

L'ECG ad alta risoluzione per la stratificazione del rischio aritmico

A. Michelucci, G. Ricciardi,
M. Giaccardi, P. Pieragnoli

G Ital Aritmol Cardiotim 2007;1:12-16

Dipartimento del cuore e dei vasi, Azienda Ospedaliera
Universitaria Careggi, Firenze

Rischio aritmico ventricolare e di morte improvvisa

Sindrome di Brugada

L'utilità dei potenziali tardivi per la stratificazione del rischio aritmico in pazienti con quadro elettrocardiografico tipo Brugada è stata recentemente segnalata in letteratura.¹ Tale assunto riveste notevole interesse in quanto rimangono tuttora dibattute, quali predittori, la stimolazione ventricolare programmata e le mutazioni genetiche.²⁻⁸ I potenziali tardivi risulterebbero maggiormente positivi nei pazienti con quadro elettrocardiografico tipo "coved" e nei pazienti sintomatici per sincope o morte improvvisa abortita.^{6,9,10} La riproducibilità della positività dei potenziali tardivi configurerebbe un grado maggiore di rischio e risulterebbe utile nel predire l'inducibilità di fibrillazione ventricolare.¹⁰ Il parametro più utile per predire la comparsa di eventi aritmici risulterebbe l'*RMS40* con un valore significativo inferiore a 15 μ V. Occorre rilevare, infine, che il quadro elettrocardiografico tipo Brugada può essere intermittente o mostrare alternativamente l'aspetto "coved" o "saddle-back".¹¹⁻¹³ Ciò è importante considerando anche che non vi sono dati circa la capacità diagnostica e il potere predittivo dei potenziali tardivi in assenza del quadro elettrocardiografico tipo Brugada al momento dell'effettuazione del test.

Displasia aritmogena del ventricolo destro

La registrazione dei potenziali tardivi nei pazienti affetti da displasia aritmogena del ventricolo destro (DAVD) è un utile strumento sia per la diagnosi che per la valutazione del grado di estensione della malattia stessa.^{14,15} Per ciò che concerne il potenziale diagnostico, questo test risulta più utile dell'elettrocardiogramma a dodici derivazioni;¹⁶⁻¹⁸ il riscontro di potenziali tardivi serve, inoltre, per identificare tra i parenti dei soggetti affetti quelli predisposti allo sviluppo della malattia, permettendone così una diagnosi precoce e consentendo inoltre di monitorare l'andamento della malattia stessa.^{15,19} Anche dal punto di vista prognostico i potenziali tardivi sembrano ricoprire un ruolo importante, in quanto la prevalenza della positività del test risulta significativamente più alta nei pazienti che andranno incontro a tachicardia ventricolare o fibrillazione ventricolare spontanee¹⁴ e in quelli in cui la stimolazione ventri-

colare programmata sarà in grado di indurre la comparsa di tachicardia ventricolare monomorfa sostenuta.^{15,20} I potenziali tardivi sono stati inoltre studiati nel follow-up dei pazienti affetti da DAVD ed è emerso che il peggioramento nel tempo del test è in grado di predire, in assenza di modificazioni a carico di altri parametri clinici, la comparsa di aritmie ventricolari maligne.¹⁹ I dati suddetti starebbero quindi a indicare l'utilità dei potenziali tardivi nello stabilire il rischio aritmico ventricolare dei pazienti con DAVD.^{14,15} La positività del test appare, infine, anche correlata con la frazione d'eiezione del ventricolo destro. Il riscontro di potenziali tardivi positivi e ridotta frazione d'eiezione del ventricolo destro sarebbe sufficiente a porre indicazione all'esecuzione dello studio elettrofisiologico endocavitario per valutare l'inducibilità di tachicardia ventricolare.¹⁴ Alcuni risultati, infine, indicano che l'analisi del QRS mediato, usualmente effettuata nel dominio del tempo, dovrebbe essere fatta anche nel dominio della frequenza per aumentare la capacità diagnostica del test.^{14,15}

Infarto miocardico

L'identificazione dei pazienti a rischio aritmico ventricolare dopo infarto miocardico costituisce un argomento ampiamente dibattuto, da una parte per la sua estrema attualità, dall'altra perché non è ancora stato identificato il test di eccellenza per la stratificazione del rischio. Negli anni recenti numerosi metodi sono stati utilizzati e tra questi i potenziali tardivi. Molti studi effettuati nel periodo pre-trombolitico hanno dimostrato che gli eventi aritmici potevano essere previsti dai potenziali tardivi,²¹⁻²⁴ mentre studi più recenti hanno messo in dubbio la reale capacità diagnostica di questo test.²⁵⁻³¹ Occorre considerare, a questo proposito, che la terapia dell'infarto miocardico ha subito nel corso degli anni profonde modificazioni sia nell'approccio acuto (rivascolarizzazione miocardica mediante angioplastica primaria) sia nella terapia farmacologica in prevenzione secondaria (aspirina, betabloccanti, ace-inibitori, statine). Da uno studio molto recente, effettuato in un elevato numero di pazienti sottoposti a terapia combinata di rivascolarizzazione percutanea e terapia farmacologica, è emerso che il test dei potenziali tardivi non è in grado di predire gli eventi aritmici nel follow-up.³² La mancata capacità predittiva dei potenziali tardivi è

stata attribuita a entrambi gli interventi, da una parte alla riperfusione precoce della zona ischemica e dall'altra alla terapia in atto. A tal proposito è noto come la trombolisi, la rivascolarizzazione miocardica, sia essa chirurgica o percutanea, e la terapia betabloccante siano capaci di ridurre la prevalenza di potenziali tardivi e la loro capacità diagnostica in pazienti con pregresso infarto del miocardio.³³⁻³⁸ Non è ancora chiaro, tuttavia, se le conclusioni dello studio menzionato debbano essere estese anche a pazienti con ridotta funzione sistolica, in quanto solo l'1,9% dei pazienti arruolati presentava una frazione d'eiezione inferiore o uguale al 40%. A tal proposito, studi precedenti hanno indicato che, in presenza di disfunzione ventricolare sinistra e di altri parametri di rischio aritmico (tachicardia ventricolare non sostenuta), la positività dei potenziali tardivi è un potente fattore di rischio per eventi cardiaci incluse le aritmie ventricolari maggiori.³⁹ Occorre infine considerare come la positività osservata in due test effettuati nello stesso giorno possa incrementare significativamente la capacità predittiva dei potenziali tardivi specialmente nei pazienti con diabete mellito.⁴⁰

Cardiomiopatia dilatativa idiopatica

Circa la metà delle morti di pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica (ICD) avviene improvvisamente. Per tale ragione risulta di estrema importanza l'identificazione precoce dei pazienti a maggior rischio di morte improvvisa.⁴¹ Tale assunto porta con sé importanti implicazioni terapeutiche, considerando l'efficacia del defibrillatore impiantabile. Dall'esame di due studi prognostici con un lungo periodo di follow-up (periodi di osservazione medi di 54 e 84 mesi) è emerso che la positività al test dei potenziali tardivi (valutata nel dominio del tempo) rappresenta un predittore indipendente di eventi aritmici maggiori in pazienti con ICD.^{42,43} Occorre infine sottolineare come, in uno di questi studi, i potenziali tardivi risultassero predittivi indipendentemente dalla presenza o meno di blocco di branca e che il potere predittivo negativo del test fosse particolarmente elevato nei pazienti con frazione d'eiezione superiore al 30%.⁴²

Tetralogia di Fallot

La morte improvvisa è la più severa complicanza tardiva nei pazienti operati di correzione totale della tetra-

logia di Fallot (TF).⁴⁴ Essendo la morte improvvisa correlata all'instabilità elettrica ventricolare, negli anni recenti sono state impiegate notevoli energie al fine di identificare parametri con elevata sensibilità, semplici e a basso costo in grado di misurare tale instabilità elettrica, e quindi di stratificare il rischio aritmico nei pazienti operati di TF. Esiste un unico studio prospettico a lungo termine (periodo di osservazione medio di 7,3 anni) che ha dimostrato la capacità del test dei potenziali tardivi di predire il rischio aritmico in pazienti con TF sottoposti a correzione chirurgica.⁴⁵ Da tale studio è emerso che una durata del QRS mediato maggiore di 170 msec (tutti i pazienti presentavano blocco di branca destra all'ECG) è associata con un rischio aumentato di sviluppare aritmie ventricolari maligne in pazienti asintomatici dopo correzione totale della cardiopatia. Infine, occorre sottolineare come questo studio⁴⁵ evidenzia invece la non utilità del QRS massimo misurato nell'ECG a dodici derivazioni per predire la comparsa di aritmie ventricolari maligne.

Rischio di fibrillazione atriale

È stato valutato se differenti tecniche di filtraggio del signal-averaging dell'onda P siano equivalenti dal punto di vista diagnostico.⁴⁶ I risultati hanno dimostrato che la durata dell'onda P è significativamente più lunga nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) parossistica indipendentemente dal filtro e dal cut-off di frequenza utilizzati. È stata inoltre analizzata l'influenza del sesso sulla durata dell'onda P filtrata, evidenziando che il prolungamento dell'onda P nei pazienti affetti da FA parossistica ha una minore sensibilità nelle donne rispetto agli uomini.⁴⁷ L'analisi nel dominio della frequenza ha indicato che è preferibile la valutazione dell'intera onda P.^{48,49} È stato infine suggerito che associare la durata dell'onda P mediata con altri parametri clinici ne aumenta il potere diagnostico.^{50,51} Gli studi clinici hanno indicato che il signal-averaging dell'onda P è utile per determinare il rischio di insorgenza di FA in pazienti con cardiomiopatia ipertrofica, scompenso cardiaco e prolasso della valvola mitralica.^{50,52-54} Un altro campo importante di applicazione è stato quello cardiocirurgico: la durata dell'onda P è risultata un forte predittore di FA postintervento.⁵⁵⁻⁶¹ Alcuni autori^{62,63} hanno dimostrato che la durata dell'onda P mediata è in grado

di predire il passaggio da FA parossistica a FA permanente, con conseguenze importanti anche dal punto di vista prognostico, essendo la FA permanente gravata da un rischio tromboembolico e da una mortalità maggiore rispetto alla FA parossistica. Altri⁶⁴ hanno studiato il rischio di recidiva di FA dopo ablazione efficace della via accessoria nei pazienti affetti da Wolff-Parkinson-White che presentavano in anamnesi episodi di FA parossistica, evidenziando che una durata dell'onda P filtrata >130 msec è in grado di predire le recidive di FA postablazione. È stato inoltre riportato che la durata dell'onda P filtrata è significativamente maggiore nei pazienti che presentano recidiva di FA entro sei mesi dalla cardioversione.^{65,66} Due studi^{48,67} hanno infine analizzato il ruolo dei parametri valutati nel dominio del tempo e della frequenza nel predire in particolare le recidive precoci di FA (entro la prima settimana). In questo caso, la durata dell'onda P filtrata non ha mostrato differenze tra pazienti con o senza recidive, mentre l'analisi in frequenza è risultata in grado di identificare i pazienti con recidive precoci. La possibilità di predire queste ultime potrebbe avere un ruolo clinico importante, in quanto è utile per identificare i pazienti che necessitano di una profilassi farmacologica immediata. A corollario degli studi clinici occorre considerare che la profilassi delle crisi di FA parossistica viene usualmente effettuata con i farmaci antiaritmici in modo empirico. Infatti non esistono tuttora metodi capaci di misurare gli effetti determinati dagli stessi sul substrato elettrofisiologico atriale. È interessante ricordare, a questo proposito, che alcuni risultati indicano che la valutazione dell'onda P mediante signal-averaging può essere utile a questo scopo.^{55,68}

Bibliografia

1. Ikeda T. Brugada syndrome: current clinical aspects and risk stratification. *ANE* 2002;7(3):251-62.
2. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, et al. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation* 2002;105:73-78.
3. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Natural history of Brugada syndrome. Insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002;105:1342-1347.
4. Kanda M, Shimizu W, Matsuo K, et al. Electrophysiologic characteristics and implications of induced ventricular fibrillation in symptomatic patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1799-1805.

L'ECG ad alta risoluzione per la stratificazione del rischio aritmico

5. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation* 2003;108:3092-3096.
6. Ajiro Y, Hagiwara N, Kasanuki H. Assessment of markers for identifying patients at risk for life-threatening arrhythmic events in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:45-51.
7. Priori SG, Napolitano C. Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing? *Circulation* 2005;112(2):279-292.
8. Brugada P, Brugada R, Brugada J. Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing? *Circulation* 2005;112(2):279-292.
9. Takami M, Ikeda T, Enjoji Y, Sugi K. Relationship between ST-segment morphology and conduction disturbances detected by signal-averaged electrocardiography in Brugada syndrome. *ANE* 2003;8(1):30-36.
10. Masaki R, Watanabe I, Nakai T, et al. Role of signal-averaged electrocardiograms for predicting the inducibility of ventricular fibrillation in the syndrome consisting of right bundle branch block and ST segment elevation in Leads V₁-V₃. *Jpn Heart J* 2002;43:367-378.
11. Alings M, Wilder A. "Brugada" syndrome: clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation* 1999;99:666-673.
12. Matsuo K, Shimizu W, Kurita T, et al. Dynamic changes of 12-lead electrocardiograms in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:508-512.
13. Gussak I, Antzelevitch C. Early repolarization syndrome. Clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms. *J Electrocardiol* 2000;33:299-309.
14. Turrini P, Angelini A, Thiene G, et al. Late potentials and ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999;83:1214-1219.
15. Nasir K, Rutberg J, Tandri H, et al. Utility of SAEKG in arrhythmogenic right ventricle dysplasia. *ANE* 2003;8(2):112-120.
16. Sekiguchi K, Miya Y, Kaneko Y, et al. Evaluation of signal-averaged electrocardiography for clinical diagnosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Jpn Heart J* 2001;42:287-294.
17. Mehta D, Goldman M, David O, Gomes A. Value of quantitative measurement of signal-averaged electrocardiographic variables in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: correlation with right ventricular cavity dimensions. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:713-719.
18. Leclercq JF, Coumel P. Late potentials in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Prevalence, diagnostic and prognostic values. *Eur Heart J* 1993;14(suppl E):80-83.
19. Bauce B, Basso C, Nava A. Signal-averaged electrocardiographic parameter progression as a marker of increased electrical instability in two cases with an overt form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *PACE* 2002;25:362-364.
20. Nasir K, Tandri H, Rutberg J, et al. Filtered QRS duration on signal-averaged electrocardiography predicts inducibility of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *PACE* 2003;26:1955-1960.
21. Breithardt G, Schwarzmaier J, Borggrefe M, et al. Prognostic significance of late ventricular potentials after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1983;4:487-495.
22. Denniss AR, Richards DA, Cody DV, et al. Prognostic significance of ventricular tachycardia and fibrillation induced at programmed stimulation and delayed potentials detected on the signal-averaged electrocardiograms of survivors of acute myocardial infarction. *Circulation* 1986;74:731-745.
23. Gomes JA, Winters SL, Stewart D, et al. A new noninvasive index to predict sustained ventricular tachycardia and sudden death in the first year after myocardial infarction: based on signal-averaged electrocardiogram, radionuclide ejection fraction and Holter monitoring. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:349-357.
24. Kuchar DL, Thorburn CW, Sammel NL. Prediction of serious arrhythmic events after myocardial infarction: signal-averaged electrocardiogram, Holter monitoring and radionuclide ventriculography. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:531-538.
25. Pedretti R, Etro MD, Laporta A, et al. Prediction of late arrhythmic events after acute myocardial infarction from combined use of non-invasive prognostic variables and inducibility of sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1993;71:1131-1141.
26. Hohnloser SH, Franck P, Klingenhoben T, et al. Open infarct artery, late potentials, and other prognostic factors in patients after acute myocardial infarction in the thrombolytic era. A prospective trial. *Circulation* 1994;90:1747-1756.
27. Kawalsky DL, Garratt KN, Hammill SC, et al. Effect of infarct-related artery patency and late potentials on late mortality after acute myocardial infarction. *Mayo Clin Proc* 1997;72:414-421.
28. Touboul P, Andre-Fouet X, Leizorovicz A, et al. Risk stratification after myocardial infarction. A reappraisal in the era of thrombolysis. The Groupe d'Etude du Pronostic de l'Infarctus du Myocarde (GREPI). *Eur Heart J* 1997;18:99-107.
29. Savard P, Rouleau JL, Ferguson J, et al. Risk stratification after myocardial infarction using signal-averaged electrocardiographic criteria adjusted for sex, age, and myocardial infarction location. *Circulation* 1997;96:202-213.
30. Tapanainen JM, Still AM, Airaksinen KE, Huikuri HV. Prognostic significance of risk stratifiers of mortality, including T-wave alternans, after acute myocardial infarction: results of a prospective follow-up study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:645-652.
31. Huikuri HV, Tapanainen JM, Lindgren K, et al. Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:652-658.
32. Bauer A, Guzik P, Barthel P, et al. Reduced prognostic power of ventricular late potentials in post-infarction patients of the reperfusion era. *Eur Heart J* 2005;26(8):755-761.
33. Lee KL, Lau C-P. The use of signal-averaged electrocardiogram in risk stratification after acute myocardial infarction in the modern era. *Eur Heart J* 2005;26:747-748.
34. Beauregard LA, Waxman HL, Volosin R, et al. Signal averaged ECG prior to and serially after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19: 883-889.
35. Evrengul H, Dursunoglu D, Kayikcioglu M, et al. Effects of a beta-blocker on ventricular late potentials in patients with acute anterior myocardial infarction receiving successful thrombolytic therapy. *Jpn Heart J* 2004;45:11-21.
36. Huikuri HV, Tapanainen JM, Lindgren K, et al. Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta-blocker era. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:652-658.
37. Scharf C, Redecker H, Duru F, et al. Sudden cardiac death after

- coronary artery bypass grafting is not predicted by signal-averaged ECG. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1546-1551.
38. Lomama E, Helft G, Persoz A, Vacheron A. Relation between successful late coronary angioplasty of an occluded, infarction-related artery and lower prevalence of ventricular late potentials. *Coron Artery Dis* 1998;9:125-129.
 39. Gomes JA, Cain ME, Buxton AE, et al. Prediction of long-term outcomes by signal-averaged electrocardiography in patients with unsustained ventricular tachycardia, coronary artery disease, and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2001;104:436-441.
 40. Kozar LM, Cheriparambil KM, Schiffer DR, et al. Clinical significance of variability of ventricular late potentials detected before discharge in patients after myocardial infarction. *Am Heart J* 2000;139:134-141.
 41. Mancini DM, Wong KL, Simson MB. Prognostic value of an abnormal signal-averaged electrocardiogram in patients with nonischemic congestive cardiomyopathy. *Circulation* 1993;87:1083-1092.
 42. Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, et al. Long-term prognostic value of time domain analysis of signal-averaged electrocardiography in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000;85:618-623.
 43. Goedel-Meinen L, Hofmann M, Ryba S, Schömig A. Prognostic value of an abnormal signal-averaged electrocardiogram in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001;87:809-812.
 44. Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD, et al. Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. *N Engl J Med* 1993;329:593-599.
 45. Russo G, Folino AF, Mazzotti E, et al. Comparison between QRS duration at standard ECG and signal-averaging ECG for arrhythmic risk stratification after surgical repair of tetralogy of Fallot. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:288-292.
 46. Valverde ER, Quinteiro RA, Bertrand GC, et al. Influence of filtering techniques on the time-domain analysis of signal-averaged P wave electrocardiogram. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9(3):253-260.
 47. Dhala A, Underwood D, Madu E, Angel J, and the Multicenter P HiRes Study. Sex-specific differences in the P wave signal-averaged ECG. Multicenter P HiRes Study. *J Electrocardiol* 1998;30:34-35.
 48. Stafford PJ, Kamalvand K, Tan K, et al. Prediction of maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation by analysis of serial signal-averaged P waves. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21(7):1387-1395.
 49. Michelucci A, Padeletti L, Chelucci A, et al. Influence of age, lead axis, frequency of arrhythmic episodes, and atrial dimensions of P wave triggered SAECG in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:758-767.
 50. Cecchi F, Monterege A, Olivetto I, et al. Risk of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy assessed by signal averaged P wave duration. *Heart* 1997;78:44-49.
 51. Jordaens L, Tavernier R, Gorgov N, et al. Signal-averaged P wave: Predictor of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9(8 Suppl):S30-34.
 52. Pierog M, Banasiak W, Telichowski A, et al. Significance of atrial signal-averaged electrocardiogram in diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation in patients with mitral valve prolapse syndrome. *Pol Arch Med Wewn* 1997;97:232-238.
 53. Yamada T, Fukunami M, Shimonagata T, et al. Prediction of paroxysmal atrial fibrillation in patients with congestive heart failure by P wave signal-averaged ECG: a prospective study. *Circulation* 1998;98:1441.
 54. Yamada T, Fukunami M, Shimonagata T, et al. Prediction of paroxysmal atrial fibrillation in patients with congestive heart failure: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:405-413.
 55. Michelucci A, Padeletti L, Porciani MC, Gensini GF. P wave signal-averaging. *Cardiac Electrophysiol Rev* 1997;3:325-328.
 56. Chang CM, Lee SH, Lu MJ, et al. The role of P wave in prediction of atrial fibrillation after coronary artery surgery. *Int J Cardiol* 1999;68(3):303-308.
 57. Dimmer C, Jordaens L, Gorgov N, et al. Analysis of the P wave with signal averaging to assess the risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Cardiology* 1998;89(1):19-24.
 58. Stafford PJ, Kolvekar S, Cooper J, et al. Signal averaged P wave compared with standard electrocardiography or echocardiography for prediction of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Heart* 1997;77:417-422.
 59. Klein M, Evans SJL, Blumberg S, et al. Use of P-wave-triggered, P-wave signal-averaged electrocardiogram to predict atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Am Heart J* 1995;129:895-901.
 60. Hayashida N, Shojima T, Yokokura Y, et al. P-wave signal-averaged electrocardiogram for predicting atrial arrhythmia after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;79:859-864.
 61. Aytemir K, Aksoyek S, Ozer N, et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: P wave signal averaged ECG, clinical and angiographic variables in risk assessment. *Int J Cardiol* 1999;69:49-56.
 62. Abe Y, Fukunami M, Yamada T, et al. Prediction of transition to chronic atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation by signal-averaged electrocardiography. A prospective study. *Circulation* 1997;96:2612-2616.
 63. Koide Y, Yotsukura M, Sakata K, et al. Investigation of the predictors of transition to persistent atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2002;25:69-75.
 64. Hiraki T, Ikeda H, Yoshida T, et al. P wave signal-averaged electrocardiography predicts recurrence of paroxysmal atrial fibrillation in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome who underwent successful catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:1003-1008.
 65. Raitt MH, Thurman M, Ingram KD. P wave duration predicts the risk of early recurrence of atrial fibrillation after cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:143A.
 66. Opolski G, Scislo P, Stanislawski J, et al. Detection of patients at risk for recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion by signal-averaged P-wave ECG. *Int J Cardiol* 1997;60(2):181-185.
 67. Michelucci A, Padeletti L, Porciani MC, et al. Prediction of early atrial fibrillation relapse after endocavitary electrical cardioversion by frequency analysis of signal averaged P wave. *G Ital Cardiol* 1998;28:440-442.
 68. Banasiak W, Telichowski A, Anker SD, et al. Effects of amiodarone on the P-wave triggered signal-averaged electrocardiogram in patients with paroxysmal atrial fibrillation and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999;83:112-114.