

ARTICULO

Análisis de correlación y de procesos puntuales de la secuencia de intervalos R-R del electrocardiograma de sujetos normales

Sergio Suárez-Rodríguez , Antonio Eblen-Zajjur

Departamentos de Farmacología y Ciencias Fisiológicas
Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo.
A. P. 3798, El Trigal, Valencia, Venezuela.

Correspondencia: S.Suárez- Rodríguez

Tlf. +58 241 8666530

E-mail: ssuarez@uc.edu.ve

Recibido: febrero 2008

Aprobado: septiembre 2008:

RESUMEN

La generación de la secuencia de intervalos R-R del electrocardiograma (ECG) es compleja debido a la participación de muchos factores cuya interrelación determina la ritmicidad y la precisión de la misma. El análisis matemático de los intervalos R-R permite detectar modificaciones del ritmo no vistas por los procedimientos de análisis convencionales, sin embargo, se requiere la obtención de los parámetros normales como fundamento para su interpretación. El presente estudio aplica el análisis de correlación y de procesos puntuales a la secuencia de intervalos R-R de ECG de 30 sujetos comprobadamente normales. Se determinó los tiempos de ocurrencia de las ondas R y se aplicó el análisis de distribución de intervalos con el parámetro de gaussianidad α , correlación y autocorrelación. La media aritmética de los intervalos R-R fué de $919,4 \pm 205,1\text{ms}$ ($X \pm \text{DE}$) y la mediana 898ms. Se observó un patrón de distribución gaussiana en 100% de los casos. En 28 sujetos (93,3%) los intervalos sucesivos R-R estaban correlacionados ($P < 0,00001$). La influencia de un intervalo R-R sobre los siguientes intervalos, decae en un 58% al cuarto orden de secuencia. Los valores de gaussianidad, ritmicidad y frecuencia cardíaca evaluadas por el parámetro α presentan más dispersión al aumentar la edad del sujeto. Los valores de referencia de los intervalos R-R del ECG y las relaciones entre estos y la edad del paciente descritos en este estudio, permiten la evaluación de su utilidad clínica en pacientes con patologías cardiovasculares.

Palabras clave: Intervalos R-R, Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca, Autocorrelación, Correlación, Test de Lorenz, Envejecimiento.

ABSTRACT**Correlation and point process analysis of R-R interval sequences of electrocardiograms from healthy subjects.**

The R-R interval sequence generation of the Electrocardiogram (ECG) is complex due to participation of many interrelated factors which determine its rhythmicity and precision. The mathematical analysis of R-R intervals detects rhythm modification not seen by the traditional ECG analysis, however, for its interpretation normal or referential parameters are needed. The present study applies correlation and point-process analysis to the R-R intervals of 30 ECG from healthy subjects. From these records time of

occurrence of R waves, and Interval Distribution with the α parameter (normal distribution intensity), Interval Relation, Correlation and Autocorrelation were determined. The mean value of R-R intervals was 919.4 ± 205.1 ms ($X \pm SD$), the median was 898ms, with a gaussian distribution in 100% of the cases. Successive R-R interval correlation ($P < 0.00001$) was observed in 28 (93.3%) subjects. The influence of one R-R interval over the following intervals decreased in 58% in the fourth order of sequence. Rhythmicity and heart frequency values show increased dispersion associated with older age of subjects. Reference values and their changes related to the age of patients described in the present study allow the assessment of their clinical usefulness in patients with cardiovascular pathologies.

Key Words: R-R interval, Heart Rate Variability, Correlation, Autocorrelation, Lorenz Test, Aging.

INTRODUCCIÓN

La generación de la ritmicidad cardíaca por parte del sistema cardionector se ve influenciada por la interacción de varios factores cuyo resultado es la secuencia de señales eléctricas; las cuales son evaluadas convencionalmente por medio del Electrocardiograma (ECG). Las disrritmias cardíacas son patologías muy frecuentes por lo que existe un acentuado interés por la caracterización matemática de los ritmos normales y patológicos, así como también por los fenómenos fisiológicos y fisiopatológicos cardiovasculares que los originan (1-4). El análisis de los intervalos R-R y la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) han aportado datos sobre modificaciones prematuras en los factores que intervienen en el sistema cardionector, lo cual es de potencial importancia para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de patologías cardíacas (5-8).

El avance en el conocimiento sobre la ritmicidad cardíaca, producto de la evaluación detallada de la secuencia de intervalos R-R, podría aportar información adicional a la obtenida por los métodos de análisis electrocardiográficos tradicionales basados en la evaluación de conjunto (9-12). Sin embargo; se requiere inicialmente, la determinación de los valores de referencia y su variabilidad en registros ECG de pacientes comprobadamente sanos con el objetivo de fijar criterios de normalidad. Adicionalmente, la presencia del fenómeno de ritmicidad implica la existencia de una relación entre los eventos que lo conforman. En este sentido, el objetivo del presente estudio es caracterizar matemáticamente los valores de los intervalos R-R y el establecer la existencia, tipo e intensidad de asociación entre un intervalo R-R y los siguientes en la secuencia de la actividad eléctrica como mecanismo potencial para el mantenimiento de la ritmicidad cardíaca.

MATERIAL Y METODOS

Se seleccionó mediante el uso de números aleatorios, 30 registros ECG realizados en sujetos aparentemente sanos pertenecientes a la base de datos de intervalos R-R de ritmos sinusales normales del Instituto de Tecnología de Massachusetts (13) incluida en el repositorio Physionet (<http://www.physionet.org>) del Centro Nacional de Recursos de Investigación (NCR) perteneciente a los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos de Norteamérica. Esta base de datos de intervalos R-R normales incluye registros de 60 minutos continuos de 54 pacientes (30 hombres y 24 mujeres), digitalizados con una resolución de 1 milisegundo y

evaluados tanto automática como manualmente por múltiples expertos de las siguientes instituciones: 1) Escuela de Medicina de la Universidad de Washington; 2) Centro Médico Columbia-Presbyterian, New York; 3) Instituto de Tecnología de Massachusetts, MIT, Boston, y 4) Hospital Boston's Beth Israel, de los Estados Unidos de Norteamérica. El diagnóstico final de todos los registros analizados fue de ECG dentro de límites normales. Esto permitió disponer de una fuente de datos fidedigna y usada internacionalmente como patrón de ECG normal (14-17). Los registros contienen los tiempos de ocurrencia de las ondas R, data que ha mostrado gran utilidad clínica hasta la fecha mediante el estudio de sus intervalos R-R (18-21). Los resultados del presente estudio se refieren por tanto, a la aplicación del análisis de procesos puntuales y de correlación entre intervalos R-R consecutivos y/o de la secuencia total.

Análisis Estadístico. Los archivos obtenidos con los tiempos de ocurrencia de las ondas R del ECG se analizaron mediante el paquete de análisis puntual Neuropack (18) realizándose además el análisis de correlación y regresión (22,23). La gaussianidad de las distribuciones de intervalos se verificaron mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, determinándose la asimetría y la kurtosis de la distribución. Se asignó como nivel de significación estadística $P < 0,05$. Una vez verificada la gaussianidad de las distribuciones de los intervalos R-R, sus asociaciones se evaluaron mediante análisis de correlación de Pearson aportándose el coeficiente de correlación, de determinación y su significancia estadística. En el análisis de procesos puntuales se evaluó, en cada paciente, la distribución de intervalos (caracterización como función matemática (18), la media aritmética, desviación estándar, coeficiente de variación (como medida de variabilidad), parámetro α (intensidad de gaussianidad de la distribución), coeficiente de dispersión (medida de agrupación en salvas), análisis de Lorenz (19) (relación entre intervalos adyacentes); autocorrelación (influencia de un intervalo sobre todos los intervalos sucesivos y su ritmicidad (18)). Por tratarse de series finitas, la función de autocorrelación fue corregida y su amortiguación se calculó como razón porcentual del decaimiento de la misma en el cuarto orden, independientemente de la duración de los períodos.

RESULTADOS

Se evaluaron 30 ECGs obtenidos de sujetos normales, de los cuales 17 (56,7%) fueron del sexo masculino y 13 (43,3%) del sexo femenino. La edad promedio de los pacientes fue $45,27 \pm 6,81$ ($X \pm DE$) años. Cada registro incluyó típicamente los tiempos de ocurrencia de 5.000 o más ondas R continuas, para un total general de 151.758 intervalos R-R analizados.

Distribución de intervalos R-R. Se observó un patrón gaussiano de distribución en todos ($n=151.758$; Fig. 1) y cada uno de los pacientes (100%), como lo evidencian los valores alfa mayores de 2, en todas las series, con un valor promedio de $2,72 \pm 0,47$ unidades adimensionales (Fig. 2). El promedio de duración de los intervalos en todos los sujetos fue de $919,4 \pm 205,1$ ms siendo la mediana de 898 ms, la asimetría de la distribución normal fue de +9,1 (a la derecha) y la kurtosis de 122,8 típicamente leptocúrtica (Fig. 1).

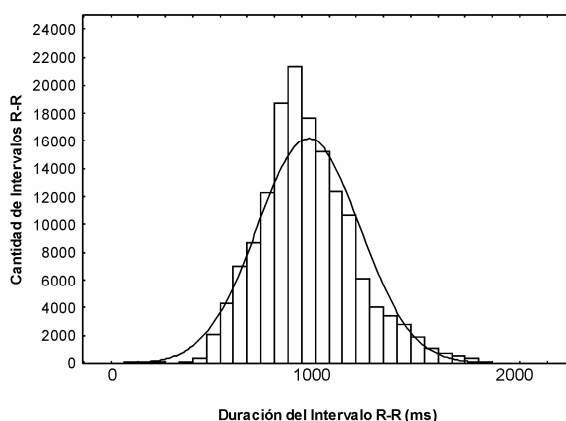


Fig. 1 Análisis de la distribución de 151.758 intervalos R-R de 30 ECGs normales.

La línea de ajuste corresponde a una distribución normal teórica de igual media aritmética e igual número de intervalos. Asimetría = +9,1; Kurtosis = 122,8; media = 919,4 ms; mediana = 898ms

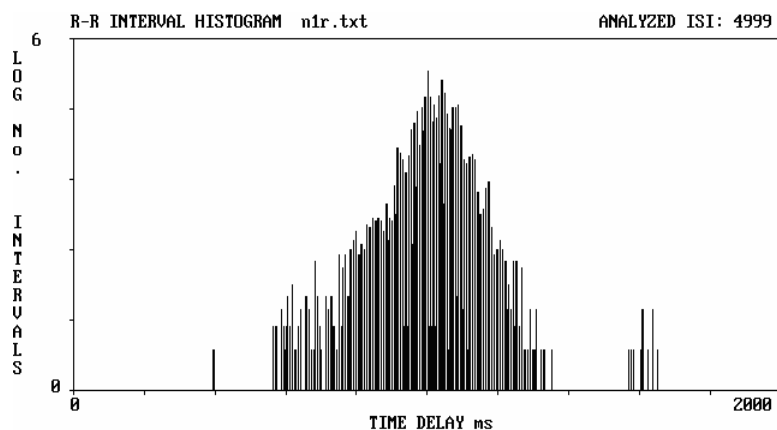


Fig. 2 Análisis de la distribución de los intervalos R-R del ECG, sujeto n1r, masculino normal de 50 años de edad. (Mean ms 1012.2 ms 128.1; CV % (coeficiente de variación): 12.7; (coeficiente de variación); Alpha: (coeficiente de distribución) 2,81; CD (coeficiente de dispersión) 16,2; BPM (latidos por minuto) 59,29

No se aprecian patrones bi o multimodales, ni tendencias a salvas en ninguno de los registros, esto se expresa analíticamente con los bajos valores de los coeficientes de variación ($17,7 \pm 7,4\%$) y de dispersión ($21,6 \pm 14,8$ unidades adimensionales).

Análisis de Lorenz y de correlación de intervalos R-R sucesivos. 100% de los pacientes, mostraron patrones gráficos de distribución de relaciones sobre la bisectriz del cuadrante n, n+1 (siendo n cada intervalo R-R y n+1 el intervalo subsiguiente). Un ejemplo de dicho patrón, se presenta en la Fig. 3. Dada la distribución gaussiana de los intervalos, se evaluó la relación entre los mismos

mediante correlación de Pearson. Ésta reveló que 28 sujetos (93,3%) presentaron intervalos sucesivos R-R correlacionados de manera estadísticamente significativa ($P < 0,0001$). Los coeficientes de correlación variaron considerablemente desde $r = 0,01$ hasta $0,96$ lo que corresponde a intensidades de asociación entre intervalos R-R de $0,01\%$ hasta $92,1\%$ respectivamente. Los dos pacientes restantes ($6,7\%$) no mostraron correlación estadísticamente significativa entre sus intervalos R-R.

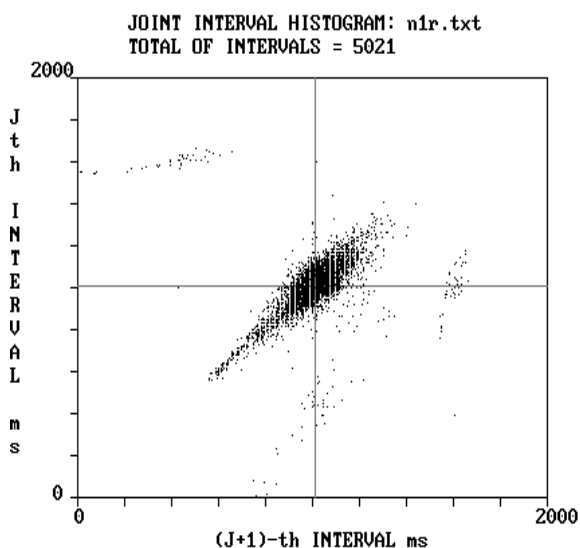


Fig. 3 Análisis de la relación de intervalos R-R sucesivos del ECG, sujeto n1r, masculino normal de 50 años de edad (análisis de Lorenz). La escala de las ordenadas lineal, líneas grises centrales corresponden a las medias aritméticas de cada escala de intervalos; Jth = intervalo R-R de referencia y (J+1)-th intervalo R-R siguiente. Escala de tiempo en ms.

La distribución porcentual de los coeficientes de correlación se presenta en la Tabla 1, donde se aprecia que la mayoría de los sujetos normales ($56,6\%$) muestra alta correlación entre sus intervalos R-R ($r > 0,47$; $P < 0,0001$), sin embargo, el 13% de los sujetos normales pueden mostrar coeficientes de correlación menores a $0,12$ y hasta un $6,7\%$ generan intervalos R-R no correlacionados.

Tabla 1 Distribución porcentual de los coeficientes de correlación entre intervalos R-R sucesivos de ECG de 30 sujetos normales

r	n	%	P
<0,05	2	6.7	>0.06 (ns)
<0,12	4	13,3	<0.00001
0,12 ~ 0,46	7	23.3	<0.00001
0,47 ~ 0,78	12	40.0	<0.00001
>0,78	5	16.6	<0.00001
Total	30	100	

Data: MIT-BIH Normal Sinus Rhythm Database, Physionet, NCCR, NIH, USA. ns= no significativa.

Al analizar la relación de intervalos R-R consecutivos grupalmente es decir, todos los intervalos R-R (151.758 intervalos) grabados de los 30 pacientes (Fig. 4) se observó una intensa correlación altamente significativa ($r = +0,89$; $r^2 = 0,79$; $F = 111.357$; $P=0,0000001$).

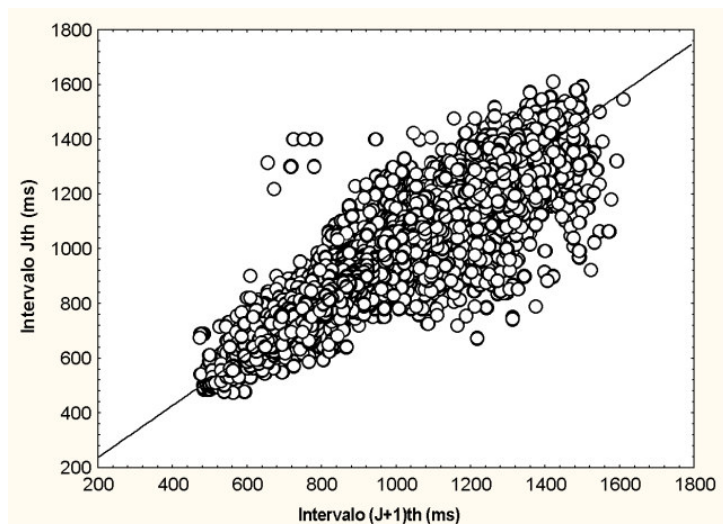


Fig. 4 Análisis de la relación de todos los intervalos R-R ($n = 151.758$) sucesivos (n versus $n+1$) de los 30 ECG estudiados.

Autocorrelación Todos los patrones de autocorrelación analizados presentan la típica oscilación amortiguada de las señales periódicas (Fig. 5).

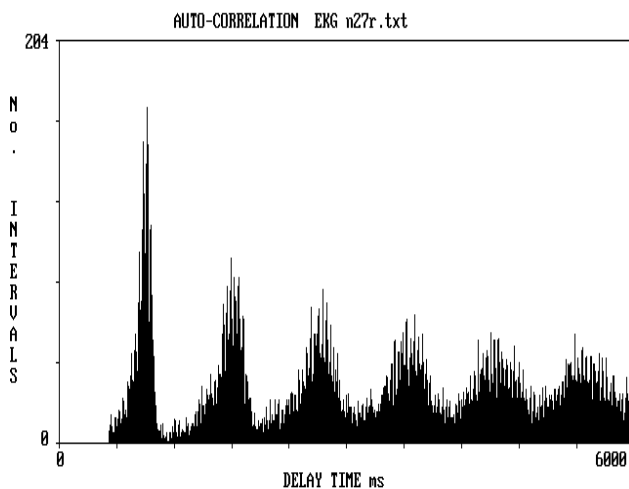


Fig. 5 Análisis de la función autocorrelativa de los intervalos R-R del ECG, sujeto n27r, masculino normal de 50 años de edad. La escala de la ordenada es lineal, la ventana de análisis de las abscisas es de 6 seg.

En todos los sujetos estudiados, la amortiguación promedio de la función autocorrelativa al cuarto orden fue de $58,01 \pm 11,25\%$, lo cual indica que la influencia

de un intervalo R-R sobre los siguientes intervalos decae en aproximadamente un 58% al cuarto orden de secuencia, es decir al cuarto intervalo R-R de la secuencia.

Efecto de la edad del paciente. La influencia de la edad del paciente (años) sobre la duración de los intervalos R-R (ms) fue significativa estadísticamente ($r = +0,48$; $r^2 = 0,23$; $F = 8,6$; $P = 0,006$; Fig. 6).

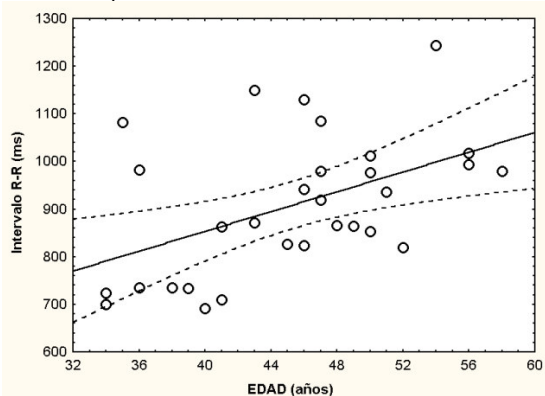


Fig. 6 Análisis gráfico de correlación entre la duración de los intervalos R-R (ms) y la edad (años) de los 30 pacientes normales evaluados. $r = +0,48$; $r^2 = 0,23$; $F = 8,6$; $P=0,006$.A

Adicionalmente se observó la existencia de una intensa correlación inversamente proporcional entre la desviación estándar de los intervalos R-R (ms) y el parámetro α de la gaussianidad de la distribución de los intervalos R-R ($r = -0,88$; $r^2 = 0,77$; $F=8,7$; $P<0,001$; Fig. 7).

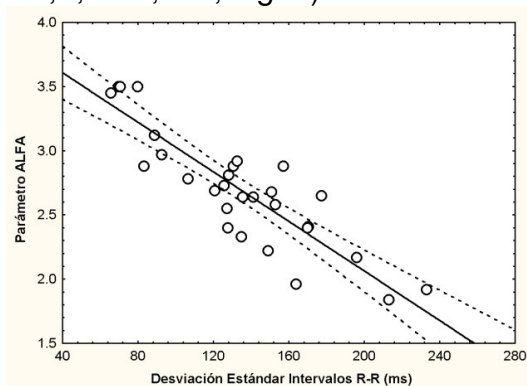


Fig. 7 Análisis gráfico de correlación entre la desviación estándar de la duración de los intervalos R-R (ms) y el parámetro α de su distribución, de los 30 pacientes normales evaluados, $r = -0,88$; $r^2 = 0,77$; $F=8,7$; $P<0,001$.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En el presente estudio se evaluó matemáticamente las relaciones entre los intervalos R-R de registros electrocardiográficos obtenidos de sujetos comprobadamente sanos. Los parámetros resultantes de ésta caracterización, no descritos hasta el presente en el uso clínico, constituyen el marco de referencia para la aplicación de esta metodología en las evaluaciones clínicas en pacientes con sospecha de alteraciones en la actividad eléctrica cardíaca.

La ritmicidad cardiaca depende, tanto de la interrelación de estructuras y propiedades de la red celular que forma el sistema cardionector, como de los factores neuro-endocrinos participantes(24), de manera que evaluando uno de los productos del sistema, como lo es la secuencia de intervalos R-R, es posible obtener información sobre el estado fisiológico del mismo.

En la serie de intervalos R-R evaluada, la curva de distribución de los intervalos presentó un comprobado patrón gaussiano en todos los registros, lo cual respalda los reportes previos (24) y contrasta con otras distribuciones reportadas ocasionalmente(25). Por otra parte, los valores de los coeficientes de variabilidad y de dispersión revelan la ausencia tanto de salvas como de la tendencia de los intervalos R-R a agruparse en el tiempo. Estos dos coeficientes (de variabilidad y de dispersión) son potencialmente útiles en la detección de disritmias como los periodos de extrasístoles, pausas compensadoras, pulso bigeminado y similares. Estos hechos sugieren, desde el punto de vista matemático, que el generador (marcapaso del sistema cardionector), en condiciones fisiológicas produce un intervalo promedio con una dispersión o error que sigue un patrón gaussiano, siendo siempre la desviación estándar menor a la media aritmética de los intervalos R-R.

Un hallazgo novedoso reportado en el presente estudio, se refiere a que la gaussianidad de la distribución de los intervalos, evaluada mediante el parámetro α de distribución, se va reduciendo con la edad del paciente. Desde el punto de vista matemático el parámetro α puede reducirse al incrementarse los valores de dispersión en torno a la media aritmética, lo que clínicamente pudiera expresarse, como una tendencia a presentar salvas, reducción en la ritmicidad, disritmias, extrasístoles, pausas de compensación extrasistólica, por mencionar algunas causas. Por lo antes descrito, el parámetro α de distribución de los intervalos R-R puede ser de valor clínico diagnóstico y pronóstico. A esto hay que incorporar las contribuciones de las fluctuaciones del ritmo sinusal inducidas por el patrón respiratorio (24-25).

En estrecha relación con lo anterior, se observó el progresivo aumento de los intervalos R-R en la medida en que aumenta la edad de los pacientes; lo que sugiere que la tendencia a la reducción en la frecuencia cardiaca pudiera asociarse con el incremento en la dispersión de los valores de los intervalos R-R. Estos hallazgos pueden estar vinculados a los cambios que el sistema nervioso autónomo experimenta con la edad (24).

En la relación de intervalos R-R sucesivos (análisis de Lorenz) se aprecia gráficamente la existencia de una asociación en la que un intervalo R-R influencia la duración del siguiente de manera directamente proporcional. Este tipo de análisis gráfico pone en evidencia la existencia de correlaciones de primer orden, es decir, que un intervalo R-R (o el mecanismo que lo genera) influye directamente sobre el intervalo inmediatamente siguiente. Al estudiar analíticamente, en forma mas precisa esta asociación, se demostró que, más de la mitad de los sujetos sanos presenta alta correlación entre sus intervalos R-R, sin embargo, puede verse un 20% de sujetos sanos con correlaciones muy bajas ($\leq 0,12$) o un 6,6% de sujetos sanos con ausencia de correlación estadísticamente significativa.

El cálculo de la función autocorrelativa demostró que la influencia de un intervalo R-R (o el mecanismo que lo genera) no solo se extiende al intervalo R-R inmediatamente siguiente, sino que, lo hace a los intervalos siguientes de la secuencia, disminuyendo progresivamente hasta en un 58% de intensidad sobre el cuarto intervalo de la secuencia. El método de cálculo de la función autocorrelativa usado en el presente estudio corrige la amortiguación de la función que surge al analizar series finitas de eventos¹⁸, por lo que las causas de la extensión de la influencia de un intervalo R-R sobre los siguientes se debe a causas fisiológicas directamente relacionadas con los que originan y mantienen la actividad eléctrica cardiaca (26).

Los resultados obtenidos aportan un patrón de valores normales; los cuales harían posible que la metodología de análisis descrita en este estudio, pudiera ser aplicada en pacientes con registros ECG patológicos, con fines diagnósticos y pronósticos.

AGRADECIMIENTO *Este trabajo fue subvencionado parcialmente por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad de Carabobo (CDCH-UC-211-2004).*

BIBLIOGRAFIA

1. Tapanainen J, Thomsen P, Kober L, Torp-Pedersen C, Makikallio T, Lindgren K, Huikuri H. Fractal analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2002; 90:347-352.
2. Chamchad D, Djaiani G, Jung HJ, Nakhamchik L, Carroll J, Horrow JC. Nonlinear heart rate variability analysis may predict atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg.* 2006; 103:1109-12.
3. Chen KY, Chen CL, Yang CC, Kuo TB. Cardiac autonomic dysregulation in patients with acute hepatitis. *Am J Med Sci.* 2006; 332:164-7.
4. Baran I, Kaderli AA, Ozdemir B, Gemici K, Ekbul A, Gullulu S, et al. Lack of association of heart rate variability parameters with head-up tilt-test responses in patients with syncope. *Indian Heart J.* 2004; 56:229-31.
5. Tuzcu V, Nas S, Borklu T, Ugur A. Decrease in the heart rate complexity prior to the onset of atrial fibrillation. *Europace.* 2006; 8:398-402.
6. Ziegler D, Zentai C, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Meisinger C, et al. Selective contribution of diabetes and other cardiovascular risk factors to cardiac autonomic dysfunction in the general population. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006; 114:153-9.
7. Gamelin FX, Berthoin S, Bosquet L. Validity of the polar S810 heart rate monitor to measure R-R intervals at rest. *Med Sci Sports Exerc.* 2006; 38:887-93.
8. de Sousa MR, Huikuri HV, Lombardi F, Perez AA, Gomes ME, Barros MV, et al. Abnormalities in fractal heart rate dynamics in Chagas disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2006; 11:145-53.
9. Laceras JE, Burillo G. Arritmias: diagnóstico y tratamiento. *Salud Rural.* Vol XX. 1-5. (Revista electrónica) 2003. Consultado en abril de 2006. Disponible: <http://www.marmola.com/Jarpyo/Sr07/diagnóstico7.pdf>.

10. de Resende LA, Molina RJ, Ferreira BD, Carneiro AC, Ferreira LA, da Silva VJ, et al. Cardiac autonomic function in chagasic elderly patients in an endemic area: A time and frequency domain analysis approach. *Auton Neurosci.* 2007; 131:94-101.
11. Amador N, de Jesus Encarnacion J, Rodriguez L, Tello A, Lopez M, Guizar JM. Relationship between left ventricular mass and heart sympathetic activity in male obese subjects. *Arch Med Res.* 2004; 35:411-415.
12. Sosnowski M, Czyn Z, Tendera M. Time and frequency analysis of beat-to-beat R-T interval variability in patients with ischaemic left ventricular dysfunction providing evidence for non-neural control of ventricular repolarisation. *Eur J Heart Fail.* 2002; 4:737-743.
13. MIT-BIH Normal Sinus Rhythm Database. Physionet NCRRL, NIH, U.S.A. 2006. Disponible en: <http://www.physionet.org>),
14. Goldsmith RL, Bigger JT, Steinman RC, et al. Comparison of 24-hour parasympathetic activity in endurance-trained and untrained young men. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 20:552-558.
15. Bigger JT, Fleiss LF, Steinman RC, Rolnitzky LM, Schneider WJ, Stein PK. R-R Variability in healthy, middle-age persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation.* 1995; 91:1936-1943.
16. Stein PK, Ehsani AA, Domitrovich PP, Kleiger RE, Rottman JN. The effect of exercise training on heart rate variability in healthy older adults. *Am Heart J.* 1999; 138:567-576.
17. Mietus JE, Peng C-K, Henry I, Goldsmith RL, Goldberger AL. The pNNx files: re-examining a widely used heart rate variability measure. *Heart.* 2002; 88:378-380.
18. Eblen-Zajjur A. Analysis of single and multiple neuronal discharges as point processes: a computer program set. *Acta Cient. Venez.* 1995; 46:34-40.
19. King CC. Fractal and chaotic dynamics in nervous system. *Prog. Neurobiol.* 1991; 36:279-308.
20. Katz M. Fractals and the Analysis of waveforms. *Comput. Biol. Med.* 1988; 18:145-156.
21. Curione M, Cugini P, Napoli A, Colatrella A, Di Bona S, Cammarota C, et al. A lower level of entropy in circadian rhythm of the sinus R-R intervals suggests a prevalence of the cardiac sympathetic regulation in early physiological pregnancy. *Chronobiol Int.* 2005; 22:711-722.
22. Eblen-Zajjur A, Salas R, and Vanegas H. Fractal analysis of spinal dorsal horn neuron discharges by means of sequential fractal dimension D. *Comput. Biol. Med.* 1996; 26:1-9.
23. Eblen-Zajjur A, Salas R, and Vanegas H. Fractal analysis of spinal nociceptive neuronal responses to receptive field stimulation and to heterotopic noxious stimulation in the rat. *Neurosci. Res. Comm.* 1999; 25:51-60.
24. Goldberger A. Fractal Mechanisms in the electrophysiology of the Heart. *IEEE Engineering in Medicine and Biology.* 1992; 47-52.
25. Mandrekar SJ, Nagaraja HN, Berntson GG. Statistical modelling of the differences between successive R-R intervals. *Stat Med.* 2005; 24:437-51.
26. Rashidi A, Khodarahmi I. Nonlinear modeling of the atrioventricular node physiology in atrial fibrillation. *J Theor Biol.* 2005; 232:545-549.