

Новый подход к проблеме дефибриляции: подавление спирально-волновой активности сердечной ткани

А. Ю. Лоскутов¹⁾, С. А. Высоцкий

Физический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, 119992 Москва, Россия

Поступила в редакцию 20 сентября 2006 г.

Рассматривается модель возбудимой среды, описывающая развитие фибрилляции (то есть пространственно-временного хаоса) в сердечной ткани посредством рождения множества сосуществующих спиральных волн. Показано, что достаточно слабое внешнее точечное воздействие на такую среду приводит к подавлению всех спиральных волн и, таким образом, стабилизации динамики системы. После выхода на регулярный режим в среде остается только внешний источник. Найдены частоты и амплитуды, на которых реализуется такая стабилизация. Рассмотрен случай воздействия нескольких точечных источников. Анализ проводится на основе метода Брея – идентификации количества спиральных волн.

PACS: 05.45.Gg, 47.54.+r, 82.40.Bj

Подавление турбулентной динамики возбудимых сред, возникающей посредством множества сосуществующих спиральных волн с помощью малого периодического (почти) точечного воздействия, является очень важным направлением современных исследований в связи с приложениями в кардиологии. Дело в том, что в настоящее время в теории возбудимых систем доминирует гипотеза, согласно которой возникновение фатальных сердечных аритмий – фибрилляций – есть следствие рождения в сердечной ткани большого количества автоволновых источников: спиральных волн или вихревых структур (то есть пространственно-временного хаоса, см., например, [1, 2] и приводимые там ссылки).

Современные методы стабилизации таких режимов с помощью одиночных электрических импульсов (в том числе от имплантируемых дефибрилляторов) являются весьма жесткими и далеко не всегда приводят к успеху. Однако исследования самого последнего времени открывают новые возможности. В импульсном воздействии большой амплитуды нет прямой необходимости, и в ряде случаев его можно ослабить [3]. Более того, турбулентный режим во многих возбудимых средах может быть стабилизирован достаточно слабым периодическим параметрическим [4, 5] или силовым воздействием, приложенным к некоторой области среды [6–9].

В данной работе на примере одной из простых моделей возбудимой среды типа ФитцХью–Нагумо [10] в модификации, предложенной для описания сердечной ткани [11], показано, что турбулентная динамика, возникающая в результате распада спиральных

волн, может быть подавлена при помощи точечного воздействия достаточно малой амплитуды. Кроме того, решается проблема поиска частот и амплитуд, обеспечивающих эффективное подавление всех спиральных волн. После такой стабилизации среда остается в пространственно однородном состоянии.

Модель ФитцХью–Нагумо описывает двухкомпонентную систему типа активатор–ингибитор:

$$\begin{aligned}\partial U/\partial t &= \Delta U - U(U - \alpha)(U - 1) - V, \\ \partial V/\partial t &= \beta U - \gamma V.\end{aligned}\quad (1)$$

В приложении к динамике сердечной мышцы переменная U соответствует потенциалу действия мышечных клеток. Эта модель очень широко используется как базовая и удовлетворительно описывает распространение возбуждения в мышечной ткани на качественном уровне, так как демонстрирует основные типы структур, возникающих в возбудимых средах типа активатор–ингибитор. Тем не менее, для количественного анализа она непригодна, поскольку не отражает некоторые важные свойства сердечной ткани, такие как зависимость периода рефрактерности от амплитуды и длительности фазы возбуждения.

Для получения более адекватного описания системе (1) обычно представляют в обобщенном виде:

$$\begin{aligned}\partial U/\partial t &= \Delta U - f(U) - V, \\ \partial V/\partial t &= g(U, V)(kU - V),\end{aligned}\quad (2)$$

причем вид функций f и g подбирают так, чтобы обеспечить соответствие получаемых профилей потенциала действия экспериментальным данным.

¹⁾e-mail: loskutov@chaos.phys.msu.ru

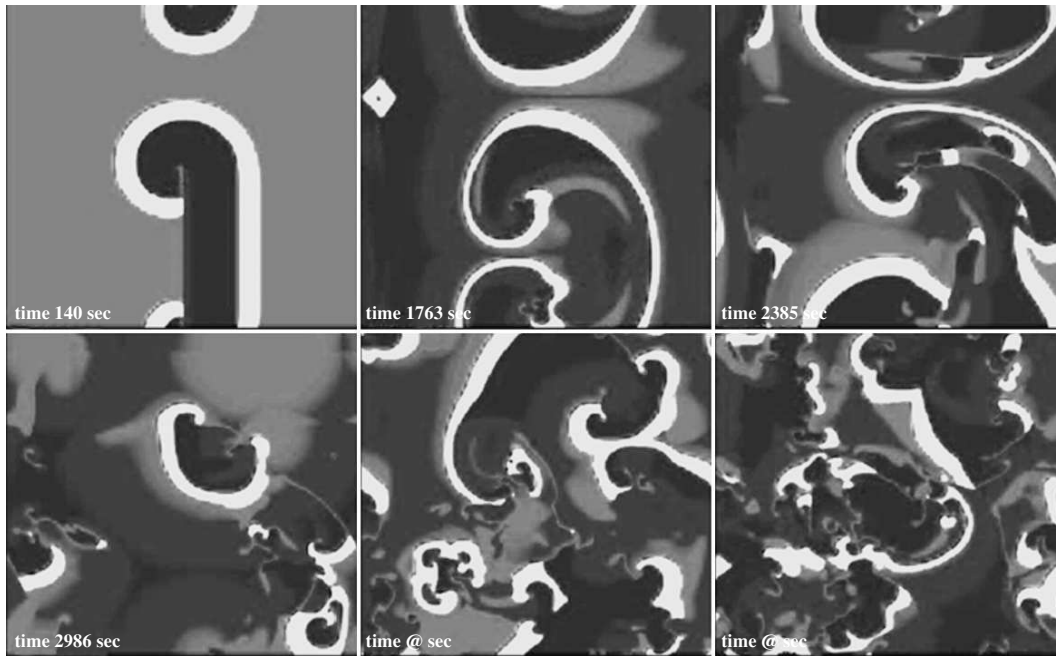


Рис.1. Разрушение спиральной волны, рождение хаоса. $G_1 = 0.01$, $G_3 = 0.5$

В последнее время широко используется модель, предложенная в работе [11], где в качестве f и g выступают кусочно-линейные функции:

$$f(U) = \begin{cases} C_1 U, & U < U_1, \\ -C_2 U + a, & U \in (U_1, U_2), \\ C_3(U - 1), & U > U_2, \end{cases} \quad (3)$$

$$g(U, V) = \begin{cases} G_1, & U < U_1, \\ G_2, & U > U_2, \\ G_3, & U < U_1, V < V_1. \end{cases}$$

Одним из ее преимуществ является наличие двух независимых параметров релаксации. Один из них (G_3) определяет относительный период релаксации для малых значений U и V . Другой параметр (G_1) задает абсолютный период релаксации для больших значений V и промежуточных значений U , что отвечает переднему и заднему фронтам волны. Для большего соответствия сердечной ткани значения параметров системы обычно выбираются следующими: $C_1 = 20$, $C_2 = 3$, $C_3 = 15$, $U_1 = 0.0026$, $U_2 = 0.837$, $V_1 = 1.8$, $a = 0.06$, $k = 3$. При этом $1/100 \leq G_1 \leq 1/33$, $G_2 = 1$, $0.1 \leq G_3 \leq 2.0$.

Несмотря на свою простоту, модель (2), (3) достаточно хорошо описывает реальные данные экспериментов даже с тканями миокарда млекопитающих [12]. Например, она правильно воспроизводит форму потенциала действия при изменении параметров и начальных условий в широких пределах и может

демонстрировать все типы структур, присущие возбудимой ткани.

Динамика системы (2), (3) рассматривалась в квадратной области размером 350×350 узлов. Для исключения краевых эффектов на границах были заданы периодические условия, то есть исследуемая область имела топологию тора. В обозначенном диапазоне значений параметров автоволновые решения типа спиральных волн являются неустойчивыми. С течением времени они распадаются на более мелкие волны, так что в результате в системе развивается режим пространственно-временного хаоса (рис.1). На рис.1 белым цветом обозначены возбужденные участки среды, темные тона соответствуют рефрактерному состоянию, светло-серые области – состоянию покоя.

Спиральные волны являются основным типом автоволновых решений в данной системе, что дает возможность использовать их количество в качестве критерия сложности существующего в системе режима. Однако в ситуации непрерывного рождения–блуждания–аннигиляции выделить каждую из спиралей не представляется возможным. Тем не менее, задача упрощается тем, что неперенным атрибутом каждой спиральной волны является ее ядро.

Существует несколько подходов к решению проблемы идентификации числа спиральных волн в среде [13–16]. В данной работе использован метод, впервые предложенный в работе [13], который ос-

нован на том, что ядро спиральной волны (как и любая точка разрыва волнового фронта) представляет собой сингулярность для поля фазы $\varphi(x, y, t) = \arctg 2(U(x, y, t) - U^*, V(x, y, t) - V^*)$. При этом величина

$$n = \frac{1}{2\pi} \oint \nabla \varphi dl,$$

называемая топологическим зарядом, не равна нулю лишь в случае, когда контур интегрирования охватывает такую сингулярность. Тогда n будет целым числом, знак которого определяет хиральность спиральной волны.

На рис.2 показан график зависимости числа подсчитанных таким образом ядер спиральных волн от

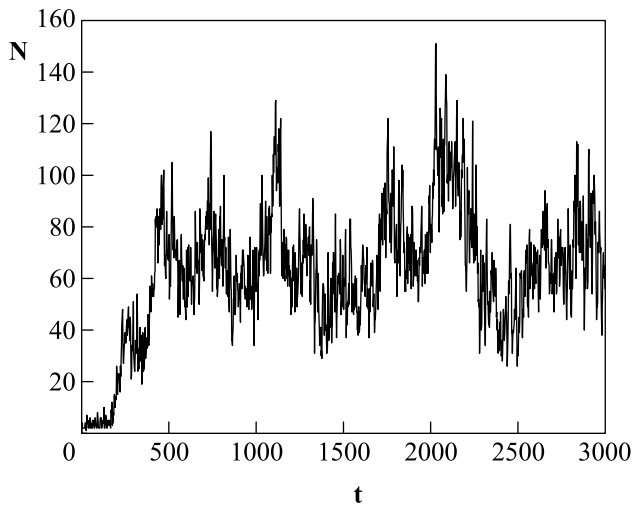


Рис.2. Число ядер спиральных волн как функция времени при разрушении одиночной спиральной волны и рождении хаоса. $G_1 = 0.01$, $G_3 = 0.5$

времени при возникновении хаотического режима из разрушающейся одиночной спиральной волны в системе (3). Этот рисунок соответствует пространственной картине, показанной на рис.1. Данный режим использовался нами для дальнейшего анализа в качестве начального состояния системы при изучении возможности подавления турбулентной динамики.

В настоящее время существует два качественно различных подхода к этой проблеме. Первый из них обеспечивает выведение системы из хаотического на регулярный режим посредством внешних возмущений, реализованных без обратной связи, то есть он не учитывает ее текущее состояние. Этот метод был предложен и обоснован в работах [17, 18]. Качественно отличный способ реализуется посредством корректирующего воздействия и, таким образом, вовлекает обратную связь как необходимую компоненту динамической системы [19]. В последние 15 лет он полу-

чил большую популярность благодаря его успешному использованию. Однако для решения поставленной задачи он неприемлем, поскольку годится только для сосредоточенных систем. В свою очередь, реализация каждого из этих методов может быть проведена параметрическим или силовым способами. Введение обратной связи является определенным преимуществом, поскольку в большинстве случаев такой способ внешнего воздействия приводит к требуемому результату. В то же время методы без обратной связи менее подвержены воздействиям шумов, что существенно упрощает их использование в приложениях.

По ряду причин параметрический метод имеет определенные преимущества перед силовым. Одно из них состоит в том, что внешнее аддитивное воздействие может привести к тому, что фазовые траектории покинут физически допустимую область. В то же время, параметрическое воздействие означает изменение ресурсов системы и, таким образом, является более тонким в сравнении с силовым.

Для рассматриваемой в настоящей работе системы (2), (3) ситуация, однако, обратная: ее динамика определяется электрохимическими потенциалами мышечных клеток и принудительное изменение их свойств (таких как емкость клеточной мембраны, интенсивность работы ионных насосов и проводимость ионных каналов и др.) требует периодической инъекции изъятия определенных веществ. Это весьма трудоемко (если вообще возможно), тем более, что при развитии фибрилляции необходимо экстренное вмешательство. Аддитивное же возмущение реализуется гораздо проще: достаточно ввести в ткань электроды и подать с их помощью на ткань импульсы. Именно так работают имплантируемые дефибрилляторы. При этом форму импульса, его частоту и амплитуду можно регулировать в широких пределах.

По этим причинам мы использовали точечное воздействие. В этом случае исходная система (3) примет вид

$$\begin{aligned} \frac{\partial U}{\partial t} &= \Delta U - f(U) - V + \sum_{i=1}^N I_i(x, y, t), \\ \frac{\partial V}{\partial t} &= g(U, V)(kU - V), \\ 0 &\leq x \leq L_x, \quad 0 \leq y \leq L_y, \\ U(x, y) &= U(x + L_x, y) = U(x, y + L_y), \\ V(x, y) &= V(x + L_x, y) = U(x, y + L_y). \end{aligned} \quad (4)$$

Здесь внешний потенциал задается функцией $I_i(x, y, t) = AS^{\Omega_i}(x, y)\varphi(t)$, где A – амплитуда напряжения на электродах, Ω_i – область контакта с i -м электродом, $S^{\Omega}(x, y)$ – маркерная функция области

Ω , равная единице внутри Ω и нулю вне ее и $\phi_i(t)$ – периодическая функция времени. В дальнейшем Ω выбиралась в виде квадрата малых размеров (приближение точечных электродов).

Таким образом, возникает задача комбинаторной оптимизации с тремя неизвестными: амплитудой, частотой и формой импульса.

В нашей работе мы использовали несколько различных форм импульса внешнего воздействия. Из них, однако, подавление наблюдалось только для бифазных прямоугольных и бифазных пилообразных импульсов. Бифазность в данном случае оказывается необходимым условием, так как потенциал действия клеток, моделируемых системой (4), имеет как положительную, так и отрицательную части. Поэтому форма воздействия также должна иметь отрицательную часть, которая способствует фазе реполяризации клеток.

Поскольку поиск частот подавления “вслепую” весьма неэффективен, мы использовали метод, позволяющий предварительно локализовать интервалы частот, обеспечивающих подавление. Идея этого метода основана на известном свойстве возбудимых сред: при конкуренции волновых источников выживает источник с наибольшей частотой генерируемых волн. Таким образом, для подавления наиболее благоприятны такие частоты внешнего воздействия, при которых частота возбуждаемых им круговых волн близка к максимально возможной для данных параметров среды. При этом необходимо учитывать, что спиральные волны не могут возбуждать среду в период относительной рефрактерности, так как для этого требуется дополнительная энергия. Это под силу только внешнему источнику возбуждения при условии, что амплитуда воздействия превышает порог возбуждения. Благодаря этой своей особенности, ведущий центр может генерировать кольцевые волны с частотой большей, чем у спиральных волн. Понятно, что эффективность подавления напрямую зависит от разности этих частот. В нашей задаче эта разность невелика и существенное влияние на эффективность подавления оказывают и другие факторы, такие как начальные условия, дрейф спиральных волн и т.д. Эти факторы мы не рассматриваем, ограничиваясь первым приближением. Однако и в первом приближении можно сделать очень важный вывод: подавление турбулентной динамики среды за конечное время оказывается возможным.

Для того чтобы достичь подавления, нужно определить интервал максимальных собственных частот кольцевых волн. Как оказалось, для изучаемой системы этот интервал очень узок (~ 0.05). Это означа-

ет, что для поиска эффективных частот необходимо просканировать достаточно широкий диапазон частот с малым (~ 0.01) шагом. В сочетании с вычислительной громоздкостью задачи это сильно затрудняет решение поставленной задачи. Поэтому мы воспользовались методом, описанным, в частности, в работе [6]. В малой области среды генерировались круговые волны и определялась зависимость частоты ν получаемых волн от собственной частоты ω точечного источника (см. рис.3). Интервалы частот вблизи

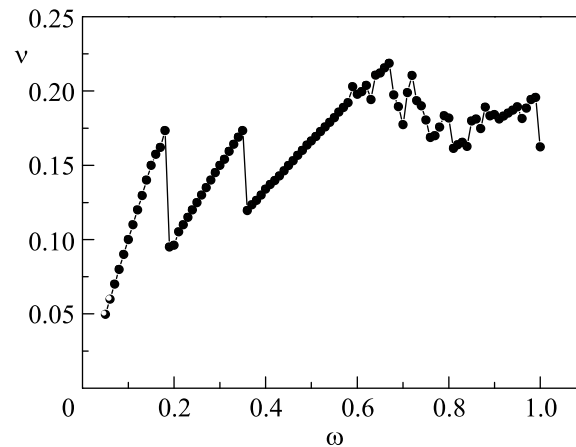


Рис.3. Зависимость $\nu(\omega)$ при $G_1 = 0.01$, $G_3 = 0.5$

максимумов этой зависимости и служили кандидатами на более подробное исследование.

При поиске амплитуд эффективного подавления необходимо учитывать, что величина воздействия должна быть того же порядка, что и амплитуда возбуждений, свойственных данной системе. Кроме того, она должна соответствовать найденной ранее частоте.

Заметим, что для построения зависимости $\nu(\omega)$ достаточно моделировать малый объем среды на протяжении нескольких десятков периодов. Однако для проверки существования или отсутствия эффекта подавления на данной частоте необходимо рассматривать большие объемы среды на протяжении нескольких сотен периодов, так как в противном случае турбулентный режим не развивается в достаточной степени.

Система (3) исследовалась при различных значениях параметров G_1 , G_3 , которые, как указывалось выше, отвечают за период рефрактерности. Нас интересовали величины, соответствующие большим периодам рефрактерности и неустойчивым волновым фронтам. Хотя мы рассматривали также и случай устойчивых волновых фронтов, некоторые интересные процессы, такие как возрождение хаоса в систе-

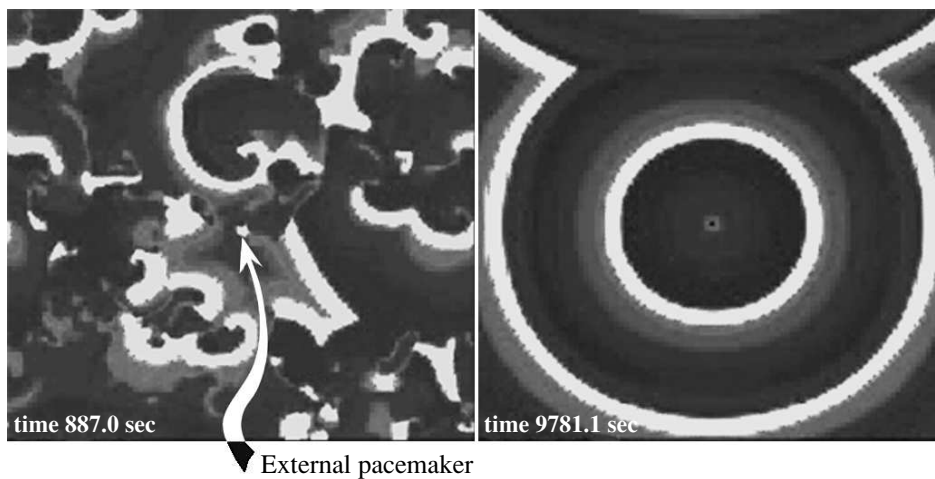


Рис.4. Результат точечного воздействия на систему с развитым пространственно-временным хаосом. $G_1 = 0.02$, $G_3 = 0.3$, $A = 6$

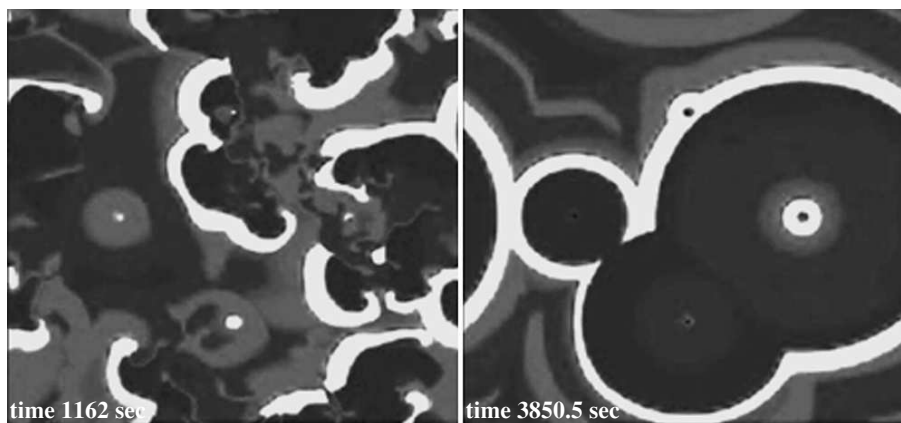


Рис.5. Результат одновременного воздействия четырех пейсмекеров на систему с развитым пространственно-временным хаосом. $G_1 = 0.01$, $G_3 = 0.5$, $A = 6$

ме после подавления, в этом случае не наблюдались. Практически для всех значений параметров, которые мы рассматривали до сегодняшнего дня, удалось полностью подавить хаос в системе. На рис.4 показан результат подавления турбулентной динамики на частотах, находящихся в окрестности максимума зависимости $\nu(\omega)$.

Проведенный численный анализ показал, что стабилизация динамики одним источником возможна далеко не всегда. Это в определенной мере связано со сложным поведением системы при неустойчивости волновых фронтов и периодических граничных условиях. Например, возможен случай, когда в начальный момент времени внешний источник окружен волновыми фронтами близлежащих спиралей. Тогда он в течение большого промежутка вре-

мени будет буквально “задавлен” рукавами спиральных волн. Вследствие периодических границ возможна также ситуация столкновения двух волновых фронтов от внешнего источника. Тогда в области столкновения образуется неустойчивый “островок” рефрактерной области, при встрече с которым волновые фронты последующих импульсов могут распасться, приводя к возрождению спиральных волн и даже подавлению внешнего источника.

Поэтому мы также исследовали поведение системы с несколькими (от 2 до 8) внешними источниками возбуждения. Случай стабилизации четырьмя источниками показан на рис.5. Здесь эффективность подавления сильно зависит от расстояния между ними. Вопреки ожиданиям, эта зависимость далека от линейной.

Необходимо отметить, что амплитуды, которые мы использовали в модели, в пересчете на вольты оказываются примерно в 1000 раз меньше, чем те импульсы, которые применяются в имплантируемых дефибрилляторах. Это может оказаться очень важным в приложениях, так как от имплантируемого дефибриллятора пациенты испытывают большой болевой шок и, как следствие, состояние стресса в ожидании повторных импульсов. Кроме того, такой импульс приводит к разрушению сердечных клеток.

Таким образом, теория динамических систем [20] может стать ключом к более глубокому пониманию явления фибрилляции и ее терапии. Общий вывод данной работы состоит в следующем. Для решения проблемы дефибрилляции в параметрическом пространстве среды необходимо найти области, соответствующие развитой спирально-волновой турбулентности. Теперь, если в такую среду подать слабое точечное возбуждение определенной частоты и формы, то результатом такого воздействия будет полное вытеснение всех спиральных волн, то есть дефибрилляция. Для экспериментальной проверки этого результата имеются все предпосылки, поскольку в настоящее время в мире имеются высокотехнологичные клинические лаборатории [3].

1. A. T. Winfree, *When Time Breaks Down: The Three-Dimensional Dynamics of Electrochemical Waves and Cardiac Arrhythmias*, Princeton Univ. Press, Princeton, USA, 1987.
2. D. P. Zipes and J. Jalife, *Cardiac Electrophysiology – from Cell to Bed-Side*, W. B. Saunders, 1995, Philadelphia, 2nd ed.
3. S. Takagi, A. Pumir, D. Pazo et al., *Phys. Rev. Lett.* **93**, 058101 (2004).

4. S. Alonso, F. Sagués, and A. S. Mikhailov, *Science* **299**, 1722 (2003).
5. Н. А. Ковалева, А. Ю. Лоскутов, Доклады Акад. наук России **396**, 68 (2004).
6. A. T. Stamp, G. V. Osipov, and J. J. Collins, *Chaos* **12**, 931 (2002).
7. G. V. Osipov and J. J. Collins, *Phys. Rev. E* **60**, 54 (1999).
8. H. Zhang, B. Hu, and G. Hu, *Phys. Rev. E* **68**, 026134 (2003).
9. А. Лоскутов, Р. Черемин, С. Высоцкий, Доклады Акад. наук **404**, 1 (2005).
10. R. FitzHugh, *Biophys. J.*, **1**, 445 (1961); J. Nagumo, S. Arimoto, and Y. Yoshikawa, *Proc. Inst. Radio Engineers* **50**, 2061 (1962).
11. A. V. Panfilov and P. Hogeweg, *Phys. Lett. A* **176**, 295 (1993).
12. C. Meunier and I. Segev, *Handbook of Biological Physics*, **4**, Elsevier Science B.V. (2000).
13. M.-A. Bray, S.-F. Lin, R. R. Aliev et al., *J. of Cardiovascular Electrophysiology* **12**, 716 (2001).
14. R. Zou, J. Kneller, L. J. Leon, and S. Nattel, *Chaos* **12**, 764 (2002).
15. M.-A. Bray and J. P. Wikswo, *IEEE Transactions on Biomed. Eng.* **49**, 1086 (2002).
16. R. H. Clayton and A. V. Holden, *Phys. Med. Biol.* **47**, 225 (2002).
17. В. В. Алексеев, А. Ю. Лоскутов, Доклады Акад. наук СССР **293**, 1346 (1987).
18. А. Ю. Лоскутов, А. И. Шишмарев, *Успехи матем. наук* **48**, 169 (1993).
19. E. Ott, C. Grebogi, and J. A. Yorke, *Phys. Rev. Lett.* **64**, 1196 (1990).
20. А. Ю. Лоскутов, А. С. Михайлов, *Введение в синергетику*, М.: Наука, 1990.