

カオス性からみた心拍変動の加齢変化

The effect of aging on the chaos property of heart rate fluctuation

劉 信根
鈴木 秀明

ABSTRACT

It has been well known that R-R intervals in the electrocardiogram fluctuate at all times in healthy humans that called as heart rate fluctuation. Spectral analysis had been widely applied to separate the constituent factors of the fluctuation. Recently chaotic approach has been used to the analysis of heart rate fluctuation. In the present study we aimed to examine the effect of aging on heart rate fluctuation by using chaotic analysis.

Electrocardiogram was obtained from 56 subjects of three different generations; kindergartner of 5-6 yrs, students and the aged of 61-83 yrs in both sex at sitting position. R-R intervals were calculated by using double threshold algorithm and converted into the heart rate unit of beats/min. Individual mean value and standard deviation of heart rate were calculated, and maximal Lyapunov exponent, Lyapunov dimension and KS entropy which were thought as the indices of chaos, were also estimated from the 4-dimensional phase space locus according to Takens.

Mean heart rate significantly decreased from kindergartner to student ages, but increased significantly from student to the aged generations. The magnitude of fluctuation expressed as standard deviation of heart rate (SDHR) gradually decreased with age. The values of maximal Lyapunov exponent, Lyapunov dimension and KS entropy gradually decreased with age, and were positively correlated with SDHR. Maximal Lyapunov exponent showed a negative value in two subjects of the aged group.

From above observations it may conclude that heart rate fluctuation shows a chaotic behavior except particular cases in the aged, but its dimension decreases with age.

1. はじめに

最近脳波,心拍,呼吸,血圧,末梢血流量など,生体信号における一見不規則な変動

(通常これを生体ゆらぎと呼ぶ)が注目されるようになってきた.これまでこのような非線形な振動現象の解析には主にスペクトル解析が用いられ,その成分の分離が行われてきた.スペクトル解析を最初に心拍ゆ

らぎの解析に用いたのは Sayers (1973) であり、心拍ゆらぎの中には、呼吸に同期した成分、血圧調節に関連した約 10 秒のゆらぎ、および体温調節に関連したさらに低周波のゆらぎの存在を明らかにした。その後、スペクトル解析と薬理的な手法を用いた多くの研究により、各ゆらぎ成分のメカニズムが明らかにされてきた。すなわち心臓迷走神経の遮断薬であるアトロピンの投与時には呼吸に同期するゆらぎが消失し、心拍数が減少することから、このゆらぎ成分は心臓迷走神経由来の心臓抑制活動の反映と特定された。また心臓の交感神経の遮断薬であるプロプラノロール投与により約 10 秒の低周波成分ゆらぎが減少し、同時にアトロピンの併用によりほぼ消失したことから、このゆらぎは両神経が関係していると考えられている (Pomerantz et al. 1985; Akselrod et al. 1985)。しかしながら当初 Sayers が報告した 0.025Hz 付近のさらに低周波成分については否定的な見解が多い。このため心拍ゆらぎを構成する 2 成分、すなわち呼吸同期ゆらぎおよび 10 秒ゆらぎの相対的な関係を調べ、その結果から支配系である自律神経活動を間接的に評価する研究が広く行われてきた。

一方、ゆらぎのもつ複雑性をスペクトル解析のような還元論的な解析ではなく、ゆらぎの動的側面に注目した解析も行われるようになってきた。May (1976) により紹介された決定論的カオスは、その後生体信号の解析にも応用され、神経細胞の発火パターン (Mpitoses et al. 1988)、脳波の挙動 (Ikeguchi et al. 1990) がカオス的であることが明らかにされている。また心拍 R-R 間隔の示す時系列データがカオス的であることも明らかにされた (Goldberger et al. 1990)。しか

しながらカオス性の評価方法については、アトラクタから視覚的に判断する方法、最大リアプノフ指数から判定する方法、フラクタル次元から判定する方法などが報告されているものの、その方法論については確立されているとは言い難い。池口と合原 (1993) はカオスの特徴として、軌道不安定性、長期予測不能性、自己相似性等が考えられ、これらの特徴はそれぞれリアプノフスペクトラム、KS エントロピー、フラクタル次元から評価できると述べている。

そこで本研究では、これらのカオスの評価基準を用い、加齢に伴う心拍 R-R 間隔の変動を総合的に検討することを目的とした。

2. 研究方法

(1) 被検者

被検者は年齢の異なる 3 群、すなわち幼児群として年齢 5-6 歳の園児 20 名 (男子 10、女子 10 名)、成人群として年齢 18-21 歳の大学生 14 名 (男子 6、女子 8 名)、および年齢 61-83 歳 (平均年齢 74 歳) の高齢者群 (男子 3、女子 19 名) であった。幼児群、および成人群については何れも健康であり、心臓血管障害を有する被検者はいなかったが、高齢者群では、高血圧、糖尿病、心臓障害など何らかの障害を有する者が大半であった。実験の期日は、幼児群が平成 8 年 7 月、成人群が平成 7 年 9 月、高齢者群が平成 7 年 8 月であった。

(2) 実験手順

被検者は測定室に入室し、心電図用電極を装着後、十分な安静を保持した後、座位姿勢において 10 分間の心電図の測定を行なった。測定中はできるだけ動かないように、

また通常の呼吸パターンを保持するように指示した。

心電図の計測にはハンディ型生体用アンプ(MEG-2100,日本光電)を用い,胸部双極誘導法により導出した。得られた心電図(ECG)データは一旦データレコーダ(RD-129TE,TEAC)に記録し,後日解析した。

(3) データ処理

ECGデータは再生され,A/D変換器(98-AB05,ADTEC)を介してサンプリング周波数200Hzでコンピュータ(PC9801VM,NEC)に取り込み,一次データファイルを作成した。R波の検出には電圧および時間の2種類の閾値を設定した。すなわちR波を認識するためには,心電図波形が閾値電圧を上回る事,および直前のR波の認識時点から今回のR波までに閾値時間以上時間が経過していなければならないことが条件となる。閾値電圧については,個々の再生データから視覚的に判断したが,閾値時間については,0.4秒に設定した。検出R-R間隔は,心拍数(beats/min)に変換し,512秒間の心拍数の平均値と標準偏差を算出した後,さらに直線補間法を用いて,4Hzの等間隔時系列データを構築し,これを2次データファイルとした。

(4) カオス解析

得られた心拍時系列データは1変数の時系列データなので,まず1変数から多次元位相空間の軌道を再構成する必要がある。本研究では,Takens et al.(1981)の埋め込み法に従い,4次元の位相空間上にアトラクタを構築した。埋め込みを行う際に遅れ時間の決定については自己相関関数が最初に0になる時間をとした。これよりリア

プノフスペクトラム(λ_i)を以下の式(1)より算出した。その最大値を最大リアプノフ指数,正のリアプノフ指数の合計値をKSエントロピーとした。さらにリアプノフ次元(D_L)の算出については式(2)に従った。

$$\lambda_i = \lim_{N \rightarrow \infty} \frac{1}{N} \sum_{t=0}^{N-1} \log |e_i(t)| \dots\dots\dots (1)$$

$$D_L = j + \frac{\sum_{i=1}^j \lambda_i}{|\lambda_j + 1|} \dots\dots\dots (2)$$

カオスの判定基準については,最大リアプノフ指数が正,KSENTロピーが正であること,およびリアプノフ次元が非整数であることの3つの条件を基準とした。

3. 結 果

幼児,成人および高齢者群の被験者ごとの平均心拍数,その標準偏差,最大リアプノフ指数,リアプノフ次元,およびKSエントロピー値と,そのグループ平均値および標準偏差を表1~3に示す。各グループの平均心拍数とゆらぎの大きさの指標とした各被験者の標準偏差の平均値は,幼児群が98.1,7.6拍,成人群が70.6,4.1拍,高齢者群が77.4,1.8拍であった。平均心拍数,標準偏差の平均値ともに3群間に統計的に有意の差が認められた(図1)。図2に全被験者の平均心拍数とゆらぎの大きさ(標準偏差)との関係を示す。全体的には平均心拍数と標準偏差との間には有意の正相関が認められた。各グループの代表的な一例の心拍数の時間変化とそのパワースペクトルを図3に示す。これより,幼児の心拍ゆらぎは,他の2群に比べ,明らかに大きい。またそのパワースペクトルから,幼児においては広い

表1. 幼児の心拍ゆらぎの平均値と
その標準偏差およびカオス解析結果

被験者	年齢	性別	心拍ゆらぎ		リアブノフ 指 数		リアブノフ 次 元	K S エントロピー
			平均	SD	平均	SD		
ID1-A		男	95.3	6.5	0.508	0.0020	3.733	0.747
ID1-B		男	105.5	10.0	0.533	0.0016	3.604	0.750
ID2-A		男	107.0	4.8	0.448	0.0029	3.481	0.615
ID2-B		男	109.2	8.3	0.513	0.0012	3.458	0.728
ID3-A		男	100.8	8.0	0.433	0.0010	3.378	0.581
ID3-B		男	100.7	6.4	0.409	0.0015	3.275	0.506
ID4-A		男	107.2	6.5	0.597	0.0013	3.819	0.883
ID4-B		男	94.6	8.2	0.677	0.0014	4.199	1.051
ID5-A		女	97.5	11.8	0.533	0.0012	3.639	0.745
ID5-B		女	91.7	8.1	0.700	0.0014	4.076	1.031
ID6-A		女	113.2	8.3	0.603	0.0014	3.796	0.900
ID6-B		女	131.5	8.1	0.485	0.0014	3.393	0.653
ID7-A		女	89.8	7.6	0.621	0.0008	3.841	0.901
ID7-B		女	83.5	7.7	0.540	0.0015	3.650	0.769
ID8-A		女	79.6	7.6	0.670	0.0019	4.066	1.003
ID8-B		女	78.6	7.8	0.590	0.0008	3.802	0.854
ID9-A		女	95.2	6.5	0.428	0.0014	3.262	0.533
ID9-B		女	102.4	7.2	0.443	0.0018	3.443	0.612
ID10-A		男	96.5	7.6	0.536	0.0017	3.625	0.775
ID10-B		男	82.8	5.6	0.349	0.0062	3.233	0.494
平均			98.1	7.6	0.531	0.0017	3.639	0.757
SD			13.0	1.5	0.099	0.0012	0.286	0.176

表3. 高齢者の心拍ゆらぎの平均値と
その標準偏差およびカオス解析結果

被験者	年齢	性別	心拍ゆらぎ		リアブノフ 指 数		リアブノフ 次 元	K S エントロピー
			平均	SD	平均	SD		
A1	67	女	86.0	2.4	-0.004	0.0005	0.000	0.000
A2	74	女	74.7	1.6	0.157	0.0009	2.142	0.157
A3	69	女	83.3	2.1	0.321	0.0012	2.953	0.366
A4	74	女	88.2	1.2	0.012	0.0011	1.047	0.012
A5	77	女	80.5	1.9	0.254	0.0013	2.425	0.254
A6	75	女	74.3	1.6	0.273	0.0011	2.331	0.273
A7	81	女	79.5	2.4	0.107	0.0005	1.732	0.107
A8	76	女	83.1	2.4	0.341	0.0020	3.050	0.373
A9	83	男	90.5	2.5	0.088	0.0005	1.334	0.088
A10	71	女	88.9	2.8	0.090	0.0007	1.634	0.090
A11	82	女	61.0	1.5	0.065	0.0009	1.462	0.065
A12	75	女	72.6	1.1	0.308	0.0014	2.684	0.308
A13	82	女	64.9	1.5	0.081	0.0006	1.503	0.081
A14	75	女	78.0	2.2	-0.023	0.0008	0.000	0.000
A15	78	男	76.7	2.6	0.173	0.0005	2.164	0.173
A16	62	男	81.3	1.9	0.107	0.0009	1.662	0.107
A17	61	女	71.8	1.7	0.070	0.0013	1.637	0.070
A18	77	女	71.1	1.7	0.089	0.0009	1.538	0.089
A19	66	女	74.8	1.4	0.203	0.0022	2.308	0.203
A20	74	女	62.1	1.3	0.140	0.0010	1.889	0.140
A21	71	女	77.2	1.4	0.107	0.0019	1.811	0.107
A22	81	女	83.0	1.2	0.138	0.0012	1.624	0.138
平均	74		77.4	1.8	0.156	0.0011	1.947	0.160
SD	6.2		8.2	0.5	0.096	0.0005	0.543	0.103

表2. 成人の心拍ゆらぎの平均値と
その標準偏差およびカオス解析結果

被験者	年齢	性別	心拍ゆらぎ		リアブノフ 指 数		リアブノフ 次 元	K S エントロピー
			平均	SD	平均	SD		
Y1	19	男	59.9	3.1	0.291	0.0007	3.020	0.313
Y2	19	男	73.7	3.5	0.287	0.0006	2.876	0.325
Y3	18	女	82.4	6.3	0.690	0.0017	3.898	1.011
Y4	19	女	66.0	2.4	0.358	0.0013	3.205	0.452
Y5	19	女	92.0	4.8	0.473	0.0010	3.493	0.671
Y6	19	男	77.4	4.3	0.297	0.0016	3.121	0.366
Y7	19	男	82.1	3.4	0.278	0.0009	2.758	0.309
Y8	21	男	52.6	4.0	0.270	0.0018	2.842	0.280
Y9	19	男	72.9	5.9	0.279	0.0012	3.027	0.328
Y10	20	女	62.5	5.6	0.428	0.0007	3.438	0.603
Y11	19	女	63.1	3.2	0.230	0.0007	3.021	0.261
Y12	20	女	76.5	3.1	0.244	0.0006	2.783	0.244
Y13	21	女	66.8	5.5	0.386	0.0018	3.121	0.472
Y14	20	女	61.0	2.3	0.307	0.0017	3.019	0.335
平均	19		70.6	4.1	0.344	0.0012	3.116	0.426
SD	0.9		10.8	1.3	0.126	0.0005	0.324	0.216

周波数帯域においてスペクトルが存在したが、成人の例では呼吸および約10秒のリズムの存在が確認された。しかしながら高齢者の一例では、0.05Hz以下の低周波成分しか認められなかった。この3例の3次元に埋め込んだアトラクタ(上段)、自己相関関数(下段)、およびリアブノフスペクトルムの収束性(中段)を図4に示す。アトラクタの広がりは加齢に伴って減少することが明らかとなった。

一方、心拍ゆらぎがカオスであるか否かについては、高齢者群の2名の被験者を除き、他の被験者においては心拍ゆらぎがカオスの挙動を示すことが明らかとなった。

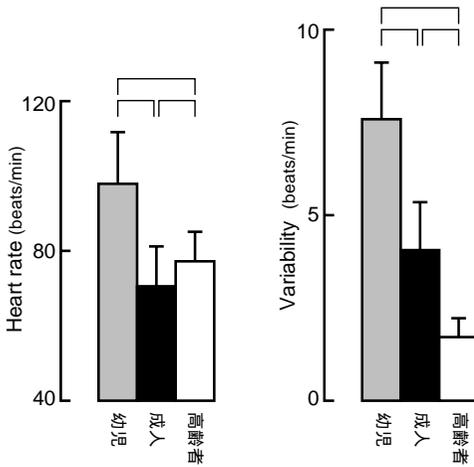


図1. 幼児、成人、高齢者群の平均心拍数とそのゆらぎ(SD)の比較 (PC0.05, PC0.001)

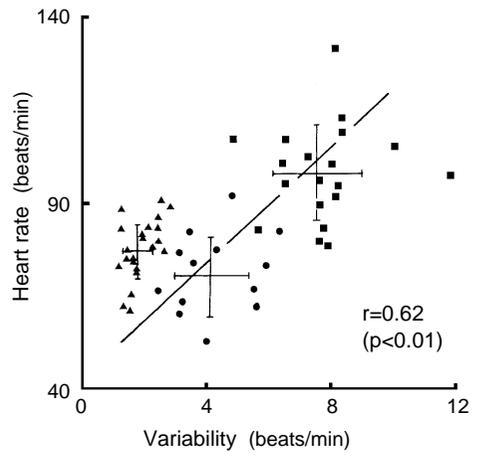


図2. 各被検者の平均心拍数とそのゆらぎ(SD)の関係

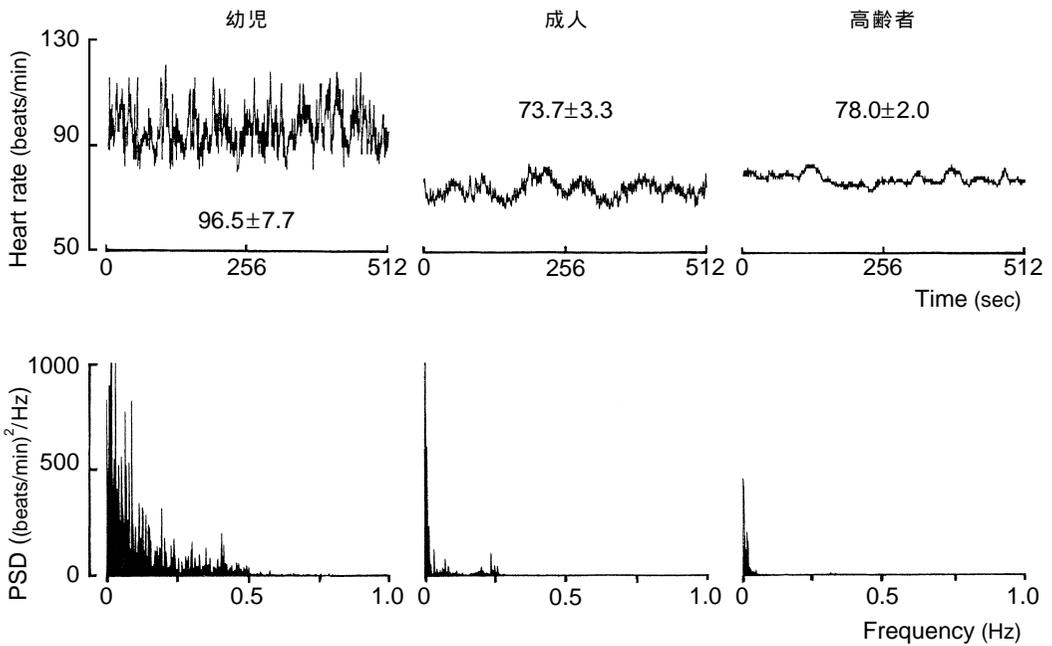
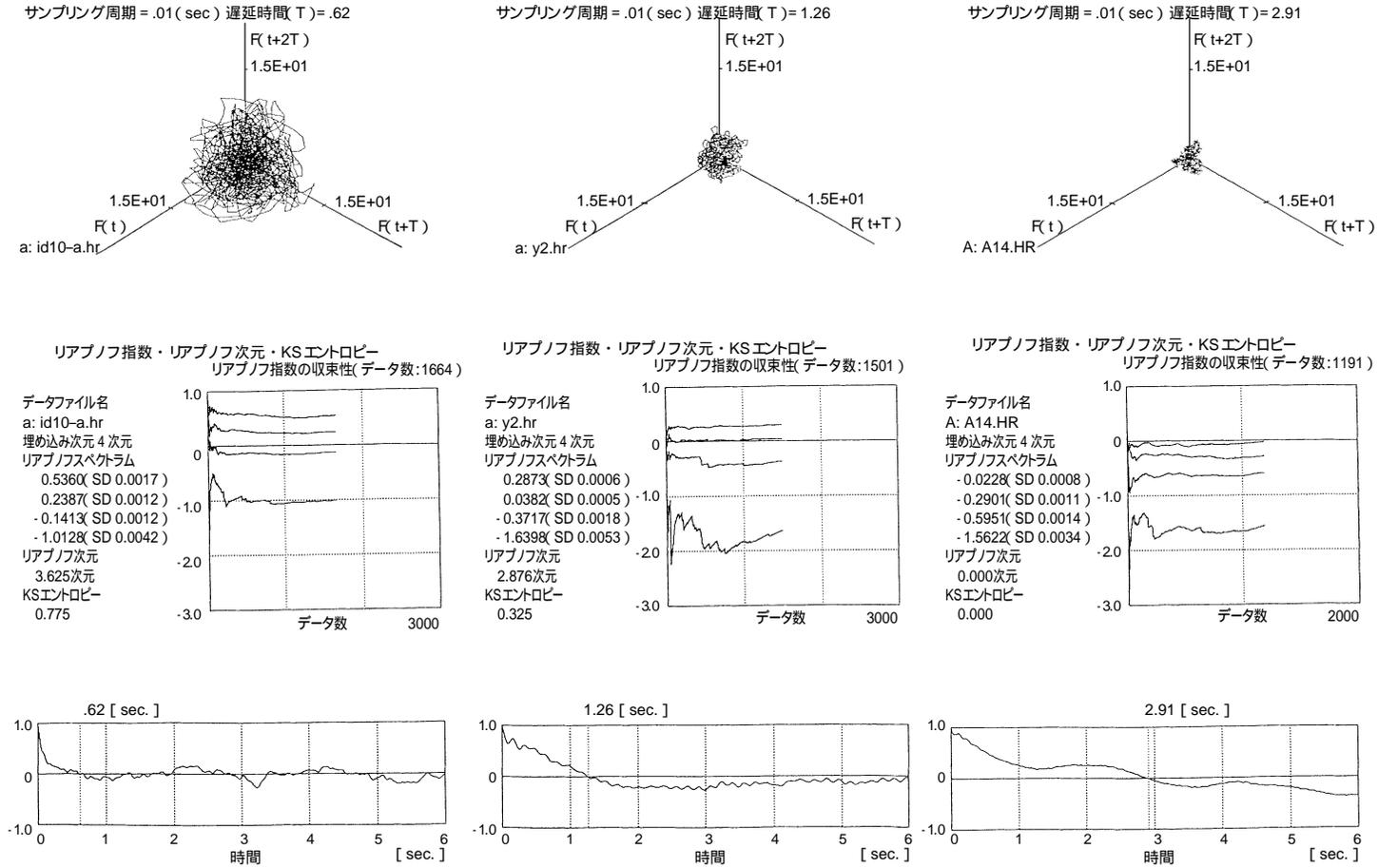


図3. 幼児、成人、高齢者群の代表的な1例の心拍時系列データ(上段)とそのパワースペクトル(下段)

図4. 図3に示した3例の3次元アトラクタ(上段), リアプノフスペクトラム(中段), 自己相関関数(下段)



最大リアプノフ指数の各グループの平均値 (SD) は幼児0.531(0.099),成人0.344(0.126),高齢者0.156(0.096)となり,3群間に有意の差が認められた。リアプノフ次元の各群の平均値は,幼児3.639(0.286),成人3.166(0.324),高齢者1.947(0.543)となり,3群間に有意の差が認められた。またKSエ

ントロピーは,幼児0.757(0.176),成人0.426(0.216),高齢者0.160(0.103)となり,これについても3群間に有意の差が認められた(図5)。全被検者の心拍ゆらぎの標準偏差と最大リアプノフ指数,リアプノフ次元,KSENTロピーとの間にはいずれも有意の正相関が認められた。

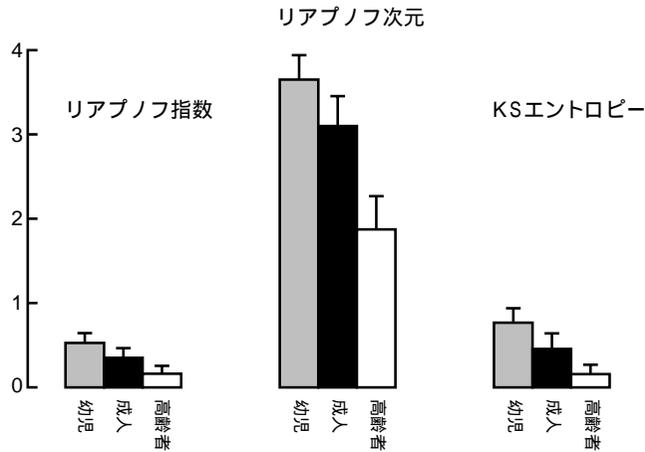


図5. 幼児,成人,高齢者群のリアプノフ指数,リアプノフ次元,KSENTロピーの平均値の比較

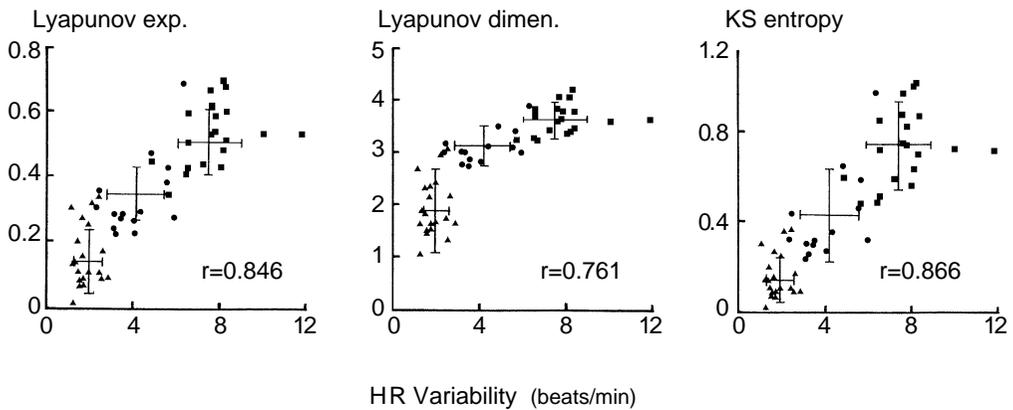


図6. 各被検者における心拍ゆらぎ(SD)とリアプノフ指数,リアプノフ次元,KSENTロピーとの関係

4. 考 察

本研究では、加齢にともなう心拍リズムの変化について、幼児、成人、および高齢者の三群間で比較検討することを目的とした。

平均心拍数は幼児群から成人群間に有意な減少を認めた。また成人から高齢者への移行に伴って平均心拍数は逆に上昇する傾向を示した。これまで年齢にともなう安静時心拍数の変化についてはいくつかの報告が見られる。山路(1981)は成長とともに安静時心拍数は徐々に低下するが、20歳以降は顕著な変化は認められないこと、および男性に比べ女性の方が安静時心拍数が4-5拍/分高いことを報告している。Byrne et al.(1996)は20-87歳の男女164名を対象に安静時の心拍数を測定し、座位および立位での心拍数は加齢にともなって有意に減少すること、さらに有意ではないものの女性に比べ男性の安静時心拍数が4-5拍/分低いことを報告している。一方、Schwartz et al.(1991)は20-81歳の男女56人の仰臥位および立位安静時の心拍数を検討し、仰臥位の心拍数には年齢にともなう有意な変化は認められなかったが、立位の心拍数が高齢者群(60-81歳)で有意に高かったことを報告した。本実験結果においても高齢者群が成人群に比べて有意に高い値を示し、Schwartz et al.の結果を指示するものであった。これらの違いの原因について現時点で特定することはできないが、本研究では高齢者の大半が女性であったこと、また高齢者を対象とした実験を8月に行なったため環境温が高かったこと、さらには測定時の姿勢などが影響したものと考えられる。

心拍ゆらぎの量的な指標として、これま

で一定時間内の心拍数の変動の標準偏差を用いる方法(SD法)や、この標準偏差を平均心拍数で除し、100倍する方法(変動係数法)などが報告されている(後藤ら,1987)。本研究では、前者の方法を用いて心拍ゆらぎの量的変化を検討した。その結果、幼児、成人および高齢者のSDの平均値は7.6, 4.1, 1.8拍と有意な減少を示すことが明らかとなった。この結果は、加齢にともなって心拍ゆらぎが抑制されることを示している。これまで加齢とゆらぎの量的変化に関して、Pagani et al.(1986)は20-30歳, 30-45歳, 45-60歳の3群間で比較し、加齢にともない心拍変動が有意に減少したことを観察している。Byrne et al.(1996)も同様に20-87歳の男女164名を対象に心拍ゆらぎのスペクトル解析結果から、呼吸同期ゆらぎおよび10秒ゆらぎの大きさが、加齢にともなって直線的に減少したことを報告している。これらの結果は、本質的に本研究結果とも一致する。しかしながらこれまで幼児期のデータについての報告は見当たらない。本研究から、心拍ゆらぎは幼児期に高く、成長にともなって急激に減少するが、老化によってさらに抑制されるが、そのスピードは成長期に比べて低いことが示唆された。しかしながら成長、さらには加齢に伴って心拍ゆらぎが抑制されるメカニズムについては、まだよく分かっていない。この点については、さらなる研究が必要であろう。

一方、心拍ゆらぎの質的な変化については、通常はスペクトル解析によりその成分分離を行ない、呼吸に同期したゆらぎ成分と約10秒のゆらぎの相対的な大きさの比較から、その調節系である自律神経の活動が間接的に評価されてきた。しかしながらこのような解析では、ゆらぎの構成要素を還

元論に眺めるに過ぎず、ゆらぎのもつ動的な側面を評価することはできなかった。近年コンピュータの進歩により、非線形現象の解析が飛躍的に進歩し、カオスやフラクタルの概念や解析手法が導入された。カオスは、当初決定論的法則に従いながら結果が予測できない現象と定義された。しかしながら、生体ゆらぎ、さらには自然界に存在する様々なゆらぎから決定論的法則を導き出すことは不可能である。このような場合にはカオスの持つ諸側面から、逆説的にカオスを判定する方法が一般的である。m次元の位相空間軌跡(アトラクタ)、リアプノフ指数、フラクタル次元などがその判断基準と考えられてきた。池口と合原(1993)は、単一の基準によりカオスを判定することの危険性を指摘している。本研究ではこの点を考慮し、最大リアプノフ指数、KSエントロピー、およびリアプノフ次元から心拍ゆらぎのカオス性について総合的に判断した。

その結果、高齢者群の2例を除いて、心拍ゆらぎはカオスの挙動を示すことが明らかとなった。カオスでないと判定された2例については、その挙動が周期的変動に近いものであった。Goldberger et al.(1988;1990)は、健康な人間の心拍ゆらぎはカオス的で

あるが、突然死の8日前の心拍ゆらぎが周期的であったこと、さらには心不全発症前の心拍ゆらぎが大幅に減少していることを明らかにしている。Babloyantz & Destexhe(1988)も健康な心拍ゆらぎは周期的でなく、決定論的法則に支配されていることを示唆している。これらのことから心拍ゆらぎは、本来カオスの挙動を示すが、何らかの疾病により、その挙動が周期的になったり、さらにはゆらぎが消失すると考えられる。

心拍ゆらぎのカオス性に関する研究では、これまでカオスであるか否かの解析が主題であり、カオスの次元についての定量的なアプローチは行われていない。すなわち、カオスは周期的変化とランダムの変動の間に位置し、より低次元のカオスから高次元のカオスまで存在すると考えられる。本研究結果より、カオスの次元を表すと考えられる最大リアプノフ指数、KSエントロピー、リアプノフ次元の各数値とも、心拍ゆらぎの大きさに比例し、加齢に伴って減少することが明らかとなり、カオスの質的側面を定量的に評価しうる可能性が示唆された。今後は、さらにデータを蓄積するとともに、解析手法の一層の改良を図らねばならないと考える。

参考文献

- 1) Takens, F: Detecting strange attractors in turbulence in Dynamic systems and turbulence. Eds Rand, D. A. and Young, B. S., *Lecture Notes in Mathematics* 898: 366-381, 1981.
- 2) Byrne, E. A., Fleg, J. L., Vaitkevicius, P. V., Wright, J. and Porges, S. W. : Role of aerobic capacity and body mass index in the age-associated decline in heart rate variability. *J. Appl. Physiol.* 81: 743-750, 1996.
- 3) 山路啓司 1981, 『運動処方のための心拍数の科学』大修館書店: 27-33.
- 4) 後藤吉夫, 松尾 裕, 佐藤昭夫(編) 1987, 『自律神経の基礎と臨床』医学ジャーナル社: 124-130.
- 5) Schwartz, J. B., Gibb, W. B., and Tran, T. : Aging effects on heart rate variation. *J. Gerontol.* 46: M99-M106, 1991.
- 6) Pagani, M., Lombardi, F., Guzzetti, S., Rimoldi, O., Furlan, R., Pzzinelli, P., Sandrone, G., alfatto, G., Dell'Orto, S., Piccaluga, E., Turiel, M., Baselli, G., Cerutti, S., and Malliani, A.: Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circul. Res.*

- 59:178-193, 1986.
- 7) Pomeranz, B., Macaulay, R. J. B., Caudill, M. A., Kutz, I., Adam, D., Gorden, D., Kilborn, K. M., Barger, A. C., Shannon, D. C., Cohen, R. J. and Benson, H. : Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am. J. Physiol.* 248: H151-153, 1985.
 - 8) Akselrod, S., Gordon, D., Madwed, J. B., Snidman, C., Shannon, D. C., and Cohen, R. J. : Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am. J. Physiol.* 249: H867-H875, 1985.
 - 9) Goldberger, A. L., Rigney, D. R., Mietus, J., Antman, E. M., and Greenwald, S. : Nonlinear dynamics in sudden cardiac death syndrome: Heart rate oscillations and bifurcations. *Experientia* 44: 983-987, 1988.
 - 10) May, R. : Simple mathematical models with very complicated dynamics. *Nature* 261: 459-467, 1976.
 - 11) Mpitosos, G. J., Burton, R. M., and Creech, H. C., and Soinila, S. O. : Evidence for chaos in spike trains of neurons that generate rhythmic motor patterns. *Brain Res. Bull.* 21: 529-538, 1988.
 - 12) Ikeguchi, T., Aihara, K., Itoh, S., and Utsunomiya, T. : An analysis on the Lyapunov spectrum of electroencephalographic (EEG) potentials. *Trans. IEICE E* 74: 842-84, 1990.
 - 13) Goldberger, A. L., Rigney, D. R., and West, B. J. : Chaos and fractals in human physiology. *Scientific American* 262: 43-49, 1990.
 - 14) 池口 徹, 合原一幸 : 脳波(EEG)のカオス, 合原一幸(編著) 1993 , 『ニューラルシステムにおけるカオス』 東京電気大学出版局 : 91-124 .
 - 15) Babloyantz, A., and Destexhe, A. : Is the normal heart a periodic oscillator. *Biol. Cybern.* 58: 203-211, 1988.