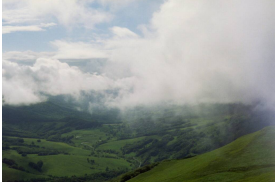


Wybrane zjawiska nieliniowe w dynamice serca i oddechu

Teodor Buchner
Politechnika Warszawska, Wydział Fizyki
Pracownia Dynamiki Układu Krążenia



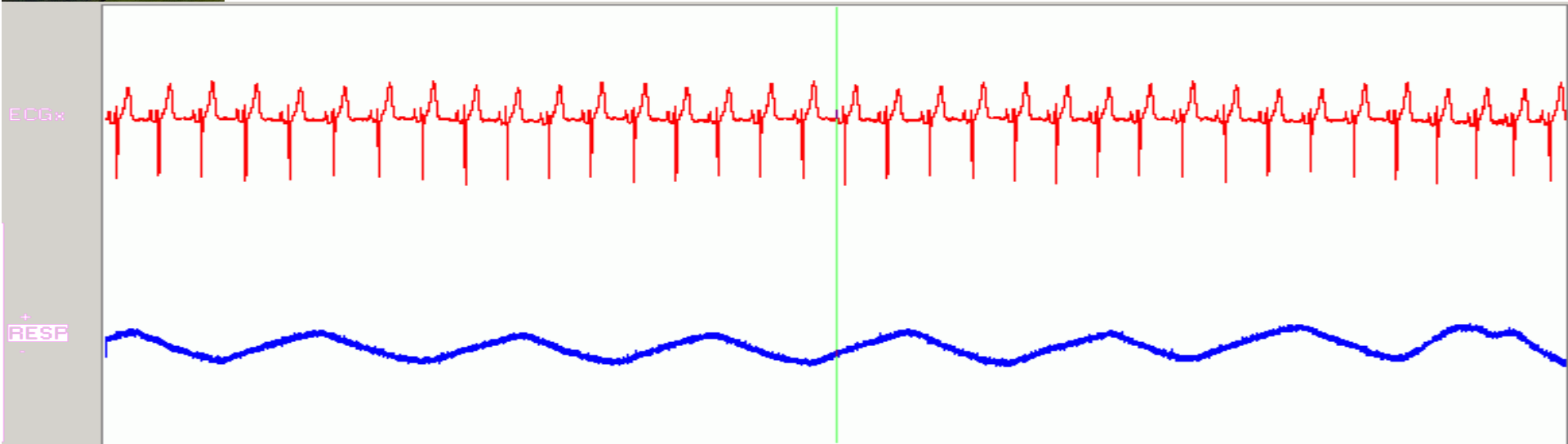
Kurs Metody Matematyczne w Medycynie,
Politechnika Gdańska 2013



Plan

1. Rytm serca, rytm oddechu –
wprowadzenie
2. Sprzężenie oddech – rytm serca
Zjawiska, cele, mechanizmy
3. Zjawiska nieliniowe jako wynik sprzężenia
4. Modele nieliniowe
5. Nieliniowe techniki badania

Rytm serca, rytm oddechu



Rytm serca

U dorosłych osób częstość 60-80 bpm (72 bpm) 1-1.3 Hz

Okres 750-1000 ms (833 ms)

Generator: węzeł zatokowy – prawy przedsionek – duża autonomia

Rytm oddechu

Częstość: 8-18 bpm 0.13-0.3 Hz

Okres: 3333 – 7500 ms

Generowany w rdzeniu przedłużonym – duża plastyczność



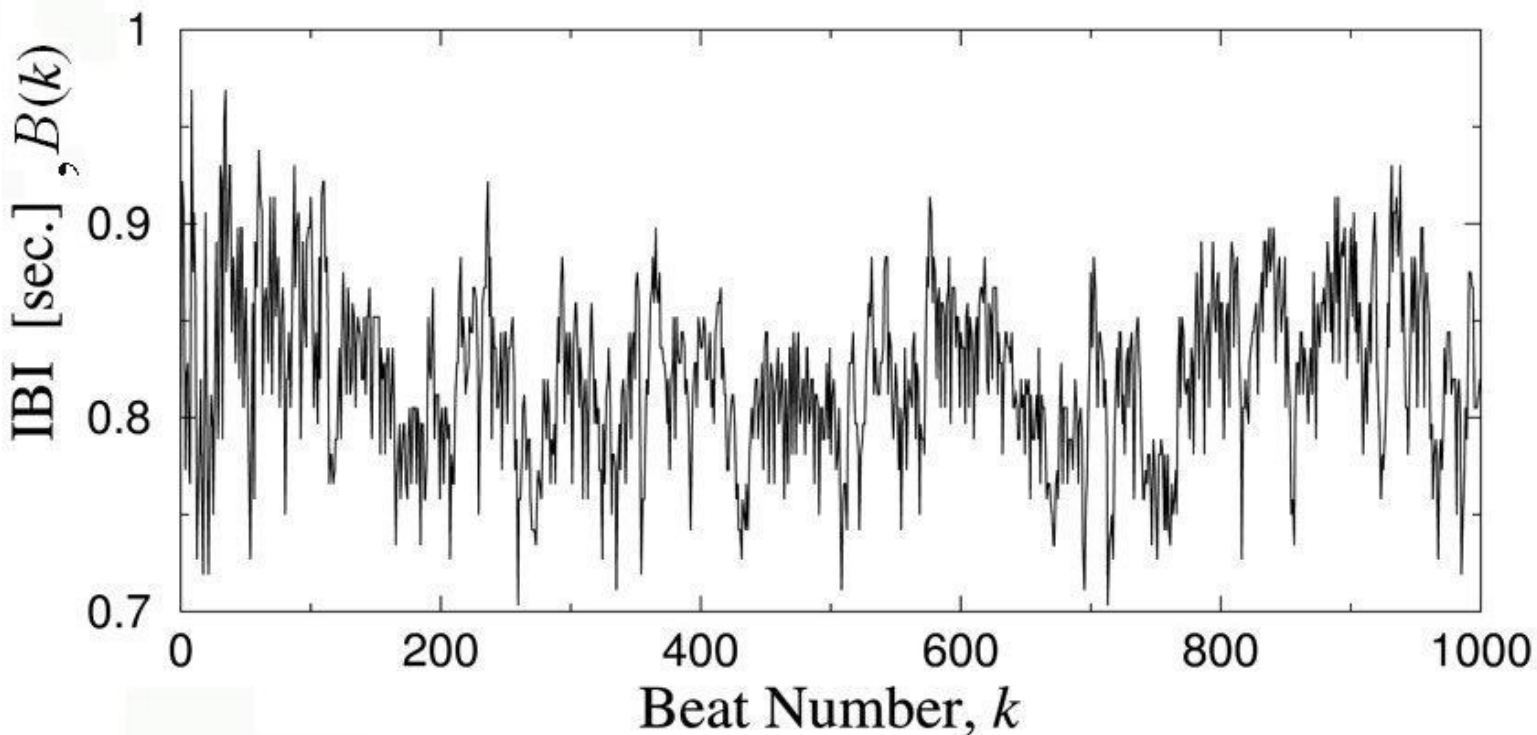
Rytm serca

Rytm serca (interwały RR)

Zmienność rytmu zatokowego

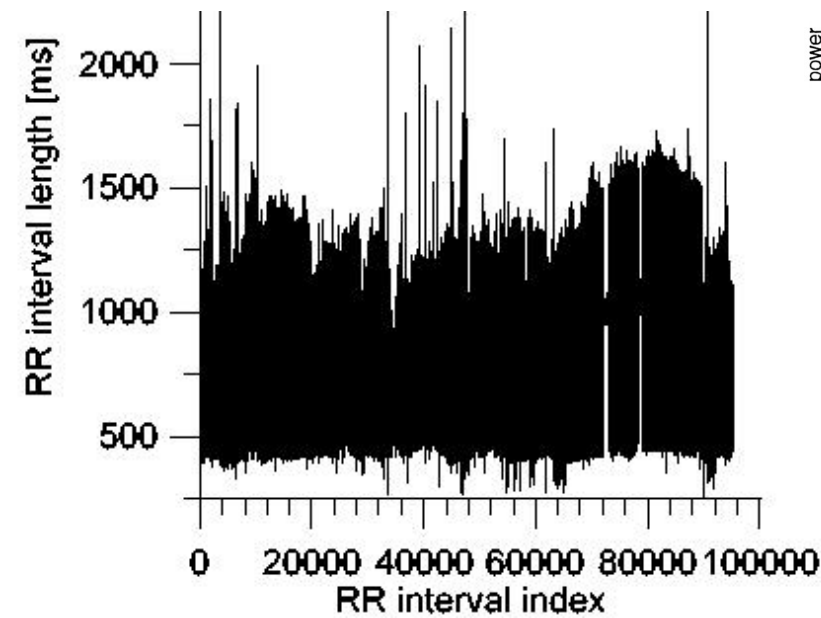
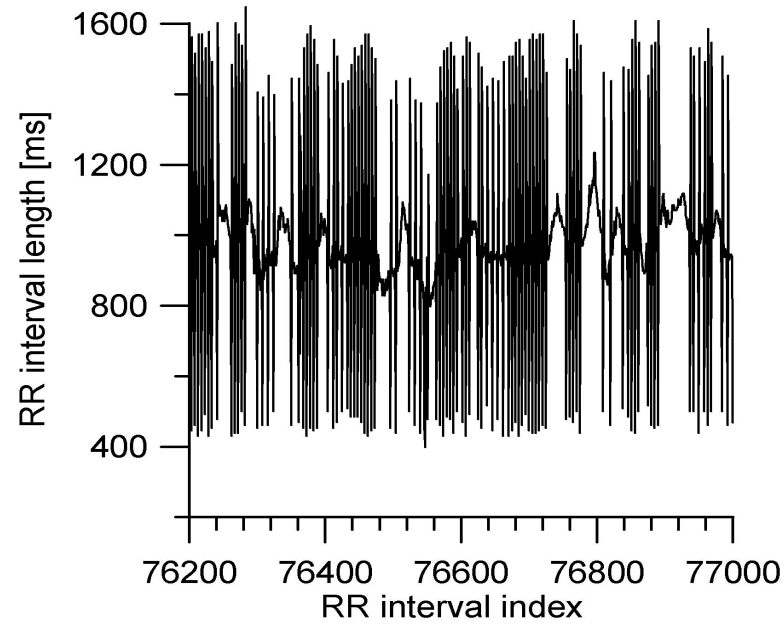
Heart Rate Variability (HRV)

Obraz 1000s = 15 minut

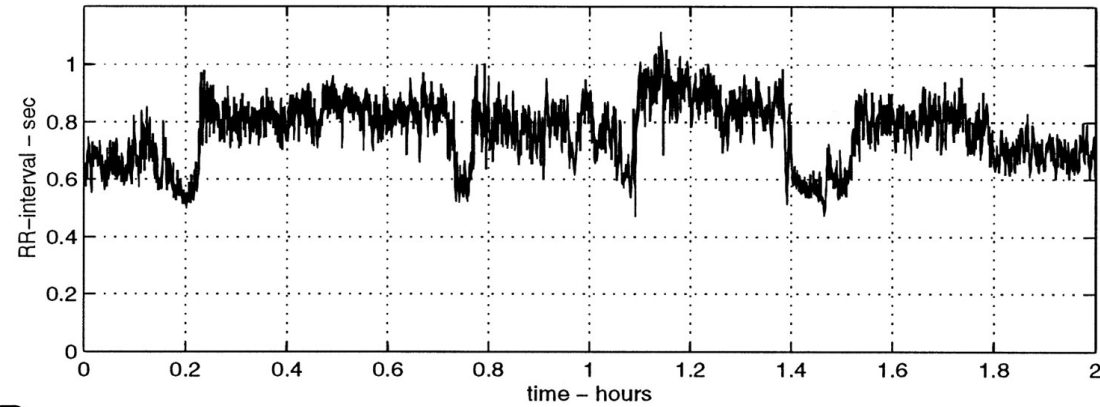




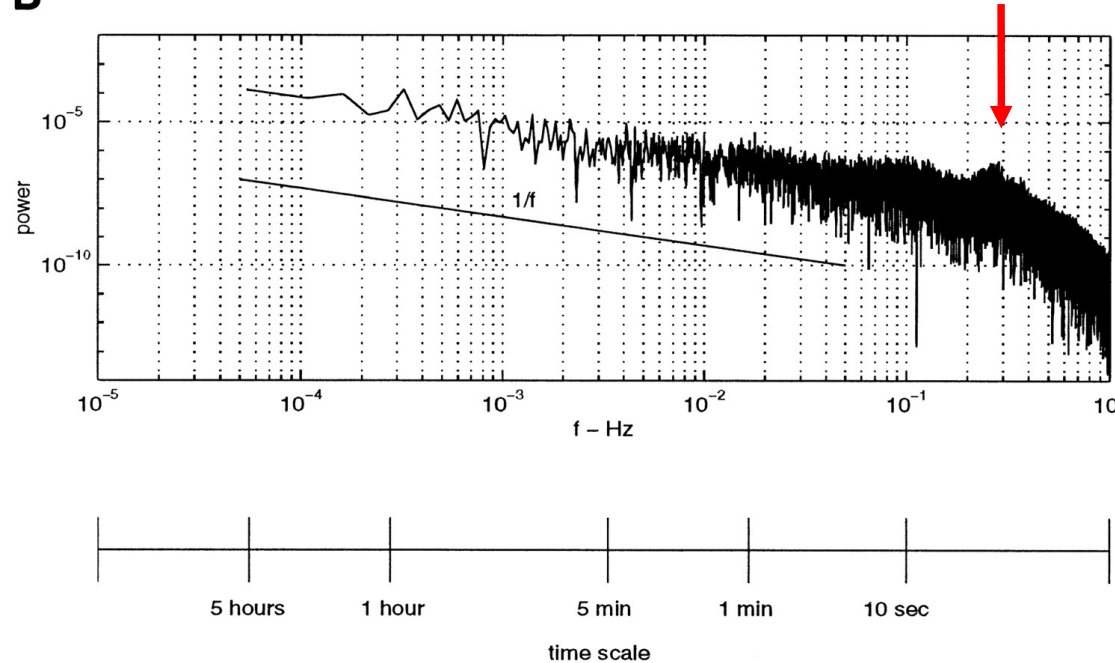
Rytm serca – nietrywialna dynamika



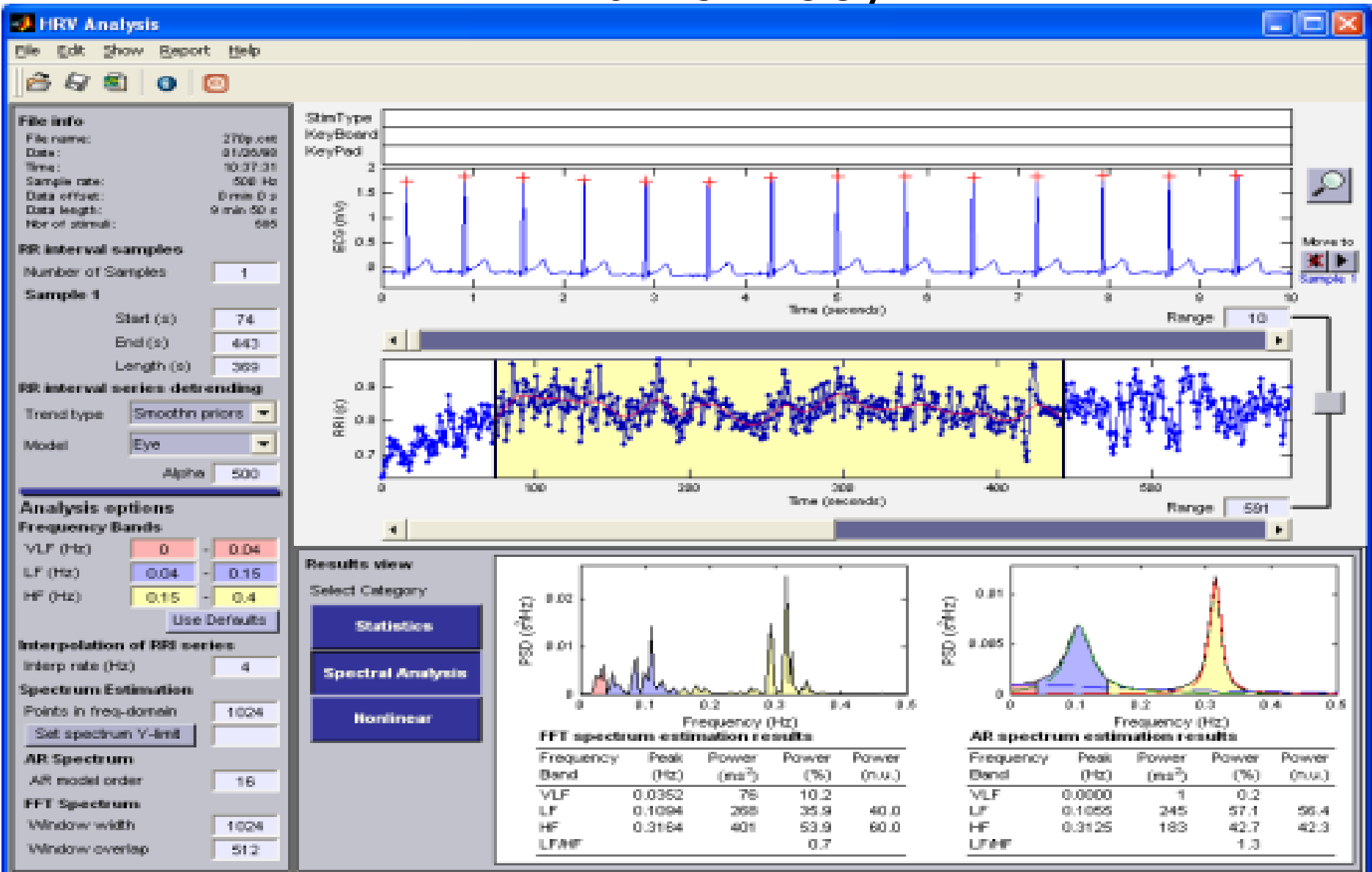
A



B

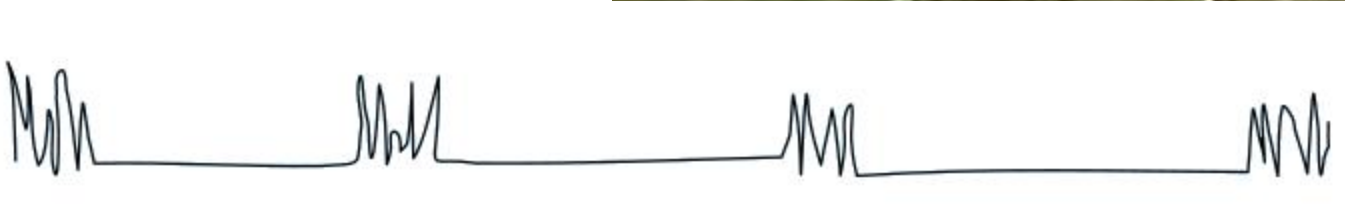
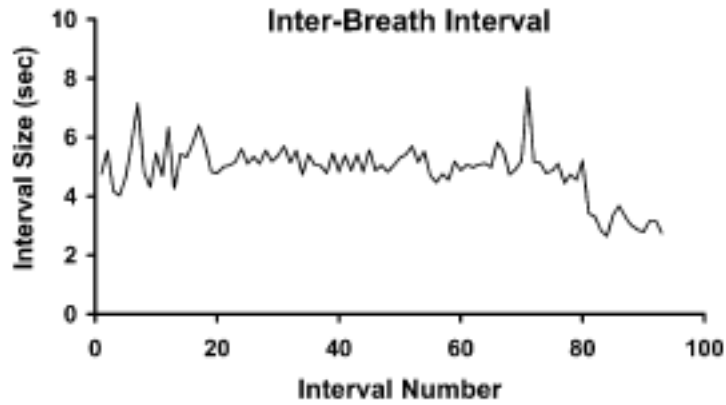


Rytm serca → transformata Fouriera → widmo mocy



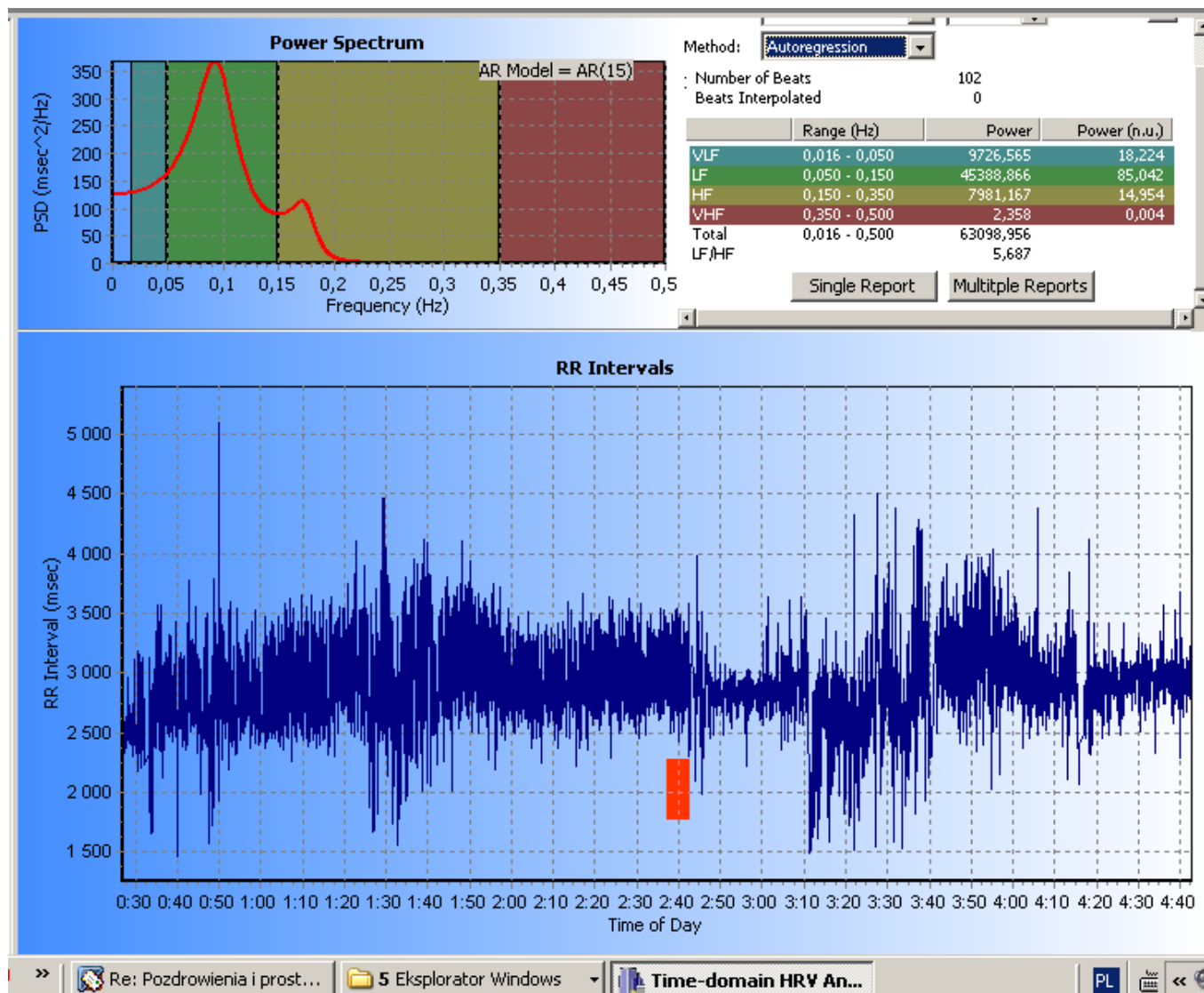


Rytm oddechu – też ciekawa dynamika



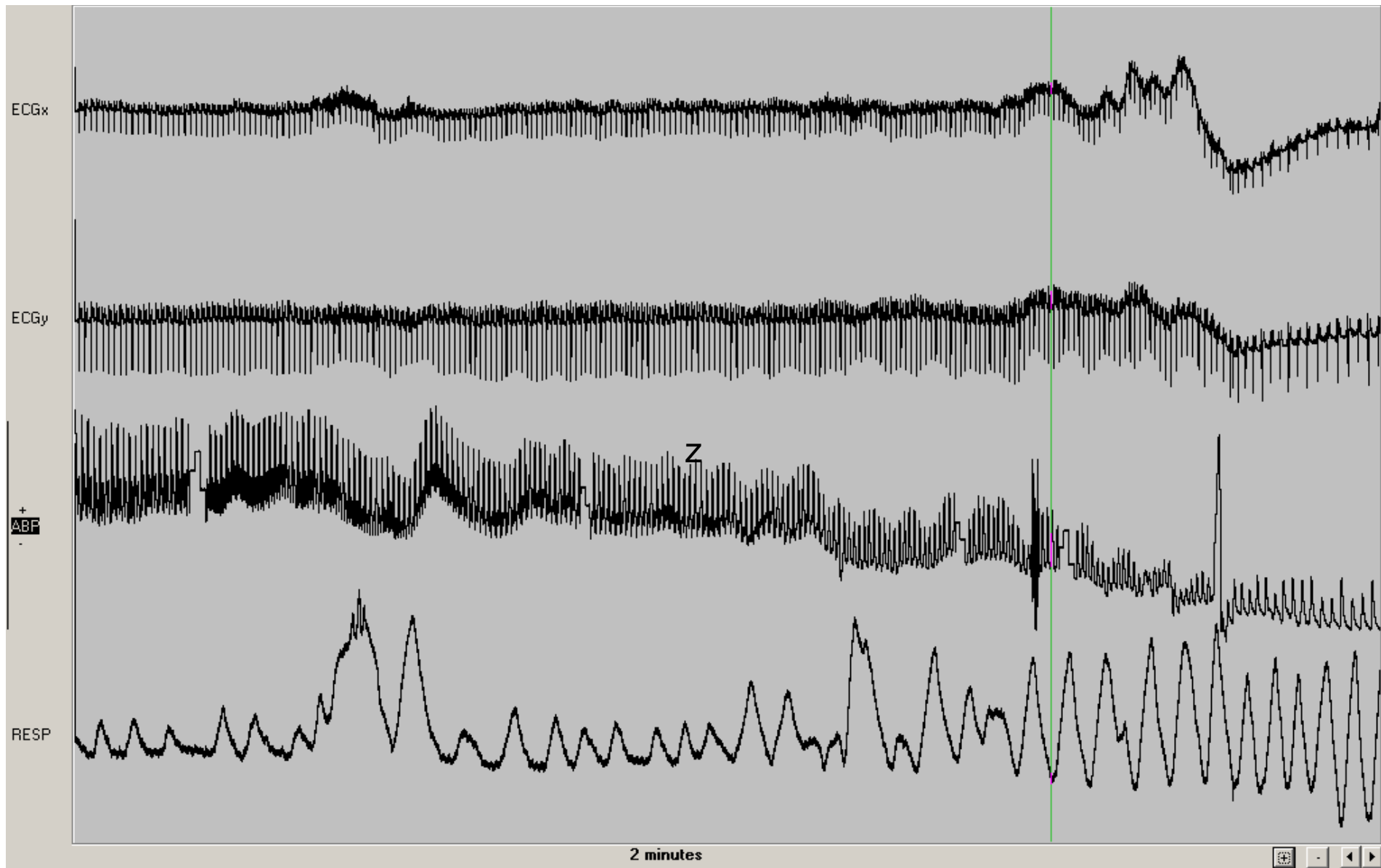


Rytm oddechu – też ciekawa dynamika





Rytm oddechu – trudny technicznie

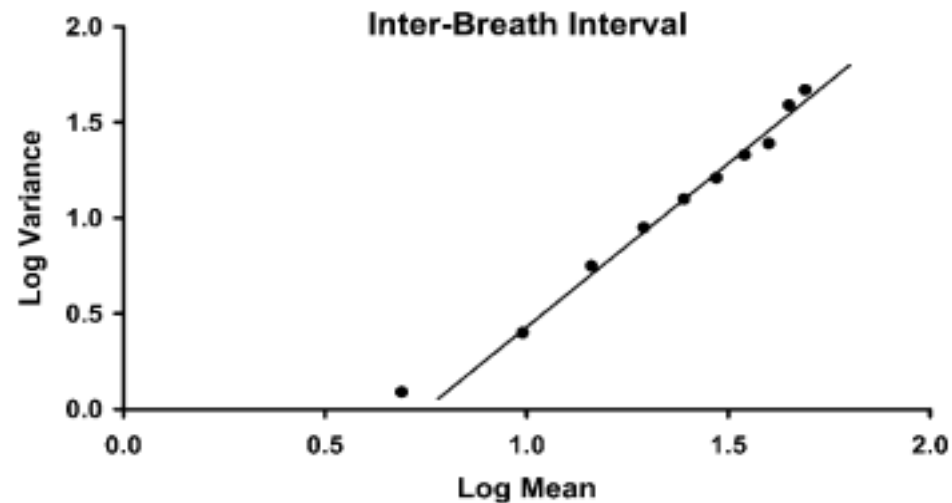
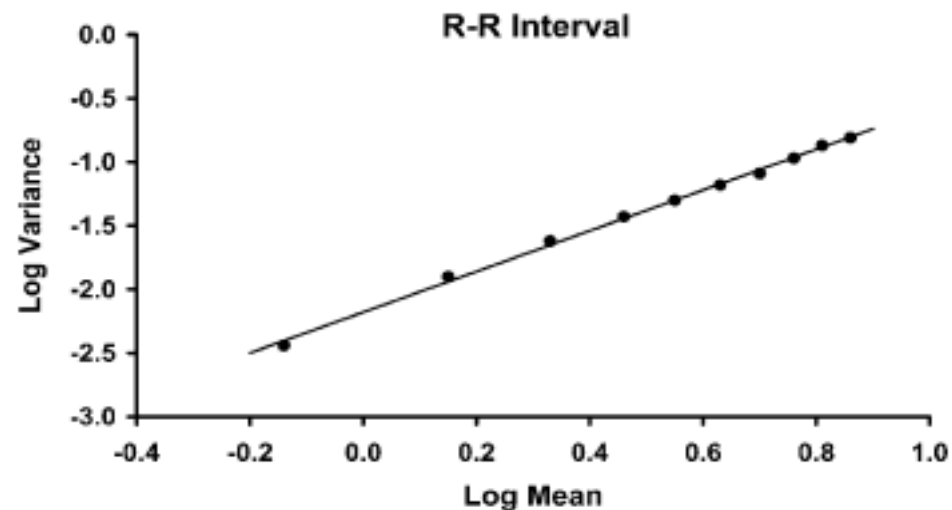
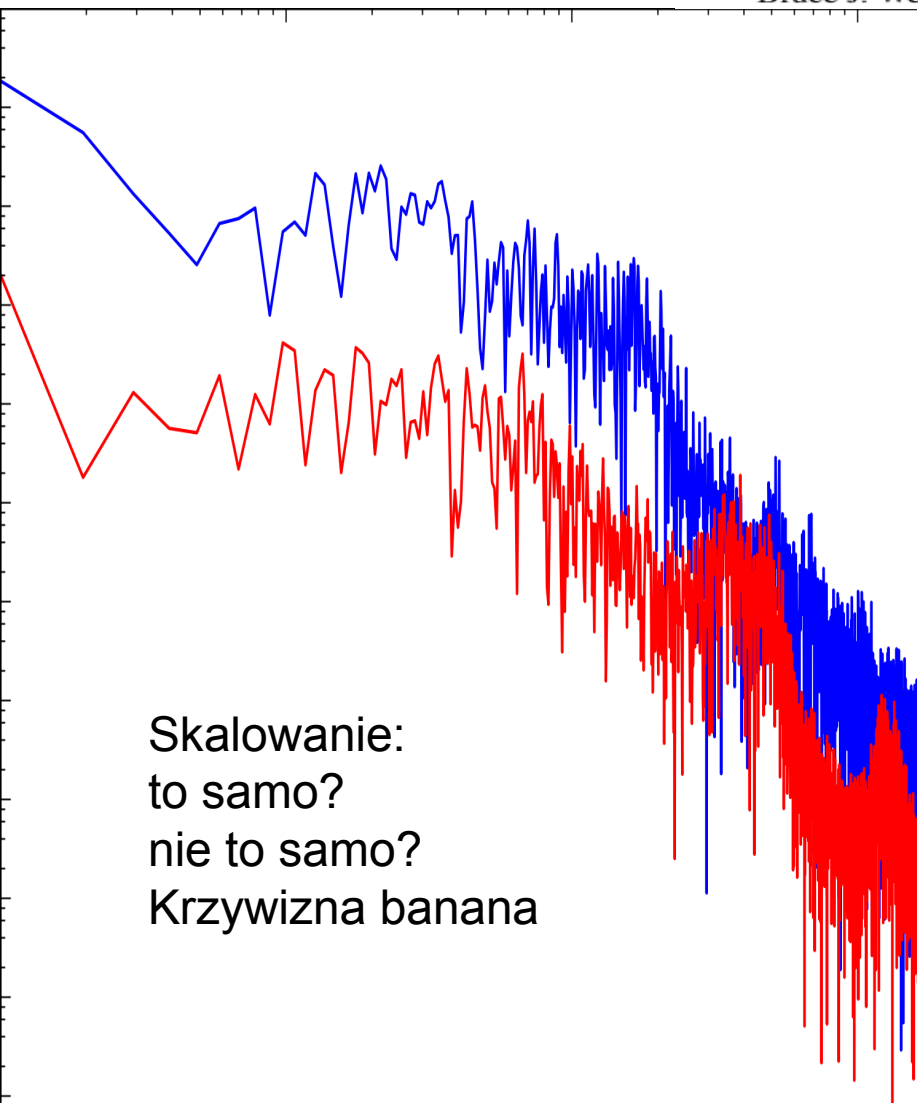




The independently fractal nature of respiration and heart rate during exercise under normobaric and hyperbaric conditions

Bruce J. West^a, Lori A. Griffin^b, Heather J. Frederick^c, Richard E. Moon^{d,*}

B.J. West et al. / Respiratory Physiology & Neurobiology 145 (2005) 219–233





Garść fizjologii

Serce i oddech: oscylatory sprzężone

Stać stymulacja serca

Rytmy lokomocyjne

Arytmie?

Obydwa rytmy zachowują „pamięć”
swojej częstości „swobodnej”

T.B. J.J.Z M.Petelczyc Chaos 19,1 (2009)

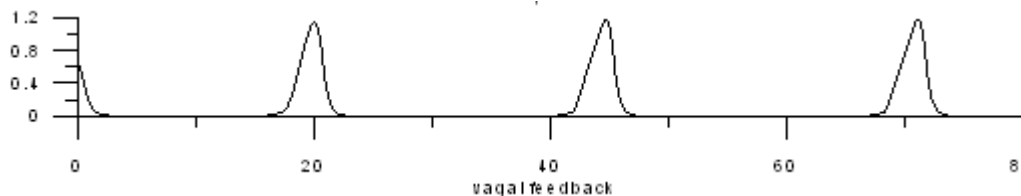
przyspiesza (przez baroreceptor i chemoreceptor)

Action potentials from a single fibre in the carotid-sinus nerve

serce

oddech

nerw błędny: spowalnia lub przyspiesza



Wentylacja mechaniczna
Kontrolowany oddech (poezja)
Zaburzenia rytmu oddechowego



złączenie oddech – rytm serca: **zjawiska**,
cele i mechanizmy.

Objawem sprzężenia są trzy
zjawiska:

Dopasowanie średnich częstości

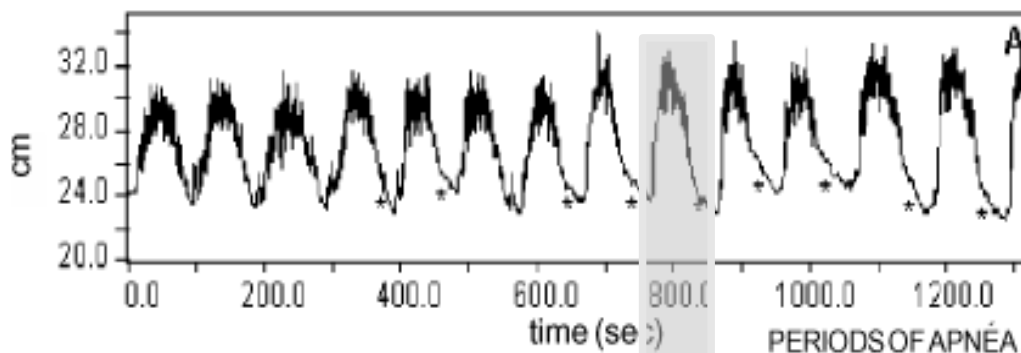
Modulacja

Synchronizacja

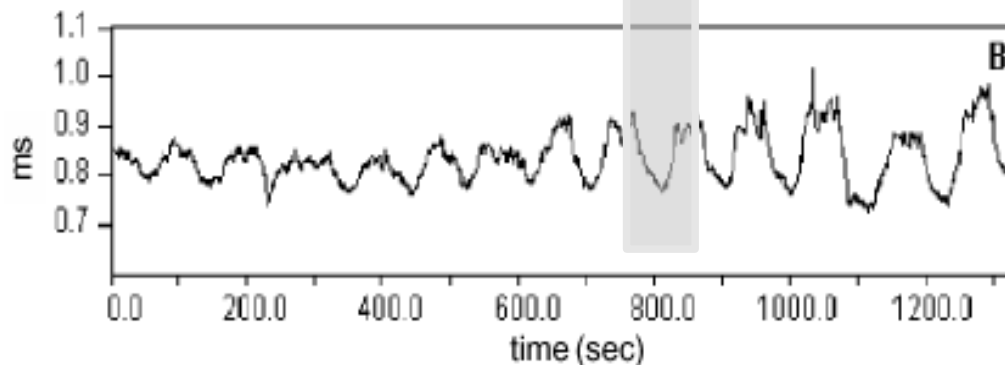


Dopasowanie średnich częstości

VARIATION IN THORACIC AMPLITUDE (V-TA)



SERIES OF RR INTERVALS



Bezdech senny: rytm serca pod nieobecność oddechu przyspiesza

$$\phi = \omega \cdot t$$

$$\Phi = \Omega \cdot t$$

Krótką piłką:

Kiedy takie dwa rytmy będą zsynchronizowane ?
(Później porozmawiamy o tym dokładniej)



Dopasowanie średnich częstości

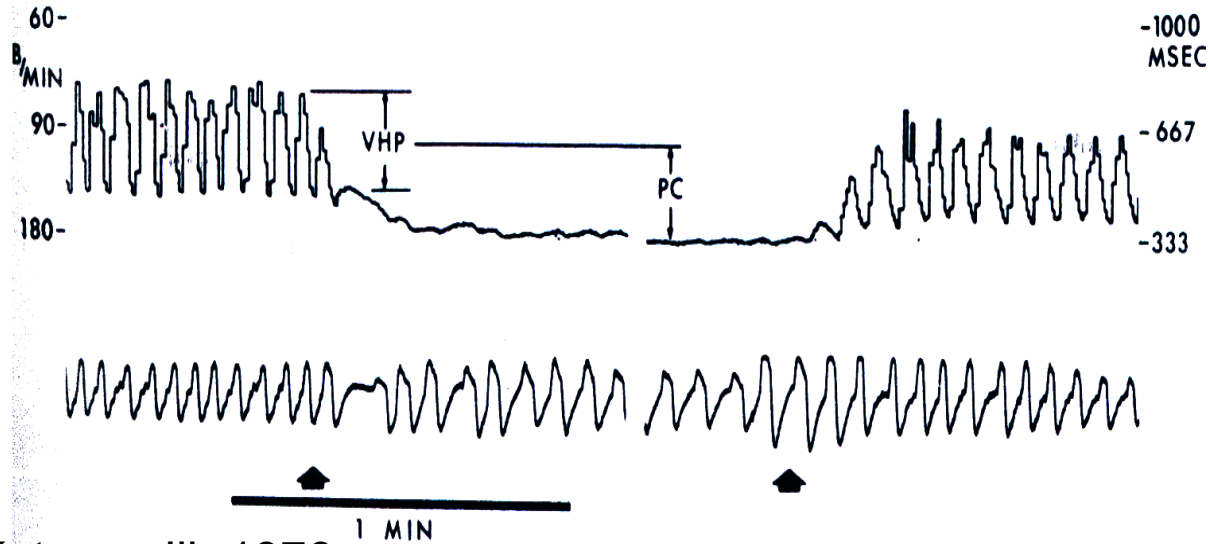


FIG. 2. Effect of bilateral vagal cooling. *Top*: heart period; *bottom*: respiration. Cooling between arrows. Respiratory variations of heart period (VHP) is eliminated, average heart period (\bar{P}) is reduced. Rewarming restores original conditions.

Katona, Jih 1976

Podstawowy rytm oddechowy jest **wolniejszy** niż fizjologiczny

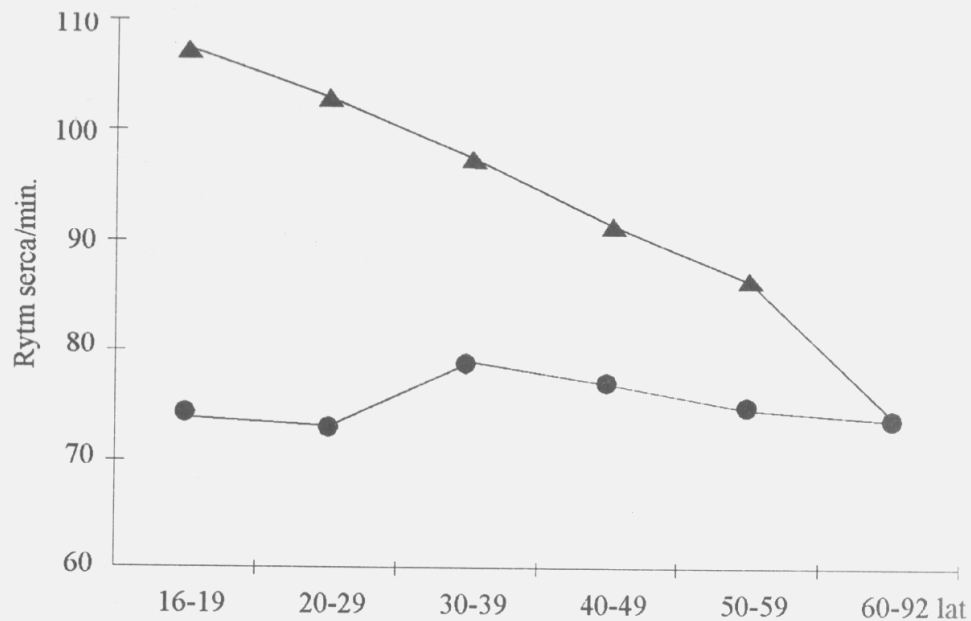
Podstawowy rytm serca (np. po pełnej blokadzie farmakologicznej) jest **szybszy** niż fizjologiczny

Sprzężenie między oddechem i rytmem serca jest dwukierunkowe i spowalnia rytm serca oraz przyspiesza rytm oddechowy

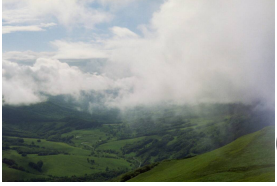
Buchner, Petelczyc et al Chaos 2000

U wszystkich ssaków stosunek częstości oddechu/ HR to 1:4,5

Częstość własna rytmu serca



Ryc. 5.1. Porównanie własnej częstości rytmu serca (trójkąty) [wg A.D. Jose i D. Collinsona - 13] i średniej dobowej częstości rytmu serca (kółka) u 565 zdrowych osób [wg E. Kramarz - 14].



Częstość rytmu oddechowego zmienia się:

- podczas stymulacji serca ze stałą częstością.⁽¹⁾
- Program usuwania oddechu Cheyne-Stokesa przez odpowiedni program stymulatora.⁽⁴⁾
- podczas stymulacji nerwu zatokowego: zarówno przyspieszenie jak i zwolnienie.⁽²⁾
- podczas stymulacji wyższych ośrodków mózgu⁽²⁾
- Relatywnie stały jest interwał RI_1 pomiędzy załamkiem R a następującym po nim początkiem wdechu.⁽¹⁾ Wierzchołek fali tętna oddziałując przez baroreceptor/chemoreceptor przyspiesza wdech.
- Można wpływać w szerokim zakresie na częstość rytmu oddechowego i aktywność nerwu przeponowego przez stymulację nerwu zatokowego: zarówno przyspieszenie jak i zwolnienie.⁽²⁾
- Obserwowane było współistnienie złożonych rytmów oddechowych (modulacji objętości oddechowej) i tzw fal Meyera: fali BP $f=0.1\text{Hz}$.⁽³⁾

(1) Y.Tzeng, P.Larsen, D.Galletly AJP Heart Circ. Physiol. 292, H1967-H1977 (2007) i referencje tamże

(2) Phase resetting of the respiratory oscillator by carotid sinus nerve stimulation in cats
D.Paydarfar, F.L.Eldridge, J.A.Paydarfar J.Physiol 506.2, 515—528 (1998).

(3) G.Preiss, S.Iscoe, C.Polosa, AJP 228.3, 768-774 (1975).

(4) Francis, Willson, Manisty, Intelligent breathing



Rytmy lokomocyjne też wpływają na oddech

Bernasconi P and Kohl J. Analysis of co-ordination between breathing and exercise rhythms. *J Physiol* 471: 693–706, 1993.

Bramble DM and Carrier DR. Running and breathing in mammals. *Science* 219: 251–258, 1983.

Bramble DM and Jenkins FA Jr. Mammalian locomotor-respiratory integration: implications for diaphragmatic and pulmonary design. *Science* 262: 235–240, 1993.

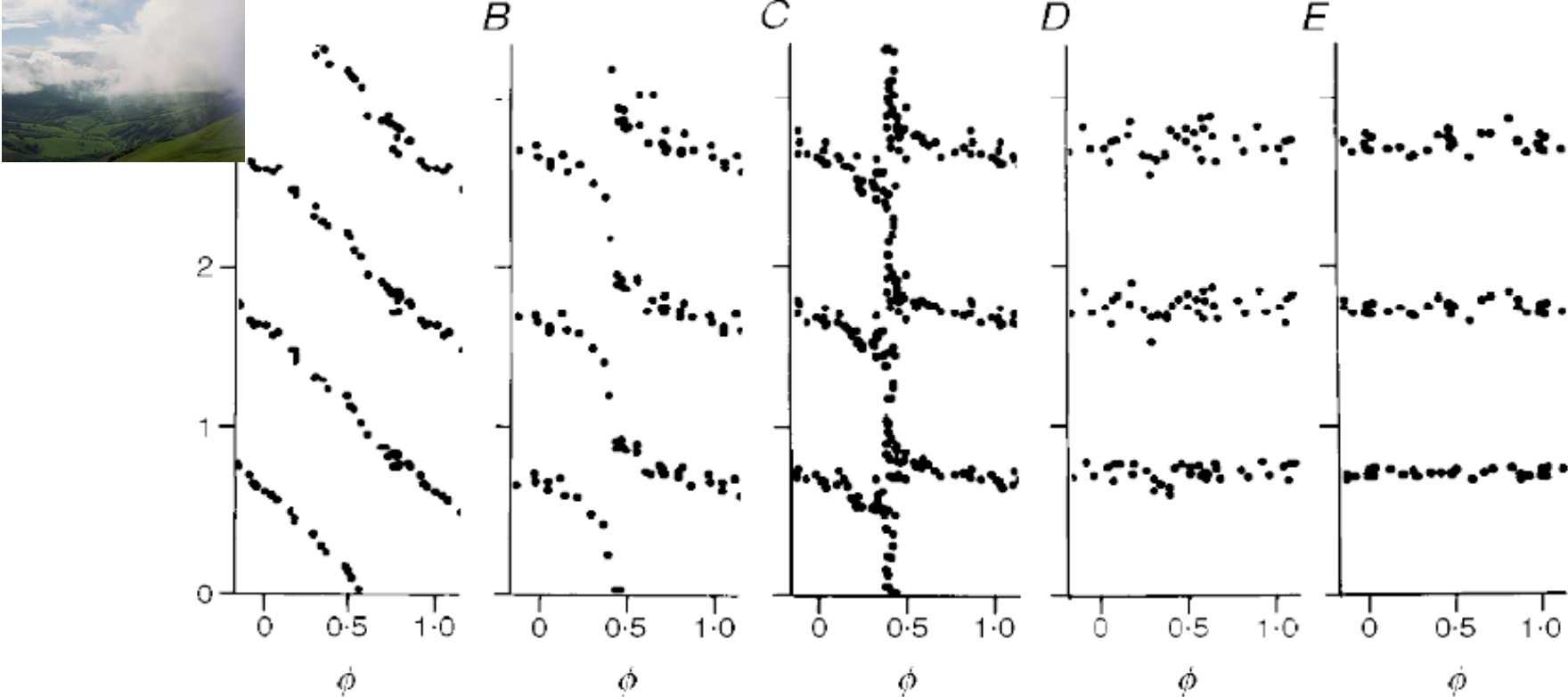


Figure 1. Topological types of phase resetting of respiratory rhythm

Plots of phase resetting of respiratory rhythm in one cat. Midbrain reticular formation was stimulated for 1 s with increasing strengths: 10 (*A*), 20 (*B*), 25 (*C*), 30 (*D*) and 100 Hz (*E*). Old phase (ϕ) is the time from the onset of inspiration to the onset of the stimulus. Cophase (θ) is the time from offset of the stimulus to the onset of a rescheduled breath, shown for three successive breaths. Old phase and cophase are in cycle units, i.e. 1 is the period of the control cycle before stimulation. *A* and *B*, the cophase has a net change of 1 as the old phase is varied through one full cycle (Type 1 resetting). *D* and *E*, the cophase has a net change of 0 as the old phase is varied through one full cycle (Type 0 resetting). *C*, there is unpredictable resetting with stimuli given only at a specific old phase (0.4, near the I–E transition). This response identifies the oscillator's phase singularity. Adapted from Paydarfar & Eldridge (1987).



Przełączenie oddech – rytm serca: zjawiska
cele i mechanizmy.

Objawem sprzężenia są trzy
zjawiska:

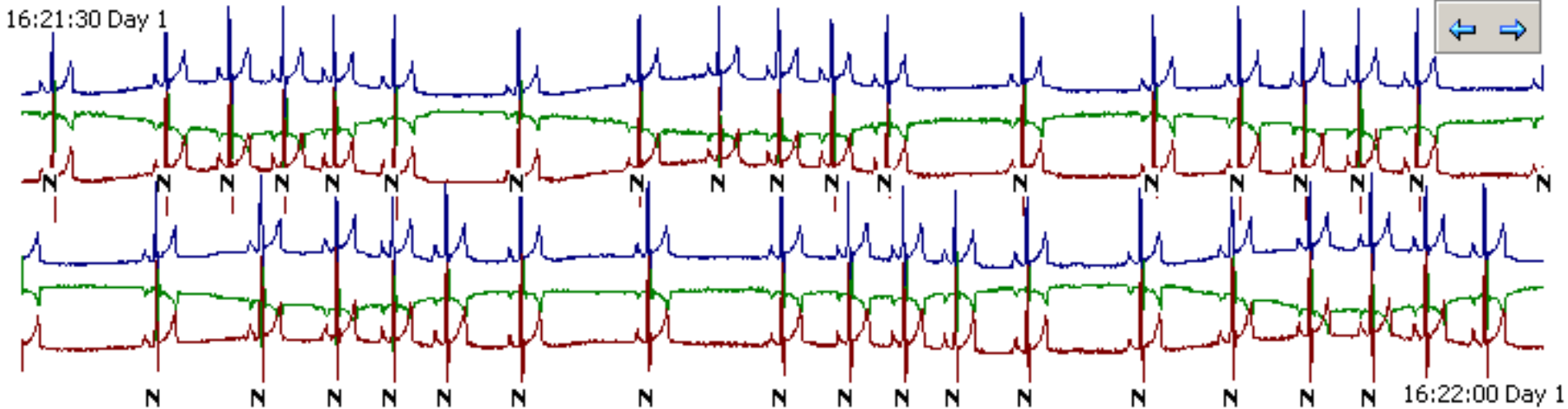
Dopasowanie średnich częstości

Modulacja

Synchronizacja



Modulacja



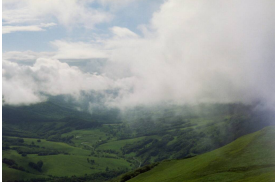
Respiratory Sinus Arrhythmia - arytmia oddechowa, opisana w XIX w.

Średnia częstość rytmu zmienia się w zależności od fazy rytmu oddechowego

Podczas wdechu rytm serca przyspiesza, podczas wydechu zwalnia

Jest to zjawisko *niezależne* od dopasowania częstości średnich (choć mają wspólne źródło)

Tu: Burek



Modulacja

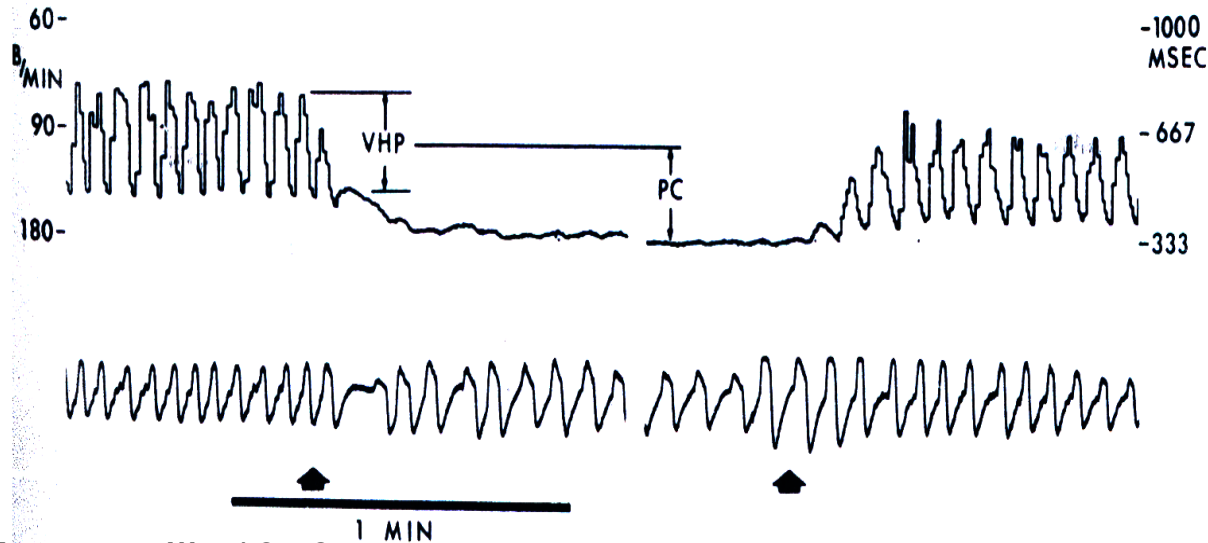


FIG. 2. Effect of bilateral vagal cooling. *Top*: heart period; *bottom*: respiration. Cooling between arrows. Respiratory variations of heart period (VHP) is eliminated, average heart period (\bar{P}) is reduced. Rewarming restores original conditions.

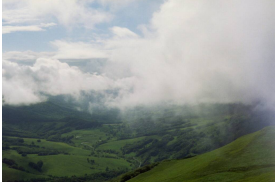
Katona, Jih 1976

Oprócz zmiany częstości średnich widać także modulację.

Eksperyment stanowi twardy dowód że podstawowym pośrednikiem w zjawisku modulacji jest n. błędny.

Resztkowa modulacja – mechanorefleks – węzeł zatokowy reaguje w odpowiedzi na rozciągnięcie ściany prawego przedsionka

Tu także ingerują odruchy sercowo-sercowe – Bainbridge'a HR \uparrow jeśli BP w p.przedsionku \uparrow , Francka-Starlinga – kurczliwość \uparrow jeśli czas napełniania \uparrow .



Sprzężenie oddech – rytm serca: zjawiska cele i mechanizmy.

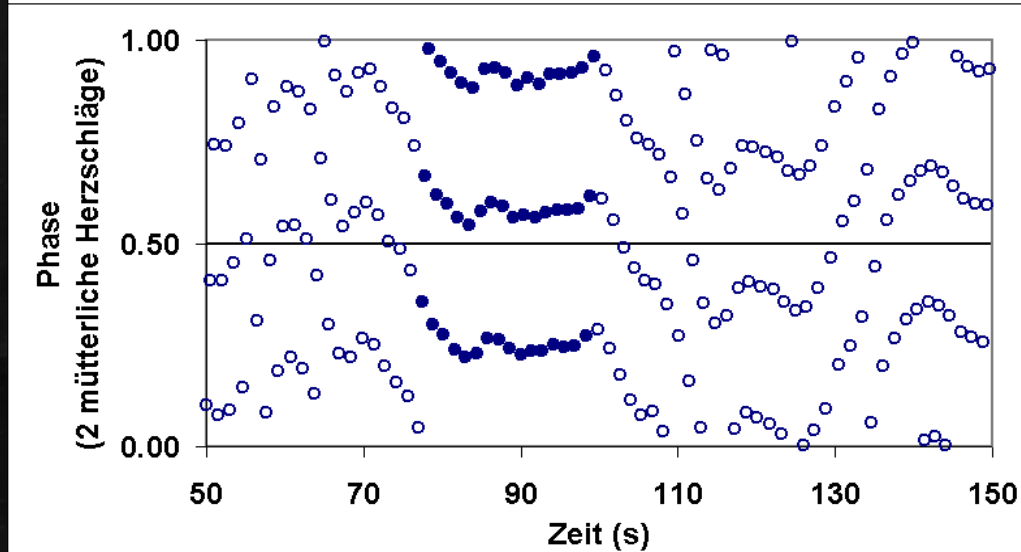
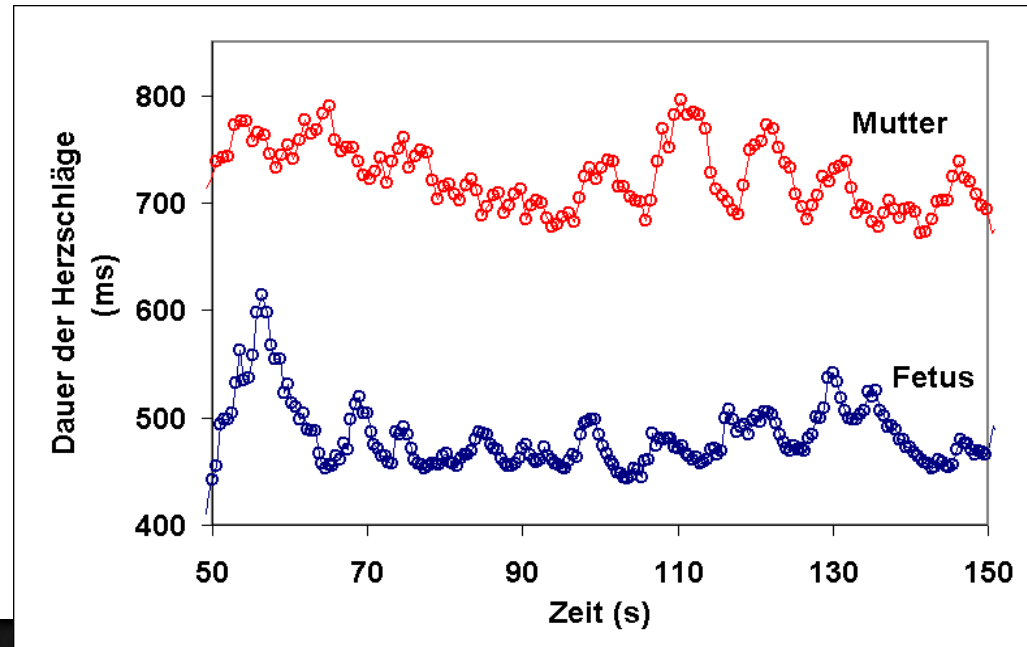
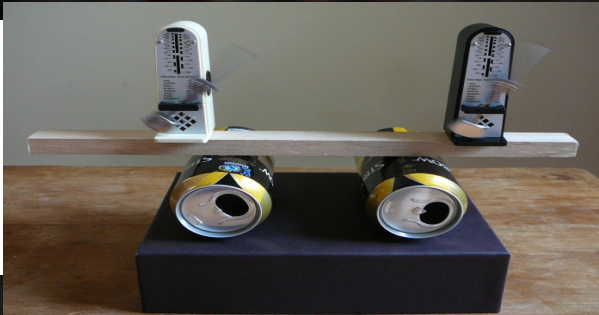
Objawem sprzężenia są trzy
zjawiska:

Dopasowanie średnich częstości

Modulacja

Synchronizacja

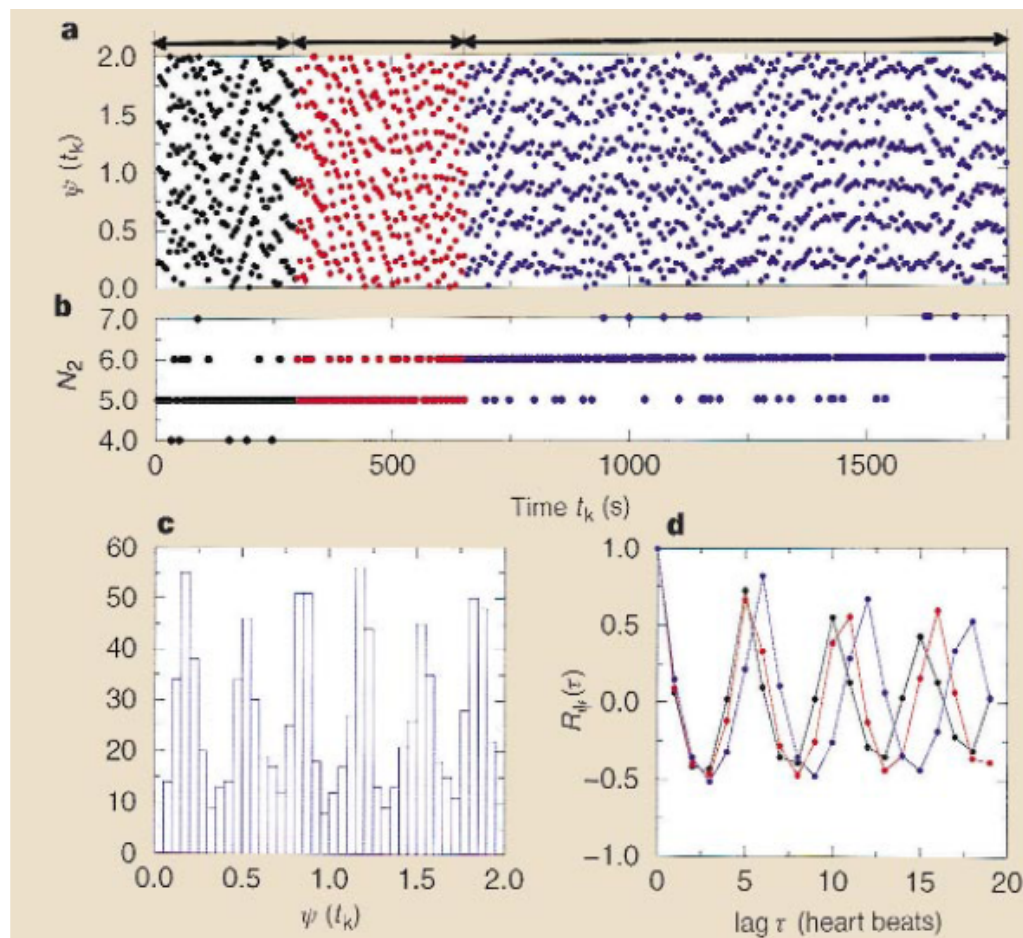
Synchronizacja jest wszędzie





Cardiorespiratory coupling

- U sportowców wyczynowych
 - U normalsów podczas snu
 - Synchrograms
 - Phase lock
 - Phase slips
 - Phase transitions
(Kantelhardt Phys Rev Letters)
- dużo dużo
- (choć zjawisko trudne – Peter v Leeuwen – okrąg ma tylko 2π radianów)



Kurths et al Nature 392 (2000)



Sprzężenie oddech – rytm serca: zjawiska **cele** i mechanizmy.

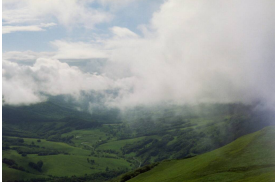
Cele – dwa w tym jeden
hipotetyczny, ponadto jeden nie-
cel:

Homeostaza

Buforowanie (być może)

Wzrost wydajności – hipoteza

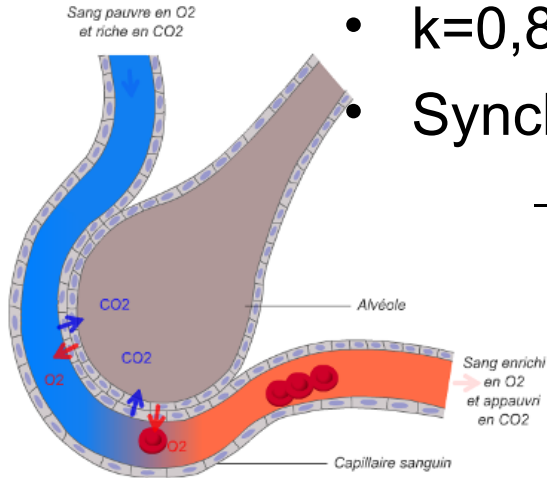
Hayano – (**nie** – P.Sin et al 2010)



Cel fizjologiczny synchronizacji sercowo-oddechowej

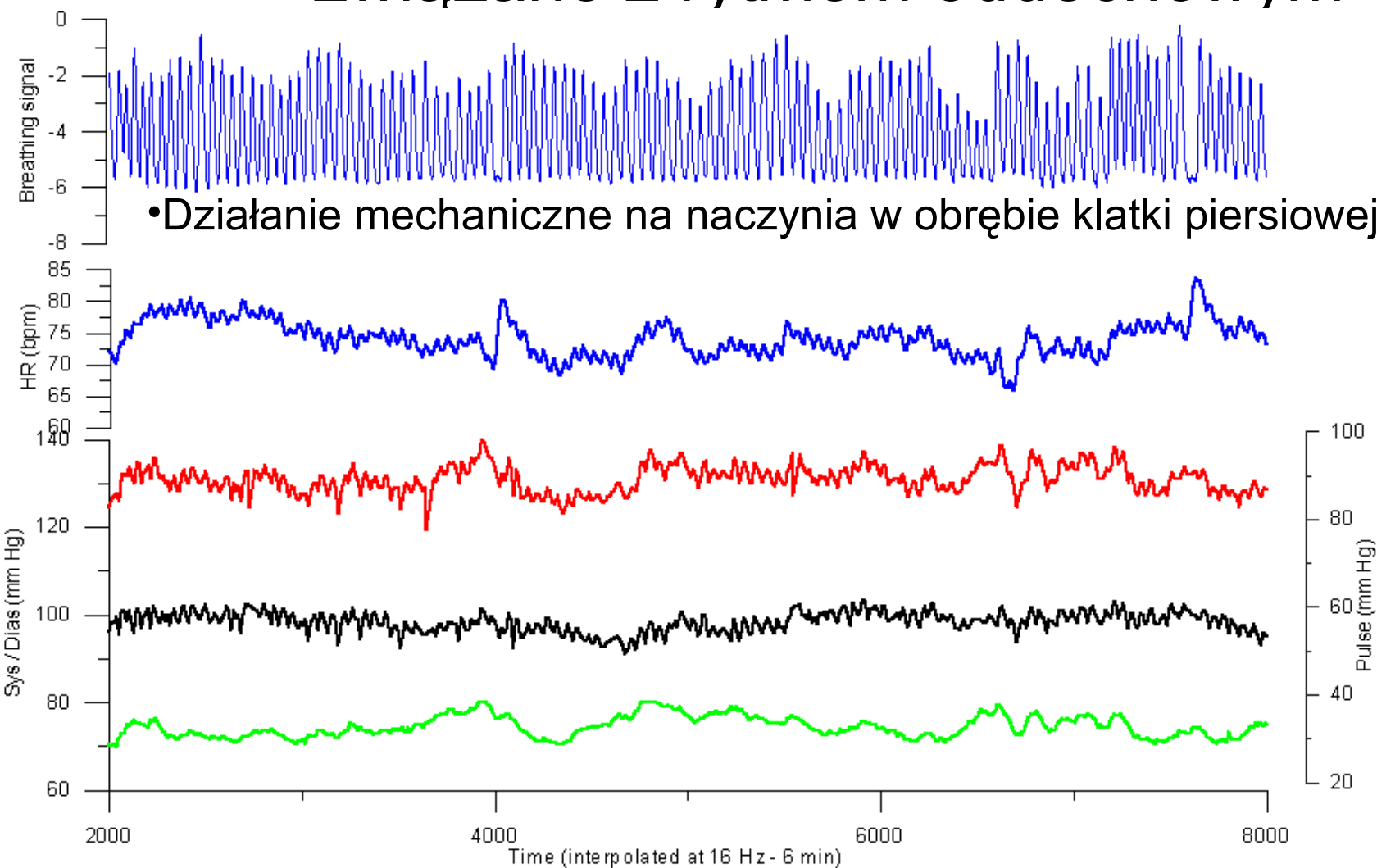
Prędkość wymiany gazowej $k = \frac{\text{wentylacja pęcherzykowa } V'_A}{\text{przeptyw minutowy } Q'}$

- $k=0,85$ – „regulowana homeostatycznie”
- Synchronizacja realizuje dwa zadania:
 - dopasowanie średnich wartości obu przepływów – stosunek średnich częstości (okresów), przy zadanych parametrach kurczliwości i mechaniki oddechu jest taki aby zapewnić **średnio** $k=0,85$ (fluktuacje nieistotne)
 - Buforowanie fluktuacji ciśnienia krwi wprowadzanych przez zmienne ciśnienie w klatce piersiowej (hipoteza)





Ciśnienie tętnicze wykazuje fluktuacje związane z rytmem oddechowym

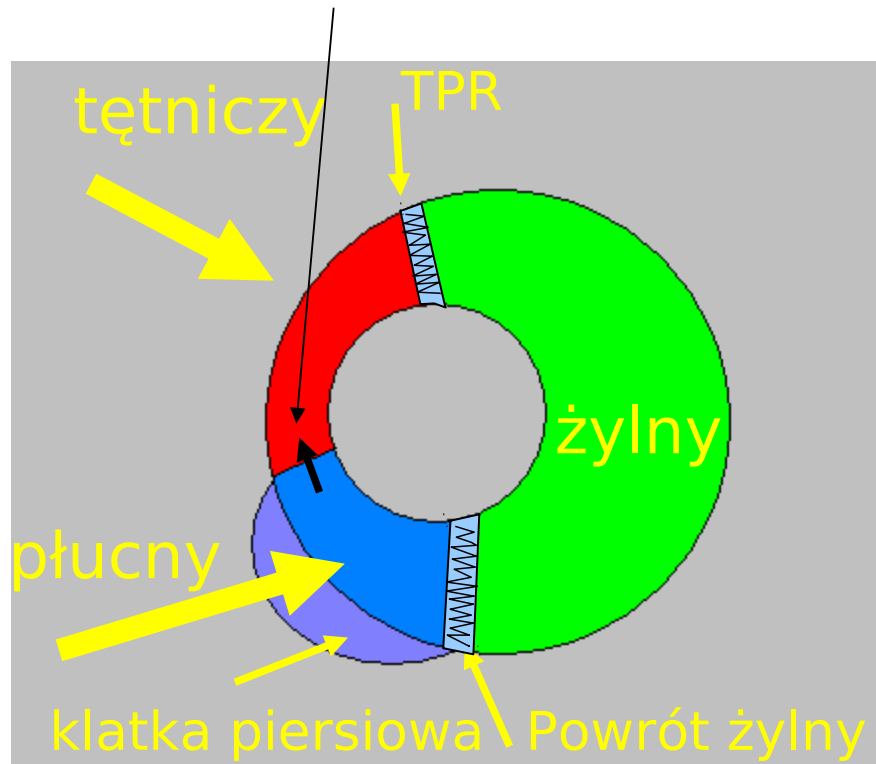


Aby skompensować te zmiany, układ sterowania (układ autonomiczny) wprowadza modulację HR o częstotliwości oddechowej → RSA – działające w przeciwfazie



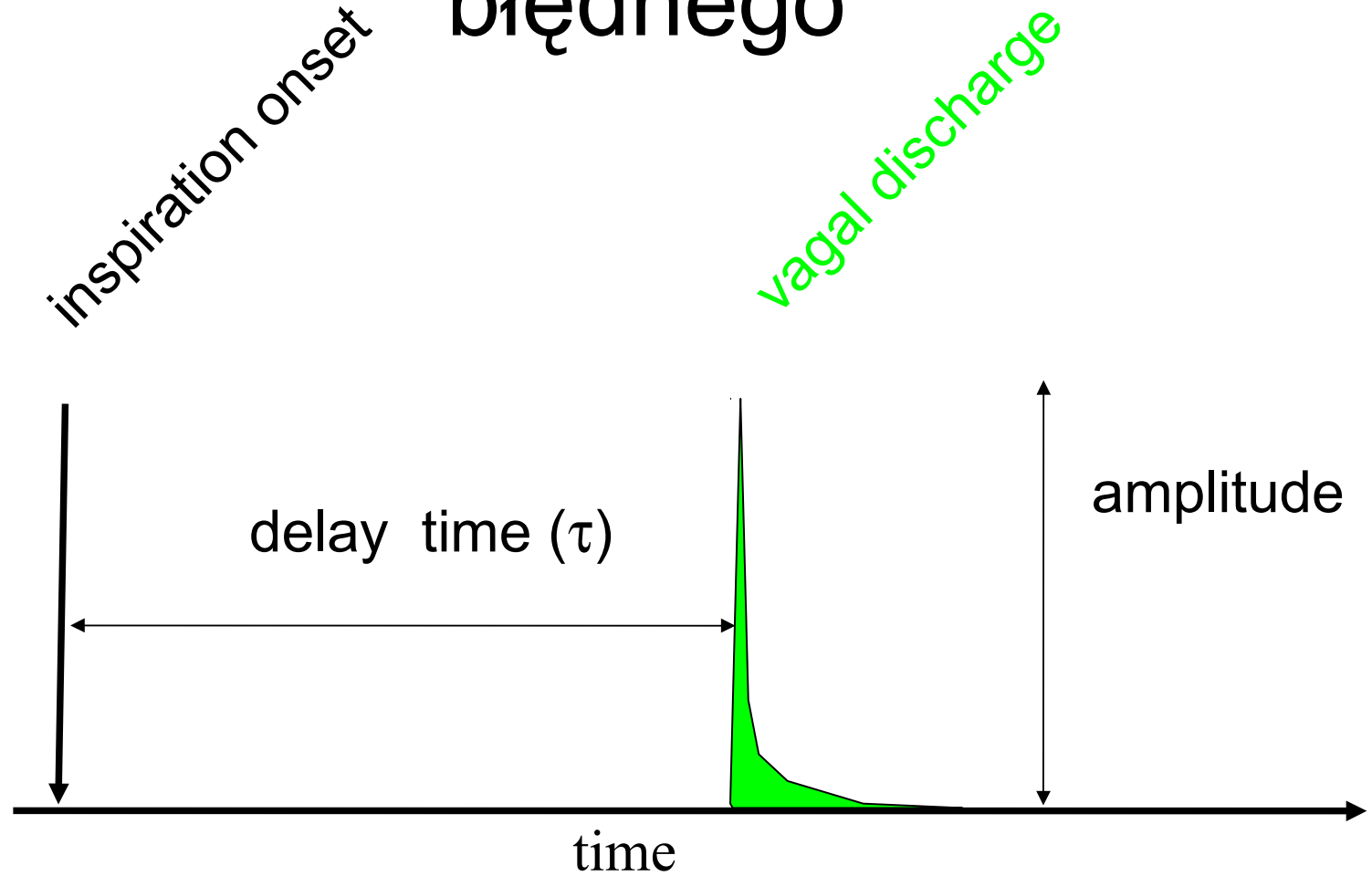
Model przedziałowy ciśnienia „kicked Windkessel”

Akcja serca: impuls ciśnienia





Model aktywności nerwu błędnego



Kicked windkessel model

tętniczy

$$C_a dp_a/dt = \sum_i \delta(t - t_i) Z_{ca}(p_c - p_t) - Z_{av} p_{av}$$

Sercowo-
płucny

$$C_c dp_c/dt = \max(Z_{vc} p_{vc}, 0) - \sum_i \delta(t - t_i) Z_{ca}(p_c - p_t)$$

żylny

$$C_v dp_v/dt = Z_{av} p_{av} - \max(Z_{vc} p_{vc}, 0)$$

ciśnienie
wewnątrz klp

$$p_l(t) = p_{l0} + p_{l1}(1 + \cos\Phi)$$

Faza rytmu
serca

$$d\phi/dt = 1/T_0 + \sum_j \delta(t - t_j - \tau) F(\dot{\phi})/T_{RSA}$$

Faza rytmu
oddechowego

$$d\Phi/dt = 1/T_{R0}$$

$$t_i : \phi(t_i) = i$$

$$t_j : \Phi(t_j) = j$$

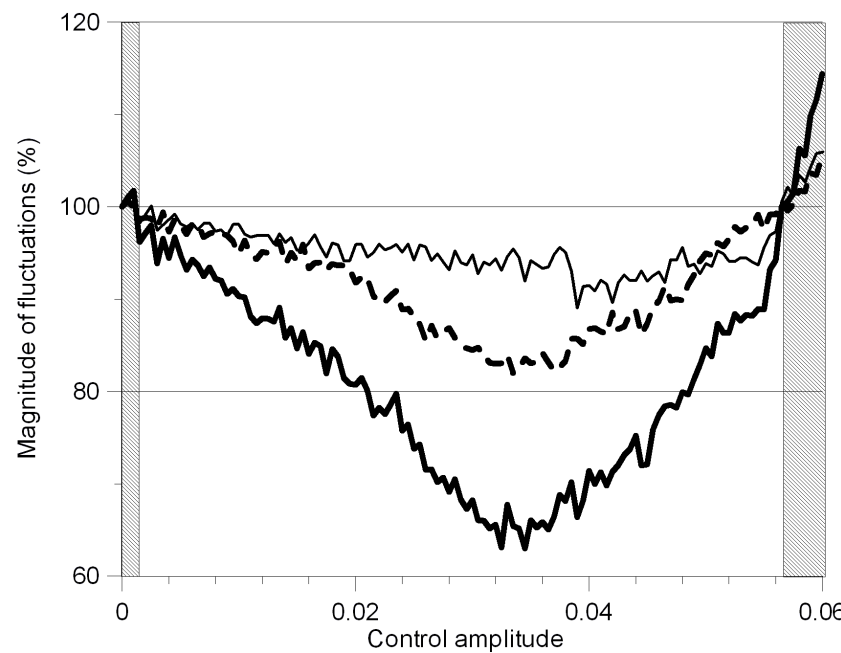
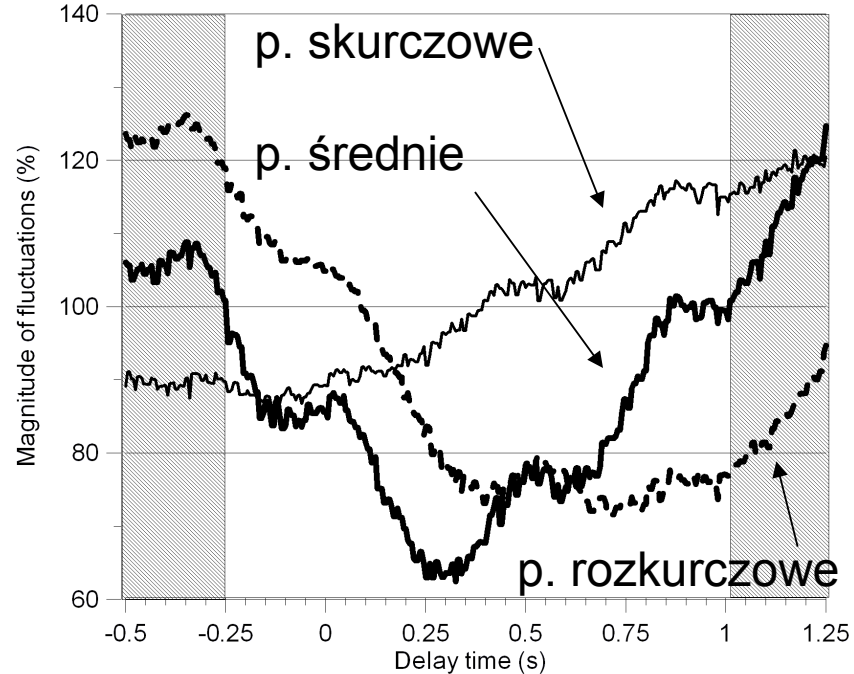
krzywa
odpowiedzi
fazowej

$$F(\phi) = \phi^{1.3} (\phi - 0.45) \frac{(1 - \phi)^3}{(1 - 0.8)^3 + (1 - \phi)^3}$$



Wyniki

- Efektywność buforowania zależy od różnicy faz pomiędzy ciśnieniem i RSA. Zmiana pozycji ciała powoduje zmianę tej fazy i w efekcie nieefektywne buforowanie
- Buforowanie selektywne: dla pewnych przedziałów różnicy faz fluktuacje ciśnienia średniego są buforowane a skurczowe wzmacniane.
- Obserwowane doświadczalnie przez: M Elstad, K Toska, K Chon et al Respiratory sinus arrhythmia: opposite effects on systolic and mean arterial pressure in supine humans. *J. Physiol.* **536**(1), 251-259 (2001).





Sprzężenie oddech – rytm serca: zjawiska cele i **mechanizmy**.

K.S. Tonus

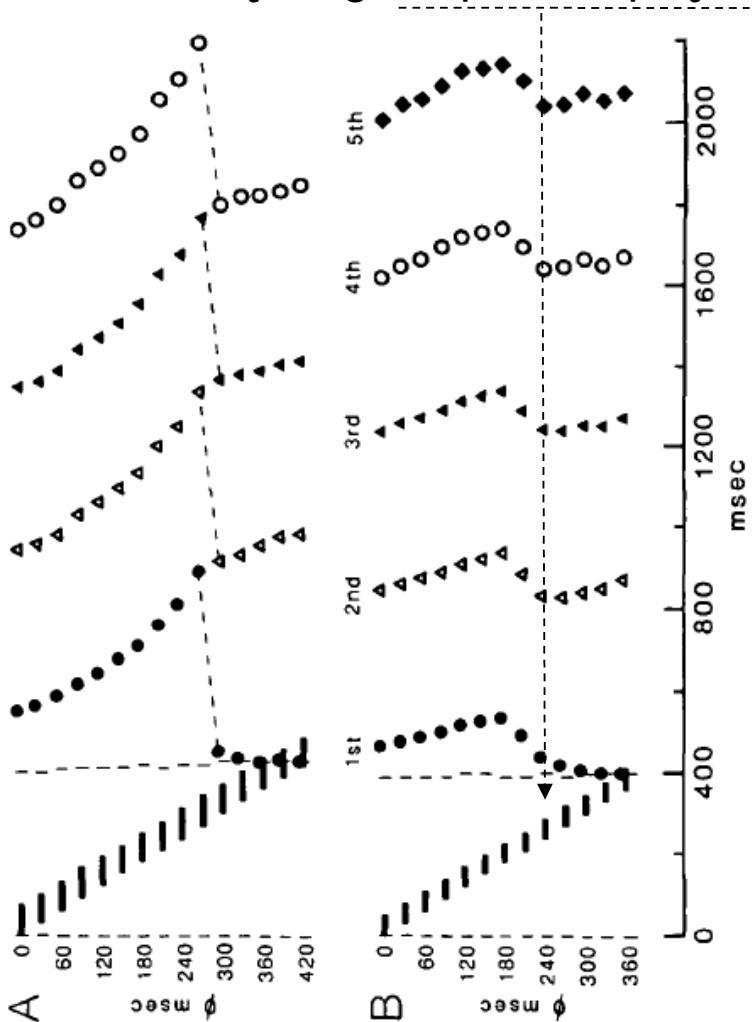
VS

Entrainment HSV



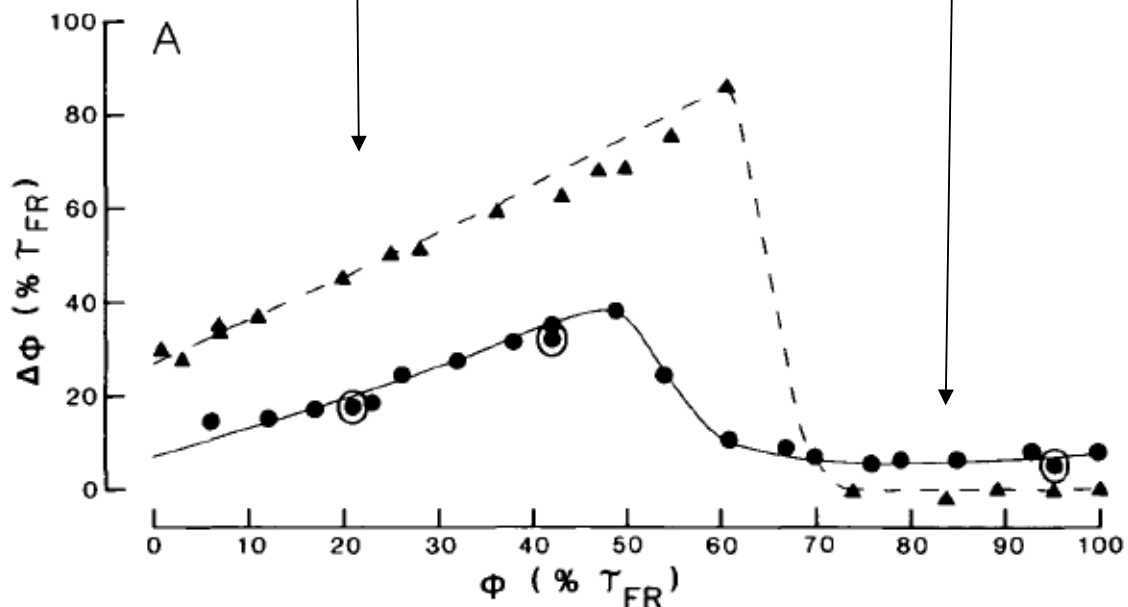
Dynamikę fazy określa tzw krzywa odpowiedzi fazowej

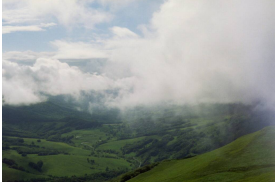
Węzeł SA królika, pobudzenie nerwu błędnego impulsem prądu



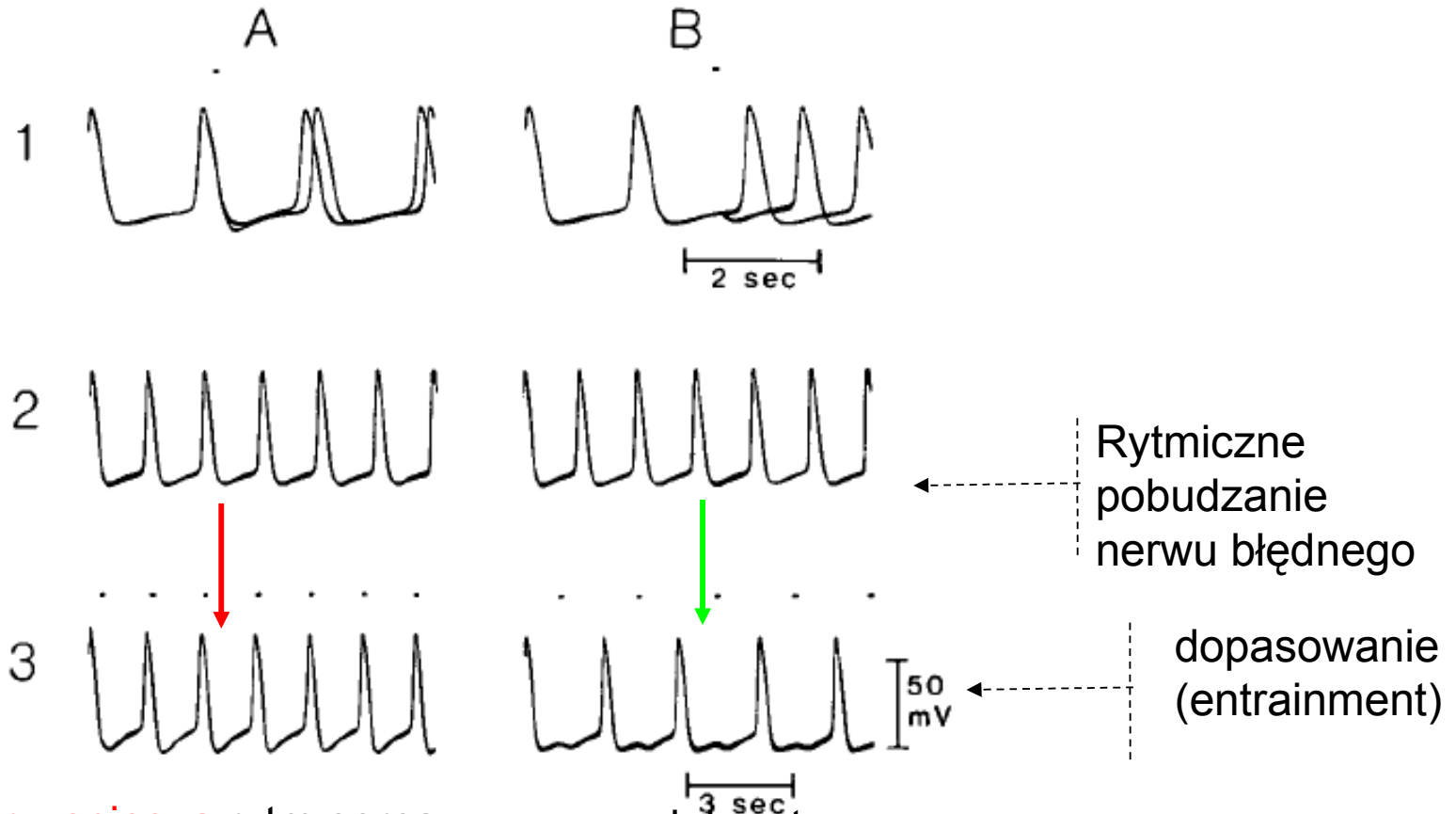
Jeśli pobudzenie z n.bł trafi w węzeł SA w tej fazie potencjału czynnościowego – **opóźni** następny potencjał czynnościowy

Silne pobudzenie w okresie refrakcji względnej może paradoksalnie **przyspieszyć** następny potencjał czynnościowy





Dynamika fazy - rytm serca dopasowuje się do rytmu pobudzeń z n. błędnego



przyspiesza rytm serca
(paradoks wagalny)
sprzężenie 1:1
(synchronizacja)
brak zmienności rytmu!

spowalnia rytm serca
Dla tych parametrów
sprzężenie także (1:1) ale
brak synchronizacji
i zmienność rytmu

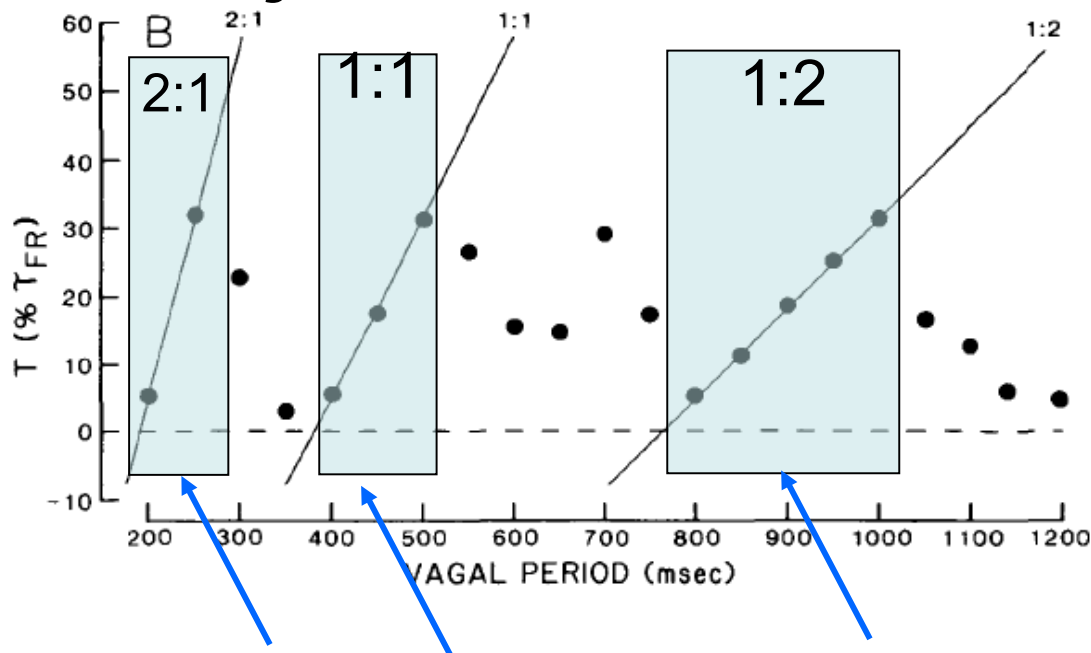


Synchronizacja oddech → serce

Dla niektórych przedziałów częstości pobudzenia nerwu błędnego (oddechu) występuje

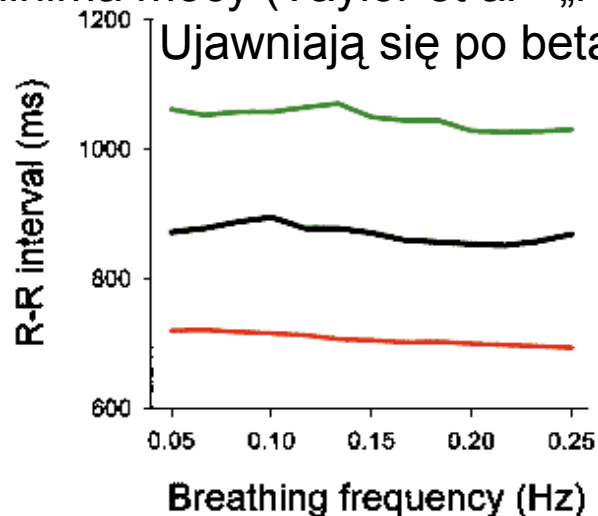
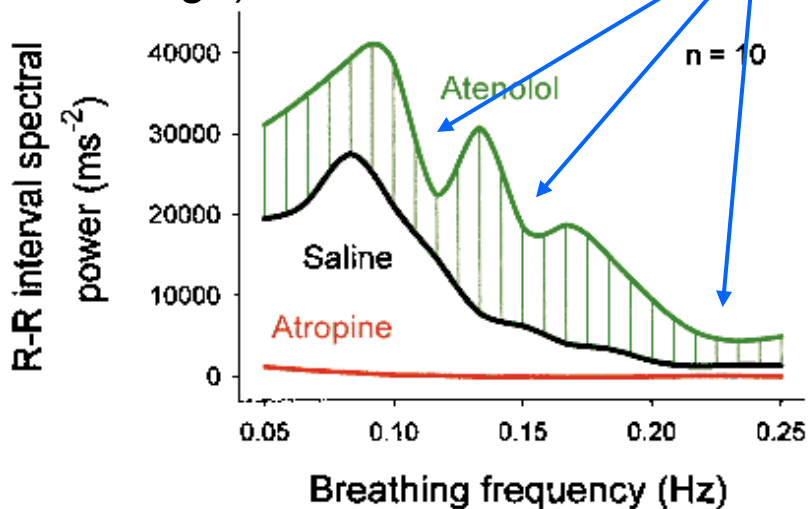
synchronizacja N:M.

(położenie tych przedziałów powinno zależeć np. od czasu refrakcji względnej i kształtu potencjału czynnościowego węzła zatokowego).



jęzory Arnolda → brak zmienności rytmu. - minima mocy (Taylor et al - „rezonanse”)

Ujawniają się po beta-blokadzie

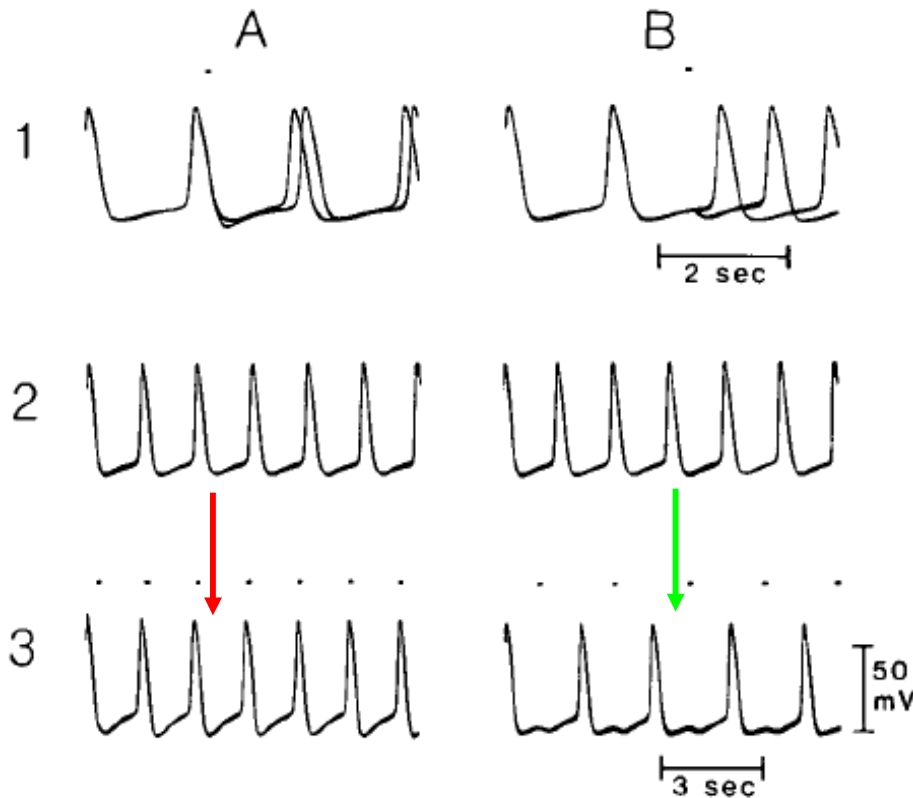




Teza: o zmienności rytmu - HRV – decyduje bardziej stosunek częstości i faza początkowa w której nadchodzi pobudzenie niż częstość tych pobudzeń (szybciej, szybciej...)



Teoria fazowa HRV



Efekt zależy od stosunku częstości
a nie od samych częstości

Może zająć przy stosunku częstości 1:1

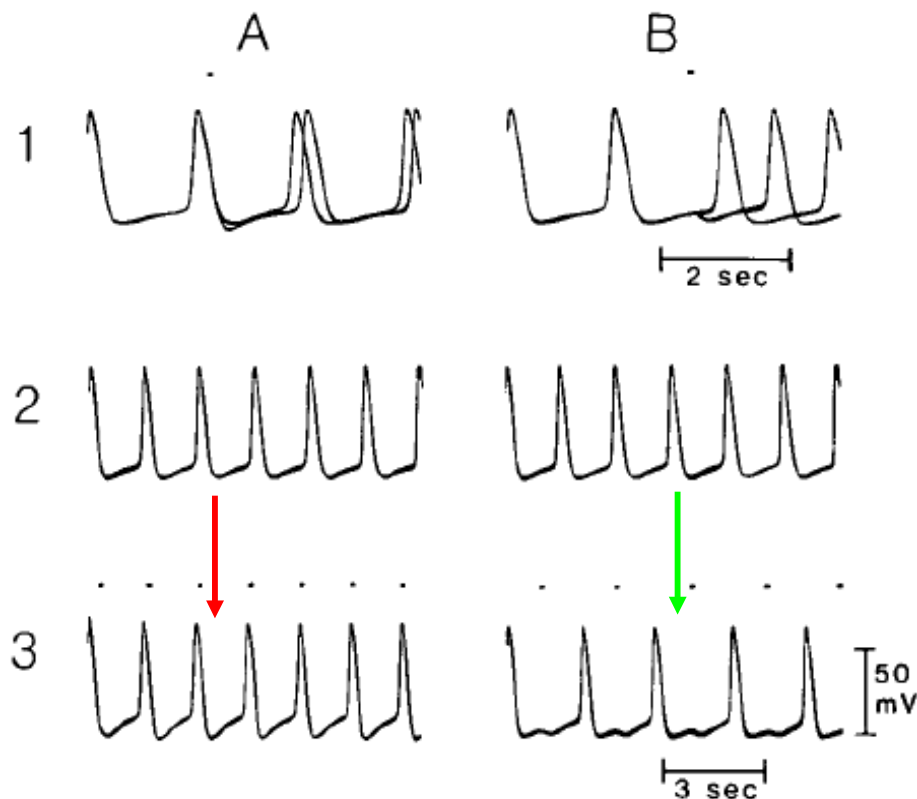
Ale także (nieprzypadkowo) 1:3

(1 bodziec na 3 pobudzenia),...

- Bodziec przychodzi w fazie ϕ
- Serce odpowiada przez $\Delta\phi = \Delta t$ (RR=okres „własny” + Δt)
- Następny bodziec trafia znów w ϕ (lub jest w kilku iteracjach do niego ściągany)
- Nie ma zmienności (SD=0)
- Synchronizacja faz
- Jęzor Arnolda



Teoria fazowa HRV



Bodziec przychodzi w ϕ_1

Serce odpowiada w Δt_1

Następny bodziec
przychodzi w ϕ_2

Serce odpowiada w Δt_2

Stąd się bierze HRV

Tylko synchronizacja
częstotliwościowa
(słabsza) = stały
stosunek częstości

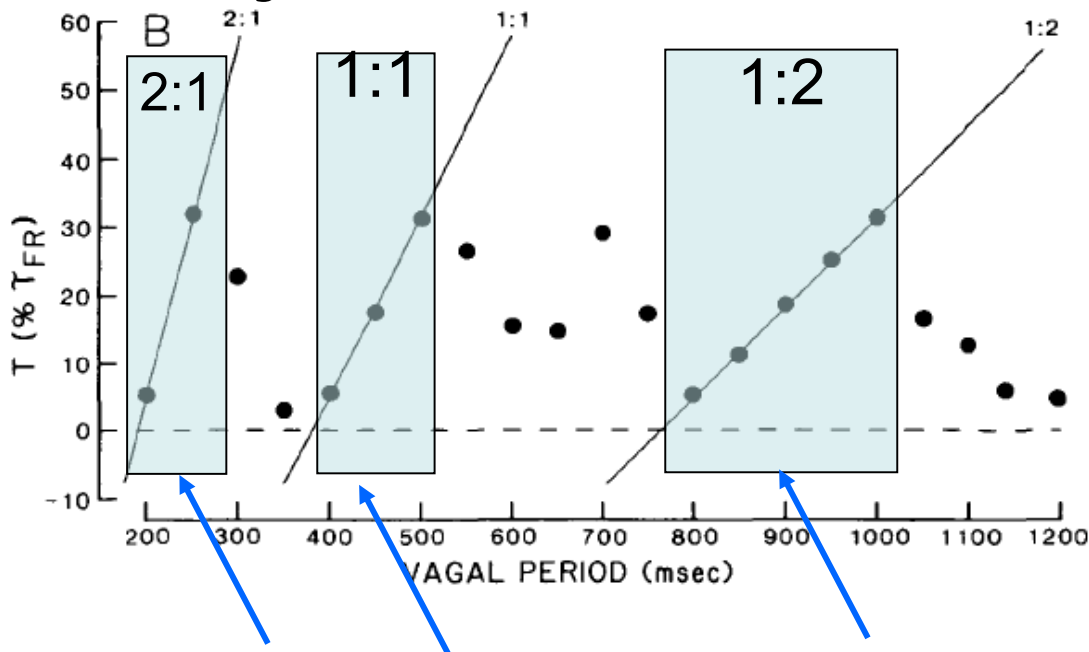


Synchronizacja oddech → serce

Dla niektórych przedziałów częstości pobudzenia nerwu błędnego (oddechu) występuje

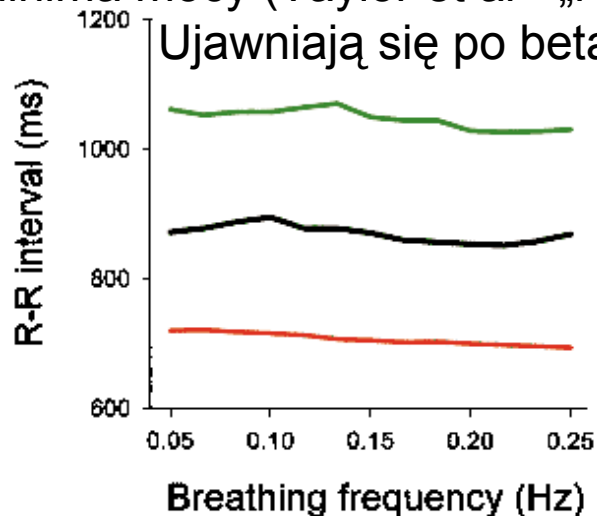
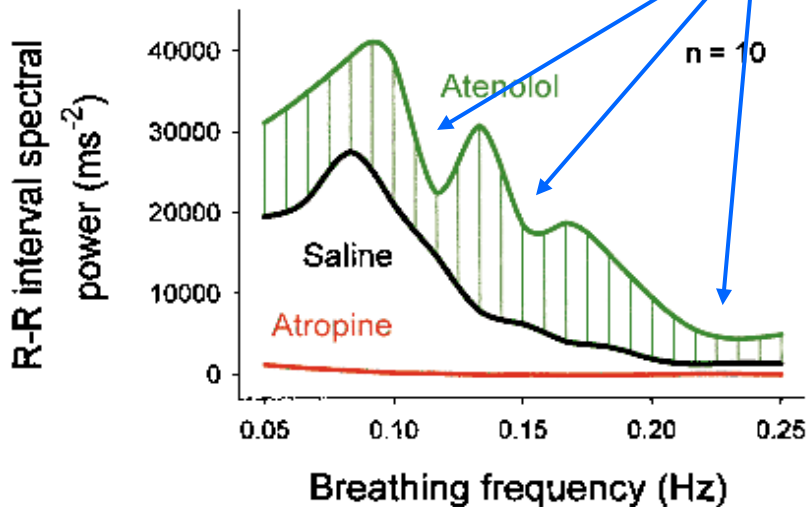
synchronizacja N:M.

(położenie tych przedziałów powinno zależeć np. od czasu refrakcji względnej i kształtu potencjału czynnościowego węzła zatokowego).



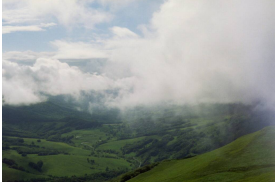
jęzory Arnoldda → brak zmienności rytmu. - minima mocy (Taylor et al - „rezonanse”)

Ujawniają się po beta-blokadzie





Pytanie (otwarte): czy położenie rezonansów zależy od krzywej odpowiedzi fazowej a więc od własności węzła czy też zależy od obecności zewnętrznych częstości „ważnych dla systemu – jak 0.1 Hz (u szczura 0.4 Hz) – np oddychanie z częstością 0.1 Hz gigantycznie zwiększa zmienność rytmu serca w tym paśmie częstości????

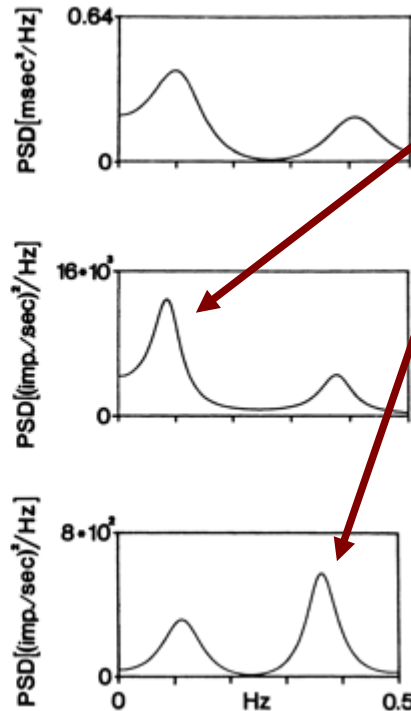
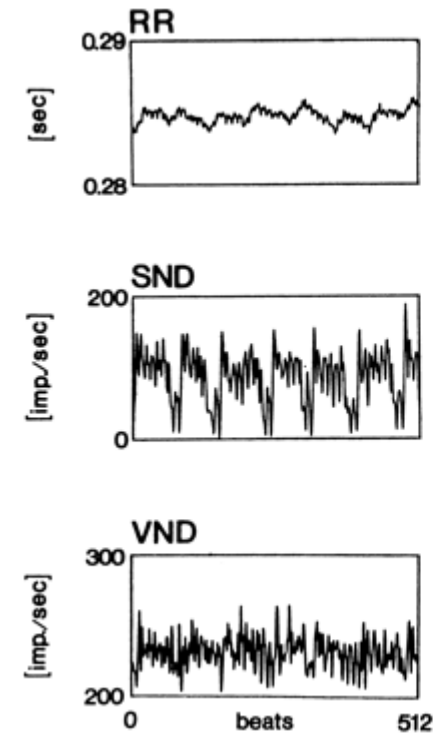


Metody badania synchronizacji serce oddech

- Zjawisko bada się tam gdzie ono występuje
- Synchronizacja częstotliwościowa - podstawowe fakty doświadczalne
 - dziedzinie czasu: miary liniowe i nieliniowe (chaotyczne (entropie), fraktalne (skalowania),
 - w dziedzinie częstości: analiza częstotliwościowa, analiza falkowa
 - BRS – współzależność od jednej zmiennej (ciśnienia krwi (por Stefanovska))
 - PRSA
 - w dziedzinie fazy: synchrogramy i różne metody ich kwantyfikacji (Rosenblum)



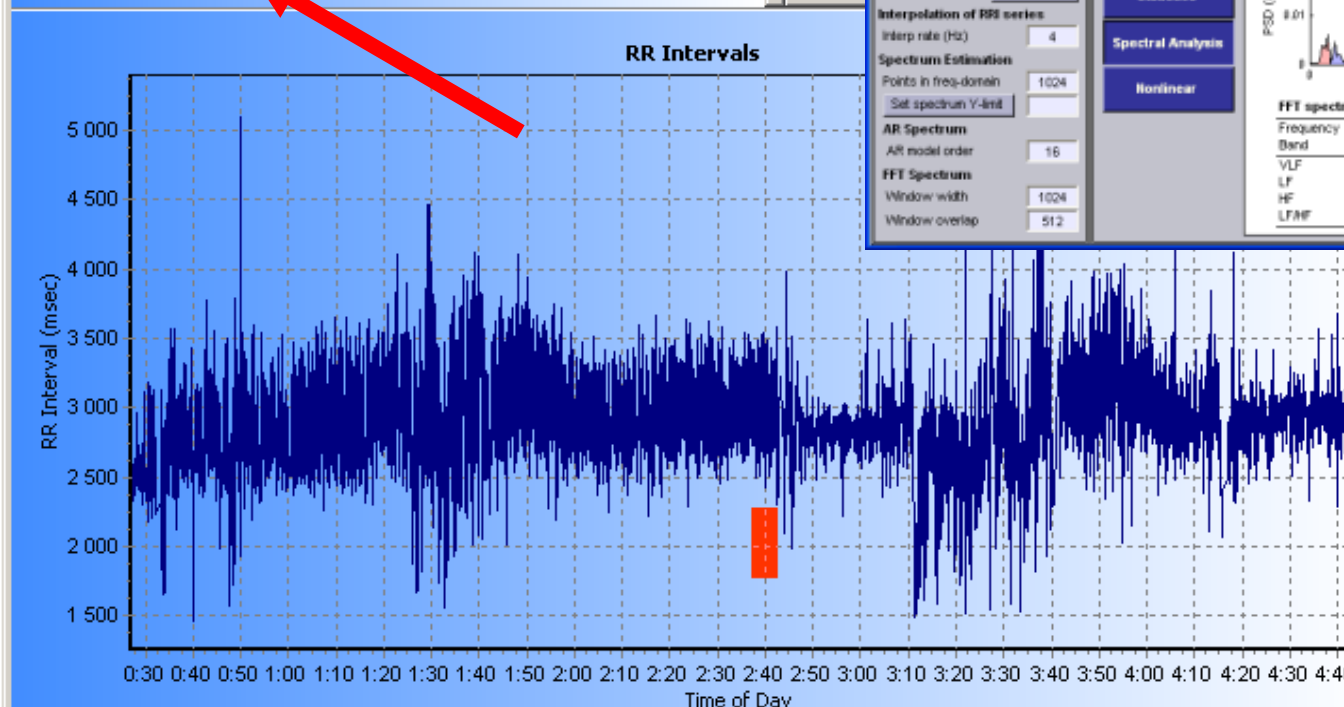
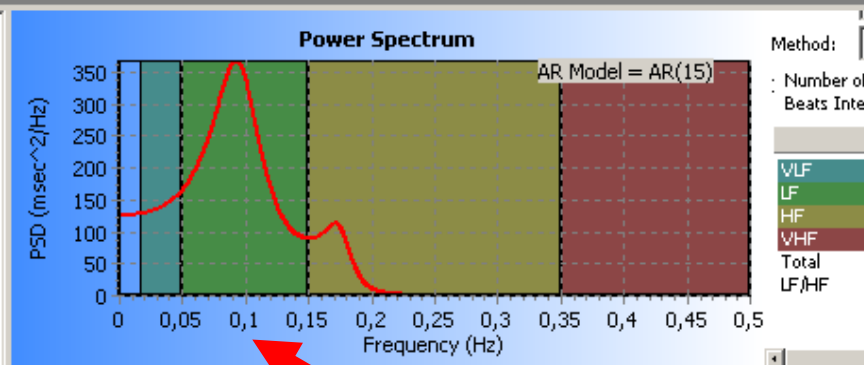
W dziedzinie częstości



- Gałąź sympatyczna ANS \uparrow HR
- Aktywność w paśmie LF (low frequency): 0.05-0.15 Hz.
- Gałąź parasympatyczna \downarrow HR – sprzężenie z oddechem – RSA – częstość oddechowa – nerw błędny
- Aktywność w paśmie HF:
- ok. 0.15 Hz-0.45 Hz
- Równowaga sympatyczno-wagalna
- Oddziaływania toniczne –
- zgodnie z teorią homeostazy Cannona - „tonus nerwu błędnego”

Malliani, Pagani, Lombardi, Cerutti
Circulation. 1991;84:482-492

Analiza widmowa rytmu serca i oddechu



HRV Analysis

File info: File name: 270p.ecg, Date: 31/05/80, Time: 10:17:31, Sample rate: 500 Hz, Data offset: 0 min 0 s, Data length: 9 min 50 s, No. of beats: 685

RR interval series detrending: Trend type: Smoothn priors, Model: Eye, Alpha: 500

Analysis options: Frequency Bands: VLF (Hz): 0 - 0.04, LF (Hz): 0.04 - 0.15, HF (Hz): 0.15 - 0.4

Interpolation of RRS series: Interp rate (Hz): 4

Spectrum Estimation: Points in freq-domain: 1024, Sat spectrum Y-axis: []

AR Spectrum: AR model order: 16

FFT Spectrum: Window width: 1024, Window overlap: 512

Results view: Select Category: Statistics, Spectral Analysis, Nonlinear

FFT spectrum estimation results:

| Frequency Band | Peak (Hz) | Power (ms ²) | Power (%) | Power (n.u.) |
|----------------|-----------|--------------------------|-----------|--------------|
| VLF | 0.0352 | 76 | 10.2 | |
| LF | 0.1094 | 268 | 35.9 | 40.0 |
| HF | 0.3164 | 401 | 53.9 | 60.0 |
| LF/HF | | | 0.7 | |

AR spectrum estimation results:

| Frequency Band | Peak (Hz) | Power (ms ²) | Power (%) | Power (n.u.) |
|----------------|-----------|--------------------------|-----------|--------------|
| VLF | 0.0000 | 1 | 0.2 | |
| LF | 0.1055 | 245 | 57.1 | 56.4 |
| HF | 0.3125 | 183 | 42.7 | 42.3 |
| LF/HF | | | 1.3 | |

Częstość LF obecna także w widmie oddechu! „modulacja modulacji”



Literatura

- T.Buchner, J.J. Żebrowski, Oscylacje w układzie krążenia. Modele fizyczne w interpretacji zjawisk fizjologicznych, Kardiologia Polska (2011)
- T.Buchner, Dynamics of two coupled rotators kicked with delay – a model for cardiorespiratory synchronization, Acta Phys Pol B 41(5) 1111-1126 (2010)
- T. Buchner, M. Petelczyc, J.J. Żebrowski, A.Prejbisz, M.Kabat, A.Januszewicz, A.J.Piotrowska W.Szelenberger "On the nature of heart rate variability in a breathing normal subject: A stochastic process analysis" Chaos 19, 1 (2009).
- J.J.Żebrowski, K.Grudziński, T.Buchner, P.Kuklik, J.Gac, G.Gielerak, P.Sanders, R.Baranowski, A Nonlinear Oscillator Model Reproducing Various Phenomena in the Dynamics of the Conduction System of the Heart Chaos 17, Focus Issue "Cardiovascular Physics", # 015121 (2007).



Współpracownicy

Wydział Fizyki Politechnika Warszawska

Pracownia Fizyki Układu Krążenia

Prof dr hab. Jan J Żebrowski

Dr Monika Petelczyc

Wojskowy Instytut Medyczny

Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych

Dr hab. Grzegorz Gielerak

Dr Paweł Krzesiński

Lek. med. Monika Grzęda



Dziękuję bardzo za uwagę