

심전도의 비선형적 특성 분석에 관한 연구

이종민 · 박광석*

=Abstract=

A Study on the Analysis of Nonlinear Characteristics of ECG.

Jong Min Lee, Kwang Suk Park*

It has been shown that many of physiological systems have nonlinear dynamics. The evidences of these nonlinear behaviors make us analyze physiological systems in the new viewpoint. And, some of these nonlinear dynamics can be represented by chaotic behaviors, which is studied by several methods-correlation dimension, return map, power spectrum analysis, etc.

This study is on the analysis of nonlinear characteristics of ECG.

After data have been acquired from 20 children (10-13 years old), and 30 students (20-24 years old). We have calculated parameters HR, PR, VAT, TD, TRD, TPD from data, and estimated correlation dimension, return map, power spectrum, time series. Results show the nonlinear and chaotic characteristics of ECG.

Key words : Nonlinear dynamics, Chaos, ECG, Correlation dimension

서 론

Newton이래로 선형계 (linear systems)는 자연현상을 이해하는 중요한 기초가 되어왔으며, 초기값과 적절한 미분방정식들이 주어지면 임의의 주어진 계에 대한 전시간에 걸친 동작을 정확하게 예측할 수 있다고 생각하였다. 그러나, 실제의 자연현상의 경우들에 있어서는 선형계에 근거한 이해보다 비선형계 (nonlinear systems)에 의한 이해가 더욱 정확한 것으로 보인다. Henri Poincare는 삼체운동문제 (1892)에서 잘 정의된 식이라 할지라도 초기조건의 작은 차이가 오랜 시간후에는 큰 차이를 발생시킬 수 있음을 증명하였다. 이러한 발견은 미분방정식의 해에 대한 새로운 개념들을 필요로 하게 되었다. 즉, 비선형계에서는 나타나는 각각의 궤도들에 대한 정확한 운동을 기술하는 것 보다 가능한 모든 궤도들에 대한 정량적인 정보가 더 중요

하며, 그러한 정량적 정보를 나타낼 수 있는 전체적인 기술이 필요하게 된다는 사실이었다. 그 후, E. Lorentz의 기상예보에 관한 모델 (1963)¹⁾에서 발견된 나비효과 (butterfly effect)와 위상공간상의 strange attractor 등에 의해 본격적인 연구가 시작되었다. 비선형계에 대한 연구가 최근에 들어서야 활발히 연구되기 시작한 이유는 비선형계에 대한 정량적인 정보를 얻기 위해서는 방대한 양의 계산을 필요로 하기 때문이다. 이러한 비선형계에 대한 연구는 혼돈이론 (chaos theory)으로도 불리워진다²⁾.

사람의 심장과 뇌 등의 신체활동은 대표적인 비선형계이기 때문에, 나타나는 복잡한 현상들을 이해하는데 있어서 혼돈이론은 아주 적합한 것으로 보인다. 현재 많이 연구되고 있는 내용들을 살펴보면, 특정상태에서의 뇌파의 상태, 심장박동의 불규칙성, 세포 활동, 신체 기관의 모형화 등이다^{3~6)}. 이 논문에서는 사람의 심전도에서 나타나는

* 이 연구는 1993년도 서울대학교병원 지정 진료연구비 지원에 의한 결과임.

통신저자: 이종민, (110-460) 서울시 종로구 연건동 28번지 서울대병원 의공학과, Tel. (02) 740-8593, Fax. (02) 745-7870

비선형적 특성을 혼돈이론을 이용하여 분석하였다. 이를 위하여 50명에게서 구한 실제 심전도를 이용하였으며, 여러가지 혼돈 측정방법들중 correlation 차원, return map, power spectrum, time series 등을 계산하였다. 심전도를 몇 가지의 구간으로 나누어 각각에 대하여 혼돈특성여부를 조사하였으며, 측정한 parameter들은 각 피험자들에 대한 심박동수, PR duration, QRS duration, V.A.T. duration, TD duration, TRD duration, TP' duration 등이다. 계산결과 심전도는 혼돈현상을 나타내고 있음을 관찰할 수 있었다.

이 론

2.1 혼돈의 정의

일반적으로 혼돈(chaos)은 불규칙성(randomness)과 주기성(periodicity)의 사이에 위치하게 된다. 즉, 주어진 계가 내재된 간단한 결정식에 의해 기술될 수 있지만, 그 결과로 나타나는 현상은 불규칙한 복잡한 형태를 지니게 되는 것을 말한다. 이러한 혼돈현상의 특징을 다음의 네 가지로 말할 수 있다.

- 1) deterministic & aperiodic :
- 2) sensitive dependence on initial condition :
- 3) constrained to relatively narrow band :
- 4) deterministic pattern :

2.2 혼돈의 연구방법

혼돈의 연구방법⁷⁾은 크게 정성적인 방법과 정량적인 방법들로 나눌 수 있다. 정성적인 방법들로서 위상공간, return map, Poincare sections, spectrum analysis 등이 있으며, 정량적인 방법들로서는 Lyapunov exponent, correlation 차원 등이 있다. 그 각각에 대한 내용들을 간단히 정리해보면 다음과 같다.

1. 위상공간: 연속적 신호에 대하여 적용하는 방법으로서, 일반적으로 가로축을 신호의 위치(세기), 세로축을 신호의 일차미분값(속도)으로 표시하게 된다. 만일 신호가 혼돈의 특성을 지니는 경우에는, 평면상에서 strange attractor를 형성하게 되며 각각의 궤적이 서로 겹치지 않는다. 시작적인 효과때문에 널리 이용되고 있으나, 잡음에 매우 민감하다.

2. return map: 이산적 신호에 대하여 적용하는 방법이며, 주어진 점들을 가로축으로, 그 점에 대해서 일정시간 지연(lag)후에 해당하는 그 다음의 점을 세로축으로 표시하게 된다.

3. Poincare sections: 삼차원 이상의 위상공간상에서 나타나는 attractor는 시각적으로 그리기가 어려움으로, 구하여진 궤적을 임의의 한 단면으로 잘라서 그 단면을 관찰하거나, 규칙적인 시간간격으로 sampling하여 그 특성을 살피는 방법이다.

4. Lyapunov exponent: 초기조건의 변화에 대하여 주어진 계가 얼마나 민감하게 반응하는가에 대한 정량적인 측정방법이다. 즉, 두개의 인접한 점들의 시간에 따른 진화 양상을 정량화한 값이다. 이 값이 클수록 더욱 혼돈하다고 말할 수 있으며, 주기신호와 잡음의 경우는 0이 된다⁸⁾.

5. correlation 차원: attractor상의 점들간의 위상공간상의 공간적인 상관관계를 나타내는 값이다. 이 값은 계를 결정하는 독립변수의 갯수와 관련이 있으며, 혼돈의 경우에는 낮은차원의 비정수의 값을 가지게 된다. Grassberger 와 Procaccia의 알고리듬에 의하여 구하는 것이 일반적이며, 그 정의식과 원리는 다음과 같다^{9, 10)}.

Attractor상의 불규칙하게 분포된 점들은 서로 다른 점들사이에 동역학적으로는 상관이 없지만 위상공간상에서는 서로 상관관계를 가지게 된다. 이러한 공간상의 상관관계를 상관적분(correlation integral)으로 측정할 수 있다. 먼저 상관적분을 구하면

$$C(r) = \lim_{N \rightarrow \infty} \frac{1}{N^2} \sum_{i,j=1, i \neq j}^N \theta(r - |X_i - X_j|) \quad (\text{식 } 1)$$

여기에서, $\theta(x)=0$, for $x<0$

$=1$, for $x>0$, (Heaviside function),

$|X_i - X_j|$: norm for the distance,

$X_i = (x_i, x_i+1, x_i+2, \dots, x_i+(m-1))$: 단일 시계열에서 지연시간(delay time)의 간격으로 만들어지는 m차원 공간상의 한 점이다.

이때 $C(r)$ 은 r^v 에 비례하는 값이 되며, v 를 상관차원이라 한다.

$$v = \lim_{r, r' \rightarrow 0} \frac{\log(C(r)/C(r'))}{\log(r/r')} \quad (\text{식 } 2)$$

6. power spectrum 분석: 일반적으로 $1/f$ 특성을 보이면 혼돈신호라는 주장이 있다. 증명된 것은 아니지만, 기울기의 값이 혼돈과 일정한 상관관계를 지니고 있는 것으로 여겨진다.

2.3 심전도의 혼돈이론 응용

심전도 신호에서의 혼돈적 특성의 관찰은 이미 연구되어 보고된 바 있다. 본 연구에서는 심전도 신호 연구의 비선형적 방법을 적용함에 있어서, 기존의 방법 및 특성을 확인하고, 지금까지와는 달리 심전도 신호를 구성하고 있는 각 segment와 심전도 신호의 분석에 유용하다고 인정되고 있는 parameter들에 대해서도 혼돈적 특성이 존재함을 분석하고자 하는 것이다. 이것은 심전도 신호의 임상에서의 응용의 폭을 넓힐과 함께, 심전도 신호의 각 segment의 발생기전과 관련된 부위 및 그 부위까지의 신경전위 전달 등의 특성을 나타내어 줄 수 있으며, 각 부위의 이상여부를 국소화하여 분석할 수 있게 하여준다.

또한, 심박동수(또는 R-R 간격)과 각 parameter의 상관관계를 분석하여 심전도 발생의 특성을 분석하여 보고자 한다.

연구방법

실제로 사람에게서 수집한 심전도 자료들에 대하여 앞에서 설명한 여러가지 방법들을 사용하여 분석함으로써, 심전도의 비선형적 특성을 찾아내었다. 심전계에서 데이터를 직접 PC로 받아들여 저장한 후, 심전도를 이루는 각 구간들을 자동적으로 검출하는 알고리듬을 구현하였고, 여기에서 얻은 결과를 이용하여 각 구간들에 대한 개별적인 혼돈특성을 조사하였다. 이 결과를 바탕으로 하여 심장운동에서 나타나는 혼돈특성에 가장 크게 기여하는 구간과 영역을 구하고자 하였다.

3.1 실험대상

수집된 데이터 그룹은 크게 두종류이다. 첫번째 그룹은 소아심전도실에서 측정한 국민학교 3학년에서 6학년사이(9~12살)의 남녀 어린이 20명에 대한 심전도(Children group)이고, 두번째 그룹은 약리학 실험실에서 측정한 남자 대학생(20~24살) 30명에 대한 심전도이다. 두번째 그룹은 다시 Quinolane 항생제의 투여전(Pre-Dose group)과 투여후(Post-Dose group)의 15명씩의 두그룹으로 나누어진다. 이 항생제는 동물실험 등을 통하여 심장박동과 심전도에 대하여 전혀 영향을 미치지 않는 것으로 보고되었다. 그리고 피험자 전원은 모두 건강한 경우들이었으며, 편안히 누운 상태에서 심전도를 측정했다.

3.2 데이터 수집 및 처리 방법

데이터의 수집 및 처리과정은 <그림 1>과 같다.

Subjects

↓
심전계

↓
A/D 변환기

↓
PC 386

↓
Parameter Evaluation

↓
Analysis of Parameters

그림 1. 심전도 분석과정의 Block Diagram.

Fig. 1. A block diagram of ECG analysis process

1. 개인당 15분정도(900초)동안의 데이터를 A/D 변환기를 통해 sampling 주파수를 600 Hz로 하여, PC상의 메모리로 받아들인 후 하드디스크에 저장하였다. 여기에서 사용된 A/D 변환기는 최대 sampling 주파수가 100 kHz이며, quantization level은 4096 level(12 bit)이다. 입력 범위는 -3에서 +3 Volts이다.

2. 입력된 심전도 파형에 대하여 심장운동의 특성을 나타내는 파라미터들을 다음과 같이 구하였다.

- a) Heart Rate: R-R intervals의 역수를 취하여 구하였다.
- b) PR duration: P파의 시작점에서 QRS파의 시작점까지의 구간이며, atrioventricular conduction time을 측정한다.
- c) QRS duration: Q파의 시작점에서 S파의 끝나는 점까지의 구간이며, total ventricular repolarization time

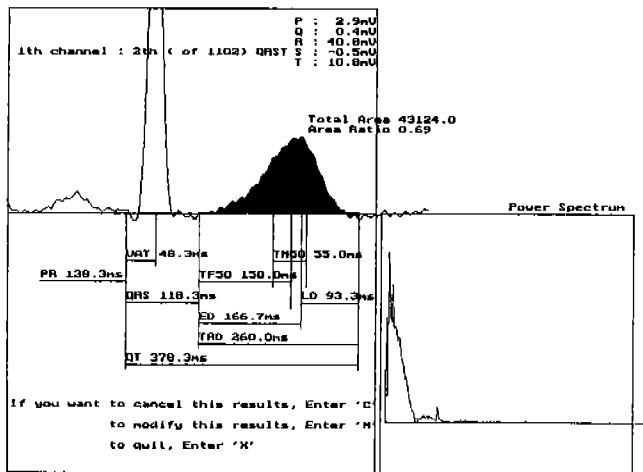


그림 2. 분석 algorithm을 실제 심전도에 적용한 예

Fig. 2. An example that the analysis algorithm applies to the real ECG data

을 측정한다.

- d) V.A.T.: Q파의 시작점에서 R파의 최고치까지의 구간이며, ventricular activation time을 측정한다.
- e) TD: Q파의 시작점에서 T파의 끝나는 점까지의 구간이며, electrical systole의 total duration을 측정한다.
- f) TRD: S파의 끝나는 점에서 T파의 끝나는 점까지의 구간이며, total repolarization time을 측정한다.
- g) TP': T파의 끝나는 점에서 다음의 P파의 시작점까지의 구간이다.

<그림 2>는 실제 사람의 심전도신호를 받아들여 그 중에서 하나의 과정을 검출하여 여러가지 parameter들을 분석한 예이다. PR, QRS, TRD, QT 등의 여러가지 구간들을 추정하였으며, P-QRS-T 파의 크기와 면적, P-QRS-T 파의 power spectrum을 구하였다.

3. 이렇게 분석된 결과들에 대해서, 시계열 데이터, return map, power spectrum, correlation 차원 등의 네 가지 방법들을 이용하여 혼돈특성을 조사하였다. 시계열 데이터, return map 등의 정성적인 측정방법을 통하여 전체적인 변화양상과 strange attractor를 관측하고자 하였으며, power spectrum과 correlation 차원 등의 정량적인 측정방법을 통하여 혼돈정도에 대한 정확한 수치들을 구하고, 그 계산된 값들을 기준의 발표된 결과들과 비교하여 보고자 하였다.

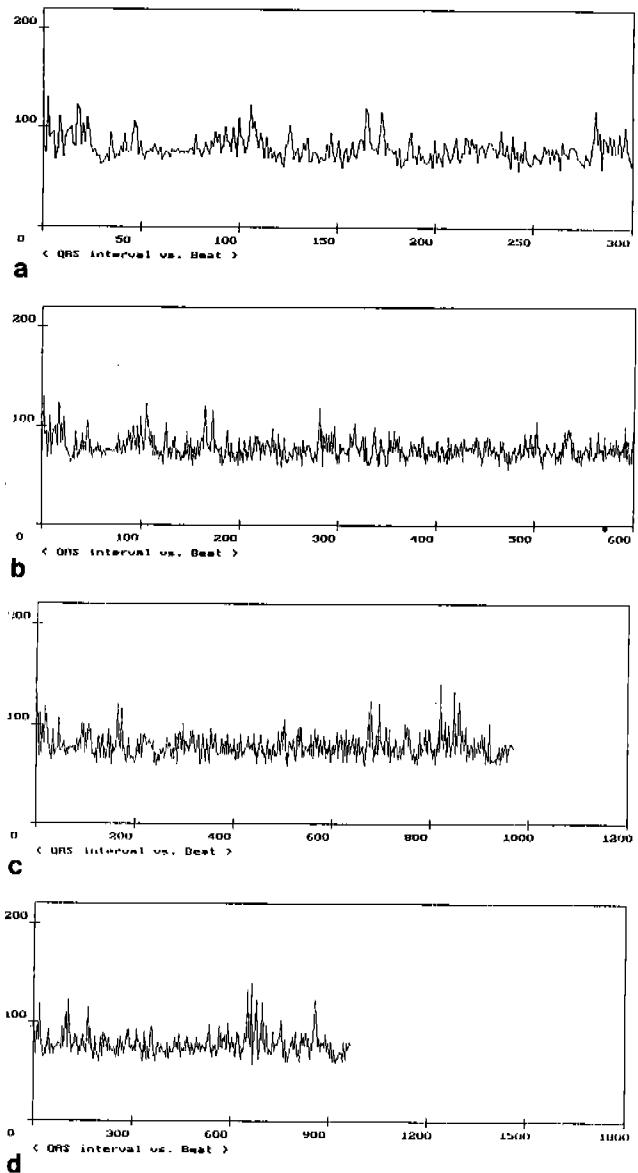


그림 3. QRS의 시계열 데이터. window의 크기가 각각

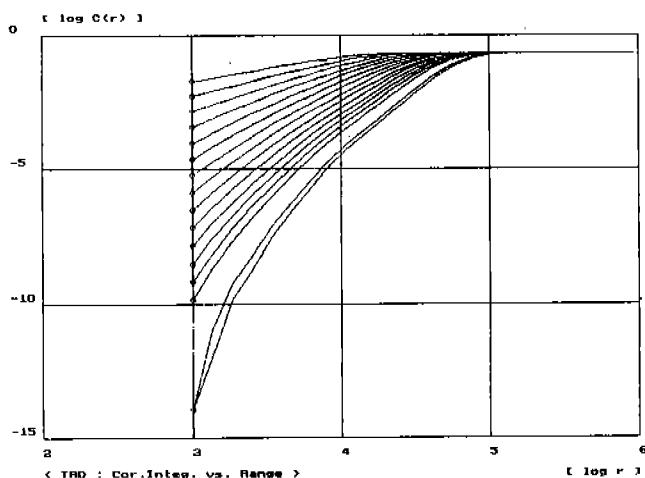
a) 300 beat, b) 600 beat, c) 1200 beat, d) 1800 beat인 경우.

Fig. 3. A time series data of QRS. The window sizes are
a) 300 beat, b) 600 beat, c) 1200 beat, d) 1800 beat.

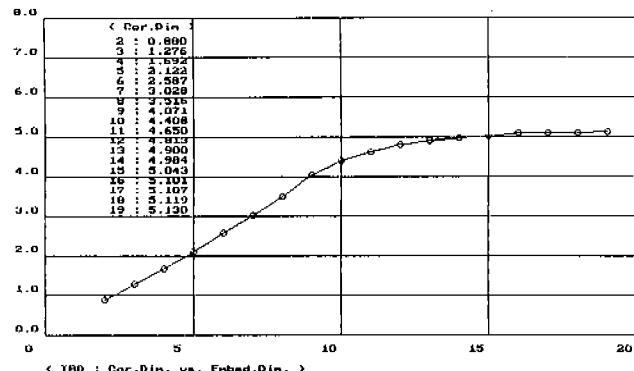
결 과

4.1 심전도 parameter의 자기유사성 (self-similarity).

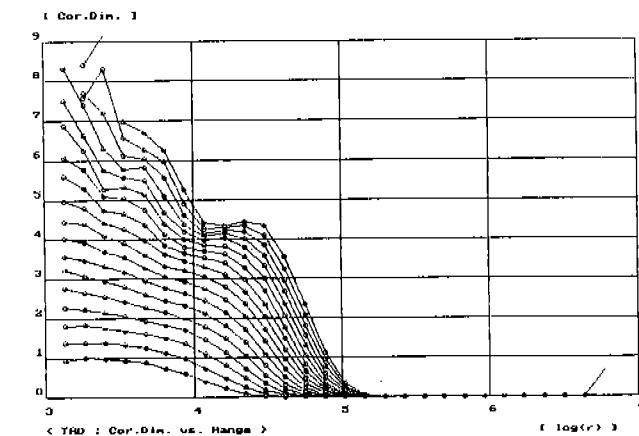
전체 window를 300 beat까지만 나타내었을 때의 심박동



a



b



c

그림 4. TRD의 correlation 차원의 계산과정.

(a) Correlation integral graph.

(b) Embedding 차원의 증가에 따른 correlation 차원의 수렴.

(c) Embedding 차원의 증가에 따른 local correlation 차원의 변화.(시간지연값=4인 경우)

Fig. 4. A process of correlation dimension of TRD.

(a) The correlation integral graph.

(b) The Convergence of correlation dimension as the increase of embedding dimension.

(c) The change of local correlation dimension as the increase of embedding dimension (in case that the time delay is 4).

표 1. 실험대상 군에 대한 심전도에서의 각 구간의 correlation 차원계산 결과

Table 1. A correlation dimension result for each ECG intervals of specimen.

| | Children | Pre _ Dose | Post _ Dose |
|-----|-------------------|-------------------|-------------------|
| HR | 3.574 ± 0.434 | 3.407 ± 0.333 | 3.312 ± 0.335 |
| PR | 4.055 ± 0.528 | 4.074 ± 0.568 | 3.947 ± 0.432 |
| QRS | 4.059 ± 0.651 | 3.626 ± 0.673 | 3.519 ± 0.909 |
| VAT | 3.675 ± 0.673 | 3.853 ± 0.677 | 3.575 ± 0.503 |
| TD | 3.813 ± 0.631 | 3.653 ± 0.341 | 3.692 ± 0.454 |
| TRD | 3.955 ± 0.533 | 3.607 ± 0.485 | 3.554 ± 0.537 |
| TP' | 3.901 ± 0.384 | 3.812 ± 0.325 | 3.792 ± 0.333 |

주의 시계열 데이터의 모습과 각각 600 beat, 1200 beat, 1800 beat 까지 확장시킨 시계열 데이터의 모습이 유사하다. 즉, 시간축상의 scale을 나타내지 않으면 서로간에 구분이 불가능해지는 자기유사성의 성질을 가지고 있음을 말한다. 이러한 성질은 혼돈의 형태상의 특성이라고 말해지는 프랙탈 구조를 나타내는 것이다. 이러한 자기유사성의 성질을 (그림 3)을 살펴봄으로써 확인할 수 있다. 이러한 특성은 QRS 구간을 포함한 선정된 모든 parameter에서 유사하게 관측되었다.

4.2 Correlation 차원.

Correlation 차원을 계산하기 위해 사용된 데이터집의 갯수는 각각의 경우에 있어서 약 1200개 정도가 되었다. Correlation 차원을 계산하기 위해 앞에서 설명한 Grassberger and Procaccia 알고리듬을 이용하였다. 전체적으로 50여명의 데이터들에 대하여 개별적으로 correlation 차원값을 모두 계산하였다. 그리고, 세 가지 군으로 나누어서 각 집단들의 평균과 표준편차, 최대값, 최소값들을 계산하였다. (그림 4)는 correlation 차원을 구하는 과정을 보여주고 있다.

(그림 4. a)는 embedding 차원의 증가에 따른 correlation integral graph와 선형으로 결정된 구간을 보여주고 있으며, 그 결과에 의한 값을 (그림 4. b)에서 나타내었다. 이러한 선형성을 좀더 명확하게 살펴보기 위해서 (그림 4. c)와 같은 local correlation 차원을 구하여서, 결과를 확인하였다.

(표 1)에는 세 그룹의 환자에 대하여 분석된 심전도의 각 parameter들의 correlation 차원 계산 결과를 정리하였다. (표 1)에서 다음과 같은 결과를 확인할 수 있다.

- 모든 parameter들에 대하여 계산된 correlation 차원

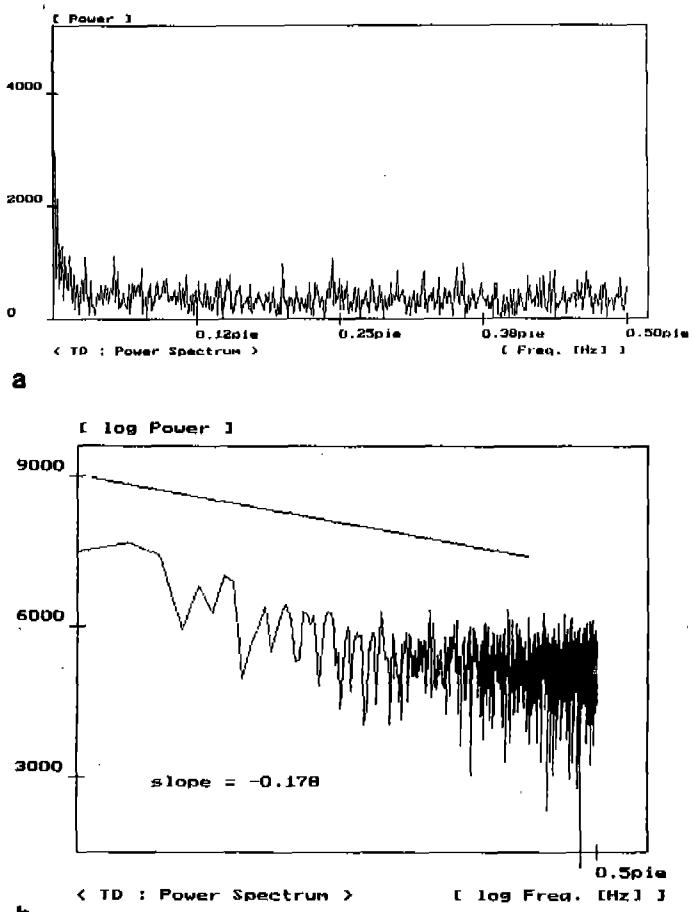


그림 5. TD 데이터의 (a) power spectrum과 (b) log scale로 다시 나타내어 기울기를 구한 그림.

Fig. 5. TD data's (a) power spectrum, (b) log scale of power spectrum and the slope.

이 저차원의 비정수값을 갖는 것으로 나타나, 심박동수를 포함한 모든 parameter들이 혼돈적 특성을 갖고 있음을 뒷받침하여 주고 있다.

2. 심박동수에 관한 correlation 차원의 값은 이미 발표된 결과들^[11, 12, 13]과 비슷한 범위인 3~4의 범위에 포함되고 있다. 이것은 국민학생군, 대학생군 등 정상적인 대상에 대한 모든 군에 대하여 관찰되었다.

3. 심전도의 parameter들의 correlation 차원 계산결과들은 심박동수의 correlation 차원과 같거나 유사한 범위에 있지 않고 보다 크게 나타났다. 이것은 모든 parameter에 대하여 동일하게 관찰되었으며, 심전도의 혼돈적 특성의 분석에 새로운 의미와 발생기전의 부분별로 제한적 분석의 가능성을 제공하여 준다.

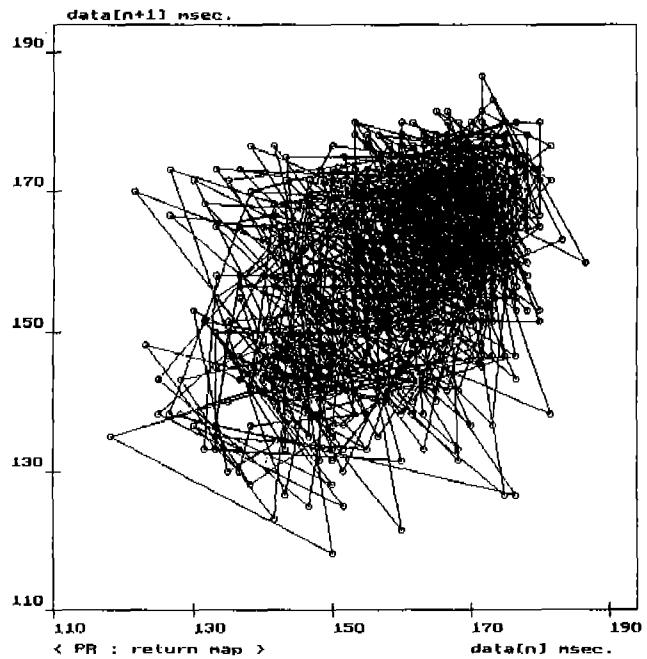


그림 6. PR 데이터에 대한 return map.(시간지연값=4인 경우)

Fig. 6. A return map of PR data(in case that the time delay is 4).

4. 세 가지 군의 correlation 차원값들을 비교하여 보면, 어린이의 경우가 나머지 어른들의 경우보다 더 높은 값을 나타냄을 알 수 있다. 이것은 나이가 들에 따른 심장활동성의 복잡성(complexity)의 감소라는 주장과 일치하는 결과이다.

5. 약물투여 전후의 데이터군을 비교해보면, 평균값에서는 모든 parameter에 대하여 투여전보다 correlation 차원값의 평균값이 떨어진 것으로 계산되었다.

4.3 Power spectrum과 return map.

〈그림 5〉의 (a)는 TD 구간의 시계열 데이터에 대한 power spectrum을 보여 주고 있다. 전체 범위에 걸쳐서 넓은 분포를 나타내며, 주파수의 증가에 따라 빠르게 감소하고 있음을 살펴 볼 수 있다. 〈그림 5〉의 (b)는 이러한 경향을 좀더 확실하게 살펴보기 위해 log-log scale로 나타내었으며, $1/f$ 의 특성이 뚜렷하게 관찰되고 있다. 이러한 $1/f$ 특성은 다른 7가지의 parameter에 대하여 모두 유사하게 관찰되었다.

〈그림 6〉는 PR 구간에 대한 return map을 나타내고 있으며, attractor를 생성하고 있음을 살펴볼 수 있다.

결론 및 고찰

본 연구의 결과들을 통하여 다음과 같이 결론을 도출하였다.

1. 시계열 데이터를 나타낸 것을 살펴보면, 외부에서 특별한 자극이 없이 편안히 누운 상태에서 측정한 정상인의 심전도가 주기적인 것이 아니라, 심박동수를 포함한 심전도의 특성 parameter 모두가 오히려 아주 불규칙한 양상을 나타내고 있음을 알 수 있으며, 또한 scale-invariant한 자기 유사적 특성을 살펴볼 수 있다.

2. 심전도의 각 구간들에 대한 correlation 차원의 결과에서 혼돈특성을 살펴볼 수 있다. 즉, 차원의 값이 정수값이 아니라 낮은 차원의 비정수값(대체로 3~4사이)의 값들로 나타남을 알 수 있다. 특히, 심박동수 경우의 값들은 기존의 논문들에서 나타난 결과와 비슷한 결과들이다. 다른 parameter들은 심박동수에 대한 결과보다 다소 크게 나타나고 있다.

3. 분석한 모든 parameter에 대하여 return map에서 strange attractor가 존재하며, log scale로 나타낸 power spectrum에서 $1/f$ 특성이 나타나고 있다.

4. 세 가지 구간의 correlation 차원의 값을 비교해 보면, 상태의 변화에 따라서 correlation 차원의 상대적인 값이 달라지는 것을 확인할 수 있다. 따라서, correlation 차원을 기존의 방법으로는 관찰하기 어려운 특정질병의 유무(심실세동 등)나 특정상태를 판별하고 예상할 수 있는 noninvasive한 아주 간편한 지시자로서 사용할 수 있을 것으로 기대된다. 하지만, 정확한 기준값을 결정하기 위해서는 정상인과 각 질병 및 이상에 해당하는 비정상군에 대하여 더 많은 데이터에 대한 실험이 필요한 것으로 생각된다.

5. 각구간의 parameter들은 전체를 나타내는 심박동수 보다 더 높은 correlation 차원값을 나타내었다. 이것은 심박동수의 변동과 각 parameter의 변동이 선형적 관계에 있지 않다는 것을 의미하는 것으로, 심전도의 각부분마다 국소적인 변동특성을 갖고 있을 가능성을 제시하고 있다. 도출된 결과의 정확한 의미는 측정방법의 재분석 및 시뮬레이션 등의 추가 연구 등을 통하여 분석할 계획이다.

참고문헌

- Edward N. Lorentz, 1963, *Deterministic Nonperiodic Flow*, *Journal of the Atmospheric Science*, Vol. 20, No. 2, March, pp130-41.
- James Gleick. "Chaos". 1987. Penguin Books.
- Robb W. Glenny, H. Thomas Robertson, Stanley Yamashiro, James B. Bassingthwaite, 1991, *Applications of fractal analysis to physiology*, *Journal of Applied Physiology*, Vol. 70; pp2351-67.
- Timothy A. Denton, George A. Diamond, Richard H. Helfant, Steven Khan, Hrayr Karagueuzian, 1990, *Fascinating rhythm: A primer on chaos theory and its application to cardiology*, *American Heart Journal*, December, pp1419-40.
- A. L. Goldberger, D. R. Rigney, J. Mietus, E. M. Antman, S. Greenwald, 1988, *Nonlinear dynamics in sudden cardiac death syndrome: Heartrate oscillations and bifurcations*, *Experientia*, 44; pp983-87.
- A. Babloyantz, J. M. Salazar, 1985, *Evidence of chaotic dynamics of brain activity during the sleep cycle*, *Physical Letters*, September, Vol. 111A; pp152-56.
- Nicholas B. Tufillaro. "An Experimental Approach to Nonlinear Dynamics and Chaos", 1992. Addison-Wesley Publishing Company.
- J. P. Eckmann and S. Oliffson Kamphorst, D. Ruelle, S. Ciliberto, 1986, *Lyapnov exponents from time series*, *Physical Review A*, Vol. 34, No. 6, December, pp4971-79
- Peter Grassberger and Itamar Procaccia, 1983, *Physics Review Letters*, 50, p346.
- Peter Grassberger and Itamar Procaccia, 1983, *Measuring the Strangeness of Strange Attractors*, *Physica 9D*, May, pp189-208.
- A. L. Goldberger, V. Bhargava. 1986. Some observations on the question: Is ventricular fibrillation "Chaos"? *Physica D*. Vol. 19; 282-289
- A. L. Goldberger, D. R. Rigney, 1991, *Nonlinear Dynamics at the Bedside*, in *Theory of Heart*, Springer -Verlag New York.
- James E. Skinner, Craig M. Pratt. 1993. *A reduction in the correlation dimension of heartbeat intervals precedes imminent ventricular fibrillation in human subjects*. *Am. Heart J.* Vol. 125; 731-743