لیزر در پزشکی؛ ۱۳۹۶، دورهٔ ۱۴، شمارهٔ ۱، صفحات: ۳۱-۲۶ .

مقاله پژوهشی

سرکوب سیگنال‌های آشوبناک قلبی با استفاده از روش کنترل پویا

سهراب بهنیا [۱]
جاوید ضیائی [۲]
مهدی خداویردی 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*

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

خلاصه

مقدمه: جفت‌شدگی نامناسب مابین اجزای ضربان‌ساز قلب می‌تواند منجربه آشوبناک شدن سیگنال‌های الکتروکاردیوگرام (ECG[۱]) گردد. با اساس قراردادن این موضوع، در مقالهٔ 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 برمبنای 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 دورهٔ تناوب مشخص گردیده است. کاهش درجهٔ 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 نشان‌دهندهٔ 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، نظریهٔ آشوب کلاسیک

۱. Electrocardiogram
۲. Dynamical control
۳. Bifurcation

مقدمه

درطول دهه‌های گذشته بررسی تحول سامانهٔ قلبی بسیار مورد توجه بوده و مطالعهٔ آن علاقهٔ گسترده‌ای را جلب کرده است [۱و۲]. قلب عضوی از بدن می‌باشد که وظیفهٔ 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 تحریک‌کنندهٔ الکتریکی قلب در بافت‌های گرهی آن تجمع یافته‌اند[۳و۴]. 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].

مطالعهٔ سامانهٔ قلبی- عروقی در چهارچوب نظریهٔ آشوب کلاسیک، منجربه پیشرفت‌های جدیدی در توسعهٔ روش‌های نوین برای غلبه بر چالش‌های جهانی این موضوع شده‌است[۹-۵]. به روش‌های مختلفی می‌توان عملکرد قلب را ازطریق 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[۳و۴]. علاقه به بهره‌گیری از نظریهٔ آشوب کلاسیک در این حقیقت نهفته است که سیگنال‌های ECG قلب سیگنال‌هایی از نوع غیرخطی هستند و تحت شرایط خاصی ازجمله نارسایی قلب می‌توانند به سیگنال‌های آشوبناک تبدیل شوند[۷و۱۰]. مطالعات نشان می‌دهند که آریتمی‌های قلبی نقطهٔ شروع آشوب در این سامانه می‌باشند[۶و۱۱]. باتوجه به اینکه سیگنال‌های طبیعی قلب، رفتاری متناوب و غیرآشوبناک دارند[۶و۱۲]، لذا کنترل آشوب در سامانهٔ 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، منجربه گشوده‌شدن افق‌های جدیدی در این شاخه از علم گردیده است. روش‌های غیرخطی که تاکنون برای کنترل ارائه شده‌اند عبارت اند از: روش OGY[۱] [۱۳]، TDF[۲] [۱۴]، ETDF[۳] [۱۵]. اولین تلاش دراستفاده از روش‌های غیرخطی توسط گارفینکل و همکاران[۱۶و۱۷] درمورد سامانهٔ قلبی-عروقی شکل گرفت. مطالعهٔ آن‌ها معطوف‌به 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 منجربه نظم فعالیت‌های الکتروفیزیولوژیکی سامانهٔ 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 مقالهٔ قبلی ما[۱۹] با بهره‌گیری از ویژگی‌های آشوب توانایی غلبه بر این مشکل را داراست. به‌همین‌منظور از مدل ریاضی ارائه‌شده در[۲۰] برای شبیه‌سازی رفتار الکتریکی قلب استفاده می‌کنیم. تحلیل دینامیکی مدل موردمطالعه نیز با استفاده از تحلیل‌های دوشاخگی و بعد تعمیم‌یافته[۴] انجام می‌شود. در این مقاله، هدف ارائهٔ روش جدیدی تحت‌عنوان روش کنترل پویا برای حذف آشوب از سیگنال‌های ECG قلب می‌باشد.

درادامه، 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 شده‌است. این معادلات در مدل‌سازی پدیدارشناختی 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 عضلهٔ قلب است. سیگنال‌های الکتریکی قلب در سطح داخل سلولی ممکن است با یک میکروالکترود که در داخل یک سلول عضلهٔ قلب قراردادهشده است، ثبت گردد. علاوه‌براین می‌توان پتانسیل الکتریکی تولیدشده توسط فعالیت الکتریکی قلب در سطح قفسهٔ سینه را ثبت نمود. انتشار و عبور جبههٔ موج سیگنال الکتریکی قلب ازطریق بدن شکل بسیار پیچیده‌ای ارائه می‌دهد. درحال‌حاضر بسیاری از سامانه‌های موجود اندازه‌گیری سیگنال الکتریکی قلب ازطریق اندازه‌گیری اختلاف پتانسیل الکتریکی بین دو نقطه در سطح بدن ناشی از تحریک الکتریکی عضلهٔ قلب کار می‌کنند[۲۱].

دهلیز راست دارای بافت گرهی به‌نام گره پیش‌آهنگ است که در دیوارهٔ پشتی دهلیز راست و در زیر منفذ بزرگ سیاهرگ زیرین قرار دارد، امواج الکتریسیته در قلب توسط قسمت مخصوصی در ناحیهٔ فوقانی دهلیز راست تولید می‌شوند که به آن گره سینوسی- دهلیزی[۵] گفته می‌شود. برای انقباض ابتدا گره پیش‌آهنگ به‌صورت ریتم خودبه‌خودی تحریک می‌شود و این پیام انقباض را ازطریق ۳ رشتهٔ گرهی دهلیز راست به گره دهلیزی- بطنی[۶] که در حد فاصل بین دیوارهٔ دهلیزها و بطن‌ها و کمی متمایل به دهلیز راست قرار دارد، هدایت می‌کند. سپس بافت‌های

۱. Ott, Grebogi and Yorke
۲. Time-Delayed Feedback
۳. Extended Time-Delayed Feedback
۴. Generalized dimension
۵. Sinoatrial node (SA node)
۶. Atroventricular node (AV node)

گرهی داخل بطن‌ها ازجمله باندل هیس[۷] این موج تحریک الکتریکی را در سراسر بطن‌ها منتشر می‌کنند[۲۲]. ریتم نرمال قلب توسط گره سینوسی به‌عنوان ضربان‌ساز اصلی قلب تولید می‌شود. گره دهلیزی نیز به‌عنوان ضربان‌ساز دیگر عمل می‌کند. هر تحریک حاصل از این ضربان سازها مربوط به ناحیهٔ متفاوتی از قلب می‌باشد. بااین‌حال تولید سیگنال ECG مشروط به کارکرد ضربان‌ساز دیگری به‌نام مجموعهٔ هیز پورکنژ می‌باشد که پالس‌های منتشره در بطن‌ها را نشان می‌دهد. با این توصیف، مرجع[۲۰] با الهام از مرجع[۲۳] و با به‌کارگیری سه نوسانگر جفت شدهٔ تأخیری مدل ریاضی زیر را برای توصیف فعالیت الکتریکی قلب و پالس‌های تولیدشده در هر سه ضربان‌ساز ارائه کرد.

مدل ریاضی ارائه‌شده ارتباط مستقیمی بین پارامترهای فیزیولوژیکی مؤثر در تولید و انتشار سیگنال‌های قلبی با پارامترهای ریاضی ایجاد می‌کند. مدل مورد نظر به‌صورت رابطهٔ (۱) بیان می‌شود که در آن $x_i^{\tau_k} = x_i(t-\tau_k)$

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = x_2, \\ \dot{x}_2 = -a_{SA}x_2(x_1-w_{SA_1})(x_1-w_{SA_2}) - x_1(x_1+d_{SA})(x_1+e_{SA}) + k_{SA-AV}(x_1-x_3) + k_{SA-HP}(x_1-x_5), \\ \dot{x}_3 = x_4, \\ \dot{x}_4 = -a_{AV}x_4(x_3-w_{AV_1})(x_3-w_{AV_2}) - x_3(x_3+d_{AV})(x_3+e_{AV}) + k_{AV-SA}(x_3-x_1) + k_{AV-HP}(x_3-x_5), \\ \dot{x}_5 = x_6, \\ \dot{x}_6 = -a_{HP}x_6(x_5-w_{HP_1})(x_5-w_{HP_2}) - x_5(x_5+d_{HP})(x_5+e_{HP}) + k_{HP-SA}(x_5-x_1) + k_{HP-AV}(x_5-x_3), \end{cases} \quad (۱$$

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

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

$$ECG = \alpha_0 + \alpha_1 x_1 + \alpha_3 x_3 + \alpha_5 x_5 \quad (۲$$

روش کنترلی

روش کنترلی ارائه‌شده[۱۹] براین‌اساس است که با جفت‌کردن عضوی از خانوادهٔ نگاشت‌های یک‌بعدی سنجه‌پذیر[۸] به رابطهٔ تحول اصلی سامانهٔ دینامیکی، می‌توانیم رفتار آشوبناک را کنترل کنیم.

نگاشت لاجستیک[۹] یکی از نگاشت‌های آشوبناک پرکاربرد است که تابع توزیع سنجهٔ آن به‌دست‌آمده‌است. در مطالعهٔ قبلی[۱۹]، نگاشت

جدول۱: مقادیر ثابت‌ها

پارامتر	مقدار	پارامتر	مقدار
a_{SA}	3	a_{AV}	3
a_{HP}	5	w_{SA_1}	0.2
w_{SA_2}	-1.9	w_{AV_1}	0.1
w_{AV_2}	-0.1	w_{HP_1}	1
w_{HP_2}	-1	d_{SA}	3
d_{AV}	3	d_{HP}	3
e_{SA}	4.9	e_{AV}	3
e_{HP}	7	k_{SA-AV}	5
k_{AV-HP}	20	α_0	1
α_1	0.1	α_2	0.05
α_3	0.4	τ_{SA-AV}	0.8
τ_{AV-HP}	0.1	سایر پارامترها	0

لاجستیک را به خانوادهٔ نگاشت‌های تک‌پارامتره تعمیم داده‌ایم که در بازهٔ[۰,۱] قابل تعریف هستند و برحسب تابعی از چندجمله‌ای‌های چبیشف نوع ۱ به‌صورت رابطهٔ (۳) تعریف می‌شوند.

$$\Psi_N(\kappa,\zeta) = \frac{[\zeta T_N(\sqrt{\kappa})]^2}{1+(\zeta^2-1)[T_N(\sqrt{\kappa})]^2} \quad (۳$$

عضو دوم این خانواده $\Psi_2(\kappa,\zeta)$ به‌شکل رابطهٔ (۴) تعریف می‌شود.

$$\Psi_2(\kappa,\zeta) = \frac{[\zeta(2\kappa-1)]^2}{4\kappa(1-\kappa)+[\zeta(2\kappa-1)]^2} \quad (۴$$

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.

$$\kappa_{n+1} = \tilde{\Psi}_2(\kappa,\zeta) = h\circ\Psi_2\circ h^{-1} = \frac{1}{\zeta^2}\tan^2(2\tan^{-1}(\sqrt{\kappa_n})) = \frac{4\kappa_n}{\zeta^2(1-\kappa_n)^2} \quad (۵$$

$\zeta = 1$

در رابطهٔ اخیر κ بیانگر k_{HP-SA} می‌باشد.

به‌منظور کنترل آشوب در سامانهٔ قلبی-عروقی می‌توانیم نگاشت حاصله را به مدل دینامیکی سیگنال‌های ECG (رابطهٔ ۱) جفت کنیم.

۷. Hiss-Purkinje bundle (HP)
۸. Measurable
۹. Logistic

$$\dot{x} = F(x, \kappa_n)$$
$$\kappa_{n+1} = \frac{4\kappa_n}{(1-\kappa_n)^2} \quad (۶)$$

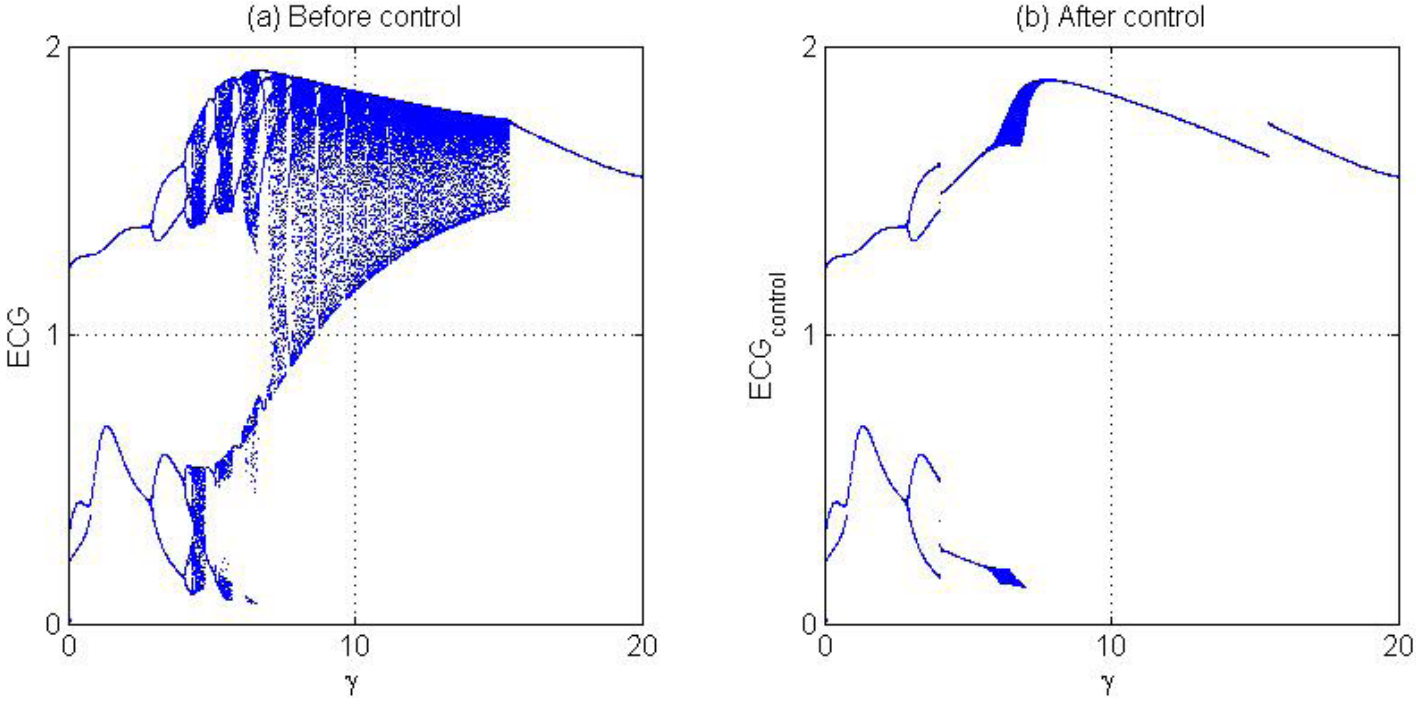
یافته‌ها

نمودار دوشاخگی که یکی از تحلیل‌های اساسی در مطالعهٔ آشوبناک بودن سامانه‌های دینامیکی غیرخطی است، قبل و بعد از اعمال کنترل در شکل ۱ نشان‌داده‌شده‌است. برای تولید نمودار دوشاخگی، معادلات جفت شده (۶) با به‌کارگیری تابع dde23 در نرم‌افزار matlab2013a به صورت تابعی از زمان حل شده‌اند. نمودار (a) به‌خوبی تأثیر افزایش ضریب جفت‌شدگی γ را روی دینامیک سامانهٔ 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 ازبین‌رفتن تناوب بین پیک‌های متوالی سیگنال ECG را به‌همراه دارد به گونه‌ای که پس از $\gamma = 4.04$ شاهد تولید پیک‌های متوالی با دامنه‌های متفاوت هستیم.

با ادامهٔ همین روند تمایل سیستم به بروز رفتار نابهنجار و آشوبناک بیشتر می‌شود و درنهایت در بازهٔ [4.04,15.87] تبدیل به رفتار کاملاً آشوبناک می‌شود. در این بازه، پنجره‌های کوچک با رفتار منظم نیز نمایان است. نمودار (b) شکل ۱ تأثیر روش کنترل ارائه‌شده را که بعد از گذر سیستم به ناحیهٔ آشوبناکی ($\gamma = 4.04$) روی سیستم اعمال شده است، نشان می‌دهد. واضح است که ناحیهٔ آشوبناک به‌صورت کامل حذف شده و تبدیل به رفتار منظم دوره‌ای گردیده است.

تحلیل دیگر به‌کاربرده‌شده برای مطالعهٔ تأثیر روش کنترلی، بعد فرکتالی تعمیم‌یافته (D_q)[۱۰] است که معیاری از پیچیدگی و تعداد مؤلفه های مؤثر در دینامیک سامانهٔ قلبی می‌باشد. ابعاد فرکتالی فضای فاز مشخصهٔ بارز سامانه‌های آشوبناک هستند و بالابودن مقدار بعد فرکتالی نشان‌دهندهٔ پیچیدگی بیشتر سامانهٔ 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 هندسهٔ درآشام[۱۳] نیز استفاده کرد. فرض می‌کنیم تعداد کل مشاهدات M باشد. ناحیهٔ درآشام را به جعبه‌هایی با اندازهٔ ε که با اندیس $i = 1, 2, ..., M(\varepsilon)$ 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 جعبهٔ iام تعریف می‌کنیم. با این توضیحات بعد تعمیم‌یافتهٔ D_q به‌صورت رابطهٔ ۷ تعریف می‌شود:

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



شکل۱: نمودار دوشاخگی(a) قبل از اعمال کنترل و (b) بعد از اعمال کنترل

$$D_q = \lim_{\varepsilon \to 0} \frac{1}{q-1} \frac{\ln \sum_{i=1}^{M(\varepsilon)} P_i^q}{\ln \varepsilon} \qquad (۷$$

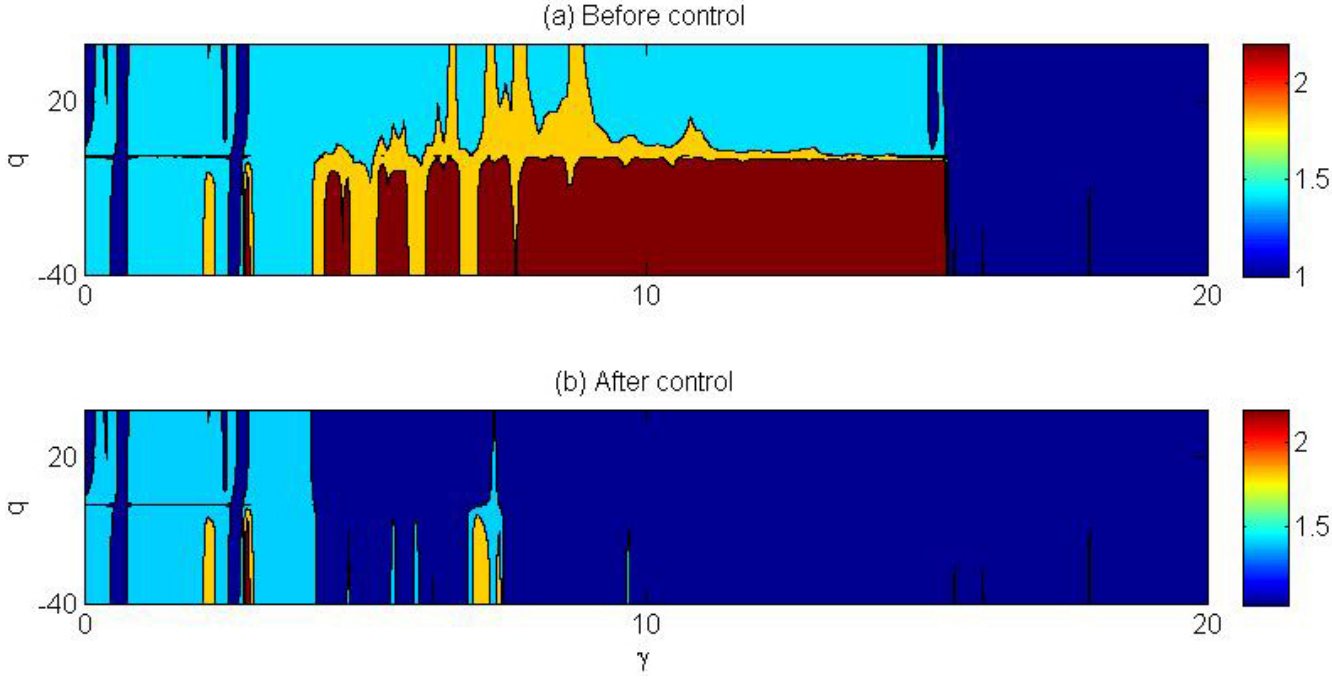
نتایـج به‌دسـت‌آمده از این تحلیل به‌صورت نمودار حرارتی در شـکل۲ نشان داده شده اسـت. همان‌گونه‌که مشاهده می‌گردد، این نمودار توافق خوبی با نمودار دوشـاخگی دارد. با اعمال کنترل دینامیکی، به‌وضوح بعد فرکتالی تعمیم‌یافتهٔ سیسـتم در ناحیهٔ آشوبناک کاهش یافته است و این به آن معناسـت که پیچیدگی دینامیک سیسـتم قلبی پس از کنترل به شدت افت کرده است.

نتیجه‌گیری

در این مقاله، رفتار دینامیکی سـیگنال‌های الکتریکی ECG قلب تحت تأثیـر تغییـر یکی از پارامترهای مؤثر با اسـتفاده از یک مدل تأخیری به صورت عددی شبیه‌سـازی گردید و با استفاده از نمودار دوشاخگی نواحی آشوبناک تعیین شد. سپس برای حذف رفتار آشوبناک، یک روش کنترلی غیرخطی بر پایهٔ خانواده‌ای از نگاشت‌های یک‌بعدی سنجه‌پذیر ارائه شد. نتایج به‌دسـت‌آمده نشـان داد که روش ارائه‌شده می‌تواند به‌صورت کامل رفتار آشـوبناک را از این سیسـتم حذف کند و می‌تواند به‌عنوان روشـی جدید برای طراحی و سـاخت ضربان سازهای مصنوعی قلب مورداستفاده قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

درپایـان، از جناب دکتر فیروز قادری پاکدل، دانشـیار دانشـگاه علوم پزشـکی ارومیه و مدیر تحقیقات و فناوری دانشـگاه علوم پزشکی ارومیه که در تفسیر نتایج پزشکی کمک شایانی کرده‌اند، تشکر می‌کنیم.



شکل۲: نمودار حرارتی تغییرات D_q برحسب 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.