

Nelinearna dinamika i "teorija kaosa" u kardiologiji

dr. sc. Goran Krstaić

Poliklinika za prevenciju kardiovaskularnih bolesti i rehabilitaciju, Zagreb

Posljednjih desetljeća, zahvaljujući razvoju interdisciplinarnе suradnje pojavila se nova znanost koja se pokazala djelotvorna i primjenljiva u biološkim sustavima. Ta nova znanost, teorija determinističkog kaosa, obuhvaća tradicionalne znanstvene discipline povezujući zajedno posve raznorodne pojave. Teorija kaosa otvara nove vidike o mnogim općim pitanjima poput determinizma zbivanja, slobodi volje, evoluciji, imunološkoj sposobnosti, dinamici srčanog rada, čak i ulozi pojedinca u povijesti...

"Mislim da će XXI. stoljeće biti stoljeće nelinearne dinamike!"

*Steven Hawking, vodeći svjetski kozmolog,
nositelj Newtonove katedre na Sveučilištu Cambridge*

Gdje kaos počinje, klasična znanost prestaje. Fizičari su već dugo pokušavali odgonetnuti zakone prirode, ali je bilo otegotno razlučiti neke prirodne pojave kao nered u atmosferi, uzburkano more, promjene životinjskih populacija, titraje srca i mozga i sl.

Sedamdesetih godina prošlog stoljeća znanstvenici počinju pronalaziti put kroz nered. Zajedno rade matematičari, fizičari, liječnici, biolozi, kemičari, ekolozi, svi u potrazi za svezama između različitih vrsta nepravilnosti. Desetljeće kasnije teorija se toliko brzo razvila da kaos postaje skraćenica pokreta koji je promijenio znanstveni pristup. Kaos je probio granice između znanstvenih disciplina.

Zagovornici nove znanosti drže kako će se znanost XX. stoljeća pamtili po svega tri stvari: teoriji relativnosti, kvantnoj mehanici i teoriji kaosa. Kaos je tako postao treća velika znanstvena revolucija XX. stoljeća.

Kaos je ne samo teorija već i metoda, ne samo skup uvjerenja već i način provođenja znanosti.

Ljudsko tijelo je primjer složenog dinamičkog sustava i stoga kamen kušnje svake složenosti. Nijedan predmet proučavanja ne nudi takva kontraritmika gibanja u mjerilima od makroskopskih do mikroskopskih. Nijedan fizikalni sustav nije podložan tako čudesnoj vrsti redukcionizma gdje svaki organ ima vlastiti mikro-ustroj.

Osamdesetih godina XX. stoljeća kaos je stvorio novu vrstu fiziologije, temeljenu na zamisli da matematička sredstva mogu pomoći znanstvenicima u razumijevanju globalnih složenih sustava. Istraživači su sve više proučavali ljudski organizam kao mjesto gibanja i oscilacija razvijajući novi način promatranja njegovih raznolikih ritmova. Pronašli su ritmove nevidljive na fiksiranim mikroskopskim slikama ili u svakodnevnim laboratorijskim krvnim testovima. Proučavali su kaos u respiracijskom neredu. Istražili su mehanizme povratne sveze u nadzoru staničnih krvnih elemenata. Onkolozi su uočavali periodičnosti u nepravilnosti staničnog rasta.

No, iznenađujuća otkrića o jednom organu dominirala su usponom te nove fiziologije. Taj organ bilo je srce, čiji su ritmovi, stabilni ili nestabilni, zdravi ili patološki, tako točno mjerili čak i razliku između života i smrti.

Normalni srčani ritam je periodičan, ali postoje mnoga neperiodična patološka stanja (npr. fibrilacija pretklijetki ili klijetki) koja vode do nestabilnog stanja. Nepravilnosti rada srca odavno su

otkrivene, istražene, izdvojene i razvrstane. Znanstvenici su sada uporabom nelinearnih metoda kao oruđa kaosa počeli otkrivati da je tradicionalna kardiologija uočavala nepravilnosti u radu srca i time ne želeći koristila površne klasifikacije, čime nije mogla otkriti duboko skrivene uzroke.

Istraživači kaosa zapravo su otkrili "dinamičko srce".

Jedan od njih, "otac" teorije kaosa Leon Glass sa Sveučilišta McGill u Montrealu, kazao je da kardiolozi dijagnosticiraju različite kompleksne poremećaje ritma promatrajući već kratke EKG zapise. Liječnici na to gledaju kao na problem prepoznavanja uzoraka, pronalaženje primjera koje su već prije vidjeli u praksi ili udžbenicima. Oni u biti podrobno ne analiziraju složenu dinamiku tih ritmova.

Na Harvardskom medicinskom fakultetu, Ary L. Goldberger, direktor laboratorija za srčane aritmije bolnice Beth Israel u Bostonu, drži da srce predstavlja prag suradnje između fiziologa, kardiologa, matematičara i fizičara: "Kada vidimo bifurkacije, nagle promjene u ponašanju, u konvencionalnim linearnim modelima nema ničega što bi se sa tim moglo povezati. Treba nam novi razred modela, a to nam može dati nelinearna dinamika. Još 1986. godine u medicinskim udžbenicima niste mogli naći riječi kaos, fraktali, nelinearna dinamika i sl. Potkraj XX. i početkom XXI. stoljeća teško možete pronaći udžbenik bez tih pojmova".

U kardiologiji je posebnu pozornost izazvalo promatranje fluktuacije srčanog ritma. Iako je varijabilnost rada srca poznata od davnina, tek spoznajom da su uz linearne i nelinearne mehanizmi uključeni u dinamiku srčanog rada otvorena je široka mogućnost analize fluktuacija tih dinamičkih promjena te razlučivanja patoloških od normalnih srčanih zbivanja.

Problem aritmija i ishemijske bolesti srca uzrokuje milijune smrti svake godine. U srcu koje normalno radi električni signal putuje kao koordinirani val kroz trodimenzijski ustroj srca. Kad signal stigne, svaka stanica se kontrahira. Potom se svaka stanica opušta. Kod poremećaja ritma, val se lomi. Poremećaji rada srca i koronarna bolest srca su nered složenog sustava. Ta vrsta kaosa je stabilna jer se održava sve do promjene nekog vanjskog signala koji ga pokušava prekinuti ili umiriti (npr. defibrilacija).

Srce ima oblik u prostoru i može se pratiti električni val kroz tri dimenzije. Metodama dinamičke analize mogu se spoznati male promjene u samo jednom parametru koje mogu "prebaciti" inače zdrav sustav preko bifurkacijske točke u kvalitativno novo ponašanje. Na taj način povezivanjem nereda, koji se prije toga smatrao nepovezanim, nastao je jedan od slogana teorije kaosa: traženje reda u neredu, tj. kaosu.

Dinamika normalnog srčanog ritma ima vremensku seriju poput fraktala sa svojstvima samosličnosti na vremenskoj skali.

Uobičajeni "eksplozivni" opisi anatomskih struktura srca i fiziološki i patofiziološki mehanizmi ne uspijevaju objasniti dinamička gibanja srca. Stoga znanstvenici skloni teoriji kaosa vjeruju da frekvencijski spektar vremenskog usklađenja srčanog ritma slijedi fraktalne zakone.

Postavlja se logičko pitanje: je li moguće da "matematička patologija", to jest kaos, znači zdravlje? I je li moguće da "matematički zdravlje", odnosno predvidljivost, znači bolest?

Evolucija je kaos s povratnom svezom. Usmjeren nasumičnost može stvoriti začuđujuću složenost. Rasipanje je u službi reda.

"Bog se kocka 'svemirom'", govorio je Joseph Ford s Instituta za tehnologiju iz Georgije, replicirajući na poznato Einsteinovo pitanje. "Ali kocke su namještene. Cilj je otkriti pravila po kojima su namještene i kako ta pravila možemo pozitivno uporabiti".

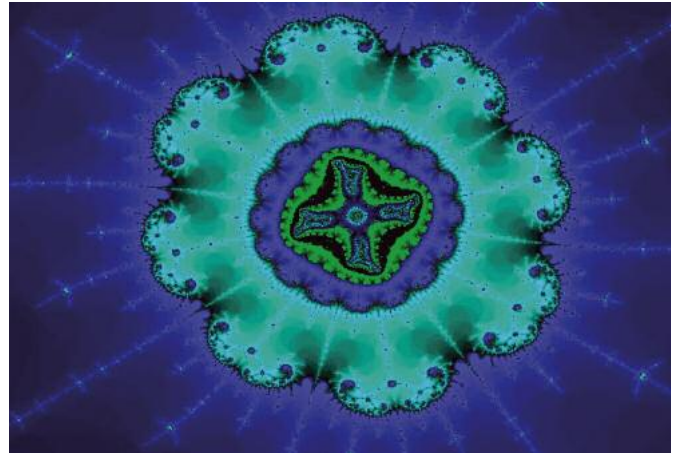
Upotrebljavajući metode nelinearne matematike možemo shvatiti različite ritmove i njihovo razvrstavanje. Bolesti srca su poglavito "dinamičke" bolesti s neredom u sustavu, narušenoj koordinaciji ili nadzoru. Nedostatnost linearnih metoda na kojima se do sada zasnivala uobičajena statistička analiza srčanog ritma temelji se na njihovoj pretpostavci da su statistička svojstva signala jednaka ostaloz cijeli signal. No, to ne vrijedi za niz fizioloških signala, između ostalog i za svojstva srčanog ritma koji se primjerice mijenja već s pomacima tijela. Te "nestacionarne" promjene izlaze iz konteksta linearne statističke fizike i mogu se objasniti samo nelinearnim sustavima čije komponente su u stalnoj međusobnoj interakciji.

Posljednjih nekoliko godina u Poliklinici za prevenciju kardiovaskularnih bolesti i rehabilitaciju u Zagrebu provode se ispitivanja glede procjene kliničke promjene nelinearnih dinamičkih metoda ispitivanja varijabilnosti srčanog ritma (VSR). Traži se odgovor mogu li dinamičke metode dati dodatne informacije o dinamici srčanog ritma koje se ne mogu otkriti standardnim dijagnostičkim metodama s elektrokardiografskim zapisom odnosno linearnim statističkim metodama. U suradnji sa znanstvenicima Zavoda za teorijsku fiziku i Zavoda za elektroniku Instituta "Ruđer Bošković" provedena istraživanja potvrdila su hipotezu da se metodama nelinearne analize mogu otkriti promjene dinamike VSR kod bolesnika sa stabilnom anginom pectoris, nakon preboljelog akutnog infarkta miokarda te nakon učinjene angioplastike kod bolesnika s ishemijskom bolesti srca. Također je prvi put provedeno ispitivanje učinka jednog lijeka na VSR nelinearnim dinamičkim metodama kod bolesnika sa stabilnom anginom pectoris i arterijskom hipertenzijom (amlodipin besilat; Norvasc).

Rezultati tih istraživanja predstavljeni su na nekoliko svjetskih konferencija Computers in Cardiology koje su održane u Rotterdamu, Memphisu i Chicagu te na International Conference on Computer, Communication and Control Technologies u Orlando. Prezentacije su izazvale veliku pozornost znanstvenika jer su to prva ispitivanja nelinearne dinamike VSR na kratkim vremenskim serijama kod kardioloških bolesnika. Predstavljeni su i kontrolirani režimi ispitivanja kompletne vremenske serije kao i pojedinačni programi kontroliranih režima (primjerice programi elektrokardiografskog testa opterećenja), čime je dokazana tzv. multifraktalnost vremenske serije.

Ostvarena je uska multidisciplinarna suradnja znanstvenika različitih područja te osnovana Hrvatska skupina za ispitivanje linearne i nelinearne dinamike na Institutu "Ruđer Bošković". U sklopu Hrvatskog kardiološkog društva osnovana je radna skupina "Primjena računala u kardiološkoj znanosti i praksi". Iz područja nelinearne dinamike i teorije kaosa te primjene umjetne inteligencije u kardiologiji i tzv. računalnog učenja s logičkom minimalizacijom ukupno je objavljeno 18 radova u časopisima s međunarodno priznatom recenzijom.

Nove studije na većem broju ispitanika, s različitim kardiovaskularnim i inim pobolima uz proširenje suradnje znanstvenika iz različitih područja omogućile bi da ispitivanje nelinearne dinamike i primjena umjetne inteligencije mogu postati komplementarna drugim tradicionalnim neinvazivnim metodama dijagnostike,



Slika 1. Fraktal izveden iz podataka varijabilnosti srčanog ritma zdravog srca

poglavito u međusobnim kombinacijama. Teorija determinističkog kaosa može praktično poslužiti i u cilju ranog otkrivanja abnormalnosti miokarda, ali i drugih organa i sustava ljudskog organizma.

U sklopu Poliklinike za prevenciju kardiovaskularnih bolesti i rehabilitaciju uskoro bi trebalo uslijediti otvaranje Centra za poremećaje ritma i smetnje provođenja. U Centru će uz standardne ritmološke analize biti moguće učiniti i analizu varijabilnosti srčanog ritma linearnim i nelinearnim metodama pa se predmnijeva da bi se u još boljim uvjetima mogla nastaviti ova znanstvena djelatnost.

Budućnost primjene ovih metoda bila bi "bedside" analiza signala, nevezano gdje se ispitanik nalazi (jedinica koronarne skrbi, jedinica intenzivnog liječenja, bolnički odjel, ambulanta ili tijekom stacionarnog rehabilitacijskog liječenja). Moguće bi bilo analizirati i varijabilnost respiracije, arterijskog tlaka, EEG signala s usporedbom promjene dinamike VSR i sl.

Najveći i možda najatraktivniji pomoci mogli bi se ostvariti u grafičkom prikazu signala s uključivanjem fraktalne geometrije u nelinearnu analizu i stvaranjem slika fraktala iz podataka vremenskih serija ispitanika (SLIKA 1). **M**

LITERATURA

- Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet* 1996; 347:1312-14.
- Huikuri HV. Heart rate variability in coronary artery disease. *Journal of Internal Medicine* 1995; 237:349-57.
- Krstacic G, Krstacic A, Martinis M, Vargovic E, Knezevic A, Smalcelj A, Jembrek Gostovic M, Milicic D, Bergovec M, Gostovic M. Dynamic Non-Linear Changes in Heart Rate Variability in Patients with Coronary Heart Disease and Arterial Hypertension treated with Amlodipine Besylate. *Computers in Cardiology* 2003; 30:485-8.
- Krstacic G, Krstacic A, Martinis M, Vargovic E, Knezevic A, Smalcelj A, Jembrek Gostovic M, Gamberger D, Smuc T. Non-Linear Analysis of Heart Rate Variability in Patients with Coronary Heart Disease. *Computers in Cardiology* 2002; 29:673-5.
- Krstacic G., Krstacic A, Martinis M, Vargovic E, Jembrek Gostovic M. Dynamic and Fractal Non-linear Changes of Heart Rate Variability in Patients with Coronary Heart Disease. *Proceedings of the Computer, Communication and Control Technologies, CCCT and ISAS '03, Orlando, FL, USA, 2003; 3:45-9.*
- Krstacic G. Ispitivanje nelinearne dinamike kratkih vremenskih serija kod bolesnika sa stabilnom anginom pectoris. *Disertacija, Zagreb, 2002.*
- Makikallio TM, Ristimae T, Airaksinen AE, Peng CK, Goldberger AL, Huikuri HV. Heart rate dynamics in patients with stable angina and utility of fractal and complexity measures. *Am Journal of Cardiology* 1998; 81:27-31.
- Tulppo MP, Makikallio TH, Seppanen T, Laukkanen RT, Huikuri HV. Vagal modulation of heart rate during exercise: effects of age and physical fitness. *Am J Physiology* 1998; 74:424-9.