

Janez Dolenšek¹

Negativna povratna zveza

Negative Feedback

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: homeostaza, krvni pritisk, pljučna ventilacija, povratna zveza

Negativna povratna zveza sodi med težka poglavja fiziologije. Verjetno zato, ker je za njeno obravnavo opisno razmišljanje neuporabno. Namesto tega je obvezno uporabiti vzročno razmišljanje tako, da se posamezne sestavine obravnava kvantitativno ali vsaj semikvantitativno. Avtor z analogno simulacijo poskuša prikazati temeljne lastnosti negativne povratne zveze. V ta namen prikazuje najprej značilnosti »idealne« negativne povratne zveze, ki deluje brez zakasnitve, nato pa značilnosti »realne« negativne povratne zveze, ki deluje z zakasnitvijo. Na koncu prikazuje delovanje negativne povratne zveze pri analogni simulaciji dihanja.

ABSTRACT

KEY WORDS: homeostasis, blood pressure, pulmonary ventilation, feedback

Negative feedback is one of the most difficult topics in physiology, possibly because descriptive thinking is useless. Instead, to analyse single constituents quantitatively or semiquantitatively, causal thinking is mandatory. By using analogue simulation, the author tries to show the basic properties of negative feedback. The characteristics of an ideal negative feedback – operating without any appreciable delay – are shown. Then the characteristics of a real negative feedback – including a distinct delay – are shown. Finally, the role of negative feedback in analogue simulation of pulmonary ventilation is described.

¹ Asist. mag. Janez Dolenšek, dr. med., specialist pediater, Inštitut za anatomijo, Medicinska fakulteta, Korytkova 2, 1000 Ljubljana.

UVOD

Življenje na Zemlji je domnevno nastalo v tropskih morjih. Zunanje okolje (slanost, vsebnost kisika itn.) je bilo zelo stabilno. Notranje okolje prvih živih bitij je bilo skoraj enako kot morska voda; slednje še danes velja za morske nevretenčarje (1). Ko se je zunanje okolje spremenilo, kar velja še posebej za organizme na kopnem, so se postopoma razvili organski sistemi, ki vzdržujejo stabilno notranje okolje. Številne spremenljivke (npr. pH, koncentracija elektrolitov, telesna temperatura, $p\text{CO}_2$, koncentracija glukoze v plazmi, arterijski tlak) telo uravnava tako, da nihajo le znotraj t.i. »normalnih« meja (uravnavane količine).

Zaradi nenehnih sprememb zunanjega okolja na živa bitja, torej tudi na človeka, neprestano delujejo različne motnje. Zato pride do sprememb uravnanih količin: npr. dvig temperature okolja povzroči dvig telesne temperature; obilen obrok, bogat z ogljikovimi hidrati, zviša koncentracijo plazemske glukoze; če človek nekaj časa leži in nato hitro vstane, se mu začasno zniža arterijski tlak, itn.

Ohranjanje notranjega okolja (uravnanih količin) v območju, ki je optimalno za življenje, omogočajo homeostatski mehanizmi. V tem smislu je najpomembnejša negativna povratna zveza (2).

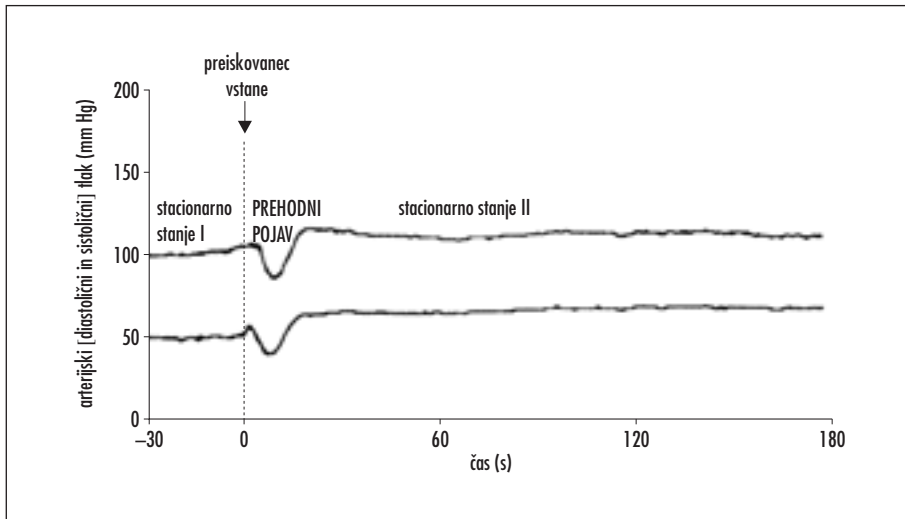
NEGATIVNA POVRATNA ZVEZA PRI ČLOVEKU

Mnogi bralci iz izkušnje vemo, da hitro vstajanje, npr. iz postelje, lahko izzove kratkotrajno vrtoglavico, izjemoma celo omedlevalo. Arterijski tlak sprva pade, nato traja vsaj nekaj sekund, da se normalizira. To se zgodi zato, ker je motnja (prehod iz vodoravnega v pokončen položaj) razmeroma hitra (manj kot 1 sekundo), odgovor organizma (nevrogeno uravnavanje perifernega upora) pa je razmeroma počasen, traja vsaj nekaj sekund.

Na sliki 1 je narisano, kako se spremeni arterijski sistolični in diastolični tlak (uravnavana količina) potem, ko preiskovanec spremeni položaj telesa, tj. ko nekaj časa leži in potem hitro vstane.

Poskus poteka tako, da preiskovanec leži na hrbtu vsaj 5 minut. Arterijski tlak je stabilen (stacionarno stanje I). Potem preiskovanec na poziv preiskovalca vstane (čas 0) in stoji do konca poskusa, navadno 3 minute. V začetnih 20 sekundah se vidi izrazit prehodni pojav. Približno 10% volumna krvi se iz zgornjega dela telesa premakne v spodnjega (4, 5). Venski dotok se začasno zmanjša ter zato zniža tudi arterijski tlak (6). K začetnemu znižanju arterijskega tlaka prispeva tudi prehodno zmanjšanje perifernega upora, zaradi aktivacije skeletnega mišičja (7). Sledi

220



Slika 1. Odziv na test vstajanja (angl. stand up-test; povprečje arterijskega tlaka pri 61 zdravih mladih preiskovancih obeh spolov). Zgornja oz. spodnja krivulja kaže sistolični oz. diastolični tlak. Prirejeno po (3).

odziv sistema za uravnavanje arterijskega tlaka. Pri tem je zelo pomemben baroreceptorski refleks, ki deluje kot negativna povratna zveza. Po približno 40 sekundah se vzpostavi novo stacionarno stanje (stacionarno stanje II).

Negativno povratno zvezo opredeljujejo vrednosti različnih dejavnikov. V opisanem poskusu je volumen krvi eden od številnih dejavnikov, ki določajo delovanje krvnih obtočil. Pri vstajanju je motnja sprememba položaja. Zaradi težnosti, ki začne delovati vzporedno z vzdolžno osjo telesa, se spremeni učinkovit volumen krvi.

Pri opredelitvi motnje sta pomembni velikost (amplituda) in časovni potek. Pri zgoraj opisanem poskusu je običajno velikost motnje vedno enaka. Razlikuje pa se časovni potek. Če bi namreč preiskovanec vstajal počasi, bi bil učinek na arterijski tlak, tj. uravnavano količino, mnogo manjši.

ANALOGNA SIMULACIJA FIZIOLOŠKIH POJAVOV

V letih po drugi svetovni vojni, še posebej potem, ko so se uveljavili računalniki, so raziskovalci pri proučevanju različnih fizioloških pojavov začeli uporabljati sprva ustrezne fizične, pozneje pa matematične modele (8–13). Tako se je začelo razvijati posebno raziskovalno področje simulacije v biomedicini (14, 15).

Kljub napredku računalniške tehnologije ter uporabniku prijazne programske opreme je simulacija fizioloških pojavov zelo zahtevna. V ospredju teh postopkov je reševanje sistemov diferencialnih enačb in opredeljevanje robnih pogojev.

V tem prispevku bomo uporabljali analogno simulacijo (16–19). Bralec si lahko pred tem obnovi naslednje pojme v učbeniku Izbrana poglavja iz patološke fiziologije (20):

- razpolovni čas ($t_{1/2}$) oz. časovna konstanta (τ);
- stacionarno stanje, pre(post)stacionarno stanje, (prehodni pojavi);
- shema negativne povratne zveze;
- motnja; seštevalnik; uravnavana količina; sprememba uravnavane količine; odgovor organizma; ojačenje v negativni povratni zvezi;
- enačba, ki popisuje negativno povratno zvezo.

KVANTITATIVNE RAZMERE V »IDEALNI« NEGATIVNI POV RATNI ZVEZI

Najprej si oglejmo najbolj preprosto (»idealno«) različico negativne povratne zveze, narisano na sliki 2 A, ki deluje brez zakasnitve. Če je tako, odnos med spremembo uravnavane količine b in motnjo a opisuje spodnja enačba. [Za podrobnosti glej Izbrana poglavja iz patološke fiziologije (20).]

$$b = a / (1 - A) \quad (1)$$

Velikost spremembe uravnavane količine b je odvisna le od velikosti (amplitude) motnje a , ki ji nasprotuje ojačenje povratne zanke A . Ojačenje A pri negativni povratni zvezi je negativno. Čim bolj negativno je ojačenje sistema A , tem manjša je sprememba uravnavane količine b . Če se ojačenje približuje neskončni negativni vrednosti, tedaj dejansko ni spremembe uravnavane količine.

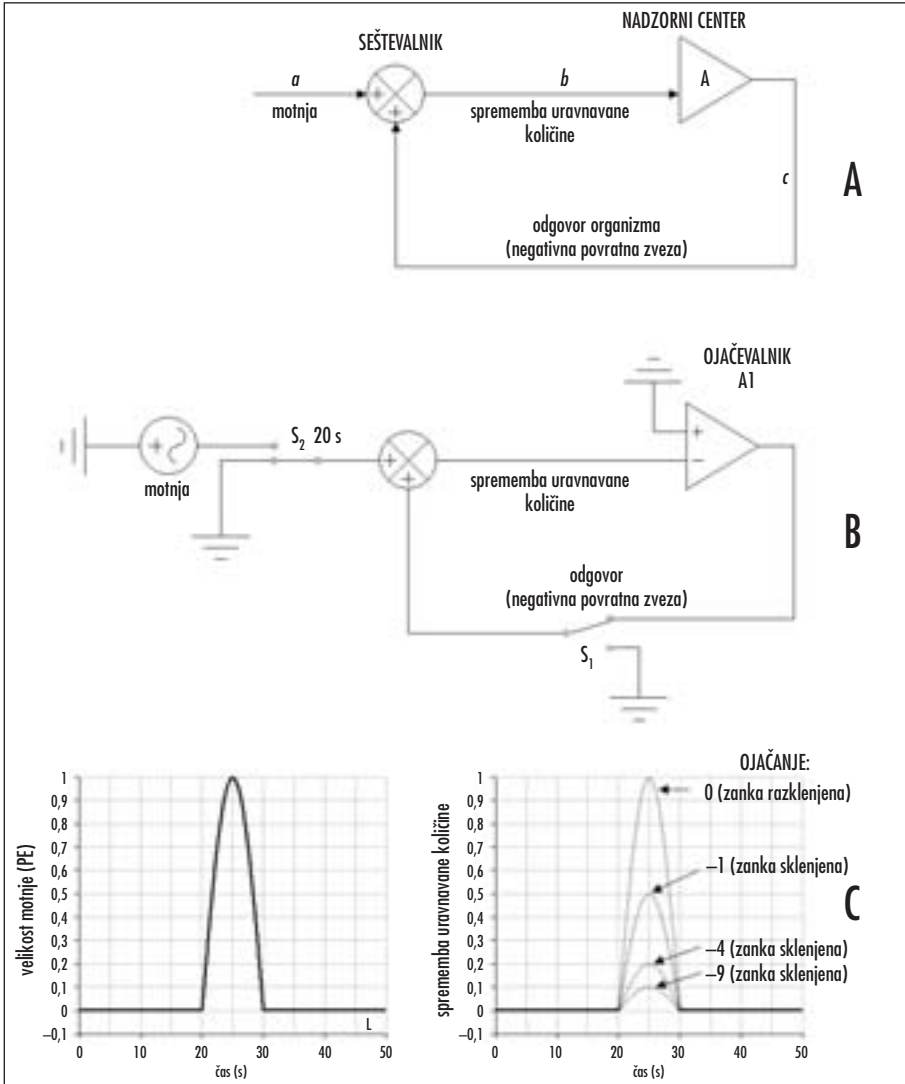
Vidimo, da so razmerja med spremenljivkama a in b neodvisna od časa. To pomeni, da v idealni negativni povratni zvezi, istočasno z motnjo, deluje tudi njeno odpravljanje.

Slika 2 B kaže analogno elektronsko vezje, ki ponazarja »idealno« različico negativne povratne zveze brez zakasnitve. Motnja je pozitivna polovica sinusnega vala, amplitude 1 arbitrarne (poljubne) enote; 1 PE. Začne se pri času 20 s, postopno narašča, doseže svoj vrh pri 25 s, postopno upada in preneha pri 30 s. V sistem jo vnesemo s sklenitvijo stikala S2, ki za 10 sekund (vklop pri 20 s, izklop pri 30 s) poveže vir motnje (napetostni generator) z vezjem. Negativno povratno zvezo lahko prekinemo s stikalom S1 (slika 2 B). Tako preprečimo odgovor nadzornega centra in kompenzacijo motnje.

Slika 2 C kaže simulacijo analognega elektronskega vezja iz slike 2 B. Simulacija traja 50 sekund. Časovni potek motnje kaže slika 2 C–L. Slika 2 C–D prikazuje vpliv motnje a na spreminjanje uravnavane količine b ob sklenjeni ali razklenjeni zanki ter vpliv ojačenja nadzornega centra, tj. ojačevalnika A1.

Če negativna povratna zanka ne deluje (stikalo S1 s slike 2 B sklenjeno z ozemljitvijo) ali če je ojačenje $A = 0$, je sprememba uravnavane količine b enaka motnji a . Če je $A = 0$, je

$$b = a / (1 - 0) \\ \text{oziroma } b = a.$$



Slika 2. A. Shema »idealne« negativne povratne zveze brez zakasnitve. Na spremembo uravnane količine b vpliva motnja a in odgovor organizma c . Slednji je odvisen od ojačenja nadzornega centra. Odgovor organizma c zmanjša posledice delovanja motnje. B. Analogno elektronsko vezje, ki ponazarja »idealno« negativno povratno zvezo brez zakasnitve. Motnja traja 10 sekund (stikalo S_2 se sklene z virom motnje pri 20 s in razklene pri 30 s). S stikalom S_1 lahko negativno povratno zvezo razklenemo ali sklenemo. C–L. Časovni potek motnje a , v obliki pozitivne polovice sinusnega vala, ki traja 10 s in ima amplitudo 1 PE. C–D. Vpliv motnje na spremembo uravnane količine b pri različnem ojačenju (ojačevalnik A1) ter ko je zanka ali sklenjena ali razklenjena. Če je ojačenje 0 (tj. zanka je razklenjena), sta amplituda in časovni potek motnje ter spremembe uravnane količine enaki. Če pa je zanka sklenjena, je vpliv motnje na spremembo uravnane količine tem manjši, čim bolj negativno je ojačenje ($b = a / (1 - A)$). Ker v povratni zvezi ni zakasnitve, se časovni potek spremembe uravnane količine ujema s časovnim potekom motnje.

Tako amplituda kot časovni potek a in b sta enaka. To se vidi na sliki 2 C–D; najvišja krivulja se popolnoma ujema s krivuljo motnje s slike 2 C–L.

Če negativna povratna zanka deluje (položaj stikala S_1 kot na sliki 2 B) in če je ojačenje $A < 0$, torej negativno, je v primerjavi z motnjo a , sprememba uravnane količine b , vedno

manjša, t. j. dušena. Negativna povratna zveza zmanjša posledico delovanja motnje (tj. spremembo uravnane količine b), ne more pa je popolnoma odpraviti. Če ostane motnja enaka ($a = 1$ PE), ojačenje A pa spreminjamo od -1 do -9 , se amplituda spremembe uravnane količine b zmanjšuje oz. dušenje se povečuje. To se vidi na sliki 2 C-D: ob ojačenju -1 je sprememba uravnane količine samo 50% motnje (0,50 PE), ob ojačenju -9 pa le še 10% motnje (0,10 PE). To kaže tudi račun spodaj:

$$\begin{aligned} A = -1, & \quad b = a / (1 + 1) = a / 2 = 0,50 \\ A = -4, & \quad b = a / (1 + 4) = a / 5 = 0,20 \\ A = -9, & \quad b = a / (1 + 9) = a / 10 = 0,10 \end{aligned}$$

Ker negativna povratna zveza nima zakasnitve, imata spremenljivki a in b (motnja in sprememba uravnane količina) enak časov-

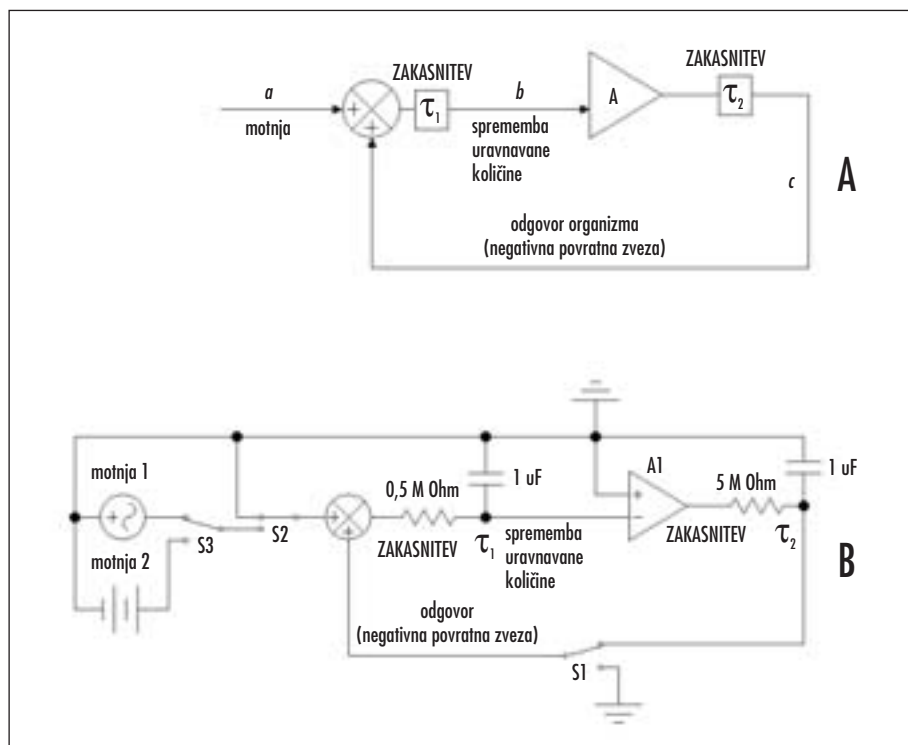
ni potek (npr. začetek, vrh, konec obeh je sočasen). Ob konstantnem ojačenju je kadarkoli med trajanjem motnje amplituda spremembe uravnane količine kritično dušena.

KVANTITATIVNE RAZMERE V »REALNI« NEGATIVNI POVRATNI ZVEZI

V resničnosti pa se spremembe ne dogajajo z neskončno, temveč s končno hitrostjo. Že opisana sprememba položaja telesa in padec arterijskega tlaka je tak primer.

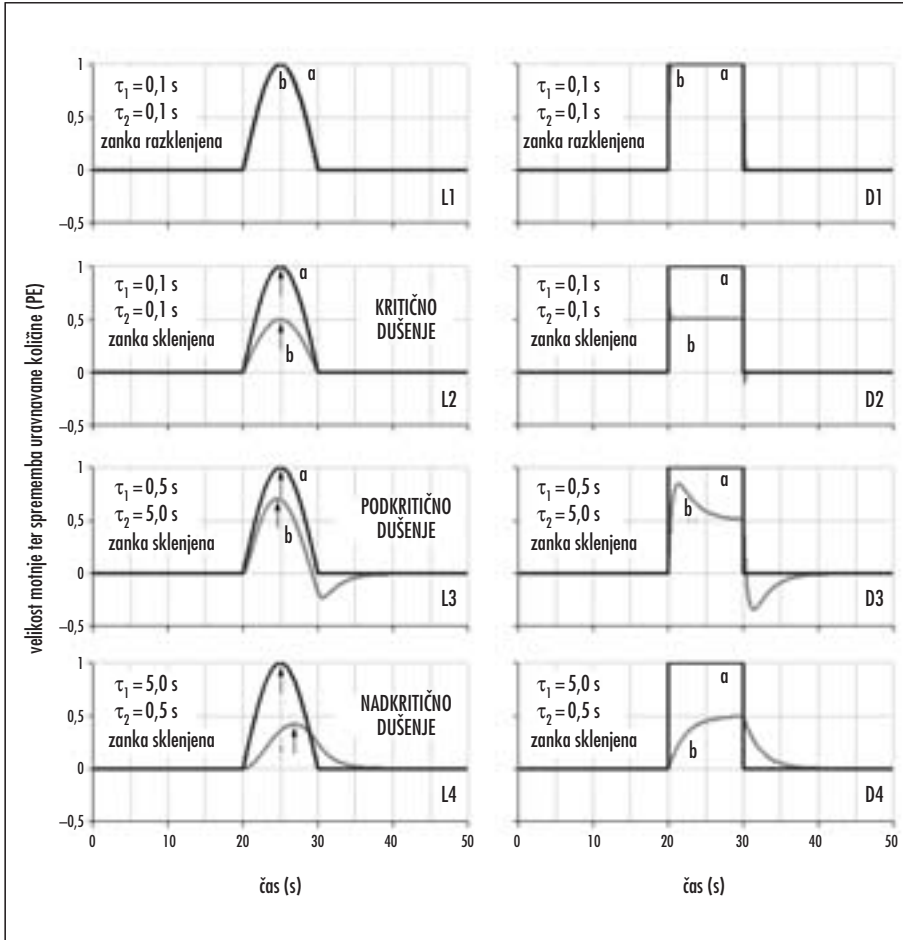
»Realno« negativno povratno zvezo z zakasnitvijo dušenja uravnane količine b kaže slika 3 A, analogno elektronsko vezje pa slika 3 B.

Glede na nadzorni center (ojačevalnik) lahko zakasnitev nastane v aferentnem (časovna



Slika 3. A. Shema »realne« negativne povratne zveze. Glede na nadzorni center je zakasnitev bodisi v aferentnem (časovna konstanta τ_1) ali v eferentnem (časovna konstanta τ_2) kraku negativne povratne zveze.

B. Analogno elektronsko vezje, ki ponazarja »realno« negativno povratno zvezo. S stikalom S3 izberemo tip motnje: motnjo 1) polovico sinusnega vala (ko je stikalo S3 v položaju kot na zgornji sliki) ali motnjo 2) stopničast napetostni sunek. Obe motnji trajata 10 s (stikalo S2 se vklopi pri 20 s in izklopi pri 30 s) in imata enako veliko amplitudo (1 PE). S stikalom S1 lahko negativno povratno zvezo razklenemo ali sklenemo.



Slika 4. Časovni potek motnje *a* ter spremembe uravnane količine *b* ob konstantnem ojačenju ($A = -1$) ter zakasnitvah (τ_1, τ_2 ; primerjaj s slikama 3A in 3B). Levi stolpec: vpliv motnje 1 v obliki polovice sinusnega vala. Desni stolpec: vpliv motnje 2 v obliki stopničastega napetostnega sunka. Zaradi zakasnitve v negativni povratni zvezi je dušenje spremembe uravnane količine močno odvisno od časovnega poteka motnje; ali je motnja »počasna« ali »hitra« (stopničasta). Sinusni val se spreminja postopno. Stopničasti sunek se hitro spremeni v začetku ter na koncu, med trajanjem se ne spreminja.

L1, D1. Negativna povratna zveza ne deluje (zanka razklenjena). Zapis motnje in spremembe uravnane količine se praktično prekrivata; minimalna razlika v časovnem poteku je odraz zakasnitve $\tau_1 = 0,1 \text{ s}$.

L2–L4, D2–D4. Negativna povratna zveza deluje (zanka sklenjena). Amplituda in časovni potek spremembe uravnane količine sta odvisna od zakasnitve v negativni povratni zvezi.

L2, D2. Če je zakasnitev majhna ($\tau_1 = \tau_2 = 0,1 \text{ s}$), je amplituda spremembe uravnane količine pričakovana (50% amplitude motnje) in ima enak časovni potek. Sprememba uravnane količine *b* je kritično dušena.

L3. ($\tau_1 = 0,5 \text{ s}$, $\tau_2 = 5 \text{ s}$). Zakasnitev v eferentnem kraku povratne zanke povzroči podkritično (nezadostno) dušenje spremembe uravnane količine, ki je večja od 50% motnje, vrh sinusnega vala je nekoliko zamaknjen v levo.

D3. Enako je pri stopničastem sunku. Nezadostno dušenje se vidi le v začetku. Proti koncu sunka se skoraj doseže stacionarno stanje, ki je 50% motnje.

L4. ($\tau_1 = 5 \text{ s}$, $\tau_2 = 0,5 \text{ s}$). Zakasnitev v aferentnem kraku povratne zanke povzroči nadkritično (pretirano) dušenje uravnane količine, ki je manjša od 50% motnje, vrh sinusnega vala je zamaknjen v desno.

D4. Enako je pri stopničastem sunku. Pretirano dušenje se vidi le v začetku. Proti koncu sunka se skoraj doseže stacionarno stanje, ki je 50% motnje.

konstanta τ_1) ali v eferentnem (časovna konstanta τ_2) kraku negativne povratne zveze; glej sliki 3 A in 3 B. Sprememba uravnane količine b je pri »realni« neg. pov. zanki odvisna ne le od motnje a, temveč tudi od časa t.

Za prikaz lastnosti »realne« negativne povratne zveze (pri ojačanju $A = -1$) smo uporabili dve različni motnji. Obe imata enako veliko amplitudo (1 PE), vendar različen časovni potek.

Motnja 1 je popolnoma enaka kot motnja pri analizi »idealne« negativne povratne zveze (slika 2 C-L; slika 4, L1-L4: krivulja a). Motnja 2 ima enako veliko amplitudo (1 PE) in trajanje (10 s), vendar obliko stopničaste (»pravokotnega«) napetostnega sunka. V začetku neskončno hitro naraste, med trajanjem se ne spreminja, na koncu neskončno hitro upade (slika 4, D1-D4: krivulja a).

Če povratna zanka ne deluje (stikalo S1 na sliki 3 B sklenjeno z ozemljitvijo), je sprememba uravnane količine dejansko enaka motnji; $b = a$ (slika 4, L1 in D1). Spremenljivki a in b se ujemata tako v amplitudi kot v časovnem poteku. Če povratna zanka deluje (stikalo S1 sklenjeno kot na sliki 3 B), sta časovni potek in amplituda spremembe uravnane količine b odvisni od zakasnitev τ_1 in τ_2 .

Če sta zakasnitvi majhni (ca. 0,1 s), je amplituda spremenljivke b vedno polovica amplitude spremenljivke a. Obe spremenljivki imata enak časovni potek (slika 4, L2 in D2); v teh razmerah je sprememba uravnane količine b kritično dušena. Če sta časovni konstanti razmeroma veliki (ca. 5 s; pomembna zakasnitev), sta tako časovni potek kot amplituda uravnane spremenljivke b odvisna od tega, kje pride do zakasnitve.

Če je zakasnitev v eferentnem kraku povratne zanke ($\tau_2 = 5$ s), sta tako amplituda kot tudi časovni potek spremembe uravnane količine b drugačna, kot bi pričakovali. Amplituda je približno 70 % motnje a, namesto pričakovanih 50 %, časovni potek pa hitrejši (npr. najvišjo amplitudo doseže že po približno 4 s, namesto pričakovanih 5 s; slika 4, L3). Na začetku delovanja motnje (slika 4, D3, pri približno 22 s simulacije) je sprememba uravnane količine nezadostno dušena. Kasneje se dušenje močno poveča in pri približno 28 s simulacije doseže pričakovano raven 50 % motnje. Zaradi zakasnitve

dinamično ojačenje negativne povratne zanke ni enako nominalnemu ojačenju -1 , ampak manjše. Sprememba uravnane količine je podkritično dušena in prehitveva motnjo, kasneje, ko se delovanje motnje že konča, postane negativna.

Če pride do zakasnitve v aferentnem kraku povratne zanke ($\tau_1 = 5$ s), so spremembe nasprotno. V primerjavi z motnjo je amplituda spremembe uravnane količine manjša (približno 30 % namesto 50 %), časovni potek pa počasnejši, tako da najvišjo amplitudo doseže po 8 s, namesto po pričakovanih 5 s (slika 4, L4). Podobno slika 4, D4 kaže, da je v začetku delovanja motnje, pri 22 s simulacije, sprememba uravnane količine pretirano dušena. Sledi zmanjševanje dušenja in pri približno 28 s simulacije doseže pričakovano raven 50 % motnje. Zaradi zakasnitve dinamično ojačenje negativne povratne zanke ni enako nominalnemu ojačenju -1 , ampak večje. Sprememba uravnane količine b je v začetku nadkritično dušena in zamuja za motnjo, kasneje pa izzveneva še približno 10 sekund zatem, ko se delovanje motnje že konča.

Če na sistem negativne povratne zveze deluje motnja, se zaradi zakasnitve najprej pojavi prehodni pojav spremembe uravnane količine. Njegova amplituda in časovni potek sta odvisna od tega, ali je sprememba uravnane količine dušena podkritično (»nezadostno«) ali nadkritično (»pretirano«). Časovna konstanta zakasnitve in ojačenje določata koliko časa traja prehodni pojav oz. koliko časa traja, da se vzpostavi stacionarno stanje.

Nadzor v fizioloških sistemih poteka s številnimi negativnimi povratnimi zvezami (21). To npr. velja tako za uravnavanje krvnega pritiska, kot dejavnost srca. Do zakasnitve pride v vseh, zato uravnane količine nihajo okrog »srednje vrednosti«.

SEŠTEVALNIK V NEGATIVNI POVRATNI ZVEZI

Seštevalnik (slika 2, slika 3) je bistvena sestavina negativne povratne zveze. Deluje pa lahko le, če imajo spremenljivke a, b ter c isto enoto (npr. temperatura, tlak, pretok itd.), saj se le iste količine lahko seštevajo ali odštevajo.

A če si takšno negativno povratno zvezo predstavljamo v realnem sistemu, npr. v termostatu, katerega uravnavana količina je temperatura, nastanejo težave. Termostat namreč ne deluje tako, da uravnava temperaturo dodajanjem ali odvzemanjem toplote. Termostat deluje tako, da temperaturo uravnava z ustreznim dodajanjem ali odvzemanjem toplote. Tudi v fizioloških negativnih povratnih zvezah je podobno. Arterijski tlak se uravnava tako, da se ustrezno spreminjata minutni volumen srca ter periferni upor [za podrobnosti glej (2)]. Isto velja za dihanje. Zvečano nastajanje CO_2 zviša pCO_2 v krvi. To vpliva na dihalni center, ki poglobi dihanje in/ali spremeni frekvenco ter tako zveča alveolarno ventilacijo. Povečano izdihavanje ogljikovega dioksida zniža pCO_2 v krvi.

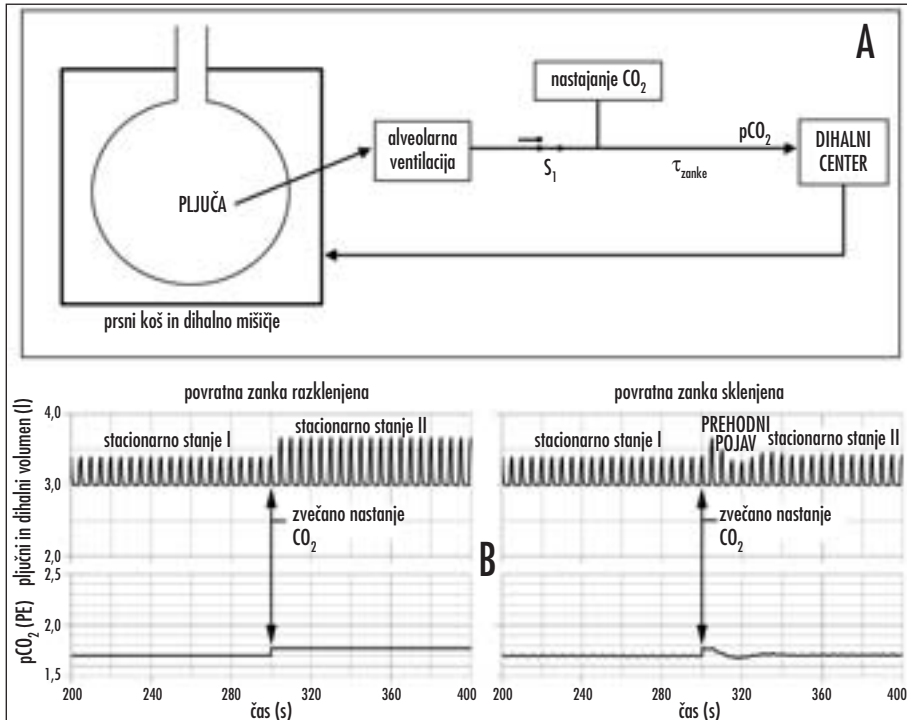
V nasprotju z negativno povratno zvezo, s preprostim seštevalnikom, imajo biološke negativne povratne zveze zelo kompleksno zgrajen seštevalnik, ki je pravzaprav analog-

no-digitalni ali analogno-analogni pretvornik. Seveda pri pretvarjanju signalov nastajajo izgube. Zato je pri teh povratnih zvezah ojačenje sklenjene zanke mnogo manjše kot bi bilo pri razklenjeni zanki, katere ojačenje je vedno enako ojačenju ojačevalnika.

Z analognimi vezji lahko ponazarjamo mnoge fiziološke sisteme in pojave. Eden od njih je natančneje opisan v sledečem poglavju.

SIMULACIJA PLJUČ, ALVEOLARNE VENTILACIJE IN NJENEGA URAVNAVANJA Z NEGATIVNO POVRATNO ZVEZO

Iz elektronskih elementov smo sestavili analogno elektronsko vezje, ki ponazarja pljuča in njihovo ventilacijo ter ga nadgradili z negativno povratno zvezo za uravnavanje (homeostazo) alveolarne ventilacije ob delovanju različnih



Slika 5. A. Shema pljuč (v prsnem košu) kot enoten alveolarni prostor. Dihalni volumen in frekvenca dihanja določata alveolarno ventilacijo, ta pa ob stalnem nastajanju CO_2 določa pCO_2 v arterijski krvi. Če se nastajanje CO_2 poveča, se poveča pCO_2 , poveča se dejavnost dihalnega centra in dihalno mišičje poveča alveolarno ventilacijo. Povratno zanko lahko prekinemo s stikalom S_1 .

B. Učinek zvečanega nastajanja CO_2 na dihalni volumen in pCO_2 pri razklenjeni in sklenjeni povratni zanki.

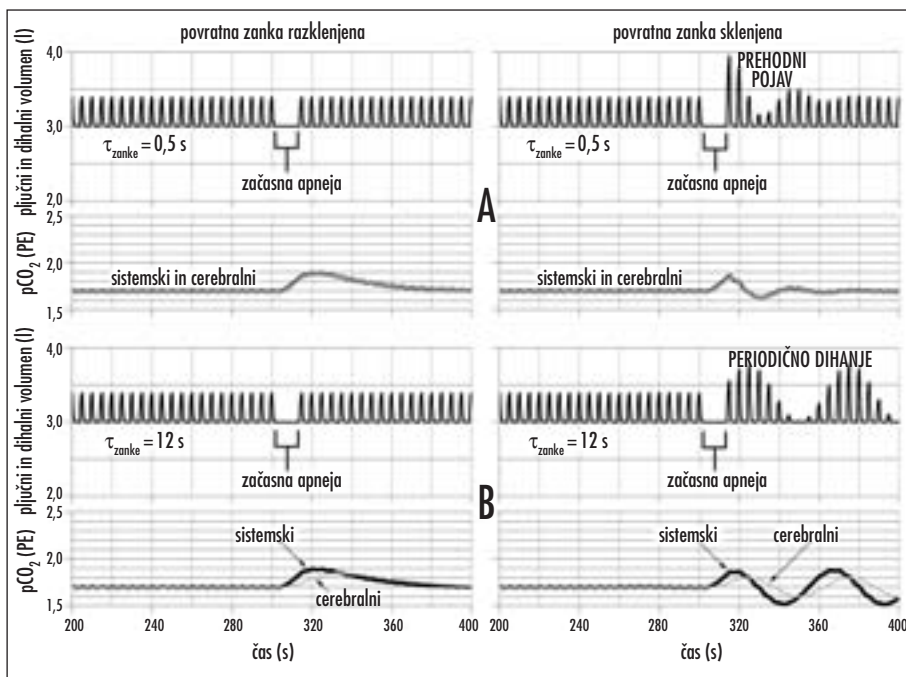
motenj, kot so zvišana produkcija CO_2 , bronhokonstrikcija itd. Bistveni elementi poenostavljenega vezja so prikazani v obliki sheme (slika 5 A). Osnovne lastnosti:

- funkcionalna rezidualna kapaciteta: 3 litre,
- dihalni volumen: 0,4 litra,
- frekvenca dihanja: 12/min,
- pCO_2 v bazalnih pogojih: 1,7 arbitrarne (poljubne) enote.

Frekvenca dihanja je pri simulaciji konstantna. Motnje se kompenzirajo le s prilagoditvijo dihalnega volumna. Simulacije lahko izvajamo pri razklenjeni ali sklenjeni negativni povratni zanki. V prvem primeru vidimo neposredne posledice motnje. V drugem primeru, ko je zanka sklenjena, lahko vidimo poln, navadno kompleksen odziv homeostatiranega sistema. Simulacijo začnemo pri času 0 s, končamo pa jo pri času 400 s. Spremenljivke zapisujemo v časovnem razponu 200 do 400 s, vedno v intervalu, ko je doseženo stacionarno stanje.

Slika 5 B kaže vpliv zvečanega nastajanja CO_2 in sicer pri 300 s, na dihalni volumen in pCO_2 . Če je povratna zanka razklenjena, se stacionarno stanje II vzpostavi skoraj takoj; zvečata se tako dihalni volumen (0,7 litra) in pCO_2 . Pri sklenjeni povratni zanki opazimo prehodni pojav: skozi dva dihalna ciklusa se obe spremenljivki povečata, nato pa dušeno zanihata okrog bazalne vrednosti. Po približno 6 dihalnih ciklikih se ustalita pri nekoliko večji vrednosti od bazalne (stacionarno stanje II).

Opisano analogno elektronsko vezje omogoča tudi simulacijo bolj kompleksnih pojavov, npr. periodično oz. Cheyne-Stokesovo dihanje (slika 6). Značilnost tega je ritmično izmenjavanje apneje s približno enako dolgimi obdobji hiperventilacije. Periodično dihanje se lahko pojavi ob bivanju na visoki nadmorski višini, hudih boleznih srca ter poškodbah možganov. Pri poskusni živali se periodično dihanje pojavi, če se podaljša pot toka krvi od pljuč do možganov. Tako pride informacija



Slika 6. Učinek začasne apneje (izpad dveh dihalnih ciklov pri 300 s) na dihalni volumen in pCO_2 .

A. $\tau_{zanke} = 0,5 \text{ s}$; zakasnitev negativne povratne zanke je zanemarljiva.

B. $\tau_{zanke} = 12 \text{ s}$; zakasnitev negativne povratne zanke je dolga. Začasna apneja pri sklenjeni negativni povratni zanki povzroči trajno nihanje dihalnega volumna (tipičen vzorec periodičnega oz. Cheyne-Stokesovega dihanja).

o $p\text{CO}_2$ do centralnih kemoreceptorjev v možganih z daljšo zakasnitvijo (22).

Zakasnitev smo simulirali tako, da smo časovno konstanto aferentnega kraka negativne povratne zanke (τ_{zanke}), ki ustreza τ_1 v slikah 3 A in 3 B, povečali od 0,5 s na 12 s. Če je tako, naključna, kratkotrajna motnja, npr. začasna apneja, povzroči nihanje v povratni zanki (slika 6).

Slika 6 A kaže zaporedje dogodkov pri kratki, zanemarljivi zakasnitvi, $\tau_{\text{zanke}} = 0,5$ s. Pri razklenjeni zanki je porast $p\text{CO}_2$ začasen. Pri sklenjeni zanki se pri dihalnem volumnu in $p\text{CO}_2$ vidi prehodni pojav: med dvema dihalnima ciklusoma je tako dihalni volumen kot $p\text{CO}_2$ povečan, nato oba zanihata okrog bazalne vrednosti. Med dušenim nihanjem so sistemski in cerebralni $p\text{CO}_2$ ter dihalni volumen v fazi. Po približno 12 dihalnih ciklusih se ustalijo na bazalnih vrednostih.

Slika 6 B kaže zaporedje dogodkov, če je $\tau_{\text{zanke}} = 12$ s. Zakasnitev je dovolj dolga, da postane prevladujoča. Če je povratna zanka razklenjena, začasna apneja povzroči prehodni porast sistemskega $p\text{CO}_2$, ki mu sledi porast cerebralnega $p\text{CO}_2$. Če je povratna zanka sklenjena, začasna apneja povzroči nedušeno nihanje sistemskega in cerebralnega $p\text{CO}_2$, ki sta fazno nekoliko zamaknjena. Cerebralni $p\text{CO}_2$ je natančno v fazi z dihalnim volumnom; najvišja in najnižja raven cerebralnega $p\text{CO}_2$ sovпада z najvišjim in najnižjim dihalnim volumnom pljuč. Nihanje dihalnega volumna kaže tipičen vzorec periodičnega oz. Cheyne-Stokesovega dihanja. Simulacija nam pokaže, da začasna, kratkotrajna apneja, ki je za zdrav organizem nepomembna, lahko pri bolnem (z npr. občutno podaljšanim časom toka krvi od pljuč do možganov) sproži periodično oz. Cheyne-Stokesovo dihanje, ki se nato vzdržuje samo.

Analogno elektronsko vezje za simulacijo dihanja lahko priredimo tudi za simulacijo drugih patofizioloških stanj: konstrikcijo (skr-

čenje) bronhijev v pljučih ali le delu pljuč, ventilacijo neprekrvljenega alveolarnega prostora in pnevmotoraksa.

ZAKLJUČEK

Na področju medicine se v učne in raziskovalne namene velikokrat uporabljajo različni modeli. Največ se uporablja digitalno (matematično) modeliranje oz. simuliranje različnih fizioloških procesov. Vendar je slednje zaradi zahtevnosti dela težko dostopno. Zato smo poskušali s drugačnim pristopom: z analogno simulacijo. S programom Electronics Workbench 5.1 Student Edition smo sestavili preprosto analogno elektronsko vezje, ki omogoča simulacijo oziroma proučevanje temeljnih lastnosti negativne povratne zveze, vključno z vgrajeno zakasnitvijo.

Na kratko smo predstavili zmožnosti analognega elektronskega vezja, ki predstavlja pljuča in njihovo ventilacijo. Sistem je nadgrajen z negativno povratno zvezo, ki uravnava ventilacijo in s tem omogoča homeostazo alveolarne ventilacije. Prikazali smo tudi zmožnost sistema za simulacijo bolj kompleksnih pojavov, tj. periodično oz. Cheyne-Stokesovo dihanje.

Pričakujemo, da bo orodje za analogno simulacijo pljuč, alveolarne ventilacije ter njene uravnavanja z negativno povratno zvezo moč s pridom uporabiti kot dopolnitev poskusov na živalih. Predvidevamo, da bo kasneje novo orodje možno uporabiti tudi kot pripomoček pri pouku študentov medicine ali celo kot diagnostični pripomoček.

ZAHVALA

Hvala akademiku prof. dr. Marjanu Korđašu za uvajanje in vsakodnevno pomoč pri analognih simulacijah ter pri pisanju tega članka.

Hvala prof. dr. Francu Runovcu za kritičen pregled rokopisa.

LITERATURA

1. Silverthorn D U. *Human Physiology: An Integrated Approach*. 2nd ed. New Jersey: Prentice - Hall; 2001.
2. Guyton A C. *Textbook of Medical Physiology*. 10th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2000.
3. De Jong - DeVos van Steenwijk CCE, Wieling W, Johannes J M, et al. Incidence and Haemodynamic Characteristics of Near-Fainting in Healthy 6-16 Year Old Subject. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1615-21.
4. Darmbrink JHA, Imholz BMP, Karemaker JM, et al. Circulatory Adaptation to Orthostatic Stress in Healthy 10-14 Year Old Children Investigated in a General Practice. *Clin Sci* 1991; 81: 51-8.

5. Coonan TJ, Hope CE. Cardio-Respiratory Effect of Change of Body Position. *Can Anesth Soc J* 1983; 30: 424–37.
6. Sodeman WA. *Pathologic Physiology: Mechanisms of Disease*. 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1974.
7. Sprangers RLH, Wesseling KH, Imholz ALT, et al. Initial Blood Pressure Fall on Stand up and Exercise Explained by Changes in Total Peripheral Resistance. *J Appl Physiol* 1991; 70: 523–30.
8. Osborn JJ, Hoehne W, Badia W. Ventricular Function in the Basic Regulation of the Circulation: Studies with a Mechanical Analog. In: Reeve EB, Guyton AC, eds. *Physical Bases of Circulatory Transport. Regulation and Exchange*. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1967. p. 47–60.
9. Lyle DJR, Nunn JF, Hawes DWC, et al. A Model Lung with the Capacity for Simulated Spontaneous Breathing. *Br J Anesth* 1984; 56: 645–49.
10. Defares JG, Osborn JJ, Hara HH. On the Theory of Cardiovascular system. *Bull Math Biophys* 1965; 27: 71–83.
11. Grodins FS. Integrative Cardiovascular Physiology: A Mathematical Synthesis of Cardiac and Blood Vessels Haemodynamic. *Q Rev Biol* 1959; 34: 93–116.
12. Milhorn HT. *The Application of Control Theory to Physiological Systems*. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1966.
13. Carson E, Cobelli C, eds. *Modelling Methodology for Physiology and Medicine*. San Diego: Academic Press; 2001.
14. Arnež ZM, Brebbia CA, Solina F, Stankovski V, eds. *Simulations in Biomedicine V*. Southampton: Wit Press; 2003.
15. Li X, Bai J. Computer Simulation of The Baroregulation in Response to Moderate Dynamic Exercise. *Med Biol Eng Comput* 2001; 39: 480–7.
16. Rupnik M, Runovc F, Kordaš M. The Use of the Equivalent Electronic Circuits in Simulating Physiological Processes. *IEEE Trans Educ* 2001; 44: 384–9.
17. Rupnik M, Runovc F, Sket D, Kordaš M. Cardiovascular Physiology: Simulation of Steady State and Transient Phenomena by Using the Equivalent Electronic Circuit. *Comput Methods Programs Biomed* 2002; 67: 1–12.
18. Podnar T, Runovc F, Kordaš M. Simulation of Cardiovascular Physiology: The Diastolic Function(s) of the Heart. *Comput Biol Med* 2002; 32: 363–77.
19. Dolenšek J, Runovc F, Kordaš M. Simulation of Pulmonary Ventilation and Its Control by Negative Feedback. *Comput Biol Med* 2004 (in the press)
20. Ribarič S, ured. *Izbrana poglavja iz patološke fiziologije*. 8. izd. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo; 1996.
21. De Figueiredo JCB, Diambra L, Glass L, et al. Chaos in Two – Loop Negative Feedback Systems. *Phys Rev* 2002; 65: 1–8.
22. West JB. *Respiratory Physiology – The Essentials*. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990.

Prispelo 21. 3. 2004