PRACE WROCŁAWSKIEGO
TOWARZYSTWA NAUKOWEGO

TRAVAUX DE LA SOCIÉTÉ DES SCIENCES
ET DES LETTRES DE WROCŁAW

SERIA B. NR 206

Andrzej
Przybyszewski

MODELOWANIE ODRUCHU BARORECEPTORÓW TĘTNICZYCH

OSSOLINEUM

WROCŁAW 1982

Nr 185. Lech Suchan, SUDAM. System Ujmowania DAnych Medycznych do elektronicznego ich przetwarzania, 1975, s. 146.
Nr 186. Jerzy Lorenz, Rozpuszczanie kamieni dróg moczowych, 1975, s. 104.
Nr 187. Maria Kurzawska, Krzepliwość krwi w chorobie Buergera leczonej szczepionką durową, 1975, s. 63.
Nr 188. Tadeusz Bross, Wpływ krążenia pozaustrojowego na czynność wątroby, 1975, s. 75.
Nr 189. Zygmunt Albert, Lwowski Wydział Lekarski w czasie okupacji hitlerowskiej w latach 1941—1944, 1975, s. 120.
Nr 190. Bronisław Olejak, Hemodynamika krążenia małego w wadach serca, 1976, s. 67.
Nr 191. Edward Szklarz, Pomiar fałdu skórno-tłuszczowego w badaniach klinicznych, 1976, s. 43.
Nr 192. Zofia Gumińska i Stefan Gumiński, Próchnicowa uprawa hydroponiczna roślin, 1977, s. 150.
Nr 193. Jacek Starzyk, Wartość limfografii dotarczycowej w diagnostyce różnych klinicznych postaci wola, 1977, s. 87.
Nr 194. Stanisław Szpilczyński, Wojciech Nowopolski, autor *Fabricatio hominis* (1551), pierwszego podręcznika anatomii w Polsce, 1977, s. 132.
Nr 195. Jan Horodnicki, Niektóre zagadnienia przemiany glukozy w leukocytach krwi obwodowej chorych na schizofrenię, 1977, s. 66.
Nr 196. Mieczysław Cena, Woda w produkcji zwierzęcej, 1977, s. 178.
Nr 197. Alfred Gola, Badania nad składem lipidów leukocytów osocza w białaczkach oraz chorobach nienowotworowych, 1978, s. 80.
Nr 198. Maria Strzycka, Zachowanie się wolnych aminokwasów płynu mózgowo-rdzeniowego i surowicy krwi chorych na schizofrenię leczonych chloropromazyną, 1978, s. 61.
Nr 199. Ryszard Ekert, Zastosowanie badania kątowej ostrości słyszenia kierunkowego (w modyfikacji planimetrycznej) w zatruciach dwusiarczkiem węgla, 1978, s. 49.
Nr 200. Lech Baran, Zastosowanie badań oftalmodynamometrycznych do oceny reakcji naczyń mózgowych w stanach patologicznych, 1978, s. 93.
Nr 201. Lesław Czarniecki, Ocena przydatności drenażu przepływowo-płuczącego w rozlanym zapaleniu otrzewnej. Badania kliniczne i doświadczalne, 1980, s. 80.
Nr 202. Roman Marciniak, Choroba Scheuermanna (*kyphosis dorsi juvenilis*), 1979, s. 61.
Nr 203. Wojciech Fuliński, Fazoczułe wskaźniki zera sygnałów częstotliwości 50 Hz o działaniu rozdzielczym, 1979, s. 43.
Nr 204. Andrzej Nowak, Udział fibrynolizy w patogenezie śródnaczyniowego odkładania fibryny, 1980, s. 73.
Nr 205. Wiesława Łazarkiewicz, Zmienność wybranych cech kraniometrycznych czaszek ludzkich od neolitu do współczesności, 1980, s. 38+nlb.
Nr 206. Andrzej Przybyszewski, Modelowanie odruchu baroreceptorów tętniczych, 1982, s. 116

MODELOWANIE ODRUCHU BARORECEPTORÓW TĘTNICZYCH

PRACE WROCŁAWSKIEGO TOWARZYSTWA NAUKOWEGO
TRAVAUX DE LA SOCIÉTÉ DES SCIENCES ET DES LETTRES DE WROCŁAW
SERIA B. NR 206

ANDRZEJ PRZYBYSZEWSKI

MODELOWANIE ODRUCHU BARORECEPTORÓW TĘTNICZYCH



WROCŁAW

WROCŁAW·WARSZAWA·KRAKÓW·GDAŃSK·ŁÓDŹ
ZAKŁAD NARODOWY IM. OSSOLIŃSKICH
WYDAWNICTWO POLSKIEJ AKADEMII NAUK
1982

Wydano z pomocą finansową
Polskiej Akademii Nauk

Recenzenci: *Hugon Kowarzyk i Andrzej Trzebski*
Redaktor: *Hugon Kowarzyk*
Redaktor Wydawnictwa: *Barbara Bober*

Okładkę projektował Stanisław Kortyka

© *Copyright by Zakład Narodowy im. Ossolińskich — Wydawnictwo. Wrocław 1982*

Printed in Poland

PL ISSN 0084-3024
ISBN 83-04-01215-4

Zakład Narodowy im. Ossolińskich — Wydawnictwo. Wrocław 1982.
Nakład: 400 egz. Objętość: ark. wyd. 7,70, ark. druk. 7,25. ark. A1-10.
Papier druk. sat. kl. IV, 70g, 70×100. Oddano do składania 2II1982.
Podpisano do druku 15 XI 1982. Druk ukończono w listopadzie 1982.
Wrocławska Drukarnia Naukowa. Zam. 1064/82 H-11. Cena zł 80. —

WSTĘP

Badania nad odruchem z baroreceptorów tętniczych mają przeszło stuletnią historię. W roku 1866 CYON i LUDWIG odkryli istnienie nerwu tzw. depresyjnego, obecnie zwanego aortalnym, przewodzącego impulsację z baroreceptorów serca i łuku aorty, którego drażnienie elektryczne powodowało odruchowe zwolnienie rytmu serca i spadek ciśnienia tętniczego krwi [44]. MAREY [77] zaobserwował, że podniesienie ciśnienia tętniczego krwi powoduje odruchowe zwolnienie rytmu serca.

Już w tym pionierskim okresie badań nad odruchową regulacją krążenia NAWROCKI [83], uczeń i współpracownik Ludwiga i Claude Bernarda, kierujący Warszawskim Zakładem Fizjologii, wykazał w 1874 r., że efekt odruchowej bradykardii wywołany podniesieniem ogólnego ciśnienia tętniczego krwi zanika po wagotomii i sympatektomii serca. Znacznie później HERING (1924) [45] odkrył skupiska baroreceptorów także w zatokach szyjnych, wysuwając koncepcję odruchowej regulacji krążenia krwi, rozwiniętą później (1929) przez HEYMANSA (p. [44]) oraz KOCHA [61].

Pierwszym medelem matematycznym dokładnie określającym zależność odruchowych zmian ciśnienia ogólnego od przyłożonego ciśnienia w zatoce szyjnej była krzywa uzyskana w 1931 r. przez KOCHA [61], tzw. Blutdruckcharakteristik. Krzywa ta została określona w układzie tzw. pętli otwartej, tzn. gdy odruchowo zmieniające się ogólne ciśnienie tętnicze nie wpływało zwrotnie na ciśnienie w izolowanej zatoce szyjnej.

Prawie równocześnie z KOCHEM (1931), ROSENBLUETH i SIMEONE [99] opublikowali prace określające zależności zmian rytmu serca od napięć w dosercowych układach współczulnych i przywspółczulnych. Zauważono już wtedy, że odruchowa regulacja zmiany częstotliwości rytmu serca jest bardzo szybka i może tłumaczyć prawie natychmiastową odpowiedź organizmu na zmianę aktywności baroreceptorów tętniczych.

Od czasu pierwszych rejestracji dosercowych eferentów nerwu błędnego przez JEWETTA [50] wiadomo, że odruchowa zmiana rytmu serca może następować rzeczywiście bardzo szybko (beat to beat), tzn. z uderzenia serca na następne uderzenie. Najkrótszy czas odruchu, od pojawienia się fali ciśnienia w łuku aorty do wyładowań w dosercowych włóknach, nerwu błędnego wynosi 80 ms.

W roku 1934 ROSENBLUETH i SIMEONE [99] opisali po raz pierwszy matematycznie charakterystyki statyczne zależności rytmu serca od częstotliwości impulsacji w dosercowych włóknach współczulnych i przywspółczulnych. Przez równoczesne drażnienie włókien nerwu błędnego i nerwów współczulnych dosercowych wykazali oni, że wypadkowy rytm serca nie jest sumą algebraiczną obu wpływów, lecz iloczynem efektów oddziaływania obu części (współczulnej i przywspółczulnej) układu autonomicznego na serce.

Późniejsze badania WARNERA i COXA [124] oraz WARNERA i RUSSELLA [125], polegające na symulacji na maszynie cyfrowej rytmu serca, przy wprowadzeniu jako danych wejściowych częstotliwości impulsacji w obu rodzajach unerwienia autonomicznego serca, wykazały istnienie zależności oddziaływań między obu układami. W celu otrzymania zależności, która by lepiej opisywała wyniki eksperymentów, do wzoru określającego rytm serca w funkcji napięć układów współczulnego i przywspółczulnego wprowadzono dodatkowy współczynnik $HR_{\min}$, tzn. najwolniejszy rytm serca (przy zachowaniu rytmu zatokowego) uzyskiwany drażnieniem nerwu błędnego. W modelu zaproponowanym przez WARNERA i RUSSELLA [125] efektywność oddziaływania na serce układu współczulnego zależała od napięcia układu przywspółczulnego tym silniej, im bardziej chwilowy rytm serca był bliższy $HR_{\min}$.

W latach 1969–1971 pojawiło się wiele prac wykonanych na izolowanych sercach, lecz bez opracowania matematycznego wyników, które wykazały istnienie antagonistycznych oddziaływań pre- i postsynaptycznych pomiędzy układami nerwów współczulnych i przywspółczulnych. MUSCHOLL [82] wykazał, że wydzielanie noradrenaliny (NA mediatora układu współczulnego) z zakończeń współczulnych eferentów dosercowych może być hamowane przez podawanie acetylochaliny (ACH) do przedsionków izolowanych serc królików lub przez drażnienie elektryczne nerwów błędnych. Udowodnił on, że na pozazwojowych dosercowych zakończeniach adrenargicznych znajduje się receptor muskarynowy, którego pobudzenie hamuje wydzielanie NA. Jest to przywspółczulno-współczulny antagonizm presynaptyczny. GRODNER i wsp. [39] wykazali ponadto, że NA oddziałuje mniej efektywnie na rytm serca, gdy równocześnie podana jest doprzedsionkowo z ACH. LEVY [71] określił ten rodzaj interakcji jako przywspółczulno-współczulny antagonizm postsynaptyczny.

Wyniki powyższe prowadzą do pytania, czy w warunkach fizjologicznych oba antagonizmy, pre- i postsynaptyczny, odgrywają jednakową rolę, czy też któryś z nich ma znaczenie ilościowo decydujące jeśli chodzi o regulację pracy serca w żywym organizmie?

Powracając do opisanych powyżej modeli matematycznych regulacji rytmu serca w zależności od napięć układów współczulnego i przywspółczulnego [99, 125] należy stwierdzić, że w dotychczasowych modelach matematycznych odpowiedzi serca nie uwzględniono zupełnie obu rodzajów anta-

gonizmów. Nasuwa się także podstawowa wątpliwość, czy dany pogląd o niezależności oddziaływań na serce obu części układu autonomicznego [99] jest słuszny, implikuje on bowiem, że oba antagonizmy odgrywają niewielką rolę w sercu *in situ* (problemy te będą przedmiotem rozdziału 2.1 niniejszej pracy). Ze względu na zastosowanie w fizjologii coraz dokładniejszej aparatury do pomiarów i analizy wyników eksperymentów (m.in. maszyn cyfrowych), w ostatnich latach szczególną uwagę zwrócono na badania charakterystyk dynamicznych serca [21–23]. Badania te polegają na dokładnym określeniu chwilowych zmian rytmu serca w czasie, w zależności od momentu i siły rozpoczęcia drażnienia elektrycznego dosercowych nerwów układu autonomicznego.

Z opisanych charakterystyk dynamicznych wynika m.in. fakt określony zależnością matematyczną, że najszybszym efektorem w układzie krążenia jest odruchowa odpowiedź rytmu serca wywołana przez zmiany napięcia przywspółczulnego eferentów dosercowych (potwierdza to wnioski z rejestracji JEWETTA [50]).

Na podstawie powyższych rozważań należało przypuszczać, że badania charakterystyk dynamicznych całej pętli odruchu z baroreceptorów trzeba rozpocząć od komponenty najszybszej, tzn. od stwierdzenia, jak zmiany pobudzenia baroreceptorów tętniczych odruchowo wpływają na rytm serca przez zmiany napięcia nerwu błędnego. Z kolei wiadomo, że rytm serca (do pewnego optimum — 150 ud/min) będzie powodował liniowy wzrost objętości minutowej, co da w efekcie szybką odpowiedź ciśnieniową. Należy tu uwzględnić, że wielkość chwilowej zmiany rytmu serca, wywołana odruchową zmianą napięcia nerwów przywspółczulnych, zależy też od tonicznego, wyjściowego napięcia dosercowych nerwów współczulnych [94]. Po szybkiej komponencie wagalnej ujawnia się wpływ odruchowej zmiany napięcia nerwów współczulnych na serce oraz na średnicę naczyń krwionośnych oporowych; najwolniej następują odruchowe zmiany średnicy naczyń objętościowych (dokładniejsze rozważania na ten temat zamieszczono w rozdziale 3).

Na podstawie przedstawionych danych należy założyć, że w każdym modelu odruchu z baroreceptorów trzeba przede wszystkim uwzględnić komponentę wagalną odruchu, która jest komponentą pierwotną (najszybszą i najczystszą), a zarazem — jeśli chodzi o rytm serca — dominującą.

Ze względu na różnorodność właściwości statycznych i dynamicznych różnych efektorów, do dokładnej analizy odruchu z baroreceptorów nie wystarcza już rozpatrzenie krzywej wejściowo-wyjściowej typu Blutdruckcharakteristik Kocha, ale należałoby znaleźć charakterystyki receptorów oraz centralnej części odruchu, co pozwoliłoby określić dynamiczne sterowanie efektorów.

W części teoretycznej niniejszej pracy rozpatrzono szereg różnych modeli receptorów [33, 86, 95], a następnie starano się wybrać taki opis

receptora, który byłby jak najbardziej uzasadniony fizjologicznie ze względu na właściwości ściany naczynia, które decydują o funkcji przenoszenia baroreceptora [66, 98]. Większość autorów [33, 104] opiera swoje modele receptora na rozwiązaniu liniowego równania różniczkowego n-tego stopnia ($n = 1, 2, 3$), mimo iż wydaje się, że istotniejsze z punktu widzenia fizjologicznego jest uwzględnienie nieliniowości charakterystyki receptora, co prowadzi do znacznego spadku wzmocnienia odruchu z baroreceptorów w pewnym zakresie ciśnień (dokładniejsze rozważania na ten temat p. rozdział 3).

Stosunkowo mało poznane, prawdopodobnie ze względu na trudności techniczne, jest zagadnienie dokładnego określenia funkcji przenoszenia części centralnej odruchu z baroreceptorów. Z niektórych prac [60, 64, 119] wynika, że odruch zamyka się nie tylko na poziomie opuszki, ale także na poziomie wyższych pięter ośrodkowego układu nerwowego (OUN), jak np. podwzgórza [47, 117]. Najprostsze modele przyjmują, że hamowanie impulsacji układu współczulnego pozazwojowego jest proporcjonalne do częstotliwości wyładowań w baroreceptorach [104], a częstotliwości impulsacji w dosercowych nerwach błędnych są proporcjonalne (po uwzględnieniu pewnego progu) do pobudzenia baroreceptorów. Jednak analiza potencjałów wywołanych w jądrze pasma samotnego (NTS) dowodzi [110], że w NTS następuje ograniczenie przenoszenia sygnałów o wyższych częstotliwościach, co może m.in. wyjaśniać fakt, dlaczego elektryczne drażnienie nerwu zatokowego sygnałami o różnej częstotliwości i wzorcu (serie bodźców) powoduje różne spadki ciśnienia na obwodzie, niekoniecznie proporcjonalne do częstotliwości drażnienia. Sytuację dodatkowo komplikuje fakt, że — jak to wynika z niektórych prac [35, 93, 127] — w cyklu oddechowym występują chwilowe wahania rytmu serca, związane głównie ze zmianą centralnego napędu oddechowego. Wiąże się to ściśle ze zmianą wzmocnienia funkcji przenoszenia do części centralnej odruchu w zależności od fazy oddechu, jak to pierwsi udowodnili KOEPCHEN i wsp. [62].

Przecięcie gałązek płucnych [35, 50] nie eliminuje periodycznych zmian napięcia eferentów dosercowych nerwów błędnych ani modulacji oddechowej. Z drugiej strony hiperwentylacja nie tylko zmniejsza wzmocnienie odruchu z baroreceptorów [121], ale jednocześnie powoduje spadek głębokości modulacji oddechowej [93]. Powyższe badania, a także praca LIPSKIEGO [74], który stwierdził periodykę oddechową w zmianach pobudliwości neuronów przedzwojowych nerwu błędnego, dowodzą centralnego pochodzenia arytmii.

Mimo licznych prac poświęconych modulacji oddechowej odruchu z baroreceptorów tętniczych [26, 35, 42, 62, 122, 127], w żadnej z nich nie określono zależności głębokości modulacji oddechowej od stopnia pobudzenia baroreceptorów. W trakcie elektrycznej stymulacji nerwu zatokowego [62, 127] drażnione są także włókna przewodzące aktywność z chemoreceptorów tętniczych, co powoduje zmianę centralnego napędu wdechowego,

zmieniając w ten sposób, w trakcie badania, modulację oddechową barodruchu.

Z analizy wyżej opisanych doświadczeń wynika, że większości autorom [35, 62, 122, 127] nie udało się uzyskać pobudzenia wyłącznie baroreceptorów tętniczych, a w żadnym z nich nie zwracano specjalnie uwagi na stopień pobudzenia baroreceptorów. Powstaje zatem pytanie, czy zmiana wielkości pobudzenia baroreceptorów tętniczych będzie miała wpływ na głębokość modulacji oddechowej?

Z prac Biscoe i Sampson [14] wynika, że wzrost ciśnienia w zatoce szyjnej powoduje hamowanie aktywności nerwu przeponowego i interneuronów oddechowych. Jeśliby założyć, że większe ciśnienie w zatoce szyjnej ma większy wpływ hamujący na motoneurony nerwu przeponowego, należy przypuszczać, że wzrost ciśnienia zmniejszy głębokość modulacji oddechowej przez zahamowanie ośrodków wdechowych (podobnie jak to ma miejsce np. przy hiperwentylacji [93]). Ale przy wzroście ciśnienia tętniczego jest obserwowane pogłębienie się modulacji oddechowej [60], co może być podstawą do przypuszczenia, że przyczyną tego jest wzrost pobudzenia baroreceptorów tętniczych. Jeśli zatem przy wzroście ciśnienia w zatokach uzyskujemy wzrost modulacji oddechowej odruchu wagalno-sercowego z baroreceptorów, tow zrost ten nie może być spowodowany wzrostem aktywności neuronów wdechowych, ponieważ są one wtedy hamowane. Wynika stąd, że głębokość modulacji oddechowej w tej sytuacji zależałaby nie tylko od centralnej aktywności wdechowej [121], ale także od aktywności innych neuronów opuszki, np. wydechowych [34]. Powstaje przy tym następne pytanie, czy wielkość odruchowej bradykardii związanej z pobudzeniem baroreceptorów zależy od tego, w której fazie wydechu zastosowano bodziec na baroreceptory? Jeśli tak, to byłby dodatkowy argument za udziałem neuronów wydechowych w modulacji oddechowej baroodruchu. Zagadnienia te są rozważane w rozdziale 2.2.

Wszystkie powyższe rozważania dotyczą sytuacji sytuacji tzw. pętli otwartej odruchu z baroreceptorów tętniczych, tzn. gdy pobudzenie baroreceptorów jest niezależne od ciśnienia ogólnego krwi, co jest sytuacją sztuczną, nie spotykaną w żywym organizmie. W warunkach naturalnych zmiana aktywności baroreceptorów odruchowo powoduje zmiany ciśnienia ogólnego, które zwrotnie przez zmiany ciśnienia tętniczego w łuku aorty lub w zatokach szyjnych oddziałują na baroreceptory; jest to sytuacja tzw. zamkniętej pętli ujemnego sprzężenia zwrotnego.

Niewielu autorów [59, 70, 87] przeprowadziło badania funkcji przenoszenia odruchu z baroreceptorów w układzie pętli zamkniętej, podczas gdy już z właściwości teoretycznych ujemnego sprzężenia zwrotnego [24] wiadomo, że w pętli zamkniętej zmieniają się pewne właściwości odruchu, np. rośnie liniowość funkcji przenoszenia układu w porównaniu z pętlą otwartą. Wzrost liniowości o współczynnik zależny od wzmocnienia pętli otwartej układu i od współczynnika sprzężenia zwrotnego powoduje

przesunięcie ciśnienia nasycenia i ciśnienia progowego funkcji przenoszenia odruchu. Różnice pomiędzy charakterystykami pętli zamkniętej i otwartej są tym większe, im większe jest wzmocnienie układu. Ma to ważne konsekwencje praktyczne. Jeżeli z jakichkolwiek powodów wzmocnienie układu zmaleje, np. w zależności od fazy oddechu (wdech), zmiany aktywności ośrodków oddechowych przy hiperwentylacji [93, 121] czy pobudzenia ośrodków emocjonalno-obronnych w podwzgórzu [47, 119], to z właściwości pętli zamkniętej wynika, że spowoduje to obniżenie ciśnienia nasycenia, co z kolei będzie przyczyną braku efektywności zmian pobudzenia baroreceptorów w zakresie wyższych ciśnień. Problem ten ma szczególne znaczenie dla funkcjonowania odruchu z baroreceptorów w warunkach nadciśnienia tętniczego w związku z tzw. przestawieniem się (resetting) odruchu z baroreceptorów [16]. Dlatego wydaje się uzasadnione przebadanie i porównanie właściwości odruchu sercowego z baroreceptorów w pętli otwartej, a następnie zamkniętej, tym bardziej że wszystkie dotychczasowe eksperymenty przeprowadzone w pętli zamkniętej dotyczyły tylko zmian ciśnienia ogólnego.

Ponieważ, jak to przedstawiono wyżej, komponenta sercowa odruchu jest najszybsza, należałoby oczekiwać, że to ona w pierwszej fazie odruchu zadecyduje o odpowiedzi ciśnieniowej. Tak więc w pierwszym okresie od momentu pobudzenia baroreceptorów zmieni się rytm serca (beat to beat), czego efektem będzie również zmiana ciśnienia. Zmienione ciśnienie wpłynie zwrotnie na pobudzenie baroreceptorów — aż po pewnym czasie powstanie stan ustalony w zamkniętej pętli sprzężenia zwrotnego baroreceptory—serce. Układ baroreceptory—naczynia, ze względu na długą stałą czasu odpowiedzi, będzie w tym czasie pracował w pętli otwartej.

Wydaje się, że rozważania te potwierdzają eksperymenty Schera i Younga [107], którzy zwiększali i zmniejszali ciśnienie tętnicze krwi używając zainplantowanego pneumatycznego rękawa na aorcie u czuwających psów. Zmiany ciśnienia tętniczego, odbiegające w zakresie ±30 mmHg od ciśnień normalnych, wywoływały głównie odpowiedź wagalną. Udowodniono to na podstawie stałych czasowych dla układów współczulnego i przywspółczulnego [94, 124, 125]. Po okluzji aorty wstępującej i spadku ciśnienia pobudzającego baroreceptory rytm serca osiąga swe maksimum po 3–4 s, a po zakończeniu okluzji i wzroście ciśnienia największa odpowiedź serca występuje po 1–2 uderzeniach (ok. 1,5 s). Różnice te wynikają z asymetrii odpowiedzi rytmu serca na spadek i wzrost impulsacji w dosercowych włóknach nerwu błędnego (rozdz. 2.1). Wygaszenie wyładowań w nerwach błędnych przez podanie pentobarbitalu powoduje zwiększenie czasu odpowiedzi rytmu serca do 10–15 s od momentu okluzji. Z badań Kirchheima [60] wynika, że przy niewielkich zmianach ciśnienia krwi w zatokach nie udowodniono odruchowej zmiany kurczliwości mięśnia sercowego, wywołanej wpływem zmian napięcia układu współczul-

nego. W tych eksperymentach objętość minutowa serca była głównie regulowana przez zmianę rytmu serca i mechanizm Starlinga.

Wyniki powyższych eksperymentów uzasadniają konieczność przeanalizowania przede wszystkim komponenty sercowej wagalnej odruchu z baroreceptorów, która w życiu codziennym człowieka, przy stosunkowo niewielkich zmianach ciśnienia krwi (np. reakcja ortostatyczna) decyduje o nerwowej regulacji ciśnienia tętniczego krwi.

Z powyższych rozważań wynika, że w fizjologii najczęściej występują sytuacje, gdy najszybsza sercowa komponenta wagalna baroodruchu decydująca o akcji serca i odpowiedzi ciśnieniowej działa w zamkniętej pętli ujemnego sprzężenia zwrotnego. Powstaje zatem pytanie, czy charakterystyki statyczne i dynamiczne odruchu sercowego z baroreceptorów uzyskane w sytuacji pętli otwartej można bez zastrzeżeń zastosować do sytuacji pętli zamkniętej? Jeśli nie, to jakie poprawki powinny być uwzględnione, aby liczne eksperymenty wykonane w sztucznych warunkach pętli otwartej móc zastosować do najczęściej spotykanych w fizjologii sytuacji pętli zamkniętej?

Przedmiotem tych zagadnień jest rozdział 2.3, w którym porównywano chwilowe zmiany rytmu serca w dwu sytuacjach: bez i z ujemnym sprzężeniem zwrotnym w pętli baroreceptory—serce. W niniejszej pracy modelowanie jest rozumiane jako określenie zależności w postaci tzw. funkcji przenoszenia pomiędzy danymi wyjściowymi a wejściowymi. Powstaje pytanie, czy można by także modelować ten układ (odruchu z baroreceptorów) traktując go jako złożony z jednostek elementarnych — komórek nerwowych lub ich zespołów o właściwościach, które nie są dokładnie poznane. Podejście takie, stosowane przy teoretycznych rozważaniach sieci neuronalnych, jak dotąd znalazło niewielkie zastosowanie w fizjologii. Ma ono jednak ważne konsekwencje teoretyczne, gdyż pozwala na potraktowanie pewnych procesów fizjologicznych od strony algebraicznej teorii maszyn. Wobec nieznajomości właściwości jednostek elementarnych, zastosowanie funkcji przenoszenia jest tutaj nieefektywne. Równocześnie algebraiczna teoria maszyn znajduje zastosowanie np. przy modelowaniu procesów zachodzących w maszynach cyfrowych. Zastosowanie jej równocześnie do fizjologii i maszyn cyfrowych zbliża te obie, zdawałoby się odległe, dziedziny i może być np. traktowane jako podstawy teoretyczne symulacji mechanizmów fizjologicznych na maszynach cyfrowych. Wtedy oba te procesy (jeden rozgrywający się w organizmie, drugi w maszynie) są rozumiane jako równoważne (w sensie tej teorii) chociaż zachodzące w innej realizacji. Powyższym zagadnieniom jest poświęcony rozdział 2.4.

CEL PRACY

Z przedstawionych powyżej danych z literatury wynika, że działanie odruchu z baroreceptorów tętniczych jest przedmiotem licznych kontrowersji. W niniejszej pracy starano się przedstawić dwa odmienne podejścia, które powinny pogłębić zrozumienie działania baroodruchu:

1. Przeprowadzono doświadczenia na kotach, których wyniki poddano szczegółowej analizie uzupełniajac w ten sposób modele dotyczące:

a) wpływu zmian napięcia współczulnego i przywspółczulnego na rytm serca;

b) fazowego wpływu ośrodków oddechowych na chwilowy rytm serca;

c) wpływu zamknięcia pętli ujemnego sprzężenia zwrotnego na właściwości odruchu przebadane w pętli otwartej.

2. Wprowadzono podejście bardziej ogólne oparte na algebrze. Model odruchu z baroreceptorów potraktowano jako złożony z receptorów, części centralnej i efektorów. Właściwości poszczególnych części, a szczególnie części centralnej odruchu, nie są jeszcze dokładnie poznane, dlatego model opiera się na właściwościach wynikających z różnego rodzaju składania (tworzenia nadmaszyn) i rozkładania (znajdowanie podmaszyn) struktur odruchu. Odwzorowanie tych struktur z różnym stopniem dokładności (symulacja, homomorfizm) pozwala na tworzenie różnych niesprzecznych modeli odpowiadających stopniowemu poznaniu rzeczywistości.

1. OGÓLNY OPIS STOSOWANYCH METOD

1.1. CZYNNOŚCI WSTĘPNE

Badania przeprowadzono na 48 kotach obu płci, o masie ciała 2,4–4,5 kg. Zwierzęta wprowadzano w stan uśpienia ogólnego przez dożylne podanie alfa-chloralozy w dawce 60–70 mg/kg masy ciała. Roztwór środka narkotycznego podawano do żyły udowej po wykonaniu wstępnej indukcji wziewnej za pomocą chlorku etylu i eteru lub tylko eteru. Po wykonaniu tracheotomii wprowadzono cewnik polietylenowy do tętnicy udowej i łączono go z elektromanometrem EK-4 przez przetwornik typu Statham 23A celem pomiaru ogólnego ciśnienia tętniczego krwi.

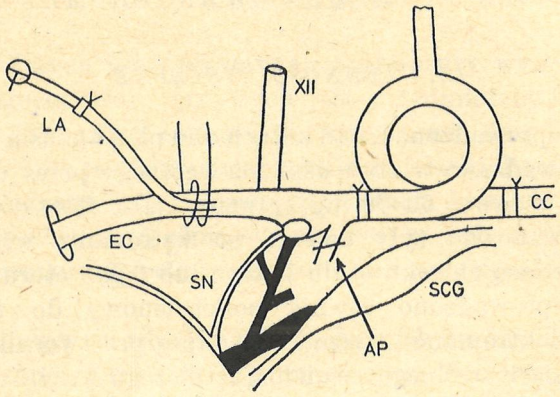
Część eksperymentów wykonano na zwierzętach oddychających spontanicznie, część w warunkach sztucznej wentylacji za pomocą pompy oddechowej (Medipan). Zwierzęta wentylowane sztucznie zwiotczano przez dożylne podanie Tricuranu lub Flaxedilu w dawce 4–5 mg/k masy ciała. Porażenie mięśni utrzymywano przez okresowe (co 30 min) podawanie środka zwiotczającego.

Stan zwierząt kontrolowano na podstawie: ciągłego określania w tchawicy końcowo-wydechowego stężenia CO_2, mierzonego za pomocą analizatora Beckman LB-2, oraz obserwacji salwowej aktywności nerwu przeponowego przez okresowy pomiar pH i pCO_2 we krwi tętniczej przy użyciu aparatu Micro-Astrup AME-1. Stężenie końcowo-wydechowe CO_2 utrzymywano w granicach 3,5–4,5%. Celem utrzymania odpowiedniej rezerwy alkalicznej i pH krwi tętniczej w zakresie 7,3–7,4 podawano dożylnie niewielkie ilości 8% $NaHCO_3$. Przez cały czas trwania eksperymentu temperaturę zwierzęcia (mierzoną w odbycie) utrzymywano na poziomie 38 $\pm$0,5°C za pomocą poduszki grzejnej.

1.2. TECHNIKI CHIRURGICZNE

1. Preparowanie nerwu zatokowego i częściowa izolacja naczyniowa zatoki szyjnej. Obszar zatoki szyjnej (zwykle po stronie prawej) odsłaniano z tzw. dojścia brzusznego. Nerw zatokowy identyfikowano w miejscu dojścia do nerwu językowo-gardłowego, a następnie posługując się mikroskopem operacyjnym wypreparowywano go z tkanki łącznej na długości

około 5 mm. W części, w której drażniono elektrycznie nerw zatokowy, przecinano go od strony zatoki celem zapobieżenia szerzenia się prądu drażniącego na sąsiednie tkanki. Umożliwiało to ponadto precyzyjny dobór siły stosowanego bodźca. Izolację naczyniową zatoki wykonywano przez podwiązanie tętnicy gardłowej i potylicznej oraz innych większych tętniczek w obszarze tętnicy szyjnej wspólnej i tętnicy szyjnej zewnętrznej. Podwiązywano i cewnikowano tętnicę językową, przez którą monitorowano następnie wielkość ciśnienia krwi w zatoce. Na poziomie tętnicy tarczowej



Rys. 1. Schemat układu eksperymentalnego z izolowaną zatoką szyjną
LA – tętnica językowa, SCG – zwój szyjny górny, AP – tętnica gardłowa wstępująca, SN – nerw zatokowy

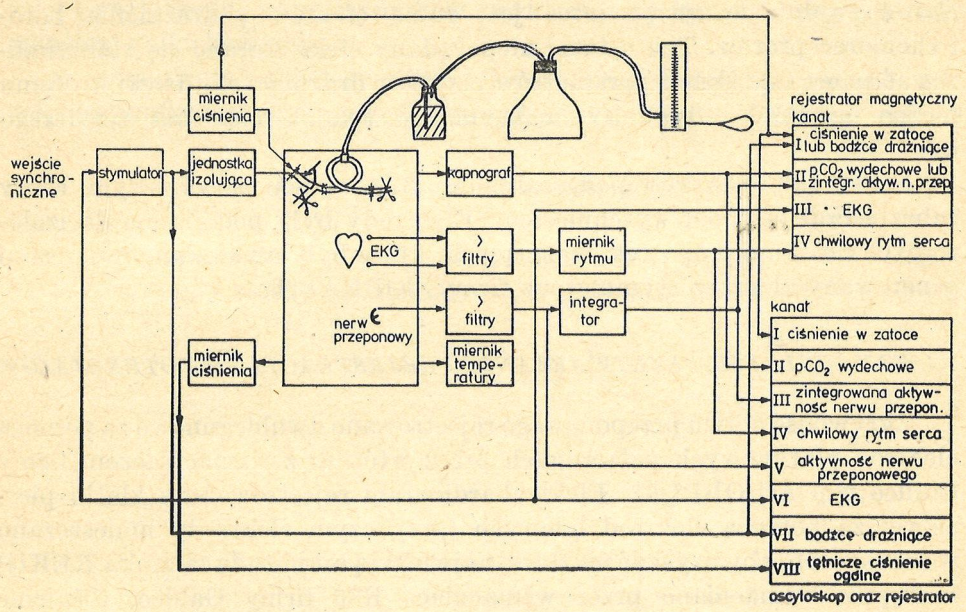
górnej wprowadzano do tętnicy szyjnej wspólnej pętlę z cewników polietylenowych długości około 10 cm i objętości około 1 ml (rys. 1). Pętla połączona była ze zbiornikiem z solą fizjologiczną i heparyną, w którym w sposób kontrolowany za pomocą manometru rtęciowego zmieniano ciśnienie utrzymywane na stałym poziomie przez zbiornik ze sprężonym powietrzem (rys. 2). Cały układ, poza manometrem i rezerwuarem powietrznym z pompką, wypełniony był roztworem soli fizjologicznej. Po zaciśnięciu tętnicy szyjnej wspólnej i tętnicy szyjnej zewnętrznej kłębek perfundowano zawartą w pętli krwią tętniczą, zabezpieczając się w ten sposób przed ewentualnością podrażnienia chemoreceptorów przez sól fizjologiczną. Ciśnienie perfundującej krwi miało amplitudę zmienianą, ustalaną za każdym razem przez ciśnienie występujące w zbiorniku powietrza. Taki układ pozwalał na precyzyjne drażnienie baroreceptorów bez ewentualnego niekontrolowanego podrażnienia chemoreceptorów kłębka szyjnego.

2. Prawy nerw błędny preparowano na szyi na długości około 5 cm, oddzielano od nerwu współczulnego i oczyszczano z tkanki łącznej, a następnie przecinano od strony centralnej.

3. W części eksperymentów preparowano nerw aortalny. Preparatykę dokonywano podobnie jak dla nerwu błędnego na odcinku szyjnym, oddzielając go od pnia wagowspółczulnego. Ze względu na fakt, że nerw aortalny

często biegnie na poziomie szyi razem z nerwem błędnym i jest trudny do anatomicznej identyfikacji, istniała często konieczność odszukiwania go po drugiej stronie szyi zwierzęcia.

4. Prawy, sercowy nerw współczulny dolny był preparowany z tzw. dojścia bruszno-bocznego po usunięciu trzeciego i czwartego żebra. Nerw był identyfikowany tuż przy zwoju gwiaździstym bez otwarcia jamy opłucnowej, następnie był wypreparowywany na długości około 2 cm i przecinany od strony zwoju.



Rys. 2. Schemat połączeń stosowanych w doświadczeniach
Opis w tekście

5. Korzonki nerwu przeponowego odsłaniano zwykle po stronie prawej w odcinku szyjnym. Korzonek nerwu przeponowego identyfikowano na poziomie C_5 i C_4, a następnie wyosabniano z osłonek łącznotkankowych na odcinku około 2 cm i przecinano dystalnie.

1.3. DRAŻNIENIE ELEKTRYCZNE

Drażnienie elektryczne nerwów przeprowadzono za pomocą dwubiegunowych elektrod platynowych własnej konstrukcji. Stosowano prostokątne bodźce supramaksymalne: przy drażnieniu dosercowych eferentów współczulnych 2–10 V, 1 ms, 1–10 Hz, oraz przy drażnieniu włókien nerwu błędnego 1–5 V, 1 ms, 1–10Hz. Siła bodźców była supramaksymalna, tzn. przekraczała napięcie, przy którym występowała odpowiedź maksymalna, po to, aby przy badaniu charakterystyk statycznych uzyskać dokładnie powtarzalne odpowiedzi efektora mimo ewentualnego pogorszenia się kontaktu między elektrodą a nerwem. Przy drażnieniu nerwu błędnego

stosowano także bodźce o niższej amplitudzie — 0,3–0,7 V, 1 ms, 1–10 Hz.

Przy stymulacji elektrycznej eferentów nerwu zatokowego czy aortalnego amplitudę bodźców dobierano tak, aby uzyskać powtarzalną odruchową bradykardię, podczas której nie występował tzw. efekt wymykania się nerwu błędnego (*vagus escape*) (1–10 V, 1 ms, 100 ms szerokości serii, częstotliwość 30–200 Hz). Elektryczna stymulacja nerwu zatokowego czy aortalnego powoduje pobudzenie włókien przewodzących impulsacje nie tylko z baro-, ale także chemoreceptorów tętniczych [31], tak że odruchowe zwolnienie rytmu serca jest sumą efektów podrażnienia baro- i chemoreceptorów. Ten ostatni niepożądany efekt starano się zminimalizować przez taki dobór parametrów bodźców drażniących, dzięki któremu można uzyskać odruchowy maksymalny spadek ciśnienia tętniczego krwi [56].

Nerwy zalewane były podgrzanym do 37°C olejem parafinowym, który zabezpieczał je przed wyschnięciem. Elektrody były podłączane do izolowanych od ziemi jednostek drażniących, które były wyzwalane impulsami generowanymi przez stymulatory firmy COBRABiT.

1.4. WZMACNIANIE, PRZETWARZANIE I REJESTRACJA BIOPOTENCJAŁÓW

Aktywność nerwu przeponowego rejestrowano dwubiegunowo za pomocą elektrod platynowych połączonych przez wtórnik z wzmacniaczem firmy Galileo typ AC OBP1-02. Elektrokardiogram rejestrowano z klatki piersiowej za pomocą elektrod igłowych (przy czym elektrody umieszczano w taki sposób, aby uzyskać możliwie największą amplitudę załamka REKG) następnie wzmacniano przez wzmacniacz R36 firmy Galileo. Ciśnienie tętnicze krwi oraz ciśnienie w zatoce mierzono za pomocą przetworników Statham i wzmacniaczy firmy Galileo lub EK-4. Wszystkie powyższe sygnały oraz bodźce drażniące i sygnał proporcjonalny do chwilowego stężenia CO_2 w powietrzu wydechowym zapisywano za pomocą 8-kanałowego rejestratora firmy Galileo lub firmy Medicor, jednocześnie monitorując poszczególne parametry na oscyloskopach. Aktywność nerwu przeponowego integrowano za pomocą integratora firmy COBRABiT i rejestrowano. Sygnał EKG przesyłano do miernika rytmu serca RM-5 firmy COBRABiT, na którym odczytywano chwilowy rytm serca, z którego otrzymywano również sygnał analogowy o amplitudzie proporcjonalnej do chwilowej częstotliwości uderzeń serca.

W części eksperymentów otrzymane sygnały rejestrowano na 4-kanałowym rejestratorze magnetycznym typ RM-1040 celem dalszej analizy na maszynie cyfrowej. Sygnał analogowy EKG przesyłano na konwerter analogowo-cyfrowy z jednostką sterującą typu UMB-2 (Uniwersalny Moduł Biologiczny wykonany przez Politechnikę Warszawską), gdzie wstępnie analizowano, a następnie dane cyfrowe poddawano dalszej obróbce na maszynach cyfrowych typu Odra.

Analiza statystyczna została oparta na teście t-Studenta [115], który był stosowany m.in. w:

1) wyznaczaniu istotności różnicy średnich dwu prób;

2) znalezieniu współczynników liniowej funkcji regresji metodą najmniejszych kwadratów, współczynnika korelacji oraz badania hipotezy dotyczącej zgodności nachylenia prostych regresji dla dwu prób;

3) znalezieniu współczynników wykładniczej funkcji regresji oraz współczynnika korelacji;

4) znalezieniu współczynników hiperbolicznej funkcji regresji oraz współczynnika korelacji przez sprowadzenie do liniowej funkcji regresji

$$y = \frac{x}{k_1 + k_2 x}$$ poszukiwana hiperbola,

gdy $y \neq 0$, $x \neq 0$ to $1/y = k_1/x + k_2$, niech $1/y = y'$, $1/x = x'$ to mamy $y' = k_1 \cdot x' + k_2$ i stosujemy metody regresji liniowej.

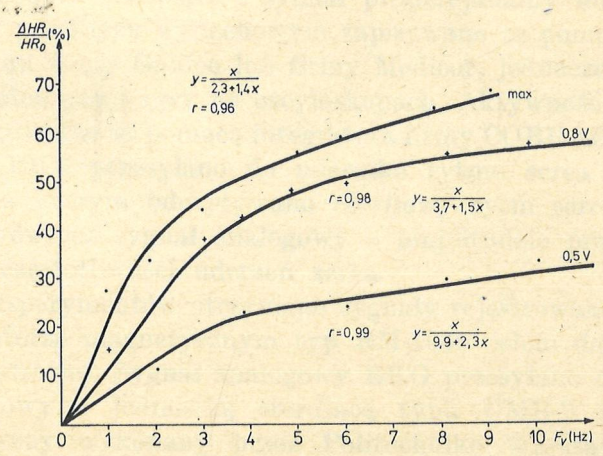
2. WYNIKI

2.1. BADANIE ZMIAN RYTMU SERCA POD WPŁYWEM DRAŻNIENIA ELEKTRYCZNEGO EFERENTÓW DOSERCOWYCH UKŁADÓW WSPÓŁCZULNEGO I PRZYWSPÓŁCZULNEGO

W tej części pracy wykonano eksperymenty na kotach oddychających spontanicznie lub wentylowanych sztucznie z przeciętnymi obustronnie nerwami błędnymi. Drażniono elektrycznie przecięty od strony centralnej prawy nerw błędny na szyi oraz prawy sercowy nerw współczulny dolny przecięty od strony zwoju gwiaździstego. Rejestrowano chwilowe zmiany rytmu serca.

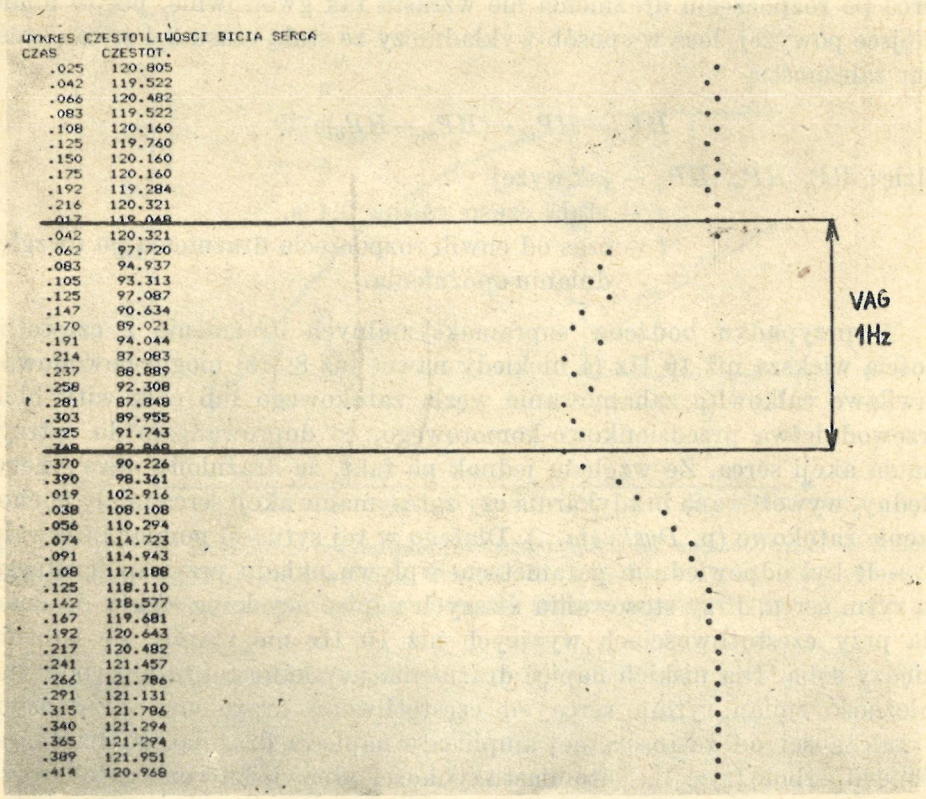
2.1.1. ZMIANY RYTMU SERCA POD WPŁYWEM DRAŻNIENIA NERWU BŁĘDNEGO

Przed eksperymentem podano dożylnie Propranolol (Polfa) w dawce 1 mg/kg masy ciała celem blokady receptorów adrenergicznych typu β. Uzyskano hiperboliczną zależność zmian rytmu serca od częstotliwości drażnienia, które zmieniano w zakresie 1–10 Hz (rys. 3). Supramaksymalne drażnienie dosercowych gałązek nerwu błędnego powodowało bardzo



Rys. 3. Wykres zależności zwolnienia rytmu serca od częstotliwości drażnienia dosercowych włókien eferentnych nerwu błędnego z różną amplitudą

szybką odpowiedź serca — spadek częstotliwości jego rytmu w ciągu jednego uderzenia (rys. 4). Dokładna analiza chwilowych zmian okresów czasu pomiędzy uderzeniami serca ($HP = 1/HR$ okres serca równy jest odwrotności jego rytmu; przy czym, gdy podajemy go w ms, to HP(ms) = $= 6 \cdot 10^4/HR$(ud/min)) wykazała wykładniczą zależność pomiędzy HP a upływem czasu od momentu zaprzestania drażnienia nerwu błędnego (rys. 4).



Rys. 4. Wydruk z maszyny cyfrowej przedstawiający zwolnienie rytmu serca pod wpływem drażnienia nerwu błędnego w okresie zaznaczonym strzałkami

Pierwsza kolumna od lewej przedstawia czas w (min), druga kolumna — chwilowy rytm serca (w ud/min). Wydruk ten należy rozumieć jako przebieg chwilowego rytmu serca w czasie, przesunięcie kropek w kierunku poziomym oznacza zmianę rytmu serca, natomiast w kierunku pionowym odległość między punktami jest stała i zgodna z rytmem drukarki

Zależność tę możemy określić następująco:

$$HP = HP_o + (HP_m - HP_o) \cdot e^{-t/\tau},$$

gdzie: HP — chwilowy okres serca,
HP_o — okres serca odnerwionego,
HP_m — najdłuższy okres serca przy drażnieniu nerwu błędnego sygnałem o ustalonej częstotliwości,

t — czas od momentu zaprzestania drażnienia,
τ — stała czasu odpowiedzi wynosząca 3 s.

Trzeba wziąć pod uwagę fakt, że w większości sytuacji w warunkach fizjologicznych nie zachodzi równoczesne pobudzenie wszystkich włókien dosercowych nerwu błędnego, jak to ma miejsce przy elektrycznym drażnieniu supramaksymalnym. Dlatego do drażnienia nerwu błędnego (rys. 3) zastosowano niższe napięcia (0,3–0,7 V), co spowodowało, że okres serca po rozpoczęciu drażnienia nie wzrasta tak gwałtownie, jak to miało miejsce powyżej, lecz w sposób wykładniczy ze stałą czasu 2,4 s, co określono zależnością

$$HP = HP_m - (HP_m - HP_o)e^{-t/\tau},$$

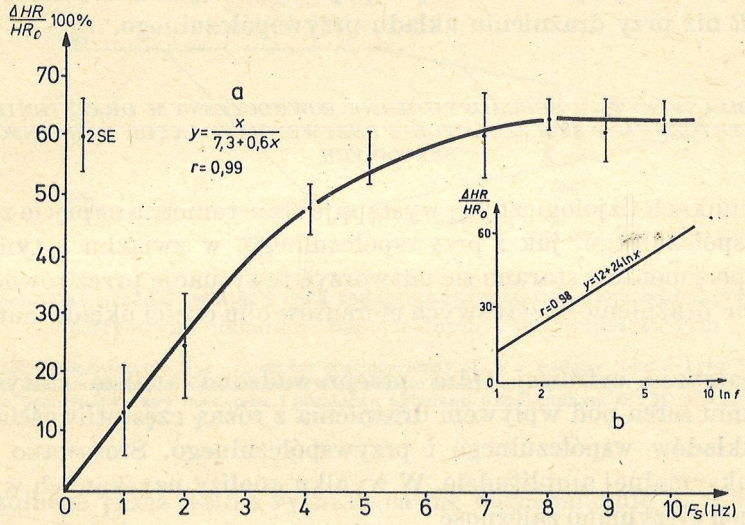
gdzie: HP, HP_o, HP_m — jak wyżej,
τ — stała czasu równa 2,4 s,
t — czas od chwili rozpoczęcia drażnienia po uwzględnianiu opóźnienia.

W przypadku bodźców supramaksymalnych drażnienie z częstotliwością większą niż 10 Hz (a niekiedy nawet już 8 Hz) mogło powodować chwilowe całkowite zahamowanie węzła zatokowego lub całkowity blok przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, co doprowadzało do zatrzymania akcji serca. Ze względu jednak na fakt, że drażniono prawy nerw błędny, wywoływana bradykardia czy zatrzymanie akcji serca miały pochodzenie zatokowe (p. *Dyskusja...*). Dlatego w tej sytuacji pomiar interwału R — R był odpowiednim parametrem wpływu układu przywspółczulnego na rytm serca. Przy stosowaniu niższych napięć uzyskane efekty drażnienia przy częstotliwościach wyższych niż 10 Hz nie różniły się istotnie między sobą. Dla niskich napięć drażnienia uzyskano także hiperboliczną zależność zmian rytmu serca od częstotliwości drażnienia, przy czym w zależności od zastosowanej amplitudy napięcia drażniącego uzyskano różne hiperbole (rys. 3). Natomiast szybkości odpowiedzi węzła zatokowego na drażnienie nerwu błędnego w badanym zakresie amplitud bodźca wyższych od progowych, a niższych od maksymalnych, nie zależały od wielkości napięcia drażniącego ani od jego częstotliwości.

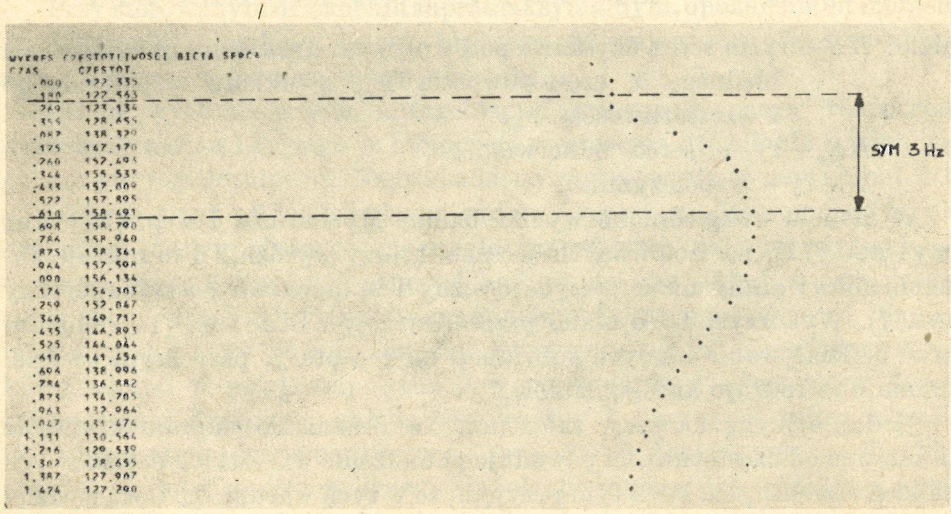
2.1.2. ZMIANY RYTMU SERCA POD WPŁYWEM DRAŻNIENIA DOSERCOWYCH NERWÓW WSPÓŁCZULNYCH

Charakterystykę statyczną zależności rytmu serca od częstotliwości elektrycznego drażnienia (dla f = 1–10 Hz) prawego nerwu współczulnego można aproksymować hiperbolą (rys. 5). Analiza charakterystyki dynamicznej wykazuje, że od momentu włączenia drażnienia po opóźnieniu około 2–5 s rytm serca przez około 20 s rośnie w sposób liniowy ($r \geqslant 0{,}95$). Kąt nachylenia prostej określającej szybkość zmiany rytmu serca jest

zależny od częstotliwości drażnienia i rośnie wraz z nią w zakresie 2–10 Hz. Rytm serca osiąga maksimum po upływie około 30 s od chwili rozpoczęcia drażnienia (rys. 6). Przerwanie drażnienia, po stosunkowo długim opóźnieniu 8–15 s, powoduje liniowy spadek rytmu serca z szybkością 0,3–1,5 ud/s. Po około 40 s szybkość spadku rytmu serca wyraźnie maleje. Analiza zmian okresu serca (*HP*) przy zmianach napięcia współczulnego wywołanych drażnieniem elektrycznym tego nerwu wykazała, że po włączeniu



Rys. 5. Wykres zależności przyspieszenia rytmu serca od częstotliwości drażnienia dosercowych współczulnych włókien eferentnych. Uzyskane wyniki eksperymentów aproksymowano: a) hiperbolą, b) funkcją logarytmiczną



Rys. 6. Wydruk z maszyny cyfrowej przedstawiający przyspieszenie rytmu serca pod wpływem drażnienia dosercowych nerwów współczulnych w okresie zaznaczonym strzałkami

Oznaczenia jak na rys. 4

drażnienia (po opóźnieniu jw.) *HP* maleje w sposób wykładniczy ze stałą czasu $\tau = 6–13$ s ($r \geqslant 0{,}97$), a po wyłączeniu drażnienia rośnie także wykładniczo ze stałą czasu $\tau = 30–60$ s.

Z powyższych danych wynika, że ustabilizowanie się rytmu serca po włączeniu drażnienia układu współczulnego następuje po upływie 20–40 s plus 2–8 s latencji. Stabilizacja rytmu serca po wyłączeniu drażnienia jest dłuższa i wynosi 90–180 s plus 8–15 s latencji. Jak można zauważyć, w powyższych eksperymentach występuje dużo większa zmienność odpowiedzi *HR* niż przy drażnieniu układu przywspółczulnego.

2.1.3. ZMIANY RYTMU SERCA WYWOŁANE RÓWNOCZESNYM DRAŻNIENIEM ELEKTRYCZNYM WSPÓŁCZULNYCH I PRZYWSPÓŁCZULNYCH EFERENTÓW SERCOWYCH

W warunkach fizjologicznych występuje stałe toniczne napięcie zarówno układu współczulnego, jak i przywspółczulnego, w związku z tym w tej części eksperymentów starano się odtworzyć tę sytuację przez równoczesne elektryczne drażnienie dosercowych eferentów obu części układu autonomicznego.

Na maszynie cyfrowej Odra przeprowadzono analizę statystyczną zmian rytmu serca pod wpływem drażnienia z różną częstotliwością dosercowych układów współczulnego i przywspółczulnego. Stosowano bodźce o supramaksymalnej amplitudzie. W wyniku analizy uzyskanych wyników doświadczeń otrzymano zależność

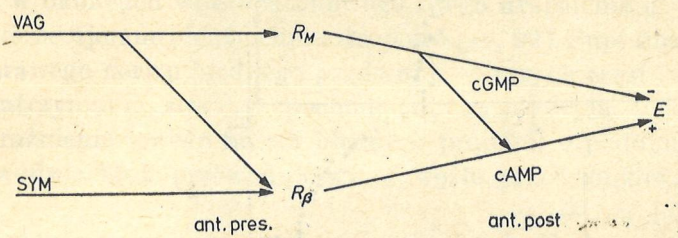
$$\frac{HR}{HR_o} = \left[1 - \frac{F_v}{HR_o(k_1 + k_2 F_v)}\right] \cdot \left[1 + \frac{F_s}{HR_o(k_3(1 - k_5 F_v) + k_4 F_s)}\right],$$

gdzie: HR — rytm serca uzyskany pod wpływem drażnienia układu nerwu błędnego z częstotliwością F_v, a układu współczulnego z częstotliwością F_s,
HR_o — rytm serca odnerwionego,
$k_1 \ldots k_5$ — współczynniki.

W modelu uwzględniono wyniki badań Muscholla i wsp. [82] oraz Levy'ego [71], na izolowanych sercach, którzy wyróżnili dwa rodzaje antagonizmów: antagonizm presynaptyczny i antagonizm postsynaptyczny (rys. 7). Wykorzystano opisane przez Ariensa i Simonisa [11] molekularne oddziaływanie różnych substancji na receptory, przy czym uwzględniono oba rodzaje antagonizmów.

Model otrzymano przy założeniu, że drażnienie supramaksymalne niezależnie od częstotliwości powoduje pobudzenie wszystkich dosercowych włókien eferentnych. Poza tym przyjęto, że w tych warunkach ilość wydzielonego mediatora z zakończeń nerwowych, noradrenaliny z zakończeń współczulnych oraz acetylocholiny z zakończeń nerwu błędnego, zależy tylko od częstotliwości drażnienia odpowiednich włókien nerwowych.

Współczynniki $k_1 \ldots k_4$ wynikają z charakterystyk statycznych określonych oddzielnie dla dosercowych układów przywspółczulnego (p. 2.1.1) i współczulnego (p. 2.1.2). Natomiast współczynnik k_5 jest dość istotny, gdyż określa udział antagonizmu presynaptycznego w dominującym oddziaływaniu nerwu błędnego na serce. Został on określony na podstawie różnicy właściwości dynamicznych współczulnego i przywspółczulnego układu dosercowego. Wykorzystano fakt, że po wyłączeniu drażnienia układu



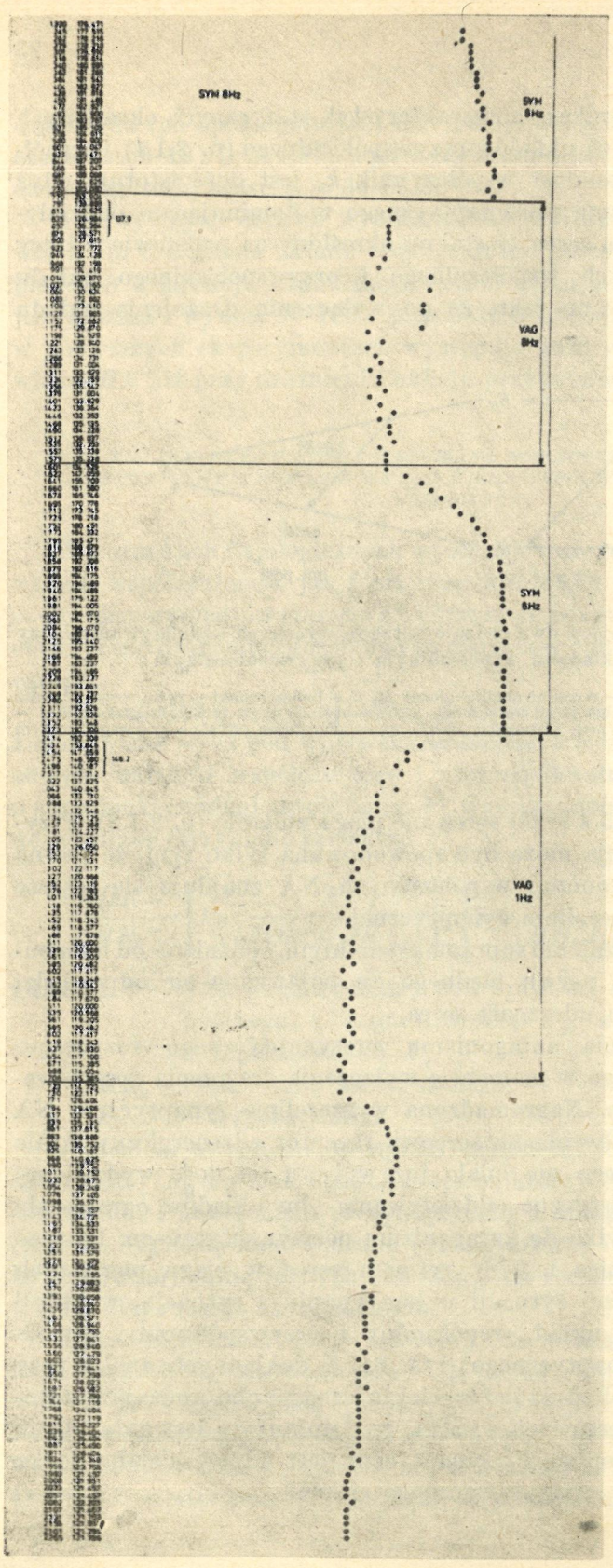
Rys. 7. Schemat przedstawiający dwa rodzaje antagonistycznych oddziaływań między dosercowymi układami współczulnym i przywspółczulnym

R – receptor adrenergiczny, R_M – receptor cholinergiczny M, *E* – badany efekt – rytm serca. Strzałki ze znakiem – oznaczają: pierwsza od lewej antagonizm presynaptyczny (ant. pres.), druga od lewej – antagonizm postsynaptyczny (ant. post.) pomiędzy układami współczulnym (SYM) a przywspółczulnym (VAG)

współczulnego przez 8–15 s rytm serca nie ulaga zmianie (p. 2.1.2). Przyjęto, że tak długa latencja może być spowodowana tylko tym, że pewna ilość wydzielonej z zakończeń współczulnych NA znajduje się jeszcze przez pewien czas w szczelinie synaptycznej.

Przy stosowanym drażnieniu supramaksymalnym, opóźnienie od momentu włączenia drażnienia nerwu błędnego do pojawienia się odpowiedzi serca jest rzędu jednego uderzenia serca.

Celem wyeliminowania antagonizmu presynaptycznego rozpoczęto drażnienie nerwu błędnego w momencie wyłączenia drażnienia dosercowego nerwu współczulnego. Nagromadzona w szczelinie synaptycznej NA w dalszym ciągu oddziaływała na sercowy receptor adrenergiczny β, ale drażnienie nerwu błędnego nie miało już wpływu na ilość wydzielonej noradrenaliny. Antagonistyczne oddziaływanie obu układów ograniczało się w tych warunkach tylko do antagonizmu postsynaptycznego. Dlatego można przyjąć, że różnica między rytmem serca w ciągu pierwszych kilku sekund w powyższej sytuacji w porównaniu z sytuacją, w której równocześnie drażniono układ, współczulny i przywspółczulny, określa siłę antagonizmu presynaptycznego (rys. 8). Z dokładnych analiz przy różnych częstotliwościach drażnienia elektrycznego obu rodzajów autonomicznych włókien dosercowych wynika, że dominujący jest antagonizm postsynaptyczny. Antagonizm presynaptyczny jest odpowiedzialny tylko za około 10–20% całego antagonistycznego efektu.



Rys. 8. Wydruk z maszyny cyfrowej przedstawiający efekt drażnienia nerwów dosercowych współczulnych i przywspółczulnych na zmiany rytmu serca

Oznaczenia jak na rys. 4 i 6. W górnej części rysunku pokazano efekt równoczesnego drażnienia nerwów współczulnych i przywspółczulnych — w tej sytuacji rytm serca jest zdeterminowany przez antagonizmy pre- i postsynaptyczny. Rozpoczęcie drażnienia nerwu błędnego w momencie zaprzestania drażnienia nerwów współczulnych (dolna część rysunku) powoduje, że działa tylko antagonizm postsynaptyczny, przez co w pierwszych chwilach po rozpoczęciu drażnienia rytm serca jest wyższy niż w poprzedniej sytuacji. Na rysunku zaznaczono średni rytm serca z pierwszych pięciu uderzeń po rozpoczęciu drażnienia w obu wyżej opisanych sytuacjach

DYSKUSJA WYNIKÓW

Prawy nerw błędny drażniono elektrycznie ze względu na różnice anatomiczne w gęstości zakończeń prawego i lewego nerwu błędnego w różnych częściach serca. Lewy dosercowy nerw przywspółczulny wysyła swoje zakończenia głównie do strefy przedsionkowo-węzłowej węzła przedsionkowo-komorowego, czyli przy jego drażnieniu będą dominowały ujemne efekty dromotropowe. Natomiast prawy nerw błędny ma najgęstsze zakończenia w okolicach węzła zatokowego i jego drażnienie daje w przeważającej mierze ujemne efekty chronotropowe [46, 99]. Supramaksymalne drażnienie prawego nerwu błędnego prądami o wyższych częstotliwościach powoduje zatrzymanie serca o pochodzeniu zatokowym (*sinus arest*), natomiast drażnienie lewego nerwu błędnego prądami o podobnych parametrach powoduje blok przewodnictwa w węźle przedsionkowo-komorowym [46].

Podobne różnice w gęstości unerwienia występują dla lewego i prawego dosercowego nerwu współczulnego [97].

Różnice w charakterystykach dynamicznych dla prawego i lewego sercowego nerwu współczulnego nie były badane, natomiast nie stwierdzono istotnych różnic w dynamicznych odpowiedziach serca na drażnienie lewego i prawego nerwu błędnego [22]. Otrzymane charakterystyki statyczne określające zależność zmiany rytmu serca od częstotliwości drażnienia nerwu błędnego czy sercowego współczulnego są zgodne z charakterystykami uzyskanymi przez ROSENBLUETHA i SIMEONE'A [99], WARNERA i COXA [124] oraz WARNERA i RUSSELLA [125]. Charakterystyka statyczna określająca zależność okresu serca od częstotliwości drażnienia układu nerwu błędnego, dla badanych częstotliwości drażnienia 1–10 Hz jest zgodna z charakterystyką uzyskaną przez CHESSA i CALARESEU [21, 23]. Autorzy ci [23] w swoim modelu uwzględniali także wyższe częstotliwości drażnienia nerwu błędnego (aż do 50 Hz), a także [23] stosowali długotrwałe (90 s) drażnienia nerwu błędnego z częstotliwością powyżej 10 Hz, co powodowało tzw. wymykanie się rytmu serca spod kontroli nerwu błędnego (vagus escape). Efekt ten został uwzględniony w modelu przedstawionym przez wymienionych autorów jako dodatkowe ujemne sprzężenie zwrotne, którego stała czasu (obliczona na podstawie wyników pracy) wynosi około 34 s. Wydaje się jednak, że tak długotrwałe (90 s) drażnienie nerwu błędnego z dużą częstotliwością (20–50 Hz) rzadko występuje w warunkach fizjologicznych organizmu. KUNZE [67] przy rejestracji dosercowych eferentów nerwu błędnego u kotów stwierdziła maksymalne częstotliwości 40/s w preparatach wielowłóknowych i to tylko przy ciśnieniach tętniczych rzędu 200–230 mmHg. Przy krótkotrwałych drażnieniach stosowanych przeze mnie (15–20 s) przy częstotliwościach wyższych niż 10 Hz nie obserwowano istotnej różnicy efektów zależnej od częstości drażnienia (rys. 3).

W wielu pracach [21, 22, 54, 89] przedstawiono równanie różniczkowe obrazujące zmiany dynamiczne okresu serca pod wpływem drażnienia nerwu błędnego

$$T\frac{dHP}{dt}+HP = kF_v(t-T_d), \tag{1}$$

gdzie: HP — chwilowy okres serca,
T — stała czasu odpowiedzi serca wynosząca: 2 s u psa [54], 3,15 s u kota [21, 95] i 1,05 s u królika [89],
T_d — opóźnienie odpowiedzi, która wynosi: 0,14–0,16 s u psa [54], 0,18–0,21 s u kota [21] i 0,2 s u królika [89].

Rozwiązanie powyższego równania różniczkowego niejednorodnego ma postać

$$HP = Ce^{-t/T}+kF_v(t-T_d)$$

gdzie C — stała niezależna od t.

Analizując powyższy wzór dochodzimy do wniosku, że:

1. W zależności od dobrania współczynnika C może on określać odpowiedź serca na rozpoczęcie lub zaprzestanie drażnienia nerwu błędnego, czyli obejmuje dwie formuły pokazane w części 2.1.1.

2. Zakłada on symetryczność odpowiedzi serca przy wzroście i spadku częstotliwości drażnienia, co wynika raczej z metody badania niż z właściwości efektora. Chess i Calareseu [21, 22] drażnili elektrycznie dosercowe gałązki nerwów błędnych bodźcami o zmiennej chwilowej częstotliwości. Sinusoidalna zmiana chwilowej częstotliwości drażnienia powoduje (przy założeniu liniowości układu) sinusoidalną zmianę chwilowego rytmu serca. Przez porównanie amplitudy zmian rytmu serca (czy HP) z amplitudą zmian częstotliwości drażnienia uzyskano charakterystyki amplitudowe. Czasowe przesunięcie maksimum rytmu serca do maksymalnej chwilowej częstotliwości drażnienia daje charakterystykę fazową efektora. Metoda ta jest bardzo dokładna; istnieją jednak pewne zastrzeżenia co do jej stosowalności w badaniach fizjologicznych. Mianowicie charakterystyki odpowiedzi rytmu serca, podobnie jak i zwężenia naczyń krwionośnych nie tylko nie wykazują liniowości, gdyż $HR = f(F_v)$ jest hiperbolą, ale także są asymetryczne przy wzroście i spadku częstotliwości drażnienia. Efekt asymetrii widoczny jest na rysunku 4, gdzie przy wzroście częstotliwości drażnienia od 0 do 1 Hz rytm serca dużo szybciej opada w porównaniu z szybkością, z jaką rośnie przy spadku częstotliwości drażnienia od 1 do 0 Hz.

Cytowani autorzy, stosujący wyżej opisaną metodę badania charakterystyk dynamicznych efektorów, starali się ograniczyć nieliniowość układu do minimum przez stosowanie niewielkich zmian chwilowej częstotliwości drażnienia. Wykorzystując fakt, że charakterystykę statyczną $HR = f(F_v)$, która jest hiperbolą, można kawałkami aproksymować przez

odcinki uzyskując w ten sposób w małym zakresie liniowość. Metoda ta nie pozwala jednak na zbadanie asymetrii czasowej charakterystyk efektora, gdyż przy założeniu, że otrzymujemy sinusoidalne zmiany rytmu serca, przyjmujemy z góry symetryczność odpowiedzi. Również wtedy decydujące znaczenie ma większa stała czasowa (stała czasu powrotu *HP* po zakończeniu drażnienia), przeto autorzy otrzymali $\tau = 3$ s. Co ciekawsze, ci sami autorzy w późniejszej pracy [23], stosując — podobnie jak w niniejszej rozprawie — prostokątne bodźce częstotliwości (tzn. włączenie i wyłączenie drażnienia serca prądem o ustalonej częstotliwości) otrzymali stałą czasu odpowiedzi sercowej na rozpoczęcie drażnienia $\tau = 2{,}6$ s, co zgadza się z naszymi wynikami przedstawionymi w części 2.1.1. KATONA i wsp. [54], na podstawie analizy zmian okresu serca pod wpływem zmian ciśnienia w aorcie u psów, określili stałe czasowe narastania *HP* $\tau = 1$–$2{,}5$ s, których zakres jest zbliżony do tutaj otrzymanych wyników:

3. W rozwiązaniu równania różniczkowego (1) występuje składnik kF_v, który określa statyczny wpływ drażnienia nerwu błędnego na okres serca. Przyjęcie tak określonej charakterystyki statycznej jest równoznaczne z założeniem liniowości efektora, co jest spełnione tylko dla bardzo małego zakresu częstotliwości drażnienia nerwu błędnego (p. wyżej).

4. Stała T_d określa opóźnienie, jakie występuje pomiędzy pobudzeniem nerwu błędnego a odpowiedzią serca. Jak wynika z zależności (1), w pracach [21, 54, 89] uzyskano różne opóźnienia (T_d), których wartości wiążą się nie tylko z badanymi gatunkami zwierząt (kot, królik czy pies), ale także z metodami pomiarów. W pracy KATONY i wsp. [54] przez rozdymanie balona umieszczonego w aorcie psa podwyższano ciśnienie tętnicze krwi. Gdy fala zwiększonego ciśnienia skurczowego docierała do baroreceptorów, to przez ich pobudzenia powodowała odruchowe zwiększenie częstotliwości wyładowań w dosercowych eferentach wagalnych i w następstwie tego wzrost *HP*. Opóźnienie T_d zostało obliczone na podstawie różnicy pomiędzy chwilą wzrostu wyładowań w nerwie błędnym a momentem pojawienia się odpowiedzi serca. W pozostałych pracach [21, 89] opóźnienia T_d określano jako czas, który od momentu rozpoczęcia drażnienia elektrycznego nerwu błędnego do spadku rytmu serca.

Jeżeli jednak spojrzymy na ten problem ogólniej, z punktu widzenia matematycznego to okaże się, że rytm serca ani jego okres nie są funkcjami ciągłymi czasu. Czyli, innymi słowy, nie możemy określić, jaki jest aktualny chwilowy rytm serca w odstępie czasowym pomiędzy dwoma uderzeniami serca.

Z badań LEVY'EGO i ZIESKE'A [72], którzy drażnili elektrycznie nerw błędny seriami bodźców po 10 impulsów w serii co 2 ms każdy wynika, że:

1) gdy seria pojawia się w okresie krótszym niż 70 ms przed załamkiem P EKG, to efekt jej działania spowoduje zwolnienie rytmu serca, ale dopiero od następnego uderzenia, tzn. latencja wyniesie 70 ms$+HP_o$, czyli w przypadku $HP_o = 420$ ms $T_{max} = 70+420 = 490$ ms;

2) efekt drażnienia nerwu błędnego serią bodźców zależy od tego, w którym momencie pojawia się ta seria. Jeśli pojawi się ona około 250 ms przed załamkiem P, to zwolnienie rytmu serca będzie silniejsze niż w pozostałych wypadkach. Podobne wyniki uzyskano w innych pracach [18, 116], przy czym trzeba zaznaczyć, że przy drażnieniu nerwu błędnego stosowano zawsze albo serię bodźców o bardzo krótkim czasie trwania, np. 20 ms [72], albo wręcz pojedyncze bodźce [18].

Przy elektrycznym drażnieniu nerwu błędnego w sposób ciągły oraz stosowaniu serii bodźców o dłuższym czasie trwania, 100 ms i dłuższe (p. 2.3), powyższy efekt modulacji rytmu serca w zależności od chwili rozpoczęcia drażnienia nie ma tak istotnego znaczenia. Jedynie gdy rozpoczniemy drażnienie w najbardziej niekorzystnym momencie (ok. 70 ms przed załamkiem P) można zauważyć wydłużenie się latencji. Dlatego wyliczone przez KATONĘ i wsp. [54] opóźnienie 140–160 ms do zespołu QRS zgodne jest z najmniejszym opóźnieniem uzyskanym przez LEVY'EGO i ZIESKE'A [72].

Charakterystyki dynamiczne układ współczulny—rytm serca są stosunkowo mało zbadane, co ma swoje uzasadnienie w następujących faktach:

1) wzrost czy spadek aktywności dosercowych włókien współczulnych powoduje dużo wolniejsze zmiany rytmu serca niż ma to miejsce dla układu przywspółczulnego;

2) istnieje duża zmienność odpowiedzi spowodowanej wpływem modulującym receptorów znajdujących się w błonie pre- i postsynaptycznej zakończeń arenergicznych [126].

W modelu symulującym zmiany rytmu serca pod wpływem drażnienia układu współczulnego WARNER i COX [124] uwzględnili następujące fakty:

1) zmiana koncentracji NA w okolicach zakończeń adrenergicznych jest proporcjonalna do ilości pobudzonych włókien i częstości impulsacji, zależy od koncentracji NA we krwi oraz od dyfuzji NA do miejsc aktywnych w okolicach węzła zatokowego;

2) NA, która dotarła do miejsc aktywnych, łączy się z inną hipotetyczną substancją, obecną tam w stałym stężeniu, i dopiero stężenie produktu tych obu substancji decyduje o chwilowym rytmie serca.

Równania tego modelu [124] zostały tak dobrane, aby uzyskać zgodność przewidywanego na ich podstawie chwilowego rytmu serca z wynikami eksperymentów. Niezależność maksymalnego przyspieszenia rytmu serca od stężenia NA we krwi została uwzględniona w równaniach przez dodatkowy współczynnik. Dodatkową hipotetyczną substancję znajdującą się w stałym stężeniu w miejscach aktywnych w szczelinie wprowadzono po to, aby w modelu uwzględnić zaobserwowany fakt nieliniowości efektora — $HR = f(F_s)$ jest hiperbolą (p. 2.1.2). Tej ostatniej hipotezy nie potwierdzają nowsze badania farmakologiczne [126]. Istnienie receptorów adrener-

gicznych typu α i β na zakończeniach adrenergicznych [126] powoduje powstanie dodatkowych sprzężeń zwrotnych na poziomie zakończenia pozazwojowych włókien układu współczulnego. Ujemne sprzężenie zwrotne, w którym uczestniczyłby receptor adrenergiczny typu α hamujący dalsze wydzielanie NA przy wzroście jej stężenia w szczelinie, powodowałby liniowy, w pewnym zakresie, wzrost rytmu serca, mimo że częstotliwość drażnienia wzrosła w sposób skokowy. Dodatnie sprzężenie zwrotne przez receptor adrenergiczny typu β zwiększałoby wydzielanie NA, zapobiegając w ten sposób jej spadkowi. To powodowałoby wzrost stężenia wydzielanej NA przy wzroście jej stężenia we krwi, długą latencję po wyłączeniu drażnienia, liniowy spadek rytmu serca mimo skokowego spadku częstotliwości drażnienia.

Wydaje się, że wyniki naszych eksperymentów (p. 2.1.2) oraz badania farmakologiczne [126] zdają się potwierdzać postawioną tutaj hipotezę.

Badania interakcji układów współczulnego i przywspółczulnego mają już długą historię. W roku 1897 HUNT wykazał, że równoczesne drażnienie obu układów prowadzi do zmian rytmu serca, które są zbliżone do sumy arytmerycznej obu efektów. Zostało to podważone w późniejszych pracach [103]. W roku 1934 ROSENBLUETH i SIMEONE [99] zaproponowali model, w którym efekt wypadkowy oddziaływania układu autonomicznego na serce był iloczynem wpływów układu współczulnego i przywspółczulnego

$$\frac{HR}{HR_o} = \left[1 - \frac{F_v}{HR_o(k_1 + k_2 F_v)}\right] \cdot \left[1 + \frac{F_s}{HR_o(k_3 + k_4 F_s)}\right],$$

gdzie: HR — rytm serca przy drażnieniu dosercowych nerwów współczulnych z częstotliwością F_s, a nerwu błędnego z częstotliwością F_v,

HR_o — rytm serca odnerwionego,

$k_1, \ldots, k_4$ — współczynniki.

W roku 1969 WARNER i RUSSELL [125] symulowali na maszynie cyfrowej zachowanie się rytmu serca pod wpływem równoczesnego drażnienia obu rodzajów włókien dosercowych. Dla lepszego dopasowania modelu do wyników eksperymentów wprowadzili dodatkowy współczynnik $HR_{\min}$, tj. najwolniejszy rytm serca osiągany przy drażnieniu nerwu błędnego

$$\frac{HR}{HR_o} = \left(1 - \frac{F_v}{HR_o(k_1 + k_2 F_v)}\right) + \frac{F_v}{HR_o(k_3 + k_4 F_s)} \cdot \frac{\left(1 - \frac{F_s}{HR_o(k_1 + k_2 F_v)}\right) HR_o - HR_{\min}}{HR_o - HR_{\min}}.$$

Z porównania obu modeli wynika, że:

1. Gdy $HR_{\min} = 0$, tj. gdy dojdzie do zatrzymania akcji serca przy maksymalnej częstotliwości drażnienia układu przywspółczulnego, to oba modele są identyczne.

2. Gdy dopuszczamy tylko takie drażnienie nerwu błędnego, przy którym jest zachowany rytm zatokowy, wtedy średnio $HR_{\min} = 30$ ud/min. Przyjmijmy $HR_0 = 120$ ud/min. Drażnimy nerw błędny z największą siłą, tzn. przy braku napięcia współczulnego $HR = HR_{\min}$. Niech wzrost impulsacji w układzie współczulnym będzie taki, że przy braku napięcia przywspółczulnego ($F_v = 0$) rytm serca wzrośnie o $50/_0$, tzn. od 120 do 180 ud/min. Jeśli obliczymy teraz wypadkowy rytm serca według modelu ROSENBLUETHA i SIMEONE'A [99] i porównamy go z obliczeniem według modelu WARNERA i RUSSELLA, to stwierdzimy tylko $8^0/_0$ różnicę [53]. Tego rzędu dokładność mieści się w błędach pomiarowych ROSENBLUETHA i SIMEONE'A [99].

W związku z tym powstaje zagadnienie: jeżeli wypadkowy rytm serca jest iloczynem wpływów obu układów, to czy efekty działania tych układów na serce są zależne czy niezależne od siebie? Spór ten wydaje się czysto semantyczny [53].

Model zaproponowany w niniejszej pracy, przez uzasadnienie fizjologiczne poszczególnych części formuły, rozstrzyga ten problem

$$\frac{HR}{HR_o} = \left(1 - \frac{F_v}{HR_o(k_1 + k_2 F_v)}\right) + \frac{F_s}{HR_o[k_3(1 - k_5 F_v) + k_4 F_s]} \cdot$$

ant. presynaptyczny

$$\cdot \left(1 - \frac{F_v}{HR_o(k_1 + k_2 F_v)}\right).$$

ant. postsynaptyczny

1. Iloczyn poszczególnych wpływów nie świadczy o niezależności oddziaływania układów współczulnego i przywspółczulnego, ale właśnie o ich silnej zależności. Mianowicie, przekształcając model do postaci pokazanej powyżej wnioskujemy, że wypadkowy rytm serca jest sumą niezależnego wpływu układu przywspółczulnego i wpływu układu współczulnego tłumionego przez układ przywspółczulny przez antagonizm postsynaptyczny. Hamujący wpływ tzw. drugiego przekaźnika przy pobudzeniu muskarynowego receptora cholinergicznego — cyklicznego GMP na cykliczny AMP (drugi przekaźnik adrenergicznego receptora β) decyduje o dominującym działaniu nerwu błędnego na rytm serca.

2. W mianowniku składnika odpowiedzialnego za efekt drażnienia nerwu współczulnego na rytm serca znajduje się składnik, w którym dodatkowo występuje F_v. Częstotliwość drażnienia nerwu błędnego jest tutaj możliwa przez współczynniki $k_3 \cdot k_5$, co obrazuje hamujący wpływ układu przywspółczulnego na ilość wydzielanej NA, tzn. określa antagonizm presynaptyczny.

Powstaje pytanie, czy stwierdzona przewaga antagonizmu postsynaptycznego nad antagonizmem presynaptycznym ma istotne znaczenie fizjologiczne, czy nie?

Z badań MUSCHOLLA [82] wynika, że istnieją stężenia acetylocholiny, przy których wydzielanie NA jest w 80% hamowane przez antagonizm presynaptyczny. Byłby to korzystny wpływ oszczędzający nadmierne wydzielanie NA z zakończeń dosercowych nerwów współczulnych. Jeśli więc nawet antagonizm posptsynatyczny ma decydujące znaczenie, czy nie jest marnotrawstwem wydzielanie nadmiernej ilości NA do szczeliny synaptycznej, gdy i tak nie jest ona wykorzystana? Wydaje się jednak, że ta rozrzutność organizmu ma cel nadrzędny — szybkie dostosowywanie się organizmu do zmieniających się warunków otoczenia. Przykładem takiej sytuacji może być wynurzenie się spod powierzchni wody po dłuższym nurkowaniu. Odpowiada to przejściu z warunków asfiksji do hiperwentylacji, co powoduje odruchowe przyspieszenie rytmu serca celem wyrównania długu tlenowego. Jeśli dominuje antagonizm postsynaptyczny, to czas upływający od okresu maksymalnego zwolnienia rytmu serca wskutek wpływu wagalnego podczas nurkowania do maksymalnego przyspieszenia rytmu serca po wynurzeniu, zdeterminowanego tylko napięciem współczulnym (z chwilą odruchowego zaniku napięcia nerwu błędnego), będzie praktycznie zależny tylko od stałej czasu odpowiedzi serca na zaprzestanie pobudzania nerwu błędnego. Ponieważ przy zaprzestaniu drażnienia nerwu błędnego $\tau = 3$ s, to czas potrzebny do maksymalnego przyspieszenia rytmu serca $T = 3$, $\tau = 3 \cdot 3 = 9$ s. Gdyby dominował antagonizm presynaptyczny, to czas osiągnięcia maksymalnego rytmu serca wyniósłby około 25–45 s i byłby zdeterminowany czasem narastania *HR* przy drażnieniu układu współczulnego. Wynika stąd, że przy dominacji antagonizmu postsynaptycznego szybkość odpowiedzi jest około 3-krotnie większa, niż gdyby dominował antagonizm presynaptyczny. Taka różnica dla zwierząt nurkujących może być decydująca o możliwości przeżycia. Podobnie w sytuacji emocjonalno-obronnej agresji lub ucieczki, której towarzyszy gwałtowne przyspieszenie rytmu serca, decyduje odruchowe zahamowanie impulsacji wagalnej: o życiu zwierzęcia w takich sytuacjach decydują niekiedy sekundy i dlatego oszczędność mediatora nie będzie miała tu specjalnego znaczenia.

W sytuacji odwrotnej — przy nurkowaniu (asfiksji) następuje gwałtowne odruchowe tlenooszczędzające zwolnienie *HR*, o którego szybkości znów decyduje nerw błędny dzięki dominującemu wpływowi antagonizmu postsynaptycznego. Gdyby dominował antagonizm presynaptyczny, zwolnienie *HR* następowałoby z taką szybkością, z jaką następują zmiany rytmu serca po zaprzestaniu drażnienia dosercowych nerwów współczulnych ($\tau = 30$–60 s dla *HP*), czyli osiągnięcie plateau następowałoby po około 1,5 min!

Z powyższych rozważań wynika, że w warunkach fizjologicznych w organizmie interakcja współczulno-przywspółczulna ściśle współgra z dynamicznymi zależnościami odpowiedzi sercowych układów nerwu błędnego i współczulnego.

2.2. ANALIZA MODULACJI ODDECHOWEJ ODRUCHU SERCOWEGO Z BARORECEPTORÓW

2.2.1. WPROWADZENIE

W licznych pracach [26, 35, 42, 62, 96, 122, 127] udowodniono eksperymentalnie, że wielkość odruchowego zwolnienia rytmu serca wywołanego przez pobudzenie baroreceptorów jest większa na wydechu niż na wdechu. Wzrost aktywności we włóknach przewodzących informacje z baroreceptorów tętniczych wywoływano przez elektryczne drażnienie nerwu zatokowego lub aortalnego [62, 127] lub przez szybkie wstrzykiwanie płynu fizjologicznego do zatoki szyjnej [26, 35, 42].

Żadna z wyżej opisanych metod nie pozwala na precyzyjne określenie stopnia pobudzenia baroreceptorów, a więc i na stwierdzenie, jak dalece zmienia się modulacja oddechowa odruchu w zależności od ciśnienia krwi. Powstaje zatem pytanie, czy wielkość modulacji oddechowej jest niezależna od stopnia pobudzenia baroreceptorów, czy też aktywność baroreceptorów — co postulujemy — wpływa zwrotnie na stopień (głębokość) modulacji? Jeśli nasze domniemanie wpływu aktywności baroreceptorów na modulację oddechową potwierdziłoby się, mogłoby to tłumaczyć wzrost arytmii oddechowej przy wzroście ciśnienia tętniczego krwi.

2.2.2. METODY

W tej części doświadczeń zastosowano pętlę z cewnika polietylenowego umieszczoną w tętnicy szyjnej (p. 1.2 i rys. 1), co umożliwiło wybiórcze pobudzanie baroreceptorów zatoki szyjnej. Dzięki połączeniu pętli ze zbiornikiem o regulowanym w nim ciśnieniu można było stosować bodźce o ściśle określonej amplitudzie.

Eksperymenty przeprowadzono na kotach oddychających spontanicznie. Równocześnie rejestrowano: zintegrowaną aktywność nerwu przeponowego, co pozwalało na dokładne określenie fazy oddechu; EKG, chwilowy rytm serca i ciśnienie w zatoce; ciśnienie ogólne oraz PCO_2 końcowo-wydechowe. W większości eksperymentów zmieniano ciśnienie w prawej zatoce szyjnej przy zachowanych nerwach buforowych. W eksperymentach stosowano trapezoidalny bodziec ciśnieniowy, którego szybkość narastania była $\geqslant$ 500 mmHg/s (66,5 kPa/s), a czas trwania 0,75 $\pm$0,03 s (obliczony dla 1 eksperymentu n = 52 bodźce). Chwilowe ciśnienie w zatoce wzrastało od wartości ciśnienia panującego w izolowanej zatoce (które średnio wynosiło 55 mmHg — 7,3 kPa) do 75 (10 kPa), 100 (13,3 kPa), 125 (16,6 kPa), 150 (20 kPa), 200 (26,6 kPa), 250 (33 kPa) i 300 mmHg (40 kPa).

Na podstawie zintegrowanej aktywności nerwu przeponowego cykl oddechowy dzielono na dwie fazy: 1) fazę wdechu, odpowiadającą wzrostowi zaintegrowanej aktywności nerwu przeponowego, i 2) fazę wydechu, oraz na 6 części, z których 3 równe części odpowiadały narastającej aktyw-

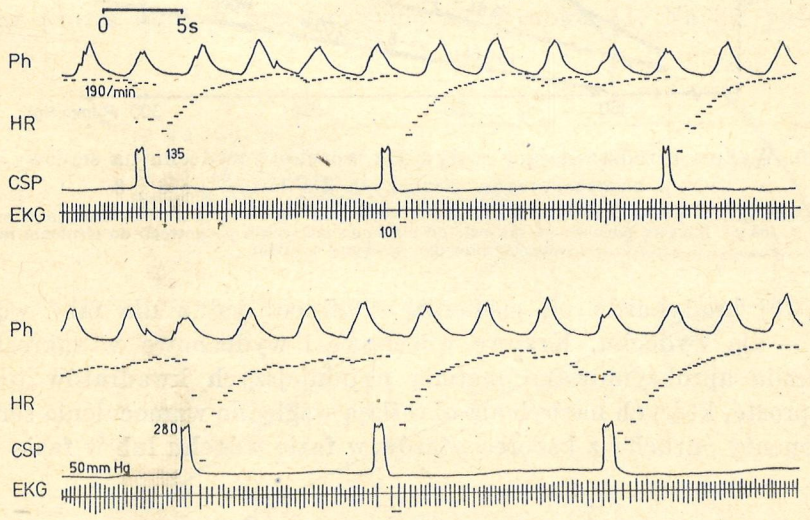
ności nerwu przeponowego (faza wdechu), a pozostałe 3 równe części odpowiadały fazie wydechu.

Ciśnienie w zatoce zwiększano w dowolnej chwili, a następnie analizowano przynależność bodźców do poszczególnych faz oddechu i korelowano z odpowiedzią serca. Jako miarę wielkości odpowiedzi przyjęto chwilową najniższą częstotliwość serca od momentu wzrostu ciśnienia zatokowego.

2.2.3. WYNIKI

Na 15 doświadczeń w 5 nie obserwowano arytmii oddechowej (co wskazywało na brak napięcia nerwu błędnego [54]) i zwolnienia rytmu serca podczas drażnienia baroreceptorów wyżej opisaną metodą.

Brak tonicznej aktywności nerwu błędnego oraz odruchu sercowego z baroreceptorów były w wyraźny sposób związane z warunkami poszczególnych doświadczeń, takimi jak głębokość narkozy, indywidualna wrażliwość zwierzęcia na narkozę i inne czynniki składające się na tzw. stan ogólny zwierzęcia. Czasami, często pod koniec serii dużej bodźców ciśnieniowych, pojawiała się bardzo silna arytmia oddechowa, co było o tyle niekorzystne, że powodowało zbyt dużą niestabilność rytmu serca występującego w kontroli. Przykład oryginalnego zapisu pokazano na rysunku 9. Na chwilowym



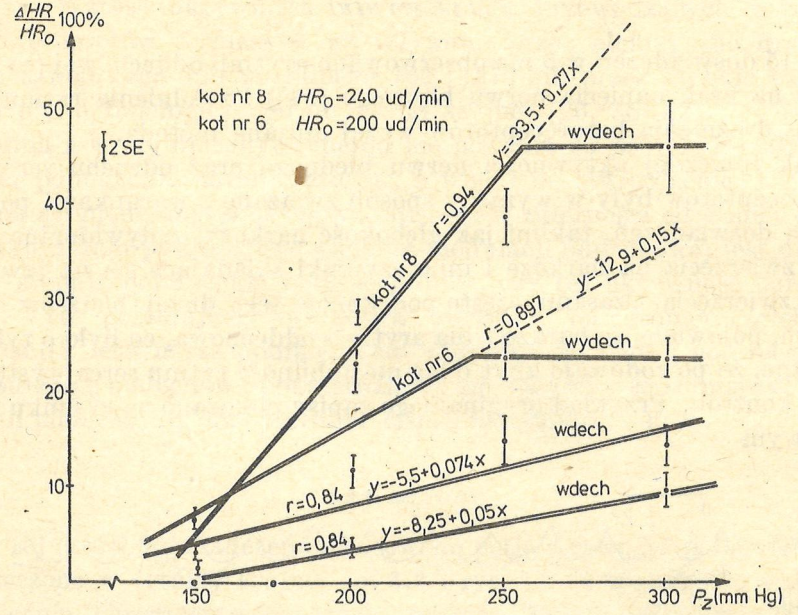
Rys. 9. Wykres zarejestrowanych przebiegów odruchowej bradykardii pod wpływem chwilowych wzrostów ciśnienia zatokowego

Ph – zintegrowany zapis aktywności nerwu przeponowego, *HR* – analogowy zapis chwilowego rytmu serca, CSP – ciśnienie w zatoce, EKG – elektrokardiogram

analogowym zapisie rytmu serca widoczne są duże różnice w maksymalnej bradykardii, pojawiającej się po wzroście ciśnienia w zatoce w okresie wydechu, w porównaniu do zwolnienia rytmu serca pod wpływem bodźca

zastosowanego w czasie wdechu, tzn. w okresie narastającego zbocza zintegrowanej aktywności nerwu przeponowego.

Na rysunku 10 przedstawiono zależność chwilowego maksymalnego spadku rytmu serca (wyrażonego w procentach rytmu serca w kontroli HR_o, tzn. na osi pionowej mamy wyrażenie $((HR_o - HR)/HR_o) \cdot 100\%$, gdzie HR — rytm serca uzyskany po pobudzeniu baroreceptorów). Dla każdego z badanych zwierząt otrzymano dwie krzywe, obie określające zależność



Rys. 10. Wykres przedstawiający wpływ faz wdechu i wydechu na sercowy odruch z baroreceptorów tętniczych dla kotów nr 6 i 8

Na osi pionowej x — procentowe zwolnienie rytmu serca pod wpływem wzrostu ciśnienia w zatoce do wartości p_z (oś x). Krzywe odruchu w zakresie od ciśnienia nasycenia progowego do ciśnienia nasycenia aproksymowano prostymi regresji

chwilowej bradykardii od ciśnienia w zatoce: jedną dla fazy wdechu drugą — dla wydechu. Krzywe wdechowe i wydechowe w zakresie ich narastania aproksymowano metodą najmniejszych kwadratów (p. 1.5) przez proste, których nachylenia określają względne wzmocnienia sercowej komponenty odruchu z baroreceptorów w fazie wdechu lub w fazie wydechu.

$$G = \frac{\frac{\Delta HR}{HR_o} \cdot 100\%}{P_z}$$

przy ustalonej szybkości narastania bodźca. Równanie prostych regresji zostało określone następująco:

$$y = A + Gx,$$

gdzie: $y = (\Delta HR/HR_0) \cdot 100\%$ — największa względna bradykardia po chwilowym wzroście ciśnienia w zatoce,

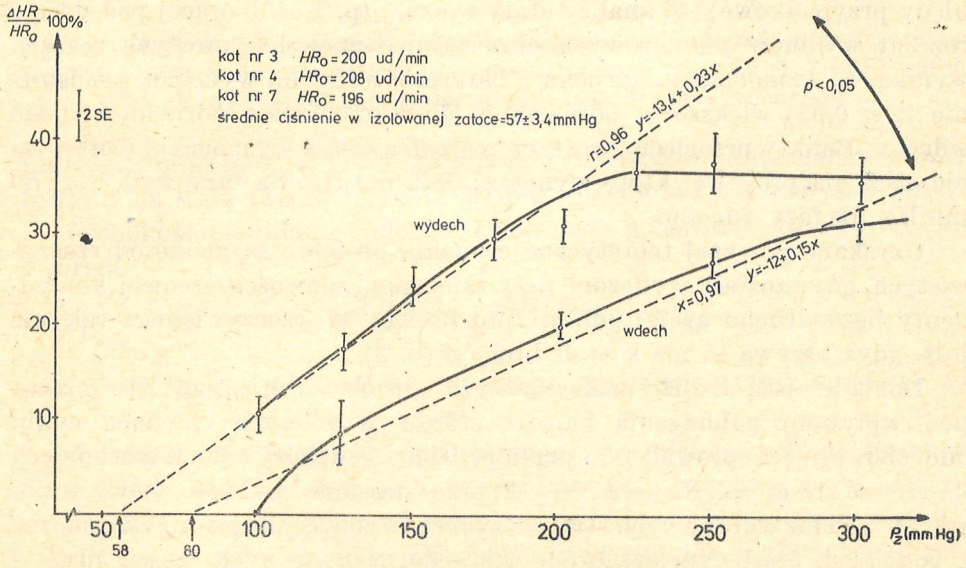
$x = P_z$ — ciśnienie w zatoce,

G — jw., czyli względne wzmocnienie odruchu sercowego z baroreceptorów,

A — stała, określająca jak zmieni się rytm serca, gdy ciśnienie w badanej zatoce spadnie do 0.

Dla poszczególnych zwierząt uzyskano duży zakres zmienności nachyleń prostych regresji; na rysunku 10 przedstawiono dwa skrajne przypadki, tzn. kota nr 8, wykazującego bardzo duże wzmocnienie odruchu sercowego z baroreceptorów w fazie wydechu, oraz kota nr 6, wykazującego skrajnie małe wzmocnienie odruchu na wydechu. Należy zaznaczyć że nachylenie prostej regresji dla fazy wdechu jest większe dla kota nr 6 niż nr 8. Stosunek wzmocnienia odruchu sercowego z baroreceptorów w fazie wydechu do fazy wdechu dla kota nr 8 wynosi: 0,27/0,05 = 5,4, podczas gdy dla kota nr 6: 0,15/0,074 = 2,03. Ze względu na tak duże rozrzuty nie tylko wyników pomiarowych, ale nawet stosunków wzmocnień na wdechu i wydechu, nie uśredniano rezultatów otrzymanych ze wszystkich eksperymentów, gdyż uniemożliwiłoby to dalszą analizę.

Wybrano serię wyników eksperymentów wykonanych na trzech kotach nr 3, 4 i 7, które wykazywały podobne wzmocnienia odruchu z baroreceptorów w fazie wydechu i wdechu. Uśrednione krzywe wdechowe i wydechowe oraz proste regresji przedstawione na rysunku 11. Na osi poziomej



Rys. 11. Uśrednione krzywe przedstawiające wpływ faz wdechu i wydechu na sercowy odruch z baroreceptorów tętniczych

Oś y — procentowe zwolnienie rytmu serca pod wpływem wzrostu ciśnienia w zatoce do wartości p_z (oś x

zaznaczono chwilowe największe ciśnienie w zatoce szyjnej (P_z), które powoduje odruchowy spadek rytmu serca o ΔHR. Ponieważ wyjściowe ciśnienie w izolowanej zatoce dla badanych kotów wynosiło średnio 57 $\pm$3,4 mmHg, można więc znaleźć także zależność chwilowego spadku rytmu serca od amplitudy każdorazowego przyrostu ciśnienia. Wynika stąd, że przy ustalonym stałym ciśnieniu w zatoce szyjnej (57 mmHg) oraz ustalonej szybkości narastania bodźca ($\geqslant$ 500 mmHg), zasadniczym zmieniającym się parametrem była amplituda chwilowych wzrostów ciśnienia. Z analizy krzywych z rysunku 11 wynika, że:

1) dla fazy wydechu ciśnienie nasycenia wynosi około 220 mmHg, a dla wdechu — około 300 mmHg;

2) ciśnienie progowe dla fazy wdechu wynosi około 100 mmHg, podczas gdy dla fazy wydechu jest niższe, istotne statystycznie ($p < 0{,}001$), gdyż wzrost ciśnienia w zatoce do 100 mmHg powoduje w czasie wydechu istotny statystycznie ($p < 0{,}001$) spadek rytmu serca o 10,15 $\pm$2,35% (błąd standardowy — SE), natomiast wzrost ciśnienia do 75 mmHg nie powodował już istotnie statystycznego spadku rytmu serca na wydechu;

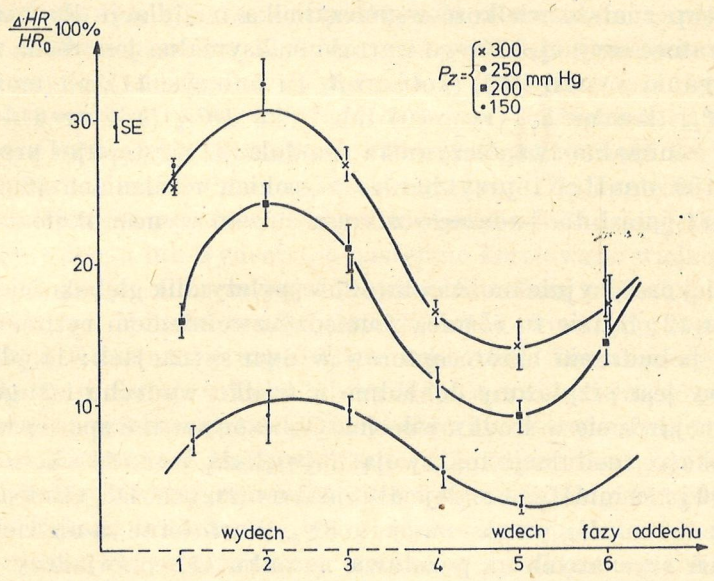
3) w zakresie od ciśnienia progowego do ciśnienia nasycenia aproksymowano obie krzywe przez proste regresji, których nachylenia określają względne wzmocnienia sercowego odruchu z baroreceptorów odpowiednio dla fazy wdechu oraz wydechu.

W związku z tym powstaje pytanie, czy wzmocnienia odruchu sercowego z baroreceptorów dla wdechu i wydechu rzeczywiście się różnią, czy też są to różnice wynikłe z rozrzutów wyników pomiarowych (tzw. błędy przypadkowe)? Z analizy statystycznej (p. 1.5), biorącej pod uwagę rozrzut wyników pomiarowych oraz różnice nachyleń prostych regresji wynika, że wzmocnienie odruchu z baroreceptorów na wydechu jest istotnie ($p < 0{,}05$) większe w porównaniu do wzmocnienia odruchu w fazie wdechu. Punkty przecięcia prostych regresji z osią x wyznaczają teoretycznie ciśnienia progowe, które wynoszą: 58,3 mmHg dla fazy wydechu i 80 mmHg dla fazy wdechu.

Uzyskane powyżej teoretyczne ciśnienia progowe są niższe od rzeczywistych, gdyż zostały wyliczone przy założeniu liniowości sercowej komponenty baroodruchu aż do punktu progowego. W rzeczywistości tak nie jest, gdyż krzywa ta ma kształt litery S (p. 3).

Dokładniejszą analizę maksymalnych odruchowych zmian rytmu serca pod wpływem pobudzenia baroreceptorów w różnych chwilach cyklu oddechowego przeprowadzono przez podzielenie każdej z faz oddechowych na trzy równe części. Na osi x (rys. 12) przedstawiono cykl oddechowy w postaci trzech faz wdechowych i trzech wydechowych, co nie jest równoznaczne z podziałem czasowym cyklu oddechowego na 6 równych części, gdyż — jak wynika z przeprowadzonych pomiarów — stosunek czasowy fazy wydechu do fazy wdechu dla różnych kotów (oddychających spontanicznie) był różny i wynosił przeważnie około 2:1. Na osi y zaznaczono procen-

towy spadek rytmu serca pod wpływem pobudzenia baroreceptorów ciśnieniem o różnej amplitudzie w różnych fazach wdechu i wydechu. Z rysunku 12 wynika, że w drugiej fazie wydechu bodźce ciśnieniowe były najbardziej efektywne, czyli niezależnie od ich wielkości powodowały największy procentowy spadek rytmu serca. Torowanie odruchu sercowego z baroreceptorów jest największe w środku wydechu. Natomiast bodźce pobudzające baroreceptory w środku wdechu, czyli w fazie największego



Rys. 12. Wykres procentowych spadków częstotliwości uderzeń serca (oś y) pod wpływem pobudzenia baroreceptorów w różnych fazach wydechu (1, 2 i 3) i wdechu (4, 5 i 6) ciśnieniami o wartościach 150, 200, 250 i 300 mmHg

przyrostu impulsacji w nerwie przeponowym, powodują najsłabsze oddziaływanie na serce (na rysunku 12 środek wdechu zaznaczono jako fazę 5).

Głębokość modulacji oddechowej odruchu z baroreceptorów określano wzorem

$$m = \frac{\Delta HR_{wyd} - \Delta HR_{wd}}{HR_o} \cdot 100\%,$$

gdzie: ΔHR_{wyd} — wielkość odruchowego zwolnienia rytmu serca na wydechu,

ΔHR_{wd} — wielkość odruchowego zwolnienia rytmu serca na wdechu,

HR_o — średni rytm serca, gdy w badanej zatoce mamy ustalone ciśnienie; jak wynika z rysunku 9, w tej sytuacji rytm serca niewiele się zmienia, gdyż częstotliwość wyładowań w dosercowych włóknach nerwu błędnego jest bliska zeru [67].

Tak określoną głębokość modulacji można łatwo odczytać z rysunku 11 jako różnicę pomiędzy zwolnieniem rytmu serca występującym w fazie wydechu i wdechu pod wpływem pobudzenia baroreceptorów. Czyli głębokość modulacji można tutaj interpretować jako różnicę rzędnych krzywej wydechowej i wdechowej przy ustalonym ciśnieniu w zatoce.

Z rysunków 10 i 11 wynika, że głębokość modulacji jest największa dla ciśnień odpowiadających ciśnieniu nasycenia dla fazy wydechu, czyli dla ciśnień w zatoce od 220 do 250 mmHg. Na podstawie tychże rysunków można łatwo znaleźć wielkość współczynnika modulacji dla każdego ciśnienia w zatoce szyjnej, którego wartość maksymalna jest różna u różnych kotów; średnio wynosi 15% (koty nr 3, 4 i 7 — rys. 11), ale może osiągać nawet 40% (kot nr 8 — rys. 10) lub tylko 10% (kot nr 6 — rys. 10). Wartość minimalna współczynnika modulacji występuje przy bardzo niskich (100 mmHg) i przy bardzo wysokich ciśnieniach (300 mmHg) w zatoce szyjnej i dla badanego zakresu ciśnień wynosi około 3–5% (rys. 10 i 11).

Bardziej precyzyjnie można określić współczynnik głębokości modulacji z rysunku 12; będzie to różnica pomiędzy zwolnieniem rytmu serca pod wpływem pobudzenia baroreceptorów w dwu sytuacjach: 1) gdy bodziec ciśnieniowy jest przyłożony dokładnie w środku wydechu i 2) gdy wzrost ciśnienia pojawia się w środku wdechu. Obliczony w ten sposób współczynnik głębokości modulacji ma swoją największą wartość około 17% dla ciśnień 200 i 250 mmHg, a maleje dla ciśnień niższych. Dla ciśnienia w zatoce szyjnej 150 mmHg wynosi on około 8%. Wartości te są niewiele większe od obliczeń uzyskanych na podstawie rysunku 11, co świadczy o niewielkiej zmienności odruchowej bradykardii, gdy bodźce ciśnieniowe pojawiają się w różnych momentach fazy wdechu lub wydechu.

DYSKUSJA WYNIKÓW

Badacze, którzy rejestrowali aktywność eferentnych dosercowych włókien nerwu błędnego [26, 49, 50, 54, 67, 127], regularnie obserwowali nasilanie się i wygaszanie (całkowite lub częściowe) częstotliwości wyładowań tych włókien synchroniczne z pojawianiem się fazy wydechu i wdechu. Toniczna aktywność dosercowych włókien eferentnych nerwu błędnego (określonych przez JEWETTA [50] jako typ I) jest ściśle związana ze stopniem pobudzenia baroreceptorów, przy czym impulsacja we włóknach aferentnych z baroreceptorów musi osiągnąć pewną wartość progową, aby spowodować pojawienie się impulsacji w eferentach typu I. Ta wartość progowa jest różna dla psów i kotów.

U psów aktywność spontaniczna w dosercowych eferentnych włóknach nerwu błędnego występuje przy ciśnieniach normalnych, a nawet niższych — np. przy okluzji tętnic szyjnych wspólnych, mimo znacznego spadku

pobudzenia baroreceptorów zatokowych, obserwowano aktywność spontaniczną we włóknach typu I [49, 50].

U kotów, jak wynika z badań KUNZE [67], wyładowania w dosercowych włóknach nerwu X pojawiają się dopiero przy ciśnieniach wyższych od normalnych, czyli powyżej 140–150 mmHg. Trzeba jednak zaznaczyć, że powyższe eksperymenty były wykonywane na zwierzętach w znieczuleniu chloralozowym, które powoduje tłumienie aktywności nerwu błędnego.

Aby móc obserwować wdechowo-wydechowe zmiany rytmu serca (tzw. arytmia oddechowa), które są ściśle związane ze zmianami napięcia w dosercowych włóknach nerwu błędnego, ponieważ ich przecięcie powoduje zniknięcie arytmii, niezbędne są warunki, w których może występować toniczna aktywność w tychże włóknach dosercowych. Natomiast, jak to wyżej opisano, u kotów przy normalnych ciśnieniach aktywność we włóknach typu I jest bardzo mała albo w ogóle nie występuje. Ze względu na te trudności w niniejszej pracy stosowano krótkie bodźce pobudzające baroreceptory w fazie wdechu lub wydechu, a następnie korelowano wielkość wywołanej w ten sposób odruchowej bradykardii z fazą oddechu, w której wystąpił bodziec. Metoda ta nie jest całkowicie nowa. Po raz pierwszy zastosowali ją KOEPCHEN i wsp. [62] w roku 1961. Drażniąc elektrycznie nerw zatokowy w okresie wdechu lub wydechu zauważyli oni, że odruchowe zmiany rytmu serca są zależne od fazy oddechu. Potwierdziły to późniejsze badania HAYMETA i MCCLOSKY'EGO [42], którzy drażniąc baroreceptory przez wstrzykiwanie niewielkiej ilości płynu fizjologicznego do zatoki uzyskiwali większą bradykardię, gdy bodziec występował w czasie wydechu. ZIELIŃSKI [127] drażnił nerw zatokowy krótkimi seriami bodźców elektrycznych, a następnie korelował moment ich przyłożenia z czasem, który upłynął od zakończenia salwy nerwu przeponowego. Ta metoda pozwoliła na określenie dokładniejszych zależności fazowych pomiędzy pobudzeniem baroreceptorów w czasie wydechu a wielkością odruchowej bradykardii. W przedstawionych tu badaniach zastosowałem metodę, która dzięki rejestracji zintegrowanej aktywności nerwu przeponowego umożliwiła dokładne badanie zależności fazowych, a jednocześnie przez zmiany ciśnienia w izolowanej zatoce pozwalała na ściśle określone i stopniowane pobudzenie baroreceptorów. Dokładna rejestracja stosowanych amplitud ciśnienia w różnych fazach oddechu posłużyła do znalezienia funkcji (rys. 11) dotychczas nie zbadanej, mianowicie wielkości modulacji oddechowej w zależności od stopnia pobudzenia baroreceptorów. Zależność ta wydaje się o tyle istotna, że wzrost arytmii oddechowej przy wzroście ciśnienia jest faktem powszechnie znanym, ale nie zostało dotychczas dowiedzione, czy przyczyna wzrostu arytmii leży we wzroście pobudzenia baroreceptorów, czy jest spowodowana przez inne wpływy związane ze wzrostem ciśnienia tętniczego krwi.

Wybranie powyższej metody badania modulacji oddechowej odruchu z baroreceptorów tętniczych było podyktowane także innymi względami.

Aby je w pełni zrozumieć, trzeba wpierw rozpatrzyć możliwe przyczyny modulacji oddechowej eferentnej aktywności dosercowych włókien nerwu błędnego:

1. Przekazywanie aktywności ośrodków oddechowych do ośrodków krążeniowych, postulowane po raz pierwszy przez HEYMANSA i NEILA [44].

2. Odruchowe hamowanie aktywności neuronów jądra dwuznacznego nerwu błędnego, gdzie znajdują się wagalne motoneurony sercowe [75], przez aktywacje mechanoreceptorów płucnych [9], a być może i receptorów podnabłonkowych (irritant receptors), jak to ostatnio sugerowano [35].

3. Mechaniczny wpływ zmian ciśnienia wewnątrz klatki piersiowej na duże żyły i przedsionki (odruch BAINBRIDGE'A [12]).

4. Wpływ wtórnych zmian ciśnienia tętniczego, które występują w cyklu oddechowym (fale oddechowe II rzędu), na baroreceptory zatok szyjnych i łuku aorty.

Hamowanie aktywności nerwu błędnego przy pobudzaniu mechanoreceptorów płuc nie budzi wątpliwości od czasów pionierskich prac ANREPA i wsp. [9]. Natomiast przedmiotem licznych kontrowersji było znaczenie wpływu komponenty centralnej na modulację oddechową. Dopiero wyniki JEWETTA [50], po przecięciu gałązek nerwu błędnego poniżej miejsca rejestracji, a później MCCLOSKY'EGO i wsp. [26, 35, 42], którzy przecinali gałązki nerwu błędnego biegnące z płuc i sztucznie wentylowali zwierzęta, dowiodły, że mimo tych zabiegów odcinających dopływ informacji z mechanoreceptorów płuc modulacja oddechowa rytmu serca i aktywność eferentów typu I pozostawała. Jedyną jej przyczyną mogła być w tych warunkach komponenta centralna. Porównanie, u psów [4], wielkości oddziaływania na modulację oddechową obu komponent: centralnej oraz odruchowej, spowodowanej informacją biegnącą z mechanoreceptorów płuc wykazało, że mają one mniej więcej jednakową siłę i każda z nich oddzielnie może prawie całkowicie wyhamować odruch sercowy zarówno z baro-, jak i chemoreceptorów w okresie wdechu. Z prac [35, 127] wynika także dużo mniejsze znaczenie w sensie siły hamowania pozostałych wpływów (p. 1.4). W powyższych badaniach [26, 35, 42] nie brano jednak pod uwagę możliwości zmian wielkości komponenty centralnej.

W pracach Zakładu Fizjologii Człowieka AM w Warszawie badano wpływ zmian centralnego napędu oddechowego na odruch z baroreceptorów i jego modulację u ludzi, psów i kotów [93, 121, 122, 127]. Zmniejszenie centralnego napędu oddechowego przez hiperwentylacje powoduje silne hamowanie i zmniejszenie wzmocnienia odruchu z baroreceptorów [121], a także znaczne zmniejszenie głębokości modulacji oddechowej (tzn. różnic pomiędzy zwolnieniem rytmu serca, gdy bodziec pojawia się w fazie wdechu czy wydechu) [93]. Jednak w powyższych eksperymentach [93, 121] nie wyeliminowano wpływu hiperwentylacji na chemoreceptory obwodowe, których zmiana pobudzenia ma wpływ na zmianę wzmocnienia odruchu z baroreceptorów tętniczych [43]. Natomiast wzrost centralnego

napędu oddechowego przez ośrodkową hiperkapnię toruje odruch sercowy z baroreceptorów przy zmniejszeniu jego wzmocnienia [127].

Mając na uwadze powyższe rozważania, prześledźmy z metodycznego punktu widzenia eksperymenty najczęściej stosowane przez badaczy modulacji oddechowej, gdy drażnieniem elektrycznym nerwu zatokowego symulowano sytuację fazowego pobudzenia baroreceptorów w okresie wdechu czy wydechu. Drażnienie elektryczne nerwu zatokowego powoduje pobudzenie włókien przewodzących informację nie tylko z baro-, ale także chemoreceptorów tętniczych [31].

W okresie wydechu aktywność z chemoreceptorów dociera w zasadzie bez przeszkód do przedzwojowych neuronów nerwu błędnego, co w efekcie powoduje pogłębienie bradykardii wywołanej pobudzeniem baroreceptorów. Bardziej skomplikowana sytuacja powstaje w czasie elektrycznego drażnienia nerwu zatokowego w fazie wdechu. Pobudzenie chemoreceptorów w tej fazie aktywuje również neurony wdechowe, które z kolei hamują sercowe neurony wagalne [74]. Innymi słowy, pobudzenie chemoreceptorów w okresie wdechu przez wzrost centralnego napędu oddechowego (rejestrowanego na obwodzie jako wzrost aktywności nerwu przeponowego [74]) może powodować zmniejszenie wzmocnienia odruchu sercowego z baroreceptorów, które będzie jeszcze dodatkowo pogłębiane przez wzrost pobudzenia mechanoreceptorów płuc (pogłębiony wdech). Mechanizmy te mogą przeto powodować zniknięcie odruchowej bradykardii podczas wdechu pod wpływem równoczesnego drażnienia baro- i chemoreceptorów. Powyższa sytuacja ma miejsce przy elektrycznym drażnieniu nerwu zatokowego [62, 127], kiedy poza włóknami przenoszącymi informację z baroreceptorów drażnione są także włókna chemorecepcyjne [31]. Z tego względu w niniejszej pracy zwrócono szczególną uwagę na pobudzenie tylko baroreceptorów zatoki szyjnej (p. 1.5).

Centralny napęd oddechowy utrzymywano na stałym poziomie i kontrolowano bardzo dokładnie przez pomiar końcowo-wydechowego CO_2 oraz gazometrię krwi. Ze względu na fakt, że pobudzenie baroreceptorów w czasie wdechu zmniejsza głębokość tego wdechu [14] (na rysunku 9 można zauważyć spadek amplitudy zintegrowanego nerwu przeponowego, gdy wzrost ciśnienia w zatoce występuje w czasie wdechu), co wiąże się ze spadkiem centralnego napędu wdechowego, zachowywano długie przerwy pomiędzy bodźcami. Metoda ta co prawda nie usuwa interakcji pomiędzy efektami oddechowym i krążeniowym, lecz interakcja ta działa na wdechu w kierunku przeciwnym niż ma to miejsce przy równoczesnym drażnieniu baro- i chemoreceptorów, tzn. w tym wypadku następuje wzmocnienie odpowiedzi sercowej we wdechu przez osłabienie centralnej komponenty hamującej.

Badano charakterystyki dynamiczne odruchu sercowego z baroreceptorów w fazach wdechowej i wydechowej. Zwierzęta nie były debuforowane ze względu na:

1) trudności techniczne w przecięciu nerwów aortalnych, które w około 50% przypadków biegną w odcinku szyjnym razem z nerwami błędnymi i wtedy trudno je zidentyfikować;

2) silnie tłumiący wpływ chloralozy na wagalny odruch sercowy u kotów, co wymaga dokładniejszego omówienia.

Faktem powszechnie znanym jest esowaty kształt charakterystyki odruchu z baroreceptorów, gdy na wyjściu badamy zmiany ciśnienia ogólnego czy zmiany rytmu serca (p. 3). Najważniejszą częścią krzywej S jest zakres prostoliniowy, w którym przy ciśnieniach normalnych pracują baroreceptory i w którym zmiany ciśnienia (czy rytm serca) na obwodzie są proporcjonalne do zmian ciśnienia w zatoce. Jeśli w trzech obszarach baroreceptorowych panują ciśnienia normalne, a w czwartym występują silne wzrosty ciśnienia powodujące spadki rytmu serca, to w tej sytuacji badamy tylko górną część krzywej charakterystyki sercowej baroodruchu (czyli tę część charakterystyki, która określa zmiany rytmu serca pod wpływem pobudzenia baroreceptorów ciśnieniami większymi od normalnie występujących). Badania KUNZE [67] dowodzą, że wpływ hamujący chloralozy na aktywność włókien dosercowych nerwów błędnych jest tak duży, że komponenta sercowa odruchu z baroreceptorów (w której decydującą rolę odgrywa aktywność wagalna) może być praktycznie badana dopiero dla ciśnień powyżej 130–140 mmHg. Dlatego zachowanie tonicznego pobudzenia baroreceptorów w trzech obszarach pozwala chociaż częściowo skompensować hamujący wpływ chloralozy, dzięki czemu dla bodźców mieszczących się jeszcze w zakresie bodźców fizjologicznych udało się uzyskać pełne charakterystyki baroodruchu sercowego. Ze względu na różną wrażliwość zwierząt na chloralozę uzyskano duży rozrzut charakterystyk sercowych odruchu z baroreceptorów (rys. 10). Średni czas trwania bodźca ciśnieniowego (0,75 s) dobrano tak, aby był on znacznie krótszy od faz wdechu i wydechu (co umożliwiło badanie modulacji oddechowej), a jednocześnie trochę dłuższy od czasu pomiędzy uderzeniem serca, aby zmniejszyć niepożądany wpływ ciśnienia skurczowego, które przez pobudzanie pozostałych baroreceptorów dodatkowo moduluje baroodruch sercowy. Szybkość narastania bodźców ($\geqslant$ 500 mmHg/s) dobrano tak, aby mieściła się w zakresie szybkości spotykanych w warunkach fizjologicznych (do 1000 mmHg/s), a jednocześnie była wyższa od szybkości narastania ciśnienia ogólnego u badanych zwierząt (będącej w zakresie 200–450 mmHg). Dzięki tak dobranym parametrom bodźców (czas trwania, szybkość narastania), wzrosty ciśnienia w zatoce szyjnej już przy niewielkich amplitudach (43 mmHg na rys. 11) dużo silniej pobudzały baroreceptory niż ciśnienie ogólne (średnio wynoszące 130/110 mmHg), wywołując w fazie wydechu istotny ($p < 0{,}001$) spadek rytmu serca.

Powstaje pytanie, czy rozrzut uzyskanych charakterystyk nie jest głównie uzależniony od różnego wyjściowego rytmu serca?

Jeśli na podstawie rysunku 10 porównamy charakterystyki baroodru-

chu dla kotów nr 8 i 6, to dla zakresu liniowego stosunek wzmocnień sercowego odruchu z baroreceptorów wynosi 0,27:0,15 = 1,8:1. Kontrolny rytm serca dla kota nr 8 wynosi 240 ud/min, dla kota nr 6 — 200 ud/min, czyli ich stosunek jest jak 1,2:1. Możemy przyjąć, że w warunkach normalnego ciśnienia krwi u kotów w chloralozowym uśpieniu napięcie dosercowych eferentów nerwu X w kontroli jest bliskie zeru [67], a wywoływane eksperymentalnie zwolnienia rytmu serca ze względu na krótkie latencje są spowodowane tylko wzrostem częstotliwości impulsacji w nerwach błędnych. W tej sytuacji, ponieważ spoczynkowy rytm serca zależy tylko od częstotliwości impulsacji w dosercowych włóknach współczulnych, jednakowy odruchowy wzrost częstotliwości wyładowań w nerwach błędnych u obu kotów spowodowałby około 1,2-krotnie większą odpowiedź sercową u kota nr 8 niż u kota nr 6 (ze względu na dominujący antagonizm postsynaptyczny — p. 2.1). Ponieważ jednak wzmocnienie odruchu sercowego na wydechu u kota nr 8 jest 1,8-krotnie większe niż u kota nr 6, to za większą o 50% odpowiedź u kota nr 8 (1,8/1,2 = 1,5) jest odpowiedzialny większy wzrost odruchowej impulsacji w nerwach błędnych przy pobudzeniu baroreceptorów.

Z analizy krzywych odruchu w fazie wdechu wynika, że mamy teraz sytuację odwrotną w porównaniu do fazy wydechu, a mianowicie wzmocnienie odruchu dla kota nr 6 jest 1,5-krotnie większe niż dla kota nr 8 (0,074/0,05 = 1,5). Ze względu na różne spoczynkowe częstotliwości impulsacji dosercowych układów współczulnych u obu kotów, przeprowadzając rozumowanie podobne jak wyżej — uwzględniające antagonizm obwodowy układu współczulnego i przywspółczulnego — dochodzimy do wniosku, że dla fazy wdechu odruchowa zmiana impulsacji w nerwach błędnych powoduje u kota nr 6 1,8-krotnie większą zmianę rytmu serca niż u kota nr 8.

Na podstawie powyższych rozważań należy przyjąć, że modulacja oddechowa odruchu z baroreceptorów *wywołana tylko przez zmiany napięcia w dosercowych eferentach wagalnych* jest dla kota nr 8 2,7 razy silniejsza niż dla kota nr 6 (1,5-krotnie większe wzmocnienie na wydechu, 1,8 razy mniejsze na wdechu, 1,5·1,8 = 2,7). Jeśli porównamy wzmocnienia baroodruchu na wydechu i wdechu dla kota nr 8 (0,27/0,05 = 5,4) oraz dla kota nr 6 (0,15/0,074 = 2) stwierdzimy, że modulacja oddechowa u kota nr 8 jest 2,7-krotnie silniejsza w porównaniu do kota nr 6. Reasumując, określenie wielkości modulacji oddechowej jako stosunku wzmocnienia baroodruchu podczas wydechu do wzmocnienia podczas wdechu w zakresie zależności liniowej obrazuje nam wielkość modulacji oddechowej w eferentach wagalnych i jest niezależne od wyjściowego napięcia układu współczulnego.

Tej właściwości, tzn. niezależności od napięcia współczulnego, nie posiada współczynnik głębokości modulacji m, określony wzorem na s. 37 jako procentowa różnica pomiędzy zwolnieniem rytmu serca pod wpływem

wzrostu ciśnienia w zatoce szyjnej w faza chwdechu i wydechu. Gdy napięcie dosercowego układu współczulnego wzrośnie, to przy ustalonej wielkości modulacji częstotliwości wyładowań w układzie przywspółczulnym, współczynnik głębokości modulacji również wzrośnie. Na przykład gdyby u kota nr 6, u którego maksymalny współczynnik głębokości modulacji dla ciśnienia w zatoce 240 mmHg wynosi około 10%, napięcie układu współczulnego wzrosło 1,2-krotnie, to odruchowe zwolnienie rytmu serca żarówno w fazie wydechu jak i wdechu wzrosłoby 1,2-krotnie, w związku z tym różnica byłaby 1,2-krotnie większa, czyli wyniosłaby 12%. Poza tym powyżej określony współczynnik głębokości modulacji m jest proporcjonalny do głębokości modulacji oddechowej rozumianej powszechnie jako różnica pomiędzy rytmem serca podczas wdechu i wydechu, a mianowicie

$$m \overset{\text{def}}{=} \frac{\Delta HR_{wd} - \Delta HR_{wyd}}{HR_o} = \frac{HR_{wd} - HR_{wyd}}{HR_o},$$

ponieważ HR_o ustalone oznaczono przez stałą k,

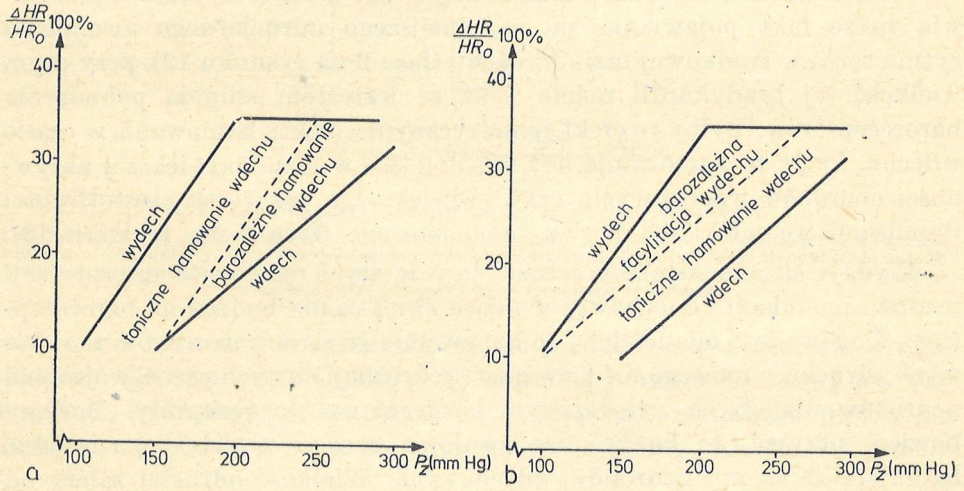
$$HR_{wd} - HR_{wyd} = km.$$

Innym czynnikiem wpływającym na różną głębokość modulacji oddechowej może być różna częstotliwość oddechów u różnych zwierząt oddychających spontanicznie. Z prac Clarka i von Eulera [19] wynika, że istnieje zależność hiperboliczna pomiędzy zmniejszającym się czasem wdechu a wzrostem objętości wdechowej. Natomiast czas wdechu maleje (nie całkowicie liniowo) ze wzrostem częstości oddechów. Wzrost objętości wdechowej powoduje wzrost pobudzenia mechanoreceptorów płuc, co mogłoby powiększać głębokość modulacji oddechowej baroodruchu [9, 35]. Jednak u badanych kotów nie udało się znaleźć korelacji pomiędzy częstotliwością spontanicznych oddechów a głębokością modulacji, co świadczyłoby o stosunkowo niewielkim wpływie zmian rozciągania płuc — w warunkach normowentylacji — na hamowanie odruchu z baroreceptorów u kotów. Powyższe rozważania potwierdzają obserwacje Zielińskiego [127] o słabszej modulacji wdechowo-wydechowej sercowego odruchu z baroreceptorów u kotów w porównaniu do psów.

Z prac Lipskiego i wsp. [74, 75] wynika, że na poziomie przedzwojowych neuronów przywspółczulnych występują cykliczne zmiany pobudliwości, które zależą przede wszystkim od hamujących oddziaływań ze strony neuronów wdechowych zlokalizowanych w obrębie obszaru jądra dwuznacznego lub w obszarze NTS. Z analizy krzywych przedstawionych na rysunku 11 wynika, że ciśnienia progowe krzywej wydechowej i wdechowej odruchu są istotnie statystycznie ($p < 0{,}001$) różne, co świadczy o hamowaniu neuronów nerwu błędnego ze strony neuronów wdechowych i mechanoreceptorów płuc [9, 44]. W hamowaniu tym prawdopodobnie uczestniczą neurony wdechowe zlokalizowanego w obrębie jądra pasma samotnego

(NTS), tzw. neurony I_β [76], które są pobudzane zarówno w czasie centralnej aktywności wdechowej, jak i w czasie inflacji płuc. W pracach Lipskiego i wsp. [74, 75] wykazano, że w omawianym wpływie hamulcowym możliwe jest także pośrednictwo neuronów wdechowych zlokalizowanych w obrębie jądra dwuznacznego.

Natomiast istotnie statystycznie ($p < 0{,}05$) różne nachylenie prostych regresji odruchu sercowego z baroreceptorów (rys. 11) świadczy o różnym wzmocnieniu tego odruchu w fazie wdechu w porównaniu do fazy wydechu. Czyli innymi słowy, w zakresie ciśnień od ciśnienia progowego do ciśnienia nasycenia, przy coraz wyższych ciśnieniach w zatoce, rośnie różnica pomiędzy odruchowym spadkiem rytmu serca na wydechu w porównaniu do wdechu. Wynika stąd, że poza komponentą hamującą sercowy odruch z baroreceptorów w czasie wdechu, której siła zależy tylko od aktywności neuronów wdechowych I_β, musi istnieć druga komponenta zależna od wielkości pobudzenia baroreceptorów.



Rys. 13. Dwie koncepcje wyjaśniające różnice między sercowym odruchem z baroreceptorów w fazach wdechu i wydechu

Opis w tekście

Na rysunku 13 przedstawiono dwie koncepcje obrazujące zmiany wielkości obu komponent, jakie zachodzą przy wzroście ciśnienia. Na rysunku 13 a przedstawiono koncepcje dwu komponent hamujących baroodruch w czasie wdechu:

1) której wielkość jest stała przy wzroście ciśnienia w zatoce i zależy od centralnej aktywności wdechowej (CID);

2) której wielkość rośnie wraz ze wzrostem ciśnienia w zatoce, czyli jest zależna od stopnia pobudzenia baroreceptorów.

Na rysunku 13 b przedstawiono koncepcje jednej komponenty torującej sercowy odruch z baroreceptorów w czasie wydechu oraz drugiej komponenty hamującej baroodruch w fazie wdechu:

1) komonenta hamująca, niezależna od stopnia pobudzenia baroreceptorów, zależna tylko od hamującego wpływu neuronów wdechowych;

2) komponenta, której wielkość rośnie wraz ze wzrostem stopnia pobudzenia baroreceptorów, torująca odruch z baroreceptorów w fazie wydechu. Możliwość istnienia takiej komponenty wzrostu pobudliwości neuronów przedzwojowych nerwu błędnego w okresie trwania wydechu została wyrażona po raz pierwszy w pracy GABRIELA i SELLERA [34]. Autorzy ci stwierdzili istnienie neuronów tzw. późnowydechowych w okolicach jądra dwuznacznego, które odpowiadały wzrostem aktywności na pobudzenie baroreceptorów tętniczych i które ich zdaniem miały pobudzać neurony dosercowe.

Za istnieniem torowania odruchu sercowego z baroreceptorów przemawia także fakt pojawiania się najsilniejszego odruchowego zwolnienia rytmu serca w środkowej fazie wydechu (faza 2 na rysunku 12), przy czym wielkość tej bradykardii rośnie wraz ze wzrostem stopnia pobudzenia baroreceptorów. Byłby to efekt symetryczny do efektu hamowania w czasie wdechu, kiedy to hamowanie jest najsilniejsze w fazie największej aktywności neuronów wdechowych, czyli największego przyrostu częstotliwości impulsacji we włóknach nerwu przeponowego (faza 5 na rysunku 12).

Wydaje się, że mogłaby istnieć jeszcze inna możliwość interpretacji wzrostu modulacji oddechowej w miarę zwiększania bodźca na baroreceptory. Możliwe jest mianowicie, że hamowanie ze strony neuronów wdechowych odruchu sercowego rośnie w miarę rekrutacji nowych przedzwojowych neuronów wagalnych zwiększonym bodźcem na baroreceptory. Możemy bowiem przyjąć, że każdy przedzwojowy neuron wagalny ma wejście hamujące ze strony neuronów wdechowych. Wielkość odruchu zależy od liczby pobudzonych neuronów wagalnych, a nie tylko od częstotliwości wyładowań każdego z nich. W rezultacie neurony wdechowe będą bardziej zmniejszać procentowo odruch jeśli więcej neuronów wagalnych ulega jednoczesnemu pobudzeniu, jak to się dzieje w miarę zwiększania bodźca. W okresie wydechu natomiast ta rekrutacja większej liczby neuronów wagalnych nie będzie już niczym ograniczona. Stąd pozorne torowanie odruchu podczas wydechu i wzrost modulacji wdechowo-wydechowej.

Powyższa interpretacja nie jest sprzeczna z koncepcjami przedstawionymi na rysunku 13 i może z każdą z nich współistnieć. Podobnie koncepcje z rysunków 13 a i b nie są sprzeczne, a nawet na podstawie rysunku 12 wydaje się, że może zachodzić wzrost hamowania w czasie wdechu i wzrost torowania w czasie wydechu w miarę wzrostu pobudzenia baroreceptorów.

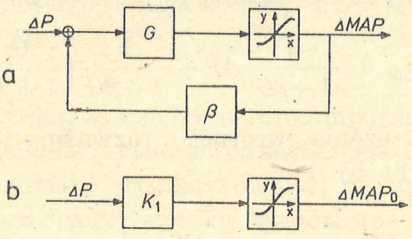
2.3. ANALIZA SERCOWEJ KOMPONENTY ODRUCHU Z BARORECEPTORÓW W PĘTLI OTWARTEJ I ZAMKNIĘTEJ UJEMNEGO SPRZĘŻENIA ZWROTNEGO

2.3.1. WPROWADZENIE

Odruch z baroreceptorów tętniczych pracuje w układzie ujemnego sprzężenia zwrotnego, tzn. zmiany ciśnienia na wejściu układu (w zatokach i łuku aorty) wywołują na wyjściu zmiany ciśnienia o przeciwnym znaku, powodując w ten sposób utrzymanie ciśnienia na zadanym poziomie.

Większość badaczy [2, 7, 29, 44, 60, 109] analizowała odruch z baroreceptorów w sytuacji pętli otwartej. Powstaje zatem pytanie, jakie są różnice właściwości odruchu z baroreceptorów tętniczych, gdy pracują one w pętli zamkniętej w porównaniu do sytuacji pętli otwartej?

Na rysunku 14 przedstawiono sytuacje pętli zamkniętej odruchu (rys. 14 a) oraz sytuacje pętli otwartej (rys. 14 b), przy czym dla lepszego



Rys. 14. Schemat układu ze sprzężeniem zwrotnym

a) nieliniowy układ zamkniętej pętli: G – wzmocnienie pętli otwartej, β – współczynnik sprzężenia zwrotnego; b) nieliniowy układ bez sprzężenia zwrotnego o wzmocnieniu K_1 równym wzmocnieniu układu z punktu a: ΔP – zmiana ciśnienia na wejściu, ΔMAP – zmian ciśnienia na wyjściu, ΔMAP_0 – zmiana ciśnienia na wyjściu przy braku sprzężenia zwrotnego

porównania tych dwóch sytuacji przyjęto jednakowe wzmocnienia w obu układach. Zarówno układ całej pętli odruchu z baroreceptorów, jak też receptory i efektory wykazują silnie właściwości nieliniowe (dokładne określenie tych własności p. 3), które ogólnie możemy określić równaniem

$$y = x + \varepsilon x^m,$$

gdzie: y – sygnał na wyjściu,
x – sygnał na wejściu,
ε – stopień nieliniowości,
m – stała określająca rodzaj nieliniowości.

Na rysunku 14 b przedstawiono układ pętli otwartej w postaci dwu bloków: jednego o właściwościach liniowych i o wzmocnieniu k_1, oraz drugiego obrazującego wszystkie właściwości nieliniowe układu (określone powyższym równaniem). Gdy $\varepsilon = 0$ (brak nieliniowości), to układ liniowy z ujemnym sprzężeniem zwrotnym (rys. 14 b) ma następujące właściwości:

$$\Delta MAP_L = \frac{G}{1+\beta G}\,\Delta P, \tag{2}$$

gdzie: ΔMAP_L — zmiany ciśnienia tętniczego na wyjściu układu liniowego,
ΔP — zmiany ciśnienia na wejściu układu,
G — wzmocnienie pętli otwartej.
β — współczynnik sprzężenia zwrotnego.

Gdy $\varepsilon \neq 0$, układ staje się nieliniowy i odpowiada właściwościom funkcji przenoszenia odruchu z baroreceptorów tętniczych w pętli zamkniętej (rys. 14 a)

$$\Delta MAP_{NL} = \frac{G}{1+\beta G}\Delta P + \frac{\varepsilon}{1+\beta G}[G(\Delta P - \beta \Delta MAP_{NL})]^m,$$

gdzie: ΔMAP_{NL} — zmiany ciśnienia tętniczego na wyjściu układu nieliniowego.

Ponieważ niewiadoma ΔMAP_{NL} występuje po obu stronach równości, to równanie rozwiązujemy metodą iteracyjną, podstawiając w pierwszym przybliżeniu po prawej stronie $\Delta MAP_{NL} = \Delta MAP_L$, wtedy

$$\Delta MAP_{LN} = \frac{G}{1+\beta G}\Delta P + \frac{\varepsilon}{1+\beta G}\left(\frac{G}{1+\beta G}\Delta P\right)^m.$$

Aby ocenić zalety sprzężenia zwrotnego, rozważmy teraz własności układu pętli otwartej (rys. 14 b)

$$\Delta MAP_o = \frac{G}{1+\beta G}\Delta P + \varepsilon\left(\frac{G}{1+\beta G}\Delta P\right)^m,$$

gdzie: ΔMAP_o — zmiana ciśnienia na wyjściu układu pętli otwartej, w którym nieliniowość i wzmocnienie są takie same jak w układzie pętli zamkniętej.

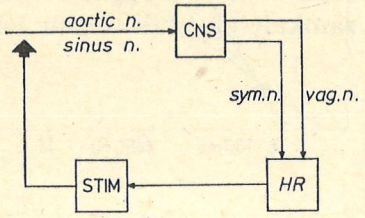
Z porównania dwóch ostatnich równań wynika, że dla układu pętli zamkniętej otrzymamy zniekształcenia o $1/(1+\beta G)$ mniejsze niż dla pętli otwartej.

Wydaje się interesujące porównanie charakterystyk statycznych (równanie (2)) i dynamicznych układu pętli otwartej i zamkniętej w sytucji eksperymentalnej. W tej części pracy przeprowadzono takie porównania dla komponenty sercowej odruchu z baroreceptorów tętniczych.

2.3.2. METODY I SCHEMAT BLOKOWY SYTUACJI SYMULACJI PĘTLI OTWARTEJ I ZAMKNIĘTEJ ODRUCHU

Drażniono elektrycznie prawy nerw zatokowy lub aortalny bodźcami o parametrach podanych w 1.5 o częstotliwości serii impulsów 1–4 Hz niezależnej od rytmu serca (przeważnie 5 lub 10 impulsów w serii). Był to układ pętli otwartej. W sytuacji pętli zamkniętej serie bodźców drażniących aferentne włókna biegnące z baroreceptorów były wyzwalane i zsynchronizowane z załamkami R EKG. Rozpoczęcie drażnienia nerwu

zatokowego czy aortalnego powodowało odruchowe zwolnienie rytmu serca, co z kolei zmniejszało częstotliwość serii drażniących bodźców. W ten sposób symulowano układ ujemnego sprzężenia zwrotnego komponenty sercowej odruchu z baroreceptorów w pętli zamkniętej (rys. 15) oraz w pętli otwartej, gdy stymulator (STIM) nie jest wyzwalany załamkami R EKG.



Rys. 15. Schemat blokowy układu symulacji analogowej zamkniętej pętli sprzężenia zwrotnego odruchu sercowego z baroreceptorów

CNS – centralny układ nerwowy, HR – rytm serca, STIM – stymulator synchronizowany załamkam R EKG

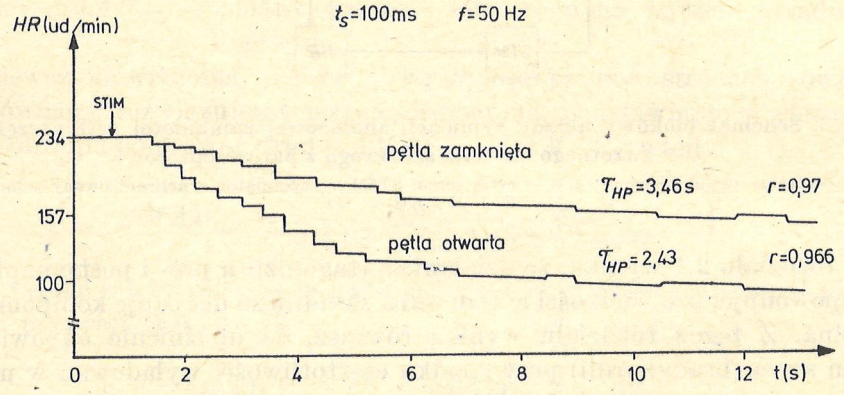
Z rozdziału 2.1 wynika, że działanie antagonizmu pre- i postsynaptycznego powoduje, iż o wielkości rytmu serca zasadniczo decyduje komponenta wagalna. Z tegoż rozdziału wynika również, że opóźnienie odpowiedzi rytmu serca (bradykardii) przy spadku częstotliwości wyładowań w układzie współczulnym jest dużo większe (8–15 s) niż przy wzroście częstotliwości w dosercowych nerwach przywspółczulnych (1–2 uderzeń serca). Wreszcie szybkość odpowiedzi rytmu serca dla układu przywspółczulnego jest dużo większa niż dla współczulnego (por. stałe czasu dla obu układów z rozdz. 2.1). Z wyżej przedstawionych faktów wynika, że przy pobudzeniu baroreceptorów o odruchowej, dynamicznej odpowiedzi rytmu serca (bradykardii) zadecyduje komponenta wagalna.

Powyższe rozumowanie było podstawą do porównania chwilowych zmian rytmu serca przy elektrycznym drażnieniu nerwu zatokowego lub aortalnego ze zmianami rytmu wywołanymi elektrycznym drażnieniem nerwu błędnego sygnałami o napięciu 0,3–0,8 V. Pozostałe parametry bodźców drażniących eferenty nerwu błędnego były takie same jak dla aferentów nerwu zatokowego czy aortalnego (1 ms szerokość impulsów, 100 ms szerokość serii, 30–200 Hz częstotliwość).

2.3.3. WYNIKI

Ze względu na to, że układ, w którym symulowano sprzężenie zwrotne, działa tylko podczas drażnienia elektrycznego nerwu zatokowego lub aortalnego, zmiany rytmu serca analizowano tylko od chwili rozpoczęcia drażnienia do jego zakończenia. Przykładową rejestrację chwilowych

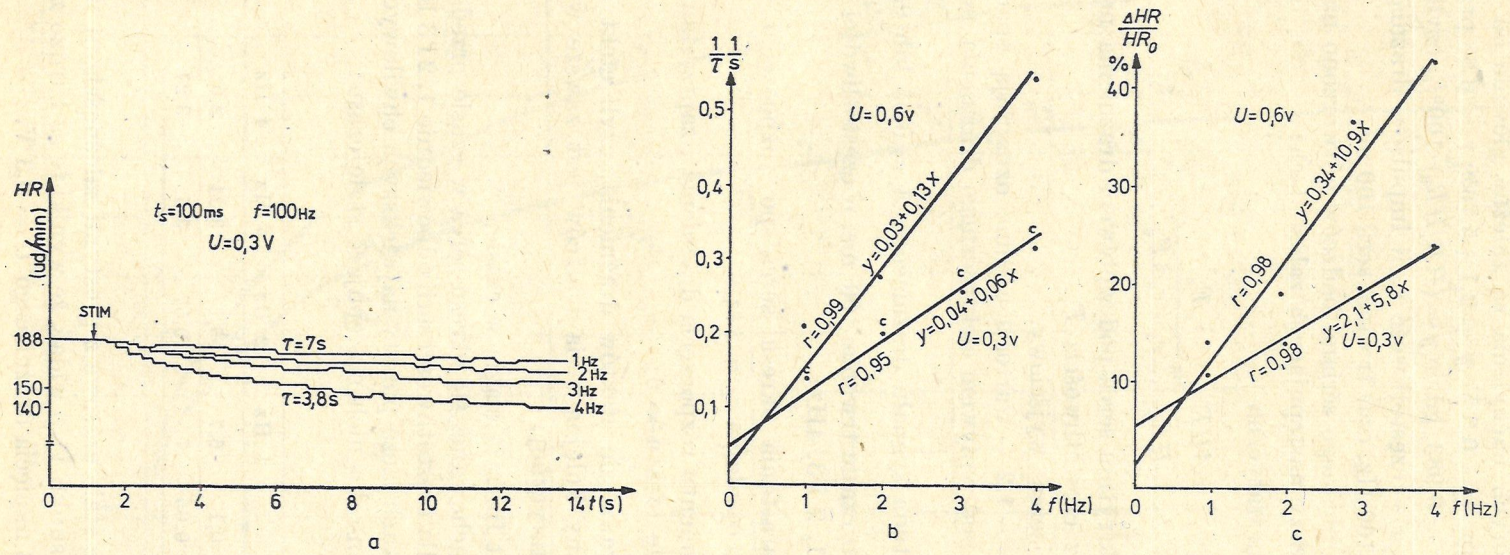
zmian rytmu serca pod wpływem elektrycznego drażnienia nerwu zatokowego seriami bodźców zsynchronizowanymi (pętla zamknięta) i niezsynchronizowanymi (pętla otwarta) z załamkami R EKG przedstawiono na rysunku 16. Widoczna jest różnica wielkości odpowiedzi rytmu serca na drażnienie: dla pętli otwartej rytm serca spada o 57%, a dla pętli zamkniętej tylko o 33%. Analiza chwilowych zmian okresu serca (HP) wykazała, że szybkość odpowiedzi rytmu serca w pętli otwartej jest około 1,5 raza większa niż dla pętli zamkniętej (stałe czasu odpowiedzi $\tau_0 = 2{,}43$ s, $\tau_z = 3{,}46$ s).



Rys. 16. Rejestracja chwilowych zmian rytmu serca pod wpływem elektrycznego drażnienia nerwu zatokowego seriami bodźców zsynchronizowanych z załamkiem R EKG (pętla zamkniętą) i niezależnymi od chwilowego rytmu serca (pętla otwarta)

Zgodnie z rozważaniami z rozdziału 2.3.2, celem dalszych eksperymentów było porównanie odruchowego zwolnienia rytmu serca pod wpływem pobudzenia aferentów nerwu zatokowego lub aortalnego z bradykardią wywołaną drażnieniem dosercowych gałązek nerwu błędnego. Dlatego w tej części pracy badano charakterystyki zmian rytmu serca przy salwowym drażnieniu nerwu błędnego, czego przykładem może być rysunek 17.

Na rysunku 17 a widoczna jest silna zależność odpowiedzi statycznych i dynamicznych rytmu serca od częstotliwości, z jaką występują serie impulsów drażniących. Analiza okresu serca w funkcji czasu wykazała, że jest to funkcja wykładnicza, której stała czasu jest zależna zarówno od częstotliwości serii drażniących, jak i od amplitudy bodźca drażniącego (rys. 17 b). Zależność stałej czasu od amplitudy bodźca drażniącego w pewnym stopniu obserwowano już w rozdziale 2.1, natomiast zależność odwrotności stałej czasu od częstotliwości serii jest prostoliniowa ($r = 0{,}96$) i została dokładniej przedstawiona na rysunku 17 b. Podobnie silną zależność od częstotliwości serii drażniących wykazują statyczne odpowiedzi serca (rys. 17 c) i w zakresie 0–4 Hz (częstotliwość serii) można je aproksy-



Rys. 17. a — rejestracja chwilowych zmian rytmu serca pod wpływem elektrycznego drażnienia dosercowych włókien nerwu błędnego seriami bodźców (częstotliwość serii — 1, 2, 3 i 4 Hz); b — wykres zależności szybkości odpowiedzi serca (wyrażony tutaj jako odwrotność stałej czasu $1/\tau$) od częstotliwości serii bodźców drażniących f; c — wykres zależności wielkości odpowiedzi serca (HR/HR_0) od częstotliwości serii bodźców drażniących f

mować prostymi, których nachylenia są zależne głównie od amplitudy napięć drażniących, np. $u = 0{,}3$ V, $y = 2{,}1 + 5{,}76x$; $r = 0{,}98$ przy $u = 0{,}6$ V, $y = 0{,}34 + 10{,}9x$; $r = 0{,}983$, gdzie $y = (HR/HR_0) \cdot 100\%$, czyli względny spadek rytmu serca, x — częstotliwość serii impulsów drażniących przy częstotliwości w serii 100 Hz, czas trwania serii 100 ms.

Drażnienie nerwu błędnego seriami bodźców odtworzono na maszynie cyfrowej Odra 1305 przy następujących założeniach:

1) charakterystyka statyczna

$$\frac{\Delta HR}{HR_0} = \frac{F_v}{c_1 + c_2 A F_v},$$

gdzie: ΔHR — spadek rytmu serca pod wpływem drażnienia nerwu błędnego z częstotliwością F_v,

HR_0 — rytm serca wyjściowy,

$c_1 = -1$, $c_2 = -1{,}2$ — wartości ujemne oznaczają spadek rytmu serca pod wpływem elektrycznego drażnienia nerwu błędnego,

A — amplituda sygnału drażniącego $A = 0{,}05$ lub $0{,}1$;

2) serie bodźców o czasie trwania 100 ms, o częstotliwości w serii F_v i częstotliwości serii 1, 2 i 3, 4Hz;

3) stała czasu narastania okresu serca po rozpoczęciu drażnienia $\tau_1 = 0{,}1$ s, stała czasu opadania $\tau_2 = 3$ s;

4) latencje od momentu rozpoczęcia drażnienia i zaprzestania drażnienia do pojawienia się efektu = 0;

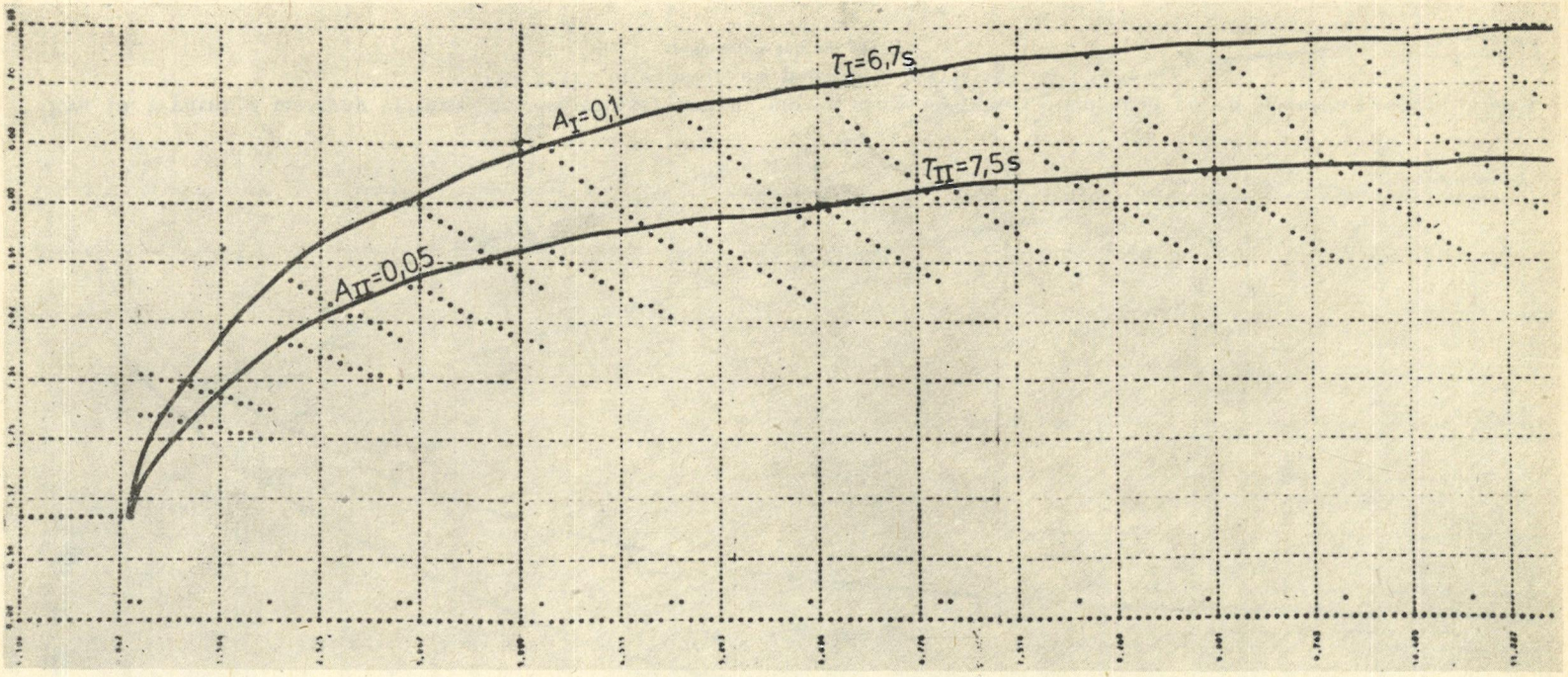
5) liniowe sumowanie się efektów drażnienia, czyli efekt zwolnienia rytmu serca wywołany kolejną serią bodźców jest zawsze wyznaczany z charakterystyki statycznej;

6) okres serca jest funkcją ciągłą w czasie.

Uzyskano wykresy zachowania się okresu serca w czasie przedstawionym na rysunkach 18–20 dla częstotliwości serii odpowiednio 1, 2 i 3 Hz. Krzywe wykreślone na rysunkach łączą punkty największych chwilowych wartości okresu serca. Uzyskano dla nich następujące stałe czasu:

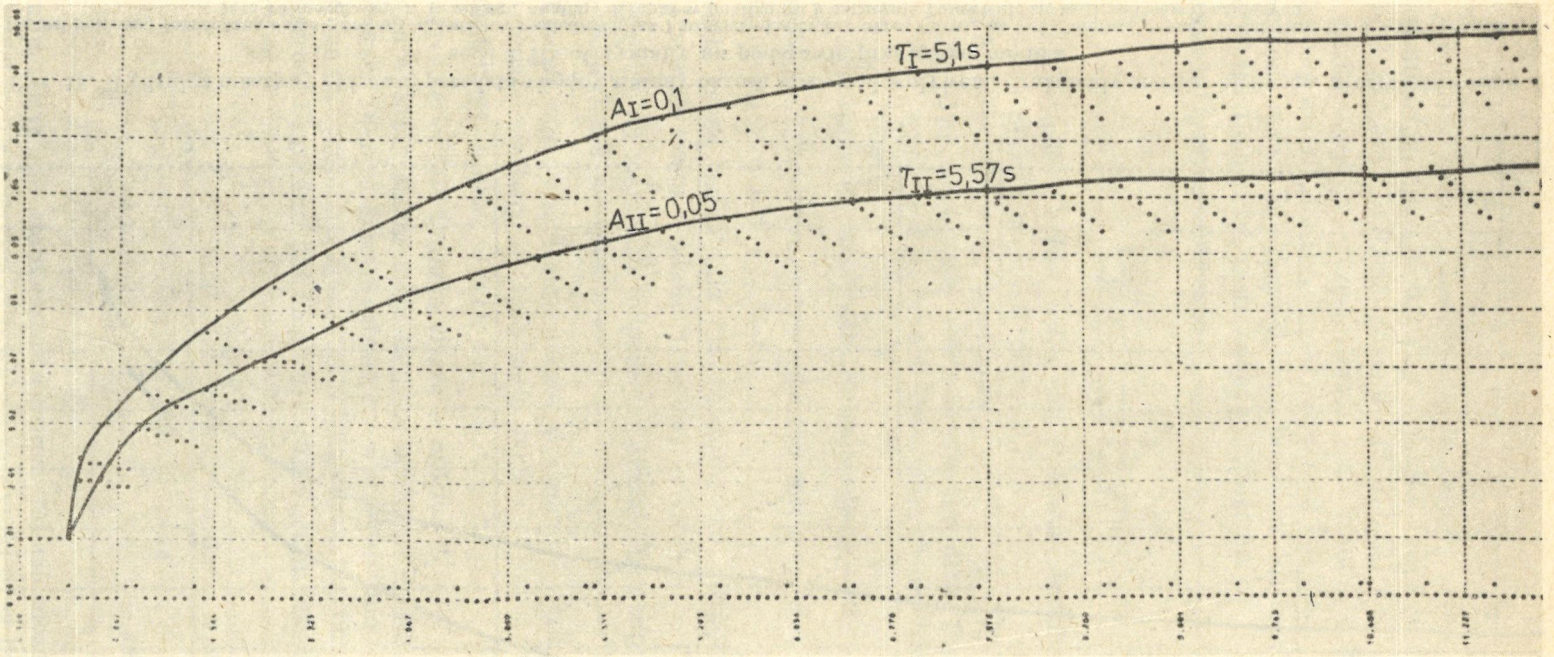
	1 Hz	2 Hz	3 Hz	4 Hz
$A_{v1} = 0{,}1$	6,7	5,1	3,34	3,0
$A_{v2} = 0{,}05$	7	5,57	3,5	3,27

Porównując uzyskane stałe czasowe z prostymi zależnościami stałej czasu od częstości serii z rysunku 17 b widać, że wyniki te są bardzo zbliżone do prostej uzyskanej dla napięcia drażniącego $U = 0{,}3$ V.



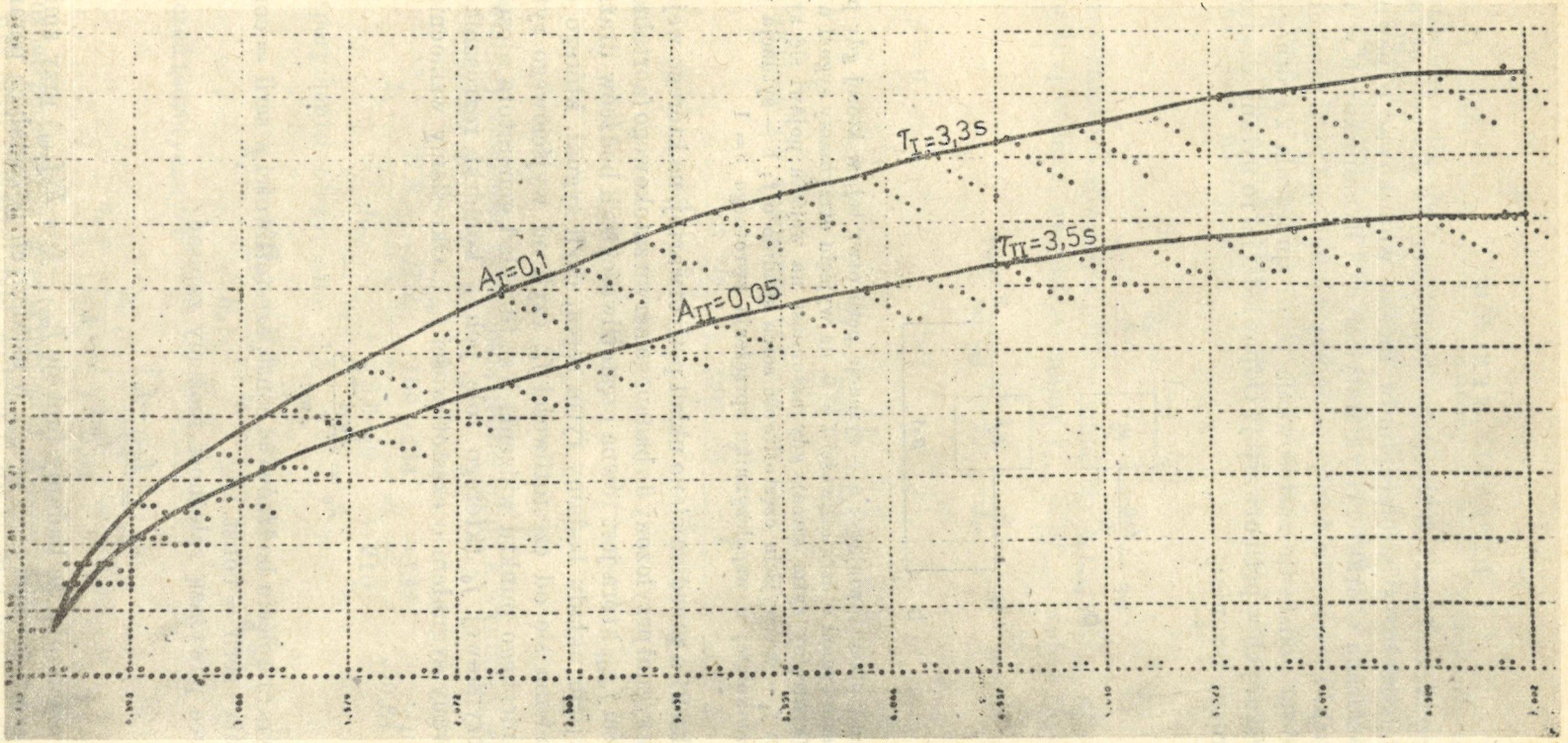
Rys. 18. Wydruk z maszyny cyfrowej przedstawiający zmiany okresu serca pod wpływem drażnienia nerwu błędnego z częstotliwością serii 1 Hz otrzymany na podstawie przyjętego modelu

Na osi poziomej zaznaczono okres serca w jednostkach względnych (za 1 przyjęto kontrolny okres serca), na osi pionowej — czas podzielony na warsty oznaczające równe okresy w przebiegu analizy. Kropki w pobliżu osi *y* oznaczają pojawienie się serii bodźców drażniących



Rys. 19. Wydruk z maszyny cyfrowej przedstawiający zmiany okresu serca wywołane drżnieniem nerwu błędnego z częstotliwością serii 2 Hz otrzymane na podstawie przyjętego modelu

Oznaczenia jak na rys. 18

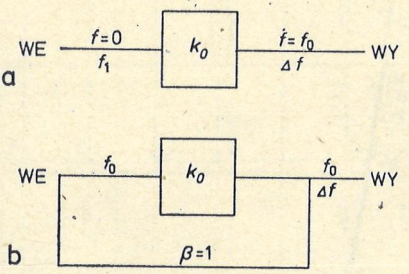


Rys. 20. Wydruk z maszyny cyfrowej przedstawiający zmiany okresu serca wywołane drażnieniem nerwu błędnego z częstotliwością serii 3 Hz otrzymany na podstawie przyjętego modelu

Oznaczenia jak na rys. 18

DYSKUSJA WYNIKÓW

Na podstawie otrzymanych wyników eksperymentów dla pętli otwartej i zamkniętej odruchu z baroreceptorów można wnioskować o pewnych znacznych różnicach charakterystyk statycznych i dynamicznych w tych dwu sytuacjach. Powstaje zatem pytanie, czy właściwości pętli zamkniętej można opisać na podstawie zastosowania teorii sprzężenia zwrotnego do wyników uzyskanych w pętli otwartej? Odpowiedzi na to pytanie dostarcza następujące rozumowanie:



Rys. 21. Schemat przedstawiający: a — sytuację pętli otwartej, w której gdy przyłożymy na wejście sygnał o częstotliwości $f = 0$, na wyjściu otrzymamy sygnał o częstotliwości f_0 (kontrolny rytm serca), gdy natomiast na wejściu pojawi się sygnał o częstotliwości f_1 — na wyjściu częstotliwość serca spadnie o f; b — sytuacja pętli zamkniętej o współczynniku sprzężenia zwrotnego $\beta = 1$

Na rysunku 21 a przedstawiono układ pętli otwartej, na którego wejściu rozpatrujemy sygnał przyłożony do badanego nerwu zatokowego (aortalnego) o częstotliwości f_{wej}, która jest równa częstotliwości serii bodźców drażniących. Na wyjściu układu badamy rytm serca, czyli sygnał, którego częstotliwość zmienia się od częstotliwości f_0, czyli od wyjściowego rytmu serca. Z technicznego punktu widzenia jest to układ generatora o częstotliwości spoczynkowej f_0 (którego rolę pełnią komórki rozrusznikowe serca), sterowany sygnałem o częstotliwości f_{wej}. Określamy wzmocnienie k_0 tego układu

$$k_0 = \frac{f_{wyj} - f_0}{f_{wej}},$$

przy ustalonym: napięciu bodźców = const, częstotliwości w serii = const, czasie trwania serii = const.
W matematyce powyższą zależność możemy zapisać

$$k_0 = \left.\frac{f_{wyj} - f_0}{f_{wej}}\right|_{\ldots}, \qquad (3)$$

ndzie kropki oznaczają, że badamy funkcję $f_{wyj} - f_0 = F(f_{wej})$ przy zmiengej wartości częstotliwości serii = f_{wej}, o ustalonych pozostałych parame-

trach sygnału wejściowego (drażniącego). W wynikach udowodniono przykładowo dla dwu intensywności bodźca drażniącego (0,3 i 0,6 V), że charakterystyki statyczne spadku rytmu serca w zależności od częstotliwości serii bodźców drażniących (w zakresie od 0 do 4 Hz) są liniami prostymi. Stąd wynika, że układ przedstawiony na rysunku 21 a jest liniowy. Na rysunku 21 b przedstawiono układ zamkniętej pętli sprzężenia zwrotnego o współczynniku sprzężenia zwrotnego $\beta = 1$, którego wzmocnienie k_z określono następująco

$$k_z = \left.\frac{f_{wyj} - f_0}{f_0}\right|_{\beta=1}. \tag{4}$$

Z przekształcenia równania (3) otrzymujemy $k_0 f_{wej} = f_{wyj} - f_o$, w zamkniętej pętli sprzężenia zwrotnego mamy $f_{wej} = \beta f_{wyj}$, wobec tego

$$k_0 f_{wej} = \frac{1}{\beta} f_{wej} - f_0,$$

gdy $\beta \neq 0$ stąd

$$f_0 = f_{wej}\left(\frac{1}{\beta} - k_0\right),$$

podstawiamy do równania (4)

$$k_z = \frac{f_{wyj} - f_0}{f_{wej}(1/\beta - k_0)} = \frac{f_{wyj} - f_0}{f_{wej}} \cdot \frac{1}{1/\beta - k_0} = \frac{k}{1/\beta - k_0}$$

dla $\beta = 1$

$$k_z = \frac{k_0}{1 - k_0}.$$

Porównajmy zależność otrzymaną teoretycznie z wynikami eksperymentów z rysunku 16:

$$k_0 = \frac{HR_{wyj} - HR_0}{f_{wej}} = \frac{100 - 234}{3{,}5 \cdot 60} = \frac{-134}{210} = -0{,}64,$$

z eksperymentu otrzymano

$$k_z = \frac{HR_{wyj} - HR_0}{HR_0} = \frac{157 - 234}{234} = -0{,}33,$$

z obliczeń teoretycznych

$$k_z = \frac{k_0}{1 - k_0} = \frac{0{,}64}{1 + 0{,}64} = -0{,}39.$$

Rozpatrzmy teraz charakterystyki dynamiczne:

1) dla pętli otwartej pod wpływem drażnienia elektrycznego nerwu

zatokowego (aortalnego) okres serca wydłuża się wykładniczo ze stałą czasu τ_0;

2) dla pętli zamkniętej okres serca zmienia się ze stałą czasu τ_z.

Na rysunku 17 b na podstawie analizy wyników eksperymentów pokazano, że odwrotność stałej czasu zmian okresu serca zależy liniowo od częstotliwości serii bodźców, czyli sygnału wejściowego drażniącego nerw zatokowy lub aortalny

$$\frac{1}{\tau} = a + bf,$$

gdzie: a, b — współczynniki,

f — częstotliwość serii impulsów drażniących.

Ponieważ a jest małe ($a = 0{,}03$ dla $U = 0{,}6$ V; $a = 0{,}04$ dla $U = 0{,}3$ V) a z warunków brzegowych wynika, że $a = 0$ (gdy $f = 0$, tzn. nie ma bodźca, to $\tau = \infty$) możemy napisać

$$\frac{1}{\tau} \cong bf,$$

dla pętli otwartej:

$$\frac{1}{\tau_0} = bf_{\text{wej}},$$

dla pętli zamkniętej:

$$\frac{1}{\tau_z} = bf_{\text{wej}};\ f_{\text{wej}} = f_{\text{wyj}};\ \frac{1}{\tau_z} = bf_{\text{wyj}}.$$

Z charakterystyki statycznej pętli zamkniętej wynika, że jeżeli

$$k_z = \frac{f_{\text{wyj}} - f_0}{f_0} \quad \text{to} \quad k_z f_0 = f_{\text{wyj}} - f_0, \quad \text{czyli} \quad f_{\text{wyj}} = f_0(k_z + 1).$$

Po podstawieniu mamy ostatecznie

$$\frac{1}{\tau_z} = bf_0(k_z + 1) = \frac{1}{\tau_0}(k_z + 1);\ \tau_z = \frac{\tau_0}{k_z + 1},$$

gdzie: τ_0 — stała czasu pętli otwartej, gdy częstotliwość serii bodźców, tzn. sygnału wejściowego, równa jest spoczynkowemu rytmowi serca.

Zastosujmy powyższe rozważania do wyników eksperymentów z rysunku 16, gdzie mamy $\tau_0 = 2{,}43$ s, $\tau_z = 3{,}46$ s, a z obliczeń teoretycznych otrzymujemy

$$\tau_z = \frac{\tau_0}{k_z + 1} = \frac{2{,}43}{-0{,}33 + 1} = 3{,}6 \text{ s}.$$

Powyższe obliczenia wykonano przy intensywności bodźca 3,5 V, częstotli-

wości bodźców w serii 50 Hz i długości serii 100 ms. Podobne obliczenia przeprowadzone dla innych parametrów sygnału drażniącego nerw zatokowy lub aortalny wykazały także zgodność rzędu 5–15%.

Przedstawione wyżej wzory określające wzmocnienia (k_z) i stałą czasu odpowiedzi (τ_z) pętli zamkniętej za pomoca wzmocnienia (k_0) i stałej czasu (τ_0) dla pętli otwartej są odpowiedzią na pytanie postawione na początku tej dyskusji. Zastosowanie teorii sprzężenia zwrotnego oraz wyników badań przedstawionych na rysunku 17 pozwoliło na opisanie właściwości pętli zamkniętej za pomocą wyników uzyskanych z eksperymentów przeprowadzonych w pętli otwartej dla odruchowych zmian rytmu serca. Drażnienie elektryczne aferentów nerwu zatokowego lub aortalnego powodowało pobudzenie nie tylko włókien przewodzących impulsacje z baro-, ale także z chemoreceptorów tętniczych [31], tak że odruchowe zwolnienie rytmu serca było sumą efektów podrażnienia baro- i chemoreceptorów. Ponieważ jednak efekt ten występował zarówno w badaniach pętli otwartej, jak i zamkniętej, może to być przyczyną, że obliczone wartości wzmocnienia i stałej czasu nie są dokładnie takie same jak te, które występują tylko w odruchu z baroreceptorów tętniczych. Natomiast fakt ten (równoczesne drażnienie baro- i chemoreceptorów) nie ma wpływu na uzyskane zależności określające k_z i τ_z w funkcji k_0 i τ_0.

Z analizy dynamicznych charakterystyk okresu serca w funkcji zmieniających się parametrów bodźców drażniących nerw błędny w niniejszej pracy uzyskano duży zakres zmienności szybkości odpowiedzi serca (duży rozrzut stałych czasowych). W dotychczasowych pracach badacze określali stałą czasu wzrostu okresu serca pod wpływem wzrostu impulsacji w dosercowych eferentach nerwu błędnego jako zawartą między 1 a 2,5 s [54] czy 2,6 a 5 s [21, 22, 23, 89], nie korelując jej wartości z parametrami bodźca drażniącego włókna eferentne nerwu błędnego. Jedynie w pracy [23] uzyskano stałą czasu 2,6 s dla bodźców ciągłych o częstotliwości 4, 6 i 8 Hz, a 5 s jako stałą czasu dla bodźców o częstotliwości 10–50 Hz. Jednak z zastosowanej w tej pracy metody drażnienia nerwu błędnego (zastosowano niższe napięcia drażniące dla wyższych częstotliwości) wynika, że zmienność uzyskanej tam [23] stałej czasu zależała bardziej od amplitudy niż częstotliwości bodźców.

W niniejszej pracy analizowano zależność stałych czasu od intensywności (w woltach) bodźca drażniącego nerw błędny. Z analizy tej wynika, że dla bodźców o amplitudach maksymalnych odpowiedź serca następuje w ciągu 1 do 2 uderzeń (rys. 3), przy niższych amplitudach bodźców, np. 0,8 V, $\tau = 2{,}29 \pm 0{,}06$ s, przy 0,5 V $\tau = 2{,}69 \pm 0{,}1$ s i stałe te różnią się istotnie ($p < 0{,}01$). Wynika stąd, że dla niższych bodźców następuje istotne zmniejszanie się szybkości odpowiedzi serca, co wyjaśnia wyniki uzyskane w [23]. Przy drażnieniu nerwu błędnego bodźcami ciągłymi o coraz większych częstotliwościach zaobserwowano niewielkie skracanie się stałej czasu, np.:

1) dla U napięcia drażniącego $U = 0{,}8$ V dla $f = 4$ Hz $\tau = 2{,}44$ s; $f = 5$Hz $\tau = 2{,}29$ s; $f = 8$ Hz $\tau = 2{,}27$ s; $f = 20$ Hz $\tau = 2{,}15$ s;

2) przy intensywności bodźca = 0,5 V stała czasu zmieniła się od 3,03 s dla 4 Hz do 2, 53 s dla 20 Hz.

Jednak największą zmienność stałych czasu zaobserwowano przy stosowaniu drażnienia nerwu błędnego seriami bodźców. Z taką sytuacją mamy najczęściej do czynienia w warunkach naturalnych, gdy baroreceptory są pobudzane okresowo przez każdą falę ciśnienia skurczowego i powodują odruchowy wzrost impulsacji w dosercowych włóknach nerwu błędnego. Z uzyskanych rezultatów wynika, że zmiana częstotliwości impulsacji w serii bodźców zmienia stałą czasu stosunkowo niewiele (do 30%), podczas gdy zmiana częstotliwości serii wpływa bardzo silnie na stałą czasu odpowiedzi serca: przy amplitudzie bodźców 0,3 V stała czasu zmienia się prawie dwukrotnie (rys. 17 a b), a przy $U = 0{,}6$ V prawie trzykrotnie (rys. 17 c) gdy częstotliwość serii impulsacji zmienia się od 1 do 4 Hz.

Podobne właściwości mają charakterystyki statyczne. Zaobserwowano mianowicie silny wpływ parametrów bodźca na wielkość odpowiedzi serca. Zmiana częstotliwości serii bodźców zmienia bardzo znacznie wielkość odpowiedzi serca (rys. 17 c): dla sygnału $U = 0{,}3$ V amplituda odpowiedzi zmienia się ponad dwukrotnie, dla bodźców $U = 0{,}6$ V ponad trzykrotnie przy zmianie częstotliwości impulsacji serii od 1 do 4 Hz.

Otrzymane wyniki świadczą o bardzo silnym wpływie częstotliwości pojawiających się serii bodźców, odpowiadających częstotliwości pojawiania się fal ciśnienia skurczowego drażniącego baroreceptory na charakterystyki dynamiczne i statyczne efektora sercowego. Wynika stąd, że największy wpływ na szybkość i wielkość odpowiedzi rytmu serca ma poza amplitudą ciśnienia skurczowego, które decyduje o amplitudzie bodźca działającego na baroreceptory, częstotliwość pojawiania się fal ciśnienia skurczowego (serii bodźców), która jest zgodna z rytmem serca. Następujące rozumowanie ma wykazać, że jeśli przy takiej samej amplitudzie ciśnienia skurczowego wyjściowy rytm serca jest wyższy, to odpowiedź na taki sam bodziec ciśnieniowy jest szybsza i większa. Załóżmy, że mamy wyjściowy rytm serca 120 ud/min (2 Hz), a amplituda ciśnienia skurczowego jest taka, że odpowiada amplitudzie bodźca drażniącego nerw błędny $U = 0{,}3$ V (dolna prosta na rysunku 17 c). Wzrost amplitudy ciśnienia skurczowego był symulowany przez wzrost amplitudy bodźca drażniącego nerw błędny do $U = 0{,}6$ V (odpowiada to wzrostowi ilości pobudzonych dosercowych włókien nerwu błędnego), co spowodowało spadek rytmu serca o 10% (przeskok na wyższą prostą — rys. 17 c). Natomiast gdy spoczynkowy rytm serca wynosi 240 ud/min (4 Hz), to przy takim samym wzroście amplitudy ciśnienia skurczowego nastąpi spadek rytmu serca o 20% (rys. 17 c). Na tej samej zasadzie z rysunku 17 b możemy odczytać, że przy wyższym wyjściowym rytmie serca odruchowa odpowiedź na pobudzenie baroreceptorów będzie szybsza.

Powyższe wyniki nie są w zgodzie z obserwacjami na ludziach [25, 120], w których wykazano spadek wzmocnienia odruchu z baroreceptorów przy wzroście rytmu serca. W pracy [25] wyjściowy rytm serca zmieniano stosując różne rodzaje wysiłku fizycznego, co jednocześnie zmienia czułość odruchu z baroreceptorów [25]. Z pracy TRZEBSKIEGO [120] wynika, że wzrost wyjściowego rytmu serca wynikał także ze spadku wzmocnienia baroreceptorów związanego z pobudzeniem ośrodków emocjonalnych podwzgórza u wrażliwszych osobników [47].

Przedstawione wyżej wyniki nie świadczą jednak wcale o większej efektywności odruchu z baroreceptorów przy wyższych wyjściowych rytmach serca. Ponieważ rytm serca jest ściśle związany z objętością wyrzutową (p. 3), to wyższy rytm serca w większości sytuacji prowadzi do wzrostu ciśnienia, co jeszcze bardziej zwiększa gwałtowność i wielkość odpowiedzi serca, gdyż rośnie amplituda sygnału drażniącego. W tej sytuacji niewielkie zmiany ciśnienia, wywołane np. zmianą pożycji ciała i efektem hydrostatycznym, mogą prowadzić do szybkich i zbyt dużych — hiperkompensacyjnych — odpowiedzi ciśnieniowych, co z kolei powoduje odpowiedź ciśnieniową w przeciwnym kierunku. W tym wypadku zamiast optymalnej aperiodyczno-krytycznej odpowiedzi układu na zmianę ciśnienia, uzyskamy odpowiedź o zbyt małym tłumieniu (oscylacyjną), co jest mało korzystne dla organizmu.

Odtworzenie wpływu amplitudy oraz częstotliwości serii impulsów drażniących nerw błędny na chwilowy okres serca przeprowadzono na maszynie cyfrowej Odra. Przy założeniach modelu, na maszynie cyfrowej uzyskano wyniki zbliżone do stałych czasowych odpowiedzi serca otrzymanych w eksperymencie fizjologicznym przy napięciu drażniącym $U = 0{,}3$ V (rys. 17 b). Jednak amplitudy odpowiedzi okresu serca uzyskane na maszynie cyfrowej były wielokrotnie większe niż w rzeczywistości. Wydaje się, że główna przyczyna różnic leży w założeniu prostego sumowania się efektów oddziaływania na serce kolejnych serii bodźców, gdyż jest to prawdopodobnie tzw. sumowanie się z okluzją, tzn. kolejne serie bodźców w miarę zwalniania się rytmu serca oddziałują coraz słabiej.

2.4. MASZYNA ABSTRAKCYJNA JAKO MODEL ODRUCHU Z BARORECEPTORÓW TĘTNICZYCH

2.4.1. WPROWADZENIE

Rozważmy łuk odruchu z baroreceptorów tętniczych jako obiekt z pamięcią, zbiorem urządzeń wejściowych (receptory) i wyjściowych (efektory). Przez pamięć będziemy rozumieli nie tylko — jak się konwencjonalnie przyjmuje — pamięć trwałą i nietrwałą zarejestrowaną w komórkach nerwowych, ale także stan wszystkich narządów i komórek rozpatry-

wanych w danym momencie. Jako model przyjmujemy maszynę abstrakcyjną, w której wyróżniamy:

1) zbiór stanów pamięci;

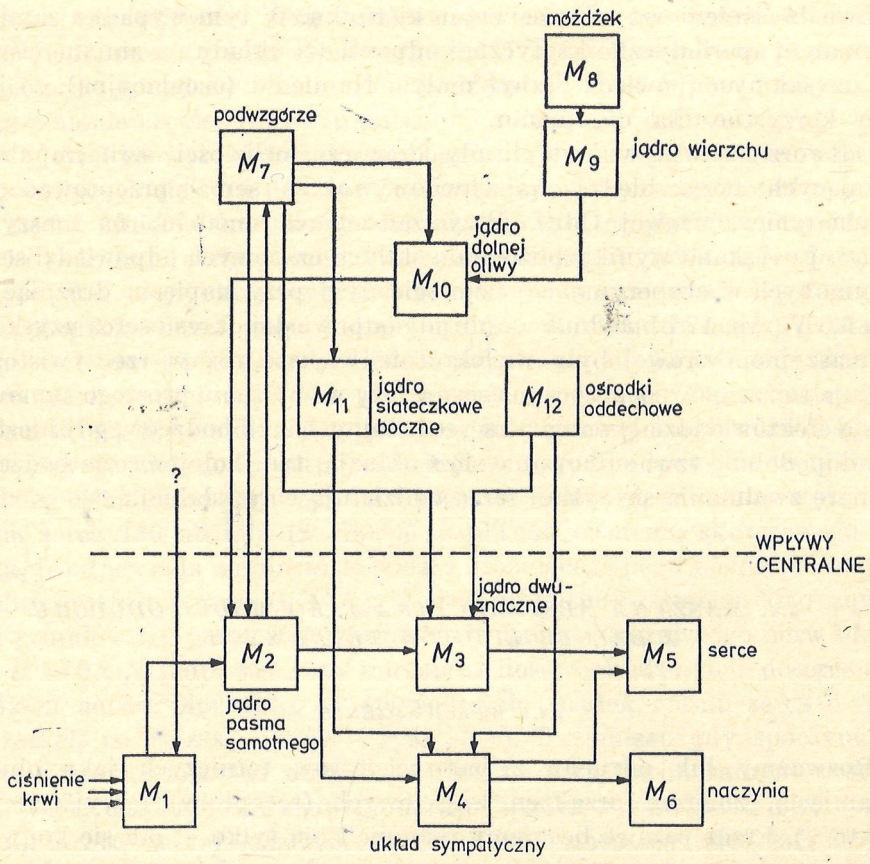
2) funkcje na stanach pamięci, które symulują przesyłanie informacji w układzie nerwowym.

Podczas odruchu z baroreceptorów zachodzą nie tylko obliczenia szeregowe, jak np. przesyłanie informacji z baroreceptorów do jądra pasma samotnego (NTS), stamtąd do jądra ruchowego nerwu błędnego i do serca, ale także równoległe, ponieważ odruch zamyka się nie tylko na poziomie opuszki, ale także na wyższych piętrach ośrodkowego układu nerwowego [64, 119]. Wobec tego:

1) zbiór stanów pamięci będzie przestrzenią wektorową;

2) funkcje na stanach pamięci będą miały strukturę macierzową.

Na rysunku 22, opierając się na [119], pokazano schematycznie niektóre wpływy centralne na odruch z baroreceptorów tętniczych. Każda ze struktur ośrodkowego układu nerwowego zaznaczona na rysunku 22



Rys. 22. Schemat przedstawiający odruch z baroreceptorów tętniczych z uwzględnieniem wpływów centralnych

charakteryzuje się bardzo dużą złożonością anatomiczną poznaną obecnie tylko fragmentarycznie. Jeśli poza tym nie całkowicie dotychczas poznane są właściwości pojedynczego neuronu, to trudno przypuścić, aby w najbliższym czasie można było poznać właściwości analityczne powyższej sieci neuronowej jako zdeterminowane przez właściwości poszczególnych komórek nerwowych. Dlatego z konieczności wszystkie szczegółowe badania modelowe są fragmentaryczne, np. w rozdziale 2.1 analizowano interakcję pomiędzy oddziaływaniem na rytm serca układów współczulnego i przywspółczulnego.

W chwili obecnej neurofizjologowie zajmują się odpowiedzią na pytanie *o istnienie* połączeń pomiędzy poszczególnymi strukturami anatomicznymi biorącymi udział w odruchu z baroreceptorów [112]. Dlatego niniejszy rozdział jest próbą wykazania przydatności innego podejścia — podejścia od strony maszyn abstrakcyjnych, opartego głównie na algebrze. Polega ono na rozpatrzeniu odruchu od strony funkcjonalno-strukturalnej na różnych poziomach integracji, przy którym nie musimy znać wszystkich właściwości analitycznych poszczególnych struktur. Cały odruch z baroreceptorów traktujemy jako działanie maszyny abstrakcyjnej M, która formalnie będzie zdefiniowana poniżej. Poszczególne struktury, które mają wpływ na funkcjonowanie baroodruchu, określamy jako podmaszyny: $M_1,\ldots,M_{12}$, których odpowiednie połączenia decydują o właściwościach całego odruchu. Możemy także traktować poszczególne struktury jako oddzielne maszyny, których właściwości są zdeterminowane przez połączenia pomiędzy poszczególnymi częściami tej struktury (jej podmaszynami) itd. Dzięki tej metodzie, odruch z baroreceptorów można analizować i modelować na różnym poziomie integracji i z różną dokładnością w zależności od potrzeb i od ilości danych otrzymanych z eksperymentów. Wprowadźmy teraz formalne definicje maszyny, podmaszyny, ich różnorakich połączeń oraz odwzorowywania maszyn z różnym stopniem dokładności.

Jako najogólniejszy model przyjmijmy maszynę abstrakcyjną będącą parą

$$M = \langle S, \boldsymbol{B} \rangle,$$

gdzie: S — niepusty zbiór stanów, czyli przestrzeń wektorowa,
$\boldsymbol{B}$ — macierz funkcji przejść,
przy czym w zależności od potrzeby będziemy rozpatrywać maszynę abstrakcyjną z wejściem jako czwórkę

$$M = \langle S, \Sigma, \boldsymbol{B}, \bar{a} \rangle,$$

gdzie: S — jak wyżej,
Σ — zbiór bodźców wejściowych,
$\bar{a} \in S$ — stan początkowy,
$\boldsymbol{B}: S \times \Sigma \to S$ macierz funkcji częściowych (dokładnie omówiona będzie dalej)

lub jako piątkę

$$M = \langle S, \Sigma, \boldsymbol{B}, \bar{a}, F \rangle,$$

gdzie: S, Σ, $\boldsymbol{B}$, $\bar{a}$ — jak wyżej,

$F \subseteq S$ — zbiór stanów wyjściowych.

Zmiany stanów pamięci przy braku zmian ciśnienia w obszarach barorecepcyjnych (na wejściu układu pojawia się bodziec pusty $\bar{\Lambda}$) będziemy nazywali *obliczeniami wewnętrznymi*

$$\forall_{\bar{s} \in S} \boldsymbol{B}^k(\bar{s}, \bar{\Lambda})^k = \boldsymbol{B}(\boldsymbol{B}^{k-1}(\bar{s}, \bar{\Lambda}^{k-1}), \bar{\Lambda}), \tag{5}$$

obliczenie wewnętrzne k-elementowe $k \in N$

$$\bar{\Lambda}^k = \underbrace{\bar{\Lambda}, \bar{\Lambda}, \ldots, \bar{\Lambda}}_{k}.$$

Za stan początkowy przyjmijmy pobudzenie baroreceptorów występujące przy ciśnieniu normalnym, a wszystkie odchylenia od tego ciśnienia będziemy uważać za bodźce wejściowe. Jeśli więc w obszarach barorecepcyjnych panuje ciśnienie normalne, to na wejściu mamy bodźce puste ($\bar{\Lambda}$). Ale mimo to w rozpatrywanej maszynie, jaką jest odruch z baroreceptorów, występują pewne zmiany stanów — obliczenia wewnętrzne, np. zmiany wzmocnienia odruchu z baroreceptorów związane z cyklicznym wpływem ośrodków oddechowych, które pojawiają się na wyjściu jako tzw. arytmia oddechowa (p. 2.2).

Innym rodzajem obliczeń będą zmiany stanów bezpośrednio wywołane przez działające bodźce pojedyncze lub ich serie.

$$\forall_{\bar{s} \in S} \forall_{\bar{x} \in \Sigma^*} \forall_{\bar{\sigma} \in \Sigma} \boldsymbol{B}(\bar{s}, \bar{x}\bar{\sigma}) = \boldsymbol{B}(\boldsymbol{B}(\bar{s}, \bar{x}), \bar{\sigma}) \tag{6}$$

(obliczenia *w czasie rzeczywistym*)

Σ^* — zbiór serii bodźców wejściowych.

Niech zmiany ciśnienia w izolowanych zatokach będą bodźcami wejściowymi, a stanem wewnętrznym maszyny będzie ciśnienie ogólne $\bar{s}$. Jeśli na wejściu pojawi się elementarna zmiana ciśnienia — pojedynczy bodziec $\bar{\sigma}$ — to nastąpi zmiana ciśnienia ogólnego — stanu maszyny z $\bar{s}$ do $\bar{s}_1$ wyznaczona przez macierz $\boldsymbol{B}$: $\bar{s}_1 = \boldsymbol{B}(\bar{s}, \bar{\sigma})$. Następny bodziec wejściowy $\bar{\sigma}_1$ spowoduje zmianę stanu z $\bar{s}_1$ do $\bar{s}_2$ wyznaczoną przez $\bar{s}_2 = \boldsymbol{B}(\bar{s}_1, \bar{\sigma}_1)$ itd. W najprostszym przypadku, gdy bodźce wejściowe będą skalarami obrazującymi wielkość ciśnienia w zatoce, a jako stany wewnętrzne rozpatrujemy tylko statyczne zmiany średniego ciśnienia ogólnego, to otrzymamy tzw. Blutdruckcharakteristik Kocha, [61]. W tej sytuacji macierz $\boldsymbol{B}$ została zredukowana do funkcji obrazującej statyczne zmiany ciśnienia ogólnego w zależności od zmian ciśnienia w zatokach.

Dokładniejsza analiza odruchu z baroreceptorów tętniczych wykazuje

jednak, że najczęściej spotykane są obliczenia składające się z obliczeń związanych z serią bodźców wejściowych i z obliczeń wewnętrznych:

$$\underset{\bar{s}\in S}{\forall}\ \underset{\bar{x}\in\Sigma^*}{\forall}\ \underset{\bar{\sigma}\in\Sigma}{\forall}\ \boldsymbol{B}^i(\bar{s}\ \bar{x}\ \bar{\sigma}) = \underbrace{\boldsymbol{B}\ldots\boldsymbol{B}}_{i}(\boldsymbol{B}(\boldsymbol{B}(\bar{s}\ \bar{x})\ \bar{\sigma})\ \underbrace{\bar{A},\ldots,\bar{A}}_{i})\quad i\in N \tag{7}$$

obliczenie w czasie rzeczywistym w odpowiedzi na serię bodźców $\bar{x}\ \bar{\sigma}$ oraz obliczenie wewnętrzne o długości i.

Bardziej precyzyjna analiza odruchowych zmian rytmu serca wykazała, że są one efektem nie tylko bezpośrednich wpływów bodźców wejściowych (zmian ciśnienia w zatokach czy w łuku aorty), ale także pewnych obliczeń wewnętrznych. Na przykład w rozdziale 2.2 pokazano, że przyłożenie takiego samego bodźca na wejściu (zmiana ciśnienia w izolowanej zatoce) w różnych fazach obliczenia wewnętrznego (wdech, wydech) powodowało różną odruchową zmianę rytmu serca. Z przeprowadzonych eksperymentów (rozdz. 2.2) wynika, że na zmianę stanu wewnętrznego (rytmu serca) maszyny większy wpływ miało obliczenie wewnętrzne niż obliczenie w czasie rzeczywistym związane z serią bodźców wejściowych.

Decydującą rolę w przetwarzaniu i przesyłaniu informacji w OUN spełnia obliczenie wewnętrzne. Zajmijmy się nim bliżej:

$$\boldsymbol{B}^k(\bar{s},\ \bar{A}^k) = \boldsymbol{B}(\boldsymbol{B}^{k-1}(\bar{s},\ \bar{A}^{k-1}),\bar{A}); \tag{8}$$

ponieważ w tym wypadku nie działa żaden istotny bodziec, to (8) możemy zapisać jako

$$\boldsymbol{B}^k\bar{s} = \boldsymbol{B}(\boldsymbol{B}^{k-1}\bar{s}).$$

Funkcje (częściowe) macierzy $\boldsymbol{B}$ (kwadratowej) stają się wszystkie jednoargumentowe zależne tylko od aktualnego stanu.

Oznaczmy D_f, R_f — dziedzina i przeciwdziedzina f — funkcji częściowej,
$D_{\boldsymbol{B}}$, $R_{\boldsymbol{B}}$ — dziedzina i przeciw dziedzina macierzy $\boldsymbol{B}$ funkcji częściowych,

$$\boldsymbol{B} \overset{\text{def}}{=} \begin{bmatrix} \pi_{11}\ldots\pi_{1n} \\ \vdots\quad\ \vdots \\ \pi_{11}\ldots\pi_{nn} \end{bmatrix},$$

gdzie: π_{ij} — funkcje częściowe jednoargumentowe, o argumentach i wartościach należących do S,
$i,\ j = 1,\ldots,\ n$

Wektory stanów oznaczamy $\bar{s} = \begin{bmatrix} s^1 \\ \vdots \\ s_n \end{bmatrix}$

$$\bar{s}\in D_{\boldsymbol{B}} \overset{\text{def}}{\Leftrightarrow} \underset{i}{\forall}\ s^i \in D_{\pi_{ij}} \quad \text{dla } i,\quad j = 1,\ \ldots,\ n.$$

Maszynę abstrakcyjną rozpatrujemy jako uporządkowaną parę: $M = \langle S, \boldsymbol{B}\rangle$, gdzie: S — dowolna niepusta przestrzeń wektorowa nad ciałem R, $\boldsymbol{B}$ — jw.

Df. Nieskończony ciąg $\bar{s}_0, \bar{s}_1, \bar{s}_2, \ldots$ stanów M nazywamy *obliczeniem* maszyny $M = \langle S, \boldsymbol{B}\rangle$ wtedy i tylko wtedy, gdy $\bar{s}_0 \in D_{\boldsymbol{B}}$ oraz dla każdego $n \in N$ $\bar{s}_{n+1} = \boldsymbol{B}\bar{s}$. Obliczenie będzie *cykliczne* jeśli istnieje taki $i, j \in N$ $0 \leqslant i < j$, że mamy $\bar{s}_i = \bar{s}_j$; wynika stąd, że $\bar{s}_{i+m} = \bar{s}_{j+m}$ dla każdego $m \in N$. Różnicę pomiędzy najmniejszym j, i spełniającymi ten warunek j–i nazywamy *długością obliczenia cyklicznego*.

Skończony ciąg stanów z M $\bar{s}_0,\ldots,\bar{s}_k$ jest obliczeniem maszyny M wtedy i tylko wtedy, gdy $\bar{s}_0 \in D_{\boldsymbol{B}}$, $\bar{s}_k \notin D_{\boldsymbol{B}}$ i dla wszystkich $0 \leqslant i < k$ $\bar{s}_{i+1} = \boldsymbol{B}\bar{s}_i$. Zauważmy, że w zamkniętej pętli ujemnego sprzężenia zwrotnego odruchu z baroreceptorów mamy teoretycznie wyłącznie obliczenia cykliczne. Niech rozpatrywanym stanem wewnętrznym maszyny będzie ciśnienie ogólne zdeterminowane przez stan naczyń oporowych i pojemność minutową serca. Niech normalnemu ciśnieniu ogólnemu odpowiada stan $\bar{s}_0$ maszyny. Jeśli w pewnej chwili ciśnienie zmieni się do stanu $\bar{s}_1$, to przez odruch z baroreceptorów spowoduje to odruchową zmianę oporu obwodowego i pojemności minutowej serca, czego efektem będzie zmiana ciśnienia do $\bar{s}_2$, co z kolei odruchowo zmieni stan naczyń i serca itd. Aż po pewnym czasie ciśnienie powróci do wielkości wyjściowej — stanu $\bar{s}_0$, co zamknie cykl obliczenia: $\bar{s}_0, \bar{s}_1, \bar{s}_2,\ldots,\bar{s}_0$. Jeśli będziemy badali długość obliczenia cyklicznego, to będzie ona proporcjonalna do czasu powrotu ciśnienia do wartości wyjściowej.

Uwaga! Kierunek obliczeń $\bar{s}_0, \bar{s}_1,\ldots$ oznacza, że przesyłanie informacji przez włókna nerwowe w warunkach fizjologicznych jest jednokierunkowe. Pierwszy element dowolnego obliczenia lub jego części nazywamy *stanem początkowym*, a gdy obliczenie jest skończone, to jego ostatni element będzie nazywany *stanem końcowym*.

Z powyższych definicji wynika, że nie ma stanu, który byłby jednocześnie stanem początkowym i końcowym, czyli obliczenie musi być co najmniej dwuelementowe. Obliczenie o stanie początkowym $\bar{s}_0$ oznaczamy przez $\bar{\bar{s}}_0$

$$\bar{\bar{s}}_0 = \bar{s}_0, \boldsymbol{B}\bar{s}_0, \boldsymbol{B}^2\bar{s}_0,\ldots$$

Jeżeli ciąg $\bar{s} = \bar{s}_0, \bar{s}_1,\ldots$ jest skończony lub nieskończony, to dla każdego $i \in N$ (gdy ciąg nieskończony) lub dla $i = 0, 1,\ldots, l(s)-2$ (gdy ciąg skończony, gdzie $l(s)$ ilość elementów ciągu zwana długością ciągu). Oznaczmy $\bar{s}^{(i)} = \bar{s}_i, \bar{s}_{i+1},\ldots$ Jeśli $\bar{s}$ jest obliczeniem, to ciąg $\bar{s}^{(i)}$ jest także obliczeniem ze stanem początkowym $\bar{s}_i$, i będzie nazywany *segmentem ciągu* $\bar{s}$. Niech S_M będzie zbiorem wszystkich obliczeń maszyny M, w którym wektory stanów są elementami zbioru. Na podstawie znajomości S_M jest możliwe znalezienie wszystkich informacji o stanach aktywnych M, czyli stanach ze zbioru $D_B \cup R_B$. Pozostałe stany — stany izolowane — są z punktu widzenia

matematyka nieinteresujące, dlatego często będziemy używać zbioru S_M w miejsce maszyny M.

Stanami aktywnymi są wszystkie stany występujące podczas normalnej aktywności organizmu. Można przyjąć, że w warunkach choroby zbiór S_M będzie rozszerzony o stany normalnie nie występujące. Stąd wniosek, że na podstawie struktury zbioru S_M możemy określić, czy zachowanie organizmu jest "zdrowe" czy "chore".

Rozważmy wyniki operacji Boolowskich na zbiorach obliczeń.

Tw. 1. Jeżeli D_1, D_2 — dowolne zbiory obliczeń, to $D_1 \cap D_2$ — zbiór obliczeń. Dwie maszyny $M_0 = \langle S, \boldsymbol{B}_0 \rangle$ i $M_1 = \langle S_1, \boldsymbol{B}_1 \rangle$ *są zgodne* wtedy i tylko wtedy, jeśli dla każdego $\bar{s} \in (D_{\boldsymbol{B}_0} \cup R_{\boldsymbol{B}_0}) \cap (D_{\boldsymbol{B}_1} \cup R_{\boldsymbol{B}_1})$ $\boldsymbol{B}_0 \bar{s} = \boldsymbol{B}_1 \bar{s}$.

Tw. 2. Niech D_0, D_1 — zbiory obliczeń; $M_0 = \langle S_0, \boldsymbol{B}_0 \rangle$, $M_1 = \langle S_1, \boldsymbol{B}_1 \rangle$ maszyny generujące odpowiednio D_0 i D_1, to wtedy $D_0 \cup D_1$ jest zbiorem obliczeń wtedy i tylko wtedy, gdy M_0 i M_1 są zgodne. Tw. 2 pozwala na rozpatrywanie różnych podzbiorów obliczeń, a następnie łączenie je w zbiory. W elektrofizjologii badania szczegółowe dotyczą przeważnie pojedynczych struktur; znalezione dla tych struktur zbiory obliczeń będą na podstawie tego twierdzenia stanowić składniki do opracowania zbioru obliczeń dla badań ogólniejszych. Znalezienie połączeń neuronalnych występujących w danej strukturze — to dla fizjologa badania anatomiczne. W miarę wzrostu ilości elementów sieci i jej komplikacji zagadnienie anatomiczne uzyskuje inną jakość — fukcjonalną. Tego typu analizy są narzędziem badania centralnych mechanizmów odruchów.

Dotychczas przebadano wiele różnorodnych odruchów, w których biorą udział te same anatomiczne części układu nerwowego. Powstaje pytanie, czy te wspólne struktury nerwowe łuków odruchowych spełniają tę samą rolę fizjologiczną? Jeśli każdemu z łuków odruchowych przyporządkujemy maszynę abstrakcyjną, np. odpowiednio M_1 i M_2 dla dwu rozpatrywanych łuków odruchowych, o zbiorach obliczeń D_1 i D_2, to należy przypuszczać, że zbiór obliczeń $D_1 \cap D_2$ jest zbiorem obliczeń wspólnej struktury anatomicznej obu łuków. Na podstawie twierdzenia o syntezie można znaleźć najmniejszą maszynę, która generuje zbiór $D_1 \cap D_2$. I odwrotnie, jeżeli maszyny M_1 i M_2 są zgodne, tzn. jednakowo działają na wspólnych stanach, to zbiór $D_1 \cup D_2$ reprezentuje zbiór obliczeń łuku odruchowego obejmującego obydwa rozpatrywane łuki.

W przypadku, gdy rzędy macierzy $\boldsymbol{B}_1$ i $\boldsymbol{B}_2$ są różne, równość $\boldsymbol{B}_1 \bar{s} = \boldsymbol{B}_2 \bar{s}$ rozumiemy jako równość na odpowiednich współrzędnych wektorów.

2.4.2. *ANALIZA PRZYKŁADOWYCH SIECI NEURONALNYCH*

Jako model neuronu przyjmijmy zmodyfikowany model McCulloch — Pittsa. Neuron może znajdować się w dwu stanach: pobudzonym (na wyj. 1) lub niepobudzonym (na wyj. 0). Posiada wiele wejść (dendryty) i jedno wyjście (akson). Jest to sumator o pewnym progu (odpowiadającym

potencjałowi progowemu komórki nerwowej), sumujący sygnały z wielu wejść o różnych wagach:

$$y(t+1) = 1 \text{ gdy } \sum_{i=1}^{n} \eta_i x_i(t) \geqslant \Theta,$$

gdzie: $x_i(t)$ — sygnały wejścia w chwili t,

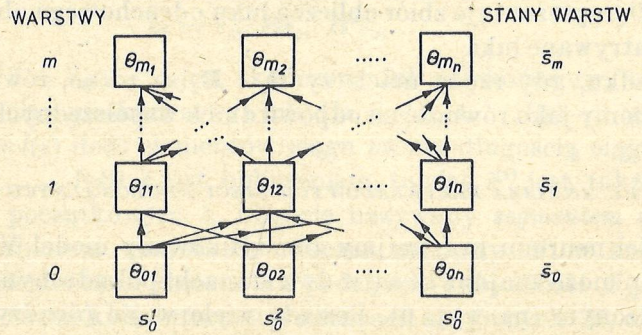
$$y(t+1) = 0 \text{ gdy } \sum_{i=1}^{n} \eta_i x_i(t) < \Theta,$$

$y(t)$ — sygnał wyjściowy,
η_i — wagi synaps,
Θ — próg neuronu.

Ze względu na opóźnienie synaptyczne (0,5–0,9 ms) rozpatrujemy sygnały wejściowe w chwili t, a sygnał wyjściowy w chwili $t+1$. Można wykazać, że sieci składające się z elementów progowych mogą wykonywać nie tylko podstawowe działania logiczne, ale także — przy niewielkiej złożoności — skomplikowane funkcje logiczne. Na przykład element czterowejściowy o ograniczonym progu może zrealizować 1880 różnych funkcji logicznych [36]. Przetwarzanie informacji w sieci nerwowej polega na konwergencji, tzn. że jeden neuron odbiera sygnał pochodzący z wielu elementów i dywergencji, gdy pojedyncza komórka nerwowa pobudza wiele elementów sieci. Ze względu na przewagę konwergencji lub dywergencji wyróżniamy różne typy sieci: integrujące, takie przeważnie właściwości mają sieci przetwarzające informację dośrodkową, oraz o przewadze dywergencji (np. zwoje sympatyczne), pośredniczące w przetwarzaniu informacji odśrodkowej, sterujące efektorami.

2.4.2.1. Sieć nerwowa bez pętli typu warstwowego (analiza przestrzenna)

Na obecnym etapie analizy systemów nerwowych przyjmuje się pewne założenia upraszczające, wynikające z symetrii i jednorodności struktur. Z pewnym przybliżeniem można je przyjąć dla niektórych nerwowych



Rys. 23. Schemat przedstawiający sieć neuronalną typu warstwowego

struktur fizjologicznych. Taką postać mają warstwowe sieci neuronalne, (rys. 23) spotykane m.in. w różnych częściach kory mózgowej i móżdżku [30]. Każdej warstwie przyporządkowujemy wektor stanu, którego współrzędne określają stany wszystkich komórek danej warstwy w określonej chwili. Długości obliczeń będą równe ilości warstw, a obliczenia będą obrazem rozchodzącego się pobudzenia z jednej warstwy do drugiej. Stany początkowe — stany najniższej warstwy sieci, stany końcowe — stany ostatniej warstwy. Segment obliczenia oznaczamy $\bar{s}^{(i)}$, gdy rozpoczynamy obliczenia od i-tej warstwy.

Wektor stanu i-tej warstwy $\bar{s}_i = \begin{bmatrix} s_i^1 \\ s_i^2 \\ s_i^3 \\ \vdots \\ s_i^n \end{bmatrix}$ $\bar{s}_{i+1} = \boldsymbol{B}\bar{s}_i = \begin{bmatrix} \pi_{11}, \pi_{12} \dots \pi_{1n} \\ \vdots \qquad\qquad \vdots \\ \pi_{n1} \quad \dots \quad \pi_{nn} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} s_i^1 \\ s_i^2 \\ \vdots \\ s_i^n \end{bmatrix}$.

Uwaga! Gdy rozpatrujemy sieć warstwową typu przestrzennego, to $\boldsymbol{B}$ jest trójwymiarowa.

Według modelu progowego określonego wyżej, stan i-tej komórki w j-tej warstwie zależy od sumy pobudzeń dochodzących z komórek $j-1$ warstwy

$$\eta_{i1}s_{j-1}^1 + \eta_{i2}s_{j-1}^2 + \dots + \eta_{in}s_{j-1}^n \geqslant \Theta_{ji},$$

gdzie: η_{ik} dla $k = 1, \dots, n$ — waga połączenia i-tej komórki j-tej warstwy z k-tą komórką $j-1$ warstwy,

s_{j-1}^k dla $k = 1, \dots, n$ — stan k-tej komórki $j-1$ warstwy,

Θ_{ji} — próg i-tej komórki w j-tej warstwie, przy czym z wewnątrzkomórkowych badań elektrofizjologicznych wiadomo, że próg ten nigdy nie jest zerowy, ale może przyjmować wartości nieskończone w okresie refrakcji bezwzględnej (czas trwania 0,4–2 ms).

Podzielmy obie strony przez Θ_{ji}

$$\frac{\eta_{j1}}{\Theta_{ji}} s_{j-1}^1 + \frac{\eta_{i2}}{\Theta_{ji}} s_{j-1}^2 + \dots + \frac{\eta_{in}}{\Theta_{ji}} s_{j-1}^n \geqslant 1,$$

oznaczmy

$$\pi_{i1}s_{j-1}^1 + \pi_{i2}s_{j-1}^2 + \dots + \pi_{in}s_{j-1}^n \geqslant 1, \tag{9}$$

$\pi_{ij} < 0$ połączenie hamujące, $\pi_{ij} > 0$ połączenie pobudzające, $\pi_{ij} = 0$ brak oddziaływań; jeśli nierówność jest spełniona, to $s_j^i = 1$, jeśli nie, to $s_j^i = 0$.

Tak będziemy rozumieli otrzymanie nowego stanu przy mnożeniu przez macierz $\boldsymbol{B}$. Jak widać, przy założonym modelu komórki nerwowej funkcje π_{ij} odpowiadają mnożeniu argumentu przez liczbę rzeczywistą,

a znak + oznacza sumowanie się oddziaływań z innych komórek. Tego typu wyrażenia będą odpowiadały obróbce informacji przez OUN.

W tym miejscu należy zaznaczyć, że według klasycznej teorii automatów abstrakcyjnych [10] należałoby pojedynczy neuron rozpatrywać jako automat abstrakcyjny, tzn. że jego stan wyjścia zależy zarówno od stanu wejść, jak i od jego stanu wewnętrznego. Przy rozpatrywaniu m-warstwowej sieci o n elementach w każdej warstwie, takie podejście skomplikowałoby bardzo analizę jej działania, gdyż wtedy mogłaby ona mieć 2^{mn} różnych stanów zmieniających jej właściwości obliczeniowe. Z tego powodu w niniejszej pracy stan każdej komórki jest zakodowany w macierzy połączeń w ten sposób, że wpływa przez zmianę progu na wielkość funkcji π_{ij}.

Wyrażenie (9) jest dość proste, gdyż przyjęto, że oddziaływania komórek na siebie są synchroniczne. W rzeczywistości postulat jednoczasowości nie jest spełniony, szczególnie dla oddziaływań pobudzających i hamujących, które poza tym docierają z różnych części organizmu. Wagi połączeń synaptycznych wówczas stają się funkcjami czasu. Ilość niezerowych współczynników w i-tym rzędzie macierzy $\boldsymbol{B}$ będzie określać tzw. zasięg wpływu i-tego elementu warstwy poprzedniej na elementy warstwy następnej. Analiza zasięgu wpływu jest ważną właściwością sieci i decyduje o roli, jaką ona spełnia. Na przykład bardzo duży zasięg mają tzw. pobudzenia niespecyficzne realizowane na poziomie tworu siatkowatego.

2.4.2.2. Obliczenia sieci neuronalnej nieregularnej z pętlami (analiza czasowa)

Dla tej sieci (rys. 24) wektor $\bar{s}_0$ oznacza stan sieci w chwili 0, $\bar{s}_i$ w chwili i-tej. Działanie macierzy $\boldsymbol{B}$ na wektory $\bar{s}_i$ będzie odpowiadało zmianom stanu sieci wraz z upływem czasu.

$$\begin{bmatrix} s_i^1 \\ s_i^2 \\ \vdots \\ s_i^n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \pi_{11} & \cdots & \pi_{1n} \\ \pi_{21} & & \vdots \\ \vdots & & \vdots \\ \pi_{n1} & \cdots & \pi_{nn} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} s_{i-1}^1 \\ s_{i-1}^2 \\ \vdots \\ s_{i-1}^n \end{bmatrix}.$$

Liczba s_i^j reprezentuje stan j-tej komórki nerwowej w i-tej chwili. Połączenia między neuronami są zarówno pobudzające ($\pi_{ij} > 0$), jak i hamujące ($\pi_{ij} < 0$).

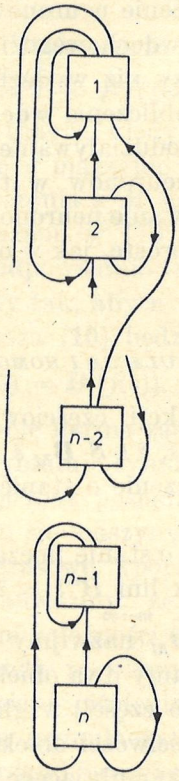
Oddziaływanie neuronów na siebie jest także możliwe; zostało to udowodnione metodami elektrofizjologicznymi [30, 63] i w macierzy odpowiadają temu funkcje na przekątnej π_{ii}, $1 \leqslant i \leqslant n$. Funkcje nad przekątną można interpretować jako wstępujące (np. wyżej) oddziaływanie neuronów, gdy funkcje pod przekątną reprezentują zstępujące (wsteczne) oddziaływanie neuronów. Te dwa typy oddziaływań są odpowiedzialne za powstawanie obliczeń cyklicznych. Na podstawie analizy macierzy, którą tutaj

interpretujemy jako macierz połączeń, można przypuszczać, że istnieją obliczenia cykliczne o określonej długości:

i-ty wiersz macierzy $\boldsymbol{B}$ obrazuje oddziaływanie wszystkich komórek sieci na i-tą komórkę nerwową,

j-ty rząd macierzy $\boldsymbol{B}$ obrazuje oddziaływanie j-tej komórki na wszystkie pozostałe.

Segment obliczenia oznaczamy $\bar{s}^{(i)}$, gdy obliczenie analizujemy od stanu odpowiadającego chwili i od stanu początkowego $\bar{s}_0$.



Rys. 24. Schemat przedstawiający sieć neuronalną nieregularną z pętlami

Te dwa podstawowe rodzaje sieci będą elementami, z których, przez różne operacje przeprowadzane na maszynach, otrzymamy bardziej skomplikowane sieci występujące w ośrodkowym układzie nerwowym.

Rozpatrzmy np. podmaszynę generującą w rdzeniu przedłużonym aktywność wdechowo-wydechową. Według modelu SALMOIRAGHIEGO i BURNSA [102] występują dwie homogenne funkcjonalnie populacje neuronów: wdechowa i wydechowa. Każda z tych populacji będzie siecią neuronalną z pętlami, w której komórki oddziałują na siebie przez połączenia pobudzające. Komórki mają różne progi, dzięki czemu wraz z upływem czasu pobudzenie rozchodzi się na coraz większą ich ilość. Jeśli więc

w chwili 0 wszystkie komórki rozpatrywanej populacji są nie pobudzone, to wektor stanu sieci $\bar{s}_0$ składa się z samych zer. W miarę upływu czasu w wektorze stanu sieci $\bar{s}_i$ pojawia się coraz więcej 1, aż do momentu, gdy wszystkie komórki jednej z dwu populacji zostaną pobudzone. Wtedy rozpoczyna się proces akomodacji (zmęczenia) komórek, który przez zmniejszenie pobudliwości neuronów (wzrost progu Θ_{ji}) powoduje wygaszenie aktywności jednej populacji. Populacje wdechowa i wydechowa oddziałują wzajemnie na siebie hamująco. W każdej z populacji neuronów zachodzą więc obliczenia cykliczne: od stanu $\bar{s}_0$ (wygaszenie sieci) do stanu $\bar{s}_k$ (maksymalne pobudzenie neuronów sieci) i znów do $\bar{s}_0$. Długości cykli obliczeń dla ośrodków wdechowego i wydechowego są różne, gdyż przeważnie wdech jest krótszy niż wydech. Poza tym następuje pewne zachodzenie na siebie cyklu obliczenia wdechowego i wydechowego, przy którym wzajemne hamujące oddziaływanie obu ośrodków jest najsilniejsze. Z analizy wyładowań neuronów w tych momentach [81] wynika jednak, że wzajemne oddziaływanie neuronów wdechowych i wydechowych nie jest w rzeczywistości tak proste, jak w opisanym wyżej modelu Salmoiraghiego—Burnsa.

2.4.3. SYMULACJA I HOMOMORFIZM

Zdefiniujmy macierz funkcji częściowych $\boldsymbol{B}_M$: $S \to S$ następująco: dla każdego wektora stanów $\bar{s}$, $\bar{z} \in S$ $\boldsymbol{B}_M \bar{s} = \bar{z}$ wtedy i tylko wtedy gdy:

1) istnieje skończone obliczenie o stanie początkowym $\bar{s}$ i końcowym $\bar{z}$ lub

2) nieskończone obliczenie o stanie początkowym $\bar{s}$ ma stan stabilny $\bar{z}$, tzn. stan spełniający warunek $\lim_{m\to\infty} \boldsymbol{B}^m \bar{s} = \bar{z}$.

Tak z definicji macierz $\boldsymbol{B}_M$ nazwijmy *macierzą efektywną obliczenia.*

Problem symulacji: mamy dwa obiekty i interesujemy się interpretacją jednego z nich (lub jego części) względem drugiego. Naszym celem jest znalezienie pewnych właściwości obiektu, który jest symulowany za pomocą właściwości obiektu symulującego. Jeśli bez strat na ogólności rozważań opiszemy oba obiekty jako maszyny abstrakcyjne, to zagadnienie symulacji sprowadza się do znalezienia odpowiedniej funkcji (działającej w przestrzeniach wektorowych) odwzorowującej jeden obiekt w drugi. Ta funkcja musi przeprowadzać stany początkowe i końcowe (stabilne) jednej maszyny w stany początkowe i końcowe (stabilne) drugiej maszyny, czyli:

$$M = \langle S, \boldsymbol{B} \rangle \quad M_1 = \langle S_1, \boldsymbol{B}_1 \rangle,$$

to funkcja symulująca f M w M_1 spełnia:

$$f(\boldsymbol{B}_M(\bar{s})) = \boldsymbol{B}_{M_1}(f(\bar{s})) \tag{10}$$

dla każdego $\bar{s} \in D_{\boldsymbol{B}_M}$.

Przy tak określonej funkcji symulacji f, gdy interesują nas tylko stany początkowe i końcowe, symulujemy zachowanie się maszyny (przy obliczeniu wewnętrznym) albo tylko pewne aspekty jej zachowania się, gdy funkcja symulująca $f: R^n \to R^m$, gdzie $m < n$. Może zajść także sytuacja odwrotna, tzn. gdy $m > n$, to symulacja zachowania się maszyny M będzie interpretowana w przestrzeni o wyższym wymiarze, co pozwoli na przypisanie dodatkowych cech badanej strukturze.

Jeśli interesujemy się nie tylko wynikami obliczeń, ale także ich przebiegiem, to oczekujemy od funkcji f jeszcze dodatkowych następujących właściwości:

dla każdego $\bar{s} \in D_B$ i $n \geqslant 1$ istnieje $m \geqslant 1$ takie, że

$$f(\boldsymbol{B}^n \bar{s}) = \boldsymbol{B}_1^m(f(\bar{s})).$$

Przeważnie interesują nas sytuacje, kiedy $n > m$, gdyż oznacza to, że tylko niektóre stany obliczenia w maszynie M są symulowane w maszynie M_1, czyli pozostałe stany obliczenia z M są w M_1 nierozróżnialne.

Teoretycznie, jak to pokazano w [13], do S_1 można dodać pewną ilość nowych stanów oraz odpowiednio rozszerzyć definicję macierzy funkcji przejścia na nowe stany tak, aby $n = m$, wtedy funkcja symulacji f będzie *homomorficzna*, tj. poza (10) będzie jeszcze spełniony warunek

$$f(\boldsymbol{B}\bar{s}) = \boldsymbol{B}_1(f(\bar{s})).$$

Stąd wynika, że każdą symulację można zastąpić odpowiednim homomorfizmem, tj. że homomorfizm symuluje symulacje. Taka rozszerzona (o nowe stany) maszyna M_1 musi jednak posiadać pewne dodatkowe informacje o odpowiednim zachowaniu się maszyny na nowych stanach.

Rozpatrując obliczenia czasowe (por. analiza czasowa — 2.4.2.2) odruchu z baroreceptorów zauważmy, że najprostsza symulacja tych obliczeń będzie odwzorowaniem zależności tylko pomiędzy stanem początkowym i końcowym, np. będą to charakterystyki statyczne zmiany rytmu serca pod wpływem zmiany ciśnienia w izolowanej zatoce szyjnej. Dokładniejsza analiza czasowa (symulacja uwzględniająca przebieg obliczeń) prowadzi do modeli bardziej precyzyjnych, tzn. uwzględniających np. stany pośrednie zachowania się serca w zależności od zmian ciśnienia w zatoce (modele dynamiczne). Ale aby uzyskać model homomorficzny (najdokładniejszy), trzeba uwzględnić wszystkie stany obliczeń, czyli w przypadku odruchowych zmian rytmu serca należy przeanalizować zachowanie się serca z uderzenia na uderzenie (beat to beat).

Analiza przestrzenna obliczeń (por. 2.4.2.1) odruchu z baroreceptorów, a szczególnie jego części centralnej, jest bardziej skomplikowana. Wynika to stąd, że w chwili obecnej badania neurofizjologiczne są na etapie tzw. czarnej skrzynki, tzn. szukamy zależności pomiędzy sygnałami wchodzącymi a wychodzącymi z danej struktury (tzw. funkcja przenoszenia). Najczęściej spotykana symulacja obliczeń baroodruchu obejmuje następujące stany obliczenia:

1) wielkość ciśnienia w obszarach baroreceptorowych;
2) stan pobudzenia receptorów — stan podmaszyny M_1 z rysunku 22;
3) stany efektorów — stany podmaszyn M_5 i M_6 z rysunku 22;
4) ciśnienie ogólne.

Najbardziej interesująca, a jednocześnie najmniej poznana, jest część centralna odruchu, na którą mają wpływ wyższe struktury ośrodkowego układu nerwowego (rys. 22). Aby otrzymać dokładniejsze symulacje obliczeń odruchu z baroreceptorów, do symulującej badaną strukturę maszyny abstrakcyjnej dodajemy nowe stany o odpowiednich właściwościach i szukamy tych stanów metodami eksperymentalnymi w maszynie „żywej". Jest to zadanie bardzo trudne i nie zawsze wykonalne przede wszystkim ze względu na brak ścisłego zdetrminowania wyższych struktur OUN. Poszczególne elementy mogą równocześnie występować w wielu zespołach funkcjonalnych, a te same operacje mogą być realizowane przez różne zespoły elementów; prawdopodobnie dużą rolę odgrywa tu uczenie się. Na podstawie tych rozważań wydaje się uzasadnione ograniczyć się na razie tylko do symulacji niektórych stanów obliczeń (dokładniejsza analiza stanów obliczeń może prowadzić do sprzeczności), a starać się uzyskać homomorficzne odwzorowanie przebiegu obliczeń wykorzystując także pewne właściwości uczenia się sieci nerwowych, które byłoby sterowane przez jakiś nadrzędny program [30].

2.4.4. WŁAŚCIWOŚCI HOMOMORFIZMU. PODMASZYNY. NADMASZYNY

Df. Niech $M = \langle S, \boldsymbol{B}\rangle$ maszyna abstrakcyjna. Wymiarem maszyny M nazywamy wymiar przestrzeni rozpiętej na wektorach ze zbioru $D_{\boldsymbol{B}} \cup R_{\boldsymbol{B}}$: $\dim M \overset{\text{def}}{=} \dim (D_{\boldsymbol{B}} \cup R_{\boldsymbol{B}})$, $M = \langle S, \boldsymbol{B}\rangle$ $M_1 = \langle S_1, \boldsymbol{B}_1\rangle$ maszyny abstrakcyjne, h — homomorfizm M w M_1.

Tw. 3. Jeśli $\bar{\bar{s}}_0 = \bar{s}_0, \bar{s}_1, \ldots$ jest (skończonym, nieskończonym, cyklicznym) obliczeniem w M, to ciąg $h(\bar{\bar{s}}_0) = h(\bar{s}_0), h(\bar{s}_1), \ldots$ jest (odpowiednio: skończonym, nieskończonym, cyklicznym) obliczeniem w M_1.

Z punktu widzenia badań elektrofizjologicznych interesują nas symulacje bardzo długich obliczeń (∞ długich) w obliczen a skończone. W miarę postępu badań symulacja obliczeń nieskończonych powinna prowadzić do coraz dłuższych obliczeń, aż do momentu znalezienia takich reguł, na podstawie których można by te nieskończone obliczenia symulować bardzo dokładnie, tzn. znaleźć ich homomorfizmy. Dla każdego z nieskończenie długich stabilnych ciągów obliczeń $\bar{s}_0, \bar{s}_1, \ldots$, którego wyrazy wraz z jego granicą tworzą przestrzeń $S_s \subset S$, istnieje ε-homomorfizm odwzorowujący ciąg $\bar{s}_0, \bar{s}_1, \ldots$ w ciąg skończony $\bar{s}'_0, \bar{s}'_1, \ldots, \bar{s}'_n$ taki, że $\bigcup_{i=1}^{n(\varepsilon)} K(\bar{s}'_i, \varepsilon) \subset S_s$. Gdzie $K(x, \varepsilon)$ — kula o środku x i promieniu ε. W topologii jest to zagadnienie odwzorowania przestrzeni zupełnej w przestrzeń, która tworzy ε-siatkę

na przestrzeni S_s taką, że dowolny stan ciągu jest oddalony od któregoś z oczek siatki o mniej niż ε. Zmniejszanie ε prowadzi do coraz dokładniejszej symulacji obliczenia, czyli do istotnego postępu badań elektrofizjologicznych. Powstaje bardzo trudne zagadnienie wyznaczenia metryki w badanej przestrzeni stanów S_s, czyli innymi słowy, określenia co rozumiemy przez "bliskość" czy "dalekość" poszczególnych stanów obliczeń. Rozpatrując np. przestrzennie strukturę warstwową, „odległość" stanów obliczeń odpowiada odległości położenia poszczególnych warstw od siebie. Wtedy ε-homomorfizm odwzorowywałaby stany warstw odległych od siebie o ε. Na przykład gdy występują bardzo długie połączenia, odległość fizyczna nie jest bezpośrednio skorelowana z „odległością" stanów obliczenia. Jeżeli przyjmiemy, że czas obliczenia zależy głównie od opóźnień synaptycznych, a czas związany z przesyłaniem informacji przez włókna nerwowe jest pomijalny, to „odległość" stanów obliczeń będzie proprcjonalna do upływu czasu. Wtedy metryka będzie związana z upływem czasu, a ε-homomorfizm będzie odpowiadała analizie stanów obliczenia przeprowadzanej co ε jednostek czasu. Stąd jednak widać, że „dokładniejsza" symulacja powinna także uwzględniać odległości fizycznie pomiędzy stanami na podstawie badań anatomicznej struktury połączeń neuronalnych.

Maszyna $M_1 = \langle S_1, \boldsymbol{B}_1\rangle$ będzie *podmaszyną* 1 maszyny $M = \langle S, \boldsymbol{B}\rangle$ $M_1 \subseteq_1 M$ wtedy i tylko wtedy, gdy dim $M_1 =$ dim M, $S_1 \subset S$ oraz $\boldsymbol{B}_1 = \boldsymbol{B}/S_1$. Podmaszyna 1 jest homomorficzna z maszyną M, gdyż homomorfizm jest identycznością id: $S_1 \to S$. Gdy $M_1 = \langle S_1, \boldsymbol{B}_1\rangle$ podmaszyna 1 maszyny $M = \langle S, \boldsymbol{B}\rangle$, to możemy zapisać ją jako $\langle S_1, \boldsymbol{B}\rangle$ zamiast $\langle S_1, \boldsymbol{B}_1\rangle$, identyfikując tę maszynę z podprzestrzenią S_1.

Maszyna $M_2 = \langle S_2, \boldsymbol{B}_2\rangle$ będzie *podmaszyną* 2 maszyny $M = \langle S, \boldsymbol{B}\rangle$ $M_2 \subseteq_2 M$ wtedy i tylko wtedy, gdy dim $M_2 <$ dim M $S_2 \subset S$ $\boldsymbol{B}_2 = \boldsymbol{B}/S_2$. Podmaszynę 2 $\langle S_2, \boldsymbol{B}_2\rangle$ maszyny $\langle S, \boldsymbol{B}\rangle$ możemy zapisać jako $\langle S_2, \boldsymbol{B}\rangle$, identyfikując tę podmaszynę z macierzą $\boldsymbol{B}/S_2$, która operując w przestrzeni S_2 odpowiada rzutowi S na przestrzeń o niższym wymiarze.

Wprowadzamy następujące oznaczenia:
niech $M = \langle S, \boldsymbol{B}\rangle$, $M_1 = \langle S_1, \boldsymbol{B}_1\rangle$ maszyny i niech

$$\boldsymbol{B} = \begin{bmatrix} \pi_{11} \dots \pi_{1n} \\ \vdots \quad\quad \vdots \\ \pi_{n1} \dots \pi_{nn} \end{bmatrix} \boldsymbol{B}_1 = \begin{bmatrix} \pi_{ik}\ \pi_{ik+1} \dots \pi_{ik+s} \\ \vdots \quad\quad\quad\quad \vdots \\ \pi_{i+sk} \dots \pi_{i+s\,k+s} \end{bmatrix},$$

czyli $\boldsymbol{B}_1$ podmacierz macierzy $\boldsymbol{B}$, wtedy jeśli $(t_1, \dots, t_n) \in S$, to $(t_i, \dots, t_{i+s}) \in$ $\in S_1$ i zbiór wektorów wyznaczonych w ten sposób przez macierz $\boldsymbol{B}_1$ oznaczamy $S/\boldsymbol{B}_1$.

Df. Niech $M = \langle S, \boldsymbol{B}\rangle$ $M_1 = \langle S_1, \boldsymbol{B}_1\rangle$, M_1 jest *podmaszyną* 3 maszyny M $M_1 \subseteq_3 M$, gdy:

1) $\boldsymbol{B}_1$ podmacierz $\boldsymbol{B}$;
2) $S_1 = S/\boldsymbol{B}_1$.

Uwaga! Może zajść sytuacja taka, że dla $M_1 \underset{3}{\subset} M$ $(t_1, \ldots, t_i, \ldots, t_{i+s}, \ldots, t_n) \in R_B$, a $(t_i, \ldots, t_{i+s}) \notin R_{B_1}$.

Maszyna M' jest *podmaszyną* 4 maszyny M, jeśli istnieje M_1 taka, że $M' \underset{2}{\subset} M_1 \underset{3}{\subset} M$.

Fizjologicznie podmaszynę 1 interpretujemy jako maszynę zdeterminowaną przez pewną podprzestrzeń przestrzeni obliczeń, czyli taką, w której zajmujemy się tylko niektórymi obliczeniami wykonywanymi przez daną strukturę. Badając np. móżdżek jako maszynę wykonującą obliczenia związane z kontrolą ruchu, będziemy analizowali tylko te obliczenia, które są związane z ruchami dotyczącymi zmiany pozycji ciała — podmaszyna 1. Ale z drugiej strony, ze względu na specjalizację w zakresie badań w neurofizjologii oraz ze względów technicznych, większość badaczy nie analizuje wszystkich stanów struktury związanych z wykonywanym obliczeniem, ale tylko niektóre z nich. Na przykład przy badaniu móżdżku, przy kontroli ruchu, fizjolog interesujący się fizjologią krążenia krwi bada tylko obliczenia związane z regulacją krążenia krwi przy wykonywaniu określonych ruchów. Znalezione na podstawie tego typu badań obliczenia wyznaczają podmaszynę 3. Natomiast najczęściej fizjolodzy badają podmaszynę 4, tzn. maszynę działającą na podprzestrzeni obliczeń i związaną tylko z niektórymi obliczeniami. Na podprzykład tego typu podmaszyna, oznaczona M_{m4}, będzie wyznaczona przez obliczenia wykonywane przez móżdżek i związane tylko z regulacją krążenia krwi podczas zmiany pozycji ciała.

Przeanalizujmy dalej, jak podmaszyna M_{m4} będzie związana z maszyną odruchu z baroreceptorów — M (rys. 22). Rozpatrzmy następujące podmaszyny maszyny M:

1. M_{01} — podmaszyna, której obliczenia uwzględniają tylko zmiany rytmu serca w zależności od statycznych zmian ciśnienia w zatoce:

$$\Delta HR = f(\Delta p_z) \qquad \dim M_{01} = 1.$$

2. M_{02} — podmaszyna, której obliczenia uwzględniają zmiany rytmu serca w zależności od zmian wielkości i szybkości narastania ciśnienia w zatoce:

$$\Delta HR = f\left(\Delta p_z, \frac{dp}{dt}\right) \quad \dim M_{02} = 2.$$

3. M_{03} — podmaszyna, której obliczenia uwzględniają zmiany rytmu serca w zależności od zmian wielkości, szybkości narastania i ciśnienia średniego w zatoce:

$$\Delta HR = f\left(\Delta p_z, \frac{dp}{dt}, \bar{p}_z\right) \quad \dim M_{03} = 3.$$

4. M_{04} — podmaszyna, której obliczenia uwzględniają zmiany rytmu

serca i średniego ciśnienia ogólnego w zależności od zmiany wielkości, szybkości narastania i ciśnienia średniego w zatoce:

$$\begin{bmatrix} \Delta HR \\ \\ \Delta \overline{p} \end{bmatrix} = \boldsymbol{B} \begin{bmatrix} \Delta p_z \\ \frac{dp}{dt} \\ \overline{p}_z \end{bmatrix} \qquad \dim M_{04} = 3.$$

Uporządkujmy te podmaszyny

$$M_{01} \underset{2}{\subset} M_{02} \underset{2}{\subset} M_{03} \quad \text{gdyż} \quad \dim M_{01} < \dim M_{02} < \dim M_{03},$$

$$M_{03} \underset{3}{\subset} M_{04}, \quad M_{01} \underset{4}{\subset} M_{04}, \quad M_{02} \underset{4}{\subset} M_{04}.$$

Ponieważ, jak wykazano w rozdz. 2.3, wpływ na odruch z baroreceptorów ma także np. częstotliwość pojawiania się fal ciśnienia, to maszyna M_{04} będzie co najmniej podmaszyną 2 maszyny M. Gdy uwzględnimy wpływy centralne, będzie podmaszyną 4 maszyny M. Podobnie podmaszyna M_{m4} jest podmaszyną 4 maszyny M. Aby odpowiedzieć na pytanie, czy można ustalić formalny związek pomiędzy podmaszynami M_{m4} i M_{04}, trzeba jeszcze wprowadzić dodatkowe definicje. Trzeba jednak pamiętać, że badane obliczenia podmaszyny 3 są częścią większych obliczeń, tak więc, gdy analizujemy tylko obliczenia podmaszyny traktujemy je jako autonomiczne, traktując pewne ich nieprzewidziane zmiany jako zakłócenia. Jeżeli te zakłócenia są zbyt duże (zbyt znaczące), oznacza to, że badana podmaszyna nie jest dość autonomiczna, aby analizować jej stany obliczeń samodzielnie.

Maszynę $M = \langle S, \boldsymbol{B} \rangle$ nazywamy nadmaszyną i, gdzie $i = 1, 2, 3, 4$ względem maszyny $M_i = \langle S_i, \boldsymbol{B}_i \rangle$ zdefiniowanej jak wyżej. Nadmaszyna 3 jest o tyle interesująca, że można ją tak skonstruować, aby obliczenia maszyny M_3 miały mniejszą długość w maszynie M, czyli maszyna M będzie bardziej efektywna. Niech $M_3 = \langle S_3, \boldsymbol{B}_3 \rangle$ rozpatrzmy obliczenie $(\overline{s}_0, \overline{s}_1, \overline{s}_2, \ldots)$ w M_3; możemy je zapisać w $M = \langle S, \boldsymbol{B} \rangle$ jako

$$\begin{bmatrix} \overline{s}_1 \\ \overline{s}_2 \\ \vdots \\ \overline{s}_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \boldsymbol{B}_3 & & 0 \\ & \boldsymbol{B}_3 & \\ & \ddots & \\ 0 & & \boldsymbol{B}_3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \overline{s}_0 \\ \overline{s}_1 \\ \vdots \\ \overline{s}_{n-1} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \boldsymbol{B}_3 & & 0 \\ & \boldsymbol{B}_3^2 & \\ & \ddots & \\ 0 & & \boldsymbol{B}_3^n \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \overline{s}_0 \\ \overline{s}_0 \\ \vdots \\ \overline{s}_0 \end{bmatrix}.$$

Jeśli macierz $\boldsymbol{B}_3$ jest macierzą kwadratową $k \times k$, to macierz $\boldsymbol{B}$ jest macierzą $k \cdot n \times k \cdot n$. Określamy homomorfizm $h: M_3 \to M$; obliczenie w M ma postać $(\underbrace{\overline{s}_0 \overline{s}_0 \ldots \overline{s}_0}_{n}, \underbrace{\overline{s}_1 \overline{s}_2 \ldots \overline{s}_n}_{n}, \underbrace{\overline{s}_2 \overline{s}_3 \ldots \overline{s}_{n+1}}_{n}, \underbrace{\overline{s}_3 \overline{s}_4 \ldots \overline{s}_{n+2}}_{n}, \ldots)$ to homomorfizm h będzie identycznością polegającą na włożeniu każdego wektora stanu obliczenia maszyny M_3 w odpowiedni wektor stanu obliczenia w M (wektor stanu obliczenia w M_3 jest rzutem wektora stanu obliczenia w M na pierwsze k współrzędnych). Ale w każdym z wektorów stanów obliczenia w maszynie M (poza stanem początkowym) n-1 jego części powtarza się w następnym

wektorze obliczenia; dlatego możemy przyjąć następującą równoważność

$$(\bar{s}_0\bar{s}_0 \dots \bar{s}_0,\ \bar{s}_1\bar{s}_2 \dots \bar{s}_n,\ \bar{s}_2 \dots s_{n+1},\dots) \overset{\text{def}}{=} (\bar{s}_0\bar{s}_0 \dots \bar{s}_0,\ \bar{s}_1\bar{s}_2 \dots \bar{s}_n,\ \bar{s}_{n+1}\bar{s}_{n+2} \dots \bar{s}_{2n},\ \dots),$$

co zmniejszy długość obliczenia o $n-1$.

Poza tym, sieć realizująca takie obliczenia „nadmiarowe" może być przykładem zwiększenia niezawodności sieci metodą, która nie została dotychczas uwzględniona w piśmiennictwie.

Niech R relacja w zbiorze stanów S maszyny $M = \langle S, \boldsymbol{B}\rangle$ określona będzie następująco: dla dowolnych $\bar{s}_1, \bar{s}_2 \in S$ $\bar{s}_1 R \bar{s}_2$ wtedy i tylko wtedy, gdy istnieją $i, j \geqslant 0$ takie, że $\boldsymbol{B}^i\bar{s}_1 = \boldsymbol{B}^j\bar{s}_2$, przy czym obie strony równości są zdefiniowane. Tak określona relacja R jest relacją równoważności w S. Klasy równoważności wyznaczone przez tę relację będą nazywane *podmaszynami spójnymi* maszyny M. Można dowieść [13], że homomorfizm maszyny M w M_1 może być rozłożony na homomorfizmy pomiędzy podmaszynami spójnymi maszyn M i M_1 i odwrotnie. Gdy mamy homomorfizm pomiędzy maszynami M i M_1, to obrazem homomorficznym podmaszyny (gdy nie jest ona stanem izolowanym) maszyny M jest podmaszyna maszyny M_1. Homomorfizm h jest izomorfizmem, gdy h jest 1–1 i na. Niech $M = \langle S, B\rangle$ $M_1 = \langle S_1, B_1\rangle$. Przy odwzorowaniu izomorficznym M na M_1 każda podmaszyna w M będzie miała odpowiadającą jej izomorficznie podmaszynę w M_1. Tak zdefiniowane podmaszyny spójne mają obliczenia o wspólnym co najmniej jednym stanie — stanie końcowym.

Z wprowadzonych definicji wynika, że obie podmaszyny M_{m4} i M_{04} mają wspólną nadmaszynę M, czyli wspólnie wpływają na odruch z baroreceptorów. Obliczenia tych podmaszyn nie mają jednak wspólnych stanów — wynika stąd, że te podmaszyny nie są ze sobą bezpośrednio związane, czyli nie są spójne. Ale jeśli badamy obliczenia móżdżku związane z regulacją krążenia krwi na efektorze sercowym czy naczyniowym, wtedy stany końcowe obu rozpatrywanych podmaszyn są wspólne, dzięki czemu maszyny te stają się spójne. Poza tym tak rozszerzona podmaszyna M_{m4} (o stany na efektorze) ma stany końcowe wspólne z maszyną M, czyli jest z nią spójna. Dzięki temu istnieje odwzorowanie homomorficzne pomiędzy modelem maszyny M_{m4}, wynikłym z badań eksperymentalnych, a odpowiednią podmaszyną spójną maszyny M. Nadaje to sens badaniom fizjologicznym podmaszyn spójnych w ramach powyższej teorii.

2.4.5. SKŁADANIE I PRODUKT MASZYN

2.4.5.1. *Składanie maszyn*

Składanie maszyn jest odpowiednikiem ich połączenia szeregowego, tzn. że następna maszyna kontynuuje obliczenia rozpoczęte przez maszynę poprzednią. W najprostszym przypadku połączenie szeregowe zachodzi,

gdy maszyny mają tylko jeden stan wspólny i gdy jest to stan końcowy maszyny M_1 oraz stan początkowy następnej maszyny M_2. Ale może być też tak, że stany wspólne leżą nijako „w środku" stanów obliczeń maszyny M_1 i maszyny M_2. Wtedy, aby połączenie szeregowe tych maszyn było dobrze określone, musi zachodzić warunek, aby maszyny były zgodne, tzn. aby tak samo działały na wspólnych stanach. W tej sytuacji jako obliczenie wspólne obu maszyn traktujemy obliczenie, które rozpoczyna się w M_1, dochodzi do stanu (stanów) wspólnego i dalej biegnie w M_2. Formalnie zapisujemy to jako: niech $M_2 = \langle S_2, \boldsymbol{B}_2\rangle$ maszyna zgodna z $M_1 = \langle S_1, \boldsymbol{B}_1\rangle$, to złożeniem M_2 z M_1 nazywamy taką $M_3 = \langle S_3, \boldsymbol{B}_3\rangle$, którą oznaczamy $M_3 = M_2 \circ M_2$, że:

1) $S_3 = S_1 \cup S_2$;

2) $D_{\boldsymbol{B}_3} = \{\bar{s} \in D_{\boldsymbol{B}_1}$: ist. $k \geqslant 1$, $\boldsymbol{B}_1^k \bar{s} \in (D_{\boldsymbol{B}_2} \cup R_{\boldsymbol{B}_2}) \cap R_{\boldsymbol{B}_{M_1}}\} \cup \{\bar{s} \in D_{\boldsymbol{B}_2}$: ist. $\bar{s}' \in D_{\boldsymbol{B}_2} \cap R_{\boldsymbol{B}_{M_1}}$, ist. $k \geqslant 0$, $\bar{s} = \boldsymbol{B}_2^k \bar{s}'\}$;

3) $\boldsymbol{B}_3 \bar{s} = \begin{cases} \boldsymbol{B}_1 \bar{s} \text{ dla } \bar{s} \in D_{\boldsymbol{B}_3} \cap D_{\boldsymbol{B}_1} \\ \boldsymbol{B}_2 \bar{s} \text{ dla } \bar{s} \in D_{\boldsymbol{B}_3} \cap D_{\boldsymbol{B}_2} \end{cases}$.

Macierz $\boldsymbol{B}_3$ jest dobrze określona, ponieważ maszyna M_2 jest zgodna z maszyną M_1.

Przykłady składania maszyn

1. Składanie sieci warstwowych. Dla prostoty załóżmy, że mamy dwie sieci warstwowe o jednakowej ilości komórek nerwowych w każdej warstwie. Niech M_1 — sieć mająca k warstw po n neuronów, a M_2 — sieć o l warstwach po n elementów w warstwie. Gdy $M_3 = M_2 \circ M_1$, tzn. że sieć M_2 kontynuuje obliczenia sieci M_1, czyli stanowi przedłużenie sieci M_1 o następne l warstw. Aby obliczenia M_1 były kontynuowane przez M_2, stany końcowe M_1 muszą być równe stanom początkowym M_2 (zgodność maszyn). Może też zajść sytuacja odwrotna, tzn. że maszyna M_1 kontynuuje obliczenia M_2 — wtedy określamy $M_4 = M_1 \circ M_2$.

2. Połączenie szeregowe n maszyn odpowiada składaniu $M = M_n \circ M_{n-1} \circ \ldots \circ M_1$, czyli maszyna M_n kontynuuje obliczenia M_{n-1}, która z kolei kontynuuje obliczenia rozpoczęte w M_{n-2} itd. Gdy na podstawie rysunku 22 przeanalizujemy naczyniozwężającą komponentę odruchu z baroreceptorów, to przy pominięciu wpływów centralnych będzie to połączenie szeregowe następujących maszyn:

$$M'' = M_6 \circ M_4 \circ M_2 \circ M_1.$$

Maszyny te są odpowiednio zgodne między sobą, gdyż — jak to wykazano technikami elektrofizjologicznymi [3, 51] — każda z nich bezpośrednio wpływa na stany następnej przez połączenia synaptyczne.

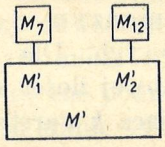
3. Połączenie maszyny M_2 zawierającej n podmaszyn spójnych M_{2i}, $i = 1, \ldots, n$, z n innymi maszynami M_{1i}, $i = 1, \ldots, n$, takie, że każda z podmaszyn spójnych jest połączona szeregowo z inną maszyną M_{1i}. Tego rodzaju złożenie będziemy oznaczali jako

$$M = (\|_{i=1,\ldots,n} M_{1i}) \circ M_2.$$

Tego rodzaju połączenie maszyn występuje także w odruchu z baroreceptorów tętniczych. Podmaszynę baroodruchu, w której nie uwzględniono wpływów centralnych oznaczmy, M'. Z rysunku 22 wynika, że maszyna M' zawiera podmaszyny: $M'_1 = M_5 \circ M_3 \circ M_2$ oraz $M'_2 = M_5 \circ M_3$. Podmaszyny M'_1, M'_2 i M' są spójne, a ponadto są spójne z maszyną M odruchu z baroreceptorów. Na podstawie powyższych rozważań możemy maszynę M' złożyć z dwoma innymi maszynami, których obliczenia będą bezpośrednio wpływać na stany początkowe podmaszyn M'_1 i M'_2.

Z rysunku 25 wynika złożenie: $(M_7 \| M_{12}) \circ M'$. Elektrofizjologicznie zostały udowodnione bezpośrednie połączenia pomiędzy podwzgórzem (M_7) a jądrem pasma samotnego (M_2 podmaszyna M'_1) [112] oraz pomiędzy maszynami M_{12} a M_3 [76].

Tw. 4. Maszyna $M = \langle S, \boldsymbol{B} \rangle$ jest rozkładalna wtw, gdy dla dowolnego obliczenia $\bar{s} \in S_M$ takiego, że $\bar{s}$ jest jedynie swoim segmentem, zachodzi $l(\bar{s}) \geqslant 3$ oraz $\bar{s}$ zawiera co najmniej dwa różne elementy.



Rys. 25. Schemat przedstawiający połączenie dwu maszyn z maszyną M', która zawiera dwie podmaszyny spójne

Najprostszym przykładem jest rozłożenie sieci warstwowej, która ma co najmniej 3 warstwy i stanowi autonomiczną całość, na sieć składającą się z pierwszej i drugiej warstwy oraz na pozostałą całość. Podobnie można rozkładać maszyny na maszyny połączone szeregowo. Sieci stanowiące zamknięte pętle możemy rozłożyć tylko na część pętli i całą pętlę, gdyż przy innym rozłożeniu zatracimy właściwość cykliczności obliczenia.

2.4.5.2. Produkt maszyn

Produkt maszyn odpowiada równoległemu ich połączeniu, tzn. maszyny działają niezależnie w różnych podprzestrzeniach, a działanie maszyny będącej ich produktem odbywa się w sumie (prostej) tych podprzestrzeni. Formalnie definiujemy produkt $\underset{i \in I}{P} M_i$ maszyn $M_i = \langle S_i, \boldsymbol{B}_i \rangle$ $i \in I$ następująco:

1) $S = \underset{i \in I}{P} S_i$ gdzie $\underset{i \in I}{P} M_i = \langle S, \boldsymbol{B} \rangle$;

2) $\bar{s} = (\bar{s}_i)_{i \in I} \in D_{\boldsymbol{B}}$ wtedy i tylko wtedy, gdy dla każdego $i \in I$ $\bar{s}_i \in D_{\boldsymbol{B}_i}$;

3) dla każdego $\bar{s} \in D_B$ $B\bar{s} = (B_i \bar{s}_i)_{i \in I}$.

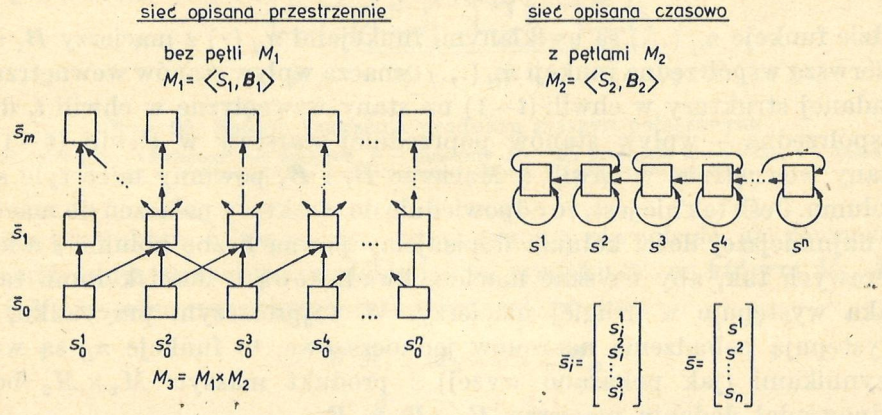
Przykłady produktów maszyn

1. Przykładem może być wpływ baroreceptorów usytuowanych w zatoce oraz baroreceptorów znajdujących się w łuku aorty na obliczenia maszyny M_2 (rys. 22), czyli na neurony jądra pasma samotnego, które przenoszą informacje z baroreceptorów tętniczych. Są to dwie połączone równolegle maszyny, których obliczenia niezależnie oddziałują na stany początkowe maszyny M_2.

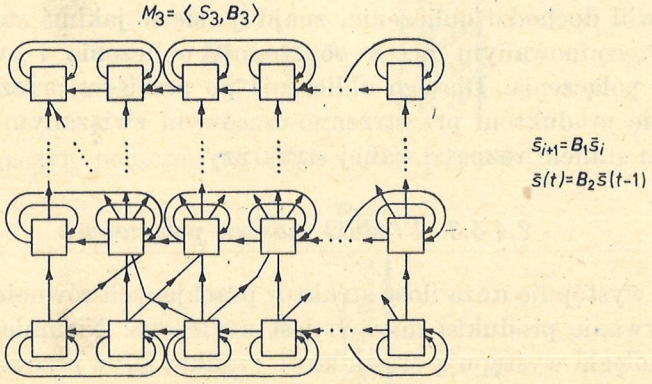
2. Rozpatrzmy dwa określone wyżej typy sieci nerwowych, czyli sieć, którą opisano przestrzennie, oraz sieć opisaną czasowo i wykonajmy ich produkt (rys. 26 i 27):

a) $S_3 = S_1 \times S_2$, przy czym $S_1 = S_2$;

b) dokładna analiza sieci pokazuje, że jeden stan s_i wpływa na dwa różne obliczenia: na stany danej warstwy lub struktury $s_i^1, \ldots, s_i^k$ — obliczenie wewnętrzne struktury, oraz na następną warstwę $s_{i+1}^1, \ldots, s_{i+1}^k$ — obliczenie zewnętrzne.



Rys. 26. Schemat przedstawiający dwa typy sieci neuronalnych: sieć typu warstwowego opisaną przestrzennie i sieć nieregularną z pętlami opisaną czasowo



Rys. 27. Schemat sieci neuronalnej będącej produktem dwu sieci przedstawionych na rys. 26

Widać stąd, że mimo zajęcia się tylko obliczeniem wewnętrznym, gdy traktujemy struktury jako oddzielne maszyny i chcemy otrzymać z nich większe obliczenie, to pewne ich stany wyznaczane są przez stany neuronów do nich wchodzących, a po obliczeniu wewnętrznym struktury następuje zdeterminowanie stanów neuronów wychodzących z danej struktury. W związku z tym macierz $\boldsymbol{B}_3$ musi w chwili t obliczenia w danej warstwie uzależniać stany wewnętrzne tej warstwy od stanów neuronów do niej wchodzących w chwili $(t-1)$ oraz od stanów wewnętrznych w chwili $(t-1)$. Część neuronów danej struktury (warstwy) nie ma połączeń synaptycznych z neuronami innych warstw i wtedy realizuje „czyste" obliczenie wewnętrzne, które w macierzy $\boldsymbol{B}_3$ będzie polegało na zerowaniu się drugich współrzędnych w jej funkcjach π_{ij} (co już wyżej było pokazywane).

$$\bar{s}_i(t) = \boldsymbol{B}_3(\bar{s}_i, \bar{s}_{i-1})(t-1) = \begin{bmatrix} \pi_{11}(s_i^1, s_{i-1}^1) & \pi_{12}(s_i^2, s_{i-1}^2) & \dots & \pi_{1n}(s_i^n, s_{i-1}^n) \\ \pi_{21}(s_i^1, s_{i-1}^1) & \pi_{22}(s_i^2, s_{i-1}^2) & \dots & \pi_{2n}(s_i^n, s_{i-1}^n) \\ \vdots & & & \vdots \\ \pi_{n1}(s_i^1, s_{i-1}^1) & \dots & & \pi_{nn}(s_i^n, s_{i-1}^n) \end{bmatrix}.$$

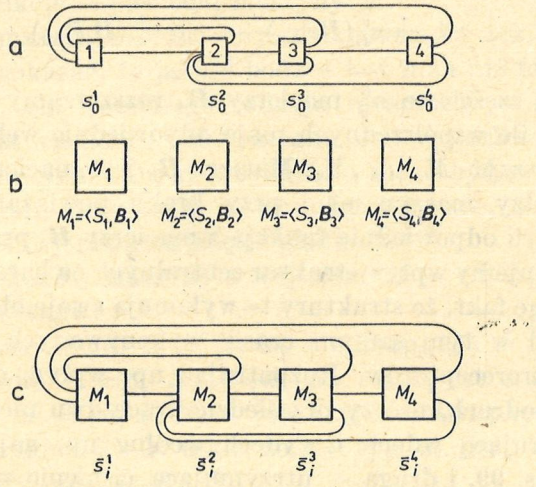
gdzie funkcje $\pi_{ij}(.,.)$ są uwikłanymi funkcjami $\pi_{ij}(\cdot)$ z macierzy $\boldsymbol{B}_1$ i $\boldsymbol{B}_2$. Pierwsza współrzędna funkcji $\pi_{ij}(.,.)$ oznacza wpływ stanów wewnętrznych badanej struktury w chwili $(t-1)$ na stany wewnętrzne w chwili t, druga współrzędna — wpływ stanów poprzedniej warstwy w chwili $(t-1)$ na stany wewnętrzne w chwili t. Macierze $\boldsymbol{B}_1$ i $\boldsymbol{B}_2$ powinny mieć tyle samo kolumn. Jeśli tak nie jest, to odpowiednio do struktury połączeń do macierzy o najmniejszej ilości kolumn dopisujemy pewną liczbę kolumn i wierszy zerowych tak, aby uzyskać macierz kwadratową o ilości kolumn takiej, jaka występuje w drugiej macierzy. W najprostszym przypadku, gdy występują pobudzenia neuronów jednoczasowe, to funkcje π_{ij} są współczynnikami (jak pokazano wyżej) i produkt maszyn $M_1 \times M_2$ będzie odpowiadał dodaniu macierzy $\boldsymbol{B}_1 + \boldsymbol{B}_2 = \boldsymbol{B}_3$.

Wyobraźmy sobie obliczenie przestrzenne przebiegające przez kolejne struktury maszyny odruchu z baroreceptorów. Struktura, do której w danej chwili dochodzi obliczenie, znajduje się w jakimś stanie wewnętrznym zdeterminowanym przez poprzednie obliczenia i swoje własne wewnętrzne połączenia. Dlatego obliczenia po przejściu przez całą strukturę stają się produktem przestrzenno-czasowym związanym z miejscem i chwilowym stanem rozpatrywanej struktury.

2.4.5.3. Produkt maszyn połączonych

W OUN występuje duża ilość struktur pracujących równolegle, dlatego też rozpatrywanie produktu maszyn jest użyteczne. Niemniej połączenia czysto równoległe występują stosunkowo rzadko, gdyż przeważnie występują liczne wzajemne oddziaływania pomiędzy różnymi strukturami, np. części przywspółczulna i współczulna układu autonomicznego pracują

w zasadzie równolegle. Niemniej rozpatrując np. sercowy odruch z baroreceptorów łatwo jest zauważyć liczne powiązania pomiędzy obu układami, choćby antagonizm pre- i postsynaptyczny w sercu, rozpatrywany szczegółowo w rozdziale 2.1. Z tych względów trzeba by rozpatrzyć maszynę



Rys. 28. Sposób tworzenia produktu maszyn połączonych
a – schemat przedstawiający sieć połączeń, b – maszyny $M_1 - M_4$ pracujące niezależnie, c – maszyny $M_1 - M_4$ umieszczone w sieci połączeń – produkt naszyn połączonych

będącą produktem kilku maszyn, które pracują równolegle, ale równocześnie oddziałują wzajemnie na siebie jak na rysunku 28, na którym M_1, M_2, M_3 i M_4 dowolne maszyny abstrakcyjne: ich produkt

$$M = M_1 \times M_2 \times M_3 \times M_4,$$

$$S = \underset{i=1,\ldots 4}{P} S_i$$

$$\boldsymbol{B}\bar{s} = \underset{i=1,\ldots 4}{(\boldsymbol{B}_i \bar{s}^i)} = \begin{bmatrix} \boldsymbol{B}_1\bar{s}^1 \\ \boldsymbol{B}_2\bar{s}^2 \\ \boldsymbol{B}_3\bar{s}^3 \\ \boldsymbol{B}_4\bar{s}^4 \end{bmatrix}$$

produkt maszyn połączonych $M_0 = \langle \boldsymbol{B}_0, S_0 \rangle$ zdef.:

$$\bar{s}_i = \boldsymbol{B}_0 \bar{s}_{i-1},$$

$$\bar{s}_i = \begin{bmatrix} \bar{s}_i^1 \\ \bar{s}_i^2 \\ \bar{s}_i^3 \\ \bar{s}_i^4 \end{bmatrix},$$

$\bar{s}_i^j$ – stany j-tej maszyny w i-tej chwili.

$$\bar{s}_i = \boldsymbol{B}_0 \bar{s}_{i-1} \overset{\text{def}}{=} \boldsymbol{B}_0 \begin{bmatrix} \bar{s}^1_{i-1} \\ \bar{s}^2_{i-1} \\ \bar{s}^3_{i-1} \\ \bar{s}^4_{i-1} \end{bmatrix} = \boldsymbol{B}_0 \begin{bmatrix} \boldsymbol{B}_1 \bar{s}^1_{i-2} \\ \boldsymbol{B}_2 \bar{s}^2_{i-2} \\ \boldsymbol{B}_3 \bar{s}^3_{i-2} \\ \boldsymbol{B}_4 \bar{s}^4_{i-2} \end{bmatrix},$$

czyli

$$\bar{s}_i = \pi^0_{11}(\boldsymbol{B}\bar{s}^1_{i-2}) + \ldots + \pi^0_{44}(\boldsymbol{B}_4 \bar{s}^4_{i-2}),$$

gdzie funkcje częściowe π^0_{ij} macierzy $\boldsymbol{B}_0$ rozszerzamy do funkcji o tylu argumentach, ile współrzędnych mają odpowiednie wektory stanów poszczególnych maszyn $M_1, \ldots, M_4$. Macierz $\boldsymbol{B}_0$ jest macierzą funkcji oddziaływań pomiędzy maszynami i przy braku powiązań między stanami różnych maszyn odpowiednie funkcje z macierzy $\boldsymbol{B}_0$ przyjmują wartość 0.

Gdy analizujemy wpływ struktur centralnych na baroodruch, to musimy brać pod uwagę fakt, że struktury te wykonują swoje obliczenia w zasadzie niezależnie od w tym samym czasie wykonywanych obliczeń maszyny odruchu z baroreceptorów. Rozpatrując np. wpływ ośrodków oddechowych na boroodruch, należy prześledzić pracę dwu niezależnych maszyn: jedną — generującą wdech i wydech według np. najprostszego modelu opisanego na s. 99, i drugą — utrzymującą ciśnienie na zadanym poziomie. Niezależność pracy obu maszyn została w modelu przedstawiona w ten sposób, że ich stany obliczeń znajdują się w różnych przestrzeniach. Ich wzajemne połączenia — np. pobudzenie baroreceptorów hamuje wdech, a faza wdechu zmniejsza wzmocnienie baroodruchu — tworzą w przedstawionym tu modelu hiperpłaszczyzny łączące różne przestrzenie stanów.

2.4.6. *MASZYNY Z WEJŚCIEM*

Maszyną z wejściem nazywamy czwórkę $M = \langle S, \Sigma, \boldsymbol{B}, \bar{a} \rangle$, gdzie S — przestrzeń wektorowa, przestrzeń stanów, Σ — alfabet bodźców wejściowych, Σ' — zbiór serii bodźców, $\boldsymbol{B}$ — macierz funkcji częściowych $\boldsymbol{B}: S \times \Sigma \to S$ taka, że funkcje częściowe na przekątnej są dwuargumentowe i zależą od stanu maszyny oraz bodźca wejściowego, pozostałe funkcje jednoargumentowe, $\bar{a} \in S$ — stan początkowy maszyny.

Rozpatrując jakąś strukturę nerwową czy narząd możemy założyć, że znajduje się on w pewnym stanie początkowym, który jest stanem stabilnym, np. normalny rytm EEG kory mózgowej, stan serca normalnie bijącego czy stan baroreceptorów pobudzanych normalnym ciśnieniem krwi. Jeżeli oznaczymy przez $\vec{\sigma}_i$ — litery (bodźce), to

$$\Sigma = \{\vec{\sigma}_0, \vec{\sigma}_1, \ldots\},$$

będzie zbiorem wszystkich słów o długościach równych liczbie liter, ($\bar{\Lambda}$ — słowo puste).

Jeżeli macierz funkcji częściowych rozszerzymy do działania na słowach, czyli $\boldsymbol{B}: S \times \Sigma^* \to S$, to dla $\bar{a} \in S$, $\boldsymbol{B}(\bar{a}, \bar{\Lambda}) = \bar{a}$. Gdy maszyna znajduje się w stanie początkowym (stabilnym), dla $\bar{s} \in S$, $\bar{s} \neq \bar{a}$, $\boldsymbol{B}(\bar{s}, \bar{\Lambda}) \neq \bar{s}$ określamy $\boldsymbol{B}(\bar{s}, \bar{\Lambda}^n) = \boldsymbol{B}(\boldsymbol{B}(\bar{s}, \bar{\Lambda}^{n-1})\bar{\Lambda})$, co rozumiemy jako obliczenie wewnętrzne dla każdego $\bar{s} \in S$, $\bar{x} \in \Sigma^*$, $\bar{\sigma} \in \Sigma$ $\boldsymbol{B}(\bar{s}, \bar{x}\bar{\sigma}) = \boldsymbol{B}(\boldsymbol{B}(\bar{s}, \bar{x})\bar{\sigma})$. Określamy $\mathrm{rp}_M(\bar{x}) = \boldsymbol{B}(\bar{a}, \bar{x})$ jako funkcję odpowiedzi maszyny M.

Rozpatrywanie maszyn z wejściem jest użyteczne w takich sytuacjach, w których trzeba pokazać, że jakość bodźca jest inna niż forma przesyłanej informacji, tj. dla wszelkiego rodzaju receptorów — baroreceptory, gdzie bodźcem jest ciśnienie przetwarzane na częstotliwość impulsacji we włóknach nerwowych. Innym przykładem może być sterowanie efektorów, gdzie bodźcem sterującym są impulsy nerwowe, a wynikiem np. zmiana rytmu serca czy napięcia mięśni gładkich.

Ze wszystkich stanów maszyny z wejściem $M = \langle S, \Sigma, \boldsymbol{B}, \bar{a}\rangle$ wyróżnimy dwa rodzaje stanów:

1) stany aktywne $S' \subset S$, $S' = \{\bar{t}$: ist $\bar{x} \in \Sigma^*$ $\mathrm{rp}_M(\bar{x}) = \bar{t}\}$;

2) stany pasywne $S'' \subset S$, $S'' = \{\bar{u}$: ist $\bar{t} \in S'$, ist $n \in N: \bar{u} = \boldsymbol{B}^n\bar{t}\}$.

Stan $\bar{s}$ w maszynie $M = \langle S, \Sigma, \boldsymbol{B}, \bar{a}\rangle$ jest *aktywnie dostępny* wtedy i tylko wtedy, gdy istnieje słowo $\bar{x} \in \Sigma^*$ takie, że $\bar{s} = \mathrm{rp}_M(\bar{x})$. Stan $\bar{s}$ jest dostępny wtedy i tylko wtedy, gdy $\bar{s} \in S' \cup S''$.

Jak to wynika z rysunku 22, maszyny M_1, M_5 i M_6 są to maszyny z wejściami, gdzie w M_1 bodźcami są chwilowe zmiany ciśnienia tętniczego krwi, a stanami wyładowania we włóknach nerwowych. W M_5 i M_6 bodźcami są wyładowania we włóknach nerwowych, a stanami pojemność minutowa serca i średnica naczyń, które bezpośrednio wyznaczają ciśnienie krwi. Maszyny M_2 i M_3 tworzą sieci czasowe z pętlami, gdy M_4 jest produktem sieci warstwowej i sieci z pętlami, co stanowi poszczególne segmenty układu współczulnego. Jeżeli pominiemy wpływy centralne, to w pierwszym przybliżeniu maszyna odruchu z baroreceptorów stanowi złożenie maszyn

$$M = \Big(\mathop{\|}_{i=5,6} M_i\Big) \circ \Big(\mathop{\|}_{j=3,4} M_j\Big) \circ M_2 \circ M_1.$$

Przy zmianie ciśnienia na wejściu (seria bodźców $\bar{x}$ na wejściu), przy stanie stabilnym (początkowym) baroreceptorów $\bar{a}$, nastąpi zmiana ich stanu do $\boldsymbol{B}_1(\bar{a}, \bar{x})$, zmiana w NTS do $\boldsymbol{B}_2\boldsymbol{B}_1(\bar{a}, \bar{x})$, zmiana stanu jądra ruchowego nerwu błędnego do $\boldsymbol{B}_3\boldsymbol{B}_2\boldsymbol{B}_1(\bar{a}, \bar{x})$, wreszcie zmiana stanu serca wywołana tylko wpływem wagalnym do $\boldsymbol{B}_5\boldsymbol{B}_3\boldsymbol{B}_2\boldsymbol{B}_1(\bar{a}, \bar{x})$.

Wszystkie te stany są stanami aktywnymi. Ale równocześnie występuje wiele obliczeń wewnętrznych w OUN, które mimo braku zmiany bodźców wejściowych (ciśnienia) wpływają na stany maszyny modelującej odruch z baroreceptorów, np. następują periodyczne zmiany stanu maszyny M_{12} (ośrodki oddechowe), które wpływają na zmiany stanów maszyn M_3 i M_4, a te z kolei na zmiany stanów maszyn M_5 i M_6. Są to stany pasywne

odruchu z baroreceptorów. Całościowe badanie odruchu będzie polegało na badaniu stanów dostępnych (aktywnych i pasywnych).

W rozdziale 2.1 tej pracy badano niektóre współrzędne wektora stanów maszyny M_5, w rozdziale 2.2 — niektóre stany maszyny $M_{II} = M_5 \circ (M_3 \times \times M_{12}) \circ M_2 \circ M_1$, a w rozdziale 2.3 — niektóre stany maszyny $M_{III} = = M_5 \circ M_3 \circ M_2 \circ M_1$.

3. DYSKUSJA OGÓLNA

Do opisania *pełnego modelu* odruchu z baroreceptorów tętniczych powyżej podane wyniki badań (rozdziały 2.1, 2.2 i 2.3) nie są całkowicie wystarczające. Dodatkowo należy jeszcze uwzględnić wyniki badań szczegółowych, a mianowicie charakterystyki statyczne i dynamiczne:

1) baroreceptorów;
2) efektorów:
a) sercowego,
b) naczyniowego;
3) ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Dopiero uwzględnienie tych wszystkich danych może być podstawą do precyzyjnego opisu zachowania się baroodruchu w różnorakich sytuacjach fizjologicznych.

3.1. CHARAKTERYSTYKA STATYCZNA I DYNAMICZNA BARORECEPTORA

Począwszy od pierwszych rejestracji aktywności pojedynczych włókien nerwów zatokowych, wykonanych przez BRONKA i STELLĘ w roku 1932 [17] oraz w późniejszych pracach również na włóknach nerwów aortalnych [2, 4, 5, 8, 68, 69, 104, 111, 118], wyróżniono następujące statyczne właściwości receptora, perfundując obszar baroreceptorów aortalnych lub zatokowych pod stałym ciśnieniem zmienianym małymi krokami aż do stabilizacji wyładowań:

1) minimalną częstotliwość wyładowań przy statycznym ciśnieniu progowym;
2) maksymalną częstotliwość wyładowań powyżej ciśnienia nasycenia;
3) liniowy w funkcji ciśnienia wzrost częstości wyładowań.

LANDGREN [68, 69], badając wyładowania w pojedynczych włóknach barorecepcyjnych w zależności od zmian ciśnienia w zatoce szyjnej stwierdził, że potencjały czynnościowe o dużej amplitudzie (włókna A) pojawiają się w zakresie ciśnień 30–200 mmHg, podczas gdy próg ciśnień dla wyładowań o małej amplitudzie (włókna C) wynosi 120–150 mmHg. Inni badacze [2, 4–6, 33, 85] potwierdzili te wyniki, przy czym próg ciśnień dla włókien A wynosił najczęściej 40–120 mmHg.

Analizując rejestracje z preparatów wielowłóknowych i z całego nerwu wyróżniono także charakterystyczne ciśnienia: ciśnienie progowe, ciśnienie nasycenia i zakres liniowego wzrostu częstotliwości wyładowań.

Z licznych prac [52, 65, 66, 111, 118], w których badano charakterystyki baroreceptorów zatokowych, wynika, że dla całego nerwu ciśnienie progowe wynosi 60–80 mmHg, ciśnienie nasycenia 160–240 mmHg, zakres zaś liniowych zmian częstotliwości wyładowań obserwowany jest dla ciśnień 90–150 mmHg.

Scher i Young [106] zaproponowali model opisujący liniową zależność częstotliwości impulsacji baroreceptorów od statycznych zmian ciśnienia w zatoce

$$F = k\,(P - P_t) + F_0,$$

gdzie: F — częstotliwość wyładowań w nerwie zatokowym,
P — ciśnienie statyczne w zatoce,
P_t — ciśnienie progowe,
F_0 — minimalna częstotliwość wyładowań w nerwie zatokowym,
k — stała.

Zamiana ciśnienia statycznego na pulsujące przy jednakowym ciśnieniu średnim powoduje zwiększenie częstotliwości wyładowań w nerwie zatokowym lub aortalnym. Jest to związane z rekrutacją nowych włókien o wyższym progu pobudliwości, jak to pokazano w pracy Angell James [4] w nerwie aortalnym u królika.

Na tej podstawie należało przypuszczać, że częstotliwość wyładowań baroreceptorów zależy głównie od ciśnienia średniego i szybkości narastania ciśnienia pulsującego. Uwzględniono to w modelu zaproponowanym przez Warnera [123]

$$F = k_0\,(P - P_t) + k_1 \frac{dP}{dt},$$

gdzie: F — częstotliwość wyładowań baroreceptorów,
P — ciśnienie w obszarze barorecepcyjnym,
P_t — ciśnienie progowe,
k_0, k_1 — współczynniki.

Równanie to nie ma praktycznego zastosowania, gdyż nie spełnia podstawowego postulatu, jakim jest czas adaptacji receptora. Jeżeli zastosujemy bodziec ciśnieniowy o krótkim czasie trwania (poniżej 1 s, co miało miejsce w rozdziale 2.2), to według powyższego równania dokładnie po tym czasie częstotliwość impulsacji F powinna się ustalić.

W rzeczywistości tak nie jest. Ze względu na czas adaptacji receptora po wzroście ciśnienia w zatoce szyjnej obserwuje się jeszcze po kilku sekundach wzmożoną aktywność nerwową, zanim częstość impulsacji ustabilizuje się na poziomie statycznym.

Model poniższy [106] uwzględnia czas adaptacji receptora

$$F + k_1 \frac{dF}{dt} = k_2(P - P_t) + k_3 \frac{dP}{dt},$$

gdzie: k_1, k_2, k_3 — stałe, pozostałe oznaczenia jak wyżej. Wprowadzony dodatkowy składnik dF/dt w porównaniu z równaniem Warnera odpowiada za wykładniczy zanik wzrostu częstotliwości impulsacji w modelu po zakończonej zmianie ciśnienia. Wzór ten stosuje się tylko dla zakresu liniowej zależności częstotliwości wyładowań od ciśnienia w zatoce.

Spickler i Kezdi [111], na podstawie badań na znieczulonych psach oraz analizy charakterystyk statycznych i dynamicznych częstotliwości impulsacji w nerwie zatokowym w funkcji ciśnienia w zatoce, stwierdzili liniowość systemu w zakresie ciśnienia 50–150 mmHg. Umożliwiło to zbadanie funkcji przenoszenia tego systemu dla sinusoidalnych zmian ciśnienia w zatoce o amplitudzie 50 mmHg, przy ciśnieniu średnim 100 mmHg. Zmieniano częstotliwość sygnału wejściowego (ciśnienie w zatoce) badając zmiany częstotliwości impulsacji w nerwie zatokowym (tzw. charakterystyka amplitudowa) oraz przesunięcia maksimum częstotliwości wyładowań w stosunku do chwilowego maksymalnego ciśnienia (charakterystyka fazowa). Na podstawie tych charakterystyk (amplitudowej i fazowej) określono funkcje przenoszenia systemu jako

$$H(s) = \frac{F'(s)}{P'(s)} = k \frac{1 + 0{,}036\ s}{1 + 0{,}0018\ s},$$

gdzie: F' — chwilowa znormalizowana częstotliwość wyładowań w nerwie zatokowym,
P' — chwilowa znormalizowana wartość ciśnienia w zatoce,
k — współczynnik,
s — zmienna transformaty Laplace'a.

Powyższy model odpowiada równaniu różniczkowemu uzyskanemu przez Schera i Younga [106] i obrazuje jego praktyczne zastosowanie. Po przeanalizowaniu właściwości modelu, potwierdzonych eksperymentalnie, nasuwają się jeszcze inne wnioski: charakterystyka amplitudowa wykazuje wzrost wzmocnienia przy wyższej częstotliwości sygnału wejściowego (ciśnienie w zatoce szyjnej), co oznacza, że istotny wpływ na pobudzenie baroreceptorów mają harmoniczne o wyższych częstotliwościach. Zaobserwowano 10-krotnie większy wzrost wzmocnienia dla $f = 10$ Hz niż dla f = 0,1 Hz [111]. Z kolei wiadomo, że amplituda i szybkość rozchodzenia się tych harmonicznych silnie zależą od impedancji naczyń. Te rozważania teoretyczne zostały potwierdzone przy badaniu impedancji aorty u ludzi zdrowych i u pacjentów z chorobą wieńcową [84]. Porównując charakterystyki amplitudowe (5–10 Hz) stwierdzono, że osobnicy zdrowi mają najniższą impedancję, osobnicy chorzy ze średnim ciśnieniem normalnym mają wyższą, a osobnicy chorzy z podwyższonym ciśnieniem średnim

jeszcze wyższą. Wzrost impedancji aorty dla wyższych harmonicznych ciśnienia wydaje się istotnie zmniejszać pobudzenie baroreceptorów i w efekcie powoduje ich odbarczenie oraz wzrost ciśnienia.

Na podstawie założeń, że przy pewnych dużych częstotliwościach sygnału wejściowego wzmocnienie systemu musi spadać do zera, gdyż ściany naczyń nie są w stanie odpowiadać różnym rozciągnięciem na bardzo szybkie zmiany ciśnienia, wprowadzono dodatkowy czynnik w funkcji przenoszenia [111]

$$H(s) = \frac{F'(s)}{P'(s)} = k\,\frac{1+0{,}036\ s}{(1+0{,}0018\ s)(1+a\ s)},$$

gdzie: $a < 0{,}0018$, a czynnik $(1+a\,s)$ w mianowniku odpowiada za zmniejszanie się wzmocnienia systemu przy dużych częstotliwościach zmian ciśnienia.

Model ten odpowiada równaniu różniczkowemu

$$F'(t)+(0{,}0018+a)\frac{dF'(t)}{dt}+0{,}0018\,a\frac{d^2F'(t)}{dt^2} = kP'(t)+0{,}036\,k\frac{dP'(t)}{dt}.$$

Franz i wsp. [33] na podstawie badań na pojedynczych włóknach z nerwów zatokowych u królików doszli do wniosku, że równanie opisujące funkcje przenoszenia baroreceptorów dla małych zmian ciśnienia w zatoce powinno być co najmniej drugiego rzędu

$$k_1\frac{d^2F}{dt^2}+k_2\frac{dF}{dt}+k_3(F-F_0) = k_4(P-P_t)+k_5\frac{dP}{dt}+k_6\frac{d^2P}{dt^2},$$

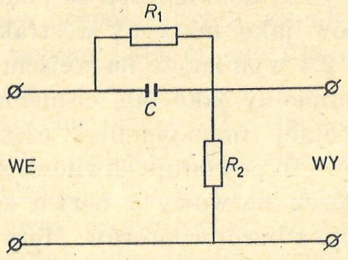
gdzie: F_0 — minimalna częstotliwość impulsacji pojedynczego włókna, która odpowiada ciśnieniu progowemu P_t,
$k_1, \ldots, k_6$ — współczynniki.

Dla powyższego modelu autorzy ci uzyskali dobrą zgodność (5%) z wynikami doświadczeń dla przebadanych trzech włókien.

Ściany naczynia są lepkosprężystym filtrem, który przenosi zmiany ciśnienia w zatoce na zakończenia nerwowe. Ponieważ rzeczywiste lepkosprężyste materiały charakteryzują się ciągłym spektrum stałych czasowych, to analityczne procedury modelowania prowadzą do równań różniczkowych n-tego rzędu dla wejścia i wyjścia. Praktycznie, jak wykazali Franz i wsp. [33], wystarczające są równania różniczkowe skończonego rzędu. Dla określenia funkcji przenoszenia całego nerwu nie wydają się nam jednak wystarczające ani teoretyczne rozważania zawarte w pracy Spicklera i Kezdiego [111], ani model matematyczny Franza i wsp. [33], oparty na przebadaniu trzech pojedynczych włókien.

Najbardziej realny wydaje się inny model, również Spicklera i Kezdiego [111], otrzymany na podstawie analizy wyników ich eksperymentów. Można go interpretować jako tzw. człon przyspieszający postaci przedstawionej na rysunku 29, gdzie pojemność odpowiadałaby sprężystości

ściany naczynia, a opór elektryczny jej oporowi przepływu. Ściany naczyń mają budowę niejednorodną i dlatego uzasadnione jest połączenie szeregowe kilku takich członów, co odpowiadałoby ułożeniu zakończeń nerwowych w różnych częściach ściany i uwzględniałoby jednocześnie różne właściwości włókien A i C. Wprowadzenie czynnika $(1+as)$ do mianownika w modelu



Rys. 29. Schemat będący interpretacją fizyczną modelu Spicklera i Kezdiego

Spicklera i Kezdiego [111] można interpretować jako szeregowe połączenie członu przyspieszającego (rys. 29) z członem inercyjnym. Praktycznie oznacza to zupełny zanik wyładowań w nerwie zatokowym przy dużych częstotliwościach zmian ciśnienia w zatoce. Wydaje się to jednak sprzeczne z wynikami Remingtona [98], że przy wzroście częstotliwości zmian ciśnienia objętość aorty wzrasta.

Nudelman i Srinivasan [86] przedstawili model opisujący nieliniową zależność chwilowego wzrostu częstotliwości w pojedynczym włóknie nerwu zatokowego u kota od szybkości narastania ciśnienia w zatoce

$$\frac{dF}{dt} = k\left(\frac{dP}{dt}\right)^{\alpha},$$

gdzie: k i α — współczynniki zależne od średniego ciśnienia w zatoce i amplitudy jego wzrostu.

Decydujący wpływ na zmianę częstotliwości receptora pod wpływem wzrostu ciśnienia ma współczynnik potęgowy α, który jest największy dla zakresu ciśnień fizjologicznych (75–120 mmHg). W rozdziale 2.2 tej pracy baroreceptory zatoki szyjnej były pobudzane wzrostami ciśnienia, których parametry były tak dobrane, aby na podstawie modelu Nudelmana i Srinivasana [86] można odczytać chwilowe wzrosty częstotliwości wyładowań pojawiające się w pojedynczych włóknach nerwu zatokowego. Na przykład z rysunku 9 można odczytać, że przy wzroście ciśnienia od 50 do 200 mmHg szybkość narastania ciśnienia w zatoce wynosiła około 1500 mmHg/s. Na podstawie [86] można znaleźć chwilowy wzrost częstotliwości w pojedynczym włóknie, przy $k = 0{,}046$, $\alpha = 1{,}57$

$$\frac{dF}{dt} = 0{,}046 \cdot (1500)^{1{,}57} = 4500 \text{ imp./s}^2.$$

W pracach Katony i wsp. [55] oraz Kalkoffa i wsp. [52] badano

histogram interwałów wyładowań w pojedynczych włóknach i w całym nerwie zatokowym przy różnym ciśnieniu w zatoce. Wykazano, że przy naturalnym kształcie fali ciśnienia i normalnych wartościach średnich, wyładowania w baroreceptorach można traktować jako zakodowaną w postaci modulacji impulsowej informację o zmianach ciśnienia.

Powyższe [52, 55] wyniki doświadczeń są podstawą do analizy zachowania się baroreceptorów jako maszyny abstrakcyjnej z wejściem (M_1 na rys. 22). Z rozdziału 2.4 wynika, że na wejściu M_1 pojawia się słowo $\bar{x}$ o długości n, które rozumiemy jako falę ciśnienia próbkowaną z częstotliwością równą podwójnej maksymalnej częstotliwości przenoszenia baroreceptora [111]. Słowo to powoduje chwilowe zmiany stanów maszyny, którymi są stany komórek nerwowych nerwu zatokowego i aortalnego przenoszących informację z baroreceptorów. Możemy założyć, że maszyna M_1 znajduje się w stanie początkowym stabilnym, tzn. — jak np. w doświadczeniach w rozdziale 2.2 — w izolowanej zatoce szyjnej panuje stałe ciśnienie. Jeżeli ciśnienie w zatoce chwilowo wzrośnie, odpowiada to pojawieniu się na wejściu M_1 słowa $\bar{x}$, które spowoduje chwilowy wzrost wyładowań w nerwie zatokowym, wyznaczony przez funkcję odpowiedzi maszyny M_1 na ten bodziec $-\mathrm{rp}_{M_1}(\bar{x}) = \boldsymbol{B}_1(\bar{a}, \bar{x})$. Powyżej częściowo określono funkcje odpowiedzi dla pojedynczego włókna, pewnych specjalnych słów wejściowych (zmian ciśnienia w zatoce) i dla jednego z doświadczeń z rozdziału 2.2 na podstawie [86]. Określono więc funkcje odpowiedzi dla bardzo specyficznej podmaszyny maszyny M_1.

3.2. CHARAKTERYSTYKI EFEKTORÓW

Na podstawie elektrycznego drażnienia pozazwojowych naczyniozwężających eferentnych włókien współczulnych wykazano [32, 80], że charakterystyki statyczne przedstawiające wzrost naczyniowego oporu przepływu jako funkcję częstotliwości drażnienia mają kształt hiperboli. Dla częstotliwości drażnienia odpowiadających wartościom fizjologicznym charakterystyki statyczne można aproksymować linią prostą.

Kendrick i wsp. [66] badali efekty drażnienia eferentów współczulnych dochodzących do różnych obszarów naczyniowych: do mięśni szkieletowych, nerek, trzewi i skóry. Zależność oporu naczyniowego od częstotliwości drażnienia wszędzie miała charakter liniowy, przy czym nachylenie charakterystyk statycznych było największe dla naczyń mięśni szkieletowych, a najmniejsze dla nerek. Obrazuje to różną reaktywność (wzmocnienie statyczne) badanych efektorów. Stwierdzono także różne sterowanie poszczególnych efektorów. Oznacza to, że niezależnie od różnej spontanicznej aktywności nerwów współczulnych dochodzących do tych obszarów, każda zmiana ciśnienia w zatoce szyjnej spowoduje niejednakowe odruchowe zmiany częstotliwości wyładowań eferentów unerwiających różne naczynia.

Różne charakterystyki statyczne efektorów, niejednorodne ich wysterowanie, a także niejednakowe wielkości poszczególnych obszarów stanowią duże trudności w modelowaniu. Celem uproszczenia danych wyjściowych dalsze rozważania będą dotyczyły wyłącznie całkowitego oporu obwodowego (TPR).

Folkow [32] zauważył, że przy stosowaniu fizjologicznych częstotliwości drażnień eferentów współczulnych zmiany oporu naczyniowego zachodziły stosunkowo szybko (4–6 s), ale dla częstotliwości wyższych czas reakcji wydłużał się.

Systematyczne badania charakterystyk dynamicznych efektorów naczyniowych przeprowadzono [90–92] drażniąc elektrycznie eferentne włókna współczulne bodźcami o zmiennej chwilowej częstotliwości. Sinusoidalna zmiana chwilowej częstotliwości drażnienia powoduje (przy założeniu liniowości układu) sinusoidalną zmianę oporu naczyniowego. Przez porównanie amplitudy zmian oporu ze zmianami częstotliwości drażnienia uzyskano charakterystyki amplitudowe. Czasowe przesunięcie maksimum zmiany oporu do maksymalnej chwilowej częstości drażnień daje charakterystykę fazową efektora.

W badaniach właściwości naczyń pojemnościowych ucha królika drażniono elektrycznie bodźcami o zmiennej częstotliwości eferenty współczulne, rejestrując metodą pletyzmograficzną zmiany objętości naczyń. Wraz ze wzrostem częstotliwości drażnienia amplituda odpowiedzi malała. Równocześnie dla charakterystyki fazowej uzyskano przesunięcie o 180° przy częstotliwości 0,07 Hz (czyli maksymalny skurcz naczynia opóźniał się o 8 s w stosunku do maksymalnej częstotliwości drażnień). Tak wolne odpowiedzi naczyń pojemnościowych świadczą o ich integrującym działaniu w układzie kontrolującym ciśnienie tętnicze krwi. Charakterystyki dynamiczne naczyń oporowych [91] mają odmienne właściwości. Naczynia oporowe posiadają właściwości rezonansowe dla sygnałów o okresie 16–22 s, gdy przesunięcie fazowe wynosi 180° dla sygnału o częstotliwości 0,2 Hz (okres 5 s). Dowodzi to większej szybkości działania naczyń oporowych w stosunku do pojemnościowych. Przy prostokątnym wzroście częstotliwości drażnienia eferentów współczulnych do naczyń oporowych [91] uzyskano latencję odpowiedzi wynoszącą 1–2 s.

Porównując charakterystyki dynamiczne efektorów [89–92] z charakterystykami dynamicznymi receptorów [33, 104, 111] łatwo zauważyć znaczne różnice prędkości działania. Gdy baroreceptor bardzo dobrze odtwarza zmiany ciśnienia o częstotliwości 10 Hz (okres 0,1 s), to w efektorze naczyniowym trzeba czekać 10–20-krotnie dłużej na początek pojawienia się odpowiedzi. Z tego względu wydaje się ważne dokładne przebadanie charakterystyki dynamicznej efektorów.

Omawiana metoda [90] badania charakterystyk dynamicznych efektorów zakłada poza liniowością (co w zakresie fizjologicznej częstotliwości drażnień jest spełnione) także symetryczność odpowiedzi efektora na wzrost

i spadek częstotliwości drażnień nerwów współczulnych. Na podstawie rejestracji zmian przepływu w naczyniu perfundowanym pod stałym ciśnieniem można zauważyć, że w większości przypadków wzrost i spadek częstotliwości drażnienia eferentów współczulnych zmienia przepływ z różną szybkością [32, 73, 77].

Dokładniej przebadano to w rozdziale 2.1 drażniąc dosercowe eferenty współczulne i rejestrując zmiany rytmu serca. Prostokątny wzrost częstotliwości drażnienia powodował liniowy ($r > 0{,}9$) wzrost rytmu serca po latencji 1–2 s. Szybkość odpowiedzi była wprost proporcjonalna do częstotliwości drażnienia (dla $f = 1$–10 Hz). Zaprzestanie drażnienia powodowało także liniowy spadek rytmu serca ($r > 0{,}9$) po latencji 2–4 s. Czasy narastania i opadania rytmu serca wynosiły od kilkunastu do kilkudziesięciu sekund (rys. 6). Można przypuszczać, że charakterystyka dynamiczna przenoszenia w układzie nerwy współczulne—naczynia ma podobne właściwości. Scher i Young [108] zaproponowali model opisujący zależność ciśnienia tętniczego od częstości wyładowań w nerwach współczulnych

$$P + k_1 \frac{dP}{dt} = k_2 F(t-\tau),$$

gdzie: P — regulowane ciśnienie krwi,
F — częstotliwość wyładowań w nerwach współczulnych,
τ — latencja,
k_1, k_2 — współczynniki.

Z modelu tego wynikają wykładnicze zmiany ciśnienia tętniczego pod wpływem zmiany częstotliwości drażnienia naczyniowych eferentów współczulnych. Zakłada on liniowość i symetryczność efektorów.

Charakterystyki statyczne procentowych zmian rytmu serca pod wpływem drażnienia dosercowych nerwów współczulnych i nerwu błędnego mają kształty hiperboli (rys. 4 i 5). Równoczesne drażnienie dosercowych eferentów współczulnych i włókien nerwu błędnego powoduje zmiany rytmu serca, które określono modelem w rozdziale 2.1 tej pracy. W przedstawionym tam modelu uwzględniono antagonizm pre- i postsynaptyczny i ostatecznie rozstrzygnięto spór o tłumiącym wpływie nerwu błędnego na efektywność oddziaływania układu współczulnego na serce [53, 94, 99] (p. *Dyskusja*, rozdz. 2).

Zaproponowano charakterystyki dynamiczne rytmu serca przy drażnieniu nerwu błędnego uwzględniające:

1) asymetrie efektora — gdy w dotychczasowych modelach [21, 22, 54, 89] przyjmowano symetryczności, poza [23] składającym się z trzech równań różniczkowych, w którym jeszcze dodatkowo uwzględniono lokalne ujemne sprzężenie zwrotne, czego wynikiem jest tzw. tachykardia postwagalna;

2) zależność zmian dynamicznych rytmu serca od częstotliwości i amplitudy bodźców (rys. 7), gdy nerw przywspółczulny jest drażniony

seriami impulsów symulujących fizjologiczną sytuację odruchowego pobudzania nerwu błędnego przez baroreceptory odpowiadające okresowo na rozkurczowo-skurczowe zmiany ciśnienia; następnie, przy założeniu asymetrii efektora, sytuację tę symulowano na maszynie cyfrowej (p. 2.3).

Wyniki powyższych badań powinny być uwzględnione w modelach opisujących całą pętlę odruchu z baroreceptorów tętniczych.

Charakterystyka statyczna zależności siły skurczu serca od częstotliwości drażnienia dosercowych eferentów współczulnych ma kształt hiperboli i jest podobna do zmian rytmu serca w funkcji częstotliwości impulsacji w nerwach współczulnych [73]. Z rozważań KIRCHHEIMA [60] wynika, że w warunkach fizjologicznych decydujący wpływ na objętość wyrzutową mają właściwości mechaniczne serca. Uwzględnia to model SCHERA i wsp. [105]:

$$S = \alpha HR + \beta PDV + \gamma PA + S^*,$$

gdzie: S — objętość wyrzutowa,
PDV — ciśnienie końcowo-rozkurczowe,
PA — suma ciśnienia rozkurczowego przy rozpoczęciu wyrzutu i ciśnienia skurczowego podczas wyrzutu,
S^* — błąd,
α, β, γ — współczynniki.

Aby ocenić wielkość wpływu poszczególnych składników na objętość wyrzutową znormalizowano badane wielkości uzyskując równanie

$$S = 0{,}49HR + 0{,}23PDV - 0{,}32PA.$$

Z modelu tego wynika, że objętość wyrzutowa jest najsilniej regulowana przez zmianę rytmu serca. Cała suma efektów pozostałych czynników mechanicznych może być porównana z wpływem rytmu serca

$$CO = HR \times S,$$

gdzie: CO — pojemność minutowa,
S — objętość wyrzutowa.

Z powyższych rozważań wynika, że gdy rytm serca rośnie, to objętość minutowa także liniowo rośnie, przy nie zmieniających się pozostałych składnikach. Jest to spełnione tylko w pewnym zakresie, gdyż — jak pokazały eksperymenty na czuwających psach [1] — wzrost objętości minutowej wraz ze wzrostem rytmu serca następuje tylko do pewnego optimum ($HR = 150$ ud/min). Do dalszego wzrostu objętości minutowej niezbędne jest zwiększenie napięcia współczulnego.

W modelu przedstawionym w rozdziale 2.4 efektor naczyniowy był reprezentowany przez maszynę z wejściem M_6, a serce przez maszynę z wejściem M_5. Alfabetem wejściowym tych maszyn są stany komórek nerwowych nerwów dochodzących do naczyń — czyli chwilowa częstotliwość wyładowań w odpowiednich włóknach współczulnych, oraz do serca —

chwilowa częstotliwość wyładowań w dosercowych włóknach współczulnych i przywspółczulnych. Stanami wewnętrznymi tych maszyn są odpowiednio: średnice naczyń albo opór obwodowy i pojemność minutowa serca. Ale w pracy analizowano głównie podmaszynę maszyny M_5, a mianowicie rytm serca, który — jak to przedstawiono wyżej — w normalnych warunkach najsilniej wpływa na pojemność minutową, czyli decyduje o zachowaniu się maszyny M_5. Jednocześnie z powyższej dyskusji wynika, że maszyny M_5 i M_6 mają różny rytm pracy, czyli zmiany ich stanów następują z różną szybkością. Maszyna M_5 szybciej zmienia swoje stany niż podmaszyna maszyny M_6, odpowiedzialna za zmianę średnicy naczyń oporowych, która z kolei jest szybsza niż podmaszyna regulująca średnicę naczyń pojemnościowych.

3.3. SYTUACJA OTWARTEJ PĘTLI ODRUCHU Z BARORECEPTORÓW TĘTNICZYCH

3.3.1. CHARAKTERYSTYKI STATYCZNE

Począwszy od prac Kocha [61], wielu badaczy izolowało zatoki lub łuk aorty od reszty krążenia i zmieniało skokowo ciśnienie w izolowanym obszarze. Efekty różnego stopnia pobudzenia baroreceptorów badano na obwodzie w postaci zmian ciśnienia tętniczego, całkowitego oporu obwodowego czy wreszcie zmian oporu naczyniowego tylnej kończyny [7, 8, 28, 61, 101, 106, 113, 114]. Charakterystyka statyczna procentowych zmian średniego ciśnienia tętniczego względem średniego ciśnienia w zatoce szyjnej czy w aorcie ma kształt litery S i charakteryzuje się ciśnieniem progowym, ciśnieniem nasycenia i ciśnieniem maksymalnego nachylenia.

Na podstawie doświadczeń na psach w ogólnym znieczuleniu stwierdzono, że ciśnienie progowe odruchu wynosi 50–70 mmHg, ciśnienie nasycenia 170–200 mmHg, zakres maksymalnej czułości odpowiada ciśnieniu 120–140 mmHg ([7, 8, 28, 106, 113, 114]. Podobne wyniki uzyskano z eksperymentów przeprowadzonych na kotach [58, 73].

Zaproponowano model [104] uwzględniający nieliniowości charakterystyki statycznej odruchu z baroreceptorów zatok szyjnych

$$\Delta MAP = -(G_m + k(P - P_m)^n)(\Delta P),$$

gdzie: ΔMAP — zmiana odruchowa średniego ciśnienia na obwodzie,
G_m — największe nachylenie charakterystyki statycznej, które występuje przy ciśnieniu w zatoce wynoszącym P_m,
P, ΔP — ciśnienie i przyrost ciśnienia w izolowanej zatoce,
k, n — współczynniki.

Przecięcie eferentów biegnących z baroreceptorów aortalnych zmienia głównie nachylenie charaketrystyk statycznych, podczas gdy wpływ

na wielkość ciśnienia progowego i ciśnienia nasycenia dla odruchu z zatok szyjnych jest niewielki [100, 101, 109].

Aby wyjaśnić wyniki powyższych eksperymentów trzeba rozpatrzyć dwa zagadnienia:

1) różnice w charakterystykach statycznych baroreceptorów zatokowych i aortalnych;

2) efekt sumowania się informacji w ośrodkowym układzie nerwowym z wielu wejść baroreceptorowych.

Na podstawie eksperymentów na psach [28], u których zmieniano ciśnienie w izolowanych zatokach i łuku aorty rejestrując opór naczyniowy w tylnej kończynie, stwierdzono, że:

1) próg ciśnienia jest niższy dla baroreceptorów zatok szyjnych (65 mmHg) niż dla baroreceptorów łuku aorty (100 mmHg);

2) ciśnienie nasycenia jest niższe (180 mmHg) w zatokach szyjnych niż w łuku aorty (210mmHg);

3) zmiany ciśnienia w zatokach szyjnych powodują większe i silniejsze efekty na obwodzie niż odruch z baroreceptorów aortalnych. Oznacza to większe wzmocnienie i większą efektywność odruchu z baroreceptorów zatoki szyjnej w porównaniu do baroreceptorów łuku aorty. Potwierdzają to również inni [40, 55].

Na podstawie doświadczeń na psach [101] wykazano, że w zakresie fizjologicznym zmian ciśnienia w obu zatokach szyjnych następuje liniowe sumowanie się ich efektów odruchowych na obwodzie. Podobne rezultaty otrzymano dla efektów odruchowych spowodowanych zmianami częstotliwości drażnienia jednego nerwu zatokowego i jednego nerwu aortalnego [28]. Gdy analizowano efekty oddziaływań więcej niż dwu wejść, to suma efektów niezależnych oddziaływań była zawsze większa od efektu jednoczesnego pobudzania tych wejść [28, 55, 61, 85, 113].

Ninomya i Irisawa [85] podnosili ogólne ciśnienie tętnicze ze 118 do 167 mmHg badając zmiany częstotliwości wyładowań w nerwie nerkowym. Wzrost ciśnienia hamował do 98, 78, 61 i 40% wyładowania współczulne, gdy kolejno 4, 3, 2 i 1 z 4 aferentów barorecepcyjnych, dwa nerwy zatokowe i dwa nerwy aortalne były nienaruszone.

W pracy Stegemana i wsp. [113] stwierdzono, że o końcowym odruchowym efekcie krążeniowym decyduje najwyższe ciśnienie pobudzające baroreceptory. Gdy przecięto nerwy aortalne i niezależnie zmieniano ciśnienie w obu zatokach szyjnych, to ciśnienie wyższe dostarczało 65% całkowitej informacji, a ciśnienie niższe tylko 35%. Gdy zachowano nerwy aortalne, to baroreceptory jednej zatoki szyjnej pobudzane najwyższym ciśnieniem dawały 50% informacji, podczas gdy pozostałe trzy obszary barorecepcyjne były odpowiedzialne za 50% informacji decydującej o średnim ciśnieniu obwodowym.

Na tej podstawie zaproponowano model [41]

$$y = f(e^{ax_n}, e^{\beta x_l}) = f(e^{ax_n} + e^{\beta x_l}, 0),$$

gdzie: y — zmiana sygnału na wyjściu (średnie ciśnienie obwodowe),
f — funkcja przenoszenia odruchu z baroreceptorów,
x_r, x_l — sygnały z prawego i lewego nerwu zatokowego.
Model zakłada wykładnicze sumowanie sygnałów, co powoduje dominację wyższych ciśnień.

W rozdziale 2.2 tej pracy przeprowadzono eksperymenty, w których badano sercowy odruch z baroreceptorów wywoływany przez podnoszenie ciśnienia tylko w jednej zatoce szyjnej, podczas gdy w pozostałych obszarach barorecepcyjnych panowało ciśnienie normalne. Podobnie w rozdziale 2.3 badano sercowy odruch spowodowany drażnieniem elektrycznym tylko jednego przeciętego nerwu zatokowego lub aortalnego, które powodowało pobudzenie włókien przewodzących impulsacje z baro- i chemoreceptorów. W tej sytuacji odruchowe zwolnienie rytmu serca było sumą efektów podrażnienia baro- i chemoreceptorów.

Z powyżej przedstawionych rozważań [41, 85, 113] wynika, że dzięki wykładniczemu sumowaniu się informacji z różnych obszarów barorecepcyjnych o odruchu sercowym z baroreceptorów decydował obszar, w którym występowały największe zmiany ciśnienia — badana zatoka (p. 2.2), co się wiązało także z decydującym znaczeniem dla odruchu najsilniejszego pobudzenia włókien barorecepcyjnych (drażnienie elektryczne nerwu zatokowego lub aortalnego — p. 2.3).

Fakt ten (wykładnicze sumowanie się sygnałów) został omówiony tutaj dość dokładnie ze względu na swoje konsekwencje nie tylko przy modelowaniu baroodruchu, ale także w metodach badawczych zastosowanych w niniejszej pracy.

Można przyjąć, że charakterystyki statyczne z baroreceptorów, w których badaną wielkością wyjściową jest rytm serca lub jego siła skurczu, nie różnią się zasadniczo od charakterystyk statycznych, w których wielkością wyjściową jest ciśnienie tętnicze [58, 73].

3.3.2. CHARAKTERYSTYKI DYNAMICZNE

W licznych pracach [8, 29, 38, 77, 104, 106, 114] badano wpływ ciśnienia pulsującego na funkcje przenoszenia odruchu z baroreceptorów tętniczych. Z badań tych wynika, że:

1) gdy częstotliwość ciśnienia zmieniającego się sinusoidalnie w zatokach szyjnych rośnie przy stałej amplitudzie i ciśnieniu średnim, to ciśnienie ogólne spada [38, 70, 106, 114] i maleje całkowity opór obwodowy [8, 88, 104];

2) gdy amplituda ciśnienia pulsującego w zatokach szyjnych rośnie przy stałej częstotliwości i stałym ciśnieniu średnim, to ogólne ciśnienie średnie tętnicze i opór obwodowy maleją [8, 29, 38, 70, 104, 106, 114]. (Zależność ta jest prawie liniowa w zakresie amplitud 20–90 mmHg [8, 38].)

3) wzrost szybkości narastania ciśnienia w zatoce szyjnej także powoduje spadek ciśnienia ogólnego i oporu obwodowego.

Ze względu na to, że wszystkie powyższe cechy charakterystyczne funkcji przenoszenia wynikają z właściwości receptora, wydaje się uzasadnione przyjęcie modelu opracowanego przez SCHERA i YOUNGA [108]. Zależność wyładowań współczulnych od częstotliwości wyładowań w baroreceptorach określono wzorem

$$F_s = F_0 - k_1 F(t-\tau),$$

gdzie: F_s — częstotliwość wywołanej odruchowo impulsacji w eferentach współczulnych,
F_0 — częstotliwość spontanicznej aktywności współczulnej,
F — częstotliwość wyładowań w baroreceptorach,
τ — ośrodkowa latencja odruchu dla układu współczulnego,
k_1 — współczynnik.

Natomiast na podstawie prac [5, 54, 67] zależność częstotliwości wyładowań w nerwie błędnym w funkcji wyładowań w baroreceptorach można określić jako:

$$F_v = k_2 F(t-\tau_2) - F_t,$$

gdzie: F — częstotliwość impulsacji w nerwie błędnym,
τ_2 — ośrodkowa latencja odruchu dla nerwu błędnego,
k_2 — współczynnik,
F_t — częstotliwość progowa, która powoduje, że wyładowania w nerwie błędnym rozpoczynają się dla wyższych ciśnień niż dla baroreceptorów.

Na podstawie wyników uzyskanych w tej pracy wydaje się jednak, że powyższą zależność należałoby jeszcze zmodyfikować. Z eksperymentów przeprowadzonych w rozdziale 2.2 wynika, że wzrost ciśnienia w izolowanej zatoce z 50 do 200 mmHg wywołał chwilowe zwolnienie rytmu serca o około 50%. Równocześnie ten sam wzrost ciśnienia w zatoce spowodował zwiększenie częstotliwości wyładowań w nerwie zatokowym z szybkością 4500 imp/s² dla pojedynczego włókna (jak to obliczono powyżej). Jak wynika z rozdziału 2.1, podobny spadek rytmu serca można uzyskać drażniąc elektrycznie nerw błędny impulsami o amplitudzie 0,8 V z częstotliwością 8 Hz. Natomiast największe częstotliwości impulsacji, jakie zarejestrowano w dosercowych gałązkach nerwu błędnego (w preparatach jedno- i wielowłóknowych), wynosiły do 40 imp/s [67]. Z powyższych porównań wynika, że w OUN następuje integracja wyładowań baroreceptorowych, co powoduje, że częstotliwość wyładowań w dosercowych gałązkach nerwu błędnego jest kilkakrotnie niższa niż we włóknach nerwowych przewodzących impulsacje z baroreceptorów.

Takie parametry dynamiczne ciśnienia, jak szybkość narastania, częstotliwość i amplituda nie mają już zasadniczo wpływu na częstotliwość

wyładowań w baroreceptorach o ile ciśnienie średnie jest powyżej 150 mmHg [104, 109, 114]. Fakt ten wydaje się głównie zależeć od właściwości otoczenia receptora i wiąże się ze wzrostem współczynnika sprężystości ściany tętnicy, tj. jej wzrastającym usztywnieniem przy wysokich ciśnieniach średnich [37].

Główny wpływ funkcji przenoszenia w efektorach na charakterystyki dynamiczne całego odruchu z baroreceptorów wynika z różnych szybkości działania i z właściwości tych funkcji przenoszenia: szybkość działania efektorów ustalałaby kolejność i charakterystykę czasową działania różnych części układu krążenia. Zmiana pobudzania baroreceptora przez odruchowy wpływ na impulsacje w nerwie błędnym najszybciej spowoduje zmianę rytmu serca (p. 2.1) i związaną z tym zmianę objętości wyrzutowej, następnie zmianę oporu naczyń oporowych (wpływ układu współczulnego) i wreszcie najwolniej odpowiadałyby naczynia pojemnościowe. Efekt oddziaływania układu współczulnego na rytm serca byłby słabiej zaznaczony ze względu na hamowanie pre- i postsynaptyczne wpływów współczulnych przez nerw błędny (p. 2.1.3). Znaczenie odruchowej zmiany napięcia nerwów współczulnych dla zmian objętości wyrzutowej serca w odruchu z baroreceptorów tętniczych nie jest jeszcze całkowicie jasne [60].

Asymetryczność funkcji przenoszenia w efektorach decydować będzie o różnicy pomiędzy efektem odruchowym pobudzenia i odbarczenia baroreceptorów. Przy porównaniu efektów wzrostów i spadków będzie dominowało zwężenie naczyń ze względu na szybsze zmniejszenie się średnicy naczynia niż jego powrót do wielkości wyjściowej. Wydaje się, że ta tendencja do zwiększania ciśnienia tętniczego przez układ współczulny jest kompensowana przez asymetrie baroreceptora (większa wrażliwość na wzrost ciśnienia niż na spadek). Odwrotny efekt ma asymetria wpływu wyładowań w nerwie błędnym na rytm serca. Przy jednakowym wzroście i spadku częstotliwości impulsacji w nerwie błędnym szybciej następuje zwolnienie rytmu serca niż jego przyspieszenie, co zmniejsza średni rytm serca. Biorąc pod uwagę asymetryczność baroreceptora można przypuszczać, że przy szybkim wzroście i spadku ciśnienia w zatoce szyjnej nastąpi nadmierne zwolnienie rytmu serca lub rozszerzenie naczyń oporowych (przesterowanie efektora). Efekt ten, nazwany przez CLYNESA [20] „jednokierunkowa wrażliwość na zmianę" (unidirectional rate sensitivity), polega na tym, że impulsowa zmiana ciśnienia w obszarze barorecepcyjnym niezależnie od kierunku, tzn. czy to będzie chwilowy wzrost, czy spadek ciśnienia, zawsze spowoduje spadek ciśnienia ogólnego [70].

Na podstawie wielu prac [7, 8, 38, 100, 109, 114] oraz omówionych powyżej właściwości receptora nasuwa się wniosek, że aby określić dynamiczną charakterystykę odruchu z baroreceptorów trzeba by podać trzy rodziny krzywych opisujących zmiany ciśnienia i parametrów serca, przy różnych ciśnieniach średnich, w zależności od:

1) amplitudy ciśnienia pulsującego,
2) szybkości narastania,
3) częstotliwości zmian ciśnienia.

Należałoby określić te rodziny krzywych względem różnych efektorów z uwzględnieniem ich kolejności włączania się i czasu odpowiedzi oraz z uwzględnieniem różnych wpływów centralnych. Byłoby to określenie funkcji odpowiedzi pełnego odruchu z baroreceptorów dla pełnej gamy sygnałów wejściowych. Badania przeprowadzone w tej pracy, to badania krzywych z rozdziału 2.2 dla efektora sercowego przy uwzględnieniu wpływów ośrodków oddechowych. Przebadano więc pewne specjalne podmacierze macierzy funkcji przejść maszyny M dla niektórych sygnałów wejściowych, czyli podmaszyny typu 4 maszyny M odruchu z baroreceptorów tętniczych.

3.4. MODELE OBEJMUJĄCE CAŁOŚĆ ODRUCHU (PĘTLA ZAMKNIĘTA)

Na podstawie eksperymentów, w których w izolowanych zatokach zmieniano skokowo ciśnienie obserwując jednocześnie zmiany ciśnienia ogólnego, zaproponowano model [41]

$$H(s) = \frac{k\,e^{-s\tau}}{1+Ts},$$

gdzie: $H(s)$ — funkcja przenoszenia dla odruchu z baroreceptorów,
τ — opóźnienie odruchu,
T — stała czasowa systemu,
s — transformata Laplace'a.

Powyższą zależność można interpretować następująco: skokowa zmianą ciśnienia w zatoce po czasie jest odtworzona na wyjściu ze wzmocnieniem K i mimo dalszego utrzymywania stałego ciśnienia w zatoce ciśnienie ogólne maleje wykładniczo ze stałą czasu T do wartości ustalonej charakterystyką statyczną.

Model ten uwzględnia tylko zjawisko adaptacji receptora. Nie bierze pod uwagę wpływów efektów zmian szybkości narastania, częstotliwości i amplitudy ciśnienia, czasu działania i asymetrii efektorów. Stosuje się tylko dla zakresu liniowego odruchu.

Öberg i Sjöstrand [87] badając funkcje przenoszenia systemu nerw zatokowy—ciśnienie ogólne uzyskali zależność

$$H(s) = \frac{A(1-e^{-as})}{s^2+a_s+\gamma} + \varepsilon(s)$$

gdzie: $H(s)$ — funkcja przenoszenia w układzie nerw zatokowy—ciśnienie ogólne, która charakteryzuje odpowiedź układu na impuls o amplitudzie A i czasie trwania a,
$\varepsilon(s)$ — człon korekcyjny odpowiedzialny za wolną adaptację systemu,
a, γ — stałe.

Wielomian w mianowniku świadczy o pewnych właściwościach rezonansowych badanego systemu, co wydaje się potwierdzeniem badań PENAZA [90–92] odnośnie do takich samych właściwości dla naczyń oporowych.

ÖBERG i SJÖSTRAND [87] przeprowadzili także badania symulujące działanie pętli zamkniętej, z których wynika, że w tej sytuacji wzrasta liniowość funkcji przenoszenia odruchu z baroreceptorów.

Wydaje się, że wyniki te można by uzasadnić teoretycznie na podstawie właściwości ujemnego sprzężenia zwrotnego [24, 95]. W rozdziale 2.3 niniejszej rozprawy porównano wyniki eksperymentów w pętli otwartej i zamkniętej dla sercowego odruchu z baroreceptorów tętniczych. Potraktowano serce jako generator o częstotliwości modulowanej przez częstotliwość impulsacji w dosercowych włóknach nerwu błędnego (rys. 21). W tym specyficznym układzie uzyskane z teoretycznych rozważań właściwości statyczne i dynamiczne zamkniętej pętli różnią się od ogólnych właściwości sprzężenia zwrotnego (wstęp do rozdziału 2.3) [95]. Uzyskane tam zależności pomiędzy wzmocnieniem i stałymi czasowymi dla układów pętli zamkniętej i otwartej były tak proste dzięki wynikom eksperymentów (rys. 17 b, c) dowodzącym liniowości zależności:

1) zmian rytmu serca od częstotliwości serii sygnału sterującego (drażniącego nerwy błędne);

2) zmian odwrotności stałej czasowej od częstotliwości serii sygnału sterującego.

Jednocześnie przyjęto, że funkcja przenoszenia dla centralnego układu nerwowego: nerw zatokowy (aortalny)—nerw błędny jest liniowa przy zmieniającej się częstotliwości serii dla różnych amplitud sygnału wejściowego. Ten warunek nie musi być spełniony w ogólności.

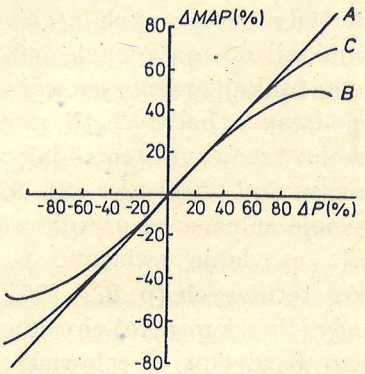
Badano [110] amplitudę potencjałów w jądrze pasma samotnego (NTS) przy drażnieniu nerwu zatokowego i na podstawie otrzymanych wyników wysunięta została hipoteza o istnieniu pewnego rodzaju dolnoprzepustowego filtru częstotliwości w neuronach NTS. Jak filtr ten wpływa na funkcję przenoszenia serii bodźców — nie jest dotychczas całkowicie jasne.

Charakterystyki obrazujące procentowe zmiany ogólnego ciśnienia tętniczego w funkcji zmian ciśnienia w zatoce przedstawiono na rysunku 30 przy założeniu nieliniowości odruchu z baroreceptorów zatokowych jako funkcji

$$y = x - 0{,}6x^3.$$

Prosta A obrazuje funkcje przenoszenia zamkniętej pętli odruchu z baroreceptorów przy założeniu liniowości układu ($\varepsilon = 0$) i wzmocnieniu otwartej pętli $G = 3$ [7]. Krzywa B charakteryzuje układ pętli otwartej odruchu [2, 37, 52, 58, 61, 70, 101, 113] (rys. 14 b). Krzywa C została wykreślona dla pętli zamkniętej na podstawie rozpatrzonych w rozdziale 2.3 niniejszej pracy właściwości układów ze sprzężeniem zwrotnym. Z porównania uzyskanych krzywych widać, że pętla zamknięta charakteryzuje się większą

liniowością oraz wyższym ciśnieniem nasycenia (górny prawy kwadrat rys. 30) i niższym ciśnieniem progowym (dolny lewy kwadrat rys. 30) niż pętla otwarta. Różnice pomiędzy charakterystykami pętli zamkniętej i otwartej są tym większe, im większe jest wzmocnienie układu. Może to stanowić jeszcze jedną z przyczyn w różnicach działania odruchu z baroreceptorów aortalnych i zatokowych, spowodowaną różnymi wzmocnieniami odruchu z baroreceptorów zatokowych i aortalnych w pętli otwartej [7].



Rys. 30. Wykres zależności procentowego spadku ogólnego ciśnienia tętniczego od ciśnienia w zatokach

A – dla pętli zamkniętej przy założeniu liniowego odruchu z baroreceptorów, B – dla pętli otwartej przy wzmocnieniu takim jak dla pętli zamkniętej, C – dla pętli zamkniętej

Jeśli z jakichś powodów wzmocnienie układu zmaleje — to z właściwości pętli zamkniętej wynika, że spowoduje to obniżenie ciśnienia nasycenia, co z kolei będzie przyczyną braku zmian pobudzenia baroreceptorów w zakresie wyższych ciśnień. Może to doprowadzić do patologicznego nadciśnienia.

Levison i wsp. [70] opracowali model uwzględniający dynamiczne właściwości pętli odruchu oraz odtwarzający nieliniowości charakterystyki odruchu z baroreceptorów. W eksperymentach przeprowadzonych na uśpionych chloralozą psach zmieniali oni ciśnienie w zatokach szyjnych i rejestrowali odruchowe zmiany ciśnienia ogólnego. Jednocześnie sygnał o parametrach odpowiadających ciśnieniu w zatokach szyjnych podawali na wejście swojego modelu, porównując sygnały wyjściowe z modelu ze zmianami ciśnienia ogólnego uzyskanymi w warunkach eksperymentalnych. Model składa się z sześciu bloków połączonych szeregowo, z których tylko dwa pierwsze i ostatni mają uzasadnienie fizjologiczne. Funkcja przenoszenia pierwszego bloku

$$T_1(s) = \frac{1+\tau_1 s}{1+\tau_2 s}$$

odpowiada funkcji przenoszenia receptora i zgadza się z wynikami Spicklera i Kezdiego [111]. Drugi blok jest elementem progowym o stałym

nachyleniu, co odpowiada właściwościom progowym baroreceptorów i ich stałemu wzmocnieniu w zakresie liniowym. Ostatni blok odpowiada za odwrócenie fazy. Pozostałe bloki wprowadzono celem lepszej aproksymacji wyników eksperymentów.

Owocnym kierunkiem dalszych badań wydaje się porównanie funkcji przenoszenia całego odruchu z funkcjami przenoszenia receptorów i efektorów. Na podstawie takich porównań można by określić właściwości wszystkich narządów biorących udział w odruchu, co może doprowadzić do znalezienia pewnych dotąd nie poznanych mechanizmów fizjologicznych.

Stosując metody symulacji na maszynach cyfrowych KENNER i wsp. [59] znaleźli podobną postać funkcji przenoszenia dla otwartej pętli odruchu z baroreceptorów. Na podstawie badań pętli zamkniętej stwierdzili oni pewne oscylacje w ciśnieniu tętniczym, co — jak się wydaje — wiąże się z właściwościami rezonansowymi efektorów [21, 91]. Trzeba jednak brać pod uwagę również oscylacje zależne od ośrodkowego układu nerwowego, wśród których dominują oscylacje związane z modulacją oddechową odruchu z baroreceptorów tętniczych (p. 2.2) [96].

Analiza widmowa mocy (Fourierowska) chwilowych interwałów R — R EKG podczas dowolnego bezdechu u człowieka dowodzi ponadto, że występują także częstotliwości mniejsze i większe od rytmu badanego osobnika [120]. Ponadto po okresie silnego pobudzenia baroreceptorów zatok szyjnych u niektórych osobników, zwłaszcza w pozycji leżącej, obserwuje się — niezależnie od niemiarowości zatokowej (oddechowej) — cykliczne zmiany rytmu serca i równoległe do nich zmiany wzmocnienia odruchu z baroreceptorów zatok szyjnych o okresie znacznie dłuższym niż cykl oddechowy [120]. Oscylacje te nakładają się na oscylacje oddechowe i całkowicie dominują nad nimi, tzn. jeśli faza bradykardii długiego cyklu wypadnie w okresie wdechu, nie pojawi się prawidłowe wdechowe przyspieszenie rytmu serca, lecz bradykardia [120]. Te i wiele innych obserwacji wskazują, że funkcja przenoszenia odruchu z baroreceptorów tętniczych na poziomie ośrodkowego układu nerwowego, zwłaszcza w warunkach bez znieczulenia ogólnego, u ludzi zmienia się w sposób dynamiczny i nieregularny zapewne w wyniku licznych wewnętrznych sprzężeń ujemnych i dodatnich funkcjonujących na poziomie neuronów mózgu (por. [119]). Współczynniki, które określałyby te sprzężenia i ich wpływ ilościowy na całkowitą funkcję przenoszenia w obrębie neuronów centralnych, są całkowicie nie zbadane i niezmiernie trudne do modelowania ze względu na labilność i zmienność komponenty ośrodkowego odruchu w czuwającym mózgu.

Przy tak dużej ilości różnorodnych wpływów konieczne stają się bardziej systematyczne badania. Modelowanie — szczególnie części centralnej odruchu — przy użyciu maszyn abstrakcyjnych (p. 2.4) pozwala na teoretyczne zbadanie właściwości czasowych i przestrzennych pojedynczych struktur (jako sieci nerwowych) i ich różnorakich możliwości wzajemnych

oddziaływań (składanie, produkty). Wreszcie możemy określić właściwości całego odruchu, które będą równoważne w sensie homomorfizmu lub izomorfizmu — zależnie od stopnia dokładności modelu złożeniu szeregu maszyn abstrakcyjnych reprezentujących poszczególne struktury.

Rozdział 2.4 nie ma na celu znalezienia modelu rozwiązującego konkretny problem, ale jest próbą algebraizacji fizjologii. Głównie chodziło o opis zjawisk zachodzących w nerwowej regulacji krążenia, ale taki, by móc stosować pojęcia z dziedziny matematyki — algebry. Model ten można uszczegóławiać (czego przykładem są rozdziały 2.1–2.3), ale starano się znaleźć model jak najbardziej ogólny przy zapewnieniu jego niesprzeczności i adekwatności do fizjologii. Taka formalizacja ma między innymi na celu:

1. Uporządkowanie bardzo dużej ilości często sprzecznych wyników eksperymentów fizjologicznych prezentowanych w piśmiennictwie. W języku formalnym sprzeczności te, wynikłe z zastosowania różnych metod (technik) badawczych, można wyrazić jako pewne dodatkowe oddziaływanie na stany badanej maszyny, które mogą mieć bardziej lub mniej istotny wpływ na jej zachowanie. Istotność tych wpływów będzie zależała nie tylko od ich wielkości (np. różnego rodzaju narkozy), ale także od właściwości macierzy obliczeń, czyli od właściwości strukturalnych badanej maszyny. Zagadnienia te prowadzą do badań tzw. stabilności strukturalnej, która byłaby tutaj wyrazem nie tylko zachowania się badanej maszyny, ale także miałaby odbicie w rozrzucie wyników uzyskiwanych w piśmiennictwie.

2. Ukierunkowanie dalszych badań fizjologicznych, gdyż wydaje się, że w miarę rozwoju elektrofizjologii i badań coraz bardziej złożonych struktur, nieokreśloność wyników powiększa się, co nie zawsze jest zgodne z intuicją badacza.

3. Zrozumienie zagadnień fizjologii przez niefizjologów, a szczególnie przez matematyków, co może prowadzić do postawienia nowych problemów matematycznych mogących przyczynić się do rozwoju samej fizjologii.

Pracę może spotkać zarzut, że skonstruowanie maszyny abstrakcyjnej działającej zgodnie z wynikami doświadczeń fizjologicznych nie dowodzi, że ta maszyna jest odpowiednikiem jakiejś struktury fizjologicznej. Każda maszyna abstrakcyjna jest pewną aproksymacją badanej rzeczywistości i aproksymacja ta może być bardzo odległa mimo dobrej zgodności wyników eksperymentów z zachowaniem się tej maszyny. Mimo swego aproksymatywnego charakteru budowanie maszyn abstrakcyjnych jako modeli zjawisk fizjologicznych spełnia ważne zadania, których część wyszczególniono powyżej, a które najogólniej mówiąc są poświęcone poszukiwaniu podstaw formalnych: języka fizjologii oraz badań eksperymentalnych opartych dotychczas tylko na intuicji badacza.

WNIOSKI

1. Pomiędzy dosercowymi układami współczulnym i przywspółczulnym występują antagonizmy pre- i postsynaptyczny, z których dominującą ilościowo rolę, w sercu *in-situ*, odgrywa antagonizm postsynaptyczny.

2. Dominujący antagonizm postsynaptyczny decyduje o szybkiej odpowiedzi serca w takich sytuacjach, jak: nurkowanie, ucieczka czy agresja.

3. Różny stopień pobudzenia baroreceptorów tętniczych decyduje o wielkości modulacji oddechowej i może być przyczyną wzrostu arytmii oddechowej przy wzroście ciśnienia tętniczego krwi.

4. W środkowej fazie wydechu następuje największe torowanie, a w środkowej fazie wdechu największe hamowanie odruchu sercowego z baroreceptorów tętniczych, co świadczy nie tylko o wpływie hamującym, ale także torującym ośrodków oddechowych na baroodruch.

5. Wielkość bradykardii oraz szybkość odpowiedzi rytmu serca są liniowo zależne od częstotliwości serii impulsacji występującej w dosercowych gałązkach nerwu błędnego.

6. Takie właściwości, jak wzmocnienie i stała czasu odpowiedzi sercowej komponenty odruchu z baroreceptorów tętniczych dla zamkniętej pętli sprzężenia zwrotnego można z wystarczającym przybliżeniem określić na podstawie właściwości przebadanych w pętli otwartej.

7. Algebraiczna teoria maszyn abstrakcyjnych znajduje zastosowanie do modelowania odruchu z baroreceptorów tętniczych, a szczególnie jego części centralnej.

PIŚMIENNICTWO

[1] F.L. Abel and I. A. Waldhauden, *Effects of anaesthesia and artificial ventilation on caval flow and cardiac output*, Journal of Applied Physiology 25, 1968, s. 479.

[2] J. L. Allison, K. Sagawa and M. Kumada, *An open-loop analysis of the aortic arch barostatic reflex*, American Journal of Physiology 217, 1969, s. 1576.

[3] K. Amendt, J. Czachurski, K. Dembowski and H. Seller, *Bulbospinal projections to the intermediolateral cell column; a neuroanatomical study*, Journal of Autonomic Nervous System 1, 1979, s. 103.

[4] J. E. Angell James, *The effects of altering mean pressure, pulse pressure and pulse frequency on the impulse activity in baroreceptor fibers from the aortic arch and right subclavian artery in the rabbit*, The Journal of Physiology 214, 1971, s. 65.

[5] — *The effects of changes of extramural "intrathoratic" pressure on aortic arch baroreceptors*, tamże, s. 89.

[6] — *The responses of aortic arch and right subclavian baroreceptors to changes of non-pulsative pressure and thier modification by hypothermia*, tamże, s. 201.

[7] J. E. Angell James and M. de B. Daly, *Comparison of the reflex vasomotor responses to seperate and combined stimulation of the carotid sinus and aortic arch baroreceptors by pulsatile and non-pulsatile pressure in the dog*, tamże 209, 1970, s. 257.

[8] — *Effects of graded pulsatile pressure on the reflex vasomotor responses elicited of mean pressure in the perfused carotid sinus and aortic arch regions of the dog*, tamże 214, 1971, s. 51.

[9] G. V. Anrep, W. Pascual and R. Rossler, *Respiratory variations of the heart rate*, Proceedings of Royal Society Bulletyn 119, 1936, s. 191.

[10] M.A. Arbib, *Theories of abstract automata*, Prentice-Hall, INC, London 1969.

[11] E. I. Ariens and A. M. Simonis, *A molecular basis for drug action*, Journal of *Pharmacology* Pharmacological 16, 1964, s. 137.

[12] F. A. Bainbridge, *The infuence of venus filling upon the rate of the heart*, The Journal of Physiology 50, 1915, s. 65.

[13] W. Bartol, Z. Raś and A. Skowron, *Theory of computing systems*, COPAN, 1976.

[14] T. J. Biscoe and S. R. Sampson, *An analysis of the inhibition of phrenic motoneurons which occurs on stimulation of some cranial nerve afferents*, The Journal of Physiology 209, 1970, s. 375.

[15] G. W. Bradley, G. von Euler, I. Marttila and B. Roos, *A model of the central and reflex inhibition of inspiration in the cat*, Biological Cybernetics 19, 1975, s. 105.

[16] J. D. Bristow, A. J. Honour, G. W. Pickering, P. Sleight, and H. S. Smyth, *Diminished beroreflex sensitivity in high blood pressure*, Circulation 39, 1969, s. 48.

[17] D. W. Bronk and G. Stella, *Afferent impulses in the carotid sinus nerve*, Journal Cellular of Comperative Physiology 1, 1932, s. 113.

[18] G. L. Brown and J. C. Eccles, *The action of a single vagal volley on the rhythm of the heart beat*, The Journal of Physiology 82, 1934, s. 211.

[19] F. J. Clark and C. von Euler, *On the regulation of depth and rate of breathing*, tamże 222, 1972, s. 267.

[20] M. Clynes, *Unidirectional rate sensitivity: A biocybernetic law of reflex humoral systems as physiologic channels of control and communication*, Annals of the New York Academy of Sciences 92, 1961, s. 946.

[21] G. F. Chess and F. R. Calaresu, *A mathematical model of the vagus — heart period system in the cat*, IEEE Transaction of the Biomedical Engineering 21, 1974, s. 21.

[22] — *Model of dynamic behavior of heart period during bilateral vagal stimulation in the cat*, American Journal of Physiology 221, 1971, s. 593.

[23] — *Frequency response model of vagal control of heart rate in the cat*, tamże 220, 1971, s. 554.

[24] J. B. Cruz, *Układy ze sprzężeniem zwrotnym*, PWN, Warszawa 1977.

[25] D. J. C. Cunningham, E. S. Peterson, R. Peto, T. G. Pickering and P. Sleight, *Comparison of the effects of different types of exercise on the baroreflex regulation of heart rate*, Acta Physiologica Scandinavica 86, 1972, s. 444.

[26] N. S. Davidson, S. Goldner and D. I. McCloskey, *Respiratory modulation of baroreceptor and chemoreceptor reflexes affecting heart and cardiac vagal efferent nerve activity*, The Journal of Physiology 259, 1976, s. 523.

[27] J. Diamond, *Observations an the excitation by acetylocholine and by pressure of sensory receptors in the cat's carotid sinus*, tamże 130, 1955, s. 513.

[28] D. E. Donald and A. J. Edis, *Comparison of aortic and carotid baroreflexes in the dog*, tamże 215, 1971, s. 521.

[29] H. W. Ead, J. H. Green and E. Neil, *A comparison of the effects of pulsatile and non-pulsatile blood flow through the carotid sinus on the reflexogenic activity of the sinus baroreceptors in cat*, tamże 118, 1971, s. 509.

[30] J. Eccles, *The understanding of the brain*, Saunders, London 1972.

[31] F. L. Eldridge, *The importance of timing of the respiratory effects of intermittent carotid sinus nerve stimulation*, The Journal of Physiology 222, 1972, s. 297.

[32] B. Folkow, *Nervous control of the blood vessels*, Physiological Reviews 35, 1955, s. 629.

[33] G. N. Franz, A. M. Scher and G. S. Ito, *Small signal characteristics of carotid sinus baroreceptors of rabbits*, Journal of Applied Physiology 30, 1971, s. 527.

[34] M. Gabriel and H. Seller, *Excitation of expiratory neurons adjacent to the nucleus ambiguus by carotid sinus baroreceptor and trigeminal afferents*, Pfügers Archiv 313, 1969, s. 1.

[35] S. C. Gandevia, D. I. McCloskey and E. K. Potter, *Inhibition of baroreceptor and chemoreceptor reflexes on heart rate by afferents from the lungs*, The Journal of Physiology 276, 1978, s. 369.

[36] R. Gawroński, *Bionika — system nerwowy jako układ sterowania*, PWN, Warszawa 1970.

[37] J. Gero and M. Gerova, *Significance of individual parameters of pulsating pressure in stimulation of baroreceptors*, [w:] *Baroreceptors and hypertension*, P. Kezdi (red.), London 1967, s. 17.

[38] — *Dymanics of carotid sinus elasticity during pressor reactions*, Circulation Research 11, 1962, s. 1010.

[39] A. S. Grodner, H. G. Lahrtz, P. E. Pool and R. Braunwald, *Neurotransmitter control of sinoatrial pacemaker frequency in isolated rat atria and in intact rabbits*, Circulation Research 27, 1970, s. 867.

[40] R. J. Hainsworth, R. Ledsome and F. Carswell, *Reflex responses from aortic baroreceptors*, American Journal of Physiology 218, 1970, s. 423.

[41] I. HATAKEYAMA, *Analysis of baroreceptor control of the circulation*, [w:] *Physical bases of circulatory transport: regulation and exchange*, E. Reeve and A. Guyton (red.), London 1967, s. 91.

[42] B. T. HAYMET and D. I. MCCLOSKEY, *Baroreceptor and chemoreceptor influences on heart rate during the respiratory cycle in the dog*, The Journal of Physiology 245, 1975, s. 699.

[43] D. D. HEISTAD, F. M. ABBOUD, A. L. MARK and P. G. SCHMID, *Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflexes*, Journal of the Clinical Investigation 53, 1974, s. 1226.

[44] C. HEYMANS and E. NEIL, *Reflexogenic areas of the cardiovascular system*, Little Brown and Comp., Boston 1958.

[45] E. H. HERING, *Karotidsinusreflexe auf Herz und Gefasse*, Steinkopff, Dresden 1927.

[46] C. B. HIGGINS, S. F. VATNER and E. BRAUNWALD, *Parasympathetic control of the heart*, Pharmacological Reviews 25, 1973, s. 119.

[47] S. M. HILTON nad K. M. SPYER, *Participation of the arterior hypothalamus in the baroreceptor reflex*, The Journal of Physiology 218, 1971, s. 271.

[48] H. IRISAWA nad I. NINOMYA, *Comparison of the averaged nervous activity of aortic and carotid sinus nerves*, American Journal of Physiology 213, 1967, s. 504.

[49] I. IRIUCHIJIMA, *Cardiovascular physiology*, Igaku Shoin, Tokyo 1972.

[50] D. L. JEWETT, *Activity of single efferent fibers in the cervical vagus nerve of the dog with special reference to possible caridio-inhibitory fibers*, The Journal of Physiology 175, 1964, s. 321.

[51] D. JORDAN and K. M. SPYER, *Studies on the termination of sinus nerve afferents*, Pfügers Archiv 369, 1977, s. 65.

[52] W. KALKOFF, B. KALKOFF-GANSE and P. PLUMBOHM, *Dichterverteilung der Pressorezeptorenimpulse bei adäquater Reizung des Karotidssinus*, Acta Biologica Medica Germánica 26, 1971, s. 711.

[53] P. G. KATONA, P. J. MARTIN and F. JIH, *Neural control of heart rate: A consilation of models*, IEEE Transaction of Biomedical Engineering 3, 1976, s. 164.

[54] P. G. KATONA, J. POITRAS, G. O. BARNETT and B. TERRY, *Cardiac vagal efferent activity and heart period in the cariod sinus reflex*, American Journal of Physiology 218, 1970, s. 1030.

[55] P. G. KATONA, J. POITRAS, N. PANTELAKIS, E. W. JENSEN and G. O. BARNETT, *Deterministic nature of baroreceptor firing*, tamże 215, 1968, s. 1.

[56] E. KENDRICK, G. L. MATSON, B. ÖBERG and G. WENNERGREN, *The effect of stimulus pattern on the pressure response to electrical stimulation of the carotid nerve of cats*, Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 144, 1973, s. 412.

[57] E. KENDRICK, B. ÖBERG and G. WENNERGREN, *Vasoconstrictor fibre discharge to skeletal muscule, kidney, interstine and skin at varying levels of arterial baroreceptor activity in the cat*, Acta Physiologica Scandynavica 85, 1972, s. 464.

[58] — *Extent of engagment of various cardiovascular effectors to alternations of carotid sinus pressure*, tamże 86, 1972, s. 410.

[59] T. KENNER, A. J. BAERTSCHI, J. L. ALLISON nad K. ONO, *Amplitude dependence of the cariotid sinus reflex*, Pfügers Archiv 346, 1974, s. 49.

[60] H. R. KIRCHHEIM, *Systemic arterial baroreceptor reflexes*, Physiological Reviews 56, 1976, s. 100.

[61] E. KOCH, *Die reflektorische Selbststereurung des Kreislaufs*, Steinkopff, Dresden 1931.

[62] H. P. KOEPCHEN, P. H. WAGNER and H. D. LUX, *Über die Zusammenhänge zwischen zentraler Erregbarkeit, reflektoricsihen Tonus und Atemrhytmus bei der nervösen Steuerung der Herzfrequenz*, Pfügers Archiv 273, 1961, s. 443.

[63] J. Konorski, *Integracyjna działalność mózgu*, PWN, Warszawa 1969.
[64] P. I. Korner, *Central and peripherial "resetting" of the baroreceptor system*, Clinical and Experymental Pharmacology and Physiology, Supplement 2, 1975, s. 171.
[65] E. Koushanpour and D. M. Kelso, *Partitation of the carotid sinus baroreceptor response in dogs between the mechanical properties of the wall and the receptor elements*, Circulation Research 31, 1972, s. 931.
[66] E. Koushanpour and J. P. McGee, *Demodulation of electrical activity on the carotid sinus baroreceptor nerve*, Journal of Applied Physiology 24, 1968, s. 262.
[67] D. L. Kunze, *Reflex discharge patterns of cardiac vagal efferent fibers*, The Journal of Physiology 222, 1972, s. 1.
[68] S. Landgren, *On the excitation mechanism of the cariotid baroreceptors*, Acta Physilogica Scandynavica 26, 1952, s. 1.
[69] — *The baroreceptor activity in the carotid sinus nerve and distensibility of the sinus wall*, tamże, s. 35.
[70] W. H. Levison, G. O. Barnett and W. D. Jackson, *Nonlinear analysis of the baroreceptor reflex system*, Circulation Research 18, 1966, s. 673.
[71] M. N. Levy, *Sympathetic — parasympathetic interaction in the heart*, tamże 29, 1971, s. 473.
[72] M. N. Levy and H. Zieske, *Synchronization of the cardiac pacemaker with repetative stimulation of the carotid sinus nerve in the dog*, tamże 30, 1972, s. 634.
[73] P. Lindgren and J. Manning, *Decrease in the cardiac activity by carotid sinus baroreceptor reflex*, Acta Physiologica Scandynavica 63, 1965, s. 401.
[74] J. Lipski, *Badania elektrofizjologiczne nad organizacją neuronalną odruchu z chemoreceptorów tętniczych*, Warszawa 1977 (praca habilitacyjna).
[75] J. Lipski, J. H. Coot and A. Trzebski, *Temporal patterns of antidromic invasion latencies of sympathetic preganglio-pulmonary stretch receptor reflex*, Brain Research 135, 1977, s. 162.
[76] O. U. Lopes and J. F. Palmer, *Proposed respiratory "gating" mechanism for cardiac slowing*, Nature 246, 1976, s. 454.
[77] E. J Marey, *La circulation du sang*, Comptes Rendus de l'Academy des Sciences 77, 1873, s. 367.
[78] R. M. McAllen and K. M. Spyer, *The location of cardiac vagal prèganglionic motoneurons*, The Journal of Physiology 283, 1978, s. 365.
[79] — *The baroreceptor input to cardiac vagal motoneurons*, tamże 282, 1978, s. 365.
[80] S. Mellander, *Comparative studies on the adrenergic neuro-hormonal control of resistance and capaticance blood vessels in the cat*, Acta Physiologica Scandynavica 176, 1960, s. 1.
[81] E. G. Merrill, *Is there reciprocal inhibition between modullary inspiratory and expiratory neurons?* [w:] *Central nervous control mechanisms in breathing*, C. von Euler and H. Lagercrantz (red.), Pergamon Press, Oxford 1979.
[82] E. Muscholl, *Muscarinic inhibition of the norepinephrine relase from peripherial sympathetic fibers*, [w:] *Pharmacology and the future of man, Proceedings from 5th International Congress of Pharmacology* 4, San Francisco 1972, s. 440.
[83] F. Nawrocki, *Beitrage zur Anatomie und Physiologie als Festchriftgabe*, f. c. Ludwig 205, 1873.
[84] W. W. Nichols, C. R. Conti, W. E. Walker and W. R. Milnor, *Input impedance of the systemic circulation in man*, Circulation Research 40, 1977, s. 451.
[85] I. Ninomya and H. Irisawa, *Summation of baroreceptor reflex effects on sympathetic nerve activites*, American Journal of Physiology 216, 1969, s. 1330.
[86] H. B. Nudelman and R. Srinvasan, *Carotid sinus baroreceptor responses to recurrent trapezoidal pressure pules*, Experimenta Neurologica 44, 1974, s. 483.
[87] B. Öberg and U. Sjöstrand, *Studies of blood-pressure regulation. III. Dyna-*

mics of arterial blood pressure on carotid sinus nerve stimulation, Acta Physiologica Scandynavica 81, 1971, s. 96.

[88] C. L. Pelletier, A. J. Clement and J. T. Shepherd, *Comparison of afferent activity of canine aortic and sinus nerves*, Circulation Research 31, 1972, s. 557.

[89] J. Penaz, *Frequency response of the cardiac chronotropic action of the vagus in the rabbit*, Archives Internationales de Physiologie et de Biochemie 70, 1962, s. 636.

[90] — *Dynamic performance of some effector systems of circulation*, [w:] *Biokybernetik*, I, Karl-Marx-Universitet, Leipzig 1968, s. 227.

[91] J. Penaz and P. Burianek, *Dynamic performance of vasomotor responses of resistance vessels of the carotid vascular bed in the rabbit*, Archives Internationales de Physiologie et de Biochemie 71, 1963, s. 499.

[92] — *Properties dynamiques des reactions vaso-constrices de la region vasculaire femorale*, Journal de Physiologie 57, 1965, s. 673.

[93] A. Przybyszewski, A. Mikulski and A. Trzebski, *Influence of hyperventilation on respiratory modulation of cardiac vagal baroreceptor reflex*, [w:] *Proceedings of European Society for Clinical Investigation*, Cambridge 1979, s. 28.

[94] A. Przybyszewski and A. Trzebski, *Analysis of interaction of the vagal and sympathetic control of the heart rate in open and closed system*, [w:] *Abstracts IFAC*, Jabłonna 1977, Warszawa 1978.

[95] — *Modelowanie biomatematyczne nerwowej regulacji układu krążenia krwi na przykładzie odruchu z baroreceptorów tętniczych*, Acta Physiologica Polonica 29, Supplement 5, 1978, s. 17.

[96] — *Zmiany funkcji przenoszenia odruchu z baroreceptorów tętniczych w cyklu oddechowym*, [w:] *III Konferencja „Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna"*, Wrocław 1979, s. 36.

[97] W. C. Randall and J. A. Armour, *Regional vagosympathetic control of the heart*, American Journal of Physiology 203, 1974, s. 444.

[98] J. W. Remington, *Hysteresis loop behaviour of the aorta and other extensible tissues*, tamże 203, 1962, s. 400.

[99] A. Rosenblueth and A. F. Simeone, *The interrelations of vagal and accelerator effects on cardiac rate*, tamże 110, 1934, s. 42.

[100] K. Sagawa, M. Kumada and A. Shoukas, *A system approach to baroreceptor reflex control of the circulation*, Australian Journal of experimental Biology and medical Sciences 51, 1973, s. 33.

[101] K. Sagawa and K. Watanabe, *Summation of bilateral carotid sinus signals in the barostatic reflex*, American Journal of Physiology 209, 1965, s. 1278.

[102] G. C. Salmoiraghi and B. D. Burns, *Notes on mechanism of rhythmic respiration*, Journal of Neurophysiology 25, 1960, s. 14.

[103] A. Saman, *Antagonistic cardiac nerves and heart rate*, The Journal of Physiology 83, 1935, s. 332.

[104] A. M. Scher, G. N. Franz, C. S. Ito and A. C. Young, *Studies of the carotid sinus reflex*, [w:] *Physical basis of circulatory transport: regulation and exchange*, E. Reeve and A. Guyton (red.), London 1967, s. 113.

[105] A. M. Scher, T. H. Kehl and A. C. Young, *A model of stroke volume control in the resting dog*, tamże, s. 121.

[106] A. M. Scher and A. C. Young, *Nonlineary in the control of blood pressure and heart rate*, Annals of the New York Academy of Sciences 156, 1969, s. 722.

[107] — *Reflex control of heart rate in the unaneasthetized dog*, American Journal of Physiology 218, 1970, s. 780.

[108] — *Servoanalysis of carotid sinus reflex effects on peripherial resistance*, Circulation Research 12, 1963, s. 152.

[109] R. M. Schmidt, M. Kumada nad K. Sagawa, *Cardiovascular responses to various*

pulsatile pressure in the carotid sinus, American Journal of Physiology 223, 1972, s. 1.

[110] H. Seller and M. Illert, *The localization of the first synapse in the carotid sinus baroreceptor reflex pathway and its alternation of the afferent input*, Pfügers Archiv 306, 1969, s. 1.

[111] J. W. Spickler and P. Kezdi, *Dynamic response charakteristics of carotid sinus baroreceptors*, American Journal of Physiology 212, 1967, s. 472.

[112] K. M. Spyer, *Baroreceptor control of the vagal preganglionic neurons: neural pathways and physiological control*, Baroreceptor Workshop, Oxford 1979.

[113] J. Stegemann and H. Müller-Bütow, *Zur regeltheoretischen Analyse des Blutkreislaufes. I. Die zentrale Verrechnung der Signale aus den einzelnen Pressorrezeptorenfeldern*, Pfügers Archiv 305, 1969, s. 219.

[114] J. Stegemann and U. Tibes, *Der Einfluss von Amplitude, Frequenz und Mittelwert sinusförmiger Reizdrucke an den Pressoreceptoren auf den arteriellen Mitteldruck des Hundes*, Pfügers Archiv 305, 1969, s. 219.

[115] A. Strzałkowski and A. Sliżyński, *Matematyczne metody opracowania wyników pomiarów*, PWN, Warszawa 1972.

[116] S. L. Stuesse, M. N. Levy and H. Zieske, *Phase-related sensitivity of the sinoatrial node to vagal stimuli in the isolated rat atrium*, Circulation Research 43, 1978, s. 217.

[117] M. R. Thomas and F. R. Calaresu, *Responses of single units in the medial hypothalamus to electrical stimulation of the carotid sinus nerve in the cat*, Brain Research 44, 1972, s. 49.

[118] J. W. Trank and M. B. Vischer, *Carotid sinus baroreceptor modification associated with endoxin shock*, American Journal of Physiology 202, 1962, s. 971.

[119] A. Trzebski, *Regulacja nerwowa układu krążenia krwi na poziomie neuronów mózgu*, Acta Physiologica Polonica 27, Supplement 6, 1976, s. 13.

[120] — *Odruchowa regulacja krążenia krwi u człowieka*, Acta Physiologica Polonica 29, Supplement 5, 1978, s. 17.

[121] A. Trzebski, M. Raczkowska and L. Kubin, *Inhibitory effect of hyperventilation and hypocapnia on the carotid baroreceptor reflex in man*, [w:] *Proceedings of European Society for Clinical Investigation*, Cambridge 1979, s. 36.

[122] — *Sinus arhytmia and respiratory modulation of the carotid baroreceptor cardiac reflex in man*, [w:], *Proceedings of European Society for Clinical Investigation*, Rotterdam 1978, s. 8.

[123] H. R. Warner, *The frequency-dependent nature of blood pressure regulation by carotid sinus, studies with an electrical analog*, Circulation Research 6, 1958, s. 35.

[124] H. R. Warner and A. Cox, *Mathematical model of heart rate control by sympathetic and vagus efferent information*, Journal of Applied Physiology 17, 1962, s. 349.

[125] H. R. Warner and R. O. Russell, *Effect of combined sympathetic and vagus stimulation on heart rate in the dog*, Circulation Research 24, 1969, s. 567.

[126] T. C. Westfall, *Local regulation of adrenelgic neurotransmission*, Physiological Reviews 57, 1977, s. 64.

[127] A. Zieliński, *Badania nad neuroregulacją rytmu serca ze szczególnym uwzględnieniem wpływów ze strony układu oddechowego*, Warszawa 1976 (praca habilitacyjna).

A MODEL OF ARTERIAL BARORECEPTOR REFLEX

Summary

Experiments were performed on 48 cats in chloralose anaesthesia.

In the first part the response of the heart rate to electrical stimulation of the sympathetic and/or parasympathetic cardiac efferent fibers were experimentally investigated. Stimulation of the cardiac efferent vagal fibers produced a rapid decrease of the heart rate — during a single beat for the supramaximal strenght of stimulation. The changes of the heart period after the cessation of stimulation revealed an exponential relation ($\tau = 3$ s) between the duriaton of the heart period and the time after the end of stimulation. Electrical stimulation of the cardiac sympathetic efferent fibers caused increase of the heart rate which was correlated with the frequency of stimulation. During the first 20 s of stimulation the heart rate increased linearlly with a slope proportional to the frequency of stimulation. The cessation of the stimulation revealed a very slow decrease of the heart rate.

Simultaneous stimulation of the vagal and sympathetic cardiac efferents caused the heart rate changes which were not arithmetical mean of the seperate effects. A mathematical model was proposed of the steady-state heart rate responses to combined vagal and sympathetic stimulation with regard to pre- and postsynaptic antagonism between the sympathetic and parasympathetic systems. It was shown that for the heart *in situ* the postsynaptic antagonism dominates, which gives a possibillity for very fast reflex changes of the heart rate in extremal conditions.

In the second part the respiratory modulation of the baroreflex control of the heart was investigated. In order to stimulate baroreceptors blood pressure in the isolated carotid sinus was increased rapidly for a short time (less than 1 s) during the expiratory or inspiratory phase of the respiratory cycle. The value of reflexive bradycardia was greater when the increase of the blood pressure took place during the expiratory phase than during the inspiratory phase of the respiratory cycle. The stimulus — response function was obtained for the relationship between the amplitude of the step pressure change in the carotid sinus and the maximal slowing of the heart rate. A significant difference in: 1) thershold pressure ($p < 0.001$); 2) saturation pressure ($p < 0.02$) and 3) the gain ($p < 0.05$) of the cardiac baroreceptor reflex was found between the responses evoked in inspiration and expiration. These results indicated that the arterial baroreceptors play a role in the facilitation of sinus arrhythmia during the elevation of blood pressure. More accurate analysis was obtained by dividing each inspiratory and expiratory phase into 3 equal parts. The reflexive slowing of the heart rate was maximal in the middle of the expiratory phase and minimal in the middle of the inspiration. These results indicate the existance of the varied inhibition in the inspiration and of the varied facilitation in the expiration of the heart baroreflex.

In the third part open and closed loop experimental situations for the cardiac baroreceptor reflex were compared. The central end the cut sinus or aortic nerve was electrically stimulated by trains of rectangular pulses independently (an open loop

situation) or trigged by R-wave of ECG (a closed loop situation). A closed loop situation was a simulation of the cardiac component of the baroreflex in a physiological situation. A negative feebdack was obtained in a such way that a reflex bradycardia elicited by the stimulation of baroreceptors afferents produced in consequence a decrease of the rate of afferent stimulation. On the basis of the obtained mathematical formulas the behavior of cardiac baroreflex in a closed loop situation could be calculated from an open loop situation.

In the forth part the algebraic theory of the abstract machines was applied as a model of the baroreflex. This model was also used as a model of some parts of the baroreflex – thus we can speak about abstract submachines. The algebraic properties of submachines were analysed, and as the next step, the baroreflex was considered as the computation of submachine connections and/or thier products. Most properties of this model can be described thorugh simulation and homomorphism depending on the extent to which we are interested in the course of computation.

TREŚĆ

Str.

Wstęp 5
Cel pracy 12
1. Ogólny opis stosowanych metod 13
1.1. Czynności wstępne 13
1.2. Techniki chirurgiczne 13
1.3. Drażnienie elektryczne 15
1.4. Wzmacnianie, przetwarzanie i rejestracja biopotencjałów 16
1.5. Metody statystyczne 17
2. Wyniki 18
2.1. Badanie zmian rytmu serca pod wpływem drażnienia elektrycznego eferentów dosercowych układów współczulnego i przywspółczulnego 18
2.1.1. Zmiany rytmu serca pod wpływem drażnienia nerwu błędnego 18
2.1.2. Zmiany rytmu serca pod wpływem drażnienia dosercowych nerwów współczulnych 20
2.1.3. Zmiany rytmu serca wywołane równoczesnym drażnieniem elektrycznym współczulnych i przywspółczulnych eferentów sercowych 22
Dyskusja wyników 25
2.2. Analiza modulacji oddechowej odruchu sercowego z baroreceptorów 32
2.2.1. Wprowadzenie 32
2.2.2. Metody 32
2.2.3. Wyniki 33
Dyskusja wyników 38
2.3. Analiza sercowej komponenty odruchu z baroreceptorów w pętli otwartej i zamkniętej ujemnego sprzężenia zwrotnego 47
2.3.1. Wprowadzenie 47
2.3.2. Metody i schemat blokowy symulacji pętli otwartej i zamkniętej odruchu 48
2.3.3. Wyniki 49
Dyskusja wyników 56
2.4. Maszyna abstrakcyjna jako model odruchu z baroreceptorów tętniczych 61
2.4.1. Wprowadzenie 61
2.4.2. Analiza przykładowych sieci neuronalnych 67
2.4.3. Symulacja i homomorfizm 72
2.4.4. Właściwości homomorfizmu. Podmaszyny. Nadmaszyny 74
2.4.5. Składanie i produkt maszyn 78
2.4.6. Maszyny z wejściem 84
3. Dyskusja ogólna 87
3.1. Charakterystyka statyczna i dynamiczna baroreceptora 87
3.2. Charakterystyki efektorów 92
3.3. Sytuacja otwartej pętli odruchu z baroreceptorów tętniczych 96

3.3.1. Charakterystyki statyczne 96
3.3.2. Charakterystyki dynamiczne 98
3.4. Modele obejmujące całość odruchu (pętla zamknięta) 101
Wnioski 106
Piśmiennictwo 107
Summary 113

Praca przedstawiona przez HUGONA KOWARZYKA
na posiedzeniu Wydziału Nauk Lekarskich
Wrocławskiego Towarzystwa Naukowego
dnia 27 października 1981 roku.

PRACE WROCŁAWSKIEGO TOWARZYSTWA NAUKOWEGO, SERIA B, OD 1975 R.

PRACE POPULARNONAUKOWE

Włodzimierz Trzebiatowski, Tadeusz Baranowski, Włodzimierz Mościcki i Józef Hurwic, Izotopy, cztery odczyty o zastosowaniach, 1975, s. 75.
Mikołaj Kostyniuk i Józef Marczek, Nasze rośliny chronione, 1961, s. 202.
Zofia Gumińska, Uprawa hydroponiczna roślin (wydanie II), 1967, s. 146.
Zdzisław Wiktor (red.), Zagadnienie fluoru w balneologii, 1968, s. 80.
Stefan Macko, Świat roślin Karkonoskiego Parku Narodowego, 1970, s. 134.

Cene zł 80.—

Sprawozdania Wrocławskiego Towarzystwa Naukowego
1(1946)—10(1955) oraz 11B(1956)—31B(1977)

Comptes resdus de la Société des Sciences et des Lettres de Wrocław
1(1946)—10(1955)

Prace Zakładu i Obserwutorium Meteorologii i Klimatologii
Uniwersytetu Wrocławskiego, poy redakcją Aleksandra Kosiby
1(1948)—13(1958)

PL ISSN 0084-3024
ISBN 83-04-01215-4