

Artykuł poglądowy/Review article

Kardiologia Polska
2010; 68, supl. V: 391–399
Copyright © Via Medica
ISSN 0022–9032

Oscylacje w układzie sercowo-naczyniowym — modele fizyczne w interpretacji zjawisk fizjologicznych

Oscillations in the cardiovascular system — physical models
for the interpretation of physiological phenomena

Teodor Buchner, Jan J. Żebrowski

Pracownia Fizyki Układu Krążenia, Wydział Fizyki, Politechnika Warszawska, Warszawa

Streszczenie

Niniejsza praca omawia podstawowe postulaty teorii homeostazy na gruncie współczesnej fizyki. Analizowane jest pojęcie homeostazy, oparte na fizycznym założeniu fluktuacji wokół położenia równowagi oraz rozszerzające je pojęcie homeodynamiki. Wprowadzono postulat fazoczułości oddziaływań, który dopełnia postulat ich toniczności.

Słowa kluczowe: homeostaza, homeodynamika, fazoczułość, synchronizacja, bifurkacje, fluktuacje, oscylacje

Abstract

We discuss the foundations of the theory of homeostasis within the framework of modern physics. We analyse the paradigm of homeostasis, which is based on the physical assumption that the internal environment undergoes random fluctuations around a steady state equilibrium. We show how the notion of homeodynamics extends the concept of homeostasis. We introduce the paradigm of the phase sensitivity of regulatory activity which supplements the classical paradigm of the tonic character of such activity.

Key words: homeostasis, homeodynamics, phase-sensitivity, synchronisation, bifurcation, fluctuation, oscillation

Kardiol Pol 2010; 68, supl. V: 391–399

WSTĘP

Fizyka i fizjologia mają korzenie w jednej dysyplinie naukowej: filozofii przyrody. Choć dziś wydają się odległe od siebie, jeszcze w XIX wieku wiele praw fizycznych sformułowali badacze, którzy badali żywy organizm i opisywali go językiem fizyki. Przykładem jest choćby prawo Poiseuille'a, opisujące przepływ laminarny cieczy, czy teoria elastyczności ciał stałych Younga — obydwie teorie zostały wprowadzone na potrzeby hemodynamiki. Kiedy w XIX wieku nauki przyrodnicze, rozgraniczone niegdyś przez Arystotelesa, oddalały się od siebie, pojęcie „filozofia przyrody” stało się jedynie formalnością. Dziś język fizjologii to raczej język biochemii, biologii molekularnej czy genetyki, czego wymownym wyrazem

jest zastępowanie zajęć z fizyki na studiach medycznych zajęciami z innych nauk podstawowych. Co za tym idzie, matematyka w medycynie jest zredukowana głównie do statystyki. Wpływa to na utrudnione porozumienie między fizykami a lekarzami. Podejmowane obecnie badania interdyscyplinarne są w pewnym stopniu próbą „wytyczania dróg” pomiędzy naukami przyrodniczymi, które czynią z nich znów filozofię przyrody w zakresie dostępnym rozumowi ludzkiemu.

Celem niniejszej pracy jest, po pierwsze, odczytać na gruncie nowoczesnej fizyki paradygmat homeostazy, a po drugie, opisać za pomocą terminologii fizycznej takie zjawiska, jak zmienność rytmu serca i jego związek z rytmem oddechowym.

Adres do korespondencji:

dr n. fiz. Teodor Buchner, Pracownia Fizyki Układu Krążenia, Wydział Fizyki, Politechnika Warszawska, ul. Koszykowa 75, 00–662 Warszawa, e-mail: buchner@if.pw.edu.pl

W klasycznej teorii homeostazy sformułowanej przez Cannona [1] zakłada się, postulowaną jeszcze w XIX wieku przez Bernarda, stałość środowiska wewnętrznego organizmu żywego oraz toniczność czynników kontrolnych, które nieustannie przeciwdziałają odejściu od stanu równowagi, co ma na celu utrzymanie owej stałości środowiska.

Wpisane w kartę pacjenta sformułowanie: „rytm zatokowy miarowy” w istocie odnosi się właśnie do postulatu stałości środowiska wewnętrznego. Jak często powtarza współpracownik autorów, kardiolog, naprawdę miarowy rytm zatokowy nie występuje u zdrowych ludzi, bo jeśli ktoś nie ma żadnej zmienności rytmu, to najprawdopodobniej jest ciężko chory (albo stymulatorozależny).

W fizjologii znanych jest obecnie wiele zmienności: obserwuje się zmienność rytmu serca, zmienność ciśnienia tętniczego, zmienność rytmu oddechowego, dobową zmienność temperatury. Wszystkie te wielkości są stałe (według fizyka) jedynie w sensie wartości średniej: średnia dobowa częstość rytmu zmierzona dzień do dnia wykaże niewielką zmienność, mimo że zmienność w obrębie każdej doby będzie większa.

DYNAMIKA UKŁADÓW FIZYCZNYCH I SPOSÓB JEJ OPISU

W ramach fizyki analizą zmienności zajmuje się dynamika zajmująca się przyczynami ruchu rozumianego jako wszelka zmienność w czasie. Analizę ruchu zaczyna się od pytania o źródło tego ruchu: czy siły działające na układ są deterministyczne czy stochastyczne.

Deterministyczny jest na przykład ruch wahadła: pod wpływem (deterministycznej, bo stałej w czasie) siły ciężkości wykazuje oscylacje, które zanikają na skutek rozpraszania (dyssypacji) energii — przez tarcie na osi obrotu, opór powietrza i inne czynniki. Wahadło rozpoczyna ruch z pewnego warunku początkowego: w chwili $t = 0$ jest odchylone o pewien kąt, a następnie wykonuje oscylacje gasnące, jeśli zaś w modelu matematycznym zaniedba się tarcie, rozwiązaniem tego modelu będą oscylacje nieskończone, opisane funkcją sinus, o stałej amplitudzie i w pełni powtarzalne (okresowe). Znając stan układu deterministycznego w danej chwili, można przewidzieć jego stan w dowolnej następnej chwili za pomocą deterministycznych reguł, zapisanych w postaci matematycznej: równania różniczkowego, którego rozwiązaniem jest położenie wahadła jako pewna funkcja czasu. Jeśli jednak zawiesi się wahadło na gałęzi drzewa, można zaobserwować wpływ wielu czynników zewnętrznych, które mogą być przypadkowe: prędkość wiatru w miejscu zawieszenia wahadła zależy od tak wielu czynników, że nie można go precyzyjnie opisać. Choć formalnie rzecz biorąc, zderzenia cząstek gazu mają charakter deterministyczny, nie jest możliwe komputerowe modelowanie ich ewolucji. W praktyce do opisu dynamiki gazu używa się fizyki statystycznej (zajmującej się opisem dynamiki bardzo wielu ciał, np. cząsteczek wchodzących w skład 1 mola gazu), która wykorzystuje rachunek prawdopodobieństwa i zakłada, że siły mają charak-

ter losowy. Układ deterministyczny poddany losowej sile nie jest już w pełni deterministyczny, ponieważ nie można ściśle przewidzieć zmian jego położenia pod wpływem wiatru, którego siła zmienia się losowo. Można jedynie wyznaczyć prawdopodobieństwo znalezienia wahadła w danym położeniu, rozkład tego prawdopodobieństwa zaś jest zmienny w czasie: taki ruch ma charakter *stochastyczny* (mimo występującej w nim deterministycznej składowej). Dynamika układów stochastycznych to często losowe fluktuacje wokół pewnej wartości średniej, wyznaczającej położenie równowagi układu. Losowość fluktuacji oznacza, że kolejne zmierzone wartości są niezależne od siebie (nieskorelowane w czasie — z pomiaru wartości w chwili t nie można wnioskować o wartości pomiaru w chwili późniejszej $t + \tau$). Rozkład statystyczny tych fluktuacji jest rozkładem Gaussa. Wahadło z naszego przykładu, z uwzględnieniem tarcia, zatrzyma się w położeniu równowagi, a pod wpływem wiatru będzie wykonywać jedynie niewielkie wahnięcia.

Opisany obraz dynamiki był znany od XIX wieku, czyli od czasów Bernarda, i z pewnością wpływał na jego wizję świata przyrody. Od tamtej pory jednak w dynamice poczyniono wiele odkryć. Okazało się, że układy deterministyczne, których zachowanie można w pełni przewidywać, stanowią jedynie niewielki ułamek świata przyrody. Cechą, która odróżnia układy deterministyczne przewidywalne od nieprzewidywalnych, jest nieliniowość. Przykładem relacji nieliniowej jest chociażby odruch baroreceptorowy: spadek ciśnienia powoduje wzrost częstości rytmu tylko w pewnym zakresie ciśnień. Poza nim spadek ciśnienia nie powoduje dalszego wzrostu częstości rytmu. W konsekwencji zależności między nimi nie da się opisać linią prostą w całym zakresie ciśnień, a jedynie krzywą sigmoidalną — relacja jest nieliniowa.

Nieliniowość wykazują na przykład reakcje autokatalityczne [2]: takie, w których prędkość zależy od stężenia reagentów. W konsekwencji zmiana stężenia w równaniach kinetyki reakcji zależy nie od stężenia (jak w równaniach liniowych), tylko od kwadratu stężenia. Takie równania (i układy fizyczne opisane za ich pomocą) matematyka określa jako nieliniowe. Równań nieliniowych w ogólnym przypadku nie da się ściśle rozwiązać.

Równaniami nieliniowymi można opisać wzajemnie powiązane łuki odruchowe. Jeśli na przykład rozpatruje się kinetykę stężeń 2 neurotransmiterów, z których jeden blokuje wydzielanie drugiego, w równaniach kinetycznych wystąpi iloczyn stężeń, a to już jest nieliniowość.

W 1965 roku, podczas badań Lorenza nad fizyką atmosfery [3], odkryto nowy stan dynamiczny zwany chaosem deterministycznym. Charakteryzuje się on tym, że dla pewnego zakresu parametrów kontrolnych nieliniowego układu dynamicznego zmienne dynamiczne opisujące stan układu, choć związane w pełni deterministyczną relacją (bez sił losowych), zmieniają się w sposób nieprzewidywalny, a zatem pozornie losowy. Aby bowiem w pełni przewidzieć stan układu, należałoby znać jego położenie początkowe z nieskończoną do-

kładnością, a to jest fizycznie niemożliwe. W stanie chaotycznym wielkości opisujące układ dynamiczny mogą się zmieniać nie tylko sinusoidalnie (jak to było w przypadku układów liniowych). Mogą one przypominać szum, choć za pomocą różnych metod analizy sygnału (miar złożoności) można wykazać, że nim nie są.

Odkrycie wielu układów nieliniowych w naukach przyrodniczych i wielu dziedzinach techniki oraz badanie ich matematycznych uogólnień doprowadziły w latach 70. minionego stulecia do wyodrębnienia dynamiki nieliniowej: dziedziny znajdującej się pomiędzy klasyczną mechaniką a wszystkimi tymi dziedzinami.

Ważnym pojęciem wprowadzonym przez teorię chaosu jest pojęcie bifurkacji. Jeśli zmienia się wybrany parametr kontrolny układu (np. długość wahadła), to zmienia się okres drgań, ale ich postać (regularne oscylacje) pozostaje taka sama. Jeżeli jednak zmieni się parametr kontrolny układu nieliniowego, to jego stan może się zmienić jakościowo — np. ze stanu regularnego przejść do stanu chaotycznego lub odwrotnie. Zmiana ta jest nagle — występuje, gdy parametr kontrolny układu przekroczy pewną wartość. Taką jakościową zmianę stanu nazwano bifurkacją. Przykładem bifurkacji występującej w fizjologii jest zmiana charakteru aktywności wazomotorycznej: przy wzroście parametru kontrolnego, związanego z aktywnością współczulną. Powyżej wartości krytycznej tego parametru komórki mięśnia gładkiego ściany naczynia krwionośnego rozpoczynają rytmiczne i zsynchronizowane skurcze [4]. Układ przechodzi od stanu równowagi (czyli punktu stałego) do oscylacji (czyli cyklu granicznego). W fizyce i technice znanych jest wiele rodzajów bifurkacji, różniących się od siebie mechanizmem powstawania niestabilności. Z punktu widzenia opisu matematycznego bifurkacja występująca w naczyniach to bifurkacja Hopfa. Innym przykładem tej bifurkacji jest zjawisko *flutter*: gdy prędkość samolotu przekracza wartość krytyczną, końcówki skrzydeł tracą stabilność i zaczynają drgać. Stan układu po bifurkacji też jest stacjonarny: jeśli pojawiły się oscylacje, to utrzymują się one tak długo, aż nie zostanie ponownie zmieniony parametr kontrolny.

HOMEOSTAZA I HOMEODYNAMIKA

Intuicyjnie każdy dobrze rozumie pojęcie równowagi. Jeśli wrzuci się metalową kulkę do miski, będzie ona oscylować wokół położenia równowagi, aż się w nim zatrzyma. Energia, początkowo wysoka, będzie rozpraszana (tracona) wskutek tarcia i oporu powietrza, aż osiągnie minimum. Taki rodzaj równowagi jest charakterystyczny dla układów dysypatywnych — tracących energię do otoczenia. Układy takie nazywa się też układami otwartymi, w przeciwieństwie do układów zamkniętych, których energia pozostaje stała. Jeśli odciągnie się kulkę od położenia równowagi, zarazem dostarczając układowi porcję energii, to kulka po pewnym czasie powróci do tego położenia.

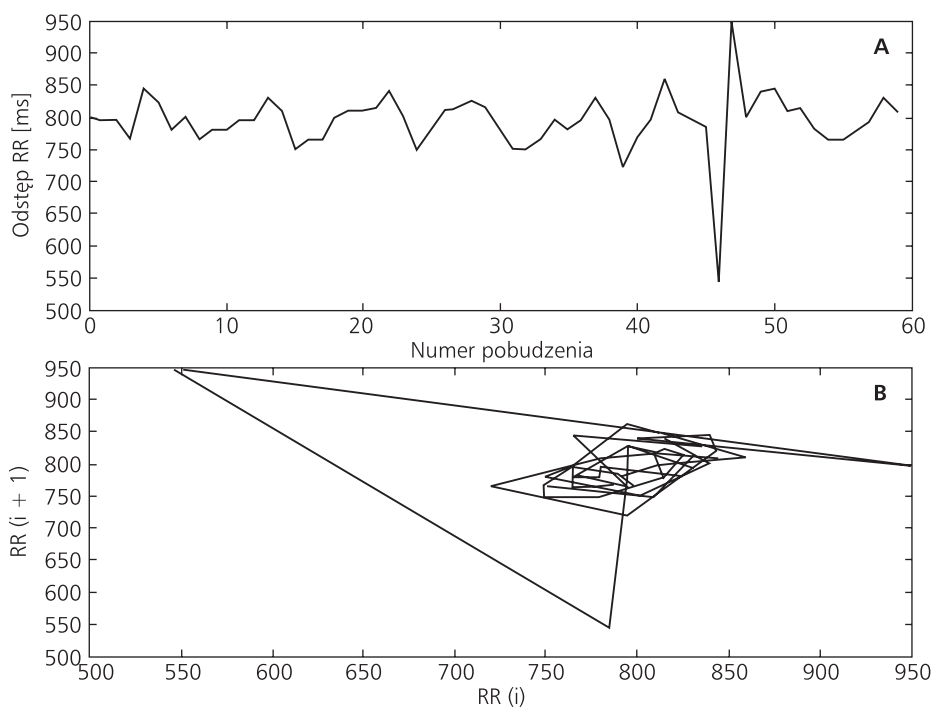
Z punktu widzenia fizyki statystycznej organizm żywy jest układem otwartym — jego istnienie jest podtrzymywane przez ciągłe dostarczanie energii [5]. Dobrym przykładem układu otwartego jest płomień świecy, który mimo że sam może być pozornie nieruchomy, istnieje dzięki nieustannie przebiegającemu procesowi spalania — przemiany materii. Ze względu na to, że organizmy żywe są układami otwartymi, a wielkości charakteryzujące ich środowisko wewnętrzne podlegają zmienności, jako rozszerzenie pojęcia homeostazy proponuje się wprowadzić pojęcie homeodynamiki [6, 7], którego orędownikiem w Polsce od lat jest fizjolog, profesor Trzebski. Pojęcie homeodynamiki ma kilka znaczeń (używa się go m.in. w genetyce), zaś w omawianym tu znaczeniu do medycyny wprowadził je Yates. W homeostazie stan środowiska wewnętrznego organizmu jest stały — środowisko jest w równowadze, natomiast wychylenia z położenia równowagi są tłumione — kompensowane przez łuki odruchowe. Jeżeli występuje zmienność, to jedynie w postaci niewielkich fluktuacji wokół położenia równowagi, których nie udało się skompensować. Homeodynamika z kolei zakłada, że parametry opisujące stan organizmu są wzajemnie powiązane zależnościami o charakterze dynamicznym. Równowaga występująca pomiędzy nimi nie jest statyczna (typowa dla układów zamkniętych), a wychylenia z położenia równowagi nie muszą być tłumione. Stan równowagi nie zawsze jest stały w czasie. Może on podlegać zmienności (takiej jak zmiana wartości równowagowej) albo pod wpływem bifurkacji całkowicie zmienić dynamikę (np. pojawiają się oscylacje). Na przykład chwilowa częstość rytmu serca jest wypadkową wielu nieustannie działających odruchów regulacyjnych, które w szczególności mogą wpływać na siebie nawzajem (nieliniowość), stan równowagi zaś, rozumiany jako lokalny wzorzec rytmu serca, zmienia się chociażby na granicy stadiów snu [8]. Homeostaza pozostaje szczególnym przypadkiem homeodynamiki: kiedy możliwy jest tylko jeden stan dynamiczny.

W homeostazie zmienność sprowadzała się do niewielkich fluktuacji wokół położenia równowagi. W niniejszej pracy autorzy przeanalizują dynamikę układu krążenia, rozważając kolejno te pojęcia: najpierw fluktuacje, a później położenie równowagi.

Fluktuacje

Zgodnie z zasadami dziewiętnastowiecznej fizyki stanów równowagowych fluktuacje wokół położenia równowagi mają charakter losowy, zaś ich kolejne wartości są niezależne statystycznie — nie występują w nich żadne korelacje czasowe.

We współczesnej fizyce statystycznej znacznie rozwinął się opis procesów losowych (stochastycznych). W takich procesach mogą występować korelacje: kiedy wartość zmierzona w chwili $t + \tau$ zależy od tego, jaka wartość wystąpiła w chwili t . Korelacje te świadczą o tym, że kolejne obserwacje „wiedzą o sobie” — sygnały takie charakteryzują się niezerową wartością funkcji autokorelacji i określa się je jako



Rycina 1. Fragment tachogramu z widocznymi oscylacjami (A), typowego dla rytmu zatokowego, oraz portret fazowy (B). Oscylacje są widoczne w postaci spiralnego skręcenia trajektorii. Fragment trajektorii z gwałtownymi zmianami odpowiada arytmii komorowej, uwidocznionej pod koniec tachogramu (wyniki własne)

„szum skorelowany”. Przebiegi zmienności obserwowane w fizjologii wykazują silne korelacje czasowe. Zastosowanie metod statystycznych wykazuje w rytmie serca charakter takiego „szumu skorelowanego” [9, 10], co oznacza, że w jego dynamice występują zarówno składowe deterministyczne, jak i stochastyczne. Zbadanie widma mocy pozwala odnaleźć w rytmie serca i oddechu cechy szumu $1/f$ występującego w wielu układach fizycznych i elektronicznych [11, 12]. W analizie korelacji liniowych dla zmienności rytmu serca czy dla ciśnienia tętniczego stwierdzono, że korelacje są tym silniejsze, im większa jest amplituda arytmii oddechowej, natomiast maleją tym szybciej, im większa jest zmienność rytmu oddechowego [13]. Jeśli wykreśli się portret fazowy dla odcinka RR, widać charakterystyczną spiralę, która powstaje w wyniku korelacji w czasie związanej ze zmiennością oddechową rytmu serca (ryc. 1).

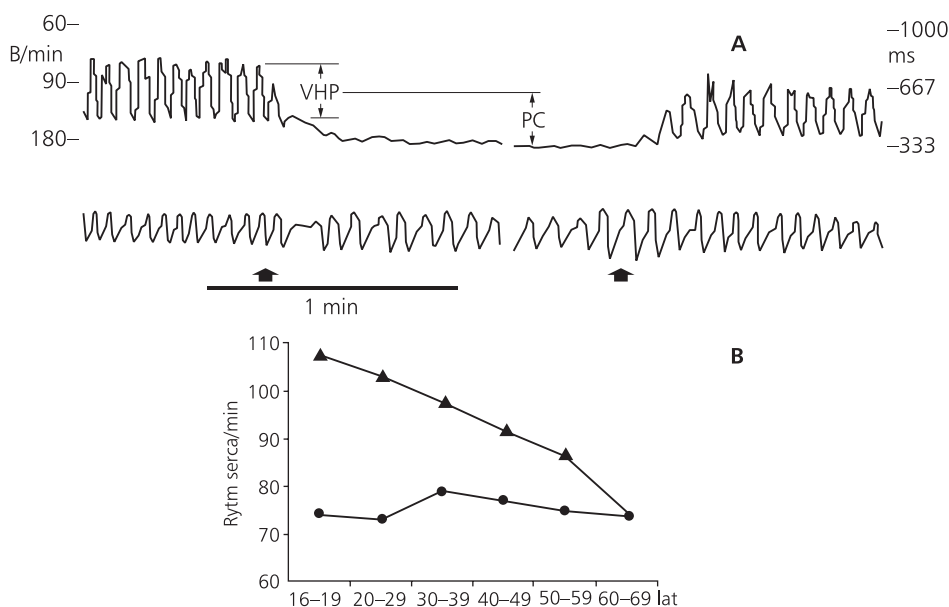
Korelacje w sygnale mogą także przybierać formę samopodobieństwa: sygnał oglądany w różnych skalach (zakresach częstotliwości) jest podobny do siebie. Zależność różnych wielkości opisujących sygnał od skali obserwacji, określana jako skalowanie, stanowi wyraz ich własności fraktalnych. Fraktale występują powszechnie w naturze, skalowanie wykazują kalafior, chmura, drzewo oskrzelowe, drzewo tętnicze i żyłne, sygnał zmienności rytmu serca i wiele innych kształtów i rytmów [14–16].

Natura rozmaitych zmienności, obserwowanych w układzie krążenia, jest zazwyczaj bardzo złożona i w przedstawi-

nej argumentacji trudno uznać je za całkowicie losowe fluktuacje wokół położenia równowagi, ponieważ wykazują korelacje czasowe oraz niezwykle złożoną dynamikę. W zmienność najważniejszych parametrów, takich jak ciśnienie tętnicze i chwilowa częstość rytmu, są zaangażowane różne pętle odruchowe, działające w różnych skalach czasowych: na przykład odnerwienie baroreceptora u szczurów nie wpływa widocznie na zmienność ciśnienia w paśmie oddechowym ($> 0,1$ Hz) [17].

Opracowań dotyczących oscylacji w układzie sercowo-naczyniowym pojawiło się w ubiegłym wieku bardzo wiele. Pracę przeglądową na ten temat napisali Cohen i Taylor [18], a badania nad falami Meyera podsumował Julien [19]. Występowanie wielu różnych stanów dynamicznych w naczyniach krwionośnych stwierdzono doświadczalnie i na podstawie modeli [20]. Badaniem oscylacji w układzie sercowo-naczyniowym zajmuje się *European Study Group on Cardiovascular Oscillations* (ESGCO) [21], natomiast problemy dotyczące zastosowania dynamiki nieliniowej w diagnostyce i ocenie ryzyka w ostrych stanach klinicznych są głównym przedmiotem zainteresowania stowarzyszenia *Society for Complexity in Acute Illness* (SCAI) [22]. Stowarzyszenie to szczególnie zajmuje się wprowadzaniem metod dynamiki nieliniowej na oddziałach intensywnej opieki, modelowaniem rozwoju posocznicy oraz rozwoju stanów zapalnych.

We współczesnej fizyce bada się wiele nieliniowych układów o złożonej dynamice. W konsekwencji, rozwinęło



Rycina 2. A. Wynik obustronnego ochłodzenia nerwu błędnego: interwał RR (górze), oddech (dół). Okres ochłodzenia wskazano strzałkami. Wyeliminowana zmienność oddechowa rytmu serca, zredukowana średnia częstość rytmu. Ponowne ogrzanie przywraca stan pierwotny [26] (przedrukowano za zgodą *American Physiological Society*); **B.** Porównanie własnej częstości rytmu serca (trójkąty i średniej dobowej częstości rytmu serca — kółka) [27] (przedrukowano za zgodą wydawnictwa Via Medica)

się wiele metod matematycznych badania sygnałów, które pod nazwą „metod nieliniowych” wykorzystywane są także do sygnałów fizjologicznych [23]. Trzeba przyznać, że przy obecnym stanie wiedzy można jedynie w ograniczonym stopniu powiązać konkretne mechanizmy regulacji z wyznaczanymi wartościami indeksów fraktalnych lub innych miar opisujących stopień uporządkowania (regularności) sygnału. W badaniach zmienności rytmu serca w różnych sytuacjach klinicznych wiele spośród miar złożoności wykazuje statystyczną korelację ze stanem klinicznym pacjenta [24]. Dopóki nie wiadomo, które z własności sygnału są istotne z punktu widzenia fizjologii badanego układu, jakość tych metod można mierzyć jedynie przydatnością kliniczną, szczególnie wartością rokowniczą, która w niektórych przypadkach bywa istotna [25].

Położenie równowagi

W fizjologii nie zawsze można znaleźć homeostatyczne położenie równowagi, wokół którego miałyby oscylować dana wielkość. Dobrego przykładu dostarcza rozważenie położenia równowagi rytmu zatokowego. Oceniając tachogram, chociażby w badaniu holterowskim, wyznacza się średnią częstość rytmu. Rozkład RR w ciągu doby jest najczęściej bimodalny (dwugarbny), ale w ciągu dnia i w ciągu nocy jest opisany w przybliżeniu rozkładem Gaussa [25]. Intuicyjnie można by stwierdzić, że średnia wartość tego rozkładu wyznacza położenie równowagi dla dnia i dla nocy.

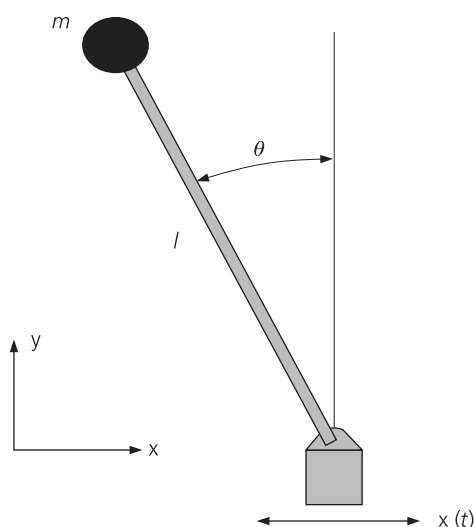
Na węzeł zatokowy oddziałują układy: współczulny i przywspółczulny. Układ przywspółczulny w warunkach

fizjologicznych istotnie wpływa na średnią częstość rytmu. Pokazano [26], że czasowe wychłodzenie nerwu błędnego powoduje „odhamowanie” węzła zatokowego i wzrost częstości rytmu do częstości własnej (*intrinsic frequency*). Tę właśnie wielkość można uważać za równowagową częstość rytmu efektora sercowego [27] (ryc. 2). Kiedy jednak podda się ten efektor kontroli odruchowej za pośrednictwem nerwu błędnego, wytwarza się stan równowagi dynamicznej, charakteryzujący się niższą średnią częstością rytmu — i tylko ten stan widać w pomiarach częstości rytmu. W konsekwencji wartość średnia rytmu nie odzwierciedla fizycznego pojęcia „stan równowagi” (jako równowagi statycznej), które stanowi podstawę pojęcia homeostazy. Powyższe rozważania są dobrym punktem wyjścia do badań nad kolejnym postulatem klasycznej homeostazy: toniczności czynników kontrolnych.

Podsumowując, można stwierdzić, że z dziewiętnastowiecznego założenia o losowych fluktuacjach wokół stałego położenia równowagi w fizjologii nie zostaje wiele: fluktuacje ogólnie nie są losowe (mogą bowiem mieć charakter chaosu deterministycznego), zaś położenie równowagi, jakie obserwujemy i uważamy za stałe, może być wynikiem oddziaływań, których usunięcie ujawni inne, faktycznie stałe położenie równowagi.

TONICZNOŚĆ CZYNNIKÓW KONTROLNYCH

Dyskutując postulat toniczności czynników kontrolnych, warto poruszyć 3 zagadnienia: wpływ opóźnienia na dynamikę sprzężenia zwrotnego, występowanie fazowości oraz synchronizacji.



Rycina 3. Odwrócone wahadło. Aby doprowadzić kąt θ do 0 (pozycja pionowa) zmieniane jest położenie punktu podparcia (x). Wprowadzenie opóźnienia pomiędzy odczytanie kąta θ , a zmianę x powoduje powstanie oscylacji kąta θ

Opóźnienie w sprzężeniu zwrotnym

Sprzężenie zwrotne jest powszechnie używanym pojęciem w fizjologii, zasługującym zaś na odczytanie na nowo. Jest ono najprostszym modelem kontroli układów dynamicznych. Przykładem takiego sprzężenia jest próba utrzymania w pionie ołówka na palcu. Jeżeli ołówek odchyła się, trzeba przesunąć palec do przodu lub do tyłu, żeby zrekompensować tę zmianę. Sygnał na wyjściu układu (kąt nachylenia) oddziałuje na wejście (położenie palca) z przeciwnym znakiem: wzrost kąta przekłada się na takie przesunięcie, które spowoduje spadek kąta (ryc. 3). Tego samego modelu używa się także do opisu odruchowej kontroli pozycji ciała w pozycji wyprostowanej [28–30].

W dynamice nieliniowej odkryto, że pojawienie się opóźnienia podczas przenoszenia sygnału między wejściem układu a jego wyjściem może wprowadzać niestabilność, zamiast ją tłumić [31, 32]. Przy pewnej granicznej wielkości opóźnienia zachodzi bifurkacja Hopfa indukowana opóźnieniem [11, 12] i kąt — zamiast fluktuować wokół stałej wartości — zaczyna oscylować. Przy dalszym wzroście opóźnienia układ przechodzi kolejne zmiany stanu (bifurkacje) prowadzące do zmian jakościowego charakteru oscylacji lub ich zaniku, natomiast dla niektórych przedziałów parametru kontrolnego wykazuje chaos deterministyczny. W fizjologii takie zjawisko obserwuje się w zaskakująco wielu sytuacjach: przy próbach utrzymania równowagi w pozycji wyprostowanej [28–30], przy patologii kontroli narządów ruchu wywołanych uciskiem na struktury piramidowe w rdzeniu kręgowym, co może prowadzić do opóźnień w przesyłaniu sygnałów wzdłuż rdzenia i nerwów obwodowych, a także w ważnej z punktu widzenia układu krążenia pętli odruchowej — regulacji wentylacji przez

chemoreceptor, która prowadzi do oddechu Cheyne-Stokesa [33]. Teoria tego odruchu, stworzona w interdyscyplinarnym zespole Francisa i wsp. [34], przewidywała zaskakujący wynik, który może wytłumaczyć jedynie model fizyczny: wzrost stężenia dwutlenku węgla we wdychanym powietrzu powoduje ustanie oddechu Cheyne-Stokesa. Praca ta wyraźnie pokazuje wartość dodaną badań interdyscyplinarnych.

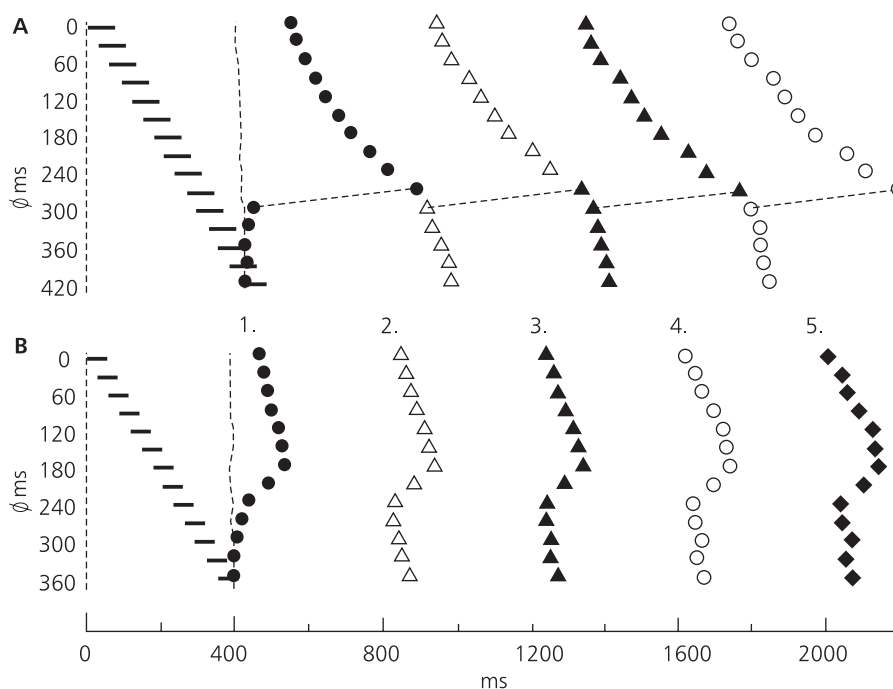
Odruch Cheyne-Stokesa jest przykładem zjawiska, którego nie wytłumaczy klasyczny model sprzężenia zwrotnego, zakładający natychmiastowe przekazywanie informacji z wyjścia na wejście. Zachowanie pętli regulacji krytycznie zależy od czasu przepływu informacji: sygnał nerwowy może mieć odpowiednie natężenie (tonus), ale jeśli zostanie dostarczony w niewłaściwym czasie (np. zbyt późno), spowoduje destabilizację pętli odruchowej.

Fazoczulość

Ważnymi przykładami, ujawniającymi mechanizmy regulacji, są działanie wspomnianego już nerwu błędnego i jego wpływ na układ bódźoprzewodzący serca, a szczególnie na węzeł zatokowy. Ze względu na opisaną już różnicę pomiędzy średnią częstością rytmu przed blokadą układu przywspółczulnego i po niej, aktywność przywspółczulną określa się jako tonus nerwu błędnego.

Wydaje się, że wyniki, które uzyskali Jalife i wsp. [35] oraz Michaels i wsp. [36] z lat 80. ubiegłego stulecia pozwalają na postawienie hipotezy, że mechanizm regulacji przywspółczulnej rytmu serca, a także kilka innych ważnych mechanizmów nie mają charakteru tonicznego. Sygnał regulacji jest przenoszony w postaci ciągu impulsów nerwowych. Częstość tych impulsów (cecha dynamiczna) odgrywa rolę tonusu (własność statyczna). Należy jednak podkreślić, że częstość impulsów nerwowych na ogół nie jest stała w czasie, a więc już na tym poziomie widać różnice pomiędzy postulatami toniczności a rzeczywistością fizjologiczną. Co więcej, w swoich badaniach Jalife i wsp. [35] oraz Michaels i wsp. [36] stwierdzili, że odpowiedź rytmu serca na impulsowe drażnienie nerwu błędnego zależy od fazy cyklu sercowego, podczas której impuls został dostarczony (ryc. 4). Podobne badanie, w którym wykazano, że odpowiedź na odbarczenie baroreceptorów szyjnych także zależy od fazy cyklu oddechowego, przeprowadzili Trzebski i wsp. [37]. W podobny sposób badano także wpływ bodźców somatycznych na ośrodek oddechowy [38]. Wiele wskazuje na to, że informacja regulacyjna jest zakodowana nie w częstości impulsów, ale w ich fazie. Innymi słowy: informacja musi zostać dostarczona w odpowiedniej fazie pewnego cyklu (zegara) związanego z regulowanym efektem lub ośrodkiem. Układy o takiej własności określa się jako fazoczułe. Oczywiście, impulsy nerwowe muszą być podane w odpowiedniej fazie i mieć jednocześnie odpowiednie natężenie (liczbę impulsów na jednostkę czasu). Jak widać, fazoczulość i toniczność są ze sobą związane.

Wynika z tego, że rozmaite zmienne regulacyjne lub regulowane w organizmie żywym są ze sobą związane relacją



Rycina 4. Odpowiedź rytmu zatokowego u królika na pobudzenie nerwu błędnego szeregiem impulsów dla 2 różnych czasów trwania szeregu impulsów: 75 ms (A) i 50 ms (B) [35, 36]; pozioma kreska — położenie szeregu impulsów. Na osi rzędnych odłożona jest faza pobudzenia nerwu błędnego wyrażona w ms, czyli odstęp w czasie chwili drażnienia w stosunku do chwili poprzedniego pobudzenia zatokowego, które miało miejsce w chwili 0 na osi odciętych. Symbolami oznaczono chwile w czasie 5 kolejnych pobudzeń zatokowych. W zależności od tego, w jakiej fazie cyklu (potencjału czynnościowego węzła) zaaplikowano bodziec, następne pobudzenie zatokowe jest opóźnione, zaś wartość opóźnienia doznaje skoku przy fazie 300 ms (A). Wartość opóźnienia pierwszego pobudzenia zatokowego (czarne kółko) w funkcji fazy stanowi krzywą odpowiedzi fazowej. Dla układów niewykazujących fazoczułości jest to funkcja stała (przedrukowano za zgodą wydawnictwa Lippincott Williams & Wilkins)

dynamiczną: zmienność jednych wpływa na zmienność drugich. Aby zrozumieć to zjawisko i móc przewidzieć zachowanie układu przy różnych wartościach parametrów kontrolnych, w fizyce proponuje się stworzenie modelu dynamicznego zjawiska. Przykładem modelu dynamicznego są równania kinetyki reakcji chemicznych. Modele fizyczne siłą rzeczy zawierają wiele przybliżeń (mówi się nawet, że fizyka to sztuka stosowania przybliżeń) i nie można oczekiwać od nich doskonałego odwzorowania rzeczywistości. Ważne jest, aby przybliżenie było wystarczająco dokładne dla rozważanego problemu — tak aby prawidłowo pokazywało efekty, które się studiuje. Głównym argumentem za prawidłowością modelu, używanym także w dyskursie pomiędzy fizyką teoretyczną a doświadczalną, jest odnalezienie w doświadczeniu efektów przewidzianych przez teorię.

Synchronizacja w układach biologicznych

W badaniach nad zjawiskiem synchronizacji sercowo-oddechowej (*cardiorespiratory synchronization*) [39] stwierdza się, że zjawisko fazoczułości i wynikająca z niego możliwość synchronizacji 2 układów dynamicznych, chociażby tak istotnych dla homeostazy jak rytm serca i rytm oddechowy, mogą odegrać istotną rolę w fizjologii. Synchronizacja może dotyczyć

pracy organów (np. praca serca i płuc) [39], części organów (gdzie sprzężenie występuje np. pomiędzy sąsiednimi kłębuszkami nerkowymi) [40] czy fragmentów tkanki: synchroniczny i rytmiczny skurcz komórek mięśnia gładkiego, wędrujący wzdłuż naczynia krwionośnego, jest często obserwowaną formą aktywności wazomotorycznej [4]. Skutki fazoczułości — zależność ewolucji układu od fazy pobudzenia (czyli w jakiej fazie potencjału czynnościowego przyjdzie zewnętrzne pobudzenie) — można obserwować w dynamice mięśnia sercowego. Pobudzenie komórek w fazie refrakcji względnej potencjału czynnościowego może być przyczyną przedwczesnego skurczu, który często rozchodzi się przy tym po tkance mięśnia z inną prędkością oraz inną drogą niż pobudzenie fizjologiczne, ze względu na nieukończone procesy repolarizacji tkanki. Tkanka robocza mięśnia sercowego czy ściana naczynia krwionośnego i wędrujące w niej pobudzenie z punktu widzenia fizyki stanowią tzw. ośrodek aktywny. Ośrodki takie rozważa się także w chemii, w której analizuje się reakcje oscylacyjne (np. Biełousowa-Zabotyńskiego [2]), oraz w biologii. Kompendium wiedzy na temat synchronizacji oraz dynamiki ośrodków aktywnych stanowi skierowana do biologów monografia Winfree [41], opatrzona piśmiennictwem liczącym ponad 1500 pozycji! Poważny wkład wnio-

sły także publikacje Glassa ([42] i inne) dotyczące propagacji potencjału czynnościowego w mięśniu sercowym.

Badania opóźnionego sprzężenia zwrotnego, jak i fazowości wykazują, że w fizjologii istotna jest nie tylko zmiana natężenia tonicznego czynnika kontrolnego (która może mieć znaczenie dla pętli regulacji niewykazujących fazowości), ale także ściśle określony czas zajścia tej zmiany, co umożliwia synchronizację w tych pętlach regulacji, które wykazują fazowość. Prawdopodobnie toniczność i fazowość to dwie równorzędne cechy definicyjne regulacji odruchowej, których uwzględnienie jest konieczne, aby w pełni odzwierciedlać jej istotę.

FIZYKA I FIZJOLOGIA

W niniejszej pracy pokazano jedynie kilka przykładów z bogatego zbioru zjawisk dynamicznych znanych współczesnej fizyce. Ich poznawanie rozbudza wyobraźnię i pozwala wszystkim naukom przyrodniczym rozpoznać i prawidłowo sklasyfikować zjawiska dynamiczne, z którymi się zetkną. To z kolei daje możliwość oparcia się na wynikach pochodzących z zupełnie różnych dziedzin, w których wykryto podobne zachowania, pozwala na przewidywanie stanu równowagi (stanu asymptotycznego, ale niekoniecznie statycznego) i jego zmian w funkcji parametru kontrolnego (ciąg bifurkacji). W tym obszarze połączenie fizyki i fizjologii może przynieść największe efekty. W fizyce z kolei z ciekawością poszukuje się nowych układów dynamicznych o interesujących własnościach.

W istocie fizjologowie korzystają w pracy z metod fizyki, fizyków zaś inspiruje materia ożywiona, którą chętnie badają i której własności, takie jak niestacjonarność lub przestrzena rozciągłość, stanowią dla nich nie lada wyzwanie.

PODSUMOWANIE

Autorzy niniejszej pracy starali się pokazać stanowisko współczesnej fizyki, a zwłaszcza dynamiki nieliniowej i fizyki statystycznej stanów nierównowagowych, wobec niektórych problemów fizjologii oraz wobec jej klasycznego paradygmatu, jakim jest homeostaza. Przedstawili również obszary fizjologii, w których fizyka ze swoim aparatem pojęciowym z dziedziny dynamiki nieliniowej może być pomocna. Zdaniem autorów między obydwoma kierunkami istnieje niezwykle interesująca przestrzeń badawcza. Wypełnienie tej przestrzeni przez badania interdyscyplinarne może przybliżyć do jedności nauk przyrodniczych.

Praca finansowana w ramach grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego nr 496/N-COST/2009/0.

Piśmiennictwo

1. Cannon WB. The wisdom of the body. W.W. Norton, New York 1932.
2. Orlik M. Reakcje oscylacyjne — porządek i chaos. WNT, Warszawa 1996.
3. Gleick J. Chaos — narodziny nowej nauki. Zysk i S-ka, Warszawa 1996.

4. Seppey D, Sauser R, Koenigsberger M et al. Intercellular calcium waves are associated with the propagation of vasomotion along arterial strips. *Am J Physiol*, 2010; 298: H488–H496.
5. Prigogine I. Thermodynamics of irreversible processes. Interscience, New York 1961.
6. Yates FE. Order and complexity in dynamical systems: homeodynamics as a generalized mechanics for biology. *Math Comput Model*, 1994; 19: 49–74.
7. Lloyd D, Aon MA, Cortassa S. Why homeodynamics, not homeostasis? *The Scientific World*, 2001; 1: 133–145.
8. Zemaityte D, Varoneckas G, Plauska K et al. Components of the heart rhythm power spectrum in wakefulness and in individual sleep stages. *Int J Psychophysiol*, 1986; 4: 129–141.
9. Kuusela TA. Stochastic heart-rate model can reveal pathologic cardiac dynamics. *Phys Rev E*, 2004; 69: 031916.
10. Ivanov PC, Rosenblum MG, Peng CK et al. Scaling and universality in heart rate variability distributions. *Physica A*, 1998; 249: 587–593.
11. Schuster HG. Chaos deterministyczny. PWN, Warszawa 1993.
12. Ott E. Chaos w układach dynamicznych. WNT, Warszawa 1997.
13. Buchner T, Żebrowski JJ, Gielerak G, Grzęda M. Direction of information flow between heart rate, blood pressure and breathing. In: Dana S., Roy PK (eds). *Complex Dynamics in Physiological Systems: From Heart to Brain*, Springer, Berlin 2009: 34–47.
14. Goldberger AL, West BJ. Fractals in physiology and medicine. *Yale J Biol Med*, 1987; 60: 421–435.
15. Ivanov PC, Amaral LAN, Goldberger AL et al. Multifractality in Human Heartbeat Dynamics. *Nature*, 1999; 399: 461–465.
16. Makowiec D, Dudkowska A, Gałaska R et al. Multifractal estimates of monofractality in RR-heart series in power spectrum ranges. *Physica A*, 2009; 388: 3486–3502.
17. Julien C, Chapuis B, Cheng Y. Dynamic interactions between arterial pressure and sympathetic nerve activity: role of arterial baroreceptors. *Am J Physiol*, 2003; 285: R834–R841.
18. Cohen MA, Taylor JA. Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modelling the physiologies. *J Physiol*, 2002; 542: 669–683.
19. Julien C. The enigma of Mayer waves: facts and models. *Cardiovasc Res*, 2006; 70: 12–21.
20. Stergiopoulos N, Porret CA, de Brouwer S et al. Arterial vasomotion: effect of flow and evidence of nonlinear dynamics. *Am J Physiol*, 1998; 274: H1858–H1864.
21. European Study Group on Cardiovascular Oscillations. <http://esgco2010.physik.hu-berlin.de>.
22. The Society for Complexity in Acute Illness (SCAI). <http://www.scai-med.org/>.
23. Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Guidelines — Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J*, 1996; 17: 354–381.
24. Voss A, Hnatkova K, Wessel N et al. Multiparametric analysis of heart rate variability used for risk stratification among survivors of acute myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1998; 21: 186–192.
25. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*, 2006; 367: 1674–1681.
26. Katona RG, Jih E. Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *J Appl Physiol*, 1975; 39: 801–805.
27. Dąbrowska B. Zmienność rytmu serca: nowe spojrzenie na aktywność układu autonomicznego serca w różnych stanach klinicznych. In: Piotrowicz R. (ed). *Zmienność rytmu serca*. Via Medica, Gdańsk 1995: 81–96.

28. Landry M, Campbell SA, Morris K et al. Dynamics of an inverted pendulum with delayed feedback control. *SIAM J Appl Dyn Sys*, 2005; 4: 333–351.
29. Milton J, Cabrera JL, Ohira T et al. The time-delayed inverted pendulum: implications for human balance control. *Chaos*, 2009; 19: 026110.
30. Collins JJ, De Luca CJ. Random walking during quiet standing. *Phys Rev Lett*, 1994; 73: 764–767.
31. Tsytkin YZ. Stability of systems with delayed feedback. *Automat Telemekh*, 1946; 7.
32. Chow S-N, Green Jr. D. Some results on singular delay-differential equations. In: Fischer PP, Smith W, Dekker M (eds). *Chaos, fractals and dynamics: lecture notes in pure and appl. Math*, 1985; 98: 161–182.
33. Khoo MCK, Gottschalk A, Pack A. Sleep induced periodic breathing and apnea: a theoretical study. *J Appl Physiol*, 1991; 70: 2014–2024.
34. Francis DP, Willson K, Davies LC et al. Quantitative general theory for periodic breathing in chronic heart failure and its clinical implications. *Circulation*, 2000; 102: 2214–2221.
35. Jalife J, Slenter VAJ, Salata JJ et al. Dynamic vagal control of pacemaker activity in the mammalian sinoatrial node. *Circ Res*, 1983; 52: 642–656.
36. Michaels DC, Matyas EP, Jalife J. A mathematical model of the effects of acetylcholine pulses on sinoatrial pacemaker activity. *Circ Res*, 1984; 55: 89–101.
37. Trzebski A, Raczkowska M, Kubin L. Carotid baroreceptor reflex in man, its modulation over the respiratory cycle. *Acta Neurobiol Exp*, 1980; 40: 807–820.
38. Potts JT, Rybak IA, Paton JFR. Respiratory rhythm entrainment by somatic afferent stimulation. *J Neurosci*, 2005; 25: 1965–1978.
39. Schäfer C, Rosenblum MG, Kurths J et al. Heartbeat synchronized with ventilation. *Nature*, 1998; 392: 239–240.
40. Mosekilde E, Maistrenko Y, Postnov D. *Chaotic synchronization: applications to living systems*. World Scientific, Singapore 2002.
41. Winfree AT. *The Geometry of Biological Time*. Springer Verlag, Berlin 2001.
42. Glass L. Synchronization and rhythmic processes in physiology. *Nature*, 2001; 410: 277–284.