

Effect of Spatial Heterogeneity on Spiral Waves in Excitable Medium

Guixia Xu, Jiqian Zhang*, Lezhu Liu, Jun Lu, Sitao Pang

College of Physics and Electronic Information, Anhui Normal University, Wuhu
Email: zhangcdc@mail.ahnu.edu.cn

Received: Aug. 14th, 2014; revised: Sep. 1st, 2014; accepted: Sep. 12th, 2014

Copyright © 2014 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

In this paper, by using the 2D coupled Fitzhugh-Nagumo (FHN) neurons system as the research object, we have studied the effect of aging on the stability and breakup of spiral wave in the network of neuron cell system. It shows that, with the increment of cell death ratio to a certain level, a certain number of death cells randomly distribute as impurities in the tissue of the body, thus, the spiral wave may easily show the phenomenon of breakup or even death. Secondly, under the condition of certain ratio, if the stimulation of signal with proper frequency is introduced, the breakup of spiral wave could be reduced or inhibited. Finally, it is found that, by calculating the synchronizing factor of the cell membrane voltage, the negative effect of aging could be reduced by adjusting the coupling strength and the stimulus intensity of external signal. Especially, our results show that there is a certain regulation effect of these factors on maintaining the stability of spiral wave.

Keywords

Neuron, Aging, Spiral Wave, Breakup

空间异质性对于可激发介质螺旋波的影响

许贵霞, 张季谦*, 刘乐柱, 卢 璐, 庞四焘

安徽师范大学物理与电子信息学院, 芜湖
Email: zhangcdc@mail.ahnu.edu.cn

*通讯作者。

收稿日期：2014年8月14日；修回日期：2014年9月1日；录用日期：2014年9月12日

摘要

本文以二维耦合Fitzhugh-Nagumo (FHN)神经元细胞体系为研究对象，考察了老龄化因素对神经元细胞耦合网络中螺旋波稳定性的影响。研究表明，随着细胞死亡比例的增加，一定数量的死亡细胞像杂质一样随机分布于机体组织中，导致神经网络中的螺旋波容易出现破裂甚至死亡现象。其次，在一定程度的细胞老化条件下，若引入外界一定频率的电信号刺激，则可以在一定程度上减轻或抑制螺旋波的破裂。最后，通过计算细胞膜电压的同步因子，进一步分析了体系的耦合强度、外界刺激信号强度均可以减轻老龄化的负面效应，发现这些因素对维持螺旋波的稳定性有一定调控作用。

关键词

神经元，老龄化，螺旋波，破裂

1. 引言

螺旋波是物理、化学、生物等反应扩散体系中广泛存在的一种时空斑图现象。近年来，对于上述体系中螺旋波动力学问题的研究引起了人们的极大兴趣，有关螺旋波的形成、失稳、破裂等现象的机制和控制方法更是人们关注的焦点[1]-[5]。人们在理论和实验中发现，在大脑皮层中存在的螺旋波对神经元电信号的传播有积极调控作用[6] [7]。神经元体系的螺旋波具有一定的热敏特性，其演化过程会受到通道噪声和温度的调控[8]。生物系统中出现的螺旋波和破裂常常是有害的，例如在心肌组织中，若螺旋波破裂则会引起室颤[9] [10]。临床上发现，在患有心肌疾病的患者中，心律不齐和心动过速可能与人体心脏中的螺旋波破裂有关，螺旋波的破裂和死亡引起心室纤维性颤动，严重的甚至会导致心脏猝死而危及生物体的生命[11] [12]。

近年来，人们在神经元螺旋波破裂的实验研究中发现，可激发介质的激发性降低、介质不均匀等因素可以诱发螺旋波漫游或破裂[13]。例如，Cherry 和 Fenton 采用 Beeler-Reuter 等模型研究空间不整合交替对于心脏螺旋波的影响，发现其容易引起螺旋波破裂从而导致心律失常，而这些症状可采用切除、应用电击和药用终止来治疗和消除[14] [15]。人们提出了许多控制或消除激发介质中螺旋波的有效方法。例如，周期性刺激诱导靶波可控制时空混沌和螺旋波[16]，合适的方法可消除心室中的螺旋波或防止螺旋波破裂和失稳[17]-[22]。Tang 等人通过 Greenberg-Hasting 元胞自动机模型研究发现老龄化对于心脏中螺旋波有一定的影响[23]。众所周知，随着年龄的增长，各类器官功能逐步老化和衰退，老化过程表现为器官组织中各类细胞大量凋亡，这些丧失功能的细胞随机分布于机体组织中，使得介质的空间不均性增加，导致介质的可激发性降低，由此而引发包括心脏体系、神经系统等许多组织和器官的疾病，严重影响老年人的生活质量[24]-[26]。因此，探讨如何抑制或者消除螺旋波，从而缓解老龄化对于人类疾病而带来的病痛问题值得进一步研究。

2. 模型描述和模拟方法

为考察老龄化因素对神经元细胞体系中螺旋波动力学过程的影响，本文中采用 Fitzhugh-Nagumo (FHN)神经元为研究对象，构建 400×400 二维耦合网络，体系中每个神经元满足的动力学方程如下[27]：

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = \varepsilon^{-1} u(1-u) \left(u - \frac{v+b}{a} \right) + D \nabla^2 u \\ \frac{\partial v}{\partial t} = f(u) - v \end{cases} \quad (1)$$

$$f(u) = \begin{cases} 0 & u > 1 \\ 1 - 6.75u(u-1)^2 & 0 \leq u \leq 1/3 \\ 1 & 1/3 \leq u \leq 1 \end{cases} \quad (2)$$

该方程中 D 为扩散系数, u 为快变量, v 为慢变量, 拉普拉斯定义为 $\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2}$ 。 a, b 为系统参数。 ε 为标度参数, 其变化对应不同的系统行为, 例如, $\varepsilon = 0.02$ 时, 系统可以出现稳定旋转的螺旋波; 当 $0.01 < \varepsilon < 0.06$ 时, 合适的初始值可以观测到系统产生稳定旋转的螺旋波; 而当 $\varepsilon > 0.06$ 时螺旋波开始不稳定; 当 $\varepsilon > 0.07$ 时系统进入时空混沌。本文中, 我们设置 $a = 0.84, b = 0.07, \varepsilon = 0.02$ 。时间步长 $dt = 0.01$, 扩散系数 $D = 0.1$ 。考虑零流边界条件, 设置初始状态为稳定的螺旋波, 采用欧拉向前差分方法对上述方程进行数值模拟。本文首先讨论无外界信号刺激时老龄化因素对螺旋波的影响, 接着在不同比例的死亡细胞条件下, 考察引入适当强度的外界刺激信号对螺旋波稳定性的调控作用, 最后利用同步因子进行讨论和分析。

3. 结果与讨论

随着年龄的增加, 新陈代谢使得人体器官组织中的死亡细胞逐步超过新生的细胞, 导致死亡细胞数量的净增加, 并且这些死亡细胞像杂质一样随机分布在组织器官中。本文中, 我们选取细胞的死亡比例 s 作为表征因老龄化程度的加大, 导致机体组织中介质不均匀性变化的控制参量。体现在耦合项中, 就是死亡细胞与周边细胞的扩散耦合减弱甚至中断。我们利用随机数发生器按比例 s 生成一定数量的死亡细胞, s 变量为死亡细胞与总细胞之比, 并随机分布在耦合网络中, 考察老龄化因素对螺旋波动力学行为的影响。模拟过程中, 选取四个典型的死亡比例分别为 $s = 0.0, 0.05, 0.10, 0.15$ 。在无外界信号刺激时, 观察膜电压对应螺旋波的变化过程, 相应的 1200 时间单位下螺旋波的时空演化斑图如图 1 所示。

从图中可以看出, 当组织中细胞死亡比例很小时, 经历一定的暂态时间后, 能观察到稳定的螺旋波(图 1(a) $s = 0.0$); 随着比例的增加, 螺旋波开始出现破裂现象(图 1(b) $s = 0.05$); 当死亡比例上升到 $s = 0.10$ 时, 螺旋波完全破裂成许多碎片了(图 1(c) $s = 0.10$); 若继续增加 s 到一定值时, 则发现在整个耦合区域基本上只存在少量的碎片, 甚至全部消失(图 1(d) $s = 0.15$)。这个 15% 比例与临床上观察到的临界数值基

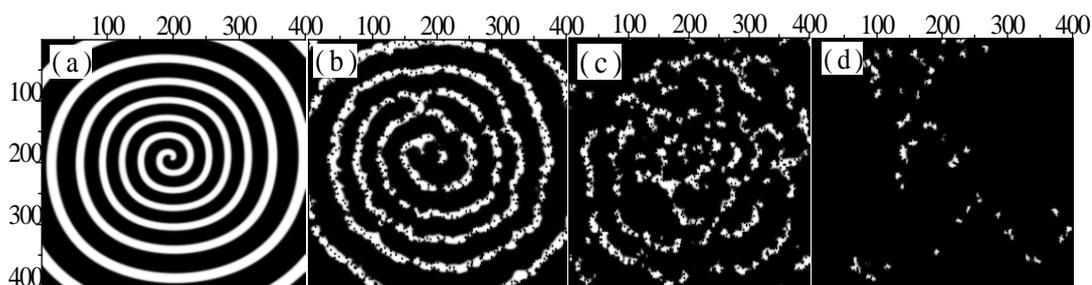


Figure 1. Four typical space-time evolution patterns of spiral wave for different cell death ratios. The death proportions are set to be 0.0, 0.05, 0.10, 0.15, respectively.

图 1. 四个典型的细胞死亡比例下膜电压螺旋波时空演化斑图。死亡比例分别取 $s = 0.0, 0.05, 0.10, 0.15$

本吻合[28]-[32]。

为考察系统斑图的形成和统计特性,参照[29]等文献,以神经元膜电压为测量变量,引入平均场理论中二维网络的统计同步因子 η 来分析螺旋波的演化和时空关联,其定义如下:

$$\bar{u} = \frac{1}{N^2} \sum_{j=1}^N \sum_{i=1}^N u_{ij}$$

$$\eta = \frac{\langle \bar{u}^2 \rangle - \langle \bar{u} \rangle^2}{\frac{1}{N^2} \sum_{j=1}^N \sum_{i=1}^N (\langle u_{ij}^2 \rangle - \langle u_{ij} \rangle^2)} \quad (3)$$

其中 u_{ij} 表示位于网络 (i,j) 格点处神经元的膜电位, N^2 是神经元细胞总数, \bar{u} 表示对整个网络所有神经元求平均, $\langle * \rangle$ 则表示对模拟所考察的一段时间求平均。

本文中,我们主要考察耦合体系中细胞死亡比例对螺旋波动力学的影响,因此改变细胞死亡比例 s ,暂不考虑外界刺激信号,记录所有细胞单元的膜电压,计算出同步因子 η 随死亡比例变化的关系曲线如图2所示。从图中可以看出, s 的临界值约为0.10,当 $s < 0.10$ 时, η 保持在接近于零的较小值水平上,耦合体系中螺旋波虽然有少量破裂,但基本上仍保持在稳定状态。这说明,随着年龄的增加,尽管由于老龄化原因出现了少量的死亡细胞,机体组织异质性增加,但细胞网络中的螺旋波没有明显变化,有机体仍然能够维持正常运行而不会崩溃。而一旦死亡比例大于10%时,则会发现 η 急剧上升,图中曲线出现了明显的转折点,这说明当耦合体系中死亡细胞的比例超过这一临界值时,就会引起神经元活性的显著降低,导致螺旋波明显的相变行为,螺旋波破裂成碎片甚至消失,这一现象也可以从图1的演化结果中得到验证。

其次,人们在实验中发现神经元中螺旋波与电信号传播密切相关,模拟过程中看出细胞的老龄化影响螺旋波的稳定,因此通过引入适当的外界电信号刺激,改变神经元细胞的活性来控制螺旋波则有一定的合理性。模拟过程中,在公式(1)第一个方程右侧,我们引入一定强度的外界刺激信号 $A \sin 2\pi ft$,通过外界信号对螺旋波的稳定性加以控制。具体方法是:在神经元网络中对应于图1中的(b),(c),(d)三图中的细胞死亡比例,设置 $s = 0.05, 0.10, 0.15$,然后引入一定频率的外部刺激信号($f = 0.05$),在不同的死亡比例条件下,改变信号强度,然后观察外界电信号对螺旋波演化过程的影响。模拟结果如图3所示。

图1螺旋波演化结果告诉我们,当细胞死亡比例 s 分别取 $s = 0.0, 0.05, 0.10, 0.15$ 时,螺旋波由稳定状态逐渐转变为破裂状态。很显然,对于不同比例条件,由于螺旋波的破裂程度不同,维持螺旋波稳定

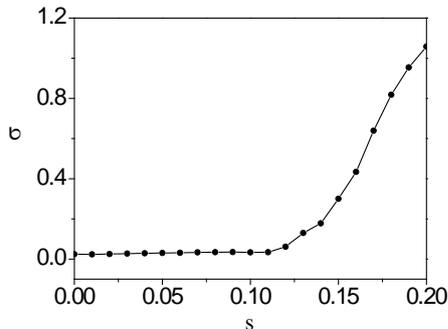


Figure 2. Spiral waves synchronous factor changes with the ratio of cell death, when no outside stimulation signal is introduced

图2. 无外部刺激信号时,螺旋波同步因子随细胞死亡率变化示意图

所需外界刺激的强度也不一样。当细胞中没有死亡细胞 $s = 0.0$ 时, 这时, 即使引入的外部刺激强度很小, η 值却较大, 说明此种情形下, 外界刺激起着干扰作用, 不利于螺旋波的稳定; 然而, 随着死亡比例的不断增加, 例如, 对应于图 1 中的 (b), (c), (d) 三图中的 $s = 0.05, 0.10, 0.15$, 这时若引入适当强度的外部扰动, 可以降低螺旋波的破裂程度, 对螺旋波稳定性则有一定的调节作用, 螺旋波的波形有一定程度的修复, 其结果分别如图 3 中的图 b_1, c_1 所示。当然, 如果细胞死亡比例过大 ($s > 0.15$), 机体组织中的介质不均匀性超过一定程度, 导致介质的可激发性过低时, 此时即使引入较强的外部刺激都无法恢复螺旋波, 如图 3 中的 d_1 图所示。这说明, 适当强度的外部刺激信号在一定程度上可以减轻其破裂程度, 增强螺旋波的稳定性, 而在空间不均匀性过大的情况下, 外部刺激则没有这种调节作用。

图 4 定量描述了四个典型死亡比例条件下, 同步因子随外界刺激强度变化的结果。从图中可以看出, 当组织中没有死亡细胞时 (即 $s = 0$) 时, 振幅为 0.075, 同步因子最小, 说明微弱的信号即可维持螺旋波的稳定, 而较强的信号刺激则是起着破坏作用; 随着死亡比例的增加, 曲线转折点向右侧推移, 表明当组织中死亡细胞数目增加时, 需要增加外界刺激强度才能维持螺旋波的稳定。例如, 当 s 分别取 0.05, 0.10, 0.12 时, 所需外界刺激强度分别为 $A = 0.10, 0.12, 0.14$ 。这说明在有病变的神经元细胞组织体系中, 适当强度的外界刺激有利于保持螺旋波的稳定性, 从而在一定程度上降低老龄化对生物机体所引起的消极影

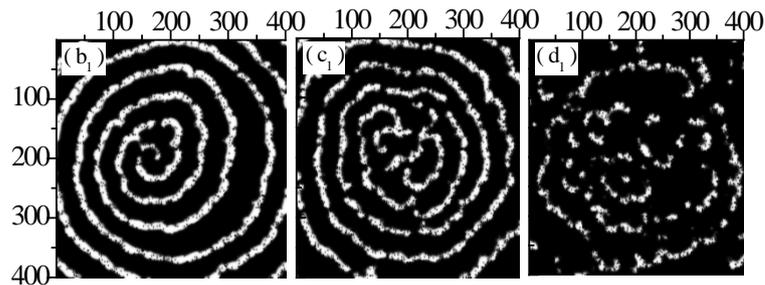


Figure 3. Under different proportion of death, with the stimulation signal strength, over 1200 unit of time the result of the spiral wave evolution. The signal frequency $f = 0.05$ unchanged, the result of the change of signal strength. (b₁) $s = 0.05, A = 0.1$; (c₁) $s = 0.10, A = 0.12$; (d₁) $s = 0.15, A = 0.13$
图 3. 不同死亡比例下, 不同强度的外界刺激信号对螺旋波调节效果示意图, 信号频率 $f = 0.05$ 。(b₁) $s = 0.05, A = 0.1$; (c₁) $s = 0.10, A = 0.12$; (d₁) $s = 0.15, A = 0.13$

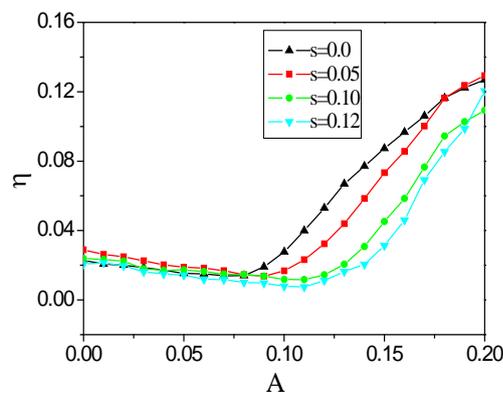


Figure 4. The synchronous factor changes with the amplitude of the external electrical stimulation for different ratios of cell death. $f = 0.05$

图 4. 不同细胞死亡比例条件下, 同步因子随着外界电信号刺激强度振幅的改变示意图。 $f = 0.05$

响。当然，如果细胞死亡比例大于 0.15 时，即使引入较强的外部刺激都无法恢复螺旋波(数据未给出)。

4. 结论

总之，在二维耦合体系中，我们以 FHN 神经元细胞模型为例，运用数值模拟的方法，研究了老龄化因素对神经网络螺旋波动力学过程的影响。结果发现，一方面，一定比例的死亡细胞会影响螺旋波的稳定性，特别是当死亡比例超过一定限度(如 15%)时会导致螺旋波破裂和死亡，该比例与临床上观察到的临界数值基本吻合。这说明，老龄化的结果会导致介质的不均匀加大，其可激发性降低，从而引发包括心脏体系、神经系统等许多组织和器官的疾病。另一方面，通过模拟发现，在一定死亡比例条件下，引入适当强度外部刺激信号，可以在一定程度上减轻老龄化所引起的这种负面效应。最后，在模拟过程中，为考察螺旋波斑图形成和统计特性，我们通过引入同步因子分析了 FHN 神经元细胞体系中螺旋波的演化和时空关联。实际上，老龄化的结果对生物体系功能的影响，不仅表现在引起一定死亡细胞数目的增加，介质的不均匀性加大，介质的激发性降低上，还表现在细胞之间耦合强度、模式等方面的改变上。因此，老年化所引起的机体空间异质性增加对螺旋波动力学的影响还需要进一步研究。

致 谢

感谢国家自然科学基金(No.: 21103002)，安徽省自然科学基金(No.: 201508086MA015)，安徽师范大学千人培养计划项目(2012020872)。

参考文献 (References)

- [1] Ma, J., Ying, H.P. and Li, Y.L. (2007) Suppression of spiral waves using intermittent local electric shock. *Chinese Physics*, **16**, 955-961.
- [2] 戴瑜, 唐国宁 (2009) 离散可激发介质激发性降低的几种起因. *物理学报*, **3**, 1491-1496.
- [3] Gan, Z.N. and Chen, X.M. (2010) Distributed predictive control of spiral wave in cardiac excitable media. *Chinese Physics B*, **19**, Article ID: 050514.
- [4] 韦海明, 唐国宁 (2011) 离散可激发介质中早期后去极化对螺旋波影响的数值研究. *物理学报*, **3**, 88-94.
- [5] Yuan, G.Y. (2011) Spiral-wave dynamics in excitable medium with excitability modulated by rectangle wave. *Chinese Physics B*, **20**, Article ID: 040503.
- [6] Huang, X.Y., Troy, W.C., Yang, Q., et al. (2004) Spiral wave in disinhibited mammalian neocortex. *The Journal of Neuroscience*, **24**, 9897-9902.
- [7] Schiff, S.J., Huang, X.Y. and Wu, J.Y. (2007) Dynamical evolution of spatiotemporal patterns in mammalian middle cortex. *Physical Review Letters*, **98**, Article ID: 178102.
- [8] 马军, 谢振博, 陈江星 (2012) 热敏神经网络中螺旋波死亡和破裂的数值模拟. *物理学报*, **3**, 038701.
- [9] Sinha, S., Pande, A. and Pandit, R. (2001) Defibrillation via the elimination of spiral turbulence in a model for ventricular fibrillation. *Physical Review Letters*, **86**, 3678-3681.
- [10] Samie, F.H. and Jalife, J. (2001) Mechanisms underlying ventricular tachycardia and its transition to ventricular fibrillation in the structurally normal heart. *Cardiovascular Research*, **50**, 242-250.
- [11] 陈茜琼, 邓敏艺, 唐国宁, 孔令江 (2013) 传导延迟对螺旋波动力学行为的影响. *计算物理*, **4**, 620-626.
- [12] 李广钊, 唐国宁 (2011) 激发介质中去极化对螺旋波动力学影响的数值研究. *计算物理*, **4**, 626-632.
- [13] Ma, J., Wang, C.-N., Jin, W.-Y., Li, Y.-L. and Pu, Z.-S. (2008) Stabilization of spiral wave and turbulence in the excitable media using parameter perturbation scheme. *Chinese Physics B*, **17**, 2844-2849.
- [14] Cherry, E.M. and Fenton, F.H. (2008) Visualization of spiral and scroll waves in simulated and experimental cardiac tissue. *New Journal of Physics*, **10**, Article ID: 125016.
- [15] Fenton, F. and Karma, A. (1998) Vortex dynamics in three-dimensional continuous myocardium with fiber rotation: Filament instability and fibrillation. *Chaos*, **8**, 20-47.
- [16] Panfilov, A.V., Muller, S.C., Zykov, V.S. and Keener, J.P. (2000) Elimination of spiral waves in cardiac tissue by multiple electrical shocks. *Physical Review E*, **61**, 4644-4647.

- [17] Ma, J., Ying, H.P. and Pu, Z.S. (2005) An anti-control scheme for spiral under Lorenz chaotic signals. *Chinese Physics Letters*, **22**, 1065-1068.
- [18] Zhou, L.Q. and Ouyang, Q. (2000) Experimental studies on long-wavelength instability and spiral breakup in a reaction-diffusion system. *Physical Review Letters*, **85**, 1650-1653.
- [19] Yang, J.Z., Xie, F.G. and Qu, Z.L. (2003) Mechanism for spiral wave breakup in excitable and oscillatory media. *Physical Review Letters*, **91**, Article ID: 148302.
- [20] Sridhar, S. and Sinha, S. (2008) Controlling spatiotemporal chaos in excitable media using an array of control points. *Europhysics Letters*, **81**, Article ID: 50002.
- [21] Tang, G.N., Deng, M.Y., Hu, B.B. and Hu, G. (2008) Active and passive control of spiral turbulence in excitable media. *Physical Review E*, **77**, Article ID: 046217.
- [22] Zhan, M. and Kapral, R. (2006) Destruction of spiral waves in chaotic media. *Physical Review E*, **73**, Article ID: 026224.
- [23] 刘海英, 杨翠云, 唐国宁 (2013) 心脏老化和收缩对螺旋波动力学的影响研究. *物理学报*, **1**, Article ID: 010505.
- [24] Zhang, H.G., Liu, J.H. and Holden, A.V. (2006) Computing the age-related dysfunction of cardiac pacemaker. *Computing in Cardiology*, **33**, 665-668.
- [25] 王业道, 张季谦, 斯小琴, 汪春道, 张恒贵 (2011) 噪声对窦房结体系钠通道电导作用的计算机仿真研究. *生物物理学报*, **2**, 1-12.
- [26] 高飞, 张季谦, 蒋迎芳, 程睿 (2013) 心室钾通道电流对室性心律失常的影响及调控. *生物物理学报*, **1**, 64-72.
- [27] 马军, 吴宁杰, 应和平, 蒲忠胜 (2006) 局部相空间压缩实现对时空混沌和螺旋波的控制. *计算物理*, **2**, 243-248.
- [28] Zhang, H., Zhao, Y., Lei, M., Dobrzynski, H., Liu, J., Holden, A. and Boyett, M.R. (2007) Computational evaluation of the roles of Na^+ current, i_{Na} , and cell death in cardiac pacemaking and driving. *The American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **292**, H165-H174.
- [29] Timothy, D.B., Oleg, V.A., Shin, I., Mark, R.B., Jules, C.H., Lei, M. and Zhang, H.G. (2010) Mechanistic links between Na^+ channel(SCN5A)mutations and impaired cardiac pacemaking in sick sinus syndrome. *Circulation Research*, **107**, 126-137.
- [30] Ma, J., Tang, J., Zhang, A.H. and Jia, Y. (2010) Robustness and breakup of the spiral wave in a two-dimensional lattice network of neurons. *Science China: Physics, Mechanics and Astronomy*, **53**, 672-679.
- [31] 张季谦, 钱宏明, 马文洋, 梁立嗣, 高飞 (2013) 酸碱平衡失调对窦房结起搏活动的影响. *计算生物学*, **3**, 1-6.
- [32] 斯小琴, 张季谦, 陈春磊, 王业道, 张恒贵 (2011) 心肌组织死亡细胞分布对窦房结搏动信号传导功能的影响. *应用物理*, **1**, 35-40.