

# DIFERENCIAÇÃO SIMÉTRICA DE SAVITZKY-GOLAY APLICADA EM SINAIS DE ELETROCARDIOGRAFIA PARA DETERMINAÇÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

NATANAEL S. FIGUEIREDO\*, LUÍS H. C. FERREIRA\*, ODILON O. DUTRA\*

\* *Universidade Federal de Itajubá*  
*Instituto de Engenharia de Sistemas e Tecnologia da Informação*  
*37500-903 Itajubá, Minas Gerais, Brasil.*

Emails: natanael@unifei.edu.br, luis@unifei.edu.br, odutra@unifei.edu.br

**Abstract**— This paper presents the application of a new approach to calculate Savitzky-Golay differentiators based on symmetrical differentiation in comparison with the regular polynomial derivative in order to find differences and similarities between the two methods and demonstrate that, in the heart rate determination application, the new symmetrical differentiation is helpful due to its lower noise power gain.

**Keywords**— Savitzky-Golay differentiators, digital differentiation, noise power gain, electrocardiography.

**Resumo**— Este artigo apresenta a aplicação de uma nova abordagem para calcular filtros diferenciadores de Savitzky-Golay baseada em diferenciações simétricas em comparação com a tradicional derivada polinomial, sob o propósito de encontrar diferenças e similaridades entre os dois métodos e demonstrar que, na determinação da frequência cardíaca, a diferenciação simétrica é mais útil devido ao seu baixo ganho de potência do ruído.

**Palavras-chave**— Diferenciadores Savitzky-Golay, diferenciação digital, ganho de potência do ruído, eletrocardiografia.

## 1 Introdução

Os filtros de Savitzky-Golay são filtros digitais propostos para suavização e diferenciação de sinais de forma a aumentar a relação sinal-ruído sem distorcer muito o sinal (Savitzky and Golay, 1964).

Entre várias características, uma que se destaca, do ponto de vista da engenharia, é sua simplicidade em seus coeficientes. Uma vez que estes são representados por razões entre números inteiros com denominador comum (Jianwen Luo and Bai, 2005), tais filtros se tornam convenientes para aplicações de baixo custo e baixa potência, assim como requerido muitas vezes nas tecnologias da Internet das Coisas (IoT), Sensores Inteligentes e Dispositivos Médicos Vestíveis.

A saída suavizada  $\hat{x}(n)$  tem sua construção fundamentada no ajuste polinomial de mínimos quadrados feito em janelas simétricas de pontos, indexados em  $-m \leq k \leq m$ , para um sinal de entrada  $x(n)$ , sendo dada por

$$\hat{x}(n+i) = \sum_{k=-m}^m h_{i,k} x(n+k), \quad (1)$$

na qual a saída deve ser sempre centralizada na janela ( $i = 0$ ), resultando em

$$\hat{x}(n) = \sum_{k=-m}^m h_{0,k} x(n+k), \quad (2)$$

onde  $h_{0,k}$  é um conjunto de  $2m+1$  coeficientes de convolução que é capaz de ajustar a saída suavizada por um polinômio de grau  $p$

$$\hat{x}_i = \sum_{q=0}^p b_q i^q \quad (3)$$

dentro de uma janela de  $2m+1$  amostras do sinal de entrada indexadas em  $-m \leq i \leq m$ , onde  $b_q$  é um conjunto de  $p+1$  coeficientes polinomiais obtidos ao resolver as equações demonstradas em (Savitzky and Golay, 1964). Denota-se  $x_i$  o sinal de entrada janelado e indexado da forma descrita, enquanto  $x(n)$  se refere ao sinal de entrada amostrado corrente dentro do contexto mais genérico de processamento de sinais digitais.

Tabelas de coeficientes de convolução, calculados para janelas simétricas de até 25 pontos e de até 5° grau polinomial, foram publicados também em (Savitzky and Golay, 1964).

Usando uma abordagem matricial, o filtro suavizador também pode ser resolvido por

$$\hat{X} = S(S^T S)^{-1} S^T X = HX \quad (4)$$

onde  $X$  e  $\hat{X}$  são os vetores coluna dos sinais de entrada e saída (com seus elementos dados respectivamente por  $x_i$  e  $\hat{x}_i$  para  $-m \leq i \leq m$ ) e  $S$  é a matriz de Vandermonde (com cada elemento dado por  $s_{k,q} = k^q$  para  $-m \leq k \leq m$  e  $0 \leq q \leq p$ ) (Orfanidis, 1996). Deste modo,  $H$  é a matriz dos coeficientes do filtro (com seus elementos  $h_{i,k}$  para  $-m \leq i \leq m$  e  $-m \leq k \leq m$ ), a qual depende apenas de  $S$  e seus elementos são relacionados a (2).

De forma similar, os filtros de Savitzky-Golay podem também implementar diferenciadores digitais, denotados aqui como Diferenciadores Digitais de Savitzky-Golay (SGDD). Filtros SGDD são usualmente calculados pelo método da derivada polinomial, denotado aqui como Diferenciadores Savitzky-Golay por Derivada Polinomial (SGDP). De acordo com (Chen et al., 2011),

usando o método da derivada polinomial em (3), é possível obter a  $r$ -ésima derivada de  $\hat{x}_i$

$$D^r \hat{x}_i = b_r r! + \sum_{q=r+1}^p b_q \frac{q!}{(q-r)!} i^{q-r}, \quad (5)$$

válida para valores inteiros de  $r$  pertencidos ao intervalo  $[0, p]$ , onde  $D^r$  denota o operador de  $r$ -ésima derivada com relação a  $i$ .

Filtros diferenciadores também podem ser resolvidos numa abordagem matricial, baseada em (5), da forma

$$D^r \hat{X} = U(S^T S)^{-1} S^T X = HX, \quad (6)$$

onde  $U = D^r S$  com seus respectivos elementos  $D^r s_{k,q}$ , quando usando a abordagem SGDP.

Diferenciadores digitais são úteis em várias aplicações de sistemas de controle e processamento de sinais, tais como controladores digitais PID, processamento de imagens (Gowri et al., 2013) e determinação da frequência cardíaca baseada em sinais de eletrocardiografia (ECG) (Nishida et al., 2017). Sendo assim, este trabalho discute uma nova abordagem para SGDD, não com base na derivada polinomial (SGDP), mas sim numa abordagem de diferenciação simétrica, aqui designada como Diferenciadores de Savitzky-Golay por Diferenciação Simétrica (SGDS), abordando também seus benefícios sobre o método da derivada polinomial em uma aplicação de cálculo da frequência cardíaca (Nishida et al., 2017).

O artigo é organizado da seguinte forma: na Seção 2 apresenta-se a abordagem baseada em diferenciação simétrica. Em seguida, várias propriedades dos filtros Savitzky-Golay são discutidas na Seção 3. Na Seção 4, vantagens relevantes na filtragem do sinal são apresentadas e na Seção 5 a aplicação de ECG é usada para mostrar essas vantagens. Finalmente, na Seção 6 apresentam-se as conclusões.

## 2 Nova Abordagem

Diferenças são úteis para diferenciar sinais discretos no domínio do tempo. De acordo com (Thomson, 1994), a primeira diferenciação simétrica  $\Delta^1 \hat{x}(n)$  de um sinal discreto  $\hat{x}(n)$  é dada por

$$\Delta^1 \hat{x}(n) = \frac{\hat{x}(n+1) - \hat{x}(n-1)}{2}, \quad (7)$$

e a segunda diferenciação simétrica, por

$$\Delta^2 \hat{x}(n) = \hat{x}(n+1) - 2\hat{x}(n) + \hat{x}(n-1). \quad (8)$$

A diferenciação simétrica para sinais discretos oferece algumas vantagens. Para funções diferenciáveis, a diferenciação simétrica propicia uma aproximação numérica melhor que os métodos tradicionais de *Forward Euler* e *Backward Euler* (LeVeque, 2005).

Portanto, a equação matricial da filtragem por Diferenciadores de Savitzky-Golay por Diferenciação Simétrica (SGDS) é dada por

$$\Delta^r \hat{X} = U(S^T S)^{-1} S^T X = HX \quad (9)$$

onde  $U = \Delta^r S$ , calculada com base em (7) ou (8) para  $r = 1$  ou 2, respectivamente, usando a definição (3), e sendo  $r$  a ordem da diferenciação.

## 3 Propriedades dos Filtros Diferenciadores

Em (Jianwen Luo and Bai, 2005), propriedades específicas dos SGDD são mencionadas. Esta seção mostra algumas delas, que também se aplicam à nova abordagem SGDS, com o propósito de verificar que essa nova abordagem é verdadeiramente um SGDD. Para melhor compreensão dessa seção, os produtos matriciais (6) e (9) foram quebrados e suas partes explicadas na Tabela 1.

### 3.1 Coeficientes racionais

Com base em (6) e (9), a matriz de coeficientes do filtro  $H$  pode ser reescrita usando o método da matriz adjunta para cálculo da matriz inversa  $(S^T S)^{-1}$ . Então para SGDP, tem-se

$$H = \frac{1}{\det(S^T S)} (D^r S) \text{adj}(S^T S) S^T. \quad (10)$$

Analogamente, para SGDS, tem-se

$$H = \frac{1}{\det(S^T S)} (\Delta^r S) \text{adj}(S^T S) S^T. \quad (11)$$

Os cálculos (10) e (11) referem-se a produtos de matrizes de números inteiros multiplicadas por um escalar racional (o inverso do determinante de uma matriz de números inteiros). Isso garante que qualquer coeficiente  $h_{i,k}$  pode ser sempre calculado de forma exata como uma razão de números inteiros, com denominador em comum.

Se for analisada essa característica, do ponto de vista da engenharia, ao aplicar esse filtro para processar os dados  $x(n)$  lidos de um conversor analógico-digital de um microcontrolador, não haverá necessidade de usar uma unidade de ponto flutuante. Isso significa que microcontroladores simples podem ser aplicados para o processamento dos dados, o que representa economia de custo e consumo de energia, uma vez que microcontroladores mais simples geralmente dissipam menos potência.

As operações entre números inteiros são executadas mais rapidamente que as operações de ponto flutuante, o que representa uma economia de tempo de execução e a maior facilidade de implementar esse sistema em um sistema de tempo real. São necessárias apenas  $2m + 1$  multiplicações,  $2m$  somas e uma única divisão, todas entre números inteiros, para se obter uma saída  $D^r \hat{x}(n)$  ou  $\Delta^r \hat{x}(n)$ .

Tabela 1: Detalhes das matrizes

Matriz	Índices das linhas	Índices das colunas	Regra dos elementos
$S$	$-m$ até $m$	$0$ até $p$	$s_{k,q} = k^q$
$S^T$	$0$ até $p$	$-m$ até $m$	$s_{q,k}^T = k^q$
$(S^T S)$	$0$ até $p$	$0$ até $p$	$v_{q,l} = \sum_{\alpha=-m}^m \alpha^{q+l}$
$(S^T S)^{-1}$	$0$ até $p$	$0$ até $p$	$w_{q,l}$
$U = D^r S$			$u_{k,q} = D^r s_{k,q}$
$U = \Delta^1 S$	$-m$ até $m$	$0$ até $p$	$u_{k,q} = [(k+1)^q - (k-1)^q]/2$
$U = \Delta^2 S$			$u_{k,q} = (k+1)^q - 2k^q + (k-1)^q$
$H$	$-m$ até $m$	$-m$ até $m$	$h_{i,k}$

### 3.2 Preservação do momento

De acordo com (Orfanidis, 1996), o  $q$ -ésimo momento da resposta ao impulso  $h_{i,k}$  é dada por

$$M_{i,q} = \sum_{k=-m}^m k^q h_{i,k}, \quad (12)$$

que é o mesmo que o elemento da linha  $i$  e coluna  $q$  do produto  $HS$ . Analisando este produto de acordo com a Tabela 1, ele pode ser simplificado

$$HS = U(S^T S)^{-1} S^T S = U. \quad (13)$$

Portanto o  $q$ -ésimo momento da resposta ao impulso  $h_{i,k}$  é simplesmente o elemento  $u_{i,q}$ , ou seja,

$$M_{i,q} = u_{i,q}. \quad (14)$$

Estendendo o conceito de preservação de momento de (Orfanidis, 1996) e (Jianwen Luo and Bai, 2005) para uma ordem de diferenciação  $r$  qualquer, tem-se a preservação do momento para a  $r$ -ésima derivada ideal de um sinal de entrada como uma consequência direta de

$$M_{i,q} = u_{i,q} = r! \delta_d(r-q), \quad q = 0, 1, \dots, p, \quad (15)$$

onde  $\delta_d$  é a função impulso unitário discreto.

Na abordagem SGDP, isto é,  $U = D^r S$ , a propriedade (15) é verificada para qualquer ordem  $r$ , dos filtros centrados na origem ( $i = 0$ ). Além disso, para a abordagem SGDS, pode se verificar a mesma propriedade apenas com uma restrição ao intervalo de  $q$ :

$$M_{i,q} = u_{i,q} = r! \delta_d(r-q), \quad q = 0, 1, \dots, r. \quad (16)$$

Portanto a propriedade de preservação do momento é parcialmente válida para a nova abordagem (SGDS).

### 3.3 Diferenciação passa-baixas

Ruídos de alta frequência são largamente amplificados por filtros diferenciadores ideais, como pode ser visto nas Figuras 1 e 2, característica que pode ser indesejada em muitas aplicações. Ambas abordagens dos Diferenciadores de Savitzky-Golay (SGDP e SGDS) apresentam respostas similares ao diferenciador ideal em baixas frequências, porém respondem de forma diferente para frequências maiores, como mostrado nas Figuras 1 and 2. A amplificação em altas frequências não acontece como nos diferenciadores ideais.

Constata-se então que para baixas frequências ( $f \approx 0$ ), tem-se a propriedade

$$\Delta^r \hat{X}(f) = \sum_{k=-m}^m h_{i,k} z^k \equiv \left( j2\pi \frac{f}{f_s} \right)^r, \quad (17)$$

onde  $f_s$  é a frequência de amostragem

Considerando a aproximação polinomial finita de Taylor de  $z^k$ , para  $f \approx 0$ , obtém-se

$$z^k \approx \sum_{\alpha=0}^r \left( j2\pi \frac{f}{f_s} \right)^\alpha \frac{k^\alpha}{\alpha!}, \quad (18)$$

assim a propriedade (17) fica equivalente a

$$\sum_{k=-m}^m k^q h_{i,k} = r! \delta_d(r-q), \quad q = 0, 1, \dots, r, \quad (19)$$

que é equivalentemente verificada em (16) para qualquer valor de  $r$  definido pelas abordagens SGDP e SGDS.

### 3.4 Invariância de fase na banda passante ou banda de correspondência

#### 3.4.1 Propriedades dos coeficientes

A saída dos filtros de Savitzky-Golay é sempre tomada no centro da janela ( $i = 0$ ), resultando em coeficientes  $h_{0,k}$ . Nesta seção, explora-se quais as implicações disso no domínio da frequência.

Uma propriedade direta da Tabela 1 é

$$v_{q,l} = 0 \quad \forall \quad q+l \text{ ímpar}. \quad (20)$$

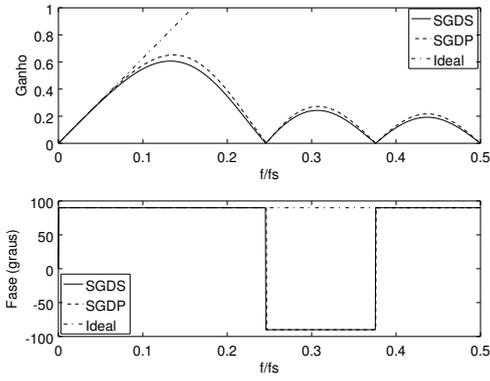


Figura 1: Resposta em frequência da 1ª diferenciação de um polinômio de 5º grau com janela de 9 pontos.

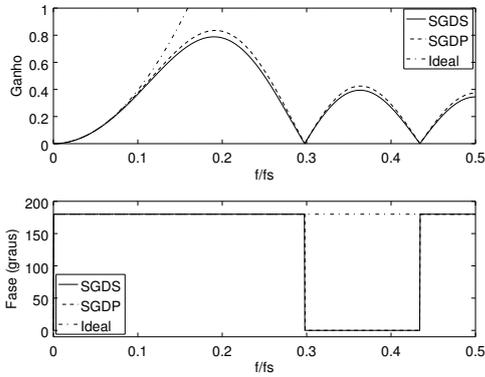


Figura 2: Resposta em frequência da 2ª diferenciação de um polinômio de 3º grau com janela de 9 pontos.

Usando o método da matriz adjunta para cálculo da matriz  $(S^T S)^{-1}$  e a propriedade (20), conclui-se que

$$w_{q,l} = 0 \quad \forall q + l \text{ ímpar} . \quad (21)$$

Seguindo o produto matricial para a abordagem SGDP, usando a propriedade associativa, calculam-se os elementos  $(uw)_{k,l}$  do produto  $U (S^T S)^{-1}$

$$(uw)_{k,l} = r! w_{r,l} + \sum_{\beta=r+1}^p \frac{\beta!}{(\beta-r)!} k^{\beta-r} w_{\beta,l} . \quad (22)$$

Procedendo então para o produto final  $H = [U (S^T S)^{-1}] S^T$ , os elementos  $h_{i,k}$  são dados por

$$h_{i,k} = \sum_{\gamma=0}^p k^\gamma \left[ r! w_{r,\gamma} + \sum_{\beta=r+1}^p \frac{\beta!}{(\beta-r)!} i^{\beta-r} w_{\beta,\gamma} \right] . \quad (23)$$

Finalmente, obtém-se a expressão reduzida

para  $i = 0$ :

$$h_{0,k} = r! \sum_{\gamma=0}^p k^\gamma w_{r,\gamma} . \quad (24)$$

De forma similar, para a abordagem SGDS, calculam-se os elementos do filtro  $h_{i,k}$  por

$$h_{i,k} = \sum_{\gamma=0}^p (uw)_{i,\gamma} s_{k,\gamma} = \sum_{\gamma=0}^p k^\gamma \sum_{\beta=0}^p u_{i,\beta} w_{\beta,\gamma} . \quad (25)$$

Sendo  $i = 0$ , obtém-se

$$u_{0,\beta} = 0, \quad \beta + r \text{ ímpar} . \quad (26)$$

Aplicando a propriedade (21) aos termos  $h_{0,k}$  dados em (24) para SGDP, e também propriedades (21) e (26) aos termos  $h_{0,k}$  dados em (25) para SGDS, conclui-se que ambos métodos de diferenciação de Savitzky-Golay, calculados para uma saída centralizada, resultam em filtros simétricos

$$h_{0,k} = h_{0,-k}, \quad r \text{ par} \quad (27)$$

para ordens de diferenciação pares, incluindo a suavização (ordem zero), ou então filtros antissimétricos

$$h_{0,k} = -h_{0,-k}, \quad r \text{ ímpar} \quad (28)$$

para ordens de diferenciação ímpares.

### 3.4.2 Implicações na resposta em frequência

Aplicando as propriedades (27) e (28) à equação da resposta em frequência, apresentada na primeira igualdade de (17), pode se simplificar as equações de resposta em frequência para

$$\Delta^r \hat{X}(f) = \begin{cases} h_{0,0} + 2 \sum_{k=1}^m h_{0,k} \cos(2\pi k f / f_s), & r \text{ par} \\ 2j \sum_{k=1}^m h_{0,k} \sin(2\pi k f / f_s), & r \text{ ímpar} , \end{cases} \quad (29)$$

válidas tanto para  $D^r \hat{X}(f)$ , quanto para  $\Delta^r \hat{X}(f)$ .

Portanto as propriedades simétrica e antissimétrica dos filtros implicam em invariância de fase na resposta em frequência para toda a banda de correspondência com a diferenciação ideal, como mostrando nas Figuras 1 e 2.

## 4 Amplificação de Ruído

O ganho de potência do ruído, para um ruído branco gaussiano, pode ser calculado pela soma dos quadrados dos coeficientes do filtro

$$g_0 = \sum_{k=-m}^m h_{0,k}^2 , \quad (30)$$

como mostrado em (Shmaliy and Ibarra-Manzano, 2011). Aplicando (30) às abordagens SGDP e

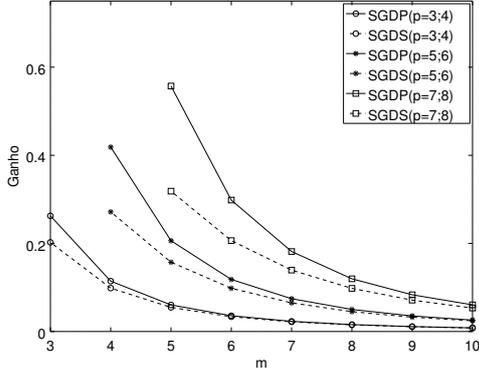


Figura 3: Ganho  $g_0$  da 1ª diferenciação

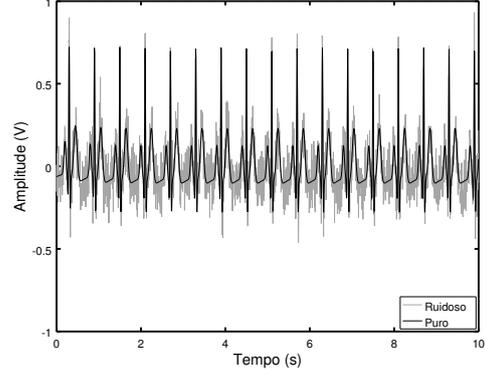


Figura 5: Sinais de ECG puro e com ruído

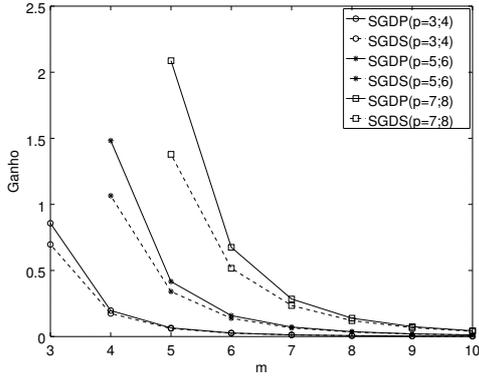


Figura 4: Ganho  $g_0$  da 2ª diferenciação

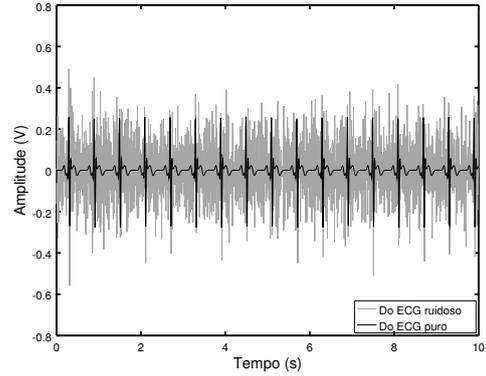


Figura 6: Diferenciação por *Backward Euler*

SGDS, obtêm-se os gráficos das Figuras 3 e 4 para comparações.

Fica claro que quanto maior o grau do polinômio, menor o ganho de potência do ruído. Também, para um mesmo grau de polinômio e ordem de diferenciação, o método SGDS apresenta menor ganho de potência do ruído que o SGDP.

## 5 Aplicação

A fim de verificar as propriedades dos filtros SGDD e a vantagem do uso da abordagem SGDS, um sinal de ECG foi gerado matematicamente (McSharry et al., 2003) e contaminado com ruído branco gaussiano como mostrado na Figura 5.

Antes de tudo, pode se ver que uma diferenciação simples, baseada no método *Backward Euler*, tal como em (Nishida et al., 2017) amplifica muito o ruído e faz com que a detecção do batimento cardíaco (determinada pelos picos da diferenciação) se torne inviável conforme mostra a Figura 6.

Portanto usa-se as diferenciações SGDP e SGDS mostradas respectivamente nas Figuras 7 e 8, e então os batimentos cardíacos se tornam mais detectáveis.

Os dois filtros diferenciadores de primeira ordem aqui usados são de uma interpolação polinomial de 3º grau em uma janela de 9 pontos. Seus

respectivos coeficientes e o ganho de potência do ruído (30) são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2: Projetos dos filtros aplicados

$k$	SGDP	SGDS
-4	86	8
-3	-142	-15
-2	-193	-20
-1	-126	-13
0	0	0
1	126	13
2	193	20
3	142	15
4	-86	-8
Den.	1188	132
$g_0$	0.1143	0.0985

Da comparação entre as diferenciações do ECG puro e ruidoso, pode se extrair o ruído propagado nas duas abordagens.

Ao calcular a potência do ruído  $P_N$  do sinal de ruído propagando  $y(n)$  usando a fórmula

$$P_N = \sum_{n=0}^N y(n)^2, \quad (31)$$

confirma-se que a razão entre a potência do ruído

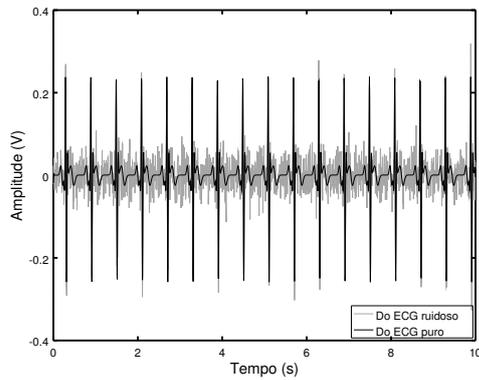


Figura 7: SGDP aplicado ao sinal de ECG

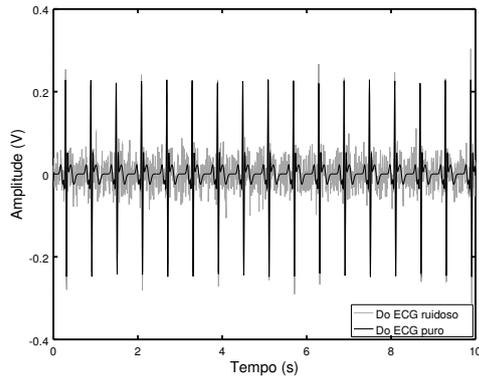


Figura 8: SGDS aplicado ao sinal de ECG

propagado das duas abordagens de SGDD é igual à razão entre seus respectivos ganho de potência do ruído calculado por (30) e mostrado na Tabela 2.

Neste exemplo, a potência do ruído foi reduzida em aproximadamente 15% pelo uso da abordagem SGDS.

## 6 Conclusão

A abordagem de diferenciadores de Savitzky-Golay proposta mostra ser um verdadeiro SGDD. Na Seção 3, foi demonstrado que a nova abordagem SGDS respeita as propriedades básicas discutidas em (Jianwen Luo and Bai, 2005).

No entanto, uma importante vantagem sobre o tradicional SGDP é mostrada, que é o menor ganho de potência do ruído verificado nas Figuras 3 e 4. Em sistemas de engenharia, isso pode representar uma mesma atenuação de ruído implementada com menos coeficientes e seguindo a resposta ideal em baixas frequências, o que simplifica o hardware e tempo de processamento requeridos para um mesmo desempenho. E por outro lado, pode se obter melhores resultados, em termos de atenuação de ruído, usando o mesmo tamanho de filtro.

## Agradecimentos

Este trabalho foi parcialmente suportado pelo convênio FINEP 01.13.0387.00. Os autores gostariam de agradecer à CAPES, ao CNPq e à FAPEMIG pelo suporte financeiro.

## Referências

- Chen, D., Chen, Y. and Xue, D. (2011). Digital fractional order Savitzky-Golay differentiator, *IEEE Transactions on Circuits and Systems II: Express Briefs* **58**(11): 758–762.
- Gowri, B. G., Hariharan, V., Thara, S., Sowmya, V., Kumar, S. S. and Soman, K. (2013). 2D image data approximation using Savitzky-Golay filter—smoothing and differencing, *Automation, Computing, Communication, Control and Compressed Sensing (iMac4s), 2013 International Multi-Conference on*, IEEE, pp. 365–371.
- Jianwen Luo, Kui Ying, P. H. and Bai, J. (2005). Properties of Savitzky-Golay digital differentiators, *Digital Signal Processing Journal* **15**: 122–136.
- LeVeque, R. J. (2005). Finite difference approximations, *Finite Difference Methods for Differential Equations*, University of Washington.
- McSharry, P. E., Clifford, G. D., Tarassenko, L. and Smith, L. A. (2003). A dynamical model for generating synthetic electrocardiogram signals, *IEEE transactions on biomedical engineering* **50**(3): 289–294.
- Nishida, E. N., Dutra, O. O., Ferreira, L. H. and Colletta, G. D. (2017). Application of Savitzky-Golay digital differentiator for QRS complex detection in an electrocardiographic monitoring system, *Medical Measurements and Applications (MeMeA), 2017 IEEE International Symposium on*, IEEE, pp. 233–238.
- Orfanidis, S. (1996). Signal processing applications, *Introduction to Signal Processing*, Prentice Hall, Inc., chapter 8, pp. 427–452.
- Savitzky, A. and Golay, M. J. E. (1964). Smoothing and differentiation of data by simplified least squares procedures., *Analytical Chemistry* **36**(8): 1627–1639.
- Shmaliy, Y. S. and Ibarra-Manzano, O. (2011). Noise power gain for discrete-time fir estimators, *IEEE Signal Processing Letters* **18**(4): 207–210.
- Thomson, B. S. (1994). The symmetric derivative, *Symmetric Properties of Real Functions*, Marcel Dekker, Inc., chapter 7, pp. 249–292.