazienti indotti rispetto a quelli non indotti) sembrano indicare un aumento di regolarità dell'organizzazione dinamica del segnale elettrocardiografico in quei pazienti che sono più compromessi; il che risulta in linea con gli studi citati con funzioni non lineari differenti da quelle usate in questo studio.

Tuttavia, va osservato che la procedura di *clustering* utilizzata nel presente studio appare totalmente diffe-

rente ed innovativa. Un altro innegabile vantaggio del sistema di analisi adottato è che necessita di una piccola quantità di informazione. Inoltre utilizzare tratti di ECG non più lunghi di 20 s aumenta la qualità e il controllo delle condizioni in cui il segnale viene registrato. Questo ha positive implicazioni anche per la fattibilità di questo tipo di studio nella pratica clinica, aspetto da non trascurare anche per il fatto che altri metodi, come il calcolo della dimensione di correlazione che richiede una grande mole di dati e quindi una prolungata registrazione elettrocardiografica, sono difficili da conciliare con la necessità di mantenere la necessaria stabilità del sistema di acquisizione.

Il nostro studio applica una procedura di *clustering* ai risultati ottenuti attraverso il calcolo di un insieme di funzioni non lineari. Questo consente ad un gruppo di pazienti aritmici considerati a rischio in base a criteri clinici ed elettrofisiologici di essere estrapolati nettamente dai pazienti a minor rischio e dai soggetti sani. Inoltre, si è verificato un buon accordo fra risultati della valutazione computazionale e quelli dell'EPS.

Inoltre, l'uso di una rete artificiale auto-organizzante, la ITSOM, altro metodo non lineare, porta ad un me-

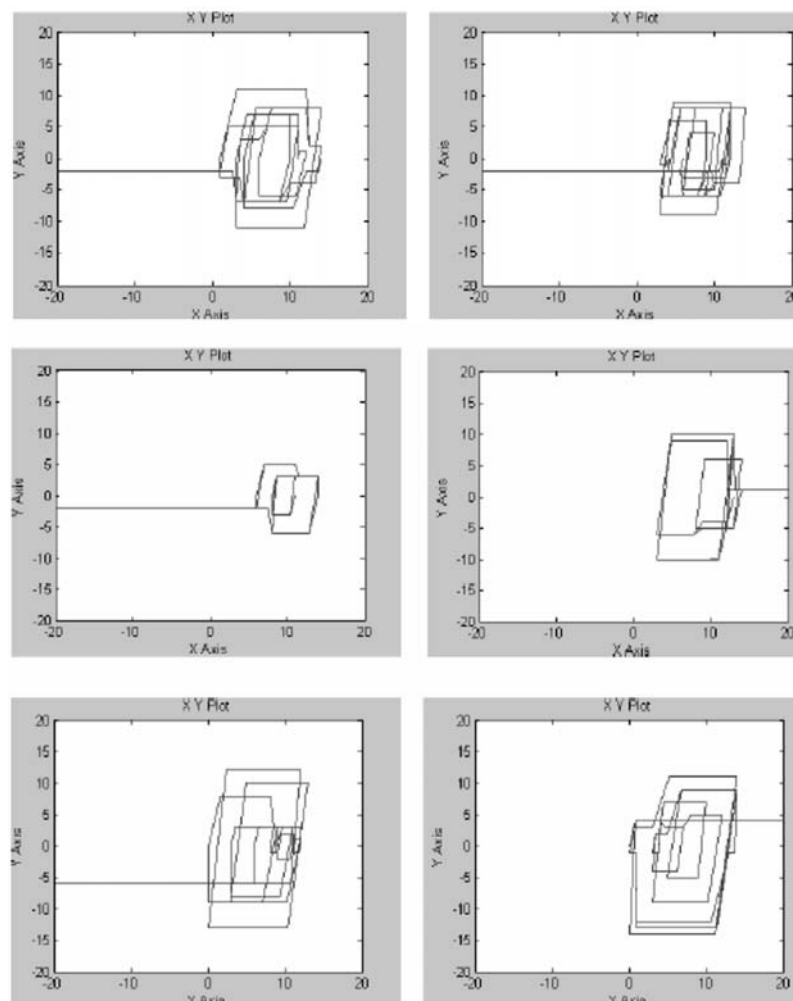


Figura 2. Attrattori caotici dei pazienti sani (in alto), indotti (al centro) e non indotti (in basso).

todo di discriminazione dei pazienti sulla base degli attrattori caotici determinati dalle sequenze di neuroni vincenti.

La rete neurale artificiale divide i pazienti in tre gruppi, ma mantiene una similarità fra pazienti sani e non indotti. La rappresentazione grafica degli attrattori dinamici generati dalla rete mostra un'evidente caoticità nelle serie temporali dei soggetti sani ed attrattori più regolari nei pazienti indotti. I pazienti non indotti condividono caratteristiche sia dei pazienti sani che degli indotti. Pertanto è proponibile l'utilizzo delle proprietà induttive della ITSOM per riconoscere le caratteristiche cliniche dei nuovi pazienti confrontandole con quelle raccolte con il metodo descritto nel nostro studio. Il basso carico computazionale della ITSOM e la procedura di comparazione *z*-score rendono questa procedura realizzabile in tempo reale durante la pratica clinica quotidiana.

I risultati di questo studio sono incoraggianti e mostrano che l'analisi non lineare può essere ulteriormente studiata come strumento per valutare la complessa dinamica cardiaca trasformando criteri diagnostici qualitativi in un problema quantitativo. Il metodo adottato presenta l'evidente vantaggio di evitare il rischio e il disagio dei metodi invasivi; inoltre, può evitare gli alti costi delle indagini strumentali prognostiche non invasive.

Riassunto

La prevenzione della morte cardiaca improvvisa costituisce una delle sfide più importanti della moderna cardiologia. Per un reale progresso in questo campo è cruciale identificare con precisione il rischio di tachiaritmie ventricolari severe nel singolo paziente.

In questo studio viene valutata l'efficacia di differenti metodi di analisi non lineare degli ECG nella stratificazione del rischio in pazienti con aritmia ventricolare, e questi metodi non invasivi vengono correlati con i risultati dello studio elettrofisiologico endocavitario (EPS).

Abbiamo valutato 25 pazienti con aritmie ventricolari complesse ed a rischio. Il gruppo di pazienti studiati è stato confrontato con un gruppo di controllo di 25 soggetti sani. Tutti i pazienti sono stati sottoposti sia all'EPS che a diversi tipi di analisi non lineare dell'ECG, ed è stata realizzata una comparazione fra i risultati dell'analisi non lineare e quelli dell'EPS. Nel lavoro vengono presentati e discussi i risultati ottenuti.

Parole chiave: Analisi non lineare; Attrattori; ECG; Morte cardiaca improvvisa; Reti neurali artificiali; Tachiaritmia ventricolare; Teoria del caos.

Bibliografia

1. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1187-97.
2. Moss AJ, Fadd Y, Zareba W, et al, for the Defibrillator Implantation Trial Research Group. Survival benefit with an implanted defibrillator in relation to mortality risk in chronic coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 516-20.

3. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al, for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-83.
4. Buxton AE, Leek L, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882-90.
5. McLaughlin MG, Zimetbaum PJ. Electrocardiographic predictors of arrhythmic death. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2006; 11: 327-37.
6. Furlanello F, Galanti G, Manetti P, et al. Microvolt T-wave alternans as predictor of electrophysiological testing results in professional competitive athletes. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2004; 9: 1-6.
7. Inama G, Pedrinazzi C, Durin O, et al. Microvolt T-wave alternans for risk stratification in athletes with ventricular arrhythmias: correlation with programmed ventricular stimulation. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2008; 13: 14-21.
8. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death - executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J* 2006; 27: 2099-140.
9. May RM. Simple mathematical models with very complicated dynamics. *Nature* 1976; 261: 459-67.
10. Jackson E. Perspectives in nonlinear dynamics I, II. Cambridge: University Press, 1989.
11. Kaplan D, Glass L. Understanding nonlinear dynamics. New York, NY: Springer, 1995.
12. Atmanspacher H, Kurths J, Scheingraber H, Wackerbauer R, Witt A. Complexity and meaning in nonlinear dynamical systems. *Open Systems and Information Dynamics* 1992; 1: 269-89.
13. Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet* 1996; 347: 1312-4.
14. Signorini MG, Cerutti S, Guzzetti S, Parola R. Non-linear dynamics of cardiovascular variability signals. *Methods Inf Med* 1994; 33: 81-4.
15. Bezerianos A, Bountis T, Papaioannou G, Polydoropoulos P. Nonlinear time series analysis of electrocardiograms. *Chaos* 1995; 5: 95-101.
16. Ravelli F, Antolini R. Complex dynamics underlying the human electrocardiogram. *Biol Cybern* 1992; 67: 57-65.
17. Braun C, Kowalik P, Freking A, Haderl D, Kniffki KD, Meesmann M. Demonstration of non-linear components in heart rate variability of healthy persons. *Am J Physiol* 1998; 275 (5 Pt 2): H1577-H1584.
18. Huikuri HV, Makikallio TH, Perkiomaki J. Measurement of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics. *J Electrocardiol* 2003; 36 (Suppl): 95-9.
19. Lombardi F, Sandrone G, Mortara A, et al. Linear and nonlinear dynamics of heart rate variability after acute myocardial infarction with normal and reduced left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1283-8.
20. Makikallio TH, Seppanen T, Airaksinen KE, et al. Dynamic analysis of heart rate may predict subsequent ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997; 80: 779-83.

21. Owis MI, Abou-Zied AH, Youssef AB, Kadah YM. Study of features based on nonlinear dynamical modeling in ECG arrhythmia detection and classification. *IEEE Trans Biomed Eng* 2002; 49: 733-6.
22. Vigo DE, Siri LN, Ladron De Guevara MS, et al. Relation of depression to heart rate nonlinear dynamics in patients ≥ 60 years of age with recent unstable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 93: 756-60.
23. Wu ZK, Vikman S, Laurikka J, et al. Nonlinear heart rate variability in CABG patients and the preconditioning effect. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 109-13.
24. Stein PK, Reddy A. Non-linear heart rate variability and risk stratification in cardiovascular disease. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2005; 5: 210-20.
25. Stein PK, Domitrovich PP, Huikuri HV, Kleiger RE, for the CAST Investigators. Traditional and nonlinear heart rate variability are each independently associated with mortality after myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 6: 13-20.
26. Anderson JL, Horne BD. Nonlinear heart rate variability: a better ECG predictor of cardiovascular risk? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 21-3.
27. Stewart I. Does God play dice? The mathematics of chaos. London: Basil Blackwell, 1989.
28. Lorenz EN. The essence of chaos. London: UCL Press, 1993: 59-71.
29. Lombardi F. Chaos theory, heart rate variability, and arrhythmic mortality. *Circulation* 2000; 101: 8-10.
30. Makikallio TH, Hoiber S, Kober L, et al. Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Investigators. *Am J Cardiol* 1999; 83: 836-9.
31. Kroll MW, Fulton KW. Slope filtered pointwise correlation dimension algorithm and its evaluation with prefibrillation heart rate data. *J Electrocardiol* 1992; 24 (Suppl): 97-101.
32. Zbilut JP, Thomasson N, Webber CL. Recurrence quantification analysis as a tool for nonlinear exploration of non-stationary cardiac signals. *Med Eng Phys* 2002; 24: 53-60.
33. Eckmann JP, Kamphorst SO, Ruelle D. Recurrence plots of dynamical systems. *Europhys Lett* 1987; 4: 973-7.
34. Kohonen T. Self-organization and associative memory. Berlin: Springer-Verlag, 1983.
35. Kohonen T. Physiological interpretation of the self-organizing map algorithm. *Neural Networks* 1993; 6: 895-905.
36. Gleick J. Chaos: making a new science. New York, NY: Viking Penguin, 1987.
37. Pizzi R, Inama G, Durin O, Pedrinazzi C. Non-linear analysis of ECG signals as a method for the prognosis of lethal tachyarrhythmias. In: Proceedings of the 4th International Conference on Information and Communication Technologies (ICICT 2006). Cairo, 2006: 321-31.
38. Durin O, Pedrinazzi C, Donato G, Pizzi R, Inama G. Usefulness of nonlinear analysis of ECG signals for prediction of inducibility of sustained ventricular tachycardia by programmed ventricular stimulation in patients with complex spontaneous ventricular arrhythmias. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2008; 13: 219-27.
39. Anderberg MR. Cluster analysis for applications. New York, NY: Academic Press, 1973.
40. Hartigan J.A. Clustering algorithms. New York, NY: John Wiley & Sons, 1989.