Ensayos al estilo
Ciencia-Tecnología-Sociedad.

Ecuaciones de reacción-difusión y espirales en el corazón

Francisco Chávez Ríos[1]

Abstract (*Reaction-Diffusion equations and spirals in the heart*)
Pattern formation in non-equilibrium systems is an active field of research which spans several disciplines. Among the many phenomena, we have chosen the formation of spirals on excitable media to illustrate the trends and techniques of research in the field.

Introducción

En el estudio de la cinética química elemental es común hacer la suposición de "mezclado perfecto". Esta suposición equivale a decir que la concentración de los reactivos y productos es la misma en todos los puntos del reactor, o visto de otra manera, que cualquier pequeña porción del sistema es idéntica a cualquier otra porción, independientemente de la distancia que las separe. Típicamente estas condiciones son deseables porque optiman el contacto entre las especies involucradas; siguiendo esta idea las condiciones de mezclado perfecto se persiguen en la práctica dotando a los reactores químicos de todo tipo de agitadores. En este escenario las concentraciones de las especies químicas son funciones solamente del tiempo, de manera que la evolución de las concentraciones puede describirse adecuadamente por medio de ecuaciones diferenciales: la cinética química se encarga entonces de construir y resolver ecuaciones que describen la variación de estas concentraciones en el tiempo.

En ausencia de agitación, sin embargo, el escenario es completamente distinto porque se forman gradientes de concentración: las sustancias se generan en ciertos sitios y de allí se difunden hacia otras partes del sistema con una velocidad finita formando flujos internos de materia (Epstein, 1995). Físicamente, los flujos ocurren de zonas de alta concentración a zonas de baja concentración. Matemáticamente, esto significa que las concentraciones de las especies químicas son ahora funciones tanto de la posición como del tiempo. La concentración en un punto cualquiera del sistema cambia por la combinación de dos efectos: la reaccion química en sí, que elimina o produce la sustancia química, y la difusión, que la transporta de un sitio a otro. Este tipo de sistemas se representan por medio de conjuntos de ecuaciones diferenciales parciales que reciben el nombre de ecuaciones de reacción-difusión.

Las ecuaciones de reacción-difusión tienen la siguiente forma (simplificada con propósitos ilustrativos):

$$\frac{\partial c(r,t)}{\partial t} = R(c(r,t),\{k\}) + D\nabla^2 c(r,t) \qquad (1)$$

Aquí $c(r,t)$ es la concentración al tiempo t y en la posición r. ∇^2 es el operador Laplaciano y D es el coeficiente de difusión. El primer término del lado derecho es la variación de la concentración debida a la reacción química mientras que el segundo término representa la difusión.

Nótese que el término de reacción química, R, depende tanto de la concentración c, (la cual a su vez depende de r y t), como del conjunto de constantes de velocidad de reacción representados por $\{k\}$. Como es fácil imaginarse, las instancias de la ecuación (1) que se pueden resolver analíticamente son la excepción más bien que la regla, por lo que típicamente se debe recurrir a métodos numéricos (Farlow, 1993).

La solución de la ecuación (1) proporciona, entonces, la distribución en el espacio de las concentraciones de las especies involucradas a todos los tiempos. Algunas formas del término R generan comportamientos particularmente interesantes. Para los problemas de interés en química y física, este término es con frecuencia no lineal. Una diferencia fundamental entre los sistemas lineales y no lineales es que estos últimos no cumplen con la propiedad de superposición. En un sistema lineal, el efecto resultante de la acción de dos causas diferentes es simplemente la superposición de los efectos de cada causa tomadas individualmente. En un sistema no lineal, la adición de dos acciones elementales puede inducir efectos completamente nuevos que reflejan la cooperación entre los elementos que los constitu-

[1] Chemical Physics Theory Group, Department of Chemistry, University of Toronto, ON M5S 3H6, Canada.
Recibido: 31 de enero de 2001; **aceptado:** 14 de abril de 2001.

yen. Pueden producirse transiciones abruptas, multiplicidad de estados y patrones espaciales, entre otras cosas (Nicolis, 1995).

La presencia de la difusión en las ecuaciones da lugar a todo un mundo de nuevos e interesantes fenómenos. De esta manera estamos ahora en posición de estudiar sistemas en los que la distribución espacial de los reactivos juega un papel importante: se abre la puerta a la posibilidad de patrones espaciales en los que las sustancias involucradas se autoorganizan formando estructuras macroscópicas. Entre toda la variedad de resultados que se observan tanto en experimentos como en soluciones numéricas, en este trabajo presentamos el tema de las espirales. Para ello, revisaremos un caso en el que las matemáticas y la química se combinan con la biología para crear un fascinante campo de investigación: el estudio de las arritmias en el corazón humano.

Espirales en el corazón y el modelo de FitzHugh-Nagumo

Uno de los campos en los que las ecuaciones de reacción-difusión han encontrado aplicación es en la fisiología. En los últimos años se ha comenzado a apreciar la importancia de las estructuras espaciales en el funcionamiento del corazón humano. El corazón de un mamífero es un sistema electro-mecánico de extraordinaria complejidad y robustez. En el tiempo promedio de vida de una persona el corazón late aproximadamente 2 500 millones de veces sin detenerse jamás, bombeando sangre a todo el organismo a un ritmo de alrededor de 300 litros por hora.

El corazón humano es un perfecto ejemplo de lo que se conoce como un medio excitable. Las células, que inicialmente se encuentran en un estado de reposo, reciben un estímulo y como consecuencia de éste pasan a un estado excitado. Las células pasan poco tiempo en este estado excitado; rápidamente pasan a otro estado denominado refractario, donde permanecen cierto tiempo antes de volver al estado de reposo inicial y estar listas para una nueva excitación. El hecho importante es que las células no pueden ser excitadas mientras se encuentran en el estado refractario; es necesario esperar hasta que alcanzan el estado de reposo. Esta propiedad las hace medios propicios para la propagación de ondas… y de espirales.

En un corazón sano la excitación eléctrica se inicia en ciertos sitios específicos (nodos) y se propaga de manera más o menos regular a lo largo de todo el tejido produciendo a su paso la contracción que bombea la sangre. De este rítmico proceso depende el suministro de sangre rica en oxígeno que llega a todo el organismo. Sin embargo, ocasionalmente, algo puede salir mal: bajo ciertas condiciones el corazón entra en un estado de excitaciones caóticas que se desplazan en todas direcciones. En este régimen, que se conoce con el nombre de fibrilación, diferentes regiones del corazón se contraen de manera irregular, rápida y desorganizada. Se trata de una situación de emergencia porque la persistencia de este régimen lleva a la muerte por colapso cardíaco en pocos minutos; este escenario es la causa número uno de muerte en el mundo industrializado. ¡De alguna manera, el patrón de excitaciones ha perdido su regularidad! ¡Esta es una transición literalmente de vida o muerte!

En la figura 1 se muestra un electrocardiograma que exhibe esta transición. En él se pueden apreciar claramente tres regímenes totalmente diferentes. En la parte izquierda se observa el latido normal, conocido como ritmo sinusal, mientras que en el extremo derecho se observan los impulsos irregulares que caracterizan la fibrilación. En la figura también se puede apreciar que la transición entre el régimen sinusal y la fibrilación no ocurre de manera abrupta, sino a través de un misterioso tercer régimen intermedio.

Estas tres regiones son manifestaciones de tres

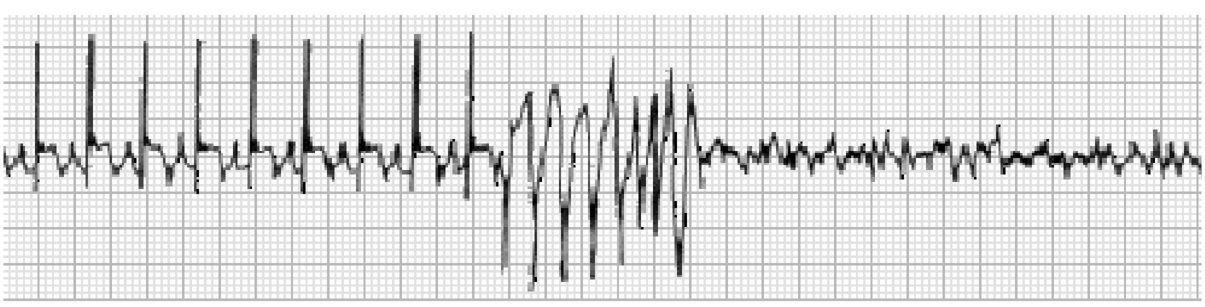

Figura 1. Electrocardiograma típico que exhibe la transición del ritmo normal a la fibrilación. Tomado de la página electrónica del Centre for Arrhytmia Research.

diferentes patrones espaciales en el tejido cardíaco. Durante el ritmo sinusal, la excitación se propaga a través del corazón en la forma de un frente plano. Sin embargo, bajo ciertas condiciones este frente plano puede dar origen a una onda con la forma de una espiral (en el electrocardiograma de la figura 1 este régimen corresponde a la región intermedia). Puede ocurrir que esta onda espiral desaparezca espontáneamente y se recupere la normalidad. Pero también puede ocurrir que después de algunas pocas rotaciones esta espiral se ‘‘rompa’’ en una gran cantidad de frentes irregulares y se produzca la fibrilación.

Ahora bién, ¿de qué manera puede un frente plano dar origen a una espiral y bajo qué condiciones esta espiral es inestable? Estas preguntas son al momento de escribir estas líneas un tema de ferviente investigación. Se han propuesto diversos mecanismos y aún no es claro cuál o cuáles de ellos ocurren realmente en el corazón.

Es aquí donde nuestras ecuaciones de reacción-difusión resultan útiles: los modelos propuestos por la comunidad científica tienen la forma de la ecuación (1). En la actualidad se resuelven sistemas con literalmente varias decenas de variables (Virag, 1998), pero un modelo sencillo que exhibe las principales características cualitativas es el modelo de FitzHugh-Nagumo (FHN). FitzHugh y Nagumo propusieron el siguiente sistema de dos variables (u y ν) y tres parámetros (α, β, ε) para modelar el comportamiento de tejido excitable (FitzHugh, 1961; Nagumo, 1962):

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -u^3 + u - \nu + D_u \nabla^2 u$$

$$\frac{\partial \nu}{\partial t} = \varepsilon\,(u - \alpha\nu - \beta\,) + D_\nu \nabla^2 \nu \qquad (2)$$

Este modelo abstracto fue construido como una simplificación de otros modelos que abordan el problema de manera más realista, pero de los cuales es muy difícil extraer cualquier información dada su complejidad. Aunque las variables u y v están relacionadas con el potencial de membrana y la corriente iónica, respectivamente, su conexión con estas variables fisiológicas no es directa. Concebidas para estudiar fenómenos en el área de la fisiología, las ecuaciones de FitzHugh-Nagumo encontraron lugar, sin embargo, como sistema modelo para estudiar biestabilidad y excitabilidad en diversos campos.

Vamos a concentrarnos primero en las soluciones homogéneas de la ecuación (2), es decir, aquellas en las que los términos Laplacianos son iguales a cero porque no hay gradientes de concentración (mezclado perfecto). Si el sistema evoluciona hacia un estado final en el que las concentraciones no cambian con el tiempo, entonces las derivadas parciales con respecto al tiempo deben ser iguales con cero y la ecuación (2) se reduce a un sistema de ecuaciones algebraicas:

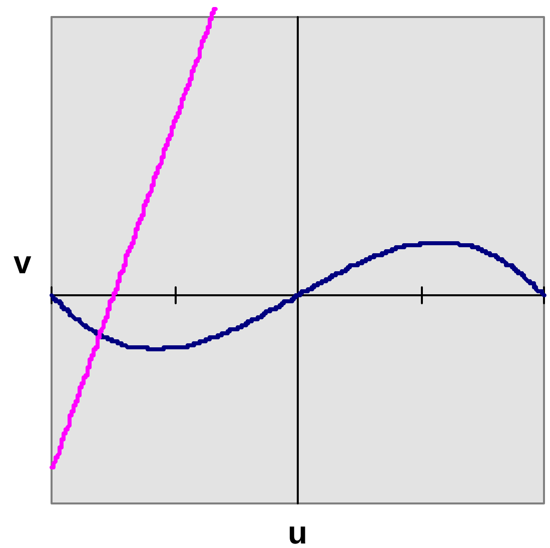

Figura 2. Solución gráfica del modelo de FitzHugh-Nagumo homogéneo con $\alpha = 0.2$ *y* $\beta = -0.75$.

$$u^3 - u + \nu = 0$$

$$u - \alpha\nu - \beta = 0 \qquad (3)$$

Dependiendo de los valores de los parámetros α y β este sistema puede tener una o tres soluciones reales. Una manera conveniente de entender esta propiedad es graficando las ecuaciones (3). La primera es un polinomio de tercer grado en u y la segunda es una línea recta: las soluciones del sistema son las intersecciones de estas líneas. Por ejemplo, la figura 2 es la solución gráfica de este sistema de ecuaciones con $\alpha = 0.2$ y $\beta = -0.75$. Con estos parámetros el sistema tiene solamente una solución pero es obvio que disminuyendo la pendiente de la recta llega un momento en que existen tres soluciones reales. De hecho, es fácil obtener los intervalos de los parametros α y β para los cuales existen una o tres soluciones, pero no presentamos aquí estos resultados.

Es necesario mencionar que el análisis de las soluciones no está completo todavía. Falta determinar si estas soluciones son estables o inestables. Esto implica analizar los valores propios de la matriz jacobiana del sistema, y aunque este procedimiento no es demasiado difícil, su exposición rebasa los objetivos de esta presentación (Gray, 1990).

Cuando se incluyen los términos de difusión, el modelo de FitzHugh-Nagumo exhibe una notable riqueza de comportamiento, evolucionando hacia diversos patrones espaciales estables.

Espirales

Con ciertos valores de los parámetros el modelo FitzHugh-Nagumo puede usarse para representar medios excitables. Cuando esto ocurre, el sistema tiene solamente una solución estable y cualquier perturbación suficientemente pequeña regresa a ella por el camino más directo. Sin embargo, si se somete a una perturbación mayor que cierto límite, el sistema también regresa a la solución estable pero no por la trayectoria más directa, sino a través de un camino mucho más largo. Estas soluciones dan origen a espirales como la que se muestran en la figura 3. Aquí la escala de colores es tal que la intensidad del gris aumenta con el valor de u. Si trazaramos una trayectoria cerrada cualquiera que no incluya a la punta de la espiral y nos desplazamos a lo largo de ella nos daríamos cuenta que u varía de manera continua. Pero la punta misma de la espiral es un punto muy especial; todas las curvas de nivel convergen en ella. ¿Cuál diríamos entonces que es el valor de u en la punta? Los físico-matemáticos prefieren llamarle a este punto una ‘‘singularidad”.

Se ha encontrado que si el sustrato en el que ocurre la reacción es completamente homogéneo (puro), el surgimiento espontáneo de espirales es un evento extraordinariamente raro. Se requieren condiciones locales muy especiales para iniciar las espirales. Pero los sustratos reales distan mucho de ser perfectos; tienen inhomogeneidades a todas las escalas, como impurezas o defectos, y se ha encontrado que estos funcionan como iniciadores de las espirales.

Volviendo a nuestro ejemplo del corazón humano, se ha observado que las espirales que se forman con frecuencia quedan atrapadas rotando alrededor de los orificios donde se conectan las diversas venas y arterias. De hecho, un procedimiento quirúrgico extremo para eliminar algunos tipos de arritmias consiste en hacer incisiones en partes específicas del tejido cardíaco: las cicatrices que se forman sirven como obstáculos que impiden la formación de patrones irregulares. Potencialmente, el estudio de estos sistemas tiene enormes implicaciones para la ciencia médica. ¡El objetivo final sería diseñar un corazón “virtual’’ en el que se pueda optimar la localización de las incisiones antes de la intervención quirúrgica real!

Muchos otros sistemas presentan organización en forma de espirales (Davies, 1998; Okabe, 1998). Ejemplos clásicos se pueden encontrar en sistemas reaccionantes en medios homogéneos (reacción de

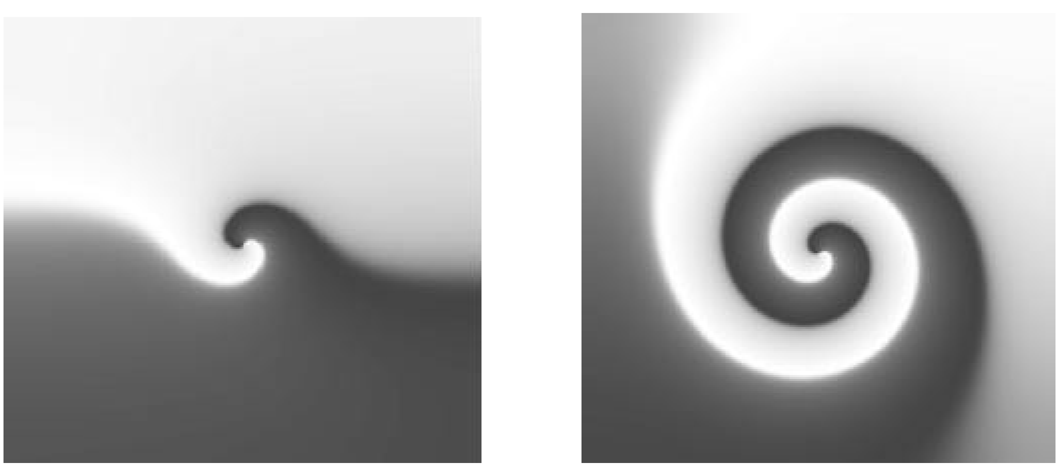

Figura 3. Evolución temporal de una espiral de un brazo en el modelo de FitzHugh-Nagumo. En la figura del lado izquierdo la espiral está comenzando a formarse alrededor del centro y en el lado derecho ya ha ocupado casi toda la extensión del sistema. La espiral rota en el sentido contrario a las manecillas del reloj. La intensidad del color es proporcional al valor de u. Para esta figura $\alpha = 0.2, \beta = -0.75$ y $\varepsilon = 0.1$

Belousov-Zabothinsky) así como en la catálisis heterogénea, (Slin'ko, 1994).

Conclusión

El objetivo de este trabajo es llamar la atención sobre la gran riqueza de comportamiento que puede encontrarse en los sistemas de reacción-difusión. Hemos ilustrado que un modelo tan relativamente simple como el de FitzHugh-Nagumo puede usarse para estudiar fenómenos nada triviales.

Muchos modelos más complicados existen, pero aun para este modelo sencillo permanecen muchas preguntas abiertas al momento de escribir estas líneas. Por ejemplo, se sabe que la punta de una espiral puede describir una trayectoria cuasi-periódica o permanecer inmóvil, pero la caracterización de esta transición es un problema abierto. Como otro ejemplo, debido al descubrimiento de la formación de patrones espirales en el corazón, hay interés en estudiar los modelos en geometrías de creciente complejidad. Recientemente se han completado estudios del modelo de FitzHugh-Nagumo sobre la superficie de una esfera (Gomatam, 1997). El uso de geometrías generadas a partir de datos anatómicos reales del corazón es algo que se contempla como posible en el corto plazo y un ejemplo muy interesante de trabajo interdisciplinario. En la figura 4 se muestra el resultado de una simulación de una espiral en un modelo tridimensional del corazón (Panfilov, 1995).

En conclusión, he presentado algunos de los fenómenos que ocurren en este campo de investigación y espero haber transmitido la idea de que se trata de un campo fértil y activo sobre el que hemos aprendido mucho en los ultimos años pero dentro del cual predominan todavía las preguntas abiertas.

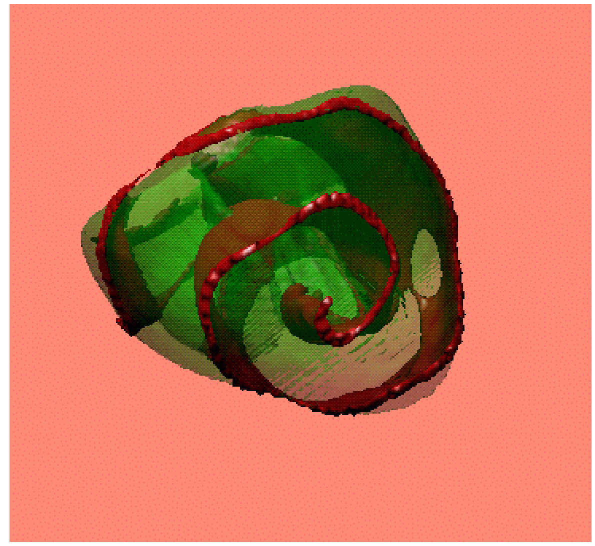

Figura 4. Simulación de una espiral en un modelo tridimensional de un ventrículo (Panfilov, 1995).

Referencias

Centre for Arrhytmia Research, de la Universidad Hofstra. Página electrónica: http://stardec.hpcc.neu.edu/~fenton/main.html.

Davies, P.W., Blanchedeau, P., Dulas, E. y De Kepper, E., Dividing Blobs, Chemical Flowers and patterned Islands in a Reaction-Diffusion System, *J. Phys. Chem. A.* **102**, 8236-8244, 1998.

Epstein, I.R., The Consequences of Imperfect Mixing in Autocatalytic Chemical and Biological Systems, *Nature*, **374**[6520], 321-327, 1995.

FitzHugh, R., Impulses and Physiological States in Models of Nerve Membrane, *Biophys. J.*, 1, 445-466, 1961.

Farlow, S. J., *Partial Differential Equations for Scientists and Engineers*, Dover Publications, 1993, p. 309-323.

Gray, P. y Scott, S. K., *Chemical Oscillations and Instabilities*, Clarendon Oxford UK, 1990, p. 64-49.

Gomatan, J. y Amjadi, F., Meandering of Spirals on a Surface, *Phys. Rev. E.*, **56**, 3913-3919, 1997.

Nagumo, J., Arimoto, S. y Yoshikawa, Y., An Active Pulse Transmission Line Simulating Nerve Axon, PROC. IRE 50, 2061-2070, 1962.

Nicolis, G., *An Introduction to Nonlinear Science*, Cambridge University Press, 1995, p. 1-2.

Okabe, Y., Kyu, T., Saito, H. e Inoue, T., Spiral Crystal Growth in Blends of Poly(vinylidene fluoride) and Poly(vinyl acetate), *Macromolecules* **31**, 5823-5829, 1998.

Panfilov, A. V. y Keener, J. P., Reentry in Anatomical Model of the Heart, *Chaos, Solitons and Fractals*, **5**, 681-689, 1995.

Slin'ko, M. y Jaeger, N., *Oscillating heterogeneous catalytic systems*, Elsevier Science, 1994.

Virag, N., Vesin, J. y Kappenberger, L. , A computer Model of Cardiac Electrical Activity for the Simulation of Arrhytmias, *PACE*, **21**, 2366, 1998.