

سرکوب سیگنال‌های آشوبناک قلبی با استفاده از روش کنترل پویا

خلاصه

مقدمه: جفت‌شدگی نامناسب مابین اجزای ضربان‌ساز قلب می‌تواند منجر به آشوبناک شدن سیگنال‌های الکتروکاردیوگرام (ECG)^۱ گردد. با اساس قراردادن این موضوع، در مقاله حاضر از روش نوینی برای حذف آشوب در سیگنال‌های نابهنجار قلب استفاده گردیده است.

روش بررسی: اساس کنترل آشوب در این مقاله، بهره‌گیری از رهیافت ارائه‌شده توسط نویسنده در سیستم‌های غیرخطی، تحت‌عنوان کنترل پویا^۲ می‌باشد. این روش کنترل پویا بر مبنای نگاشت لاجستیک توسعه داده شده است. برای تأیید نتایج به‌دست‌آمده از تحلیل‌های بعد تعمیم‌یافته و نمودار دوشاخگی استفاده شده است.

یافته‌ها: نتایج به‌دست‌آمده نشان می‌دهد که با اعمال روش کنترل پویا، سیگنال‌های آشوبناک قلب تبدیل به سیگنال‌های غیرآشوبناک با دوره تناوب مشخص گردیده است. کاهش درجه آشوبناکی سیگنال‌ها با استفاده از نمودارهای دوشاخگی^۳ و بعد تعمیم‌یافته مورد تأیید قرار گرفته است.

نتیجه‌گیری: در این مقاله برای حذف آشوب از سیگنال‌های ECG قلب، روش جدیدی تحت‌عنوان روش کنترل پویا مورد استفاده قرار گرفته است. نتایج به‌دست‌آمده نشان‌دهنده موفقیت‌آمیز بودن به‌کارگیری این روش است که می‌تواند راهگشای رهیافت‌های نوین برای تولید نسل جدید ضربان‌سازهای مصنوعی قلب باشد.

واژه‌های کلیدی: بعد تعمیم‌یافته، روش کنترل پویا، دوشاخگی، سیستم قلبی و عروقی، نظریه آشوب کلاسیک

سهراب به‌نیا^۱
جاوید ضیائی^۲
مهدی خداوردی زاده^۳

۱. دانشیار، فیزیک، گروه فیزیک، دانشگاه صنعتی ارومیه، ارومیه، ایران

۲. دانشجوی دکترای فیزیک، گروه فیزیک، دانشگاه صنعتی ارومیه، ارومیه، ایران

۳. مربی، مهندسی اپتیک و لیزر، گروه مهندسی برق، دانشگاه صنعتی ارومیه، ارومیه، ایران

نویسنده مسئول: سهراب به‌نیا، تلفن: ۰۹۱۴۱۴۶۸۵۱۵
پست الکترونیک: s.behnia@sci.uut.ac.ir

۱. Electrocardiogram

۲. Dynamical control

۳. Bifurcation

مقدمه

در طول دهه‌های گذشته بررسی تحول سامانه قلبی بسیار مورد توجه بوده و مطالعه آن علاقه گسترده‌ای را جلب کرده است [۱ و ۲]. قلب عضوی از بدن می‌باشد که وظیفه اصلی آن به جریان انداختن و گردش خون می‌باشد. شکل‌گیری ضربان طبیعی قلب توسط میلیون‌ها سلول که به امواج کوچک الکتریسیته واکنش نشان می‌دهند، انجام می‌گیرد. معمولاً سلول‌های تحریک‌کننده الکتریکی قلب در بافت‌های گرهی آن تجمع یافته‌اند [۳ و ۴]. جفت‌شدگی نادرست بین اجزای ضربان‌ساز قلب می‌تواند منجر به تپش نامنظم قلب یا آریتمی شود که اثر آن در آشوبناک شدن سیگنال‌های ECG قابل مشاهده است [۵].

مطالعه سامانه قلبی - عروقی در چهارچوب نظریه آشوب کلاسیک، منجر به پیشرفت‌های جدیدی در توسعه روش‌های نوین برای غلبه بر چالش‌های جهانی این موضوع شده است [۹-۵]. به روش‌های مختلفی می‌توان عملکرد قلب را از طریق اندازه‌گیری پالس‌های خروجی آن ارزیابی نمود. ECG با اندازه‌گیری فعالیت الکتریکی قلب می‌تواند در تخمین آهنگ و نظم ضربان قلب و همچنین اندازه و موقعیت حفره‌ها کمک شایانی نماید. پالس‌های الکتریکی صادره از ضربان‌سازهای قلب به شکل امواج ثبت شده و جریان الکتریکی عبوری از نواحی مختلف قلب را نشان می‌دهند [۳ و ۴]. علاقه به بهره‌گیری از نظریه آشوب کلاسیک در این حقیقت نهفته است که سیگنال‌های ECG قلب سیگنال‌هایی از نوع غیرخطی هستند و تحت شرایط خاصی از جمله نارسایی قلب می‌توانند به سیگنال‌های آشوبناک تبدیل شوند [۷ و ۱۰]. مطالعات نشان می‌دهند که آریتمی‌های قلبی نقطه شروع آشوب در این سامانه می‌باشند [۶ و ۱۱]. با توجه به اینکه سیگنال‌های طبیعی قلب، رفتاری متناوب و غیرآشوبناک دارند [۶ و ۱۲]، لذا کنترل آشوب در سامانه قلبی یک امر اجتناب‌ناپذیر در بازگرداندن رفتار الکتریکی پالس‌های قلب به حالت طبیعی است.

موفقیت روش‌های کنترل غیرخطی در پایداری سامانه‌های فیزیکی [۱۵-۱۳]، در کنار غیرخطی بودن سامانه‌های فیزیولوژیکی، منجر به گشوده شدن افق‌های جدیدی در این شاخه از علم گردیده است. روش‌های غیرخطی که تاکنون برای کنترل ارائه شده‌اند عبارت انداز: روش OGY [۱۳]، TDF [۱۴]، ETDF [۱۵]، اولین تلاش در استفاده از روش‌های غیرخطی توسط گارفینکل و همکاران [۱۶ و ۱۷] در مورد سامانه قلبی - عروقی شکل گرفت. مطالعه آن‌ها معطوف به کنترل و پایداری آریتمی‌های قلبی ناشی از تزریق دارو در خرگوش‌ها بود. بعد از آن‌ها، کریستینی و همکاران [۱۸] نشان دادند که روش کنترل غیرخطی می‌تواند منجر به نظم فعالیت‌های الکتروفیزیولوژیکی سامانه قلبی - عروقی

انسان شود. علیرغم اینکه روش‌های نامبرده روش‌های کارآمدی می‌باشند، نقاط ضعفی نیز دارند. مهم‌ترین اشکال روش‌های نامبرده عدم توانایی در تشخیص به موقع زمان کنترل است. روش ارائه‌شده در مقاله قبلی ما [۱۹] با بهره‌گیری از ویژگی‌های آشوب توانایی غلبه بر این مشکل را داراست. به همین منظور از مدل ریاضی ارائه‌شده در [۲۰] برای شبیه‌سازی رفتار الکتریکی قلب استفاده می‌کنیم. تحلیل دینامیکی مدل مورد مطالعه نیز با استفاده از تحلیل‌های دوشاخگی و بعد تعمیم‌یافته^۴ انجام می‌شود. در این مقاله، هدف ارائه روش جدیدی تحت عنوان روش کنترل پویا برای حذف آشوب از سیگنال‌های ECG قلب می‌باشد.

در ادامه، بخش بعدی به توصیف مدل ریاضی سیگنال‌های الکتریکی قلب می‌پردازد. بخش روش کنترلی، معطوف به توصیف روش کنترل پویا در سامانه‌های غیرخطی است. در بخش نتایج، مشاهدات حاصل از اعمال روش کنترل پویا و تحلیل‌های آشوبناکی گزارش می‌شوند. در نهایت، نتیجه‌گیری حاصل از این مطالعه ارائه خواهد شد.

توصیف مدل ریاضی

مدل ریاضی مورد مطالعه توسط گویس و ساوی [۲۰] برای توصیف ریاضی سیگنال‌های ECG قلب ارائه شده است. این معادلات در مدل‌سازی پدیدارشناسی از سامانه‌های طبیعی بخصوص ضربان قلب بسیار مفید است. این روابط برای تولید سیگنال‌های ECG که فعالیت الکتریکی قلب را نشان می‌دهند، مورد استفاده قرار می‌گیرد. الکتروکاردیوگرام یا نوار قلب یک اندازه‌گیری از رفتار الکتریکی خارج سلولی از بافت عضله قلب است. سیگنال‌های الکتریکی قلب در سطح داخل سلولی ممکن است با یک میکروالکتروود که در داخل یک سلول عضله قلب قرار داده شده است، ثبت گردد. علاوه بر این می‌توان پتانسیل الکتریکی تولیدشده توسط فعالیت الکتریکی قلب در سطح قفسه سینه را ثبت نمود. انتشار و عبور جبهه موج سیگنال الکتریکی قلب از طریق بدن شکل بسیار پیچیده‌ای ارائه می‌دهد. در حال حاضر بسیاری از سامانه‌های موجود اندازه‌گیری سیگنال الکتریکی قلب از طریق اندازه‌گیری اختلاف پتانسیل الکتریکی بین دو نقطه در سطح بدن ناشی از تحریک الکتریکی عضله قلب کار می‌کنند [۲۱].

دهلیز راست دارای بافت گرهی به نام گره پیش‌آهنگ است که در دیواره پشته‌ای دهلیز راست و در زیر منفذ بزرگ سیاهرگ زیرین قرار دارد، امواج الکتریسیته در قلب توسط قسمت مخصوصی در ناحیه فوقانی دهلیز راست تولید می‌شوند که به آن گره سینوسی - دهلیزی^۵ گفته می‌شود. برای انقباض ابتدا گره پیش‌آهنگ به صورت ریتم خودبه‌خودی تحریک می‌شود و این پیام انقباض را از طریق ۳ رشته گرهی دهلیز راست به گره دهلیزی - بطنی^۶ که در حد فاصل بین دیواره دهلیزها و بطن‌ها و کمی متمایل به دهلیز راست قرار دارد، هدایت می‌کند. سپس بافت‌های

۴. Generalized dimension

۵. Sinoatrial node (SA node)

۶. Atrioventricular node (AV node)

۱. Ott, Grebogi and Yorke

۲. Time-Delayed Feedback

۳. Extended Time-Delayed Feedback

جدول ۱: مقادیر ثابت‌ها

مقدار	پارامتر	مقدار	پارامتر
3	a_{AV}	3	a_{SA}
0.2	w_{SA}	5	a_{HP}
0.1	w_{AP_1}	-1.9	w_{SA_2}
1	w_{HR_1}	-0.1	w_{AP_2}
3	d_{SA}	-1	w_{HP_2}
3	d_{HP}	3	d_{AV}
3	e_{AV}	4.9	e_{SA}
5	k_{SA-AV}	7	e_{HP}
1	α_0	20	k_{AV-HP}
0.05	α_2	0.1	α_1
0.8	τ_{SA-AV}	0.4	α_3
0	سایر پارامترها	0.1	τ_{AV-HP}

لاجستیک را به خانواده نگاشت‌های تک‌پارامتره تعمیم داده‌ایم که در بازه [۰, ۱] قابل تعریف هستند و برحسب تابعی از چندجمله‌ای‌های چبیشف نوع ۱ به صورت رابطه (۳) تعریف می‌شوند.

$$\Psi_N(\kappa, \zeta) = \frac{[\zeta T_N(\sqrt{\kappa})]^2}{1 + (\zeta^2 - 1)[T_N(\sqrt{\kappa})]^2} \quad (3)$$

عضو دوم این خانواده $\Psi_2(\kappa, \zeta)$ به شکل رابطه (۴) تعریف می‌شود.

$$\Psi_2(\kappa, \zeta) = \frac{[\zeta(2\kappa - 1)]^2}{4\kappa(1 - \kappa) + [\zeta(2\kappa - 1)]^2} \quad (4)$$

با استفاده از نگاشت معکوس‌پذیر $h = (1 - \kappa)/\kappa$ می‌توان این نگاشت را به باز $[0, \infty)$ تبدیل نمود که با کمی محاسبات ریاضی به صورت نگاشت دینامیکی (۵) ساده خواهد شد.

(۵)

$$\kappa_{n+1} = \tilde{\Psi}_2(\kappa, \zeta) = h \circ \Psi_2 \circ h^{-1} = \frac{1}{\zeta^2} \tan^2(2 \tan^{-1}(\sqrt{\kappa_n})) = \frac{4\kappa_n}{\zeta^2(1 - \kappa_n)^2}$$

 $\zeta = 1$

در رابطه اخیر K بیانگر k_{HP-SA} می‌باشد.

به منظور کنترل آشوب در سامانه قلبی-عروقی می‌توانیم نگاشت حاصله را به مدل دینامیکی سیگنال‌های ECG (رابطه ۱) جفت کنیم.

گره‌ی داخل بطن‌ها از جمله باندل هیس^۷ این موج تحریک الکتریکی را در سراسر بطن‌ها منتشر می‌کنند [۲۲]. ریتم نرمال قلب توسط گره سینوسی به عنوان ضربان‌ساز اصلی قلب تولید می‌شود. گره دهلیزی نیز به عنوان ضربان‌ساز دیگر عمل می‌کند. هر تحریک حاصل از این ضربان‌سازها مربوط به ناحیه متفاوتی از قلب می‌باشد. با این حال تولید سیگنال ECG مشروط به کارکرد ضربان‌ساز دیگری به نام مجموعه هیز پورکنژ می‌باشد که پالس‌های منتشره در بطن‌ها را نشان می‌دهد. با این توصیف، مرجع [۲۰] با الهام از مرجع [۲۳] و با به کارگیری سه نوسانگر جفت شده تأخیری مدل ریاضی زیر را برای توصیف فعالیت الکتریکی قلب و پالس‌های تولیدشده در هر سه ضربان‌ساز ارائه کرد.

مدل ریاضی ارائه شده ارتباط مستقیمی بین پارامترهای فیزیولوژیکی مؤثر در تولید و انتشار سیگنال‌های قلبی با پارامترهای ریاضی ایجاد می‌کند. مدل مورد نظر به صورت رابطه (۱) بیان می‌شود که در آن

$$x_i^{\tau_k} = x_i(t - \tau_k)$$

(۱)

$$\begin{cases} x_1 = x_2, \\ x_2 = -a_{SA}x_2(x_1 - w_{SA_1})(x_1 - w_{SA_2}) - x_1(x_1 + d_{SA})(x_1 + e_{SA}) + k_{SA-AV}(x_1 - x_3) + k_{SA-HP}(x_1 - x_5), \\ x_3 = x_4, \\ x_4 = -a_{AV}x_4(x_3 - w_{AV_1})(x_3 - w_{AV_2}) - x_3(x_3 + d_{AV})(x_3 + e_{AV}) + k_{AV-SA}(x_3 - x_1) + k_{AV-HP}(x_3 - x_5), \\ x_5 = x_6, \\ x_6 = -a_{HP}x_6(x_5 - w_{HP_1})(x_5 - w_{HP_2}) - x_5(x_5 + d_{HP})(x_5 + e_{HP}) + k_{HP-SA}(x_5 - x_1) + k_{HP-AV}(x_5 - x_3), \end{cases}$$

w_2 و w_1, e, d, a پارامترهای سیستم و k نشان‌دهنده جفت‌شدگی بین ضربان‌سازهای قلب می‌باشد. مقادیر این ضرایب در جدول (۱) گزارش شده است. اندیس‌های AV، SA و HP نیز نشان‌دهنده ضربان‌ساز مربوطه می‌باشند.

سیگنال‌های ECG از ترکیب سیگنال‌های تولیدی (روابط (۱)) به شکل رابطه (۲) تولید می‌شود.

$$ECG = \alpha_0 + \alpha_1 x_1 + \alpha_3 x_3 + \alpha_5 x_5 \quad (2)$$

روش کنترلی

روش کنترلی ارائه شده [۱۹] برای اساس است که با جفت کردن عضوی از خانواده نگاشت‌های یک‌بعدی سنج‌پذیر^۸ به رابطه تحول اصلی سامانه دینامیکی، می‌توانیم رفتار آشوبناک را کنترل کنیم.

نگاشت لاجستیک^۹ یکی از نگاشت‌های آشوبناک پرکاربرد است که تابع توزیع سنج‌آن به دست آمده است. در مطالعه قبلی [۱۹]، نگاشت

۷ Hiss-Purkinje bundle (HP).

۸ Measurable.

۹ Logistic.

شده و تبدیل به رفتار منظم دوره‌ای گردیده است.

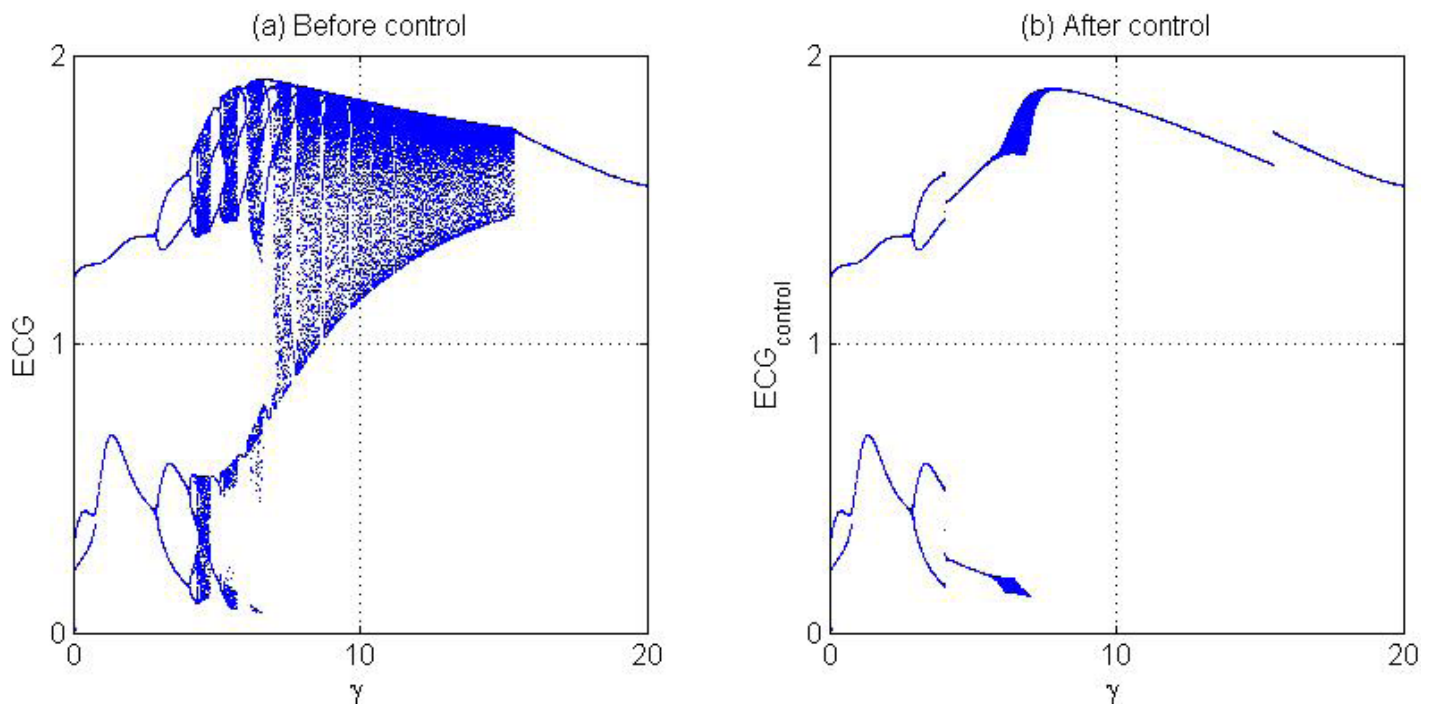
تحلیل دیگر به کار برده شده برای مطالعه تأثیر روش کنترلی، بعد فرکتالی تعمیم‌یافته $(D_q)^{10}$ است که معیاری از پیچیدگی و تعداد مؤلفه های مؤثر در دینامیک سامانه قلبی می‌باشد. ابعاد فرکتالی فضای فاز مشخصه بارز سامانه‌های آشوبناک هستند و بالا بودن مقدار بعد فرکتالی نشان‌دهنده پیچیدگی بیشتر سامانه مورد مطالعه است. معمولاً برای تمیز بین دو توزیع آماری با مقدار میانگین یکسان از گشتاور^{۱۱}ها استفاده می‌شود که شاید پرکاربردترین آن‌ها انحراف معیار^{۱۲} باشد، می‌توان از همین روش برای توصیف هندسه درآشام^{۱۳} نیز استفاده کرد. فرض می‌کنیم تعداد کل مشاهدات M باشد. ناحیه درآشام را به جعبه‌هایی با اندازه ε که با اندیس $i = 1, 2, \dots, M(\varepsilon)$ برچسب خورده‌اند، تقسیم می‌کنیم. در حالت کلی $M \neq M(\varepsilon)$ است. M_i را تعداد نقاط واقع در داخل هر جعبه می‌گیریم و احتمال $P_i = M_i / M$ را تعداد نسبی نقاط مشاهده در جعبه i ام تعریف می‌کنیم. با این توضیحات بعد تعمیم‌یافته D_q به صورت رابطه ۷ تعریف می‌شود:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= F(x, \kappa_n) \\ \kappa_{n+1} &= \frac{4\kappa_n}{(1 - \kappa_n)^2} \end{aligned} \quad (6)$$

یافته‌ها

نمودار دوشاخگی که یکی از تحلیل‌های اساسی در مطالعه آشوبناک بودن سامانه‌های دینامیکی غیرخطی است، قبل و بعد از اعمال کنترل در شکل ۱ نشان داده شده است. برای تولید نمودار دوشاخگی، معادلات جفت شده (۶) با به کارگیری تابع dde23 در نرم‌افزار matlab2013a به صورت تابعی از زمان حل شده‌اند. نمودار (a) به خوبی تأثیر افزایش ضریب جفت‌شدگی γ را روی دینامیک سامانه قلبی به نمایش می‌گذارد. ضریب جفت‌شدگی γ بیانگر k_{SA-AV} است. پیداست که سیستم ابتدا دارای رفتار طبیعی و منظم می‌باشد. افزایش تدریجی مقدار پارامتر کنترل γ از بین رفتن تناوب بین پیک‌های متوالی سیگنال ECG را به همراه دارد به گونه‌ای که پس از $\gamma = 4.04$ شاهد تولید پیک‌های متوالی با دامنه‌های متفاوت هستیم.

با ادامه همین روند تمایل سیستم به بروز رفتار نابهنجار و آشوبناک بیشتر می‌شود و در نهایت در بازه $[4.04, 15.87]$ تبدیل به رفتار کاملاً آشوبناک می‌شود. در این بازه، پنجره‌های کوچک با رفتار منظم نیز نمایان است. نمودار (b) تأثیر روش کنترل ارائه شده را که بعد از گذر سیستم به ناحیه آشوبناکی ($\gamma = 4.04$) روی سیستم اعمال شده است، نشان می‌دهد. واضح است که ناحیه آشوبناک به صورت کامل حذف



شکل ۱: نمودار دوشاخگی (a) قبل از اعمال کنترل و (b) بعد از اعمال کنترل

- ۱۰. Generalized fractal dimension
- ۱۱. Moment
- ۱۲. Standard Deviation
- ۱۳. Attractor

تشکر و قدردانی

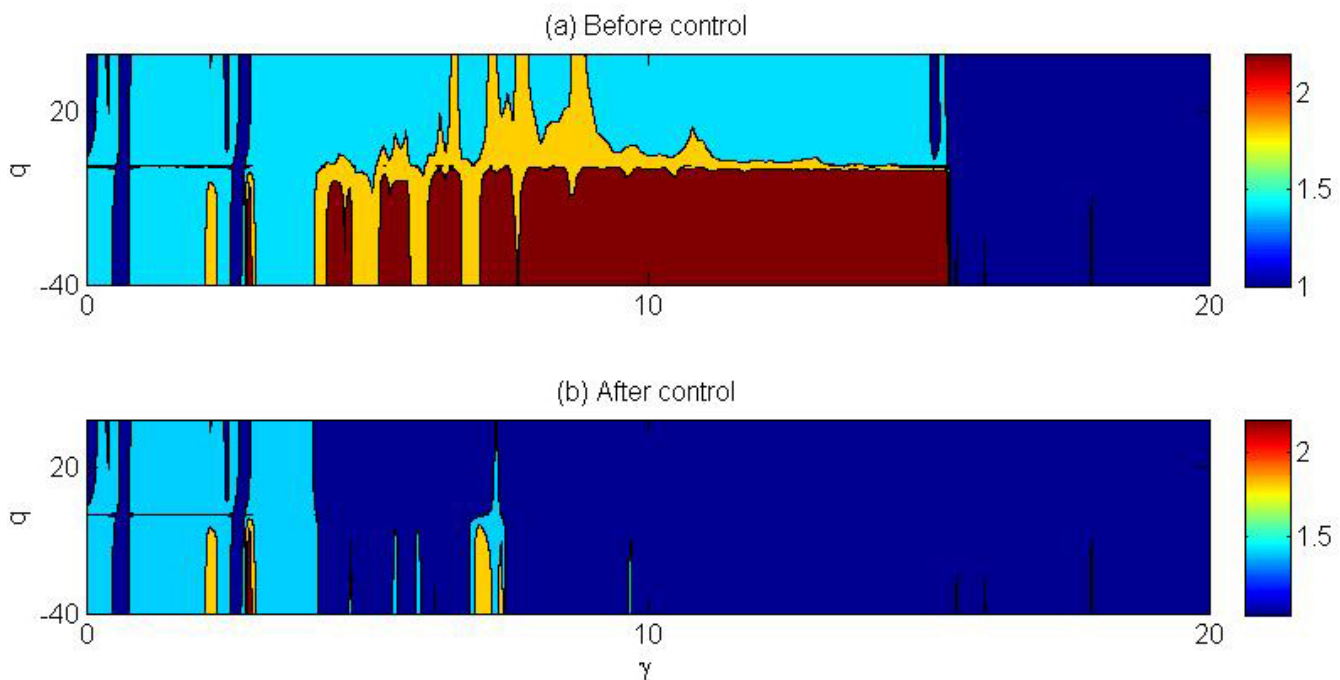
در پایان، از جناب دکتر فیروز قادری پاکدل، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی ارومیه و مدیر تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی ارومیه که در تفسیر نتایج پزشکی کمک شایانی کرده‌اند، تشکر می‌کنیم.

$$D_q = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{1}{q-1} \frac{\ln \sum_{i=1}^{M(\varepsilon)} P_i^q}{\ln \varepsilon} \quad (7)$$

نتایج به‌دست‌آمده از این تحلیل به‌صورت نمودار حرارتی در شکل ۲ نشان داده شده است. همان‌گونه که مشاهده می‌گردد، این نمودار توافق خوبی با نمودار دوشاخگی دارد. با اعمال کنترل دینامیکی، به‌وضوح بعد فرکتالی تعمیم‌یافته سیستم در ناحیه آشوبناک کاهش یافته است و این به آن معناست که پیچیدگی دینامیک سیستم قلبی پس از کنترل به شدت افت کرده است.

نتیجه‌گیری

در این مقاله، رفتار دینامیکی سیگنال‌های الکتریکی ECG قلب تحت تأثیر تغییر یکی از پارامترهای مؤثر با استفاده از یک مدل تأخیری به صورت عددی شبیه‌سازی گردید و با استفاده از نمودار دوشاخگی نواحی آشوبناک تعیین شد. سپس برای حذف رفتار آشوبناک، یک روش کنترلی غیرخطی بر پایه خانواده‌ای از نگاشت‌های یک‌بعدی سنج‌پذیر ارائه شد. نتایج به‌دست‌آمده نشان داد که روش ارائه‌شده می‌تواند به‌صورت کامل رفتار آشوبناک را از این سیستم حذف کند و می‌تواند به‌عنوان روشی جدید برای طراحی و ساخت ضربان سازهای مصنوعی قلب مورد استفاده قرار گیرد.



شکل ۲: نمودار حرارتی تغییرات D_q بر حسب q و γ قبل و بعد از کنترل

References:

1. Rodriguez-Granillo GA, Carrascosa P, Cipriano S, Zan MD, Deviggiano A, Capunay C, Cury RC. Beam hardening artifact reduction using dual energy computed tomography: implications for myocardial perfusion studies. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2015; 5: 79–85.
2. Behnia S, Ziaei J, Ghiassi M, Akhshani A. Nonlinear Dynamic Approach of Heartbeats Based on the Grudzinski-Zebrowski's Model: *Chin. J. Phys.* 2015; 53: 120702.
3. Karunamuni G. *The Cardiac Lymphatic System*. USA: Springer; 2013.
4. Brisendine K. *Multiskilling: Electrocardiography for the Health Care Provider*. USA: Delmar Publishers; 1998.
5. Behnia S, Akhshani A, Mahmodi H, Hobbenagi H. On the calculation of chaotic features for nonlinear time series. *Chin. J. Phys.* 2008; 46: 394-404.
6. Qu Z. Chaos in the genesis and maintenance of cardiac arrhythmias. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2011; 105: 247-57.
7. Behnia S, Ziaei J, Ghiassi M. A new approach to the study of heartbeat dynamics based on mathematical model. *IEEE Electrical Engineering (ICEE) Conference* 2013; Mashhad.
8. Govindan RB, Massaro AN, Niforatos N, Du Plessis A. Mitigating the effect of non-stationarity in spectral analysisan application to neonate heart rate analysis. *Comput. Biol. Med.* 2013; 43: 2001-6.
9. Martis RJ, Acharya UR, Adeli H. Current methods in electrocardiogram characterization. *Comput. Biol. Med.* 2014; 48: 133-49.
10. Zhao X. Indeterminacy of spatiotemporal cardiac alternans. *Phys. Rev. E* 2008; 78: 011902.
11. Ferreira BB, de Paula AS, Savi MA. Chaos control applied to heart rhythm dynamics. *Chaos, Solitons Fractals* 2011; 44: 587–99. Baillie RT, Cecen AA, Erkal C. Normal heartbeat series are nonchaotic, nonlinear, and multifractal: New evidence from semiparametric and parametric tests. *Chaos* 2009; 19: 028503.
12. Ott E, Grebogi C, Yorke JA. Controlling chaos. *Phys. Rev. Lett.* 1990; 64: 1196.
13. Pyragas K. Continuous control of chaos by self-controlling feedback. *Phys. Lett. A* 1992; 170: 421-8.
14. Pyragas K. Delayed feedback control of chaos. *Philos. Trans. R. Soc. London, Ser. A* 2006; 364: 2309-34.
15. Garfinkel A, Spano ML, Ditto WL, Weiss JN. Controlling cardiac chaos. *Science* 1992; 257:1230–5.
16. Garfinkel A, Weiss JN, Ditto WL, Spano ML. Chaos control of cardiac arrhythmias. *Trends Cardiovasc. Med.* 1995; 5: 76–80.
17. Christini DJ, Stein KM, Markowitz SM, Mittal S, Slotwiner DJ, Scheiner MA, Iwai S, Lerman BB. Nonlinear-dynamical arrhythmia control in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001; 98: 5827–32.
18. Behnia S, Akhshani A. Dynamical control of chaos by slave-master feedback, *Chaos, Solitons Fractals* 2009; 42: 2105-14.
19. Gois SR, Savi MA. An analysis of heart rhythm dynamics using a three-coupled oscillator model. *Chaos, Solitons Fractals* 2009; 41: 2553-65.
20. Tandon N, Cannizzaro C, Chao PHG, Maidhof R, Marsano A, Heidi-Au HT, Radisic M, Vunjak-Novakovic G. Electrical stimulation systems for cardiac tissue engineering. *Nat. Protoc.* 2009; 4: 155-73.
21. Efimov IR, Kroll MW, Tchou PJ. *Cardiac Bioelectric Therapy Mechanisms and Practical Implications*. USA: Springer; 2009.
22. Grudzinski K, Zebrowski JJ. Modeling cardiac pacemakers with relaxation oscillators. *Physica A* 2004; 336: 153-62.