

УДК: 577.3

Спонтанная остановка дрейфа спиральной волны в однородной возбудимой среде

Ю.Е. Елькин^{*}, **А.В. Москаленко**^{**}, **Ч.Ф. Стармер**^{***}

^{*} *Институт математических проблем биологии, Российская академия наук,
Пуцино, Московская область, 142290, Россия*

^{**} *Институт теоретической и экспериментальной биофизики, Российская
академия наук, Пуцино, Московская область, 142290, Россия*

^{***} *Duke-NUS Graduate Medical School Singapore, 2 Jalan Bukit Merah, Singapore
169547*

Аннотация. В численном эксперименте обнаружен новый тип дрейфа спиральной волны в однородной изотропной возбудимой среде. А именно, круговой дрейф спиральной волны с замедлением скорости дрейфа вплоть до его полного прекращения. Проведено исследование некоторых количественных характеристик этого нового типа поведения спиральной волны. Показаны его отличия от уже известных ранее типов поведения спиральной волны. Это может быть важно для понимания механизмов некоторых жизнеугрожающих сердечных аритмий.

Ключевые слова: *возбудимая среда, автоволны, математическое моделирование, аритмии сердца*

Автоволновые процессы, в частности, волны возбуждения типичны для многих физических, химических и биологических систем. Например, одни режимы распространения автоволн возбуждения в миокарде обеспечивают нормальное функционирование сердца. Другие же могут привести к некоторым опасным для жизни аритмиям. Этими соображениями определяется важность исследования распространения волн в возбудимых средах.

В двумерной возбудимой среде одним из типичных автоволновых процессов является спиральная волна (ротор). Ротор представляет собой вращающуюся фазовую волну химической или любой другой активности, которая распространяется по стационарной среде. В однородной среде ротор обычно имеет вид спирали Архимеда, вращающейся с постоянной скоростью [1].

При определенных упрощениях спиральную волну часто бывает полезно представить как искривленную полуволну. Обрыв этой полуволны носит название кончика спиральной волны. Траектория движения кончика характеризует данный автоволновой процесс [2].

До сих пор было известно три основных типа поведения кончика ротора в однородной изотропной среде [3, 4]:

- 1) его равномерное движение по окружности,
- 2) меандр - двухпериодное движение ротора, при котором его кончик движется по кривой типа циклоиды (эпициклоиде либо гипоциклоиде),

* elkiny@mail.ru

** cardio@avmoskalenko.ru

*** frank.starmer@gms.edu.sg

3) гипермеандр - сложное многопериодное движение ротора с хаотической траекторией его кончика.

Согласно исследованиям некоторых авторов, смена типа поведения кончика ротора с равномерного кругового вращения на меандр и с меандра на гипермеандр обусловлены бифуркацией Андронова-Хопфа [1].

Нами был описан новый автоволновой режим [5], при котором кончик ротора движется по траектории близкой к кривой типа циклоиды, но движение мгновенного центра вращения при этом замедляется. В результате наблюдается самопроизвольный постепенный переход похожего на меандр движения ротора в его круговое движение (т.е. самопроизвольная остановка дрейфа ротора). Такое поведение ротора было получено при численном моделировании в 2-мерной однородной возбудимой среде Алиева-Панфилова. Этому новому типу поведения ротора было дано название "*серпантин*" (*lacet*), чтобы подчеркнуть его отличие от уже известных ранее типов поведения ротора. Также было продемонстрировано [5], что при моделировании желудочковых аритмий сердца в случае серпантина наблюдается спонтанный переход полиморфной аритмии в мономорфную. Ранее считалось, что такой переход возможен лишь в случае существенной неоднородности возбудимой среды.

Однако оставался открытым вопрос, следует ли ожидать торможения дрейфа ротора и в случаях классического двухпериодного меандра при увеличении длительности численного эксперимента. В данной работе приводится метод и результаты сравнительное исследование скорости дрейфа ротора при меандре и при обнаруженном нами новом типе поведения ротора. Описаны признаки отличия двухпериодного меандра от серпантина.

1. ИССЛЕДУЕМАЯ МОДЕЛЬ

В работе используется предложенная Алиевым и Панфиловым [6] двухкомпонентная модель возбудимой среды (модель Алиева-Панфилова). Эта модель является модифицированной версией популярной модели ФитцХью-Нагумо [3]. Модель Алиева-Панфилова описывается следующей системой уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= \Delta u - ku(u-a)(u-1) - uv, \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= \varepsilon(u, v)(-u - ku(u-a-1)), \\ \varepsilon(u, v) &= \varepsilon_0 + \frac{\mu_1 v}{u + \mu_2} \end{aligned} \quad (1)$$

где u – безразмерная функция, аналогичная трансмембранному потенциалу в биологической возбудимой ткани, и v – безразмерная функция, аналогичная медленному току восстановления. Как указывают авторы модели Алиева-Панфилова, она имеет ряд существенных отличий от модели ФитцХью-Нагумо, что позволяет с ее помощью более точно описывать свойства сердечной ткани. В работе [6] определены параметры модели, при которых система (1) лучше всего соответствует свойствам сердечной мышцы: $k=8.0$, $\varepsilon_0=0.01$, $a=0.15$, $\mu_1=0.2$ и $\mu_2=0.3$.

Наши эксперименты проводились при $0.110 < a < 0.230$ с шагом $\Delta a = 0.005$. Дополнительно к этому были проведены эксперименты при $0.1800 < a < 0.1803$ с шагом $\Delta a = 0.001$, при $0.1803 < a < 0.1804$ с шагом $\Delta a = 0.0001$. Значения остальных параметров модели были такими, как указано выше. Отметим, что параметр a характеризует порог возбуждения среды [7, 8].

Моделирование выполнялось для двумерных сред 128×128 и 200×200 с граничными условиями Неймана. Для расчетов использовалась явная схема Эйлера с шагами по временной переменной $\Delta t = 0.01$ и по пространственным переменным $\Delta x = 0.50$.

Спиральная волна образовывалась из плоской полуволны при помощи временной непроницаемой перегородки, которая разделяла модельную среду на две изолированные прямоугольные области и убиралась в соответствующий момент эксперимента. Положение перегородки и время ее существования каждый раз выбирались таким образом, чтобы при выходе ротора на стационарную циркуляцию, его вращение происходило примерно в центре среды. Плоская полуволна инициировалась вдоль одной из границ среды, перпендикулярной положению временной перегородки. Положение кончика определялось как точка пересечения изолиний $u = 0.89$ и $v = 0.50$.

Расчеты были выполнены при помощи разработанной Ю.Е. Елькиным программы для моделирования автоволновых процессов [9].

2. РЕЗУЛЬТАТЫ ЧИСЛЕННЫХ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

Классическим меандром считается двухпериодное движение, при котором кончик спиральной волны равномерно движется по окружности, центр которой в свою очередь равномерно движется по другой окружности [1-4]. В ходе численных экспериментов, проведенных при описанных выше условиях, мы обнаружили новый тип поведения ротора, при котором траектория кончика ротора имеет вид сжимающихся петель. Из-за внешнего сходства такой траектории с полоской брошенного серпантина мы такой тип поведения ротора назвали *lacet*. (что в переводе с французского языка и означает "серпантин") [5]. В этом случае центр окружности, по которой движется кончик ротора, движется уже не равномерно, а с отрицательным ускорением. Такое замедление центра происходит вплоть до полной остановки дрейфа ротора. При остановке дрейфа ротора поведение ротора становится похожим на стационарное круговое движение. Таким образом, серпантин характеризуется самопроизвольным постепенным переходом похожего на меандр движения ротора в его стационарное круговое движение.

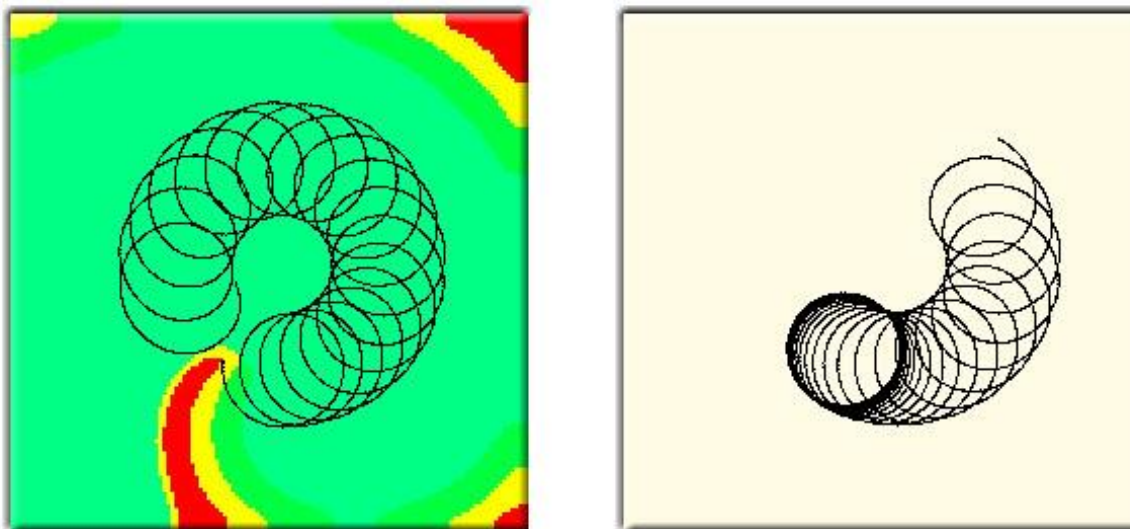


Рис. 1. Пример траектории кончика ротора в случае торможения дрейфа ротора (движение ротора по типу серпантина). Для удобства траектория разделена на два рисунка из-за ее частичного наложения. Слева представлены положение спиральной волны в момент времени $t = 979.87$ и траектория кончика спиральной волны в промежутке времени от $t = 100.00$ до $t = 979.87$. Справа изображена часть траектории для промежутка времени от $t = 510.12$ до $t = 1510.12$.

Рисунок 1 демонстрирует поведение ротора по типу серпантина для значения параметра $a=0.180$. На рисунках хорошо видно, что расстояние между соседними петлями уменьшается со временем. Через некоторое время дрейф прекращается, и кончик спиральной волны описывает круг.

Результаты оказались полностью идентичными для сред размером 128×128 и 200×200 . Это позволяет исключить предположение о том, что данный эффект обусловлен влиянием границы. Результаты были воспроизведены также и при уменьшении шага интегрирования в два раза, что позволяет исключить предположение о том, что эффект торможения дрейфа ротора обусловлен вычислительной схемой.

Нам удалось достоверно наблюдать *серпантин* в ходе численных экспериментов при значениях параметра a , больших 0.150 . Причем время перехода ротора в режим равномерного движения по окружности монотонно увеличивается с ростом a .

При $a < 0.150$ ротор из плоской волны выходил через два-три оборота в режим устойчивой циркуляции.

При значениях параметра $a > 0.18035$ нам не удалось наблюдать за время эксперимента ни остановки дрейфа ротора, ни заметного на глаз торможения дрейфа ротора. Рисунок 2 демонстрирует примеры траекторий кончика ротора при $a=0.190$ и при $a=0.200$.

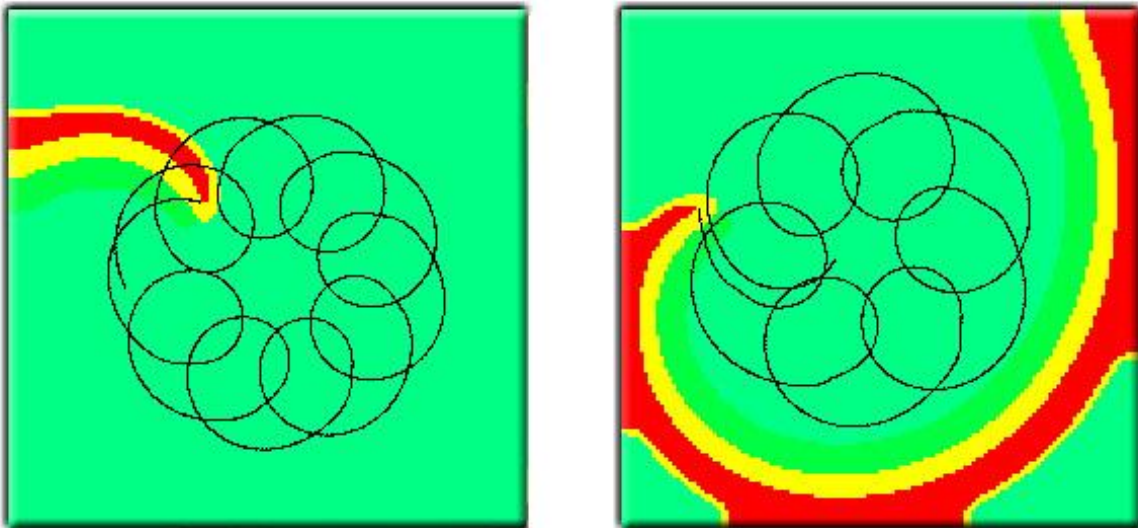


Рис. 2. Примеры траекторий кончика ротора в случае отсутствия наблюдаемого торможения дрейфа ротора (случай, соответствующий представлениям о классическом двухпериодном меандре). Слева для $a=0.190$ представлены положение ротора в момент времени $t=1213.18t.u.$ и часть траектории его кончика. Справа для $a=0.200$ изображены положение спиральной волны в момент времени $t=596.58t.u.$ часть траектории его кончика.

Чтобы решить вопрос о том, происходит ли при $a > 0.18035$ движение ротора по типу классического двухпериодного меандра или же по типу серпантина, мы решили количественно оценить скорость дрейфа ротора при разных значениях параметра a .

В следующих разделах статьи описан алгоритм оценки скорости дрейфа ротора и приведены результаты сравнительного исследования скорости дрейфа ротора при меандре и при серпантине.

3. АЛГОРИТМ ВЫЧИСЛЕНИЯ СКОРОСТИ ДРЕЙФА РОТОРА

В полученных в модели Алиева-Панфилова вариантах траекторий, движение кончика (как в случае меандра, так и в случае серпантина) можно представить суперпозицией двух приблизительно круговых движений: быстрого движения кончика вокруг мгновенного центра, который в свою очередь медленно дрейфует вокруг

неподвижного центра. Для измерения скорости мгновенного центра мы подбираем параметры обоих указанных круговых движений (т.е. центр и радиус) при помощи метода наименьших квадратов (МНК). Для этого используется следующая итерационная процедура.

Выбираем начальное приближение для неподвижного центра. Ищем точки траектории, в которых достигаются локальные максимумы расстояния до неподвижного центра. Полученную внешнюю огибающую аппроксимируем окружностью при помощи МНК, и ее центр выбираем в качестве следующего приближения для неподвижного центра. Повторяем эту процедуру, пока искомые параметры неподвижного центра не стабилизируются.

После того, как неподвижный центр найден, аппроксимируем окружностью при помощи МНК отрезок траектории между соседними локальными максимумами расстояния до неподвижного центра. Центр этой окружности принимаем за мгновенный центр вращения в момент равный среднему времени за время прохождения кончиком ротора этого отрезка траектории.

По положениям мгновенных центров и времени вычисляем скорость движения мгновенного центра.

4. СРАВНЕНИЕ ДРЕЙФА ПРИ МЕАНДРЕ И ПРИ СЕРПАНТИНЕ

Рисунок 3 демонстрирует примеры определения при помощи описанного алгоритма положений мгновенных центров для случая меандра и для случая серпантина. В показанном примере серпантина ($a=0.1803$) видно, что, прежде чем выйти в режим кругового вращения, ротор делает более двух полных оборотов вокруг неподвижного центра, совершая при этом около 50 оборотов вокруг мгновенных центров. Если бы время наблюдения за этим ротором было менее примерно 2000 t.u., визуальное отличие такое поведение ротора от классического двухпериодного меандра оказалось бы невозможно.

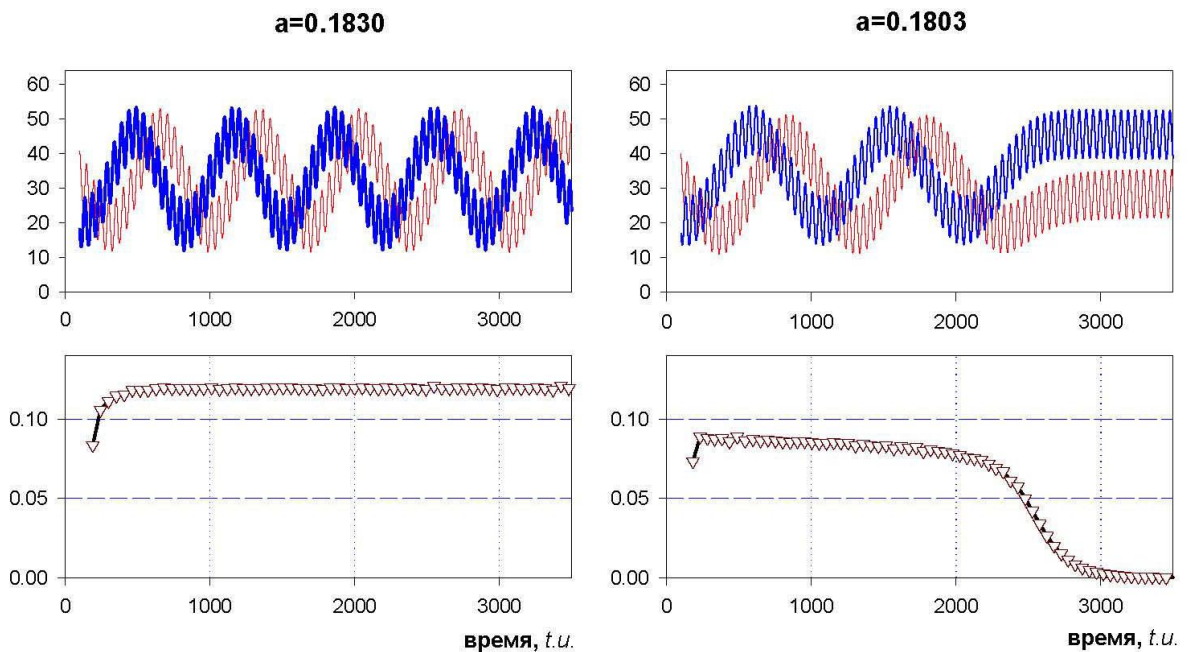


Рис. 3. Сравнение динамики дрейфа ротора при меандре (слева) и при серпантине (справа) Верхняя строка графиков показывает динамику пространственных координат кончика ротора (координата x изображена синим цветом, y — красным). Нижняя строка графиков отображает динамику модуля скорости дрейфа ротора. По оси абсцисс каждого графика отложено время в t.u.

Следует обратить внимание на следующее важное различие в поведении ротора при меандре и при серпантине. В случае меандра модуль скорости возрастает и приближается к некоторому предельному значению. В случае серпантина поведение модуля скорости принципиально отличается. Сначала он медленно уменьшается, затем резко падает, устремляясь к нулю. Иными словами, при серпантине наблюдается как бы спонтанный переход из состояния меандра в состояние стационарного вращения, состоящий из двух фаз торможения дрейфа ротора.

Таким образом, динамика скорости мгновенного центра позволяет достоверно различать движения типа серпантина и типа меандра даже в том случае, когда останов дрейфа ротора (при движении типа серпантина) еще не достигнут в процессе наблюдения.

Нам представляется важным наблюдением и обнаруженная двухфазная динамика торможения ротора при серпантине. Причины такой двухфазности остаются нам непонятными.

5. АППРОКСИМАЦИЯ ДИНАМИКИ ОСТАНОВА ДРЕЙФА СЕРПАНТИНА

Мы приблизили измеренную нами скорость дрейфа функцией

$$V(t) = V_0 \left(1 - \text{th} \frac{t - \tau_1}{\tau_2} \right) \quad (2)$$

Здесь величины τ_1 , τ_2 , V_0 подбираются для получения наилучшего соответствия экспериментальным данным при помощи МНК. Параметр τ_1 является характерным временем первой фазы торможения дрейфа ротора, т.е. ухода скорости от ненулевого псевдостационарного значения. Параметр τ_2 представляет характерное время второй фазы торможения, т.е. выхода значения скорости дрейфа ротора на нулевой стационар.

На рисунке 4 показан пример аппроксимации динамики модуля скорости мгновенного центра при $a=0.1803$.

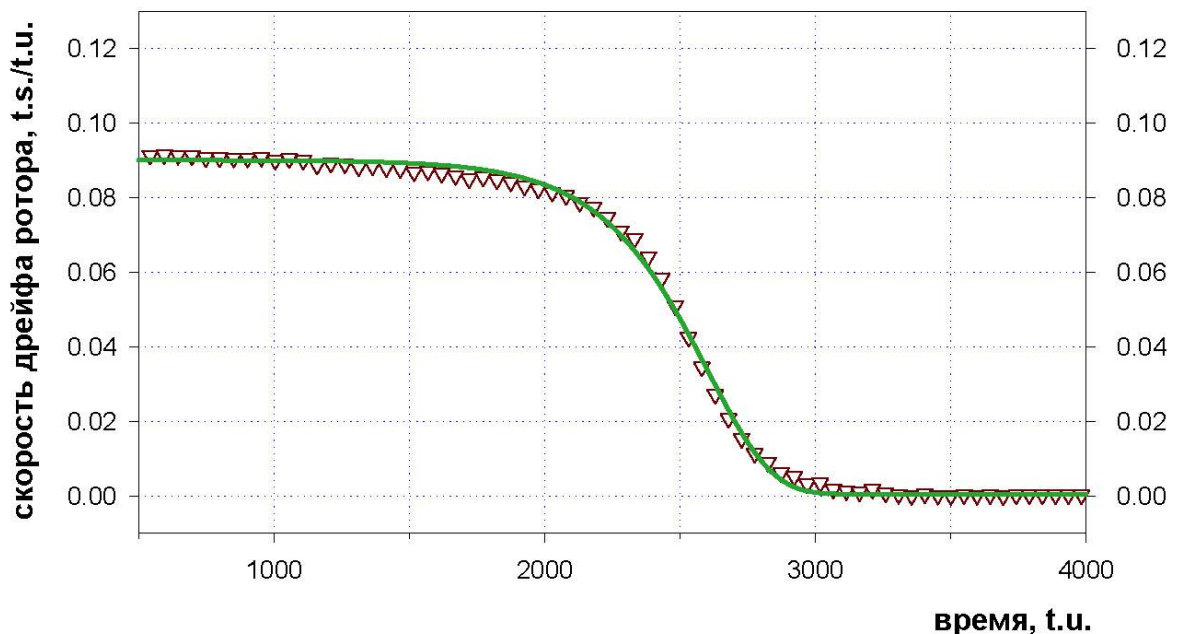


Рис. 4. Пример аппроксимации скорости дрейфа ротора для случая серпантина. Треугольниками показаны значения модуля скорости дрейфа ротора, определенные при помощи описанной в тексте процедуры. Сплошной зеленой линией показан график аппроксимации динамик модуля скорости. Аппроксимация выполнена при помощи программы SigmaPlot.

6. ЗАВИСИМОСТЬ ХАРАКТЕРНЫХ ВРЕМЕН ОСТАНОВА ДРЕЙФА РОТОРА ПРИ СЕРПАНТИНЕ ОТ ПАРАМЕТРА МОДЕЛИ

Мы наблюдали серпантин при различных значениях одного из параметров модели Алиева-Панфилова, отвечающего за возбудимость среды (параметра a). Для каждого случая наблюдения серпантина были измерены времена τ_1 и τ_2 . Результаты этих измерений были аппроксимированы степенными зависимостями от параметра:

$$\tau_{1,2} = \frac{A}{(a_0 - a)^n} \quad (3)$$

Здесь величины A , n , a_0 подбираются для получения наилучшего соответствия экспериментальным данным при помощи МНК. Для τ_1 были получены следующие значения параметров в формуле (3):

$$A = 19 \pm 8,$$

$$n = 0.50 \pm 0.07,$$

$$a_0 = 0.18036 \pm 0.00007.$$

Аналогичная процедура для τ_2 дала следующие значения:

$$A = 172 \pm 6,$$

$$n = 0.063 \pm 0.006,$$

$$a_0 = 0.18038 \pm 0.00005.$$

На рисунке 5 показаны результаты измерений τ_1 и τ_2 , для разных значений параметра модели Алиева-Панфилова, а также их аппроксимация.

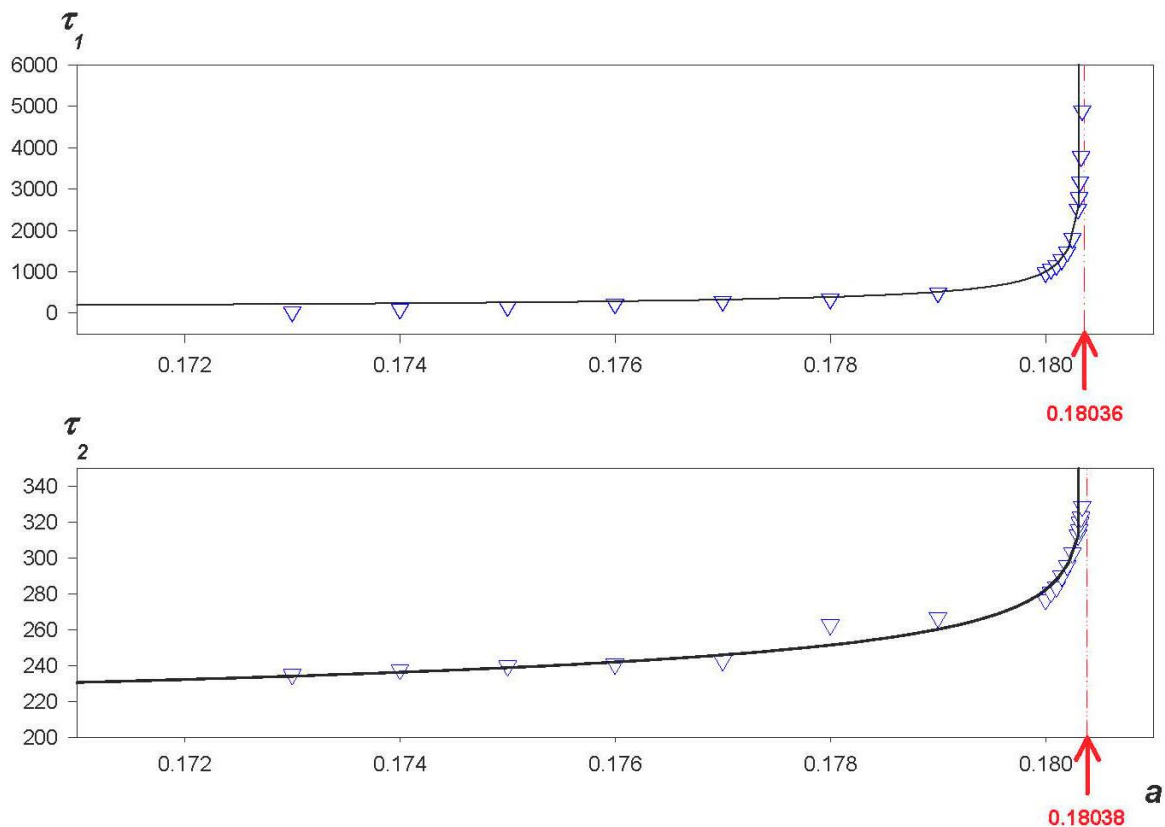


Рис. 5. Зависимость характерных времен останова дрейфа ротора при серпантине, τ_1 и τ_2 , от параметра модели Алиева-Панфилова, a .

Стоит обратить внимание, что для каждого из характерных времен торможения дрейфа ротора значение a_0 есть значение параметра a , при котором τ_1 или τ_2 обращается в бесконечность. Иными словами, серпантин удаётся наблюдать при $a < a_0$,

в то время как классический меандр существует при $a > a_0$. Обратим внимание, что значение, при котором τ_2 обращается в бесконечность, практически совпадает с аналогичным значением τ_1 . Также следует отметить высокую точность определения этих значений.

7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе показано, что обнаруженный нами ранее [5] новый тип движения спиральной волны в возбудимой среде, названный *серпантином* (*lacet*), существенно отличается от известных ранее типов поведения спиральной волны в однородной возбудимой среде. Для серпантина характерен круговой дрейф ротора с замедлением скорости его дрейфа.

В работе предложен способ измерения скорости дрейфа ротора для случая, когда дрейф можно представить в виде суперпозиции двух круговых движений. Измерена скорость кругового дрейфа для разных значений параметра a . Обнаружена двухфазная динамика торможения дрейфа ротора при серпантине, а также дана количественная характеристики его торможения – характерные времена каждой из двух фаз останова дрейфа. Показано, что слежение за динамикой скорости дрейфа ротора позволяет достоверно различать поведение ротора типа серпантина и типа меандра даже в том случае, если момент перехода при серпантине не достигнут в процессе наблюдения.

Серпантин удалось наблюдать в достаточно широком диапазоне параметра модели Алиева-Панфилова a , задаваемого в качестве начального условия. При увеличении данного параметра модели оба характерных времени останова дрейфа увеличиваются по степенному закону и обращаются в бесконечность при определенном критическом значении этого параметра. При увеличении параметра a выше этого критического значения ротор ведет себя по типу классического двухпериодного меандра.

Явления, подобные серпантину, недавно описаны для случая одномерной по пространству системы трех уравнений, возникшей при моделировании свертывания плазмы крови [10]. Авторы указанной работы связывают возникновение такого рода "переходных" решений системы дифференциальных уравнений с феноменом так называемой "бифуркационной памяти". Интересно отметить то обстоятельство, что во всех случаях, когда авторы указанной работы наблюдали эффекты "бифуркационной памяти", такие эффекты возникали вблизи тех границ параметрических областей, где имела место бифуркация слияния. Является ли это наблюдение случайным или закономерным - этот вопрос пока остается открытым.

Хотя общей теории активных сред пока не существует, предыдущий опыт исследования показывает, что новые типы динамики или самоорганизации, обнаруженные в каком-либо конкретном примере активной среды, обнаруживаются затем и в других системах, нередко уже давно изучаемых. Мы полагаем, что новый тип поведения спиральной волны, обнаруженный нами в одной концептуальной модели сердечной ткани - в модели Алиева-Панфилова - вовсе не является уникальным для данной модели. Поэтому следует ожидать обнаружение серпантинного поведения ротора не только в классической концептуальной модели ФитцХью-Нагумо, но также и в реалистичных имитационных ионных моделях миокарда [4, 11].

Обнаружение серпантинного поведения ротора в реалистичных моделях сердца было бы особенно важно, поскольку ранее было показано [5], что серпантинная динамика автоволны может быть ответственной за некоторые случаи спонтанного перехода полиморфной аритмии сердца в мономорфную. Уточнение понимания особенностей аритмий сердца позволит более эффективно противодействовать этим жизнеугрожающим нарушениям нормальной сердечной деятельности.

А.В.М. выражает глубокую признательность А.Ю. Лоскутову и Э.Э. Шнолю за полезное обсуждение при написании текста этой статьи. Один из авторов (Ю.Е.Е) был поддержан грантом РФФИ № 06-07-89274

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Biktashev V.N., Holden A.V., Nikolaev E.V. Spiral wave meander and symmetry of the plane. *Int. J. Bifurc. Chaos*. 1996. **6**(12A). 2433–2440.
2. Елькин Ю.Е. Автоволновые процессы. *Математическая биология и биоинформатика* 2006. **1**(1). 27-40.
[http://www.matbio.org/downloads/Elkin2006\(1_27\).pdf](http://www.matbio.org/downloads/Elkin2006(1_27).pdf)
3. Winfree A. Varieties of spiral wave behavior: An experimentalist's approach to the theory of excitable media. *Chaos* 1991. **1**(3). 303-334.
4. Efimov I.R., Krinsky V.I., Jalife J. Dynamics of rotating vortices in the Beeler-Reuter model of cardiac tissue. *Chaos, Solitons & Fractals*.1995. **5**(3/4). 513-526.
5. Москаленко А.В., Елькин Ю.Е. Мономорфна ли мономорфная аритмия? *Биофизика*. 2007. **52**(2). 339-343.
6. Aliev R., Panfilov A. A simple two-variable model of cardiac excitation. *Chaos, Solitons & Fractals*. 1996. **7**(3). 293-301.
7. Medvinsky A., Rusakov A., Moskalenko A., Fedorov M., Panfilov A. The study of autowave mechanisms of electrocardiogram variability during high-frequency arrhythmias: the result of mathematical modeling. *Biophysics*. 2003. **48**(2). 303-312.
8. Rusakov A. & Medvinsky A. The rotation of autowaves as a result of their penetration through a system of unexcitable obstacles. A mechanism of arrhythmias associated with aging. *Biophysics*. 2005. **50**. 127-131.
9. Программа для моделирования автоволновых процессов АWM, версия 1.3 beta. Freeware: <http://www.maths.liv.ac.uk/~vadim/Elkin/AW/progs.htm>
10. Атауллаханов Ф.И., Лобанова Е.С., Морозова О.Л., Шноль Э.Э., Ермакова Е.А., Бутылин А.А., Заикин А.Н. Сложные режимы распространения возбуждения и самоорганизации в модели свертывания крови. *УФН*. 2007. **177**(1). 87-104.
11. Noble D. Modelling the heart: from genes to cells to whole organ. *Science* 2002. **295**. 1678-1682.

Материал поступил в редакцию 12.04.2007, опубликован 24.04.2007