

Ελληνικη Ιατρικη

Τόμος 76 • Τεύχος 2
Απρίλιος – Ιούνιος 2010

Περιεχόμενα

Ενημερωτικό άρθρο	85	Οι επιδράσεις του παθητικού καπνίσματος στην καρδιαγγειακή νόσο <i>Γ. Μπουντούρης, Γ. Ηλονίδης</i>
Ερευνητική εργασία	102	Τα Rapid tests στην εντόπιση περιπτώσεων γρίπης από το πανδημικό στέλεχος A(H1N1) 2009 <i>Γ. Γκιούλα, Α. Δάιου, Ν. Κάππος, Π. Καψάλης, Χ. Κοτανίδης, Δ. Νασιούδης, Α. Φουνταρλής, Μ. Εξηντάρη, Ν. Μαλισιόβας</i>
Ειδικό άρθρο	107	Η επίδραση της φυσικής των πολυπλόκων συστημάτων στη βιο-ιατρική έρευνα <i>Δ.Π. Λαζαρίδης</i>

Helleniki Iatriki

Volume 76 • No 2

April – June 2010

Contents

<i>Brief review</i>	85	Cardiovascular effects of passive smoking <i>G. Bountouris, J. Ilonidis</i>
<i>Investigative</i>	102	Contribution of Rapid tests in the detection of infections caused by the pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus <i>G. Gioula, A. Daiou, N. Kappos, P. Kapsalis, Ch. Kotanidis, D. Nasioudis, A. Fountarlis, M. Exindari, N. Malisiovas</i>
<i>Special article</i>	107	The influence of physics of complex systems on biomedical research <i>D.P. Lazaridis</i>

Οι επιδράσεις του παθητικού καπνίσματος στην καρδιαγγειακή νόσο

Γ. Μπουντούρης, Γ. Ηλονίδης

Δ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Ευρήματα από επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι, ακόμα και παθητική έκθεση σε κάπνισμα μπορεί να ασκεί επιζήμιες δράσεις στην αγγειακή ομοιόσταση. Σημαντικός αριθμός μη καπνιστών (σε μερικές ευρωπαϊκές χώρες σε ποσοστό έως 85%), εκτίθενται παθητικά σε κάπνισμα στο σπίτι ή στην εργασία τους και οι καρδιαγγειακές επιδράσεις, ακόμη και βραχυχρόνιας έκθεσης (λεπτών έως ωρών), είναι ιδιαίτερες σημαντικές, προσεγγίζοντας το 80 έως 90% εκείνων των ενεργών καπνιστών, μολονότι η εισπνεόμενη δόση καπνού που τους προσφέρεται είναι 100 φορές μικρότερη. Μάλιστα ο κίνδυνος για ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου φτάνει το 70-80% εκείνου των ελαφρών ενεργητικών καπνιστών. Μπορεί λοιπόν κανείς να συμπεράνει πως το παθητικό κάπνισμα – και σε ότι αφορά τις καρδιαγγειακές του δράσεις – αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, συντελώντας στη διαδικασία της αθηρωμάτωσης αλλά και ασκώντας αρνητική επιδραση στην πορεία των ασθενών που πάσχουν από οξεία στεφανιαία σύνδρομα. Αυτή του η επιδραση αναγνωρίσθηκε ήδη πριν από είκοσι περίπου χρόνια, συντελώντας στην αύξηση της καρδιαγγειακής θνητότητας. Παρότι πολλές πρόσοδοι έχουν επιτεύχθει στην κατανόηση των μηχανισμών, μέσω των οποίων το παθητικό κάπνισμα συνεισφέρει στην αύ-

ξηση της νοσηρότητας, τα ακριβή συστατικά του που ευθύνονται και οι πλήρεις δράσεις του, αποτελούν ακόμη πεδίο σημαντικής έρευνας. Πάντως, τέτοιοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την προαγωγή καθεαυτής της φλεγμονώδους διαδικασίας, την αυξημένη οξειδωτική καταπόνηση, την αρτηριακή ακαμψία, την αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, το αυξημένο μέγεθος της εμφραγματικής περιοχής, την ελάττωση της λειτουργικότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, τον ελαττωμένο ενεργειακό μεταβολισμό, την τροποποίηση λιποπρωτεΐνων, αλλαγές στα επίπεδα των κυτταροκινών ή των πρωτεΐνων οξείας φάσης, κ.ά. Μόνες ή σε συνδυασμό οι παραπάνω δράσεις, υποδεικνύουν μια αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ του παθητικού καπνίσματος και της εξελίξης της καρδιαγγειακής νόσου. Μάλιστα, ενώ για τα αναπνευστικά νοσήματα, παρατηρείται μια γραμμική δοσοεξαρτώμενη σχέση, για τα καρδιαγγειακά η σχέση είναι μη γραμμική, ιδιαίτερα σε σχέση με οξεία συμβάματα, πράγμα που εξηγεί τα υψηλά ποσοστά για θεωρητικά μικρότερες δόσεις έκθεσης, μια και η πρώτη εκθετική φάση της καμπύλης που περιγράφει τη σχέση αυτή αφορά εξίσου ενεργητικούς και παθητικούς καπνιστές.

Ελλην. Ιατρ. 2010, 76: 85 - 101.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το κάπνισμα αποτελεί αναστρέψιμο, ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, συμβάλλοντας στη διαδικασία της αθηρωμάτωσης και επιταχύνοντάς την^{1,2}. Πιο συγκεκριμένα, αναφορικά με τη θνητότητα από ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου, ο σχετικός κίνδυνος είναι τουλάχι-

στον διπλάσιος σε καπνιστές, στους οποίους μάλιστα αναλογούν τα 2/3 των αιφνίδιων καρδιακών θανάτων λόγω οξείας θρόμβωσης των στεφανιαίων αγγείων, ενώ το κάπνισμα σχετίζεται με αύξηση κατά περίπου 50% του κινδύνου εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου³. Στον καπνό του τσιγάρου περιέχονται περισσότερα από 4700 χημι-

κά συστατικά (νικοτίνη, αρωματικοί υδρογονάνθρακες, στερόλες, αλδεΐδες, κυκλικοί αιθέρες, κ.ά.), που σε άλλοτε άλλο βαθμό ασκούν ποικίλες και πολύπλοκες δράσεις, τις περισσότερες φορές επιζήμιες για τον ανθρώπινο οργανισμό⁴. Οι βλαπτικές επιδράσεις του παθητικού καπνίσματος στο καρδιαγγειακό σύστημα άρχισαν να διερευνώνται σε βάθος την τελευταία κυρίως εικοσαετία, αρχικά στο οικογενειακό περιβάλλον, σε συζύγους και τέκνα καπνιστών και αργότερα στο περιβάλλον εργασίας ή σε άλλους χώρους έκθεσης, όπως εστιατόρια, χώρους διασκέδασης, κλπ.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου στους παθητικούς καπνιστές έχει αποδειχθεί σε πολλές, καλά σχεδιασμένες επιδημιολογικές μελέτες. Ο σχετικός κίνδυνος για ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου προσδιορίστηκε σε 1,3 από την CAEPA (California Environmental Protection Agency, 1997) και σε 1,23 από τη μελέτη SCOTH (Scientific Committee on Tobacco and Health, United Kingdom 1998)⁵, ενώ σ' ένα σύνολο μελετών είκοσι χρόνων αποτιμάται μεταξύ 1,2 έως 1,3⁶. Σε μια σημαντική προοπτική μελέτη⁷, στην οποία προσδιορίστηκε παράλληλα η τιμή κοτινίνης (μεταβολή της νικοτίνης, με υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία για την έκθεση σε καπνό^{8,9}) στον ορό, ο σχετικός κίνδυνος για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου στους παθητικούς καπνιστές προσδιορίστηκε στο 1,45-1,57. Μάλιστα σε εκείνους με τη μεγαλύτερη «ποσοτικά» έκθεση, ο σχετικός κίνδυνος (1,57), αντιστοιχούσε στο 68 έως 86% εκείνου των ενεργητικών «ελαιφρών» καπνιστών (1-9 τσιγάρα ημερησίως).

Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου στους καπνιστές, υπολογίζεται σε 1,78, παρόλο που εκτίθενται σε 100-300 φορές μεγαλύτερη δόση καπνού έναντι των μη καπνιστών¹⁰. Η σχέση μεταξύ σχετικού κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου και έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου, σε ενεργητικούς και παθητικούς καπνιστές, είναι δοσοεξαρτώμενη, μη γραμμική κι αυτό βέβαια έχει ιδιαίτερη σχέση για τους παθητικούς καπνιστές, μια και η πρώτη, εκθετική φάση τους αφορά εξίσου⁵. Σε πολλές περιπτώσεις η επίδραση της παθητικής έκθεσης σε κάπνισμα, ακόμα και όταν είναι μικρής διάρκειας, λεπτών ή ωρών, έχει σχεδόν ισοδύναμο αποτέλεσμα με εκείνη των χρόνων καπνιστών.

Σύμφωνα με μελέτες, το παθητικό κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής

νόσου κατά περίπου 30% και στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής ευθύνεται για τουλάχιστον 35.000 θανάτους ανά έτος. Αντιθέτως, η απαγόρευση του καπνίσματος σε δημόσιους χώρους οδήγησε σε πρόληψη 59.000 θανάτων από καρδιαγγειακή νόσο κατά τα έτη 1989-1997 σε μια μελέτη από την Καλιφόρνια των ΗΠΑ¹¹, σε ελάττωση της επιπτώσης οξεών εμφραγμάτων μυοκαρδίου σε μελέτη από την Helena Montana, μια κοινότητα των ΗΠΑ, για το δημητριακό διάστημα της διάρκειας νόμου που απαγόρευε το κάπνισμα σε δημόσιους χώρους, σε μείωση των επιπέδων κοτινίνης ορού στους παθητικούς καπνιστές¹² και σε ελάττωση των εισαγωγών στο Νοσοκομείο λόγω εμφράγματος του μυοκαρδίου¹³. Περαιτέρω έλεγχος, με απαγόρευση του καπνίσματος σε όλους τους χώρους εργασίας στις ΗΠΑ θα προλάμβανε περίπου 1500 οξεία εμφράγματα μυοκαρδίου κατ' έτος. Σύμφωνα με μια πρόσφατη αναφορά του Αμερικανικού Ινστιτούτου Ιατρικής, ισχύει μια σαφής σχέση αιτίου-αποτελέσματος για την απαγόρευση του καπνίσματος σε δημόσιους χώρους ως προς την ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων¹⁴.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Παρότι οι βλαπτικές επιδράσεις του παθητικού καπνίσματος στο καρδιαγγειακό σύστημα αναγνωρίζονται σε όλες σχεδόν τις μελέτες, οι υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί δεν έχουν ακόμη αποσαφηνιστεί στο σύνολό τους. Είναι πάντως σύνθετοι και πολύπλοκοι, με σημαντικές μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις, στοχεύοντας πρωτίστως στην αθηροματική διαδικασία και εμφανίζοντας σε ορισμένες περιπτώσεις αιθροιστικά ή συνεργικά αποτελέσματα.

Αιμοπεταλιακή λειτουργία

Παρότι η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων στους καπνιστές είναι μεγαλύτερη (όπως φαίνεται από μικρότερη ευαισθησία τους σε εξωγενώς χορηγούς μενηνή προστακυλίνη), σε σχέση με τους μη καπνιστές, παθητική έκθεση των τελευταίων σε καπνό, διάρκειας 20 λεπτών αύξησε σημαντικά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων τους, πλησιάζοντας στα επίπεδα των ενεργητικών καπνιστών μετά από κάπνισμα 2 τσιγάρων¹⁵.

Ο καπνός του τσιγάρου μπορεί να χωριστεί στον «κυρίως» καπνό, που είναι ο καπνός που εκπνέει ο καπνιστής και στον «παραπλευρό» καπνό, που προέρχεται από το άκρο ενός αναμμένου τσιγά-

ρου, και αποτελεί το βασικό συστατικό του παθητικού καπνίσματος. Η συγκέντρωση τοξικών ουσιών έχει βρεθεί να είναι μεγαλύτερη στον παράπλευρο παρά στον κυρίως καπνό, ενώ ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν τα μικρά σωματίδια διαμέτρου <2,5 μμ, τα οποία απαρτίζουν περισσότερο, έως και 100 φορές, τον παράπλευρο καπνό και εισερχόμενα βαθιά στους πνεύμονες καθίστανται δυνητικά τοξικότερα^{3,16,17}. Παρατηρήθηκε επιπλέον ότι σε ίσες δόσεις, ο παράπλευρος καπνός ενεργοποιεί περισσότερο τα αιμοπετάλια απ' ότι ο κυρίως καπνός¹⁶.

Το ινωδογόνο, σε παθητικούς καπνιστές, δείχνει σημαντική αύξηση, προσεγγίζοντας το 62% της διαφοράς των τιμών ενεργητικών και μη καπνιστών, με ιδιαίτερη κλινική σημασία στους εφήβους¹⁸. Σε μια πρόσφατη μελέτη, το ποσοστό αυτό υπολογίζεται περίπου στο 33-50%¹⁹. Σε πρόσφατη μελέτη με υλικό επιλεγμένους αισθενείς από αυτούς που συμμετείχαν στην NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey), παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του ινωδογόνου και της ομοκυστεΐνης στους παθητικούς σε σχέση με τους μη καπνιστές²⁰. Τα επίπεδα της θρομβοξάνης, σημαντικού δείκτη ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, αυξήθηκαν περισσότερο στους παθητικούς καπνιστές μετά από μία ώρα έκθεσης σε σχέση με τους καπνιστές, και μετά από σταθερή καθημερινή έκθεση τα βασικά επίπεδα των παθητικών καπνιστών παρέμειναν αυξημένα, πλησιάζοντας αυτά των καπνιστών²¹. Οι τιμές της μαλονυλοδιαλδεϋδης, που συναρτώνται με την ενεργοποίηση, σχετιζόμενες παράλληλα με το χρόνο ημίσειας ζωής των αιμοπεταλίων, έδειξαν μετά από σταθερή, διαδοχική, καθημερινή έκθεση να προσεγγίζουν τις τιμές των ενεργητικών καπνιστών από την τρίτη κιόλας ημέρα της έκθεσης, και μάλιστα να τις ξεπερνούν από την 4^η έως τη 12^η ημέρα.

Πολλές ερμηνείες προσπάθησαν να εξηγήσουν αυτή την αυξημένη ενεργοποίηση: Τα αιμοπετάλια των μη καπνιστών είναι ευαίσθητα σε προσυσσωρευτικά ερεθίσματα, ενώ εμφανίζουν ελαττωμένη ευαίσθησία στις αντισυσσωρευτικές δράσεις της προστακυλίνης, χωρίς να παρατηρούνται μεταβολές του αναστολέα ενεργοποίησής τους. Η αυξημένη συσσώρευση των αιμοπεταλίων οδηγεί σε απελευθέρωση α-κοκκίων και συνακόλουθα του παραγόντα f4 και του παραγόντα ενεργοποίησής τους, ενώ παρατηρείται συνέργεια τους με ένα δυσλειτουργικό προπτητικό ενδοθήλιο. Πάντως, η νικοτίνη που περιέχεται στον παράπλευρο καπνό δεν αρκεί για την παρατηρούμενη σημαντική απελευ-

θέρωση επινεφρίνης, υπονοώντας τη συνεργική δράση άλλων μηχανισμών.

Ενδοθηλιακή λειτουργία

Η βλάβη του ενδοθηλίου μπορεί να οδηγήσει σε καρδιαγγειακά νοσήματα μέσω διαφόρων μηχανισμών, όπως η ελαττωμένη αγγειοδιασταλτική ικανότητα και η αυξημένη αγγειοσύσπαση, η προθρομβωτική και προφλεγμονώδης κατάσταση και ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων του αρτηριακού τοιχώματος.

Το παθητικό κάπνισμα έχει άμεση δράση στην ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή και μάλιστα δοσοεξαρτώμενα. Για παράδειγμα, έκθεση σε παθητικό κάπνισμα για 30 λεπτά την ημέρα για 3 εβδομάδες, βρέθηκε ότι οδηγεί σε ελάττωση της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής περίπου κατά 50%, παρόμοια με αυτής των χρόνιων καπνιστών²². Σε πειραματικά μοντέλα ζώων που εκτέθηκαν σε παθητικό κάπνισμα, βρέθηκε ελάττωση της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής²³ και όταν συνυπήρχε υπεροχοληστερολαιμία, το αποτέλεσμα ήταν συνεργικό²⁴. Ελαττωμένη ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή και αυξημένη ευαίσθησία σε αγγειοσύσπαστικούς παράγοντες παρατηρήθηκε ακόμα και σε νεογέννητους αρουραίους εκτεθειμένους σε παθητικό κάπνισμα κατά την περίοδο της κύησης²⁵.

Σε κουνέλια εκτεθειμένα σε παθητικό κάπνισμα για 10 εβδομάδες παρατηρήθηκαν, πέρα από τη διαταραχμένη ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή, αύξηση του κλάσματος έσω/μέσου χιτώνα των μεγάλων αγγείων και μειωμένη παραγωγή μονοξείδιου του αζώτου (NO)²⁶, ενώ μέσω ελαττωμένης δραστηριότητας του NO, επηρεάζονταν η ενδοθηλιοεξαρτώμενη διαστολή της πνευμονικής αρτηρίας, και συνεπώς αιξάνονταν ο κίνδυνος εγκατάστασης πνευμονικής υπέρτασης^{27,28}. Το NO αποτελεί ως γνωστόν ένα σημαντικό αγγειοδιασταλτικό παράγοντα, του οποίου η δράση είναι διαταραχμένη και τα επίπεδα ελαττωμένα στους καπνιστές¹⁷.

Έχει επίσης περιγραφεί άμεση βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων μετά από παθητική έκθεση σε κάπνισμα. Έκθεση 20 λεπτών οδηγεί σε αυξημένα κυκλοφορούντα προϊόντα ενδοθηλιακής προέλευσης που προκατέπονται από βλάβες των κυττάρων, μέσω αιμοπεταλιοεπαγόμενου αυξητικού παραγόντα (PDGF)²⁹. Σε παθητικούς καπνιστές, παρατηρήθηκαν επίσης διαταραχές στην αναπλαστική ενδοθηλιακή λειτουργία, με καθυστερημένη έναρξη αποκατάστασης έως και 1 χρόνο μετά τη δι-

ακοπή της έκθεσης και μόνο μερική βελτίωση, που υποδεικνύει βλάβες των μηχανισμών αποκατάστασης³⁰, καθώς και οξειδωτική βλάβη, κυρίως μέσω της ακρολεΐνης και ενεργών ουσιών θειόλης, που προκαλούν ελάττωση της δραστικότητας της συνθετάσης του NO²⁸.

Ακαμψία αρτηριακού τοιχώματος (Μεταβολή στη σχέση πίεσης-διαμέτρου στην αορτή)

Η αρτηριακή ακαμψία θεωρείται ολοένα και περισσότερο ως ένας σημαντικός παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου καθώς και ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνητότητας από καρδιαγγειακά ή άλλα αίτια³¹.

Η επίδραση της έκθεσης σε παράπλευρο καπνό στην αρτηριακή ακαμψία είναι μεγαλύτερη από αυτήν του ενεργητικού καπνίσματος ενός τσιγάρου^{31,32}. Παθητική έκθεση σε καπνό από κάπνισμα 15 τσιγάρων για μία ώρα, έδειξε αύξηση της αρτηριακής ακαμψίας σε άντρες κατά 15,7% περίπου (πιθανολογείται προστατευτικός ρόλος των θηλυκών ορμονών του φύλου) και μάλιστα το 50% της αύξησης αυτής καταγράφηκε μέσα στα 15 πρώτα λεπτά και σταθεροποιήθηκε μετά τα 30 πρώτα λεπτά, στο μέγιστο της τιμής της³². Οι επιδράσεις του παθητικού καπνίσματος στην αρτηριακή ακαμψία φαίνεται επίσης ότι είναι οξείες. Έκθεση σε παθητικό κάπνισμα οδήγησε σε αύξηση της αρτηριακής ακαμψίας μετά από 4 λεπτά, παρόμοια σε παθητικούς και σε χρόνιους ενεργητικούς καπνιστές^{33,34}. Η επίδραση του παθητικού καπνίσματος στην αρτηριακή ακαμψία φαίνεται ακόμα να σχετίζεται με τον δείκτη μάζας σώματος (BMI) και το λόγο του έσω προς το μέσο χιτώνα στην καρωτίδα. Πιο συγκεκριμένα, οι μεταβολές ήταν σημαντικότερες σε άτομα με $BMI \geq 27,1 \text{ kg/m}^2$ και πάχυνση μέσου χιτώνα καρωτίδας $\geq 0,707 \text{ mm}$, με τη δράση του διεγρόσιμου κλάσματος της συνθετάσης του NO³⁵.

Λιπιδαιμική εικόνα

Η HDL αποτελεί το προστατευτικό κλάσμα της χοληστερόλης κατά της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας, καθώς απομακρύνει τη χοληστερόλη από τα μακροφάγα, εμποδίζοντας το σχηματισμό αφρωδών κυττάρων, και προλαμβάνει την οξειδωση της LDL, προστατεύοντας έτσι από τη βλάβη και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Το παθητικό κάπνισμα βρέθηκε ότι προκαλεί ελάττωση των επιπέδων HDL και HDL-2 (το αντι-αθηρωγόνο κλάσμα της

HDL¹⁷), καθώς και ελάττωση των σχέσεων HDL/LDL, HDL/τριγλυκεριδίων και HDL/ολικής χοληστερόλης³⁶.

Σε γυναίκες, εκτεθειμένες σε παθητικό κάπνισμα στο περιβάλλον εργασίας τους, καταγράφηκαν χαμηλότερα επίπεδα HDL και HDL-2 σε σχέση με εκείνες που δεν είχαν εκτεθεί. Οι τιμές της HDL ήταν μάλιστα παρόμοια χαμηλές με αυτές των χορδινών καπνιστριών, και η μείωση αυτή ήταν δοσοεξαρτώμενη³⁷. Η βλαπτική επίδραση του παθητικού καπνίσματος στα λιπίδια παρατηρείται και οξείως. Για παράδειγμα, σε άνδρες που εκτέθηκαν σε παθητικό κάπνισμα για 6 ώρες σε χώρους διασκέδασης, καταγράφηκαν χαμηλότερες τιμές HDL και HDL-2 κατά περίπου 18% και 37% αντίστοιχα, σε σχέση με τις αρχικές τους τιμές (πριν την έκθεση). Εικοσιτέσσερις ώρες μετά την έκθεση, οι παραπάνω τιμές παρέμεναν χαμηλές, κατά περίπου 13% και 28% αντίστοιχα, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η οξεία έκθεση μπορεί να έχει παρατεταμένα αρνητικά αποτελέσματα στη λιπιδαιμική εικόνα³⁸.

Παρόμοιες αρνητικές επιδράσεις στα λιπίδια έχουν καταγραφεί και στα παιδιά. Οικιακή έκθεση των τελευταίων οδήγησε σε χαμηλότερα επίπεδα HDL σε σχέση με εκείνα παιδιών των οποίων οι γονείς δεν κάπνιζαν. Η επίδραση αυτή του παθητικού καπνίσματος παρέμενε ανεξάρτητη σε μοντέλο πολλαπλών μεταβλητών³⁹. Σε εφήβους, παρατηρήθηκαν χαμηλά επίπεδα HDL μετά από μακροχρόνια παθητική έκθεση σε κάπνισμα και τα οποία θα μπορούσαν να ευθύνονται για πιθανή πρώιμη καρδιαγγειακή νόσο στο μέλλον. Στη μελέτη αυτή η λευκή φυλή, το θετικό οικογενειακό ιστορικό, το αυξημένο σωματικό βάρος και η υψηλότερη διαστολική αρτηριακή πίεση καταγράφηκαν ως επιπλέον επιβαρυντικοί παράγοντες κινδύνου για πρώιμη καρδιαγγειακή νόσο⁴⁰.

Η βλαπτική επίδραση του παθητικού καπνίσματος περιλαμβάνει αυξημένη άθροιση λιπιδίων στο τοίχωμα των στεφανιαίων αγγείων, καθώς και στα ηπατοκύτταρα. Τα αποτελέσματα των παραπάνω δράσεων είναι η ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου και η μη αλκοολική στεατοηπατική νόσος, αντίστοιχα³⁶.

Φλεγμονώδεις διαδικασίες

Η μακροπρόθεσμη, παθητική έκθεση σε κάπνισμα, προκαλεί μια κατάσταση μόνιμης φλεγμονής^{17,3}, μιας διαδικασίας που βρίσκεται στο επίκεντρο της έναρξης ή εξέλιξης της αθηροσκλήρυνσης.

Οι πρωτεΐνες οξείας φάσης, όπως το C-3 κλάσμα του συμπληρώματος, η απτοσφαιρίνη, η α1 οξείνη γλυκοπρωτεΐνη και η κερουλοπλασμίνη, έχουν βρεθεί αυξημένες σε παιδιά με οικιακή παθητική έκθεση⁴¹. Στη μελέτη ATTICA καταγράφηκαν επίσης αυξημένες τιμές λευκών αιμοσφαιρίων, CRP, ομοκυτεΐνης, ινωδογόνου και οξειδωμένης LDL σε ενηλίκους εκτεθειμένους σε παθητικό κάπνισμα για τουλάχιστον 30 λεπτά την ημέρα για ≥ 1 ημέρα την εβδομάδα⁴². Οι τιμές των λευκών αιμοσφαιρίων και του ινωδογόνου μπορούν να πλησιάσουν σχεδόν το 100% και το 75% αυτών των ενεργών καπνιστών¹⁷. Η ιντερλευκίνη-β, μια φλεγμονογόνος κυτταροκίνη βρέθηκε αυξημένη σε πειραματικά μοντέλα μετά από έκθεση σε παθητικό κάπνισμα⁴³.

Σε ενεργητικούς και παθητικούς καπνιστές με χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα (χρόνια βρογχίτιδα, υποτροπιάζουσες λοιμώξεις των ουροφόρων οδών, δερματικές λοιμώξεις, έλκη, χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα του πεπτικού, κ.ά.), παρατηρήθηκε, αυξημένη επίπτωση πρώτης αθηροσκλήρωσης (αθηρωματικές πλάκες που δεν προκαλούν στένωση, σε προηγούμενα φυσιολογικά αγγεία) και οψιμυτις (στένωση αυλού >40%). Το κάπνισμα, ενεργητικό και παθητικό, συντελεί στην παράταση του χρόνου λοιμώξεων, οι οποίες με τη σειρά τους ασκούν βλαπτικές δράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα⁴⁴. Ασθενείς με AIDS και έκθεση σε παθητικό κάπνισμα πιθανόν είναι πιο επιρρεπείς σε ευκαιριακές λοιμώξεις. Κάτι τέτοιο υποστηρίζεται από πειραματικά μοντέλα ζώων με HIV λοιμώξη, τα οποία παρουσιάζουν μειωμένο πολλαπλασιασμό T-λεμφοκυττάρων, αύξηση επιπέδων IL-6 και TNFα και αυξημένη λυπιδική υπεροξείδωση μετά έκθεση σε παθητικό κάπνισμα⁴⁵.

Πάχος μέσου χιτώνα, διαδικασία αθηροσκλήρωσης και έκταση εμφραγματικής περιοχής

Είναι γνωστό ότι το πάχος του μέσου χιτώνα σχετίζεται με τη διαδικασία της αθηρωματικής νόσου και την πορεία της. Σε μελέτη του Anazawa και των συνεργατών του, προκλήθηκε πάχυνση του μέσου χιτώνα της καρωτίδας ποντικών, με τοποθέτηση περιτυλίγματος γύρω από αυτήν. Τα πειραματόζωα εκτέθηκαν παθητικά σε κάπνισμα και μετρήθηκε η έκφραση της διεγέρσιμης συνθετάσης του NO (iNOS) καθώς και άλλων διαμεσολαβητικών ουσιών. Η iNOS φαίνεται να αποτελεί μία από τις διαμεσολαβητικές ουσίες της οξειδωτικής

βλάβης που προκαλείται στις αρτηρίες από το παθητικό κάπνισμα. Στους ποντικούς στους οποίους χορηγήθηκε η ουσία μερκαπτοαιθυλγουανιδίνη και στους μεταλλαγμένους ποντικούς με έλειψη της iNOS (iNOS-/-) δεν παρατηρήθηκε αύξηση του πάχους του μέσου χιτώνα⁴⁶. Στη μελέτη ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1998), η βλαπτική επίδραση του παθητικού καπνίσματος τεκμηριώθηκε μέσω της αύξησης του πάχους του μέσου χιτώνα κατά περίπου 20% στους παθητικούς καπνιστές, σε σχέση με αυτούς που δεν εκτέθηκαν παθητικά σε κάπνισμα, αύξηση η οποία πλησίαζε περίπου το 41% αυτής που καταγράφηκε σε ενεργητικούς καπνιστές⁴⁷. Η νικοτίνη και η κοτινίνη έχουν μιτογόνο δράση στα λεία μυϊκά κύτταρα, προκαλώντας αύξηση του πάχους του μέσου χιτώνα των αρτηριών και αποτυχία της αγγειακής ανακατασκευής μετά από επεμβάσεις επαναγγείωσης⁴⁸. Σε ασθενείς με παθητική έκθεση σε κάπνισμα, παρατηρείται μεγαλύτερος αριθμός στενωτικών πλακών στις στεφανιαίες αρτηρίες, σε σχέση με αυτούς που δεν έχουν εκτεθεί. Μελέτη σε γυναίκες με οικιακή παθητική έκθεση, έδειξε αύξηση του αριθμού των στενωτικών αθηρωματικών πλακών, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, ανάλογα με το βαθμό της έκθεσής τους⁴⁹.

Όπως αναφέρθηκε, το παθητικό κάπνισμα επηρεάζει αρνητικά το λιπιδαιμικό προφίλ, με ελάττωση της HDL, αύξηση της LDL και μεταβολή της σχέσης της HDL με τα άλλα λιπίδια του οργανισμού. Η αυξημένη LDL οξειδώνεται και αιθροίζεται στο τοίχωμα των αγγείων, συμβάλλοντας στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης^{50,51}. Παθητική έκθεση σε κάπνισμα 30 λεπτών οδήγησε σε ελαττωμένη αντίσταση της LDL στην οξειδωση, αύξηση των τελικών προϊόντων λιπιδικής υπεροξείδωσης, όπως των θειοβαρβιτουρικών και αυξημένη πρόσληψη της LDL από τα μακροφάγα, με αποτέλεσμα το σχηματισμό αφρωδών κυττάρων⁵¹. Το παθητικό κάπνισμα μπορεί να συμβάλλει και στην αστάθεια των ήδη σχηματισμένων αθηρωματικών πλακών, πιθανώς μέσω αυξημένης δραστηριότητας μεταλλοπρωτεΐνασών, όπως η κολλαγενάση τύπου I⁵².

Το παθητικό κάπνισμα παρατηρήθηκε ότι αυξάνει το μέγεθος του εμφράκτου σε πειραματικά μοντέλα ισχαιμίας/επαναιμάτωσης σε αρουραίους. Μάλιστα, όσο μεγαλύτερη ήταν η έκθεση στο παθητικό κάπνισμα, τόσο μεγαλύτερο ήταν το μέγεθος του εμφράκτου. Στο χρόνο μεγαλύτερης έκθεσης (6 εβδομάδες) τα έμφρακτα ήταν σχεδόν διπλάσια σε μέγεθος σε σχέση με την ομάδα ελέγ-

χου⁵³. Το παθητικό κάπνισμα μπορεί να προκαλέσει ακόμα υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας⁵⁴, η οποία είναι γνωστό ότι οδηγεί σε αυξημένη αναδιαμόρφωσή της (remodeling), με αποτέλεσμα αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, μεγαλύτερη θνητότητα, μεγαλύτερο ποσοστό καρδιακής ανεπάρκειας και αυξημένο κίνδυνο νέου καρδιακού επεισοδίου μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου. Ανεξαρτήτως όμως μηχανισμού, το παθητικό κάπνισμα είναι υπεύθυνο για αυξημένη επίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου και καρδιαγγειακού θανάτου νωρίς μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη⁵⁵.

Μειωμένη μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού

Η μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού εκφράζει τη λειτουργία του αυτόνομου συστήματος της καρδιάς. Η μειωμένη μεταβλητότητα σχετίζεται με κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες και αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα, ιδίως μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου ή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια⁵⁶. Μελέτη σε ανθρώπους παθητικά εκτεθειμένους ή όχι σε κάπνισμα εναλλάξ, για περιόδους 2 ωρών κάθε φορά σε σύνολο 8 ωρών στους χώρους ενός αεροδρομίου, έδειξε μειωμένη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού κατά περίπου 12% μετά από κάθε δίωρο έκθεσης, χωρίς όμως στατιστικά σημαντική μεταβολή στην καρδιακή συχνότητα⁵⁷. Παθητική έκθεση ποντικών σε κάπνισμα για 6 ώρες την ημέρα, σε σύνολο 3 ημερών, είχε ως αποτέλεσμα τη μειωμένη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού, σε σύγκριση με ποντικούς εκτεθειμένους σε καθαρό αέρα. Η επίδραση στη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού ήταν στατιστικά σημαντική μετά από έκθεση σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις καπνίσματος, παρόμοιες όμως με τις πραγματικές συνθήκες έκθεσης των ανθρώπων, και παρέμενε 24 ώρες μετά το τέλος των 3 ημερών. Η λεκτροφυσιολογική μελέτη κατέγραψε στη συνέχεια αυξημένη επιρρέπεια σε κολπική μαρμαρυγή, κοιλιακή ταχυκαρδία και μαρμαρυγή και σε παροδικό κολποκοιλιακό αποκλεισμό, ακόμα και μετά από μικρής διάρκειας έκθεση⁵⁸.

Οξειδωτική καταπόνηση και μιτοχονδριακή βλάβη

Η υπεραργαλωγή ελευθέρων ωιζών οδηγεί σε οξειδωτική καταπόνηση, η οποία αποτελεί κυρίαρχο παθοφυσιολογικό μηχανισμό για ποικίλες καρδιαγγειακές παθήσεις, όπως η αθηροσκλήρωση και η ι-

σχαιμική καρδιαγγειακή νόσος, η υπέρταση και η καρδιακή υπερτροφία, οι καρδιομυοπάθειες και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Τις κύριες πηγές οξειδωτικής καταπόνησης στο καρδιαγγειακό σύστημα αποτελούν η NADPH (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate) οξειδάση, η ξανθίνη-οξειδορευκτάση, η συνθετάση του νιτρικού οξειδίου, τα μιτοχονδριακά κυττοχρώματα και η αιμοσφαιρίνη. Οι αντιοξειδωτικές ουσίες κάτω από φυσιολογικές συνθήκες προστατεύουν το καρδιαγγειακό σύστημα από την οξειδωτική βλάβη (βλάβη αγγειακού τοιχώματος, οξείδωση LDL)⁵⁹.

Η αυξημένη οξειδωτική καταπόνηση μπορεί να οδηγήσει σε αγγειακή υπερπλασία. Μελέτη σε αρουραίους έδειξε αυξημένη δραστηριότητα NADPH οξειδάσης, ανάλογη με την παραγωγή αινιόντος υπεροξειδίου ($\cdot O_2^-$) από το αγγειακό τοίχωμα αρουραίων με αυτόματη αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Επιπλέον, η αύξηση του πάχους του μέσου χιτώνα ήταν ανάλογη με τα επίπεδα της NADPH οξειδάσης (η σύγκριση έγινε με μη υπερτασικούς αρουραίους ηλικίας 30 εβδομάδων)⁶⁰.

Το παθητικό κάπνισμα συμβάλλει στην οξειδωτική καταπόνηση του καρδιαγγειακού συστήματος, με τρεις τρόπους: την άμεση απελευθέρωση ελευθέρων ωιζών στο αγγειακό δέντρο, την ενεργοποίηση ενδογενών πηγών ελευθέρων ωιζών, και την κατανάλωση αντιοξειδωτικών παραγόντων^{17, 61,62}. Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει ελεύθερες ωιζές και συστατικά που οδηγούν στον περαιτέρω σχηματισμό ελευθέρων ωιζών. Αυξάνει την οξειδωτική καταπόνηση μέσω της μετατροπής της οξυαιμοσφαιρίνης σε μεθαιμοσφαιρίνη και μέσω της αύξησης του αριθμού αλλά και του οξειδωτικού μεταβολισμού των κυψελιδικών μακροφάγων⁶¹.

Σε γυναίκες που εκτέθηκαν παθητικά σε κάπνισμα για χρονικό διάστημα πάνω από ένα έτος, παρατηρήθηκαν χαμηλότερα επίπεδα ασκοφυσιολογικού οξέος σε σχέση με την ομάδα της μη έκθεσης. Η επίδραση μάλιστα του παθητικού καπνίσματος στην ελάττωση αυτή, πλησίαζε περίπου τα δύο τρίτα αυτής του ενεργητικού καπνίσματος⁶¹. Παθητική έκθεση για 6 ώρες, οδήγησε σε ελάττωση των επιπέδων ασκοφυσιολογικού οξέος κατά το ένα τρίτο, σε σχέση με αυτούς που δεν εκτέθηκαν, με τη μεγαλύτερη ελάττωση στη 1,5 πρώτη ώρα και διατήρηση σε σταθερά ελαττωμένα επίπεδα μέχρι το πέρας των 6 ωρών⁵¹. Τα επίπεδα των καροτενοειδών, που αποτελούν μια ομάδα αντιοξειδωτικών ουσιών, και του φυλικού, που ασκεί προστατευτική δράση στο καρδιαγγειακό σύστημα ελαττώνοντας τα επίπεδα

ομοκυστείνης, παρατηρούνται επίσης ελαττωμένα μετά από έκθεση σε παθητικό κάπνισμα⁶³⁻⁶⁵.

Η χορήγηση αντιοξειδωτικών από το στόμα, φαίνεται ότι μπορεί να προστατεύσει από την οξειδωτική βλάβη που προκαλεί το παθητικό κάπνισμα. Χορήγηση βιταμίνης E σε εκτεθειμένα παριδιά, ελάττωσε την αυξημένη τάση των ερυθροκυττάρων για υπεροξείδωση και μείωσε τα επίπεδα των θειοβαρβιτουρικών του πλάσματος και των ερυθροκυττάρων⁶⁶. Από την άλλη, η χορήγηση βιταμίνης C, μόνης ή σε συνδυασμό με άλλους αντιοξειδωτικούς παράγοντες, σε παθητικούς καπνιστές, προκάλεσε στατιστικά σημαντική ελάττωση της λιπιδικής υπεροξείδωσης, όπως εκφράζεται με την ελάττωση των τιμών των F_2 ισοπροστανοειδών στο πλάσμα. Χορήγηση επίσης μύγματος αντιοξειδωτικών βιταμινών σε παθητικούς καπνιστές οδήγησε σε ελάττωση κατά περίπου 62% των επιπέδων της 8-OHdG (8-υδροξυ-2-δεοξυγουανοσίνη), σε σχέση με τους παθητικούς καπνιστές στους οποίους δε χορηγήθηκαν αντιοξειδωτικά⁶⁸. Η 8-OHdG αποτελεί δείκτη οξειδωτικής βλάβης του DNA των κυττάρων.

Η οξειδωτική καταπόνηση σχετίζεται και με βλάβη στο μιτοχονδριακό DNA και την παραγωγή ενέργειας από τα μιτοχόνδρια. Έχει παρατηρηθεί ότι το παθητικό κάπνισμα μειώνει την ικανότητα χρήσης του οξυγόνου προς σχηματισμό ATP από τα μιτοχόνδρια των καρδιακών μυοκυττάρων, ελαττώνει τη δραστηριότητα της οξειδάσης του κυτοχρώματος κατά 25% εντός 30 λεπτών και οδηγεί σε αύξηση του αναερόβιου μεταβολισμού, με αύξηση της παραγωγής γαλακτικού οξέος¹⁷. Μελέτη σε ποντικούς έδειξε ότι μετά από παθητική έκθεση σε κάπνισμα παρουσιάζεται μείωση της δραστηριότητας της υπεροξειδικής δισμούτάσης και του μεταφορέα αδενινικών νουκλεοτιδίων (ANT – adenine nucleotide translocator), καθώς και αυξημένη βλάβη του μιτοχονδριακού DNA. Είναι ενδιαφέρον ότι τα παρατάνω ευρήματα ήταν πιο έντονα σε ποντικούς με πλήρη έλλειψη της απολιποπρωτεΐνης E, και επομένως με υπερχοληστερολαιμία, υπονοώντας συνεργικές δράσεις παθητικού καπνίσματος- δυσλιπιδαιμίας⁶⁹.

Αντίσταση στην ινσουλίνη

Μεγάλες προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι η υπερινσουλιναιμία αποτελεί προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακής νόσου⁷⁰⁻⁷². Η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για

υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, υπεροπτηκιότητα (μέσω διαταραχών στην ινωδόλυση), ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (πιθανόν μέσω μειωμένης παραγωγής NO), μικρο-αλβούμινουρία, και επομένως για πρόωρη καρδιαγγειακή νοοτρόπητα και θνητότητα. Ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη παρουσιάζουν πιο συχνά αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις και στηθάγχη⁷³. Μάλιστα, το ένα τρίτο περίπου του πληθυσμού που παρουσιάζει τη μεγαλύτερη αντίσταση στην ινσουλίνη διατρέχει μεγάλο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου, σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, υπέρτασης, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, μη αλκοολικής στεατοηπατικής νόσου πολυκυστικών ωοθηκών και κάποιων μορφών καρκίνου⁷⁴. Από τα αποτελέσματα της μελέτης IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) αποδεικνύεται αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη σε παθητικούς καπνιστές, σημαντικότερη στις γυναίκες¹⁷.

Μεταβολές κυτταροκινών

Οι αθηροσκληρωτικές πλάκες διηθούνται από ανοσοϊκανά κύτταρα, όπως τα T-λεμφοκύτταρα. Αυτά έχουν την ικανότητα να αναγνωρίζουν την οξειδωμένη LDL και να εκκρίνουν κυτταροκίνης που συμβάλλουν στον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων, την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και τη διαδικασία της απόπτωσης⁷⁵. Προάγουν επίσης φλεγμονογόνες δράσεις και αντιδράσεις κυτταρικού τύπου (Th1) και συμβάλλουν στην παραγωγή αντισωμάτων και την άμυνα του οργανισμού (αντιδράσεις τύπου Th2). Σε μελέτη σε ποντικούς που εκτέθηκαν παθητικά σε κάπνισμα τσιγάρου, βρέθηκε μικρή ελάττωση των επιπέδων ιντερλευκίνης 12 (IL-12), κυτταροκίνης που προάγει τις αντιδράσεις τύπου Th1, αλλά σημαντική ελάττωση της ιντερλευκίνης 4 (IL-4), κυτταροκίνης που προάγει τις αντιδράσεις τύπου Th2, μετά από ένα χρόνο έκθεσης σε παθητικό κάπνισμα, σε σύγκριση με τους μη εκτεθειμένους ποντικούς. Αντίθετα, τα επίπεδα της ιντερφερόνης γ, που επίσης συμμετέχει σε αντιδράσεις τύπου Th1, ήταν αυξημένα στους εκτεθειμένους σε παθητικό κάπνισμα ποντικούς. Επομένως, η φυσιολογική αλλαγή της άμυνας του οργανισμού έναντι μιας εξωτερικής ή εσωτερικής εισβολής υπολείπεται σε άτομα (εδώ ποντικούς) εκτεθειμένα σε παθητικό κάπνισμα, και τα άτομα αυτά διατρέχουν μια μόνιμη φλεγμονώδη διαδικασία⁷⁶.

Η χημιειοτακτική πρωτεΐνη-1 των μονοκυττάρων MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-

1,) θεωρείται ότι συμβάλλει στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης, καθώς προσέλκυε μονοκύτταρα από οποία μετά από βλάβη του ενδοθηλίου διηθούν το μέσο αρτηριακό χιτώνα, για να μετατραπούν στη συνέχεια σε αφρώδη κύτταρα. Παρατηρήθηκε, ότι, τα επίπεδα MCP-1 σε ποντικούς που εκτέθηκαν παθητικά σε κάπνισμα, ήταν αυξημένα στο τέλος του ενός χρόνου της μελέτης, σε σύγκριση με αυτούς που δεν είχαν εκτεθεί. Βρέθηκε μάλιστα αυξημένη συγκέντρωση της παραπάνω πρωτεΐνης κυρίως στα ενδοθηλιακά κύτταρα από την καρδιά και την αορτή των εκτεθειμένων σε παθητικό κάπνισμα ποντικών. Από την άλλη, τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης καταγράφηκαν ελαττωμένα στα εκτεθειμένα σε παθητικό κάπνισμα πειραματόζωα στο ίδιο χρονικό διάστημα⁷⁶. Χαμηλή συγκέντρωση αδιπονεκτίνης στον ορό πιθανολογείται ότι σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, καθώς η πρωτεΐνη αυτή μπορεί να δράσει ευεργετικά καταστέλοντας την έκφραση μορίων προσκόλλησης και την προσκόλληση των μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο των αγγείων⁷⁷. Δε θα μπορούσε βέβαια να αγνοήσει κανείς νεότερα δεδομένα, που φέρουν στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος άλλες κυτταρικές λειτουργίες. Βραχυχρόνια παθητική έκθεση σε κάπνισμα οδηγεί σε αγγειακή βλάβη, η οποία χαρακτηρίζεται από την κινητοποίηση δυσλειτουργικών προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων, με αποκλεισμό της παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου (NO)⁷⁸. Εξάλλου, το παθητικό κάπνισμα ρυθμίζει προς τα κάτω την έκφραση του υποδοχέα του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGFR), τα επίπεδα της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO, και την -επαγόμενη από το VEGF- φωσφορουλίωση του VEGFR-2, οδηγώντας σε ελάττωση της επαγόμενης από VEGF μετανάστευσης ενδοθηλιακών κυττάρων και σε ελάττωση της αγγειογένεσης. Η αναστολή του VEGFR-2, αύξησε την, επαγόμενη από το παθητικό κάπνισμα, οξειδωτική καταπόνηση και τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις, οδηγώντας σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που εξηγεί την παθογένεση πνευμονικών και καρδιαγγειακών νοσημάτων⁷⁹.

Από τα επιδημιολογικά δεδομένα σε κλινικοπαθολογικές συσχετίσεις

Η παθητική έκθεση σε καπνό τσιγάρου, αποτελεί, με βάση επιδημιολογικές μελέτες, σημαντικό παράγοντα κινδύνου αθηροσκληρούντικής αγγειακής νόσου, συμπεριλαμβάνοντας την ισχαιμική νόσο

του μυοκαρδίου και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια⁸⁰.

Παθητική έκθεση σε κάπνισμα, σε νεαρή ηλικία, είναι αρκετή για να οδηγήσει σε αύξηση του σχηματισμού αθηρωματικών πλακών⁸¹ και φαίνεται, ότι σε νέα παιδιά, σχετίζεται με χαμηλού βαθμού φλεγμονώδη απάντηση και αλλαγές του μεταβολισμού των λιπιδίων, με πιθανή πυροδότηση της αθηρωματικής διαδικασίας, νωρίς στη διάρκεια της ζωής. Συγκεκριμένα, η έκθεση σε κάπνισμα >10 σιγαρέτων ημερησίως, σχετίστηκε σημαντικά με αυξήσεις της συγκέντρωσης της λεπτίνης, της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, του ινωδογόνου, της IL-6 και της Lp-PLA⁸².

Σε πειραματικά μοντέλα, η χρόνια έκθεση, οδήγησε σε προαγωγή και εξέλιξη της αθηρωματικής διαδικασίας και στην προηγούμενη ενότητα αναλύθηκαν οι πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί.

Σε μια μελέτη του Woo και των συνεργατών του, από την Κίνα, βρέθηκε πως το παθητικό κάπνισμα, όπως και σε άτομα της Καναδίας φυλής, προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, έναν παράγοντα-κλειδί στη διαδικασία της αθηρωμάτωσης. Η ροοεπαγόμενη αγγειοδιαστολή (FMD) ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε παθητικούς καπνιστές, σε σχέση μάρτυρες, ενώ, η προκαλούμενη από νιτρώδη αγγειοδιαστολή δε διέφερε στις δύο υποιμάδες. Με βάση τα δεδομένα πολυπαραγοντικής ανάλυσης, το παθητικό κάπνισμα ήταν ο ισχυρότερος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας ελάττωσης της ενδοθηλιοεξαρτώμενης, ροοεπαγόμενης αγγειοδιαστολής⁸³.

Η παθητική έκθεση σε κάπνισμα, επάγει φλεγμονώδη αντίδραση στο αρτηριακό τοίχωμα, παρότι δεν παρατηρήθηκαν έκδηλες δομικές αλλαγές του, μέσω απελευθέρωσης φλεγμονωδών παραγόντων. Σημαντικά υψηλότερα ήταν τα επίπεδα του χημειοεκλυτικού παράγοντα των μονοκυττάρων και της ιντερλευκίνης-8 (αυξημένη έκφραση του MCP-1 και IL-8 mRNA), αλλά και του VCAM-1 μορίου προσκόλλησης⁸⁴.

Το παθητικό κάπνισμα αυξάνει ειδικά την αντανάκλαση του αορτικού κύματος, διαμέσου μιας -εξαρτώμενης από τη νικοτίνη- παθοφυσιολογικής οδού και ελαττώνει τη μικροαγγειακή λειτουργία, ακόμα και μετά το πέρας της έκθεσης, έως και 20 λεπτά. Επίσης, αυξάνει τα επίπεδα της ασυμμετρικής διμεθυλ-αργινίνης στο πλάσμα, ενός αναστολέα της συνθετάσης του NO, ακόμη και μετά από έκθεση σε σιγαρέτα ελεύθερα φυτικού καπνού⁸⁵. Παράλληλα, φαίνεται ότι μειώνει σημαντι-

κά τις εφεδρείες της ταχύτητας του παλμικού κύματος της στεφανιαίας κυκλοφορίας, σε υγιείς, μη καπνιστές, ως μια άμεση απόδειξη δυνητικής ενδιθηλιακής δυσλειτουργίας⁸⁶.

Συνδυασμένη έκθεση σε κάπνισμα και αλκοόλη, είχε τη σημαντικότερη επίδραση στην αθηρογενετική διαδικασία, στη βλάβη του μιτοχονδρίου mtDNA και στην οξειδωτική καταπόνηση, αιροντας πιθανώς και το θεωρούμενο καρδιοποστατευτικό αποτέλεσμα της κατανάλωσης μέτριας ποσότητας αλκοόλης μόνης⁸⁷.

Η επίπτωση της παθητικής έκθεσης σε κάπνισμα, για μη καπνιστές, ήταν υψηλή, υπολογιζόμενη σε 27,7%, σε μελέτη από τον Καναδά για την περίοδο 2000/2001. Ποσοστό 25% όσων δεν κάπνιζαν ποτέ και 30% όσων διέκοψαν το κάπνισμα, ανέφεραν πρόσφατη έκθεση και μάλιστα σε μεγαλύτερη συχνότητα, αν ήταν άνδρες, νεότερων ηλικιών, χαμηλότερου μορφωτικού και οικονομικού επιπέδου ή αν δεν είχαν στο οικιακό περβάλλον τους παιδιά, ηλικίας μικρότερης των 12 ετών. Το παθητικό κάπνισμα σχετίζονταν με αιχημένη επίπτωση άσθματος, χρόνιας βρογχίτιδας και υπέρτασης, αλλά όχι εμφυσήματος ή καρδιακής νόσου. Σε όσους ήταν προηγούμενα καπνιστές, σημαντικά υψηλότερη ήταν η συχνότητα αναφερόμενης συστηματικής υπέρτασης, σε ποσοστό 20%, σε σχέση με όσους δεν ανέφεραν έκθεση⁸⁸.

Το 1992 το Συμβούλιο για την Καρδιοπνευμονική και Εντατική Φροντίδα της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας, συμπέρανε ότι, το παθητικό κάπνισμα είναι σημαντικό τροποποιητικό αίτιο και διαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας⁸⁹.

Σε μια μελέτη του Iribarren και των συνεργατών του, ποσοστό 68% των ανδρών και 64% των γυναικών, αναφέρουν πρόσφατη, παθητική έκθεση σε κάπνισμα, σε κλειστούς χώρους. Η διάρκεια έκθεσης σχετίζονται αρνητικά με την ηλικία. Υψηλή έκθεση αφορούσε άντρες και γυναίκες, συχνότερα της μαύρης φυλής, εργένηδες ή διαζευγμένους, χαμηλότερου μορφωτικού επιπέδου, χρόνιους πότες, τριών ή περισσότερων ποτών ανά ημέρα ή εκτιθέμενους και σε πρόσθετους περιβαλλοντικούς κινδύνους. Οι εκτιθέμενοι, ανέφεραν συχνότερα άσθμα, απώλεια ακοής, σοβαρή κεφαλαλγία ή συμπτώματα κρυολογήματος, χρόνιο βήχα αν ήταν άνδρες και καρδιακή νόσο αν ήταν γυναίκες. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αναφέρθηκε με αυξημένη συχνότητα σε άνδρες, ενώ δεν παρατηρήθηκαν συσχετίσεις για νεοπλάσματα ή ημικρανικού τύπου κεφαλαλγίες⁹⁰.

Τελικά, το παθητικό κάπνισμα στις ΗΠΑ ευθύνεται για 30.000-60.000 θανάτους ανά έτος και 90.000-180.000 περιπτώσεις μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών νόσων^{91,92}. Σε μελέτη από τη Γερμανία, η παθητική έκθεση οδηγεί σε αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα από ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου, που εκτιμάται σε 6 θανάτους και 10 στεφανιαία συμβάματα ανά ημέρα⁹³.

Η παθητική έκθεση σε καπνό τσιγάρου, έχει διαβαθμίσεις, ανάλογα με το χώρο και το χρόνο που συμβαίνει και συνεπώς μπορεί να έχει άλλοτε άλλες επιδράσεις σε ότι αφορά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Σε απουσία υψηλών επιπέδων πρόσφατης έκθεσης, η αθροιστική, σε βάθος χρόνου έκθεση, μπορεί να μην αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για έμφραγμα μυοκαρδίου. Ισως, πιο σημαντική είναι μικρότερη έκθεση, για μεγαλύτερο, πρόσφατο χρονικό διάστημα⁹⁴.

Ποσοστό 70-80% των θανάτων που αποδίδονται στο παθητικό κάπνισμα, προκαλούνται από καρδιακή νόσο. Παρά τον τεκμηριωμένο πια καρδιαγγειακό κίνδυνο, στις ΗΠΑ, μόνο 19 πολιτείες απαιτούν δημόσιους χώρους πλήρως ελεύθερους καπνίσματος⁹⁵.

Αρτηριακή υπέρταση

Το παθητικό κάπνισμα, οδηγεί σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία των στεφανιαίων, σε καπνιστές ή μη. Επεμβατική μελέτη σε άνδρες, με στεφανιαία νόσο και παθητική έκθεση, έδειξε ελάττωση των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής και αυξήσεις των τιμών της συστολικής και της διαστολικής ΑΠ.

Η διαστολική ΑΠ, αυξήθηκε σημαντικά μετά από παθητική έκθεση 30 λεπτών σε κάπνισμα και μάλιστα εμφανίζοντας χαρακτηριστικές αλλαγές στην κυματομορφή της, μόνο σε άνδρες, χωρίς να συνυπάρχει επηρεασμός της καρδιακής συχνότητας⁹⁶.

Η αύξηση των τιμών της ΑΠ, πιθανώς να σχετίζεται με συνοδό, αυξημένη αντανάκλαση του αριθμού κύματος, σα συνέπεια αυξημένου αγγειακού τόνου, αποτέλεσμα ενεργοποίησης του συμπαθητικού, καθώς και αύξησης της ταχύτητας του παλμικού κύματος, ως αποτέλεσμα ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Η βραχύχρονη παθητική έκθεση σε κάπνισμα, επηρεάζει την ενδοθηλιοεξαρτώμενη αλλά και την ενδοθηλιανεξάρτητη αγγειοδιαστολή, ενώ οι δράσεις στο αγγειακό τοίχωμα περιλαμβάνουν αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση, ελαττωμένη ενδοθηλιακή απελευθέρωση προστακυλίντερ

και αυξημένη απελευθέρωση βαζοπρεσίνης⁹⁷.

Το παθητικό κάπνισμα, μπορεί συνεπώς, να αποτελεί παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης αρτηριακής υπέρτασης. Δοσοεξαρτώμενα (εβδομαδιαίο ποσοστό, ένταση έκθεσης), προκαλεί υψηλότερη συστολική και διαστολική ΑΠ, καθώς και αυξημένο καρδιακό ρυθμό, όπως και υψηλότερη επίπτωση κεκαλυμένης ΑΠ⁹⁸.

Σε 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης [24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM)], σε παιδιά με παθητική έκθεση σε κάπνισμα διαπιστώθηκε στατιστική αύξηση των τιμών της ημερήσιας αρτηριακής πίεσης, της μεταβλητότητας των τιμών της αλλά και της 24ωρης ΣΑΠ, σε σχέση με την υποομάδα χωρίς αναφερόμενη έκθεση⁹⁹.

Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

Ενώ ο σχετικός κίνδυνος για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια σε ενεργητικούς καπνιστές ήταν 1,40, σε παθητικούς καπνιστές άγγιζε το 1,45¹⁰⁰.

Παθητική έκθεση σε κάπνισμα, για 20 ή περισσότερες ώρες την εβδομάδα, σε σχέση με λιγότερο από 1 ώρα την εβδομάδα, σχετίζονται με αύξηση του σχετικού κινδύνου για την εμφάνιση πρώτου ισχαιμικού αγγειακού επεισοδίου, με τιμές 1,29 και 1,50, για άνδρες και γυναίκες, αντίστοιχα. Για μη οικιακή έκθεση, δε βρέθηκε συσχέτιση, ενώ για παροδικά ΑΕΕ δε βρέθηκε συσχέτιση ανεξάρτητα οικιακής ή μη οικιακής έκθεσης. Υψηλά επίπεδα οικιακής έκθεσης σχετίστηκαν ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο πρώτου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, σε μη καπνίστριες γυναίκες¹⁰¹.

Η μακροχρόνια για διάστημα >25 έτη παθητική έκθεση σε κάπνισμα, σε συνδυασμό με στένωση των καρωτίδων σε ποσοστό >25% τριπλασίαζεν τον κίνδυνο άνοιας σε σχέση με άτομα που ανέφεραν μηδενική ή μικρότερη έκθεση, για διάστημα από 0-15 έτη ή μικρότερα ποσοστά στένωσης¹⁰².

Ισχαιμική καρδιακή νόσος – Οξέα εμφράγματα μυοκαρδίου

Αρκετές μελέτες έχουν θετικά συσχετίσει το παθητικό κάπνισμα με την ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου και η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία το κατέταξε στους σημαντικούς παράγοντες κινδύνου, συμπεραίνοντας ότι ο κίνδυνος καρδιακού θανάτου αυξάνεται κατά 30% όταν η έκθεση αφορά το οικιακό περιβάλλον ή σε υψηλότερο ποσοστό με έκθεση σε χώρους εργασίας¹⁰³. Μη καπνι-

στές, με παθητική έκθεση σε κάπνισμα παρουσίασαν μη δοσοεξαρτώμενη αύξηση της θνητότητας από ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου κατά 20%.

Στην American Cancer Society's Cancer Prevention Study II, για την περίοδο από το 1982 έως το 1989 συμμετείχαν 353.180 γυναίκες και 126.500 άντρες, μη καπνιστές. Οι άνδρες των οποίων οι σύζυγοι ήταν καπνίστριες είχαν 22% υψηλότερη θνητότητα από ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου (INM), σε σχέση με εκείνους που οι σύζυγοι τους δεν καπνίζαν¹⁰⁴.

Μετά από στάθμιση για παράγοντες όπως η ηλικία, το μορφωτικό επίπεδο, το ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και του δείκτη μάζας σώματος, οι γυναίκες είχαν στατιστικά σημαντικό αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίου επεισοδίου σε σχέση με παθητική έκθεση σε κάπνισμα, με σχετικό κίνδυνο που προσεγγίζει το 1,99, εν αντιθέσει με το 1,02 των ανδρών¹⁰⁵. Παθητικό κάπνισμα (τουλάχιστον 30 λεπτών ανά ημέρα) στην εργασία, ήταν πολύ σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης οξεών στεφανιαίων συνδρόμων, σε σχέση με την οικιακή έκθεση. Σε μια μελέτη του Πίτσαβου και των συνεργατών του, ποσοστό 86% των ασθενών με οξέα στεφανιαία σύνδρομα και ποσοστό 56% υγιών μαρτύρων, ανέφεραν παθητική έκθεση, ανεξάρτητα από τις καπνιστικές τους συνήθειες. Ποσοστό 27% των ασθενών και 17% των μαρτύρων, ανέφεραν συνεχή έκθεση έναντι περιστασιακής των υπολούπων¹⁰⁶.

Έκθεση σε παράπλευρο καπνό, όπως μετρήθηκε από τα επίπεδα κοτινίνης, σε ενήλικους εργάτες στις ΗΠΑ, οδήγησε σε αύξηση των επιπέδων της ομοκυτεΐνης, ενός ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου για ισχαιμική νόσο, επισημαίνοντας την αναγκαιότητα περιορισμού του καπνίσματος στους χώρους εργασίας¹⁰⁷. Σε μια μελέτη του Kawachi και των συνεργατών του, όπου συμμετείχαν 32046 γυναίκες, ηλικίας 36 έως 61 ετών, διαπιστώθηκε ότι συνήθηση παθητική έκθεση σε κάπνισμα, στο σπίτι ή σε χώρους εργασίας, παρότι εκτιμήθηκε μόνον από αναφορές των εκτιθέμενων, οδηγούσε σε αύξηση του κινδύνου ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου σε μη καπνίστριες¹⁰⁸. Σε μη καπνίστριες γυναίκες με οικιακή παθητική έκθεση παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη αυξημένη επίπτωση ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου. Σε μέση έκθεση ≥1 πακέτου σιγαρέτων ανά ημέρα σχετικός κίνδυνος ήταν 1,69, ενώ προσδιορίσθηκε σε 1,52 για έκθεση ≥5 ετών και 1,82 για ημερήσια έκθεση ≥4 ωρών. Υπήρχε δοσοεξαρτώμενη σχέση έκθεσης και κινδύνου ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου¹⁰⁹.

Το οικιακό παθητικό κάπνισμα σε μη καπνιστές σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο οξείου εμφράγματος μυοκαρδίου και σχεδόν 14% των περιπτώσεων σε άνδρες και 18% των περιπτώσεων σε γυναίκες, σχετίζονταν με αυτό στη μελέτη του Ciruzzi και συνεργατών του από την Αργεντινή. Υπήρχε σημαντική αλληλεπίδραση παθητικού καπνίσματος και υπερχοληστερολαιμίας ($>240 \text{ mg/dl}$), υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη και οικογενειακού ιστορικού εμφράγματος¹¹⁰.

Ο κίνδυνος οξείου εμφράγματος μυοκαρδίου, ελαττώνεται δραστικά, άμεσα, μετά την εφαρμογή νομοθεσίας που αφορά την απαγόρευση καπνίσματος. Μελετήθηκαν αρκετοί τέτοιοι νόμοι, κυρίως σε Β. Αμερική και Ευρώπη, με μειώσεις που κυμαίνονται από 11% (Ιταλία και Ισλανδία) έως 40% (Montana, ΗΠΑ), σημαντικά υψηλότερα ποσοστά από τον αρχικά εκτιμόμενο αυξημένο σχετικό κίνδυνο σε παθητικούς καπνιστές. Ο Whincup και οι συνεργάτες του, ανέφεραν υψηλότερο κίνδυνο μείζονος στεφανιάιου επεισοδίου, σχετιζόμενου με τα επίπεδα κοτινίνης του ορού και μάλιστα ο κίνδυνος αυτός αυξάνονταν 15% το πρώτο έτος για να προσεγγίσει το 36% σε 3 χρόνια. Σε μελέτη από τη Νέα Υόρκη, ένας πολύ αυστηρός αντικαπνιστικός νόμος, δεν μετέβαλε τον κίνδυνο OEM άμεσα, αλλά τον ελάττωνε συνεχώς, σε συνάρτηση με το χρόνο ισχύος του, ευρήματα που συμφωνούν με εκείνα άλλων προηγούμενων μελετών¹¹¹. Σε μελέτη παθητικής έκθεσης σε κάπνισμα, που περιέλαβε υγιείς και εμφραγματίες μη καπνιστές, φάνηκε επιδείνωση της ενδοθηλιοανεξάρτητης αγγειοδιαστολής στην ομάδα των δεύτερων, που οφείλεται συνήθως σε αρτηριακές, τοιχωματικές μεταβολές, όπως και ελάττωση της μέσης ροοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής μετά από τη χορήγηση νιτρώδους υπογλυκασίως. Σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα, η παθητική έκθεση σε κάπνισμα θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σα μια δοκιμασία ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, με τη χοήστη υπεροχγραφίας της βραχιονίου αρτηρίας¹¹². Πάντως, ακόμα και αν το παθητικό κάπνισμα σχετίζεται με μικρή αύξηση του κινδύνου ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου, λόγω της υψηλής επίπτωσης του καπνίσματος, οι επιπτώσεις στη δημόσια υγεία παραμένουν ούτως ή άλλως σημαντικές¹¹³.

Καρδιακή αναδιαμόρφωση

Η περιβαλλοντική έκθεση σε καπνό τσιγάρου μπορεί να επηρεάσει την καρδιακή λειτουργία μέσω

καρδιακής αναδιαμόρφωσης. Πιθανοί μηχανισμοί αυτών των μεταβολών είναι η νευροχυμική ενεργοποίηση, η οξειδωτική καταπόνηση, η ενεργοποίηση της οδού των MAP κινασών, όπως και η αύξηση των επιπέδων νορεπινεφρίνης^{114,115}.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αρτηριακή, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που σχετίζεται με το παθητικό κάπνισμα, αποτελεί κυρίαρχο παθοφυσιολογικό γεγονός στις καρδιαγγειακές του επιδράσεις και είναι δυνητικά αναστρέψιμη σε νέους υγιείς ενήλικες, εκτιθέμενους για χρονικό διάστημα μιας ή περισσότερων ωρών ανά ημέρα για δύο ή περισσότερα χρόνια, χωρίς πάντως να προσεγγίζει τα επίπεδα της ομάδας ελέχου των μη εκτεθειμένων σε καπνό¹¹⁶.

Σε πειραματικά μοντέλα, η παθητική έκθεση περιγεννητικά οδηγεί σε μεταβολές του σχηματισμού αθηροσκληρωτικών βλαβών, της βλάβης μιτοχονδριακού DNA, της αντιοξειδωτικής δραστηριότητας και του οξειδωτικού φορτίου προς την κατεύθυνση της προαγωγής της καρδιαγγειακής νόσου στην ενήλικη ζωή¹¹⁷. Τα σημεία πρώτης αρτηριακής βλάβης μπορούν να είναι εμφανή από την παιδική ηλικία σε παθητική έκθεση, συνεπώς η πρόληψη αποκτά ιδιαίτερη βαρύτητα. Σε κλειστούς χώρους που φιλοξενούν παιδιά τα μέτρα απαγόρευσης του καπνίσματος πρέπει να είναι επιτακτικότερα¹¹⁸. Η εμπειρία από την κοινότητα της Helena, Montana των ΗΠΑ, έδειξε ότι η εξάμηνη εφαρμογή ενός αυστηρού αντικαπνιστικού νόμου, που στη συνέχεια καταγγέλθηκε και αναιρέθηκε, ήταν καταλυτική, με σημαντικές μειώσεις στα οξεία καρδιαγγειακά συμβάματα και στη θνητότητα από καρδιαγγειακή νόσο¹¹⁹.

Ως τον Ιούνιο του 2002, στις ΗΠΑ, 225 πόλεις είχαν τοπικούς αντικαπνιστικούς νόμους. Απ' αυτές οι 69 (30,7%) δεν επέτρεπαν το κάπνισμα σε εστιατόρια, 10 (4,4%) το περιόριζαν σε χώρους ενηλίκων, 64 (28,4%) το περιόριζαν σε κλειστούς, απομονωμένους, αεριζόμενους χώρους και 82 (36,4%) σε χώρους που δεν είναι περιορισμένοι με ξεχωριστό αερισμό. Από τις 174 πόλεις που το περιορίζαν σε ξεχωριστούς χώρους, 35 (20,1%) επέτρεπαν κατά περίπτωση διαφοροποιήσεις. Συνολικά, 60 πόλεις, που καλύπτουν το 17,7% του πληθυσμού απαγόρευαν εντελώς το κάπνισμα σε εστιατόρια, ώστε τελικά, 81,3% των ενηλίκων, 81,2% των παιδιών και 87,0% όσων εργάζονταν σε χώρους διασκέδασης, δεν πετύχαιναν προφύλαξη από παθητική έκθεση σε κάπνισμα¹²⁰. Η σχέση με-

ταξύ καπνίσματος σε δημόσιους χώρους και του κινδύνου νοσηλείας για οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, είναι σημαντική. Σε 11 αναφορές από 10 γεωγραφικά διαμερίσματα, όπου εφαρμόστηκαν περιοριστικά μέτρα για την έκθεση, φάνηκε συνολική μείωση 17%, με το μεγαλύτερο ποσοστό σε νέους και μη καπνιστές. Οι μειώσεις ήταν της τάξης του 26% για κάθε χρόνο παρατήρησης¹²¹.

Η εφαρμογή του αντικαπνιστικού νόμου από το Μάρτιο του 2004 στην Ιρλανδία, οδήγησε σε σημαντική ελάττωση του καπνίσματος στους χώρους εργασίας και πολύ περισσότερο σε εστιατόρια ή χώρους διασκέδασης, ενώ 83% των καπνιστών θεώρησε το μέτρο θετικό ή πολύ θετικό. Ποσοστό 45% των καπνιστών, θεώρησε ότι η νομοθεσία βοήθησε την προσπάθειά τους να διακόψουν το κάπνισμα, σχεδόν 80% ότι τους έδωσε μεγαλύτερες δυνατότητες διακοπής και τους βοήθησε σ' αυτήν την κατεύθυνση, ενώ στο 88% συνετέλεσε στο να διατροφήσουν τη διακοπή¹²². Στην Ταϊβάν, οργανώθηκε ένα εθελοντικό πρόγραμμα δημιουργίας ελεύθερων χώρων καπνίσματος, που οδήγησε σε ελάττωση της έκθεσης κατά 14%. Θετική γνώμη για το μέτρο είχε το 95% των πληθυσμού¹²³. Στην Ισπανία, τον Ιανουάριο του 2006 υπήρξε καθολική απαγόρευση του καπνίσματος σε χώρους εργασίας και περιορισμός σε κέντρα διασκέδασης, παρότι δεν υπήρξε αυστηρή απαγόρευση. Η έκθεση ελαττώθηκε από 49,5% το 2005 σε 37,9% το 2007 (22% ελάττωση). Η μεγαλύτερη ήταν σε χώρους εργασίας (από 25,8% σε 11%, ελάττωση 58,8%) και η μικρότερη στο σπίτι (από 29,5% σε 21,4%, μείωση 27%)¹²⁴.

Όλοι οι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου ή γνωστή στεφανιαία νόσο πρέπει να αποφεύγουν χώρους που επιτρέπουν παθητική έκθεση σε κάπνισμα και το οικογενειακό τους περιβάλλον να αποφεύγει οικιακό κάπνισμα. Η US Surgeon General και US Community Preventive Service Task Force συνιστούν πολιτικές διακοπής καπνίσματος ανάλογες της Helena. Πολιτικές στις ΗΠΑ οδήγησαν σε μείωση των τιμών κοτινής σε μη καπνιστές από το 1991-4 έως το 1999-2000, ελαττώνοντας τις τιμές κατά 58% σε παιδιά, 55% σε εφήβους και 75% σε ενήλικες¹²⁵. Από την άλλη, οι καπνοβιομηχανίες, με το φόβο της απώλειας κέρδους, δημιουργούν δίκτυα επιστημόνων που προσπαθούν να δειξουν ότι οι κίνδυνοι από το παθητικό κάπνισμα είναι ήσσονος σημασίας, ειδικά σε ότι αφορά τη σχέση του με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και συνεπώς οι πολιτικές απαγόρευσης σε χώρους εργασίας ή σε δη-

μόσιους χώρους δε θα είχαν την καίρια σημασία που τους δίδεται. Έτσι, δημιουργήθηκε το «Latin Project» στη Λατινική Αμερική¹²⁶, ενώ επιχειρείται μια ευρεία, επιτυχημένη πολιτική Γερμανικών καπνοβιομηχανών για την πρόληψη εφαρμογής αντικαπνιστικών νόμων¹²⁷, μια στρατηγική δημιουργίας της «επιστήμης προς ενοικίαση», ικανής να επηρεάζει την κοινή γνώμη για τις επιδράσεις του παθητικού καπνίσματος¹²⁸.

ABSTRACT

Bountouris G, Ilonidis G. Cardiovascular effects of passive smoking. Hell Iatr 2010, 76: 85-101.

Numerous epidemiological findings, indicate, that even passive exposure to cigarette smoke, may exert detrimental effects on vascular homeostasis. A significant number on non-smokers (up to 85% in some European countries) are passively exposed to tobacco smoke, at home or at work, and the cardiovascular effects of, even brief (minutes to hours) exposure, are often nearly as large (averaging 80% to 90%) as chronic active smoking, although the dose of smoke delivered to passive smokers is approximately 100 times smaller than that, delivered to an active smoker. Current evidence has indicated that, exposure to passive smoking, can lead to a similar increase in the risk of coronary heart disease, to a percentage of 70-80%, nearly as much as light smoking. In conclusion, passive smoking represents a significant public health concern, being capable of precipitating acute manifestations of cardiovascular disease (atherothrombosis) as also having a negative impact on the outcome of patients who suffer acute coronary syndromes. The impact of passive smoking on the cardiovascular system was already recognized 20 years ago and has been implicated in excess cardiovascular mortality. Even though many progresses have been made in understanding the mechanisms underlying the high disease burden associated to cigarette smoke, the exact components and the mechanisms by means of which it exerts its effects, remain to be completely clarified as yet. Recent experimental data provide a deeper insight into the pathophysiological mechanisms linking passive smoking to cardiovascular disease (CVD). The mechanisms by which, passive smoking may lead to cardiovascular events, include platelet activation, endothelial dysfunction, progression of the inflammatory process, increased oxidative stress, arterial stiffness, insulin resistance and infarct size, decreased energy metabolism, impaired

autonomic function, lipoprotein modication, altered levels of cytokines and acute phase proteins etc. Acting alone or in synergy, the above mentioned effects suggest a causal relationship between exposure to passive smoking and the development of CVD. Whereas the dose-response relationship between second-hand smoke exposure and respiratory diseases is likely to be linear, a non-linear dose-response curve has been observed with respect to acute cardiovascular events. This explains the disproportionately high risk of myocardial infarction among passive smokers as compared to unexposed individuals. Smoking bans in public places and workplaces –through the prevention of exposure to passive smoking— are significantly associated with a reduction in acute myocardial infarction (AMI) incidence, particularly if enforced over several years.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998, 97: 1837-47.
2. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. American Heart Association. *Circulation* 1998, 97: 1876-87.
3. Raupach T, Schafer K, Konstantinides S, Andreas S. Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. *Eur Heart J* 2005, 27: 386-92.
4. Smith CJ, Fischer TH. Particulate and vapor phase constituents of cigarette mainstream smoke and risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2001, 158: 257-67.
5. Smith CJ, Fischer T, Sears SB. Environmental Tobacco Smoke, Cardiovascular Disease, and the Nonlinear Dose-Response Hypothesis. *Toxicol Sci* 2000, 54: 462-72.
6. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997, 315: 973-80.
7. Whincup PH, Gilg JA, Emberson JR, Jarvis MJ, Feyerabend C, Bryant A, et al. Passive smoking and risk of coronary heart disease and stroke: prospective study with cotinine measurement. *BMJ* 2004, 329: 200-5.
8. Benowitz NL. Cotinine as a biomarker of environmental tobacco smoke exposure. *Epidemiol Rev* 1996, 18: 188-204.
9. Hall JC, Bernert JT, Hall DB, St Helen G, Kudon LH, Naeher LP. Assessment of exposure to secondhand smoke at outdoor bars and family restaurants in Athens, Georgia, using salivary cotinine. *J Occup Environ Hyg* 2009, 6: 698-704.
10. Smith CJ, Ogden MW. Tobacco smoke and atherosclerosis progression. *JAMA* 1998, 280: 32-3.
11. Fichtenberg CM, Glantz SA. Association of the California Tobacco Control Program with declines in cigarette consumption and mortality from heart disease. *N Engl J Med* 2000, 343: 1772-7.
12. Mulcahy M, Evans D, Hammond S, Repace J, Byrne M. Secondhandsmoke exposure and risk following the Irish smoking ban: an assessment of salivary cotinine concentrations in hotel workers and air nicotine levels in bars. *Tob Control* 2005, 14: 384-8.
13. Sargent RP, Shepard RM, Glantz SA. Reduced incidence of admissions for myocardial infarction associated with public smoking ban: before and after study. *BMJ* 2004, 328: 977-80.
14. Roehr B. Bans on public smoking reduce deaths among people exposed to secondhand smoke, study shows. *BMJ* 2009, 339: 4290.
15. Burghuber OC, Punzengruber C, Sinzinger H, Haber P, Silberbauer K. Platelet sensitivity to prostacyclin in smokers and non-smokers. *Chest* 1986, 90: 34-8.
16. Rubenstein D, Jesty J, Bluestein D. Differences between mainstream and sidestream cigarette smoke extracts and nicotine in the activation of platelets under static and flow conditions. *Circulation* 2004, 109: 78-83.
17. Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke. Nearly as large as smoking. *Circulation* 2005, 111: 2684-98.
18. Iso H, Shimamoto T, Sato S, Koike K, Iida M, Komachi Y. Passive smoking and plasma fibrinogen concentrations. *Am J Epidemiol* 1996, 144: 1151-4.
19. Jefferis BJ, Lowe GDO, Welsh P, et al. Secondhand smoke (SHS) exposure is associated with circulating markers of inflammation and endothelial function in adult men and women. *Atherosclerosis* 2009.
20. Venn A, Britton J. Exposure to secondhand smoke and biomarkers of cardiovascular disease risk in never-smoking adults. *Circulation* 2007, 115: 990-5.
21. Schmid P, Karanikas G, Kritz H, et al. Passive smoking and platelet thromboxane. *Thromb Res* 1996, 81: 451-60.
22. Otsuka R, Watanabe H, Hirata K, et al. Acute effects of passive smoking on the coronary circulation in healthy young adults. *JAMA* 2001, 286: 436-41.
23. Zhu BQ, Parmley WW. Hemodynamic and vascular effects of active and passive smoking. *Am Heart J* 1995, 130: 1270-5.
24. Hutchison SJ, Sudhir K, Chou TM, et al. Testosterone worsens endothelial dysfunction associated with hypercholesterolemia and environmental tobacco smoke exposure in male rabbit aorta. *J Am Coll Cardiol* 1997, 29: 800-7.
25. Hutchison SJ, Glantz SA, Zhu BQ, et al. In-utero and neonatal exposure to secondhand smoke causes vascular dysfunction in newborn rats. *J Am Coll Cardiol* 1998, 32: 1463-7.
26. Hutchison SJ, Sudhir K, Sievers RE, et al. Effects of L-arginine on atherogenesis and endothelial dysfunction due to secondhand smoke. *Hypertension* 1999, 34: 44-50.
27. Hutchison SJ, Sievers RE, Zhu BQ, et al. Secondhand tobacco smoke impairs rabbit pulmonary artery endothe-

- lium-dependent relaxation. *Chest* 2001, 120: 2004-12.
28. *Jaimes EA, DeMaster EG, Tian RX, Raji L.* Stable compounds of cigarette smoke induce endothelial superoxide anion production via NADPH oxidase activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004, 24: 1031-6.
 29. *Wells AJ.* Passive smoking as a cause of heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1994, 24: 546-54.
 30. *Lee TY, Gotlieb AI.* Microfilaments and microtubules maintain endothelial integrity. *Microsc Res Tech* 2003, 60: 115-27.
 31. *Mahmud A, Feely J.* Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension* 2003, 41: 183-7.
 32. *Mahmud A, Feely J.* Effects of passive smoking on blood pressure and aortic pressure waveform in healthy young adults: influence of gender. *Br J Clin Pharmacol* 2004, 57: 37-43.
 33. *Stefanadis C, Tsiamis E, Vlachopoulos C, et al.* Unfavorable effect of smoking on the elastic properties of the human aorta. *Circulation* 1997, 95: 31-8.
 34. *Stefanadis C, Vlachopoulos C, Tsiamis E, et al.* Unfavorable effects of passive smoking on aortic function in men. *Ann Intern Med* 1998, 128: 426-34.
 35. *Mack WJ, Islam T, Lee Z, Selzer RH, Hodis HN.* Environmental tobacco smoke and carotid arterial stiffness. *Prev Med* 2003, 37: 148-54.
 36. *Yuan H, Wong LS, Bhattacharya M, et al.* The effects of second-hand smoke on biological processes important in atherogenesis. *BMC Cardiovasc Disord* 2007, 7: 1.
 37. *Moffatt RJ, Stamford BA, Biggerstaff KD.* Influence of worksite environmental tobacco smoke on serum lipoprotein profiles of female nonsmokers. *Metabolism* 1995, 44: 1536-9.
 38. *Moffatt RJ, Chelland SA, Pecott DL, Stamford BA.* Acute exposure to environmental tobacco smoke reduces HDL-C and HDL2-C. *Prev Med* 2004, 38: 637-41.
 39. *Neufeld EJ, Mietus-Snyder M, Beiser AS, Baker AL, Newburger JW.* Passive cigarette smoking and reduced HDL cholesterol levels in children with high-risk lipid profiles. *Circulation* 1997, 96: 1403-7.
 40. *Moskowitz WB, Schwartz PF, Schieken RM.* Childhood passive smoking, race, and coronary artery disease risk: the MCV Twin Study, Medical College of Virginia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999, 153: 446-53.
 41. *Shima M, Adachi M.* Effects of environmental tobacco smoke on serum levels of acute phase proteins in schoolchildren. *Prev Med* 1996, 25: 617-24.
 42. *Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysanthou C, et al.* Effect of exposure to secondhand smoke on markers of inflammation: the ATTICA study. *Am J Med* 2004, 116: 145-50.
 43. *Zhang J, Jiang S, Watson RR.* Antioxidant supplementation prevents oxidation and inflammatory responses induced by sidestream cigarette smoke in old mice. *Environ Health Perspect* 2001, 109: 1007-9.
 44. *Kiechl S, Werner P, Egger G, et al.* Active and passive smoking, chronic infections, and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Stroke* 2002, 33: 2170-6.
 45. *Zhang J, En-Jie Du E, Watson RR.* Side-stream cigarette smoke accentuates immunomodulation during murine AIDS. *Int Immunopharmacol* 2002, 2: 759-66.
 46. *Anazawa T, Dimayuga PC, Li H, et al.* Effect of exposure to cigarette smoke on carotid artery intimal thickening. The role of inducible NO synthase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004, 24: 1652-8.
 47. *Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P.* Cigarette smoking and progression of atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA* 1998, 279: 119-124.
 48. *Carty CS, Huribal M, Marsan BU, Ricotta JJ, Dryjski M.* Nicotine and its metabolite cotinine are mitogenic for human vascular smooth muscle cells. *J Vasc Surg* 1997, 25: 682-8.
 49. *He Y, Lam T, Li LS, et al.* The number of stenotic coronary arteries is associated with the amount of passive smoking exposure. *Atherosclerosis* 1996, 127: 229-38.
 50. *Roberts KA, Rezai AA, Pinkerton KE, Rutledge JC.* Effect of environmental tobacco smoke on LDL accumulation in the artery wall. *Circulation* 1996, 94: 2248-53.
 51. *Valkonen M, Kuusi T.* Passive smoking induces atherogenic changes in low-density lipoprotein. *Circulation* 1998, 97: 2012-6.
 52. *Carty CS, Soloway PD, Kayastha S, et al.* Nicotine and cotinine stimulate secretion of basic fibroblast growth factor and affect expression of matrix metalloproteinases in cultured human smooth muscle cells. *J Vasc Surg* 1996, 24: 927-34.
 53. *Zhu BQ, Sun YP, Sievers RE, Glantz SA, Parmley WW, Wolfe CL.* Exposure to environmental tobacco smoke increases myocardial infarct size in rats. *Circulation* 1994, 89: 1282-90.
 54. *Torok J, Gvozdjakova A, Kucharska J, et al.* Passive smoking impairs endothelium-dependent relaxation of isolated rabbit arteries. *Physiol Res* 2000, 49: 135-41.
 55. *Pell JP, Haw S, Cobbe S, et al.* Secondhand smoke exposure and survival following acute coronary syndrome: prospective cohort study of 1261 consecutive admissions among never-smokers. *Heart* 2009, 95: 1415-8.
 56. Task Force of the European Society of Cardiology and the North America Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996, 93: 1043-65.
 57. *Pope CA 3rd, Eatough DJ, Gold DR, et al.* Acute exposure to environmental tobacco smoke and heart rate variability. *Environ Health Perspect* 2001, 109: 711-6.
 58. *Chen CY, Chow D, Chiamvimonvat N, et al.* Short-term secondhand smoke exposure decreases heart rate variability and increases arrhythmia susceptibility in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008, 295: 632-9.
 59. *Valko M, Liebfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J.* Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *J Intern Biochem Cell Biol* 2007, 39: 44-84.
 60. *Zalba G, Beaumont FJ, San José G, et al.* Vascular NA-

- DH/NADPH oxidase is involved in enhanced superoxide production in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2000, 35: 1055-61.
61. Tribble DL, Giuliano LJ, Fortmann SP. Reduced plasma ascorbic acid concentrations in nonsmokers regularly exposed to environmental tobacco smoke. *Am J Clin Nutr* 1993, 58: 886-90.
 62. Low B, Liang M, Fu J. p38 mitogen-activated protein kinase mediates sidestream cigarette smoke-induced endothelial permeability. *J Pharmacol Sci* 2007, 104: 225-31.
 63. Dietrich M, Block G, Norkus EP, et al. Smoking and exposure to environmental tobacco smoke decrease some plasma antioxidants and increase γ -tocopherol in vivo after adjustment for dietary antioxidant intakes. *Am J Clin Nutr* 2003, 77: 160-6.
 64. Farchi S, Forastiere F, Pistelli R, et al. Exposure to environmental tobacco smoke is associated with lower plasma beta-carotene levels among nonsmoking women married to a smoker. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, 10: 907-9.
 65. Mannino DM, Mulinare J, Ford ES, Schwartz J. Tobacco smoke exposure and decreased serum and red blood cell folate levels: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Nicotine Tob Res* 2003, 5: 357-62.
 66. Jendryczko A, Szpyrka G, Gruszczynski J, Kozowicz M. Cigarette smoke exposure of school children: effect of passive smoking and vitamin E supplementation on blood antioxidant status. *Neoplasma* 1993, 40: 199-203.
 67. Dietrich M, Block G, Benowitz NL, et al. Vitamin C supplementation decreases oxidative stress biomarker f2-isoprostanes in plasma of nonsmokers exposed to environmental tobacco smoke. *Nutr Cancer* 2003, 45: 176-84.
 68. Howard DJ, Ota RB, Briggs LA, Hampton M, Pritsos CA. Oxidative stress induced by environmental tobacco smoke in the workplace is mitigated by antioxidant supplementation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998, 7: 981-8.
 69. Knight-Lozano CA, Young CG, Burrow DL, et al. Cigarette smoke exposure and hypercholesterolemia increase mitochondrial damage in cardiovascular tissues. *Circulation* 2002, 105: 849-54.
 70. Ducimentiere P, Eschwege E, Papoz L, Richard JL, Claude JR, Rosselin G. Relationship of plasma insulin level to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease. *Diabetologia* 1980, 19: 205-10.
 71. Fontbonne A, Charles MA, Thibault N, et al. Hyperinsulinemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15-year follow-up. *Diabetologia* 1991, 34: 356-61.
 72. Després JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996, 334: 952-7.
 73. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 713-8.
 74. Reaven G, Abbas F, McLaughlin T. Obesity, insulin resistance and cardiovascular disease. *Recent Prog Horm Res* 2004, 59: 207-23.
 75. Hansson GK. Cell-mediated immunity in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1997, 8: 301-11.
 76. Yuan H, Wong LS, Bhattacharya M, et al. The effects of second-hand smoke on biological processes important in atherogenesis. *BMC Cardiovasc Disord* 2007, 7: 1.
 77. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999, 100: 2473-6.
 78. Heiss C, Amabile N, Lee AC, et al. Brief secondhand smoke exposure depresses endothelial progenitor cells activity and endothelial function. *Am Coll Cardiol* 2008, 51: 1760-71.
 79. Edirisinghe I, Yang SR, Yao H, et al. VEGFR-2 inhibition augments cigarette smoke-induced oxidative stress and inflammatory responses leading to endothelial dysfunction. *The FASEB J* 2008, 22: 2297-310.
 80. Penn A, Chen LC, Snyder CA. Inhalation of steady-state sidestream smoke from one cigarette promotes arteriosclerotic plaque development. *Circulation* 1994, 90, 1363-7.
 81. Penn A, Snyder CA. Inhalation of sidestream cigarette smoke accelerates development of arteriosclerotic plaques. *Circulation* 1993, 88: 1820-5.
 82. Nagel G, Arnold FJ, Wilhelm M, Link B, Zoellner I, Koenig W. Environmental tobacco smoke and cardiometabolic risk in young children: results from a survey in south-west Germany. *Eur Heart J* 2009, 30: 1885-93.
 83. Woo K, Chook P, Leong HC, Huang XS, Celermajer DS. The impact of heavy passive smoking on arterial endothelial function in modernized Chinese. *J Am Coll Cardiol* 2000, 36: 1228-32.
 84. Zou N, Hong J, Dai QY. Passive cigarette smoking induces inflammatory injury in human arterial walls. *Chin Med J* 2009, 122: 444-8.
 85. Argacha JF, Adamopoulos D, Gujic M, et al. Acute effects of passive smoking on peripheral vascular function. *Hypertension* 2008, 51: 1506-11.
 86. Otsuka R, Watanabe H, Hirata MK, et al. Acute effects of passive smoking on the coronary circulation in healthy young adults. *JAMA* 2001, 286: 436-41.
 87. Cakir Y, Yang Z, Knight CA, et al. Effect of alcohol and tobacco smoke on mtDNA damage and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 2007, 43: 1279-88.
 88. Vozoris N, Lougheed MD. Second-hand smoke exposure in Canada: Prevalence, risk factors, and association with respiratory and cardiovascular diseases. *Can Respir J* 2008, 15(5): 263-9.
 89. Taylor AE, Johnson CE, Kazemi H. Environmental tobacco smoke and cardiovascular disease: a position paper from the Council on Cardiopulmonary and Critical Care, American Heart Association. *Circulation* 1992, 86: 699-702.
 90. Iribarren C, Friedman GD, Klatsky AL, Eisner MD. Exposure to environmental tobacco smoke: association with personal characteristics and self reported health

- conditions. *J Epidemiol Commun Health* 2001, 55: 721-8.
91. *Dybing E, Sanner T.* Passive smoking and risk of heart disease. *Nor J Epidemiol* 1995, 5: 135-40.
 92. *Barnoya J, Glantz SA.* Cardiovascular effects of second-hand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation* 2005, 111: 2684-98.
 93. *Heidrich J, Wellmann J, Heuschmann PU, Kraywinkel K, Keil U.* Mortality and morbidity from coronary heart disease attributable to passive smoking. *Eur Heart J* 2007, 28: 2498-502.
 94. *Stranges S, Bonner MR, Fucci F, et al.* Lifetime cumulative exposure to secondhand smoke and risk of myocardial infarction in never smokers. Results from the western New York Health Study, 1995-2001. *Arch Intern Med* 2006, 166: 1961-7.
 95. *Chen CY, Chiamvimonvat N, Glatter KA, et al.* Short-term secondhand smoke exposure decreases heart rate variability and increases arrhythmia susceptibility in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008, 295: 632-9.
 96. *Mahmud A, Feely J.* Effects of passive smoking on blood pressure and aortic pressure waveform in healthy young adults - influence of gender. *Br J Clin Pharmacol* 2004, 57: 37-43.
 97. *Stefanadis C, Vlachopoulos C, Tsiamis E, Diamantopoulos L, Toutouzas K, Giatrakos N.* Unfavourable effects of passive smoking on aortic function in men. *Ann Intern Med* 1998, 128: 426-34.
 98. *Pijanowska M, Zajaczkowska M.* Passive smoking and patterns of 24-hour ambulatory blood pressure in healthy children. *Pol Merkur Lekarski* 2004, 16: 320-2.
 99. *Makris TK, Thomopoulos C, Papadopoulos DP, et al.* Association of passive smoking with masked hypertension in clinically normotensive nonsmokers. *Am J Hypertens* 2009 , 22: 853-9.
 100. *García-Núñez C, Sáez J, García-Núñez JM, Grau J, et al.* Passive smoking as a cerebrovascular risk factor. *J. Rev Neurol* 2007 30, 45: 577-81.
 101. *Iribarren C, Darbinian J, Klatsky AL, Klatsky AL, Friedman GD.* Cohort study of exposure to environmental tobacco smoke and risk of first ischemic stroke and transient ischemic attack. *Neuroepidemiology* 2004, 23: 38-44.
 102. *Barnes DE, Haight TJ, Mehta KM, et al.* Secondhand smoke, vascular disease, and dementia incidence: findings from the cardiovascular health cognition study. *Am J Epidemiol* 2010, 171: 292-302.
 103. *Taylor AE, Johnson DC, Kazemi H.* Environmental tobacco smoke and cardiovascular disease: a position paper from the Council on Cardiopulmonary and Critical Care, American Heart Association. *Circulation* 1992 86: 1-4.
 104. *Steenland K, Thun M, Lally C, Heath C.* Environmental Tobacco Smoke and Coronary Heart Disease in the American Cancer Society CPS-II Cohort. *Circulation* 1996, 94: 622-8.
 105. *Mc Elduff P, Dobson AJ, Jackson R, et al.* Coronary events and exposure to environmental tobacco smoke: a case-control study from Australia and New Zealand. *Tob Control* 1998, 7: 41-6.
 106. *Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, et al.* CARDIO2000 case-control study. Association between exposure to environmental tobacco smoke and the development of acute coronary syndromes: the CARDIO 2000 case-control study. *Tob Control* 2002, 11: 220-5.
 107. *Clark JD, Wilkinson JD, LeBlanc WG, et al.* Inflammatory markers and secondhand tobacco smoke exposure among U.S. workers. *Am J Ind Med* 2008, 51: 626-32.
 108. *Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, et al.* A Prospective Study of Passive Smoking and Coronary Heart Disease. *Circulation*. 1997, 95: 2374-9.
 109. *Ding D, Wing-Hong Fung J, Zhang Q, Wai-Kwok Yip G, Chan C-K, Yu C-M.* Effect of household passive smoking exposure on the risk of ischaemic heart disease in never-smoke female patients in Hong Kong. *Tob Control* 2009, 18: 354-7.
 110. *Ciruzzi M, Prampano P, Esteban O, et al.* Case-control study of passive smoking at home and risk of acute myocardial infarction. Argentine FRICAS Investigators. *Factores de Riesgo Coronario en America del Sur J Am Coll Cardiol* 1998, 31: 797-803.
 111. *Lightwood JM, Glantz SA.* Declines in acute myocardial infarction after smoke-free laws and individual risk attributable to secondhand smoke. *Circulation* 2009, 120: 1373-9.
 112. *Leone A, Balbarini A.* Exposure to passive smoking: a test to predict endothelial dysfunction and atherosclerotic lesions. *Angiology* 2008, 59: 220-3.
 113. *Passive Smoking and the Risk of Coronary Heart Disease - A Meta-Analysis of Epidemiologic Studies.* *N Engl J Med*
 114. *Minicucci MF, Azevedo PS, Paiva SA, Zornoff LA.* Cardiovascular remodeling induced by passive smoking. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2009, 8(5): 334-9.
 115. *Gu L, Pandey V, Geenen DL, Chowdhury SA, Piano MR.* Cigarette smoke-induced left ventricular remodelling is associated with activation of mitogen-activated protein kinases. *Eur J Heart Fail* 2008, 10: 1057-64.
 116. *Raitakari OT, Adams MR, Mc Credie RJ, Griffiths KA, Celermajer DS.* Arterial endothelial dysfunction related to pPassive smoking is potentially reversible in healthy young adults. *Ann Intern Med* 1999, 130: 578-81.
 117. *Yang Z, Knight CA, Mamerow MM, et al.* Prenatal environmental tobacco smoke exposure promotes adult atherosclerosis and mitochondrial damage in apolipoprotein E-/- mice fed a chow Diet. *Circulation* 2004, 110: 3715-20.
 118. *Celermajer DS.* Protecting children from passive smoking. *Circulation* 2007, 115: 3143-4.
 119. *Sargent RP, Shepard RM, Glantz SA.* Reduced incidence of admissions for myocardial infarction associated with public smoking ban: before and after study. *BMJ* 2004, 328: 977-80.
 120. *Skeer M, Siegel M.* The descriptive epidemiology of local restaurant smoking regulations in Massachusetts: an analysis of the protection of restaurant customers and workers. *Tob Control* 2003, 12: 221-6.

121. Meyers DG, Neuberger JS, He J. Cardiovascular effect of bans on smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009, 54: 1249-55.
122. Fong GT, Hyland A, Borland R, et al. Reductions in tobacco smoke pollution and increases in support for smoke-free public places following the implementation of comprehensive smoke-free workplace legislation in the Republic of Ireland: findings from the ITC Ireland/UK Survey. *Tob Control* 2006, 15: 51-8.
123. Yi-Hua C, Ching-Ying Y, Ruey-Yu C, et al. Moving toward people's needs for smoke-free restaurants: Before and after a National Promotion Program in Taiwan, 2003-2005. *Nicot Tob Res* 2009 11: 503-13.
124. Jiménez-Ruiz CA, Miranda JA, Hurt RD, Pinedo AR, Reina SS, Valero FC. Study of the impact of laws regulating tobacco consumption on the prevalence of passive smoking in Spain. *Eur J Public Health* 2008, 18: 622-5.
125. Pechacek TF, Babb S. Commentary: How acute and reversible are the cardiovascular risks of secondhand smoke? *BMJ* 2004, 328: 980-3.
126. Barnoya J, Gantz S. Tobacco industry success in preventing regulation of secondhand smoke in Latin America: the "Latin Project". *Tob Control* 2002, 11: 305-14.
127. Bornhäuser A, McCarthy J, Glantz SA. German tobacco industry's successful efforts to maintain scientific and political respectability to prevent regulation of secondhand smoke. *Tob Control* 2006, 15: e1.
128. Muggli ME, Hurt RD, Blanke DD. Science for hire: a tobacco industry strategy to influence public opinion on secondhand smoke. *Nicotine Tob Res* 2003, 5: 303-14.

Αλληλογραφία:

Γ. Μπουντούρης
Θεοφράστου Σακελλαρίδη 21
542 48 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

G. Bountouris
Theofrastou Sakellaridi 21
542 48 Thessaloniki
Greece

Τα Rapid tests στην εντόπιση περιπτώσεων γρίπης από το πανδημικό στέλεχος A(H1N1) 2009

Γ. Γκιούλα, Α. Δάιου, Ν. Κάππος, Π. Καψάλης, Χ. Κοτανίδης
Δ. Νασιούδης, Α. Φουνταρλής, Μ. Εξηντάρη, Ν. Μαλισιόβας

Α' και Β' Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Στην παρούσα εργασία ελέγχθηκαν η ευαισθησία και η ειδικότητα τριών από τα κυκλοφορούντα εμπορικά kit με την ονομασία Rapid test στην εντόπιση των περιπτώσεων γρίπης από το πανδημικό στέλεχος A(H1N1) 2009, σε σύγκριση με την μέθοδο αναφοράς, που είναι η Real-time RT-PCR με πρωτόκολλο του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, σύμφωνα με τις οδηγίες του ΠΟΥ. Εξετάστηκαν με Real-time RT-PCR και Rapid tests τριών διαφορετικών εταιρειών, 100 ρινοφαρυγγικά επιχρίσματα ή/και εκπλύματα ασθενών με γριπώδη συνδρομή από τη Β. Ελλάδα. Ανιχνεύθηκαν με Real-time RT-PCR 70 ιοί γρίπης του πανδημικού στέλεχους A(H1N1) 2009 (70%), ενώ 3 (4,28%) με το Rapid test της εταιρείας No1, 5 (7,14%) με της εταιρείας No2, και 8 (11,42%,) με αυτό της εταιρείας No3. Η διαφορά στην εντόπιση περιστατικών γρίπης μεταξύ των δύο δοκιμα-

σιών είναι στατιστικά λίαν σημαντική ($p=0,000$). Συγκεκριμένα, η ευαισθησία των Rapid tests καθώς και η ειδικότητά τους, αλλά και η θετική προγνωστική αξία PPO είχε ως εξής: Rapid tests No1 (ευαισθησία 4%, ειδικότητα 100% και PPO=0,5). Rapid tests No2 (ευαισθησία 6,7%, ειδικότητα 100% και PPO=0,5). Rapid tests No3 (ευαισθησία 10,2%, ειδικότητα 100% και PPO=0,5). Με μέθοδο αναφοράς για την ανίχνευση του πανδημικού στέλεχους ιού γρίπης A(H1N1) 2009 την Real-time RT-PCR, σύμφωνα με τις οδηγίες του ΠΟΥ, τα Rapid tests ανίχνευσαν ένα πολύ χαμηλό ποσοστό των περιπτώσεων γρίπης. Τα χαμηλά ποσοστά ευαισθησίας που ανευρέθησαν, ποσοστά που συμφωνούν με τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα, αποτελούν σημαντικό φραγμό στην ευρεία χρήση τους.

Ελλην Ιατρ 2010, 76: 102 - 106.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τον Απρίλιο του 2009, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) ανακοίνωσε την απομόνωση ενός νέου ιού Γρίπης, υποτύπου A(H1N1), από έναν ασθενή στο Μεξικό. Η επιβεβαιωμένη μετάδοσή του από άνθρωπο σε άνθρωπο σε διαφορετικές χώρες και σε παραπάνω από μία ήπειρο¹ οδήγησε τον ΠΟΥ στην διακήρυξη πανδημίας σύμφωνα με δήλωση στον Τύπο της Γεν. Διευθύντριας του ΠΟΥ, Dr Margaret Chan, την 11η Ιουνίου 2009.

Η ραγδαία εξάπλωσή της απαιτούσε ταχύτατη εργαστηριακή διάγνωση με ασφαλή αποτελέσματα.

Από τον Απρίλιο του 2009 έως το Φεβρουάριο

του 2010, το Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Γρίπης Β. Ελλάδος, το οποίο εδρεύει στο Β' Εργαστήριο Μικροβιολογίας της Ιατρικής Σχολής του ΑΠΘ, δέχθηκε 4391 δείγματα ύποπτα για πανδημική γρίπη, εκ των οποίων τα 1674 (37,5%) ήταν θετικά².

Η μέθοδος αναφοράς στη διάγνωση της πανδημικής γρίπης A(H1N1) 2009 είναι η Real-time RT-PCR, σύμφωνα με το πρωτόκολλο του ΠΟΥ³.

Παράλληλα, ανοσοχρωματογραφικές μέθοδοι με την επωνυμία Rapid test, κυκλοφόρησαν από διάφορες κατασκευάστριες εταιρείες, με στόχο τον ταχύ πληθυσμιακό έλεγχο (screening) κυριώς από τους κλινικούς γιατρούς και πολλές φορές πα-

ορά την κλίνη του ασθενούς (screening) αλλά και από εργαστήρια βιοπαθολογίας, τόσο δημόσια όσο και ιδιωτικά.

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι ο έλεγχος της ευαισθησίας και της ειδικότητας τριών από τα κυκλοφορούντα εμπορικά kits με την ονομασία Rapid tests στην εντόπιση περιστατικών γρίπης από το πανδημικό στέλεχος A(H1N1) 2009, σε σύγκριση με τη μέθοδο αναφοράς, που είναι όπως προαναφέραμε η Real-time RT-PCR. Στόχος ο έλεγχος της χρησιμότητας των Rapid tests στην καθημερινή πρακτική κατά τη διάρκεια της πανδημίας έξαρσης της νόσου.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Εξετάστηκαν φινοφαρμαγγικά επιχρύσιμα ή/και εκπλύματα ασθενών με γριπώδη συνδρομή, ύποπτων για λοιμωξην από τον ίο της πανδημικής γρίπης A (H1N1) 2009, που προστίθηκαν στα εξωτερικά ιατρεία νοσοκομείων της Β. Ελλάδας, καθώς και σε ιατρεία του IKA και των Κέντρων Υγείας του δικτύου Sentinel του ΚΕΕΛΠΝΟ στη Β. Ελλάδα. Τα δείγματα ελέγχθηκαν με μοριακές τεχνικές για τον πανδημικό ίο A(H1N1) και για τη συγκεκριμένη μελέτη από αυτά επιλέχθηκαν τυχαία 70 ανήκοντα σε ασθενείς με εργαστηριακά επιβεβαιωμένη πανδημική γρίπη καθώς και 30 που ανήκαν σε ασθενείς αρνητικούς για λοιμωξην από τον ως άνω ίο.

Όλα τα δείγματα συνοδεύονταν από ένα συμπληρωμένο ερωτηματολόγιο με στοιχεία που αφορούσαν την ηλικία, το φύλο, το τόπο κατοικίας, την κλινική εικόνα του ασθενούς, το ιστορικό εμβολιασμού του και την λίγη αντικατίσταση αγωγής, καθώς και την ημερομηνία έναρξης της νόσου και συλλογής του δείγματος.

Οι μέθοδοι που εφαρμόστηκαν ήταν α) μοριακές τεχνικές, συγκεκριμένα η Real-Time RT-PCR ως μέθοδος αναφοράς και β) μέθοδοι ανοσοχωματογραφίας (Rapid test) τριών διαφορετικών κατασκευαστριών εταιρειών, που κυκλοφορούν στην Ελλάδα.

Αρχικά, για την εκχύλιση του RNA του ιού της πανδημίας.

Πίνακας 1. Δείγματα θετικά ταυτόχρονα με RT-PCR και ένα τουλάχιστον από τα Rapid test που ελέγχθηκαν

Δείγματα θετικά με RT-PCR	Rapid test No1	Rapid test No2	Rapid test No3
Δείγμα 1			+
Δείγμα 2			+
Δείγμα 3		+	+
Δείγμα 4	+	+	+
Δείγμα 5		+	
Δείγμα 6		+	
Δείγμα 7		+	
Δείγμα 8	+		+
Δείγμα 9			+
Δείγμα 10	+		+
Δείγμα 11			+
Σύνολο	3	5	8

μικής γρίπης A(H1N1) 2009 από τα κλινικά δείγματα χρησιμοποιήθηκε το “Viral RNA mini kit” (Qiagen, Hilden, Germany) σύμφωνα με τις οδηγίες της κατασκευαστριας εταιρείας. Η Real-Time RT-PCR (ABI 7500 platform) που ακολούθησε πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το πρωτόκολλο του CDC³. Κάθε δείγμα RNA ελέγχεται για 4 διαφορετικά γονίδια του ιού, τα οποία είναι: της μητρικής πρωτεΐνης του ιού για την ανίχνευση των ιών γρίπης τύπου A, της νουκλεοπρωτεΐνης του για την ανίχνευση των ιών του πανδημικού στέλεχους γρίπης τύπου A, της αμιοσυγκολλητίνης του ιού για την υποτυποποίησή του σε A(H1) και τέλος της β-σφαιρίνης για τον έλεγχο της διαδικασίας της εκχύλισης του RNA του ιού.

Τα rapid test τα οποία χρησιμοποιήθηκαν περιείχαν πέραν των άλλων και αντιγόνα του πανδημικού στέλεχους του ιού της Γρίπης A (H1N1) 2009, δηλ. του A/California/7/2009 (H1N1)v.

Η εξέταση των δειγμάτων ήταν άμεση, εντός 24-48 ωρών μετά την παραλαβή των δειγμάτων από το εργαστήριο. Επειτα από τυχαία επιλογή ένας μικρός αριθμός (15) των δειγμάτων εξετάστηκαν με τα rapid test και κατόπιν φυγοκέντρησης, για συγκριτικούς λόγους.

Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό πρόγραμμα SPSS (version 11.5), ενώ ο υπολογισμός της ευαισθησίας και ειδικότητας των Rapid tests, καθώς και της θετικής προγνωστικής τους αξίας έγινε με την εφαρμογή των προτεινόμενων ειδικών τύπων⁴.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τα 100 δείγματα που εξετάστηκαν, ανιχνεύτηκαν με Real-time RT-PCR 70 ιοί γρίπης του πανδημικού στέλεχους A(H1N1) 2009 (70%), ενώ με το Rapid test της εταιρείας No1 ανιχνεύτηκαν 3 ιοί (4,28%), με της εταιρείας No2, 5 (7,14%) καθώς και 8 ιοί (11,42%) με αυτό της εταιρείας No3 (Πίν. 1). Η διαφορά στην εντόπιση περιπτώσεων γρίπης μεταξύ των δύο δοκιμασιών είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,000$) και στις τρεις περιπτώσεις. Θεωρώντας τις μοριακές τεχνικές ως τις πλέον ευαίσθητες (WHO), τα 70 δείγματα που ανιχνεύθηκαν θετικά με αυτές θεωρούνται και τα πραγματικά περιστατικά πανδημικής γρίπης.

Συγκεκριμένα η ευαισθησία των Rapid tests καθώς και η ειδικότητα τους, αλλά και η θετική προγνωστική αξία PPO είχε ως εξής (Πίν. 2):

- Rapid tests No1 (ευαισθησία 4,1%, ειδικότητα

Πίνακας 2. Ευαισθησία και ειδικότητα των Rapid test των τριών κατασκευαστριών εταιρειών που ελέγχθηκαν

Rapid tests	Ευαισθησία	Ειδικότητα	PPO
Rapid test No1	4,3 %	100 %	0,5
Rapid test No2	7,1 %	100 %	0,5
Rapid test No3	11,4 %	100 %	0,5

100% και PPO=0,5)

- Rapid tests No2 (ευαισθησία 7,1%, ειδικότητα 100% και PPO=0,5)
- Rapid tests No3 (ευαισθησία 11,4%, ειδικότητα 100% και PPO=0,5).

Σε 11/100 δείγματα τουλάχιστον ένα από τα τρία Rapid test απέβη θετικό, σε 3/100 βρέθηκαν θετικά δύο συγχρόνως Rapid test, ενώ ένα μόνο δείγμα από τα παραπάνω ήταν θετικό και με τα τρία test.

Ψευδώς θετικά (Rapid test θετικό, RT-PCR αρνητική) δεν ανευρέθησαν.

Το εύρος των ηλικιών των ασθενών των παραπάνω δειγμάτων κυμαίνονταν από 16-77 έτη με μέση ηλικία τα 46,45 έτη, ενώ 7 από τα δείγματα ανήκαν σε γυναίκες και 4 σε άνδρες. Επιπλέον, όλα τα δείγματα προέρχονταν από κρούσματα δευτερογενούς διασποράς του ιού μέσα στην χώρα μας. Όσον αφορά στην βαρύτητα της νόσου των ασθενών με τα θετικά με τα Rapid tests δείγματα είχαμε 9 ή πια περιστατικά και 2 νοσηλευόμενους ασθενείς, από τους οποίους ο ένας με βαριά κλινική εικόνα. Τέλος, όσον αφορά στο πιο σημαντικό στοιχείο, δηλαδή το υπό φορτίο των θετικών με τη μοριακή μέθοδο αναφοράς δειγμάτων δεν παρατηρήθηκε καμιά διαφορά. Αναλυτικότερα, 4 από τα 11 θετικά με Rapid tests δείγματα είχαν πολύ μεγάλο υπό φορτίο και τα υπόλοιπα 7 αρκετά χαμηλό.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η γρίπη κατά τις εξάρσεις ή τις επιδημίες της προσβάλλει κάθε χρόνο ανά την υφήλιο εκατομμύρια ανθρώπους κάθε ηλικίας, συχνά με σοβαρή εξέλιξη και επιπλοκές⁵. Σύμφωνα με τα στοιχεία του ΠΟΥ (update No 101) έως το τέλος Μαΐου 2010 κατά την πανδημία γρίπης A(H1N1) νόσησαν άνθρωποι σε περισσότερες από 214 χώρες και περιοχές ανά τον κόσμο και 18.114 από αυτούς κατέληξαν⁶. Όσον αφορά στον Ελλαδικό χώρο και σύμφωνα με τα στοιχεία του ΚΕΕΛΠΝΟ, στο ίδιο χρονικό διάστημα πάνω από 18.230 Έλληνες νόσησαν από το πανδημικό στέλεχος του ιού της γρίπης, ενώ κατέληξαν 149 από τους παραπάνω ασθενείς (<0,8%)².

Αξίζει να σημειωθεί ότι ο πραγματικός αριθμός των κρουσμάτων είναι πολύ μεγαλύτερος παγκοσμίως, μια και μόνο οι σοβαρές περιπτώσεις δηλώνονται πλέον στις αρμόδιες αρχές κάθε χώρας.

Έτσι, είναι φυσικό να γίνονται προσπάθειες εξεύρεσης ταχειών μεθόδων, εύχρηστων και ασφαλών, προκειμένου να εντοπίζονται γρήγορα τα

κρούσματα της νόσου, κυρίως σε περιόδους πανδημών, όπως αυτή που διανύσαμε, ώστε να λαμβάνονται ευκολότερα μέτρα περιορισμού της εξάπλωσής της.

Η συγκριτική μελέτη των αποτελεσμάτων του Εθνικού Κέντρου Αναφοράς Γρίπης Β. Ελλάδος έδειξε ότι τα Rapid tests που χρησιμοποιήθηκαν ταυτόχρονα με την Real-time RT-PCR εντόπισαν ελάχιστες από τις περιπτώσεις γρίπης από το πανδημικό στέλεχος του ιού A(H1N1) 2009. Συγκεκριμένα, σε σύνολο 100 δειγμάτων ανιχνεύθηκαν μόνο 11 περιπτώσεις στο σύνολό τους (το τεστ No1 τρία, το No2 πέντε και το No3 οκτώ περιστατικά), ενώ με τη μοριακή μέθοδο αναφοράς ανιχνεύθηκαν 70. Μόνο ένα δείγμα ανιχνεύτηκε ως θετικό και από τις τρεις ταχείες μεθόδους, ενώ τρία δείγματα βρέθηκαν θετικά από δύο εταιρείες ταυτόχρονα. Θεωρώντας τη Real-time RT-PCR ως την πλέον ευαίσθητη μέθοδο, φαίνεται ότι τα τρία Rapid test επέδειξαν ευαισθησία μόνο 4,3%, 7,1% και 11,4% για κάθε τεστ αντίστοιχα. Οι ειδικότητές τους βρέθηκαν για δόλα 100%, κάτι που υποδεικνύει μηδενική πιθανότητα ψευδώς θετικών δειγμάτων. Η θετική προγνωστική αξία (PPO) είναι κοινή και για τα τρία kit και ισούται με 0,5.

Γενικότερα, η ευαισθησία των παραπάνω μεθόδων ανοσοχωραματογραφίας στη διεθνή βιβλιογραφία εμφανίζεται ως >60% ή 70-75% σε συγκριση όμως με τις μεθόδους καλλιέργειας και σε σχέση με τους εποχικούς τύπους του ιού της γρίπης⁷⁻⁹. Ανάλογη μελέτη η οποία διεξήχθη στο Εθνικό Κέντρο Αναφοράς της Γρίπης Β. Ελλάδος κατά τη διάρκεια της περιόδου Γρίπης 2005-2006, έδειξε ότι τα Rapid test που χρησιμοποιήθηκαν τότε, ανίχνευσαν το 28,6% των περιστατικών της γρίπης (30,4% των B και 20% των A), ενώ η ευαισθησία και η ειδικότητα των παραπάνω μεθόδων ήταν της τάξης του 25% και 98,4% αντίστοιχα¹⁰.

Η ειδικότητα όλων των Rapid test που μελετήθηκαν βρέθηκε απόλυτα ικανοποιητική (100% για το καθένα). Παρεμφερή ποσοστά έχουν βρεθεί περίπου ανάλογα και σε άλλες συγκριτικές μελέτες ανά τον κόσμο⁷⁻⁹, κάτι που υποδεικνύει τον μικρό αριθμό ψευδώς θετικών δειγμάτων.

Μελετώντας την ηλικία των ασθενών, των οπίων τα δείγματα ανιχνεύθηκαν θετικά με τα Rapid test, βρέθηκε ότι το εύρος των ηλικιών τους κυμαίνεται μεταξύ 16 και 77 έτη, με μέση ηλικία τα 46,45 έτη.

Όσον αφορά στο φύλο, 7 από τα θετικά δείγματα ανήκαν σε γυναίκες, ενώ τα 4 σε άντρες, δια-

φορά η οποία δεν είναι στατιστικά σημαντική.

Τα δείγματα που ελέγχθηκαν προέρχονταν από ασθενείς με γριπώδη συνδρομή από ολόκληρη τη Β. Ελλάδα, τα δε κρούσματα ήταν δευτερογενούς διασποράς του ιού μέσα στη χώρα μας.

Τα 9 από τα 11 θετικά δείγματα ήταν περιπτώσεις ήπιας βαρύτητας της νόσου και μόλις 2 από αυτά προέρχονταν από νοσηλευόμενους ασθενείς, από τους οποίους ο ένας με βαριά κλινική εικόνα. Οπότε η βαρύτητα της νόσου δεν αποτελεί παράγοντα που να αυξάνει την πιθανότητα επιτυχούς διάγνωσης με Rapid test.

Επιπλέον, τα θετικά με τις ταχείες μεθόδους διάγνωσης δείγματα παρουσίασαν μεγάλο εύρος ικού φορτίου. Είναι αξιοσημείωτο ότι το μοναδικό δείγμα που βρέθηκε θετικό και με τα τρία Rapid test είχε χαμηλό ιακό φορτίο. Επίσης, στα δείγματα που φυγοκεντρίθηκαν και χρησιμοποιώντας το ίζημα τους επαναλήφθηκε η δοκιμασία, δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή των αποτελεσμάτων.

Αξιζει να σημειώσουμε ότι οι κατασκευάστοις εταιρίες συνιστούν τα τεστ να χρησιμοποιούνται άμεσα μετά τη λήψη του φαρυγγικού επιχρίσματος ή εκπλύματος. Στην μελέτη μας χρησιμοποιήθηκαν φαρυγγικά επιχρίσματα ή/και εκπλύματα ασθενών των οποίων η συλλογή έγινε κατά κύριο λόγο σε λιγότερο από 24 ώρες πριν, αλλά και έως 48 ώρες από τον έλεγχό τους. Ένα από τα θετικά με Rapid test δείγμα είχε ληφθεί 2 ημέρες πριν την εφαρμογή της μεθόδου.

Παρόμοιες έρευνες, σχετικά με την ανίχνευση του πανδημικού ιού, παρουσίαζουν μεγάλο εύρος αποτελεσμάτων, με άλλες να συμφωνούν με τα αποτελέσματά μας και άλλες να εμφανίζουν μεγαλύτερα ποσοστά ευαισθησίας. Αναλυτικότερα, μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε στο Rush University, του Σικάγο, των ΗΠΑ, έδειξε ότι η ευαισθησία των υπό εξέταση Rapid Tests κυμαίνονταν από 38,8-46,7%, ενώ παρόμοια έρευνα στην Ισπανία έδωσε 19% ευαισθησία στο υπό μελέτη Rapid Test^{11,12}. Επιπρόσθετα, η ευαισθησία των ταχέων μεθόδων ανίχνευσης αντιγόνου που μελετήθηκαν ήταν της τάξης του 17,8% σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε στη Νέα Υόρκη των ΗΠΑ¹³. Κοινό στοιχείο των περισσότερων μελετών αποτελεί η υψηλή ειδικότητα για τα Rapid test, πράγμα που εμφανίζεται και στη διακή μας περίπτωση. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, τα Rapid test δεν είναι ιδιαίτερα αξιόπιστα στη διάγνωση της λοιμωξης από ιό γρίπης A (H1N1) 2009, καθώς εμφανίζουν έναν σημαντικό αριθμό ψευδών αρνητικών αποτελεσμά-

των¹⁴. Παράλληλα, το CDC (Centers for Disease Control and Prevention) συμβουλεύει ασθενείς με συμπτώματα γριπώδους συνδρόμου και αρνητικούς στον έλεγχο με Rapid test να περιθάλπονται εμπειρικά για γρίπη, ανάλογα με το βαθμό των συμπτωμάτων τους¹⁵.

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η χαμηλή ευαισθησία των Rapid test σε σχέση με το υψηλό κόστος τους αποτελούν σημαντικό φραγμό στην ευρεία χρήση τους, τόσο από τον κλινικό ιατρό, όσο και από εργαστήρια βιοπαθολογίας, όσον αφορά στη διερεύνηση λοιμωξης από τον πανδημικό ιό της γρίπης A(H1N1) 2009. Επιπρόσθετα, για την επιβεβαίωση της διάγνωσης και κυρίως σε μεγάλης βαρύτητας περιπτώσεις, είναι απαραίτητη η εφαρμογή της μοριακής μεθόδου αναφοράς, προκειμένου να έχουμε ένα ασφαλές αποτέλεσμα.

ABSTRACT

Gioula G, Daiou A, Kappos N, Kapsalis P, Kotanidis CH, Nasioudis D, Fountarlis A, Exindari M, Malisios N. Contribution of Rapid tests in the detection of infections caused by the pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus. Hell Iatr 2010, 76: 102-106.

The purpose of this study is to check the sensitivity and specificity of the current commercially available rapid tests in the detection of infections caused by the pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus, in comparison to molecular techniques. 100 rhinopharyngeal washes or swabs from patients with influenza like illness, residents of N. Greece, were examined by Real-time RT-PCR and Rapid tests, from three different companies. 70 pandemic A(H1N1) 2009 influenza viruses were detected by Real-time RT-PCR (70%), while 3 (4.28%) were found positive by Rapid test No1, 5 (7.14%) with Rapid test No2 and 8 (11.42%) with the Rapid test No3. The difference in the detection of influenza cases between the two methods was statistically significant ($p=0.000$). The sensitivity, the specificity and the positive predictive value of the three rapid tests are the following: Rapid tests No1 (sensitivity 4%, specificity 100% and PPO=0.5). Rapid tests No2 (sensitivity 6.7%, specificity 100% and PPO=0.5). Rapid tests No3 (sensitivity 10.2%, specificity 100% and PPO=0.5). Considering Real-time RT-PCR as the reference method for the detection of pandemic influenza A(H1N1) 2009 infections, according to WHO, Rapid tests detected a very small number of the above infections. The very low

rates of sensitivity, which were found in all three tests, distress their use for the rapid detection of the pandemic influenza A(H1N1) 2009 infections.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *World Health Organization (WHO)*. New influenza A(H1N1) virus infections: global surveillance summary, May 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009, 84: 173-9.
2. <http://www.keelpno.gr/articles/topic/?id=994>
3. *Centre of Disease Control*. CDC Realtime RTPCR protocol for detection and characterization of swine influenza (version 2009),
4. *Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P*. Clinical Epidemiology: A basic science for clinical medicine. 2nd edition. Boston: Little Brown 1991.
5. *Wright P, Webster R*. Orthomyxoviruses. In: *Knipe DM, Howley PM* (eds) *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 1533.
6. http://www.who.int/csr/don/2010_03_12/en/index.html.
7. *Adam Meijer*. Importance of rapid testing to combat threat of bird flu. *Expert Rev Mol Diagn* 2006, 6: 1-4.
8. *Gert Van Zyl*. Laboratory diagnosis of human influenza. *Influenza*. *Influenza Report* 2006. <http://www.influenzareport.com/ir/lab.htm>
9. *Grondahl B, Puppe W, Weigl J, Schmitt HJ*. Comparison of the BD Directigen Flu A+B Kit and the Abbott Test Pack RSV with a multiplex RT-PCR ELISA for rapid detection of influenza viruses and respiratory syncytial virus. *Clin Microbiol Infect* 2005, 11: 848-50.
10. *Gioula G, Exindari M, Chatzidimitriou D, Melidou A, Kyriazopoulou V*. Rapid tests in the identification of influenza A and B in clinical cases. *Acta Microbiologica Hellenica* 2006, 51: 374-8.
11. *Vasoo S, Stevens J, Singh K*. Rapid antigen tests for diagnosis of pandemic (Swine) influenza A/H1N1. *Clin Infect Dis* 2009, 49: 1090-3.
12. *de la Tavla VO, Antequera P, Masia M, et al*. Clinical evaluation of rapid point-of-care testing for detection of novel influenza A(H1N1) virus in a population-based study in Spain.
13. *Ginocchio CC, Zhang F, Manji R, et al*. Evaluation of multiple test methods for the detection of the novel 2009 influenza A(H1N1) during the New York City outbreak. *J Clin Virol* 2009, 45: 191-5.
14. <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/>
15. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/>

Αλληλογραφία:

Γ. Γκιούλα

Β' Εργαστήριο Μικροβιολογίας

Ιατρική Σχολή, ΑΠΘ

541 24, Θεσσαλονίκη

E-mail: ggioula@med.auth.gr

Corresponding author:

G. Gioula

B' Microbiology Department

Medical School, AUTH

541 24, Thessaloniki

Greece

Η επίδραση της φυσικής των πολυπλόκων συστημάτων στη βιο-ιατρική έρευνα

Δημήτριος Π. Λαζαρίδης

Ομότιμος καθηγητής Χειρουργικής Α.Π.Θ. - Ακαδημαϊκός (Α.Μ.)

*Αφιέρωμα στον αείμνηστο καθηγητή της Φαρμακολογίας
Γεώργιο Λογαρά*

Toν εμπνευσμένο, οηξικέλευθο και οξυδερκή ακαδημαϊκό δάσκαλο που με τη μεθοδικότητα και την ευρύτητα των πνευματικών του οριζόντων, συνέβαλε ουσιαστικά στην αναδιοργάνωση και ανύψωση του επιπέδου της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου μας.

ΠΡΟΛΟΓΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Η συγγραφή της παρούσης πραγματείας οφείλεται κατ' αρχήν σε τρεις αγαπητούς συναδέλφους, δύο εκ των οποίων, πρώτον ο Πρόεδρος του 8^{ου} Βορειοελλαδικού Καρδιολογικού Συνεδρίου* (21/5/09) καθηγητής της Καρδιολογίας του ΑΠΘ Ιωάννης Στυλιάδης και δεύτερο, ο Πρόεδρος του Βορειοελλαδικού Ιατρικού Συνεδρίου** (18/3/10) συνάδελφος και φίλος καθηγητής Π. Νικολαΐδης που με επίμησαν, δίνοντάς μου την ευκαιρία να δώσω δύο ομιλίες αντιστοίχως, κατά την διάρκεια της εναρκτηρίου τελετής των προαναφερθέντων συνεδρίων. Η τιμητική αυτή διάκριση δεν αποκρύπτω ότι με συνεκίνηση βαθύτατα, διότι μου έδωσε την ευκαιρία να βρεθώ και πάλι, 23 χρόνια μετά την αποχώρησή μου από την Ιατρική Σχολή και 40 χρόνια συνεχούς παρουσίας στη Θεσσαλονίκη (1969-2009), μεταξύ του εκλεκτού ακροατηρίου των δύο αυτών Συνεδρίων, νεωτέρων και παλαιοτέρων συναδέλφων, πολλοί από τους οποίους υπήρξαν φοιτητές κατά την περίο-

δο της διευθύνσεως υπ' εμού της Α' Χειρουργικής Κλινικής και του Εργαστηρίου Αμιοδυναμικής και Αγγειοκαρδιογραφίας του ΑΠΘ (1969-1987) και σήμερα, διακεκριμένοι επιστήμονες και καμάρι μας.

Η υπενθύμιση από τον καθηγητή Νικολαΐδη ότι είχα δώσει διάλεξη και κατά την εναρκτήρια τελετή του Α' Βορειοελλαδικού Ιατρικού Συνεδρίου πριν από 25 χρόνια, όχι μόνο με συνεκίνηση αλλά με έκανε και να συνειδητοποιήσω πόσο γρήγορα κυλά ο χρόνος.

Η οριστική απόφαση να προχωρήσω στη συγγραφή του ανα χείρας κειμένου τελικώς, οφείλεται στην πρωτοβουλία του αγαπητού Προέδρου της Ιατρικής Σχολής Νικολάου Ντόμπρου ο οποίος μετά το πέρας της δεύτερης διάλεξης, που είχε προκαλέσει μάλλον ευμενή εντύπωση στο ακροατήριο, με παρότρυνε να επεκτείνω περαιτέρω και να ολοκληρώσω το θέμα, για να συμπεριληφθεί εις τις εκδόσεις της Ιατρικής Σχολής μας.

Η ολοκλήρωση της πραγματείας για ένα θέμα

* Δημήτριος Π. Λαζαρίδης: Οι νέοι ορίζοντες της Βιοϊατρικής έρευνας. Εναρκτήριος ομιλία κατά τη διάρκεια του 8^{ου} Βορειοελλαδικού Καρδιολογικού Συνεδρίου, 21/5/09, Θεσσαλονίκη.

** Δημήτριος Π. Λαζαρίδης: Η επίδραση της Φυσικής των πολυπλόκων συστημάτων στη Βιοϊατρική έρευνα. Εναρκτήριος ομιλία κατά το 25^ο Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο, 18/3/10, Θεσσαλονίκη.

αρκετά δύσκολο και για τον συγγράφοντα, μέσα στον καύσωνα του καλοκαιριού, ομολογώ ότι δεν υπήρξε ευχερής και κατέστη δυνατή μόνο χάρις στην ουσιαστική και συνεχή βοήθεια του γιού μου Πέτρου, ο οποίος είχε την ευθύνη της δακτυλογράφησεως του κειμένου και αγοργύστως έκανε πολλά ξενήχτια εργαζόμενος στον υπολογιστή του, λόγω των αλλεπαλλήλων διορθώσεων προσθαφαιρέσεων και αλλαγών του κειμένου. Πολλά οφείλω επίσης στην συμπαράσταση, την επιμονή και την αγάπη της συζύγου μου, ιατρού Πηνελόπης Αραβαντινού, η οποία παρά την τραγωδία που βιώνει επί δύο ολόκληρα χρόνια, δεν έπαψε να με ενθαρρύνει και να με παραστρέψει να συνεχίσω το έργο αυτό όταν παρουσίαζα σημεία κοπώσεως. Ευχαριστώ λοιπόν θερμότατα και τους δύο, διότι έτσι συννεφελεσαν στην ευόδωση αυτής της προσπάθειας.

Η επιλογή του θέματος οφείλετο μεταξύ άλλων, στην εξακρίβωση πόσο οι ιδέες της πολυπλοκότητας-αυτοοργανώσεως είχαν επηρεάσει την Φυσιολογία-Παθοφυσιολογία, τη διαγνωστική και τη Θεραπευτική των παθήσεων του ανθρώπου. Ένα όμως

και από τα κίνητρα που έπαιξαν σημαντικό ρόλο, ήταν όταν περιδιαβάζοντας πολλές φορές το χώρο της Πανεπιστημιουπόλεως αντελήφθην το τεράστιο μέγεθος των πολυπλεύρου επιστημονικού δυναμικού που υπήρχε μέσα σε αυτήν, ένα δυναμικό από διαπρεπείς ακαδημαϊκούς δασκάλους, μαθηματικούς, φυσικούς, βιολόγους, χημικούς, μηχανικούς, μηχανολόγους, καθηγητές της πληροφορικής, γιατρούς και κτηνιάτρους, μετεωρολόγους, γεωλόγους, μερικοί από τους οποίους είναι διεθνώς γνωστοί για το έργο τους. Αναρωτήθηκα λοιπόν γιατί να μην καταστεί δυνατό αυτό που επιτελείται με επιτυχία σε τόσα άλλα επιστημονικά Ιδρύματα και στο δικό μας Πανεπιστημιακό συγκρότημα;

Και με τις ιδέες αυτές έγινε το ξεκίνημα, οπότε και συνειδητοποίησα το συναρπαστικό εννοιολογικό περιεχόμενο του διεπιστημονικού αυτού ακλάδου που λέγεται πολυπλοκότητα-αυτοοργάνωση, και τη σημαντική συμβολή του στην αναθεώρηση πολλών ιδεών της Ιατρικής.

Δημήτριος Π. Λαζαρίδης

Η Φυσική των πολυπλόκων συστημάτων είναι ένας ιδιαίτερα δυναμικός τομέας έρευνας από τον χώρο της Φυσικής και των Μαθηματικών που έχει παρουσιάσει την τελευταία εικοσαετία θεμελιώδη επιτεύγματα, καθώς και μια σειρά από εφαρμογές από την Γεωλογία, Μετεωρολογία, Πληροφορική, τα οικονομικά, την Κοινωνιολογία, τα Δίκτυα επικοινωνίας, έως την Βιολογία και την Ιατρική¹. Οι δύο πυλώνες της Φυσικής των πολυπλόκων συστημάτων είναι η θεωρία του Χάους και μορφοκλασματικές δομές (Fractals), το δε εργαλείο αναλύσεως των είναι ο ακλάδος των Μαθηματικών των μη γραμμικών δυναμικών συστημάτων^{2,3}. Το φιλοσοφικό υπόβαθρο της πολυπλοκότητας αποτελεί η θεωρία του *Ολισμού*, σύμφωνα με την οποία η **ολόστητη** διαθέτει χαρακτηριστικά που δεν τα έχουν τα μέρη της και ως εκ τούτου, θα πρέπει κανείς να την αντιμετωπίζει ως μια **οντότητα** η οποία ως υπερβαίνουσα τα άτομα και τη συμπεριφορά τους υφίσταται ανεξαρτήτως, τρόπον τυνά, των τελευταίων αυτών.

I. ΤΑ ΘΕΜΕΛΙΑ

Η μη γραμμική δυναμική αποτελεί ένα παλαιό πρόβλημα και η προέλευσή της ανάγεται στη μελέτη της κινήσεως των πλανητών. Ο Poincaré (1892) ήταν ο πρώτος που ασχολήθηκε με την πολύπλοκη

συμπεριφορά απλών μαθηματικών συστημάτων, εφαρμόζοντας γεωμετρικές μεθόδους και μελετώντας τοπολογικές δομές ή σχηματισμούς στον χώρο των φάσεων (face space). Ανεκάλυψε ότι οι αιτιοκρατικές εξισώσεις που διέπουν την κίνηση των τριών σωμάτων ('Ηλιος, Γη, Σελήνη) και άλλων μηχανικών συστημάτων, ήταν δυνατόν να παρουσιάζουν μια μη ομαλή ή **χαοτική κίνηση**, διαπιστώντας έτσι τις αρχές της θεωρίας του Χάους⁴. Μερικά χρόνια αργότερα (1932) ο Birkhoff διετύπωσε τη μαθηματική βάση για την προαναφερθείσα συμπεριφορά. Η ανακάλυψη που είχε κάνει ο Poincaré ήταν πολύ πιο σημαντική και θεμελιώδης από την απόδειξη της μη επιλυσιμότητας των τριών σωμάτων. Το συγκλονιστικό αποτέλεσμα που απέδειξε ήταν ότι, ακόμη και στα πιο απλά προβλήματα της Μηχανικής και της Αστρονομίας υπάρχουν λύσεις (ή τροχιές) που εμφανίζουν τόσο ευαίσθητη εξάρτηση από την επιλογή των αρχικών συνθηκών, ώστε η εξέλιξή τους στον χρόνο να είναι για μεγάλα διαστήματα εντελώς απρόβλεπτη². Τοιουτορόπως, ακόμη και τα απλούστερα αιτιοκρατικά συστήματα της Φυσικής που περιγράφονται από μη γραμμικές εξισώσεις και κινούνται σε ένα χώρο τριών τουλάχιστον διαστάσεων, έχουν περιοχές δύπου οι τροχιές είναι τόσο ασταθείς ώστε και ελά-

χιστες μεταποίσεις της αρχικής τους κατάστασης να οδηγούν σε τεράστιες αποκλίσεις στην εξέλιξη της κίνησης. Οι περιοχές αυτές 70 περίπου χρόνια αργότερα ονομάσθηκαν **χαοτικές**. Οι ανακαλύψεις του Poincare και η σημασία τους για την Φυσική και τις άλλες επιστήμες κατανοήθηκε, όταν ο μεγάλος Αμερικανός τοπολόγος S. Smale έδειξε, χρησιμοποιώντας απλά γεωμετρικά παραδείγματα, ότι ένα μεγάλο πλήθος τρισδιάστατων δυναμικών συστημάτων αναδεικνύουν λύσεις με ιδιότητες τόσο τυχαίες, όσο και η ζήψη ενός νομίσματος ή το παιχνίδι της ρουλέτας².

Το 1906, ο Sherrington με την μνημειώδη μονογραφία του «The Integrative Action of the Nervous System»⁵ περιέχραψε για πρώτη φορά με βάση τις Νευροφυσιολογικές του μελέτες αιφνίδια ή απότομα άλματα (Sudden jumps) εμφανιζόμενα κατά τη διάρκεια συνεργιστικού τρόπου λειτουργίας φυσιολογικών δυναμικών (ωστικών) συστημάτων. Κατά τη μελέτη των αποκαλούμενων συνδευασμένων αντανακλαστικών, συνεδύασε τις πλέον ολοκληρωμένες κινήσεις των άκρων με τον συνεργισμό των απλών αντανακλαστικών, επινοώντας τοιουτορόπτως και τον πρωτότυπο όρο συνεργισμός (*Synergetics*). Κατά την περαιτέρω ανάλυση μεταβολών οι οποίες ανέκυπταν αποτόμως μάλλον (per saltim) παρά βαθμιαίως (gradatim), συνεδύασε την αλληλεπίδραση των διεγερτικών και ανασταλτικών καταστάσεων του νευρικού συστήματος και προέβλεψε συμπεριφορικές ιδιομορφίες οι οποίες μεταγενέστερας αναγνωρίσθηκαν ως θεμελιώδεις ιδιότητες των πολυπλόκων βιολογικών και μη συστημάτων. Είναι ιδιαιτέρως ενδιαφέρον ότι ο όρος Συνεργισμός επεναλαμβάνεται με μια φράση που ανεφερετο σε μια ουσιώδη προϋπόθεση της αλληλεπιδράσεως και συμπράξεως των απαρτιζόντων το σύστημα αλληλοπαρατίθεμενων-γειτνιαζόντων σωματιδίων, η οποία μεταγενέστερα αναγνωρίσθηκε ως θεμελιώδες γνώρισμα της **αυτοοργανώσεως**. Περαιτέρω ο Sherrington οργάνωμενος από τις γνώσεις του περί του μεταβολισμού και περί της αναστολής και διεγέρσεως των νευρικών κυττάρων, εθεμελίωσε την άποψή του περί της νευρωνικής ολοκληρώσεως, που οφείλεται στην ιδιότητα των νευρικών και άλλων διεγερσιμών κυττάρων να συνδυάζουν την λειτουργία τους δια μηχανικών και χημικών μέσων προς κάτι που εχαρακτήριζε **ενιαία μάξα**. Είναι ενδιαφέρον ότι αναφερόμενος στον προαναφερθέντα συνδυασμό, εχρησιμοποίησε όρους βασιζόμενους στην ενέργεια ως ξένης: «*H* ενέργεια η μεταβιβαζόμενη από μια νευ-

ρική ώστη είναι συχνά απειροελάχιστη εν συγκρίσει προς την ενέργεια που απελευθερώνει ο οργανισμός για την κίνηση ή άλλη δραστηριότητα. Επίσης ο Sherrington όχι μόνο προέβλεψε τις αλληλεπιδράσεις και συμπράξεις των γειτνιαζόντων και απαρτιζόντων το σύστημα μικροσωματιδίων, ως μηχανισμό του αυτομάτου συντονισμού των και την εν συνεχείᾳ ανάδειξη συμφωνίας φάσεων, αλλά σαφώς διετύπωσε ως αξίωμα, τις θεμελιώδεις ομοιότητες της αντιδράσεως του σωματικού, αισθητικοκινητικού και αυτονόμου νευρικού συστήματος με πειραματική έρευνα εξωθήσεώς των πέραν ενός κινητικού ουδού για την πρόκληση σκοπίμως **αλμάτων φάσεως** τα οποία θεωρούσε θεμελιώδη για την **προσαρμόσιμη συμπεριφορά**. Εν συνδυασμώ προς τα προαναφερθέντα ετόνισε με ιδιαίτερη έμφαση, τον λίαν αποτελεσματικό όρλο των ανασταλτικών επιδράσεων για την τροποποίηση των φάσεων της τονικής αναστολής και προέβλεψε τον έλεγχο του μηχανισμού κατευθύνσεως της δυνάμεως. Οι προκαλούμενες συχνά με τα πειράματά του μη κανονικές κινήσεις, η ευκολία με την οποία επετυγχάνετο ή έκλυσή τους, αποτελούν ενδείξεις αιτιοκρατικού χάσους, με τις σημερινές γνώσεις. Προέβλεψε επίσης την θεμελιώδη ιδιότητα των αμφιδυναμικών συστημάτων, όταν αυτά αποδεσμεύονταν από φυσιολογικούς ανασταλτικούς μηχανισμούς, να μεταπίπτουν αυτομάτως ή να εξωθούνται ευκόλως προς ένα τρόπο λειτουργίας υπομιμήσκοντα ένα ιδιότυπο πόλο έλξεως (παράξενο ελκυστή), ή προς **χαοτική συμπεριφορά**.

Ο Sherrington επίσης αναφέρει ότι ως επί το πλείστον είναι περισσότερο ασύνηθες για μεγάλα σύνολα σωματιδίων να έχουν μια και μοναδική κατεύθυνση και να κινούνται ομοιοφασικά. Σύμφωνα με τις παρατηρήσεις του το ήμισυ του συνόλου επιλέγει μια και μοναδική κατεύθυνση και το έτερον ήμισυ μια άλλη, ή ακόμη είναι δυνατόν να εμφανίζει ταλαντώσεις, μεταπίπτοντας συχνά από τη μια κατάσταση στην άλλη και τανάπαλιν.

Εάν όμως τα συστήματα αυτά δεν εξωθηθούν καταλλήλως ή εάν δεν υπάρξει κάποια άλλη παρέμβαση που επιβάλλει την προσέγγιση προς τον κρίσιμο κινητικό ουδό, τα σύνολα αυτά αναδεικνύουν μια συλλογική συμπεριφορά η οποία παραδόξως κυμαίνεται μεταξύ μιας εμφανούς αταξίας και μιας λίαν συντονισμένης τοιαύτης, ενδεικτικής μεγάλης τάξεως, ιδιότητα την οποία εχαρακτήρισε ως **αμφιδυναμική συμπεριφορά**. Η προσαρμοστική αυτή ικανότητα είναι το πλέον χαρακτηριστικό γνώρισμα των αμφιδυναμικών συστημάτων τα ο-

ποία χαρακτηρίζονται από καταπληκτική ευρωστία. Στην πραγματικότητα πρόκειται περι τάλαντώσεων *στο μεταίχμιο τάξεως και χάους⁶*.

Ο Ilya Prigogine (Βραβείο Nobel) και η Σχολή των Βρυξελλών

Το 1945 και το 1947 ο I. Prigogine εδημοσίευσε δύο εργασίες⁷⁻¹⁰ αναφερόμενες στη Θερμοδυναμική μακράν της ισορροπίας και τον εποικοδομητικό ρόλο της μη αναστρεψιμότητας, θέτοντας συγχρόνως και το πρόβλημα της αυτοοργάνωσης σε συνθήκες μακράν της ισορροπίας. Ανέφερε επίσης ότι η μικροσκοπική μη αναστρεψιμότητα αποτελεί έκφραση της τυχαιότητας των στοχαστικών διαδικασιών στο μικροσκοπικό επίπεδο. Στη θερμοδυναμική ισορροπία η εντροπία έχει τη μέγιστη τιμή της όταν το σύστημα είναι απομονωμένο. Η στάσιμη κατάσταση στη θερμική διάχυση μακράν της ισορροπίας, προς την οποίαν εξελίσσεται αυθόρυμπτα ένα σύστημα, μπορεί να είναι μια κατάσταση μεγαλύτερης πολυπλοκότητας από την αντίστοιχη κατάσταση ισορροπίας. Υπάρχουν πολλά παραδείγματα που όπως η διάχυση, διαμορφώνουν με μη αναστρέψιμες διαδικασίες τον σχηματισμό τάξης, η οποία δεν είναι εφικτή στην ισορροπία. Αντίθετα από τα συστήματα που βρίσκονται είτε σε ισορροπία είτε πλησίον της ισορροπίας, τα συστήματα μακράν της ισορροπίας δεν υπακούουν σε κάποια αρχή του ελαχίστου όπως η ελεύθερη ενέργεια, ή η πραγματική εντροπίας. Συνεπώς θεωρείται πιθανόν, ότι οι διακυμάνσεις μάλλον δεν εξασθενούν. Το εν λόγω κριτήριο εισάγει τον μηχανισμό των μη αναστρέψιμων διαδικασιών. Δηλαδή, ενώ στην ισορροπία και πλησίον της ισορροπίας οι νόμοι της φύσεως ισχύουν για όλα τα συστήματα, μακράν της ισορροπίας εξαρτώνται από τον τύπο των μη αναστρέψιμων διαδικασιών. Εκ των προαναφερθέντων συνάγεται ότι η φύση μακράν της ισορροπίας αποκτά νέες ιδιότητες, όπου οι διακυμάνσεις και οι αστάθειες διαδραματίζουν ουσιώδη ρόλο κάνοντας την φύση να γίνεται περισσότερο ενεργός. Μια άλλη διαπίστωση των εν λόγω εργασιών, μάλλον απροσδόκητη, ήταν ότι οι στάσιμες καταστάσεις που ανήκουν στον θερμοδυναμικό κλάδο καθίστανται γενικά ασταθείς πέραν από ένα αρίστιμο σημείο απόστασης από την ισορροπία. Το εν λόγω σημείο όπου εμφανίζεται η αστάθεια ονομάζεται *σημείο διακλάδωσης*. Πέρα από αυτό, παράγεται ένα σύνολο νέων φαινομένων, δηλαδή ταλαντούμενες χημικές αντιδράσεις, χωρικές δομές μη ισορροπίας,

ή χημικά κύματα. Οι νέες αυτές χωροχρονικές οργανώσεις ονομάσθηκαν *δομές έκλινσης*, οι οποίες αυξάνονται γενικά την πραγματική εντροπίας¹⁷. Οι δομές έκλινσης που παράγονται μακράν της ισορροπίας ορίζονται από την κρίσιμη απόσταση πέραν της ισορροπίας οπότε ο θερμοδυναμικός κλάδος γίνεται ασταθής.

Τα πειραματικά δεδομένα επιβεβαίωσαν μεταγενέστερα τα θεωρητικά συμπεράσματα που προέβλεπαν πολλές δυνατότητες ανακύπτουσες κατά την χημική κινητική μακράν της ισορροπίας. Πρόκειται για την αντίδραση Belousov-Zapotinski η οποία αποτελεί θεαματικό παράδειγμα χημικών ταλαντώσεων παραγομένων σε υγρή φάση μακράν της ισορροπίας. Χάρις στην ιστορική αυτή αντίδραση αποδείχθηκε ότι η ύλη μακράν της ισορροπίας αποκτά πραγματικά νέες ιδιότητες. Δισεκατομμύρια μόρια εξελίσσονται μαζί και η συμφωνία αυτή εκδηλώνεται με την αλλαγή του χρώματος του διαλύματος. Αυτό σημαίνει ότι μακράν της ισορροπίας εμφανίζονται συσχετίσεις μεγάλης εμβέλειας που δεν υπάρχουν στην ισορροπία. Επίσης διαπίστωθηκε ότι όσο το σύστημα απομακρύνεται περισσότερο από την ισορροπία, μπορεί να παραχθούν νέες διακλαδώσεις, με την συμπεριφορά του να γίνεται ακανόνιστη και λίαν ευαίσθητη στις αρχικές συνθήκες δηλαδή τη μετάπτωσή του στο χάος. Έκ των ανωτέρω συνάγεται ότι η απόσταση από την ισορροπία αποτελεί μια ουσιώδη παράμετρο για την συμπεριφορά της ύλης όπως η θερμοκρασία για συστήματα σε ισορροπία. Άλλωστε είναι γνωστό ότι όταν μειώνουμε την θερμοκρασία παρατηρούμε μια ακολουθία από αλλαγές φάσης, που φέρνουν στο προσκήνιο τις διάφορες καταστάσεις της ύλης.

Οι διακλαδώσεις αίρουν την συμμετρία, διότι η ομοιογένεια του χρόνου (όπως στις χημικές ταλαντώσεις), ή του χώρου (όπως στις δομές μακράν της ισορροπίας του Turing, ή ακόμη του χώρου και του χρόνου από κοινού, δηλαδή τις χωροχρονικές δομές (όπως στα χημικά κύματα) έχει σπάσει. Το εννοιολογικό περιεχόμενο των δομών εκλύσεως συνδέεται στενά με την έννοια της αυτοοργανώσεως, διότι ακόμα και όταν γνωρίζουμε την αρχική κατάσταση και τις συνοριακές συνθήκες του συστήματος δεν μπορούμε να προβλέψουμε την πορεία του, επειδή υπάρχουν πολλές διαθέσιμες δυνατές καταστάσεις μεταξύ των οποίων *το σύστημα επιλέγει* μέσω των διακυμάνσεων. Η εμβάθυνση στη μικροσκοπική προέλευση των παραγόντων της έκλινσης και γενικότερα της πολυπλοκότητας, αποτελεί ένα από τα πλέον συναρπαστικά προβλήμα-

τα της σύγχρονης επιστήμης, όπως αναπτύσσεται διεξοδικότερα εις το οικείο κεφάλαιο.

Όπως συμβαίνει συχνά, οι αρχικές πρωτότυπες αυτές επισημάνσεις του Prigogine πριν από 60 και πλέον χρόνια, σχετικά με τις ιδιομορφίες και μεταπτώσεις των μακράν της ισορροπίας φυσικών συστημάτων, όχι μόνο δεν προκάλεσαν το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας, αλλά αντιθέτως, χαρακτηρίσθηκαν ως αντεπιστημονικές και απετέλεσαν πολλάκις αντικείμενο σφοδρής κριτικής¹¹⁻²⁰.

Το Βέλος του χρόνου και η μη αναστρεψιμότητα

Η Νευτώνεια Μηχανική δεν διακρίνει μεταξύ παρελθόντος και μέλλοντος και κατά συνέπειαν κάθε αλληλουχία κινήσεων που προβλέπεται από τους νόμους αυτούς, μπορεί εξίσου καλά να εξελιχθεί και προς τα οπίσω. Κατά συνέπειαν η αλληλουχία αυτή των κινήσεων είναι αναστρεψιμη.

Οι νόμοι του Νεύτωνος αμφισβητήθηκαν κατά το 1874 από τον Βρετανό Φυσικό William Thompson, κατά την άποψη του οποίου «δεν μπορούσαν μόνοι τους να εξηγήσουν, γιατί γενικά δεν είναι δυνατή μια κατάσταση πραγμάτων η οποία προκύπτει από μια απλή αντιστροφή των ταχυτήτων όλων των ατόμων ενός συστήματος».

Κατά την διάρκεια του 19^{ου} αιώνα προσετέθη στο σύστημα των φυσικών νόμων κάτι που έριξε ένα διαφορετικό φως στην ιδέα της διατήρησης: *H aρχή του διασκορπισμού της ενέργειας, η οποία είναι γνωστή ως ο γενικευμένος δεύτερος νόμος της θερμοδυναμικής.* Ο νόμος αυτός σύμφωνα με τον οποίο, η θερμότητα μεταβιβάζεται μόνο από ένα θερμό σώμα σε ένα ψυχρό και ποτέ αντιστροφώς (πλην ελαχίστων εξαιρέσεων), γίνεται σαφέστερος όταν απομακρυνόμαστε από το μικροσκοπικό κόσμο της κβαντομηχανικής και πλησιάζουμε το μακροσκοπικό κόσμο της καθημερινής ζωής. Αφορά μόνο τα γήινα φαινόμενα. Ο δεύτερος νόμος της Θερμοδυναμικής κατέχει κατά την γνώμη του Sir Arthur Eddington την υπέρτατη θέση μεταξύ των νόμων της φύσεως, διότι είναι ο μόνος θεμελιώδης νόμος που διακρίνει το παρελθόν από το μέλλον. Όλοι οι υπόλοιποι νόμοι είναι αναστρεψιμοί ως προς τον χρόνο¹⁸.

Η έννοια της αναστρεψιμότητας και της μη αναστρεψιμότητας γίνονται εμφανείς εάν προβούμε στη λήψη κινηματογραφικής ταινίας της κινήσεως των ηλεκτρονίων και προβάλλουμε την ταινία ενώπιον ενός παρατηρητού, με κίνηση αφ' ενός

προς τα εμπρός και αφ' ετέρου προς τα οπίσω. Ο παρατηρητής τότε θα διαπιστώσει ότι δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των εικόνων της προς τα εμπρός και προς τα οπίσω εκτυλισσόμενης ταινίας. Εάν όμως κινηματογραφήσουμε με ένα υπέρουθρο φιλμ την θερμότητα που παράγεται από το πίσω μέρος του ψυγείου και προβάλλουμε πάλι την ταινία, ο ίδιος παρατηρητής θα διαπιστώσει ότι η προβολή της προς τα εμπρός είναι η σωστή, ενώ η προβολή προς τα οπίσω είναι η ανάποδη. Στην πρώτη περίπτωση πρόκειται περί αναστρεψιμης διαδικασίας και στη δεύτερη περί μη αναστρεψιμης. Παλαιότερα το βέλος του χρόνου, δηλαδή η κατεύθυνση του από το παρελθόν προς το μέλλον συνδέονταν με πολύ απλά φαινόμενα όπως η διάχυση, η τριβή και το ιξώδες. Τούτο δεν ισχύει σήμερα διότι, η μη αναστρεψιμότητα δεν αφορά μόνο σε τόσο απλά φαινόμενα, αλλά βρίσκεται στην φάση πολυποίκιλων φυσικών διαδικασιών ή φαινομένων, όπως οι στροβιλισμοί, οι χημικές ταλαντώσεις, η ακτινοβολία laser, η εξέλιξη των ειδών, η ψύξη της γης και η ζαδιενέργεια, που είναι διεργασίες εκτός του ευτάκτου πλαισίου της Νευτώνειας Φυσικής διότι είναι εξελικτικές, ή μη αναστρεψιμες, αλλά όχι κυκλικές. Έτσι συνάγεται ότι οι μη αναστρεψιμες, διαδικασίες συνδέονται άρρηκτα με το εννοιολογικό περιεχόμενο της φοράς του χρόνου. Κατά συνέπειαν ο χρόνος δεν είναι μια ουδέτερη μαθηματική μεταβλητή, όπως οι συντεταγμένες του χώρου (χ, ψ, ζ) αλλά διαθέτει καθορισμένη φορά το βέλος του χρόνου, που δείχνει από το παρελθόν προς το μέλλον, μια τέτοια όμως κατεύθυντικότητα δεν μπορεί να συναχθεί από τους νόμους της Νευτώνειας Φυσικής. Η αντίφαση αυτή διαπιστώθηκε κατά το δεύτερο ήμισυ του 19^{ου} αιώνα, χάρη στις εργασίες του Βιεννέζου Φυσικού Ludwig Boltzmann, ο οποίος προσπάθησε να θεμελιώσει μια εξελικτική περιγραφή των φυσικών φαινομένων, με αποτέλεσμα να έρθει στην επιφάνεια η υπάρχουσα αντίφαση ανάμεσα στους νόμους της Φυσικής του Νεύτωνος και σε κάθε εξελικτική διατύπωσή τους.

Η αναθεώρηση της έννοιας του χρόνου στη Φυσική συνετέλεσε στη θεμελίωση της Φυσικής των ασταθών δυναμικών συστημάτων. Έτσι ενώ η κλασική επιστήμη ευνοούσε την τάξη και την ευστάθεια, σήμερα αναγνωρίζουμε τον πρωταρχικό ρόλο των διακυμάνσεων και της αστάθειας σε όλα τα επίπεδα παρατηρησης.

Με αυτές τις έννοιες φαίνεται επίσης ότι συνδέονται οι πολλαπλές επιλογές και οι περιορισμένοι ορίζοντες προβλεψιμότητας. Περαιτέρω η δια-

τύπωση αυτή αίρει την συμμετοχία ανάμεσα στο παρελθόν και το μέλλον, οπότε οι νόμοι της Φύσης αποκτούν νέο νόημα, δηλαδή εκφράζουν πλέον δυνατότητες. Από τα προαναφερθέντα αναφύεται το ερώτημα, γιατί ενώ η θερμοδυναμική έθεσε το πρόβλημα των μη αναστρεψίμων διαδικασιών και το βέλος του χρόνου από τα μέσα περίπου του 19^{ου} αιώνα, το γεγονός αυτό δεν κατέστη δυνατό να συνειδητοποιηθεί στις πραγματικές του διαστάσεις, που αγγίζουν τα θεμέλια της Φυσικής. Η απάντηση με τα σημερινά δεδομένα είναι ότι δεν είχε αναγνωριστεί ο θεμελιώδης μη γραμμικός χαρακτήρας των φυσικών διαδικασιών και η διαφορετική συμπεριφορά των φυσικών συστημάτων, όταν βρίσκονται μακράν από την κατάσταση της ισορροπίας. Περαιτέρω η καθυστέρηση αυτή οφείλεται σε μεγάλο βαθμό και στη δυσχέρεια επιλύσεως πολλών διαφορικών εξισώσεων των μη γραμμικών συστημάτων, η οποία κατέστη δυνατή μόνο χάρη στην ανάπτυξη μετά το 1960 των H/Y, που έδωσαν την δυνατότητα εκτέλεσης πολυπλόκων υπολογισμών σε μικρό σχετικώς χρόνο.

Η γένεση της θεωρίας του χάους

Το 1962 ο Edward Lorenz (Εικ. 1) είχε μόλις αναγάγει ένα μοντέλο μεταβολής του κλίματος πάνω

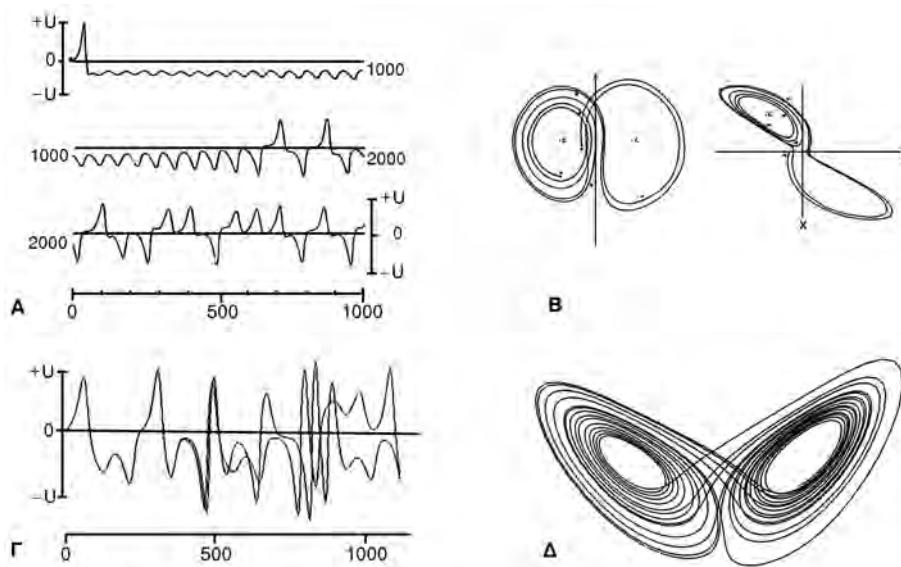


Eik. 1. O Edward Lawrence εις ηλικίαν 93 ετών.

από μια λίμνη, σε απλό σύστημα τοιων μη γραμμικών διαφορικών εξισώσεων πρώτης τάξεως, τις οποίες επιχειρούσε να λύσει τώρα με έναν από τους πρώτους ηλεκτρονικούς υπολογιστές της εποχής εκείνης¹².

Σταθεροποιώντας όλα τα άλλα δεδομένα, ο Lorenz άλλαξε μια παραμέτρο r , που ήταν ανάλογη της διαφοράς θερμοκρασίας μεταξύ λίμνης και των υψηλοτέρων στρωμάτων αέρος της ατμόσφαιρας. Όσο το r ήταν μικρό ($0 < r < 1$), η άνοδος του θερμού αέρος εξασθενούσε και το σύστημα επανερχόταν γρήγορα στην απόλυτη ηρεμία. Όταν το $r > 1$, εμφανίσθηκαν δύο νέες καταστάσεις ισορροπίας, που συνδέονταν με την περιοδική ανακύκλωση του θερμού και ψυχρού αέρος πάνω από την λίμνη και οι οποίες ήταν **ευσταθείς**. Όσο το r ήρεμανε ο Lorenz παρατήρησε ότι οι ταλαντώσεις του συστήματος πλησίαζαν μια από τις ευσταθείς αυτές καταστάσεις, διατηρώντας όμως την περιοδικότητά τους. Μόλις όμως το r ξεπέρασε μια συγκεκριμένη τιμή (κοντά στο $r=25$), οι ταλαντώσεις έγιναν ασταθείς και οι λύσεις των εξισώσεων άρχισαν να διαγράφουν πολύπλοκες τροχιές στον τρισδιάστατο χώρο των μεταβλητών του μοντέλου. Οι θεωρίες του Χάους και των Fractals δεν είχαν ακόμη γεννηθεί και το να συμπεριφέρεται ακανόνιστα ένα τόσο απλό αυτοκρατικό σύστημα φαινόταν αδιανόητο. Ο Lorenz έβαλε $r=28$ πήρε μια αρχική συνθήκη και εξεπλάγη για μια ακόμη φορά για τα παράδοξα νούμερα που κατέγραψε η εξέλιξη της τροχιάς του στον χρόνο. Μετά έκανε κάτι που έμεινε ιστορικό στην επιστήμη του Χάους. Άλλαξε το έκτο ψηφίο της ίδιας αρχικής συνθήκης και πίεσε το πλήκτρο ώστε να «τρέξει» ο υπολογιστής. Όταν επέστρεψε στο γραφείο του και έκανε σύγκριση των τροχιών που είχαν προκύψει από τις δύο αυτές ελάχιστα διαφορετικές αρχικές συνθήκες έμεινε κατάπληκτος. Στην αρχή τα νούμερα ήταν σχεδόν τα ίδια. Με την πάροδο όμως του χρόνου οι αριθμοί διέφεραν στο πέμπτο, το τέταρτο, το τρίτο και τελικά ακόμα και το πρώτο ψηφίο ήταν διαφορετικό. **Οι λύσεις του αυτοκρατικού αυτού συστήματος παρουσίαζαν εκθετική απομάκρυνση των τροχιών μεταξύ τους και επομένως απόλεια πληροφορίας και μακροπρόθεσμης πρόβλεψης.**

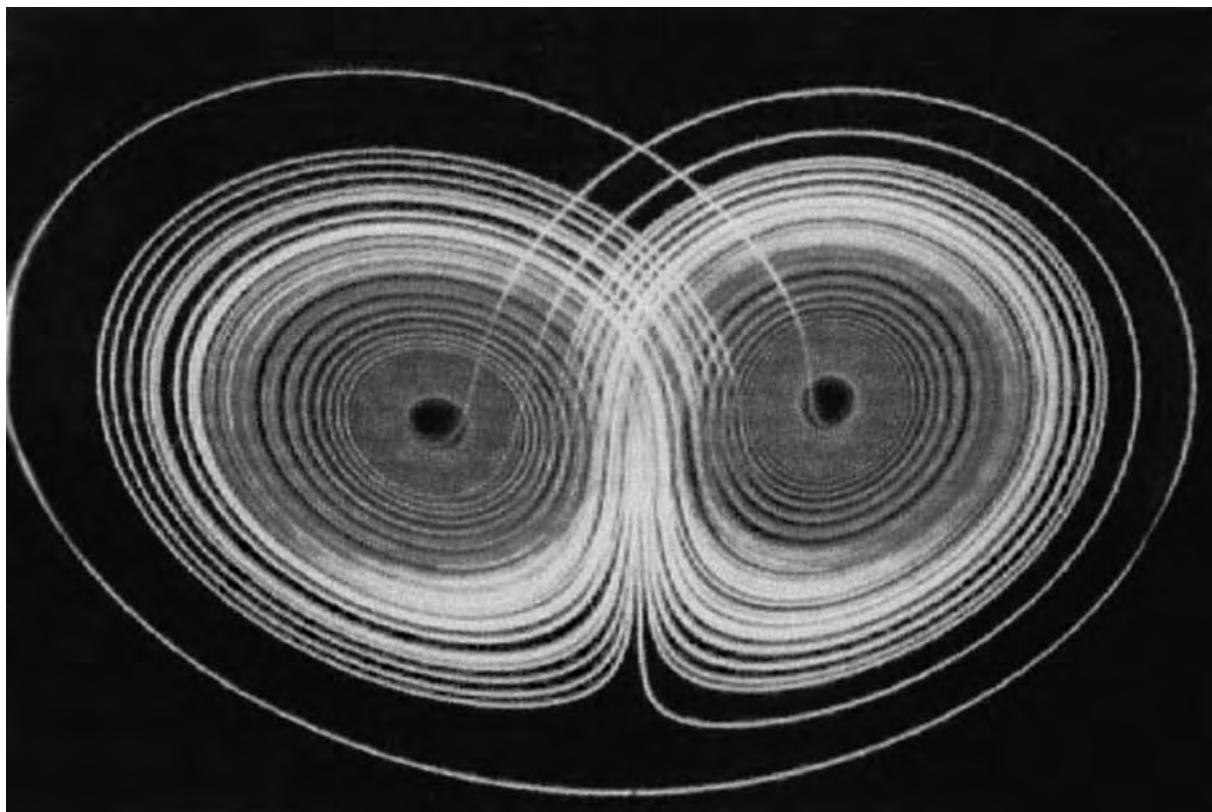
Η πολύπλοκη συμπεριφορά της κίνησης που ο Lorenz στην εργασία του ονόμασε «απεριοδική» (δηλαδή μη περιοδική) επρόκειτο αργότερα να ονομασθεί **Χάος**, το 1975, από τους Li και Yorke¹³. Ο Lorenz σχεδιάζοντας γραφικά τις τροχιές που



Εικ. 2. *A.* Αυθεντική γραμμική απεικόνιση της προσδομοιώσεως με ηλεκτρονικό υπολογιστή των ατμοσφαιρικών ρευμάτων (με διαφορικές εξισώσεις Navier-Stokes). Καθ' ον χρόνο η αριθμητική τιμή των συντελεστών μεταφοράς μεταβάλλονται ολίγον, οι κυκλικές μεταβολές και οι συνδεόμενες παράμετροι με την ταχύτητα, αρχικώς δείχνουν μια σταθερή αύξηση του πλάτους. Όταν το σύστημα εξωθείται περαιτέρω, εμφανίζονται απεριοδικές (μη περιοδικές) επιταχύνσεις και μειώσεις της ταχύτητας, οι οποίες εμφανίζονται απότομα που δεν αφορούν μόνο στο μέγεθος αλλά και στην κατεύθυνση. *B.* Γραφικές παραστάσεις των δυναμικών φάσεων. Η συντελαιμένη της ταχύτητας ως συνάρτηση της θέσεως, όπως συντάχθηκαν από τον Lawrence: Σημειώστε τα άλματα εντός του χώρου των φάσεων, καθ' ον χρόνο το σημείο ταχύτητας (κατεύθυνση του ρεύματος) μεταβάλλεται απότομα. *C.* Γραφικές αναπαραστάσεις δύο χρονολογικών σειρών που πάρθηκαν μεταβάλλοντας τους φαινομενολογικούς συντελεστές κατά 0,01%. Παρατηρείτε ότι για περίπου 500 συμβατικές μονάδες χρόνου, οι δύο καμπύλες περίπου υπερτίθενται. Μετ' πάροδον άλλων 500 συμβατικών μονάδων χρόνου οι δύο καμπύλες χωρίζονται, ώστε μετά από 700 μονάδες χρόνου, οι δύο καμπύλες να μην έχουν συνολικά καμία συσχέτιση. *D.* Η σύγχρονης εκδοχή του ελκυστού Lawrence που εμφανίζονται πέντε διαδοχικές μετατοπίσεις της κατεύθυνσεώς των (Από Βοήθημα N. 6, σελ. 64).

του έδινε ο υπολογιστής του παρατήρησε ότι, **τελικά** όλες διέγραφαν το ίδιο σχήμα. Παρά τη χαοτική συμπεριφορά κάθε μιας ξεχωριστά, μετά από κάποιο χρόνο, το νήμα της τροχιάς γινόταν ένα κουβάρι που ξετυλίγεται γύρω από δύο περιοχές του τρισδιάστατου χώρου (Εικ. 2, 3). Για την διευκρίνιση της μορφής του αποτυπώματος που ελάμβανε και που ήταν ιδιαίτερα πολύπλοκο, ο Lorenz περιστρέφοντάς το και μεγεθύνοντας το στην οθόνη του υπολογιστή, διαπίστωσε ότι τα νήματα των τροχιών δεν γέμιζαν κάποιο όγκο ούτε κάλυπταν κάποια επιφάνεια και φαίνονταν, σαν κορδέλες που ξετυλίγονταν με ένα ιδιαίτερα περιπλοκό τρόπο γύρω από δύο κέντρα. Ο Lorenz διερωτήθηκε μήπως οι κορδέλες αυτές είναι δύο διαστάσεων ή μήπως το «κουβάρι» δεν ήταν παρά μια μεγάλη κλειστή καμπύλη που έλκει όλες τις τροχιές και αν απλωθεί θα γινόταν ένας **οριακός κύκλος**. «Τι είδους όμως σημείο ήταν αυτό που έλκει όλες τις τροχιές;

Όπως αποκαλύφθηκε αργότερα το σημείο αυτό που ονομάσθηκε **ιδιότυπος πόλος έλξεως** (ελκυστής παράξενος ή ολκός) είναι ένα fractal με διάσταση λίγο μεγαλύτερη από δύο (**Δ 2.07**), ενώ η δυναμική των τροχιών που συγκλίνουν προς αυτό είναι χαοτική. Χωρίς να το έχει συνειδητοποιήσει ο Lorenz είχε ανακαλύψει πριν από περίπου 50 χρόνια ένα συνδυασμό του χάους και των fractals σε ένα απλό δυναμικό σύστημα συνεχούς χρόνου² με ευαίσθητη εξάρτηση από τις αρχικές συνθήκες. Από τα προαναφερόθεντα συνάγεται και ο ορισμός της θεωρίας του Χάους, σύμφωνα με τον οποίο παρατηρείται μη προβλέψιμη και φαινομενικώς τυχαία συμπεριφορά ενός δυναμικού συστήματος που έπρεπε να διέπεται από αιτιοκρατικούς νόμους. Σε ένα τέτοιο σύστημα οι εξισώσεις που περιγράφουν τον τρόπο με τον οποίο το σύστημα μεταβάλλεται στον χρόνο, είναι μη γραμμικές και αφορούν σε πολλές μεταβλητές. Κατά συνέπειαν, το σύστημα είναι εξαιρετικά ευαίσθητο στις αρχικές συνθήκες



Εικ. 3. Απεικόνιση του ελκυστού Lorenz. (Από το βιβλίο του James Gleick: "Χάος" – Μια νέα επιστήμη. Μετάφραση M. Κωνσταντινίδης, εκδόσεις Κάτοπτρο, Αθήνα 1990).



Εικ. 4. Απεικόνιση μέσω υπολογιστή ενός χαοτικού συστήματος γνωστού ως "χώρος των Lyapunov". Οι ανοικτόχωμες μορφές παριστάνουν την τάξη ενώ οι σκονορόχωμες περιοχές αντιπροσωπεύουν το χάος. (Από το βιβλίο των Epitopimón, των Wedenfeld & Nicolson, 2003. Μετάφραση T & A, Μιχαηλίδης. Εκδόσεις ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΑ σελ. 238).

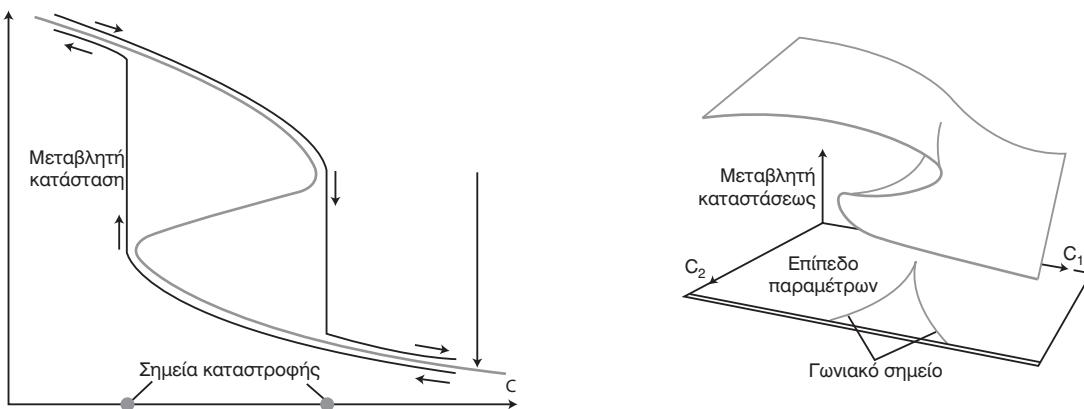
και ελάχιστες αρχικές διαφορές μπορεί να επιφέρουν τεράστιες μεταβολές στην μελλοντική κατάστασή του (Εικ. 4).

Η θεωρία του χάους χρησιμοποιήθηκε αρχικώς για την περιγραφή της μη προβλεψιμότητας στην Μετεωρολογία, επεκτάθηκε όμως και σε άλλους κλάδους των επιστημών που ερευνούν την τυρβώδη φοή, την δυναμική των πλανητών, τις ηλεκτρικές ταλαντώσεις στη Φυσική και τις ταλαντούμενες αντιδράσεις στη Χημεία τη Βιολογία και την Ιατρική.

Το μοντέλο του Lorenz αποτελεί σήμερα αρχέτυπο για πολλά μη γραμμικά συστήματα όπως π.χ. η μελέτη της δυναμικής των διακυμάνσεων του πληθυσμού και η λειτουργία του εγκεφάλου¹⁷.

Ο Lorenz απερίφραστα ανεγγάρισε τα θεμελιώδη χαρακτηριστικά των πολυπλόκων υδροδυναμικών συστημάτων τα οποία όταν εξωθηθούν πέραν ενός κρίσιμου κινητικού ουδού, έχουν δύο επιλογές για την περαιτέρω εξέλιξη τους προς δύο τελείως διαφορετικούς τρόπους συνεργικών κινήσεων. Η κατάσταση αυτή ονομάσθηκε **μοναδικότητα**, πολυστάθεια», **κρίσιμη διακλάδωση, καταστροφή**.

Οι προαναφερόθεντες δροι αναφέρονται στην λίαν ενδιαφέρουσα κατάσταση φυσικών συστημά-



Εικ. 5, 6. Δι' επεξήγησιν βλέπε κείμενο. (Οι καμπύλες ελήφθησαν από το "Λεξικό Μαθηματικών" μτφρ Γ. Παντελίδης, Δ. Κραβαζίτης. Εκδόσεις "Παπάκη", σ. 318).

των κατά την οποία ένας τεράστιος αριθμός (δισεκατομμύρια) ασυνδέτων κατά τα άλλα, αλλά αλληλοεπηρεαζόμενων γειτνιαζόντων στοιχειωδών σωματιδίων πρέπει να αποφασίσουν μια συλλογική επιλογή σε κάποιο κρίσιμο κινητικό ουδό και κάνοντας αυτό, προδήλως απορρίπτουν μια ακατάληλη επιλογή για εξοικονόμηση ενέργειας.

Καταστροφών Θεωρία¹⁴

Το 1975 ο René Thom εδημιούργησε την **θεωρία των καταστροφών**, στην οποία αναπτύσσονται τα πρότυπα και οι μέθοδοι, μέσω των οποίων περιγράφονται φαινόμενα, που εμφανίζουν άλματα και η επεξεργασία των γίνεται συστηματικά και υπολογιστικά. Οι έννοιες και οι μέθοδοι της θεωρίας των καταστροφών προέρχονται κυρίως από την θεωρία των μερικών διαφορικών εξισώσεων, την αλγεβρική Γεωμετρία, την Τοπολογία και την θεωρία των Ομάδων. Μια ταξινόμηση των διαφόρων μορφών, φαινομένων ή αλλαγών που παρουσιάζουν άλματα –τα οπία εδώ χαρακτηρίζονται ως **ανώμαλα συμβάντα ή καταστροφές**– είναι δυνατή για διαδικασίες και συστήματα που δεν επηρεάζονται από τέσσερις παραμέτρους, δηλαδή, μεγέθη επηρεασμού. Επομένως οι αλλαγές καταστάσεων ή μεγέθη επηρεασμού ($n=1,2,3,4$) αναφέρονται σε ένα πολυδιάστατο αφηρημένο χώρο, δύο $n=1$ δίνει μια κατά διαστήματα δισήμαντη καμπύλη καταστάσεως ή συμπεριφοράς ($n=2$). Η θεωρία αναδεικνύει επτά συνολικούς τύπους στοιχειωδών καταστροφών ή συμβάντων, πολυάριθμες αλλαγές με άλματα που εμφανίζονται στην φύση και στην καθημερινή ζωή, όπως επί παραδείγματι στη Φυσική οι διάφορες αλλαγές φάσεων, ή η μετάβα-

ση σε μια άλλη φυσική κατάσταση όπως π.χ. η εμφάνιση κρουστικών κυμάτων, στη Χημεία ορισμένες χημικές αντιδράσεις, στη Βιολογία η δημιουργία βιολογικών μορφών και στην Κοινωνιολογία οι οικονομικές κρίσεις ή οι στρατιωτικές συγκρούσεις³. Κατά την θεωρία των καταστροφών γίνεται μετάπτωση από μια κατάσταση σε άλλη, περνώντας από μια ασυνέχεια, που μπορεί να είναι καταστροφική (Εικ. 5, 6). Στην πράξη τα συστήματα αυτά είναι καταναλωτικά προϋποθέτοντα σκεδασμό ενέργειας.

Μορφοκλασματικές δομές (Fractals)

Πολλές κοινές μορφές στην φύση όπως τα σχήματα των νεφών, η μορφολογία των θαλασσών ακτών, οι νιφάδες του χιονιού και το κυκλοφορικό μας σύστημα δεν είναι ομαλά και στρωτά και όταν γίνει μεγέθυνσή τους φαίνονται περισσότερο ακανόνιστα και μη γραμμικά^{4,15}. Ο Mandelbrot χρησιμοποίησε τη γεωμετρία των Fractal για να περιγράψει τέτοια ακανόνιστα σχήματα και έδειξε ότι η γεωμετρία αυτή ήταν η κατάλληλη μαθηματική γλώσσα για την περιγραφή χαοτικών συστημάτων¹⁴.

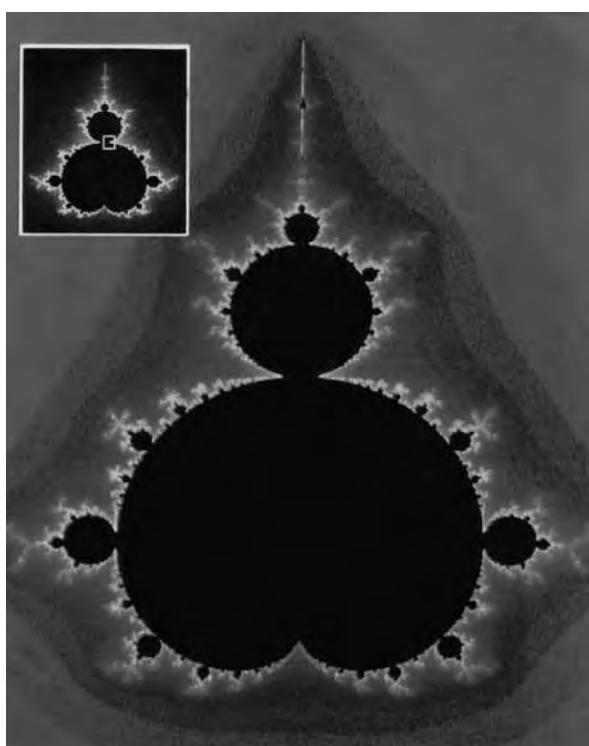
Ο όρος fractal προέρχεται από την λατινική λέξη «frangere» που σημαίνει θρυμματίζω και χρησιμοποιήθηκε από τον Benoit Mandelbrot στο βιβλίο του: «The Fractal Geometry of Nature»¹⁵. Η πραγματεία αυτή συγκέντρωσε σε ένα συνεκτικό πλαίσιο μια ευρύτατη συλλογή αξιοπεριεργών μαθηματικών παρατηρήσεων. Η λέξη Fractal σημαίνει **θρύμα** και χρησιμοποιήθηκε για να υπογραμμίσει την τεμαχισμένη και ακανόνιστη μορφή των γεωμετρικών τοπίων που δημιουργούνται στην φύση. Τα fractal είναι δυνατόν να είναι μια καμπύλη ή μια

επιφάνεια που δημιουργείται με διαδικασία διαδοχικών υποδιαιρέσεων. Επί παραδείγματι, η καμπύλη μιας νιφάδας χιονιού έχει μια μοναδική μορφή με ένα πρότυπο Fractal το οποίο σχηματίζεται από μικρές παραλλαγές αναλόγως των περιστάσεων κατά τη διάρκεια του σχηματισμού των χιονονιφάδων. Ο σχηματισμός των νιφάδων χιονιού είναι ένα χαοτικό συμβάν που είναι εξαιρετικά ευαίσθητο προς τις αρχικές συνθήκες και το οποίο αναδεικνύει μεγάλη τάξη εντός μιας φαινομενικής αταξίας. Είναι δυνατόν να παραχθεί αρχίζοντας από ένα ισόπλευρο τρίγωνο και διαιρώντας κάθε πλευρά του σε τρία τμήματα. Τα μεσαία τμήματα εν συνεχείᾳ αντικαθίστανται από δύο ίσα τμήματα τα οποία θα σχηματίσουν τις πλευρές ενός μικροτέρου ισοπλεύρου τριγώνου. Αποτέλεσμα της ανωτέρω διαδικασίας είναι ο σχηματισμός ενός δωδεκαπλεύρου άστρου. Το επόμενο βήμα είναι η υποδιαιρεση κάθε πλευράς του σχήματος αυτού κατά τον ίδιο τρόπο κ.ο.κ., με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ενός σχήματος που μοιάζει με νιφάδα χιονιού. Οριοθετώντας το σχήμα αυτό διαπιστώνεται ότι έχει μια φράκταλ διάσταση, δηλαδή μια διάσταση μεταξύ μιας γραμμής¹ και μιας επιφάνειας². Η διάσταση της νιφάδας χιονιού είναι 1,26. Το βασικό χαρακτηριστικό των φράκταλ είναι η αυτοομοιότητα υπό αλλαγή κλίμακος δηλαδή, ένα μικρό μέρος της δομής μοιάζει με ολόκληρο το αντικείμενο. Στα Φράκταλ η αυτοομοιότητα παράγεται από ένα σύστημα μαθηματικών κανόνων ή

αλγορίθμων. Αντί όμως να χρησιμοποιήσουμε τους αλγορίθμους για να κάνουμε μια γραφική παράσταση, τους χρησιμοποιούμε για να παραγάγουμε μια ακολουθία αριθμών. Έτσι κάθε αριθμός που προκύπτει επανατροφοδοτείται στον αλγόριθμο για να παραγάγει τον επόμενο αριθμό. Κατά την δεκαετία του 1910 οι Γάλλοι Μαθηματικοί Julia και Fatou ανακάλυψαν με αυτόν τον τρόπο μια αριθμητική ακολουθία που έμοιαζε τυχαία αλλά ήταν φραγμένη. Το σύνολο Julia σχετίζεται άμεσα με το σύνολο του Mandelbrot αλλά η περαιτέρω μαθηματική ανάλυση δεν ήταν δυνατό να προχωρήσει λόγω της μη ανακαλύψεως των ηλεκτρονικών υπολογιστών. Έτσι όταν ο Mandelbrot ανέπτυξε ένα γραφικό πρόγραμμα για H/Y, διατιστώθηκε πως αυτή η ακολουθία όχι μόνο δεν ήταν τυχαία αλλά παρήγαγε λεπτομερείς και περπλοκες εικόνες όπως την νήσο του Mandelbrot (Εικ. 7, 8).

Το παραδειγμα του συνόλου του Mandelbrot δείχνει την σχέση μεταξύ της θεωρίας του Χάους και της Γεωμετρίας των fractal. Ίσως μάλιστα ο καλύτερος τρόπος να εκφράσει κανείς αυτή τη σχέση είναι ότι η γεωμετρία των fractal είναι η γεωμετρία του Χάους⁴. Κατά μία άλλη εκδοχή τα fractal είναι το στατικό αποτύπωμα του Χάους ή η γεωμετρική δομή της χαοτικής δυναμικής «Παγωμένης στον χρόνο»².

Η προσεκτική μελέτη των πραγμάτων δείχνει ότι ουσιαστικά η θεωρία του Χάους και η Γεωμε-



Εικ. 7, 8. Το σύνολο Mandelbrot. Η σειρά των εικόνων δείχνει την αυξανόμενη πολυπλοκότητα του συνόλου σε όλο και πιο μικρές κλίμακες. Παρατηρείστε ότι οι μορφές που μοιάζουν με ουρά ιπποκάμπου και τα μόρια των νησίδων είναι ίδια σε ολόκληρο το σύνολο. Στην τελευταία εικόνα η μεγέθυνση προς κάθε κατεύθυνση είναι περίπου ένα εκατομμύριο φορές (από το βιβλίο James Gleick: "ΧΑΟΣ". Μια νέα Επιστήμη, Εικ. 2 και 4 σελ. 192).

τρία των Fractal εξετάζουν το πώς αντιλαμβανόμαστε την ισορροπία και κατά συνέπεια την αρμονία και την τάξη που επικρατεί στην Φύση καθώς και σε άλλες καταστάσεις και προσπαθούν να δώσουν για πρώτη φορά ένα ολοκληρωμένο πρότυπο το οποίο, περιλαμβάνει μια όψη, έστω, της πραγματικής πολυπλοκότητας της φύσης².

Η Γεωμετρία και μορφολογία των fractal απαντάται σε όλη την έμβια και μη ύλη και ως εκ τουτού μπορεί να χαρακτηρισθεί ως «οικουμενική». Παραδείγματα αποτελούν τα σύννεφα, οι παραλίες, το σφουγγάρι, το κουνουπίδι, τα πετρώματα, τα φυτά, τα φύλλα των δένδρων, η φτέρη του Barnsley οι χιονοστιβάδες, η υφή των νεοπλασμάτων, ο μικρός ιστός, το σύστημα των αιμοφόρων αγγείων, οι νευρώνες, οι πόροι των αδένων, οι διακλαδώσεις των βρόγχων, το δεμάτιο του Purkinje στην καρδιά, η δομή του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου, κ.α.¹⁴.

ΙΙ. ΠΟΛΥΠΛΟΚΟΤΗΤΑ – ΑΥΤΟΟΡΓΑΝΩΣΗ ΚΑΙ ΧΑΟΣ

Προ της αναπτύξεως της μεγάλης επιδράσεως της πολυπλοκότητας, αυτοοργανώσεως και της μη γραμμικής δυναμικής τόσων εις τα **φυσικά συστήματα** (Μηχανικά, Υδροδυναμικά, Θερμοδυναμικά και Χημικά) όσον και στα βιολογικά τοιαύτα, θεωρείται σκόπιμος η διευκρίνιση μερικών εκ των χρησιμοποιουμένων όρων.

Δυναμικό σύστημα είναι ένα οποιοδήποτε σύνολο αλληλεπιδρώντων φυσικών, χημικών βιολογικών ή και οικονομικών μεταβλητών, που εξελίσσεται στο χρόνο σύμφωνα με συγκεκριμένους νόμους ή κανόνες και διακρίνονται σε διατηρητικά και καταναλωτικά.

Τα καταναλωτικά συστήματα είναι αυτά στα οποία ο μέσος όρος παραγωγής πληροφορίας είναι μεγαλύτερος από τον μέσον ρυθμό παραγωγής εντροπίας. Τα συστήματα αυτά έχουν την ιδιότητα να εξελίσσονται από διαφορετικά υποσύνολα αρχικών συνθηκών και να καταλήγουν σε πολλαπλούς ελκυστές. Οι ελκυστές δρούν αφαιρώντας ή συμπιέζοντας τα υποσύνολα αυτά και παίζουν ρόλο κατηγοριών-μνημών. Με τον τρόπο αυτό δρούν ως βιολογικοί επεξεργαστές πληροφορίας^{15,16}.

Η θεωρητική ανάλυση των μη γραμμικών δυναμικών φαινομένων και η προσομοίωσή των, γίνεται με την χρησιμοποίηση μη γραμμικών εξελικτικών εξισώσεων. Τα μοντέλα αυτά προσομοιώσεως εξισώσεων, περιγράφουν τη δυναμική συ-

μπεριφορά του υπό εξέτασιν συστήματος, δηλαδή την εξέλιξή του στον χρόνο.

Οι τρείς χρησιμοποιούμενοι δείκτες είναι:

α) Ο δείκτης Lyapunov ο οποίος επιτρέπει τον διαχωρισμό χαοτικών από τα μη χαοτικά συστήματα.

β) Η μορφοκλασματική διάσταση (Fractal Dimension), αναλυόμενη με ηλεκτρονικό υπολογιστή

γ) Η εντροπία Kolmogorov, θεμελιώδες μέτρο της χαοτικής κινήσεως που υπολογίζει τη μέση συχνότητα απώλειας πληροφορίας ενός δυναμικού συστήματος στον χρόνο¹⁷.

Διατηρητικά και καταναλωτικά συστήματα.

Μια περιγραφή στο μακροσκοπικό επίπεδο όπως δίνεται π.χ. από τις εξισώσεις του Newton ή του Hamilton, στην οποία οι μεταβλητές των εξισώσεων αντιστοιχούν στις χωρικές συντεταγμένες και στις οριμές των σωματιδίων, που αποτελούν το σύστημα ικανοποιεί την ιδιότητα, ο όγκος μιας περιοχής του χώρου των φάσεων να διατηρεί την αρχική του τιμή (δηλαδή με το ότι οι τροχιές εκτυλίσσονται σε αναλλοίωτα σύνολα που σχηματίζουν ένα συνεχές στο χώρο των φάσεων, καθώς και αυτήν της αναστρεψιμότητας, δηλαδή του αναλλοίωτου των εξελικτικών νόμων υπό μετασχηματισμό).

Στα καταναλωτικά συστήματα η δυναμική οδηγεί σε τελική συρρίκνωση του όγκου των φάσεων. Τα αναλλοίωτα σύνολα πάνω στα οποία εκτυλίσσονται οι τροχιές είναι τώρα μεμονωμένα στον χώρο των φάσεων. Τα πιο σημαντικά από τα σύνολα αυτά είναι οι ελκυστές, προς τους οποίους συγκλίνουν όλες οι τροχιές. Μια περιγραφή στο μακροσκοπικό επίπεδο είναι ενδεικτική ότι η ιδιότητα αυτή συνεπάγεται κατ' ανάγκη τη μη αναστρεψιμότητα των εξελικτικών νόμων, δηλαδή τη ορήξη της συμμετρίας ανάμεσα στο παρελθόν και στο μέλλον.

Ένα δυναμικό σύστημα χαρακτηρίζεται από τις ακόλουθες βασικές ιδιότητες.

α) Η μόνη ανεξάρτητη μεταβλητή είναι ο χρόνος.

β) Έχει λίγες «διαστάσεις» (ή βαθμούς ελεύθεριας) αφού διαθέτει μικρό αριθμό εξαρτημένων μεταβλητών

γ) Η κίνησή του διέπεται από αιτιοκρατικούς (δηλαδή αυστηρά καθορισμένους νόμους ή κανόνες).

Ο χρόνος σε ένα δυναμικό σύστημα μπορεί να είναι συνεχής ή διακοινότος. Στην πρώτη περίπτωση παίρνει οποιαδήποτε τιμή από το $(-\infty)$ που θεωρείται το απώτερο παρελθόν έως το $+\infty$ που αντιπροσωπεύει το απώτερο μέλλον. Ένα δυναμικό

σύστημα συνεχούς χρόνου όμως απαιτεί για την μελέτη του την επίλυση διαφορικών εξισώσεων. Τα διακριτά δυναμικά συστήματα περιγράφονται από εξισώσεις διαφορών. Παρά την απλή μαθηματική περιγραφή τους όμως, τα προβλήματα αυτά περιέχουν όλες τις εκπλήξεις, τα απροσδόκητα φαινόμενα και την πλούσια συμπεριφορά των γνωστών δυναμικών συστημάτων.

Μερικά παραδείγματα δυναμικών συστημάτων αποτελούν:

- Το ηλιακό σύστημα (οι πλανήτες αλλάζουν θέση κατά τη διάρκεια του χρόνου).
- Η καρδιά ενός ζώντος οργανισμού (πάλλεται με περιοδικό τρόπο μάλλον, αντί να παραμένει ακίνητη).

– Ο εγκέφαλος (οι νευρώνες εκλύουν συνεχώς ηλεκτρικές ώσεις, οι νευροδιαβιβαστές προωθούνται από νευρώνα σε νευρώνα, η δύναμη των συνάψεων μεταβάλλεται και γενικώς, ολόκληρο το σύστημα βρίσκεται σε κατάσταση συνεχούς ροής ενέργειας και ύλης.

- Τα χρηματιστήρια
- Ο πληθυσμός της γης
- Το κλίμα της γης¹⁸

Διακλαδώσεις ονομάζονται το κρίσιμο σημείο ή ο ουδός πέραν του οποίου το σύστημα επιλέγει μια νέα κατάσταση, δηλαδή τα σημεία αστάθειας γύρω από τα οποία αρχεί μια απειροστή διαταραχή, για να προσδιορίσει το μακροσκοπικό καθεστώς της λειτουργίας του συστήματος.

Ο Χώρος των Φάσεων είναι ο χώρος ενός συστήματος πραγματικού ή αφηημένου, με **n** βαθμούς ελευθερίας, όπου **2n**- διαστατικό διάστημα με συντεταγμένες ($q_1, q_2, \dots, q_n, p_1, p_2, \dots, p_n$), τα q_s περιγράφουν τους βαθμούς ελευθερίας του συστήματος και τα p_s είναι οι αντίστοιχες οριμές. Κάθε σημείο αντιπροσωπεύει μια κατάσταση του συστήματος. Ένα αέριο με αριθμό N σημειακών σωματίδιων έχει τρείς συντεταγμένες θέσεων και τρείς αντίστοιχες συντεταγμένες οριμών, ώστε ο χώρος των φάσεων να έχει 6N διάσταση.

Εάν τα σωματίδια έχουν εσωτερικούς βαθμούς ελευθερίας, όπως οι ταλαντώσεις και οι περιστροφές των μορίων, τότε αυτές πρέπει να συμπεριληφθούν στο χώρο των φάσεων, ο οποίος κατά συνέπειαν έχει μεγαλύτερη διάσταση από ότι έχουν τα σημειακά σωματίδια. Καθ' όν χρόνο το σύστημα μεταβάλλεται με το χρόνο, αντιπροσωπευτικά σημεία διαγράφουν καμπύλη στο χώρο των φάσεων η οποία αποτελεί μια τροχιά.

Ως διάσταση αποκαλείται το πλήθος των συ-

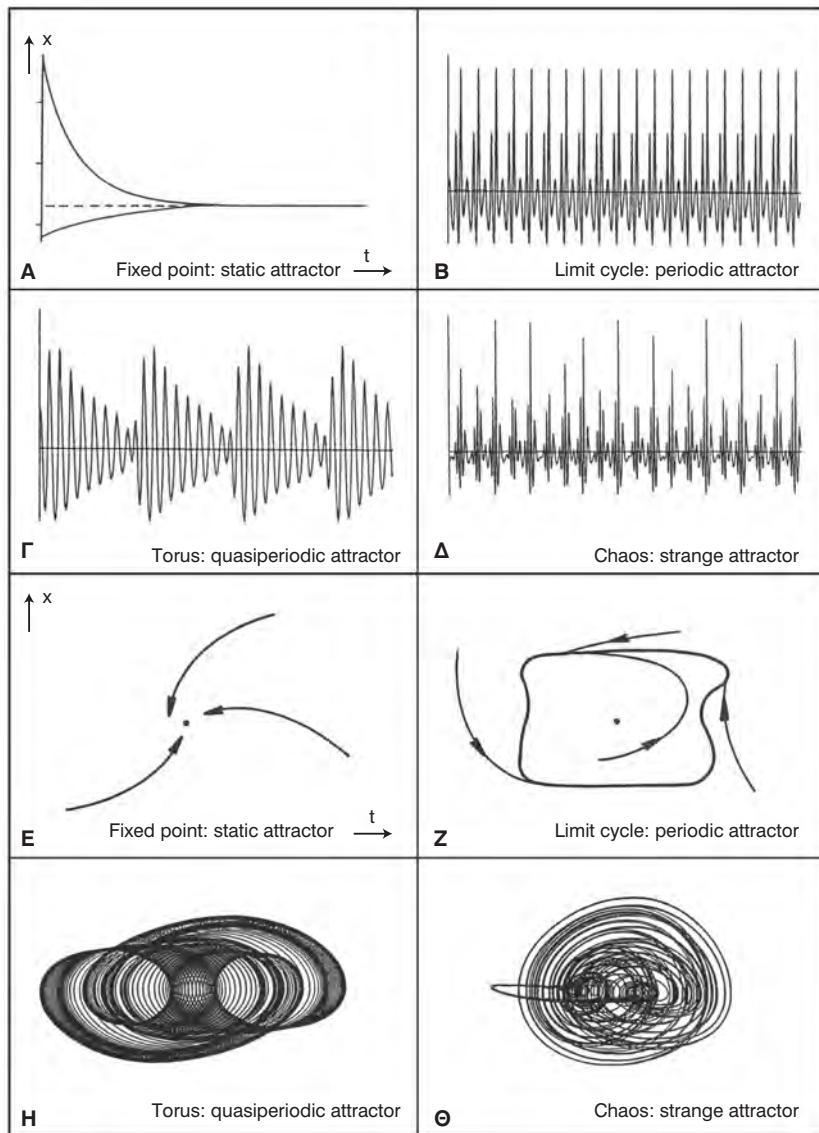
ντεταγμένων που απαιτούνται για τον ορισμό και καθορισμό ενός στοιχείου, π.χ. ενός σημείου σε ένα σύστημα συντεταγμένων.

Πόλος έλξεως (ελκυστής, ολκός, attractor), χαρακτηρίζεται το σύνολο των σημείων στον χώρο των φάσεων, προς τον οποίο συγκλίνει το αντιπροσωπευτικό σημείο ενός εκλυτογόνου συστήματος καθ' όν χρόνο εξελίσσεται. Ο πόλος έλξεως είναι δυνατόν να είναι ένα μοναδικό σημείο, ένας οριακός κύκλος (limit cycle), ο οποίος περιγράφει ένα σύστημα με περιοδική συμπεριφορά, ή ένας πόλος έλξεως fractal (παράξενος ελκυστής) οπότε το σύστημα αναδεικνύει χαοτική συμπεριφορά (Εικ. 9).

Αλλαγή φάσεως¹⁵ αποκαλείται μια μεταβολή, συνήθως αιφνίδια, των χαρακτηριστικών γνωρισμάτων ενός συστήματος. Παραδείγματα αλλαγής φάσεως είναι η μεταβολή από στερεά σε υγρή κατάσταση, από υγρή σε αέρια και αντιθέτως. Άλλα παραδείγματα περιλαμβάνουν την μετάπτωση ενός παραμαγγήτου σε σιδηρομαγγήτη όπως επίσης και η μετάπτωση ενός μετάλλου με φυσιολογική αγωγιμότητα σε μετάλλο με υπεραγωγιμότητα. Άλλαγές φάσεων είναι δυνατόν να συμβαίνουν διατης μεταβολής μερικών μεταβλητών όπως η θερμοκρασία και η πίεση, ταξινομούνται δε βάσει της υπαρχούσης τάξεως του συστήματος. Εάν π.χ. υπάρχει μη μηδενική λανθάνουσα θερμοκρασία κατά την αλλαγή, τότε αυτή ονομάζεται αλλαγή φάσεως πρώτης τάξεως. Εάν όμως η λανθάνουσα θερμοκρασία είναι μηδέν, τότε πρόκειται για αλλαγή φάσεως δευτέρας τάξεως.

Κάθε αλλαγή φάσεως συνδέεται είτε με έκλυση είτε με απορρόφηση ενέργειας. Έτσι στην περίπτωση αλλαγής φάσεως από στερεά σε υγρή και από υγρή σε αέρια κατάσταση έχουμε απορρόφηση ενέργειας, ενώ αντιθέτως όταν η αέρια φάσης μεταπίπτει στην υγρά και η υγρά στην στερεά, τότε έχουμε έκλυση ενέργειας.

Περαιτέρω κατά την αλλαγή φάσεως παρατηρείται αλλαγή τόσο της **τάξης** όσο και της μικροσκοπικής κατάστασης ενός συστήματος όταν το επηρεάζουμε απ' έξω. Για παράδειγμα στην αυξημένη θερμοκρασία του ατμού του ύδατος τα μόριά του κινούνται ελεύθερα χωρίς αμοιβαίες συσχετίσεις. Όταν η θερμοκρασία ελαττώθει σχηματίζεται μια σταγόνα νερού τα μόρια του οποίου διατηρούν μια μέση απόσταση μεταξύ τους. Οι κινήσεις τους τώρα είναι πολύ συντονισμένες και έχουν μεγάλη συσχέτιση. Τέλος σε μια ακόμη χαμηλότερη θερμοκρασία το νερό μετατρέπεται σε κρυστάλλους πάγου, τα μόρια του οποίου είναι καλώς δια-



Εικ. 9. Οι διάφοροι τύποι των ελκυστών (πόλων έλξεως). Α) Στατικός ελκυστής σταθερών σημείων, Β) Περιοδικός ελκυστής – Οριακού κύκλου, Γ) Τόρος: Οιονεί περιοδικός ελκυστής, Δ) Χάος: παραδέξενος ελκυστής, Ε) Τροχιά στατικού ελκυστή – Σταθερού σημείου, Ζ) Τροχιές οριακού κύκλου – περιοδικός ελκυστής, Η) Τόρος: Οιονεί περιοδικός ελκυστής, Θ) Χάος: παραδέξενος ελκυστής. (Από F. Kaiser: *External signals and internal oscillation dynamics* του βιβλίου: *Self-organized biological dynamics*. Walleczek, Cambridge 2000 σελ. 15-43).

τεταγμένα και εμφανίζουν μια σταθερή τάξη. Παρά το γεγονός ότι στις προαναφερθείσες διεργασίες εμπλέκονται τα ίδια μόρια, τα μακροσκοπικά γνωρίσματα των τριών φάσεων διαφέρουν εντυπωσιακά, όπως επίσης οι μηχανικές, οι οπτικές και οι ηλεκτρικές ιδιότητές των.

Άλλα παραδείγματα αποτελούν η εξαφάνιση των ιδιοτήτων του σιδηρομαγνήτου κατόπιν θερμάνσεως και η ανάκτηση των όταν η θερμοκρασία του μαγνήτου ελαττώθει. Επί αυξημένης θερμοκρασίας τα ηλεκτρόνια του μαγνήτου τα οποία πε-

ριστρέφονται αφ' ενός περί τον άξονά τους (ιδιοστροφορμή) και αφ' ετέρου πέριξ του πυρήνος του ατόμου είναι προσανατολισμένα προς τυχαίες κατευθύνσεις και η ροπή των δυνάμεων τους αλληλοαναιρείται με αποτέλεσμα την εξαφάνιση της μαγνητικής ιδιότητας. Κάτω όμως από ένα κρίσιμο όριο θερμοκρασίας τα ηλεκτρόνια προσθλαμβάνουν μια γραμμική διάταξη, οπότε επανεμφανίζεται η μαγνητική ιδιότητα η οποία οφείλεται κυρίως στην ιδιοστροφορμή των ηλεκτρονίων. Τοιουτούρως και στην περίπτωση αυτή η αποκατάσταση τάξεως

στο μικροσκοπικό επίπεδο αποτελεί το αίτιο αναδειξεως μιας καινούργιας ιδιότητας της ύλης στο μακροσκοπικό επίπεδο.

Παρόμοιες αλλαγές φάσεως παρατηρούνται στους υπεραγωγούς, την ακτινοβολία Laser, τη δυναμική των υγρών (αστάθεια Benard και το φαινόμενο Taylor) και σε χημικά συστήματα τύπου ωρολογίου, όπως η αντίδραση Belousov-Zapotinski. Σε διεθετητές της παραπάνω περιπτώσεις με εξωτερική παρέμβαση ή καταπίεση, η επικρατούσα αταξία μεταπίπτει σε οργανωμένη τάξη λόγω πολυαριθμών αλληλεπιδράσεων των μυριάδων μορίων, ιόντων και ηλεκτρονίων που απαρτίζουν το σύστημα και της αναδειξεως από την αλληλεπίδραση αυτή και μόνον αυτή, μιας καινούργιας σφαιρικής δομής δια της διαδικασίας της αυτοοργανώσεως¹⁷.

Εκ των προαναφερθέντων καθίσταται προφανής η έννοια και ο ορισμός της αυτοοργανώσεως¹⁹ ο οποίος αναφέρεται σε ευρύ φάσμα διαδικασιών σχηματισμού δομών, τόσο στα φυσικά όσο και στα βιολογικά συστήματα βάσει μιας επεξεργασίας κατά την οποία, όπως διατυπώθηκε προηγουμένως η τελική δομή μορφή ενός συστήματος προκύπτει αποκλειστικά από τις πολυάριθμες αλληλεπιδράσεις και συμπράξεις μεταξύ των απαρτιζόντων το σύστημα σωματιδίων του κατωτέρου επιπέδου (συγκρούσεις μεταξύ δισεκατομμυρίων επί δισεκατομμυρίων μορίων, κλπ.). Οι κανόνες που διέπουν τις αλληλεπιδράσεις των γειτνιαζόντων αυτών σωματιδίων διεκπεραιώνονται βάσει μόνον της ανταλλαγής τοπικών πληροφοριών μεταξύ των, χωρίς να λαμβάνεται υπ' όψιν το προκύπτον σφαιρικό πρότυπο.

Οι νέες ιδιότητες είναι χαρακτηριστικά του συστήματος που αναδύεται τελικώς από τις αλληλεπιδράσεις των συστατικών του. Οι ιδιότητες αυτές δεν είναι δυνατόν να κατανοηθούν απλώς για της εξετάσεως μεμονωμένως των συστατικών του συστήματος, αλλά απαιτούν λεπτομερή ανάλυση της διαδικασίας αυτής. Επίσης είναι ενδιαφέρον να γνωρίζουμε ότι κατά την ανωτέρω διαδικασία, δεν είναι απαραίτητο τα στοιχεία του συστήματος να έχουν πάντοτε άμεση αλληλεπίδραση διότι είναι δυνατόν η αλληλεπίδραση να είναι έμμεσος διαδικασία, όταν η συμπεριφορά ενός από τα συνιστώντα στοιχεία τροποποιεί το περιβάλλον, επηρεάζουσα τοιούτο περιοχή τη συμπεριφορά άλλων ατόμων.

Οι μηχανισμοί της αυτοοργανώσεως σε βιολογικά συστήματα¹⁸ διαφέρουν από εκείνους των φυσικών συστημάτων κατά δύο θεμελιώδεις τρόπους. Ο πρώτος είναι η μεγαλύτερη πολυπλοκότητα των υποομάδων των βιολογικών συστημάτων. Κατά

συνέπειαν στην περίπτωση αυτή πρόκειται περού ενός δικτύου μη γραμμικών δυναμικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ μορίων, κυττάρων και ιστών, οι οποίες συμβάλλουν στην ανάδειξη αναδυομένων λειτουργιών ενός βιολογικού συστήματος ως συνόλου. Τα πλέον χαρακτηριστικά γνωρίσματα της αυτοοργανώμενης βιολογικής δραστηριότητος είναι *οι βιολογικοί ρυθμοί και οι ταλαντώσεις*^{20,21}. Υπό συνθήκες καταπιέσεως, μακράν της ισορροπίας οι μοριακές αλληλεπιδράσεις έχουν τάση να συγχρονίζουν τη συμπεριφορά τους, το οποίο αποτελεί την απαρχή σχηματισμού μιας μακροσκοπικής καταστάσεως που χαρακτηρίζεται από **τάξη**. Η νεοσχηματισθείσα τοιούτο πρόπτωση δομή επιδρά επί των μικροσκοπικών αλληλεπιδράσεων που λαμβάνουν χώρα επιβάλλοντας περαιτέρω συγχρονισμό. Δια της συνεχιζόμενης και επαγόμενης από την ενέργεια αλληλεπίδραση μεταξύ μικροσκοπικών και μακροσκοπικών διεργασιών, η καινούργια αυτοοργανώμενη δομή σταθεροποιείται και διατηρείται σε ενεργό κατάσταση.

Τα αυτοοργανώμενα συστήματα τυπικώς συνίστανται από πολύναριθμα συχνά ταυτόσημα συστατικά. Τα περισσότερα από τα συστήματα αυτά χρησιμοποιούν κατά τις πολύπλοκες διεργασίες των **θετική ανατροφοδότηση**. Τούτο αποτελεί ασύνηθες φαινόμενο, διότι στις περισσότερες βιολογικές διεργασίες, παρατηρείται αρνητική ανατροφοδότηση, ένας μηχανισμός χρησιμοποιούμενος συχνά για την σταθεροποίηση φυσιολογικών διεργασιών (ομοιοστασία) και την αποτροπή ανεπιθυμήτων διακυμάνσεων.

Κατ' αντίθεση προς την αρνητική ανατροφοδότηση η θετική ανατροφοδότηση γενικώς προάγει τις διεργασίες εντός ενός συστήματος¹⁹. Αυτοενίσχυση, διευκόλυνση και αυτοκατάλυση αποτελούν όρους που χρησιμοποιούνται για την περιγραφή της θετικής ανατροφοδοτήσεως (positive feedback). Ο σχηματισμός ταλαντουμένων βιολογικών καταστάσεων με διαφορετικές περισδόνες διαδραματίζει ένα θεμελιώδη ρόλο στους ζώντες οργανισμούς όπως θα αναπτυχθεί διεξοδικότερα περαιτέρω. Άλλη διαφορά μεταξύ των δύο συστημάτων είναι ότι οι κανόνες που διέπουν τις αλληλεπιδράσεις των φυσικών συστημάτων βασίζονται αποκλειστικά στους φυσικούς νόμους, όπως επί παραδείγματι οι εξάγωνες κυψέλες της αστάθειας Benard, η ιδιομορφία των δομών στην αστάθεια Taylor και των κυμάτων κατά την αντίδραση Belousov-Zapotinski. Οι φυσικοί νόμοι οι οποίοι επηρεάζουν τα προαναφερθέντα φαινόμενα συνδέο-

νται με την επιφανειακή τάση, το ιξώδες και άλλες δυνάμεις που διέπουν την κίνηση των μορίων σε θερμαινόμενα υγρά. Παραπλήσιο φαινόμενο οφείλεται στη δύναμη του πνέοντος ανέμου πάνω από μια ομοιογενή έκταση της ερήμου με αποτέλεσμα τον σχηματισμό αμμιλόφων, λόγω δυνάμεως της βαρύτητας και του πνέοντος ανέμου επί των κόκων της άμμου¹⁹.

ΠΟΛΥΠΛΟΚΟΤΗΤΑ (COMPLEXITY)

*“From Chaos comes complexity, from the movement of molecules within our cells to communication across an entire planet, we are part of networks”. (Complex systems and networks: Science 325: 405, 2009)*²².

Δεν υπάρχει γενικά αποδεκτός όρος της πολυπλοκότητας^{23,24}. Από τα συμφραζόμενα όμως προκύπτει ότι η πολυπλοκότητα συνυφαίνεται με τη οργή ή το σπάσιμο της συμμετρίας ενός συστήματος και τη δυνατότητά του να πραγματοποιεί μεταξύ διαφόρων καταστάσεων αλλαγές φάσεως. Η πολυπλοκότητα συνδέεται με συμφωνία φάσεων μεγάλης εμβέλειας. Παραδείγματα αναδείξεως πολυπλοκότητας παρατηρούνται σε όλα τα φυσικά (μηχανικά, χημικά, θερμοδυναμικά) και βιολογικά συστήματα, όταν αυτά εξωθούνται μακράν της ισορροπίας, δηλαδή όταν δεν είναι πλέον ευσταθή.

Η γένεση της πολυπλοκότητας κατά τον Γ. Νίκολη δεν είναι μια συνήθης ομαλή διαδικασία, αλλά αντίθετα συνοδεύεται από μια σειρά οριζικές μεταβολές: Θα μπορούσαμε μάλιστα να λέγαμε «καταστροφές» εκρηκτικού χαρακτήρα, που χαρακτηρίζονται συνοπτικά με την τριλογία, αστάθεια, διακλάδωση και χάος.

«Η γοητεία των πολυπλόκων συστημάτων έγκειται εν πολλοίσ στο ότι η εκτέλεση του προγράμματος αυτού περνά μέσα από μια οριζική αναθεώρηση των εννοιών της οικουμενικότητας και πρόβλεψης- που συνδυάζει εποικοδομητικά την αιτιολογία με την πιθανοθεωρητική προσέγγιση, τη δομική με τη λειτουργική διάσταση, τη μικροσκοπική με την νανοσκοπική και τη μακροσκοπική κλίμακα»¹⁸.

Η μεγάλη σημασία και η εκτεταμένη εφαρμογή της πολυπλοκότητας οφείλεται εις το ότι τα μακράν της ισορροπίας συστήματα μεταβάλλουν τα χωροχρονικά τους πρότυπα ή τη λειτουργία τους πολύ εντυπωσιακά, τέτοια δε συμπεριφορά παρατηρείται σε πολλά συστήματα υπαγόμενα σε τελείως διαφορετικά πεδία όπως ήδη εξετέθη. Τοιουτού τρόπως καθιερώθηκε μια *οικουμενικότητα τάξεων*, η οποία παρέχει το πλεονέκτημα εφόσον κατανοηθεί η συμπεριφορά ενός συστήματος να επεκτείνε-

ται στατιστικά σε άλλα. Ο κεντρικός πυρήνη της ερευνητικής αυτής στρατηγικής όπως διερμηνεύεται περαιτέρω, οφείλεται στο ότι όλα τα συστήματα υπόκεινται σε επιδράσεις από το περιβάλλον τους. Οι επιδράσεις αυτές ποσοστικοποιούνται από τις *παραμέτρους ελέγχου*. Όταν αυτές οι παραμετροί μεταβάλλονται, το σύστημα είναι δυνατό είτε να προσαρμοστεί η πώς είτε να μεταβληθεί ποιοτικώς. Στις περιπτώσεις αυτές η δεύτερη περίπτωση είναι και η πλέον ενδιαφέρουσα. Ενταύθα, σε μεγάλες τάξεις συστημάτων τα οποία αρχικώς εξαρτώνται από πολλές μεταβλητές (μη γραμμικές διαφορικές εξισώσεις), η συμπεριφορά του συστήματος τελικώς προσδιορίζεται μόνον από λίγες μεταβλητές, τις *παραμέτρους τάξεως*, που καθηλώνουν την συμπεριφορά των ατομικών σωματιδίων που απαρτίζουν το σύστημα μέσω του νόμου της δεσμεύσεως (slaving principle). Οι εξισώσεις της ανωτέρω διαδικασίας είναι στοχαστικές διαφορικές εξισώσεις οι οποίες ανακοινώθηκαν για πρώτη φορά από τους Ginsburg and Landau¹⁷.

Παραδείγματα ωρίξεως της συμμετρίας, αποτελούν: α) η άρση της συμμετρίας ανάκλασης στην κρυστάλλωση του χλωρικού νατρίου και β) η ωρίξη της συμμετρίας σε πυκνά φερμιονικά υγρά.

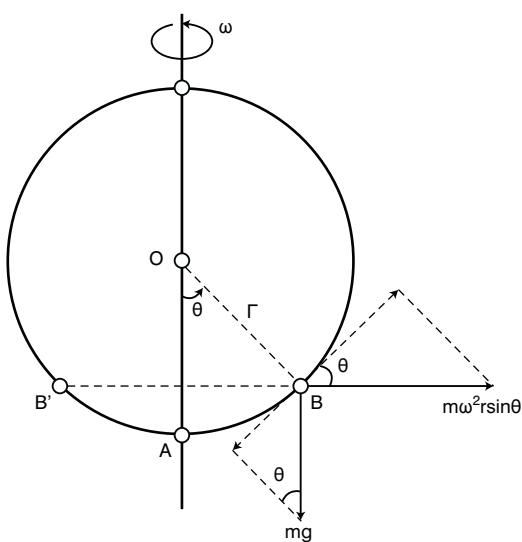
Ως γνωστό, τα μόρια του χλωρικού νατρίου είναι οπτικώς ανενεργά, δηλαδή δεν περιστρέφουν το επίπεδο του πεπολωμένου φωτός. Αντιθέτως οι κρύσταλλοι του χλωρικού νατρίου είναι οπτικώς ενεργοί και μάλιστα σε δύο μορφές, μια αριστερόστροφη και μια δεξιόστροφη. Εάν ψύξουμε ένα διάλυμα χλωρικού νατρίου, σχηματίζονται ισάριθμοι αριστερόστροφοι και δεξιόστροφοι κρύσταλλοι. Εάν τώρα προκαλέσουμε ανάδευση του ψυχόμενου διαλύματος σχηματίζονται αποκλειστικά είτε δεξιόστροφοι είτε αριστερόστροφοι κρύσταλλοι. Πού οφείλεται το ανωτέρω φαινόμενο; Η επιλογή του συστήματος μεταξύ ενός δεξιοστρόφου και αριστεροστρόφου κρυστάλλου μπορεί να θεωρηθεί ως μία διακλάδωση. Σε ένα μέσο εν ηρεμία οι διακλαδώσεις αυτές είναι ανεξάρτητες η μία από την άλλη. Οι μισές συμπεριφέρονται με τον ένα τρόπο και οι άλλες μισές με τον άλλο τρόπο. Σε ένα μέσο υπό ανάδευση η πρώτη διακλάδωση είναι είτε αριστερόστροφη είτε δεξιόστροφη. Με την ανάδευση διασκορπίζονται οι πυρήνες των πρώτων κρυστάλλων σε όλο το μέσον και έτσι βρίσκουμε εφεξής μόνο δεξιόστροφους ή αριστερόστροφους κρυστάλλους. Στην περιγραφή σα περίπτωση την άρση της συμμετρίας ανάκλασης της κρυστάλλωσης του χλωρικού νατρίου, ευκόλως συνάγεται

ότι την προκάλεσε η εξωθεν μηχανική παρέμβαση, δηλαδή η ανάδευση¹¹.

Άλλο παράδειγμα αποτελεί κατά τον Anderson²⁵ είναι η ρήξη της συμμετρίας πυκνών φερμιονικών υγρών, η οποία έχει τουλάχιστον τρεις εκδηλώσεις αν και τελευταίως πιθανολογείται και τετάρτη. Η ρήξη της συμμετρίας των υγρών αυτών αποκαλείται φαινόμενο Barden - Cooper - Schrifter CBS), και η πρώτη περίπτωση αφορά την αλλαγή της συμμετριφοράς των ηλεκτρονίων σε θερμοκρασίες πλησίον του απολύτου μηδενός και αποκαλείται υπεραγωγιμότητα. Η δεύτερη περίπτωση αφορά σε άτομα ήλιου (He) τα οποία όταν το Helium ψύχεται κάτω του 1×10^{-3} βαθμών K, μετατίπτει σε υγρό πολύ μικράς πυκνότητας η δε τρίτη αφορά σε νονυλεόνια (πρωτόνια ή νετρόνια) αμφότερα σε συνήθεις πυρήνες (φαινόμενο συζεύξεως Bohr - Mottleson Pines), ή σε νετρόνια των άστρων υπό γιγαντιαία κλίμακα, όπου η υπερυγροποίηση είναι υπεύθυνη για την εκπομπή νόθου ηλεκτρονικού σήματος²⁵.

Φυσικά και χημικά συστήματα

Ένα από τα χαρακτηριστικότερα παραδείγματα μη γραμμικής συμμετριφοράς και ρήξεως της συμμετρίας σε ένα μηχανικό σύστημα περιγράφεται από τον Θ.Μ. Χρηστίδη στην αξιόλογη πραγματεία του «Χάος και πιθανολογική αιτιότητα», το οποίο και παρατίθεται αυτούσιο από την προαναφερθείσα πραγματεία²⁶. «Πρόκειται για την κίνηση ενός δακτύλου μάζας m, το οποίο κινείται χωρίς τριβές επί μιας κυκλικής στεφάνης (Εικ. 10). Καθώς η στεφάνη βρίσκεται ακίνητη σε ένα κατακόρυφο επίπεδο, ο δακτύλιος θα εκτελεί μία ταλά-

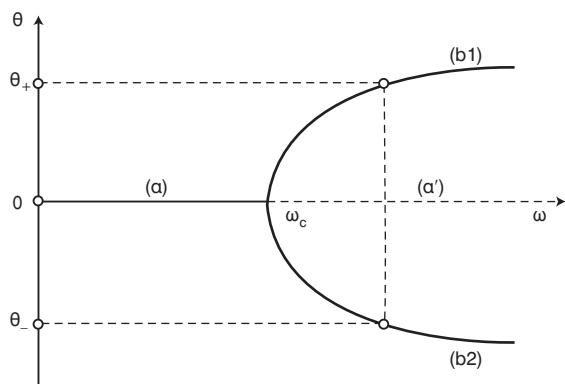


Εικ. 10. Δι' επεξήγησιν βλέπε κείμενο.

ντωση γύρω από το σημείο ισορροπίας A, ή θα ηρεμεί σ' αυτό. Αν τώρα στη στεφάνη ασκήσουμε ένα ζεύγος δυνάμεων και την θέσουμε σε περιστροφή γύρω από την κατακόρυφη διάμετρο της με ρυθμιζόμενη γωνιακή ταχύτητα ω, τότε, όσο η ω παραμένει σχετικά μικρή και πάντως μικρότερη από μια τιμή ουδού ωc, ο δακτύλιος θα εξακολουθεί να εκτελεί μία ταλάντωση γύρω πάντα από το σημείο A. Αν όμως αυξήσουμε την ταχύτητα περιστροφής και αυτή υπερβεί την τιμή του ουδού (της οποίας η φυσική σημασία εκτίθεται περαιτέρω), την ωc, τότε η κατάσταση αλλάζει οιζικά και ο δακτύλιος εκτελεί πλέον ταλάντωση γύρω από ένα σημείο B, που ορίζεται από μία μη μηδενική τιμή της γωνίας θ με την κατακόρυφο. Υπάρχει όμως και το συμμετρικό του B ως προς την κατακόρυφο, το B', περί το οποίο είναι δυνατό να βρεθεί και να εκτελεί ταλάντωση ο δακτύλιος, πράγμα το οποίο εξαρτάται από τις αρχικές συνθήκες, από την αρχική θέση και ταχύτητα, στα οποία θα βρεθεί ο δακτύλιος τη στιγμή που η γωνιακή ταχύτητα περιστροφής θα ξεπεράσει την κρίσιμη τιμή ωc.

Από πολλές απόψεις αυτή η επιλογή κυβερνάται από την τύχη. Όμως, σε ένα δεδομένο πείραμα μόνο ένα από αυτά τα σημεία ισορροπίας θα πραγματοποιηθεί και συνεπώς η μάζα θα ταλαντούται γύρω απ' αυτό. Στον παρατηρητή λοιπόν αυτό θα εμφανισθεί ως μία ασυμμετρική πραγμάτωση μιας τελείως συμμετρικής καταστάσεως. Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται ρήξη της συμμετρίας και εδώ η ιδιαίτερη συμμετρία που σπάει είναι η κατοπτρική συμμετρία γύρω από την κατακόρυφη διάμετρο.

Είναι σημαντικό να οργανώσουμε αυτή την πληροφορία σ' ένα διάγραμμα (Εικ. 11). Σ' αυτό η θέση ισορροπίας θ, που χαρακτηρίζει την κατάσταση του συστήματος, παρίσταται γραφικώς έναντι της γραφικής ταχύτητας ω, που είναι ο δε-



Εικ. 11 Δι' επεξήγησιν βλέπε κείμενο.

σμός που επιβάλλεται στο σύστημα. Κάτω από την τιμή του ουδού ως μόνο μία θέση ισορροπίας είναι διαθέσιμη, αυτή που αντιστοιχεί στην τιμή $\theta=0$ (κλάδος α στο σχήμα). Πέραν όμως από την τιμή ως αυτή η κατάσταση δεν μπορεί να επιβιώσει. Αυτό εκφράζεται στο σχήμα με την διακεκομένη γραμμή (α') που αποτελεί προέκταση της γραμμής (α). Όπως προαναφέρθηκε για $\omega < \omega_c$ έχουμε διαθέσιμα δύο νέα σημεία ισορροπίας. Ενώνοντας λοιπόν τις αντίστοιχες τιμές των γωνιών (για τις διάφορες τιμές της γωνιακής ταχύτητας (ω) παίρνουμε δύο κλάδους καταστάσεων, τους (β_1, β_2), οι οποίοι δημιουργούνται από την (α) στο σημείο $\omega=\omega_c$ και διαχωρίζονται από την (α) για $\omega > \omega_c$. Αυτό είναι το φαινόμενο της διακλάδωσης (*bifurcation*), που αποτελεί την πιο χαρακτηριστική σφραγίδα της μη γραμμικότητας.

Κατά συνέπειαν μια από τις εκδηλώσεις της μη γραμμικότητας στο σημείο της διακλάδωσης είναι ότι τώρα το σύστημα διαθέτει μία πολλαπλότητα λύσεων μεταξύ των οποίων μπορεί να επιλεξει. Είναι χαρακτηριστικό ότι το ίδιο φυσικό σύστημα, που είναι ένα μάλλον σύνηθες τοιούτο, μπορεί να παρουσιάσει συμπεριφορές διαφόρων τύπων, καθώς οι τιμές μιας χαρακτηριστικής παραμέτρου, που εμπεριέχονται σ' αυτό, μεταβάλλονται.

Τα νέα σημεία ισορροπίας B και B' ορίζονται από την συνθήκη, ότι σε αυτά οι ενεργούσες δυνάμεις είναι το βάρος του δακτυλίου σε m_g , η συνιστώσα της φυγοκέντρου δυνάμεως m^2/r ημθ και η αντίδραση της στεφάνης στο σημείο β που δρά κατά την διεύθυνση της ακτίνας OB με φορά προς το κέντρο O . Είναι φανερό ότι, όσο μεγαλύτερη είναι η γωνιακή ταχύτητα ω , τόσο μεγαρύτερα από το αρχικό σημείο ισορροπίας A θα βρίσκεται το νέο σημείο ισορροπίας B . Το σημαντικότερο χαρακτηριστικό σ' αυτή τη διάταξη είναι η εμφάνιση της διακλάδωσης. Έτσι η επίδραση μιας εξωτερικής περιοδικής εξαναγκάζουσας δυνάμεως σε ένα μη γραμμικό ταλαντωτή του προηγουμένου είδους μέσω π.χ. μιας περιοδικής μεταβολής της ακτίνας, $r=r_0 + r_1 \eta \sin \Omega T$, ήδη κάτω από ορισμένες συνθήκες γεννά μία μη περιοδική κίνηση της μάζας m , την οποία ονομάζουμε αιτιοχρατικό χάος».

Αστάθεια Benard^{1,6,17}

Η αστάθεια Benard αναφέρεται στη ροή ρευστών (υγρών ή αερίων) υπό την επίδραση θερμοκρασιακών διαφορών, φαινόμενο που είναι γνωστό ως θερμική μεταφορά της ύλης και αποτελεί ένα αντίποσω περιεγενευτικό παράδειγμα της φαινομενολογίας

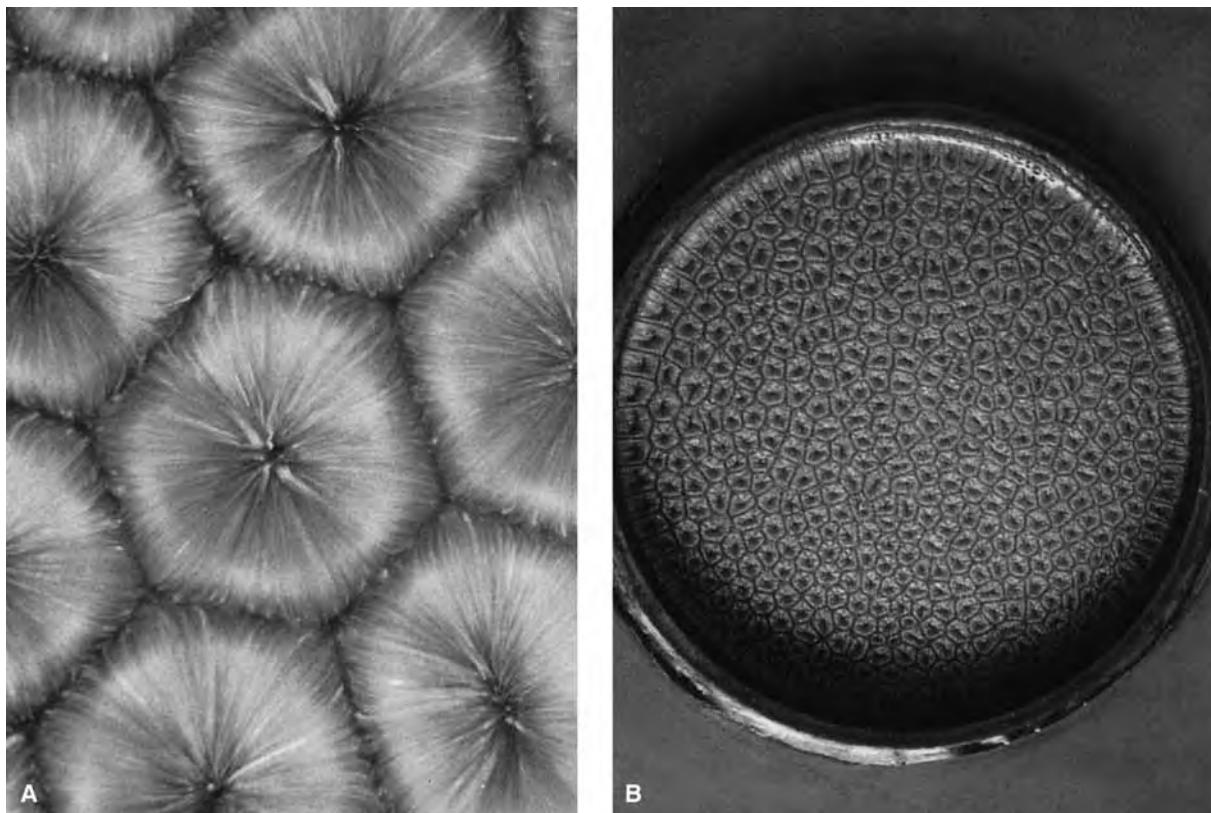
της πολυπλοκότητας. Το πείραμα αυτό πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1900 από τον Benard, και μας οδηγεί στην παρατήρηση μιας εκπληκτικής συμπεριφοράς. Σχηματίζεται όταν ένα στρώμα ρευστού (νερού για παράδειγμα) περιορίζεται από δύο οριζόντιες πλάκες την κάτω και την επάνω, οι διαστάσεις των οποίων είναι πολύ πιο μεγάλες από το πάχος του στρώματος του υγρού. Χωρίς εξωτερική επίδραση το υγρό θα τείνει γρήγορα προς μια ομοιογενή κατάσταση, δηλαδή όλα τα μέρη του θα είναι στατιστικά όμοια. Η ομοιογένεια αυτού του συστήματος επεκτείνεται σε όλες τις ιδιότητές του δηλαδή στην θερμοκρασία, την πυκνότητα και την πίεση. Ιδιαίτερα η θερμοκρασία είναι ίδια σε όλα τα σημεία του υγρού όπως επίσης και η θερμοκρασία των δύο πλακών δηλαδή η θερμοκρασία του περιβάλλοντος. Τα χαρακτηριστικά του συστήματος αυτού είναι η θερμοδυναμική ισορροπία κατά την οποία δεν υπάρχει κίνηση του συνόλου ούτε θερμοκρασιακή διαφορά με τον εξωτερικό κόσμο.

Ζεσταίνοντας το στρώμα του υγρού από κάτω, η θερμοκρασία της κάτω πλάκας γίνεται μεγαλύτερη από την αντίστοιχη της επάνω και η συνθήκη για την ισορροπία που αναφέραμε δεν ισχύει πια. Όταν η διαφορά της θερμοκρασίας μεταξύ επάνω και της κάτω πλάκας είναι μικρή, το σύστημα παραμένει σε μια περιοχή κοντά στην ισορροπία. Ζεσταίνοντας περισσότερο την κάτω πλάκα αφ' ενός προσφέρουμε ενέργεια στο σύστημα υπό μορφή θερμότητας (θερμική αγωγή) αφ' ετέρου δε η παραμικρή διαφορά θερμοκρασίας εμποδίζει το σύστημα να πάρει την κατάσταση της ισορροπίας του: Με άλλα λόγια του επιβάλλουμε μια εξωτερική καταπίεση. Υποβαλλόμενο αρχικά σ' αυτή την μικρή καταπίεση το σύστημά μας θα νιοθετήσει και πάλι μια απλή και μοναδική λύση που θα συνίσταται σε μεταφορά της θερμότητας από την κάτω στην επάνω πλάκα, με απομάκρυνση της θερμότητας από την επάνω πλάκα προς τον έξω κόσμο, έτσι ώστε η θερμοκρασία της επάνω πλάκας να παραμένει σταθερή. Η μόνη διαφορά από την κατάσταση της ισορροπίας είναι ότι, λόγω της ανώσεως, η θερμοκρασία και λόγω αυτής η πυκνότητα και η πίεση δεν θα είναι πια ομοιόμορφες, αλλά θα μεταβάλλονται κατά γραμμικό τρόπο από τις κάτω ζεστές περιοχές προς τις επάνω ψυχρότερες περιοχές. Αυτό το φαινόμενο είναι γνωστό ως θερμική αγωγιμότητα. Είναι η μόνη λύση που το σύστημα μπόρεσε να βρει αντιδρώντας στην καταπίεση. Η κατάσταση είναι και πάλι ευσταθής και η απλότητά της θα είναι συγκρίσιμη με αυτήν της προη-

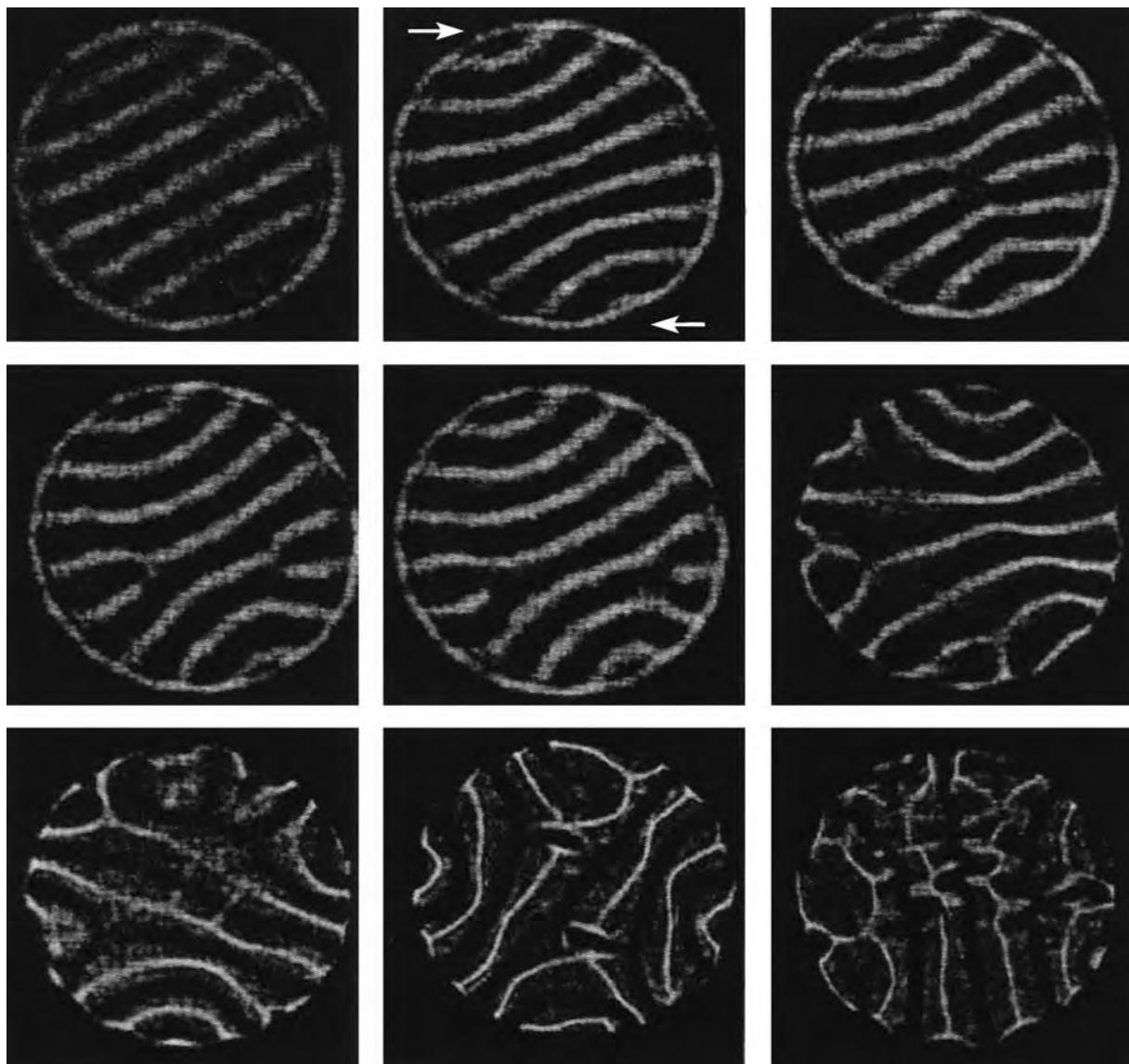
γουμένης κατάστασης.

Συνεχίζοντας να ανδάνουμε την διαφορά θερμοκρασίας μεταξύ των δύο πλακών απομακρυνόμαστε από την ισορροπία, η διαδικασία της θερμικής αγωγιμότητας εντατικοποιείται και ξαφνικά για μια διαφορά θερμοκρασίας που ονομάζουμε κρίσιμη, η ύλη τίθεται σε κίνηση που είναι κάθε άλλο παρά τυχαία. Το σύνολο του υγρού δομείται τώρα σε μια σειρά μικρών κυψελών εξαγώνου ή κυλινδρικού σχήματος που ονομάζονται κυψέλες Benard. Το σύστημα βρίσκεται λοιπόν στην περιοχή της θερμικής μεταφοράς (μεταφορά ενέργειας και ύλης, convection) όπως την ορίσαμε προηγουμένως. Τα θερμαινόμενα μέρη του υγρού διαστέλ-

λονται μετακινούνται λόγω της ανώσεως προς τα επάνω όπου ψύχονται οπότε αρχίζει μια κίνησή τους προς τα κάτω. Οι κυψέλες διαδέχονται η μία την άλλη ακολουθώντας οριζόντιο άξονα υιοθετώντας μια περιστροφή εναλλακτικώς δεξιόστροφη και αριστερόστροφη. Έτσι θα λέγαμε ότι εμφανίζεται μια πολύ πενιχρή πολυπλοκότητα. Με το φαινόμενο αυτό αναδεικνύεται μέσα από μια τελείως ομοιογενή κατάσταση μια δυναμική καλώς οργανωμένη δομή στο χώρο (Εικ. 12). Η εμφάνιση αυτής της έννοιας του χώρου σε ένα αρχικά άμορφο σύστημα ονομάζεται **οήξη της συμμετρίας**. Στην προαναφερθείσα κατάσταση όλα συμβαίνουν σαν κάθε στοιχείο του όγκου να παρατηρεί την συμπε-



Εικ. 12. A) Αυτοοργανούμενοι κύλινδροι Benard. Το πείραμα γίνεται με μια στρώση λαδιού σε τριβλίο Petri, διαμέτρου 10 cm. Έχει προστεθεί σκόνη αλονυμίνιον για να γίνει ορατό το πρότυπο θερμικής μεταφοράς. Μετά την θέρμανση της βάσεως του τριβλίου, το σύστημα εξωθείται σε ένα τελείως συντονισμένο τρόπο λειτουργίας. Τούτο οφείλεται στη διαφορά εξωθήσεως μεταξύ της τελείως εντοπισμένης θερμάνσεως των κέντρου του τριβλίου και της αυτονοήτου ψύξεως της περιφέρειας. Η κινηματική οφείλεται στην άνωση των θερμαινομένων μορίων λόγω θερμικής μεταφοράς, με αποτέλεσμα οι κινήσεις των μορίων του λαδιού να είναι τελείως συντονισμένες και ομοιοφασικές. Στο κέντρο παρατηρείται η προς τα επάνω ροή, στην επάνω επιφάνεια η φυγόκεντρος ακτινοειδής κίνηση και την προς τα κάτω κίνηση προκαλεί η κεντρομόλος κίνηση των μορίων της κάτω επιφάνειας. Οι τροχιές είναι συμμετρικές. Παρατηρείται απότομη επιτάχυνση στη στενή περιοχή του κέντρου που μοιάζει με καπνοδόχο, όπου η εξαιρετικά υψηλή θερμοκρασία και η πολύ χαμηλή γλοιότητα του λαδιού συμπίπτουν με την περιοχή της εξαιρετικά χαμηλής διεπιφανειακής τάσεως (κάτω). **B)** Εξάγωνες κυψέλες Benard λόγω θερμικής μεταφοράς (convection). (Από το σύγχρονα των Greger και Windhorst: *Comprehensive Human Physiology* p. 43, Springer 1996).



Εικ. 13. Κατάλυση των κανονικών χωροχρονικών δομών Benard και γένεση χωροχρονικού χάους (Βοήθημα N. 1, σελ. 200).

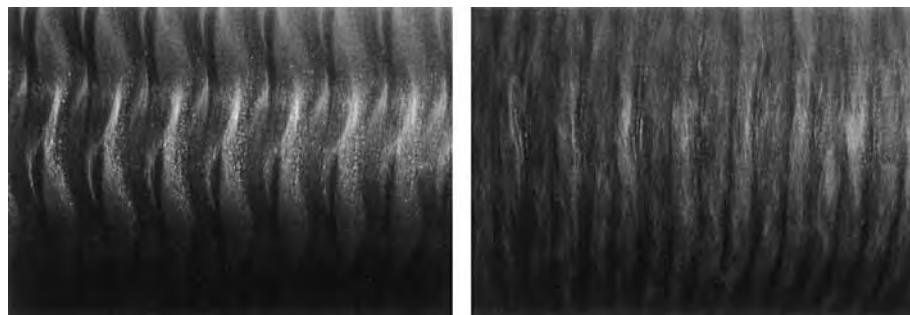
ριφορά των γειτονικών του στοιχείων, να την υπολογίζει για να παίξει σωστά τον ρόλο του και να συμμετάσχει στην καθολική δομή. Έτσι καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν συσχετίσεις και δράσεις μεγάλης εμβέλειας ανάμεσα στα διάφορα μέρη του συστήματος.

Αυτή η έννοια της συσχέτισης στο πολύπλοκο, ανήκε από καιρό στα εννοιολογικά εργαλεία του βιολόγου, αλλά για τον φυσικό παρέμενε χωρίς ενδιαφέρον.

Η εμφάνιση λοιπόν κοινών αρχών και κοινών προβληματισμών είτε μιλάμε για την ζωή είτε για την συμπεριφορά απλών φυσικών συστημάτων, όπως το σύστημα Benard, είναι ένα σημαντικό συμβάν που η ιστορία των επιστημών δεν μπορούσε να

προβλέψει ούτε καν πριν από μερικές δεκαετίες¹.

Πάντως οι κυψέλες Benard μας επιφυλάσσουν και άλλες εκπλήξεις ακόμα. Κατ' αρχήν αυτό το πείραμα είναι εντελώς αναπαραγώγιμο, υπό την έννοια όταν βρεθούμε στις ίδιες συνθήκες θα δούμε πάντα τις κυψέλες Benard στην ίδια τιμή διαφοράς θερμοκρασίας. Εξάλλου όπως ήδη προαναφέρθηκε, οι κυψέλες στις οποίες η ύλη δομείται είναι εναλλασσόμενες δεξιόστροφες και αριστερόστροφες. Αν αυτή η φορά περιστροφής καθιερώθει μια φορά, θα παραμείνει πάντα η ίδια. Όποια και είναι όμως η προσοχή με την οποία θα εκτελέσουμε το πείραμα, είναι αδύνατον να προκαθορίσουμε ποια από τις ενδεχόμενες δύο καταστάσεις θα εμφανισθεί αμέσως μετά την υπέρβαση του κρί-



Εικ. 14. Αστάθεια Taylor. Καθώς αυξάνει η ταχύτητα ροής του υγρού στο σύστημα αρχίζουν να αναπτύσσονται κυματισμοί. Μεγαλύτερη αύξηση της ροής οδηγεί σε τύφβη. Η ροή του υγρού εμφανίζει αταξία στον χρόνο και τάξη στον χώρο. (Από το βιβλίο του James Gleick. Χάος: Μια νέα επιστήμη, Εκδόσεις Κάτοπτρο: σελ. 193, Μτφρ. Μ. Κωνσταντινίδης).

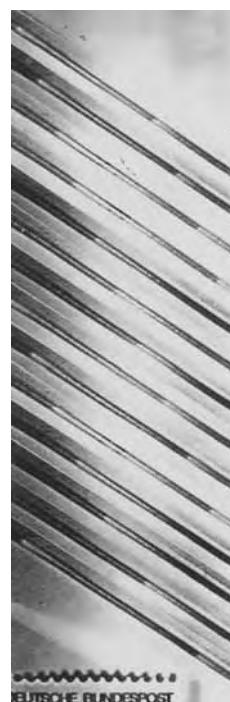
σιμου ορίου της θερμοκρασίας. Τοιουτοδόπως η φορά της περιστροφής μιας κυψέλης (και κατ' επέκτασιν όλων των άλλων) είναι απόλυτα απρόβλεπτη και ανεξέλεγκτη: Μόνη η τύχη θα «αποφασίσει» αν μία κυψέλη είναι αριστερόστροφη ή δεξιόστροφη. Φτάνουμε έτσι σε μια αξιοσημείωτη συνεργασία μεταξύ τύχης και νομοτέλειας. Τοιουτοδόπως μαρτιά από την ισορροπία όταν η καταπίεση είναι πολύ δυνατή, το σύστημα μπορεί να προσαρμοστεί στο περιβάλλον του με πολλούς διαφορετικούς τρόπους, πολλές λύσεις είναι πιθανές για τις ίδιες τιμές παραμέτρων (εδώ χρησιμοποιείται μια παράμετρος, η διαφορά θερμοκρασίας μεταξύ άνω και κάτω πλάκας). Εξαιτίας της τύχης μόνο, κάποια λύση θα πραγματοποιηθεί αντί για κάποια άλλη. Βλέπουμε δηλαδή εδώ μια συγκεκριμένη υλοποίηση της έννοιας της διακλαδώσεως.

Όταν η θερμική καταπίεση αυξηθεί πολύ πιο πάνω από το όριο δόμησης, σε πρώτη φάση οι κυψέλες Benard θα διατηρηθούν καθολικά, αλλά θα υποστούν μικρές τοπικές αλλαγές σε συνάρτηση με την τιμή της επιβαλλόμενης διαφοράς θερμοκρασίας. Αργότερα, ύστερα από μια κρίσιμη τιμή της θερμοκρασίας, παρατηρούνται νέα φαινόμενα. Οι κυψέλες αρχίζουν να εμφανίζουν μια κυματοειδή κίνηση κατά μήκος των αξόνων τους και οι ακτίνες των κυψελών τολαντούται προσκαίρως. Τέλος, οι κυψέλες βαθμιαία θα χάσουν την ταυτότητά τους, θα γίνουν όλοι και περισσότερο ασαφείς και τελικά θα δώσουν την θέση τους, σε μια μη περιοδική συμπεριφορά του υγρού, το οποίο θα έχει φτάσει αυτό που ονομάζουμε τυφώδη περιοχή. Έτσι λοιπόν η τάξη παρεμβάλλεται ανάμεσα στην θερμική αταξία της ισορροπίας και το τυφώδες χάος (Εικ. 13).

Συμπερασματικά, η απόσταση από την ισορροπία επέτρεψε στο σύστημα να αποφύγει την αταξία και να μετατρέψει ένα μέλος της ενέργειας που του

μεταδόθηκε σε μια συμπεριφορά νέου τύπου, μια λειτουργική καταναλωτική δομή: Κατάσταση που χαρακτηρίζεται από συσχετίσεις μακροσκοπικής ευβέλειας, από μια οργάνωση, από τη ωήξη των συμμετριών, από την πολλαπλότητα των επιλογών. Έτσι το πείραμα αυτό αναδεικνύει κυριολεκτικά τη γένεση της πολυπλοκότητας. Μια πολυπλοκότητα η οποία δεν αφηφά τους νόμους της Φυσικής όπως επισημαίνει ο Anderson²², αλλά γεννάται ως αναπόφευκτη συνέπεια της, μόλις ικανοποιηθούν ορισμένες κρίσιμες συνθήκες (Εικ. 14).

Παρόμοια φαινόμενα παρατηρούνται σε μια πληθώρα τομέων, που αφορούν εκ πρώτης όψεως



Εικ. 15. Αντίδραση Belousov-Zapotinskii. Απεικονίζεται διαδοχικώς η εναλλαγή κνανού και πορφυρού χρώματος (Βοήθημα N. 6, σελ. 43-67).

τελείως διαφορετικά συστήματα: Υλικά υπό ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία ή υπό μηχανική καταπόνηση, ηλεκτρονικά κυκλώματα, χημικές αντιδράσεις όπως αναπτύσσεται αιμέσως κατωτέρω, μεταξύ άλλων. Η βαθιά αυτή ενότητα δείχνει την διεπιστημονική διάσταση της φυσικής των πολυπλόκων συστημάτων.

Η μελέτη του φαινομένου αυτού δεν είναι μόνο ακαδημαϊκή, διότι η θεραπεία μεταφορά βρίσκεται στη βάση πολλών θεαματικών φαινομένων στον πλανήτη μας. Επηρεάζει την κυκλοφορία των ατμοσφαιρικών αερίων (μεγίστης σημασίας στην Μετεωρολογία), τα μεγάλα ωκεάνια ζεύματα και χωρίς αιμφιβολία την κίνηση των ηπείρων (τεκτονική των πλακών). Περαιτέρω, πολύ πιο μακριά από εμάς, αποτελεί την βάση της ύλης και της θερμότητας στον Ήλιο, οι οποίες με την σειρά τους επηρεάζουν την δραστηριότητά του.

Αντίδραση Belousov-Zapotinski^{6,17,27,28,29}

Σε ένα μεγάλο αριθμό χημικών αντιδράσεων που περιγράφονται ως χημικά ωρολόγια παρατηρούνται χωρικές, χρονικές ή χωροχρονικές μεταβολές ή πρότυπα. Χαρακτηριστικό πρότυπο αποτελεί η αντίδραση B-Z την οποία εδημοσίευσε το 1950 ο Belousov προσπαθώντας να επιτύχει αναπαραγωγή του κύκλου του Krebs. Πρόκειται για μια χημική αντίδραση που παρουσιάζει περιοδικές αλλαγές καθ' ον χρόνον εξελίσσεται. Επιτυγχάνεται όταν ένας κατάλληλος καταλύτης (Φεροΐνη), ένα οργανικό υπόστρωμα που βρωμιώνεται και οξυγονώνεται εύκολα και ένα βρωμιούχο υγρό, διαλυθούν σε θειικό ή νιτρικό οξύ. Κατά τη διάρκεια της αντίδρασης

το διάλυμα περιοδικώς εμφανίζει αφ' ενός μεν το κυανοίν χρώμα της οξειδωμένης μορφής της φεροΐνης αφετέρου δε, το πορφυρό χρώμα της αναχθείσης μορφής της, τα οποία εναλλάσσονται, εφόσον η αντίδραση συνεχίζεται (Εικ. 15).

Πρόκειται για κυκλική οξειδοαναγωγική διεργασία που χαρακτηρίζεται από πλήρη συμφωνία φάσεων, κατά τη διάρκεια της οποίας λαμβάνει χώραν αυτόματος κυκλική μεταβολή της πυκνότητας αφ' ενός της αναχθείσης και αφετέρου της οξειδωμένης μορφής της φεροΐνης, με ταυτόχρονο έκλυση διοξειδίου του άνθρακος, ως τελικό προϊόν της οξειδώσεως του μαλονικού οξέος. Η εξέλιξη της προαναφερθείσης χημικής αντιδράσεως αναδεικνύει ένα χαρακτηριστικό πρότυπο στο χώρο και στον χρόνο κατά τη διάρκεια της οξειδοαναγωγικής διεργασίας, που συνδέεται με την παραγωγή και την άνωση φυσαλίδων CO_2 εις την φιάλη αντιδράσεως, ο κύκλος της οποίας διαρκεί τριάντα δευτερόλεπτα.

Το περιγραφέν πρότυπο χημικού ωρολογίου στο αυτοαναδευόμενο και ανοικτό αυτό σύστημα που εξελίσσεται πολύ μακράν της ισορροπίας, εξωθείται προς πλήρη συμφωνία των κύκλων της καταλυμένης αυτής αντιδράσεως και την απομάκρυνση του τελικού προϊόντος, λόγω της ανώσεως των φυσαλίδων του διοξειδίου του άνθρακος. Οι φυσαλίδες αυτές ανερχόμενες επενεργούν διπτώς, λόγω της μεταφοράς ενέργειας και ύλης αφ' ενός και του σχηματισμού μείγματος αφετέρου, παρέχοντας τοιουτούρρως ένα μηχανισμό διατηρήσεως της ισορροπίας.

Ενδιαφέρον είναι ότι κατά τη διάρκεια της πο-



Εικ. 16. Ταλαντούμενα σπειροειδή κύματα της αντιδράσεως B-Z (Βοήθημα N. 8, σελ. 364).

λύπλοκης διεργασίας της αυτοκαταλυτικής αυτής χημικής αντιδράσεως, με κυκλική αναστολή και λειτουργία - καταστροφή του συμπλέγματος των αναστολέων (βρωμιούχου μαλονικού οξέος) λαμβάνει χώραν μια απότομη αλλαγή φάσεως -face jump-, με την έναρξη σχηματισμού φυσαλίδων διοξειδίου του άνθρακος, παρά τις αντιστάσεις της διεπιφανειακής τάσεως και της βαρυτικής ενέργειας, που επιβάλλουν μακροσκοπικώς μια εντυπωσιακή συμφωνία φάσεων της κινήσεως των μορίων που αφορά αδράς 10^{20} μορία σε όγκο 3 ml⁶.

Οι εναλλασσόμενες μεταβολές του χρώματος της αντιδράσεως B-Z εξακολουθούν να αποτελούν αντικείμενο ερεύνης μαθηματικών, φυσικών και βιολόγων διότι συνυφαίνονται με μεγάλο τμήμα της οργάνωσης της έμβιας ύλης. Η προαναφερθείσα σχέση των σπειροειδών κυμάτων που σχηματίζονται στο χημικό αυτό αρολόγιο, έχουν κάτι παραπάνω από μια φευγαλέα ομοιότητα με τα αντίστοιχα κύματα που παρατηρούνται στις καρδιακές προσβολές, τους αρχέγονους βλενομύκητες, τους σπειροειδείς γαλαξίες και τους τυφώνες. Η συμφωνία φάσεων κατά την ανωτέρω διαδικασία είναι τόσο εντυπωσιακή, ώστε να γίνεται αντιληπτή υπό μορφή μετώπου κινουμένων κυμάτων Soliton τα οποία έχουν την ιδιότητα να εκφράζονται ως ταλαντούμενα σωματίδια ή ιδιόμορφα κύματα. Το πρότυπο αυτό χρησιμοποιείται σήμερα ως υπόδειγμα για την αυτοοργάνωση τεχνητών δυναμικών συστημάτων που εμφανίζουν εντυπωσιακή ομοιότητα δυναμικής και κινητικής συμπεριφοράς με το ζεύμα ενεργείας των νευραξόνων και την μεταβολική ροή των κυττάρων³⁰.

Προσφάτως ο Swiney²⁸ εξετάζοντας λεπτομερώς την δυναμική της αντιδράσεως B-Z στο πανεπιστήμιο Austin του Texas, διαπίστωσε ισχυρές ενδείξεις για την ύπαρξη ενός ιδιοτύπου πόλου έλξεως (παράξενος ελκυστής) ως υπόβαθρο των χαοτικών περιοχών της προαναφερθείσης αντιδράσεως (Εικ. 16).

Σπειροειδή κύματα ασβεστίου (Ca^{2+}) παρατηρούνται εις τα ωκύτταρα των *Xenopus Laevis* ανιχνευόμενα με μικροσκόπιο σαρώσεως laser, όπως επίσης κατά τις συσσωματώσεις μονήρων αμιοβάδων για τον κυτταρικό σχηματισμό των βλαστομυκήτων του *Dictyostelium Discoideum*. Έτερον παράδειγμα αναλόγου μετώπου σπειροειδών κυμάτων παρατηρείται εις τους νευρώνες του αμφιβλητροειδούς των ορνίθων. Τα κύματα κινούνται δια μέσου του διαφανούς μέσου με ταχύτητα 2,2 mm/min συγκρουόμενα το ένα με το άλλο. Τέ-

λος, περιστρεφόμενα κύματα κατά την φορά του ωρολογίου παρετηρήθησαν σε μεμονωμένα ιστοτεμάχια καρδιακού μυός σκύλου που απεικονίσθηκαν με χρησιμοποίηση μιας δυναμομετρικής χρωστικής με διέγερση φθορισμού (Εικ. 17).

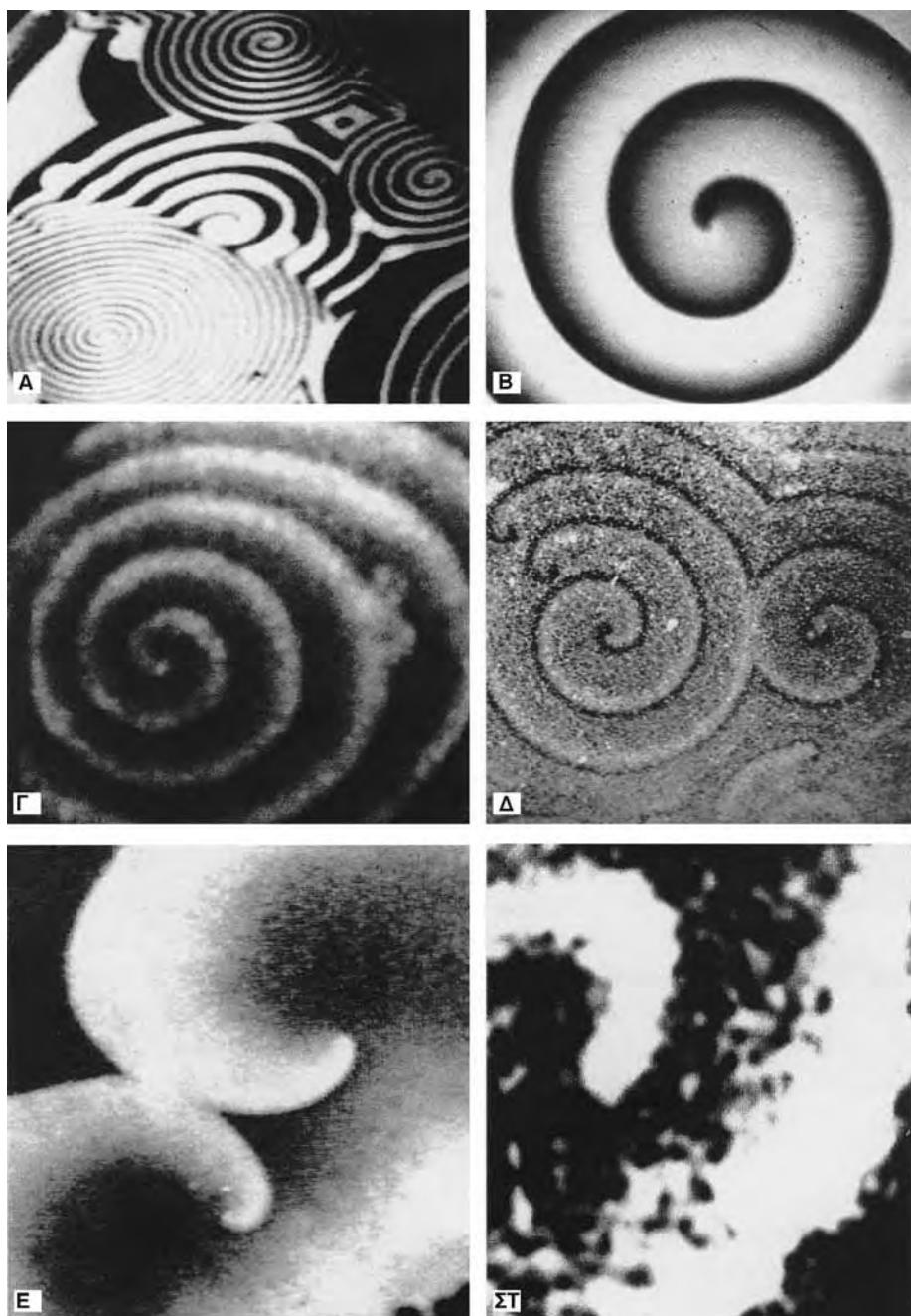
Οι εξωτερικές διαταραχές αποτελούν τις πλέον σημαντικές μεθόδους για την ανάλυση αγνώστων συστημάτων διότι με την χρησιμοποίηση βραχέων κυμάτων εξωθούμε το σύστημα σε χαρακτηριστική απάντηση. Η εφαρμογή εξωτερικών διαταραχών ή καταναγκασμού σε διεγέρσιμα συστήματα διανοίγει νέες λεωφόρους για την έρευνα της χημικής αυτοοργανώσεως. Τοιουτούρπως η αντίδραση B-Z είναι δυνατόν να διαταραχθεί με ελεγχόμενο τρόπο με την χρησιμοποίηση πολυαριθμών τεχνικών όπως π.χ. χημικών παραμέτρων (επίδραση του οξυγόνου), ηλεκτρικών πεδίων δρώντων επί ιοντικών ειδών, ερεθισμάτων φωτεινών ακτίνων που προκαλούν είτε τοπικές είτε συνολικές διαταραχές. Μερικές από αυτές στοχεύουν στην κατανόηση της καταπίεσεως στις χωρικές δομές, ή ακόμη και σε ετερογενή μέσα, τα οποία αναδεικνύουν εκπληκτικά πρότυπα.

Οι προαναφερθείσες ερευνητικές δραστηριότητες αναδεικνύουν την αληθή έννοια των κανόνων που διέπουν την βιολογική αυτοοργάνωση, διότι τα ζώντα συστήματα επηρεάζονται σημαντικά από περιοδικούς ρυθμούς με μόνιμες μεταβολές καταστάσεως.

ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

Το εννοιολογικό περιεχόμενο των συστημάτων μακράν της ισορροπίας και της αναδύσεως νέων μορφών και δομών, αποτελεί την βάση όλης της συγχρόνου βιολογίας και συνέβαλλε σημαντικά στην αναδιάρθρωση κατά τα τελευταία έτη του προγράμματος διδασκαλίας της Βιολογίας στα περισσότερα αμερικανικά πανεπιστήμια. Κατά τον Mayr, η πολυπλοκότητα πρέπει να θεωρείται ότι αποτελεί το υπόβαθρο όλης της Βιολογίας και της Γεωλογίας³¹. Ευνόητο, ότι η μεγάλη επίδραση στην Βιολογία είχε άμεσο αντίκτυπο στην Φυσιολογία και στην Παθοφυσιολογία του ανθρώπου, διθέντος ότι σχεδόν όλες οι διεργασίες τους αφορούν σε αντιδράσεις μη αναστρέψιμες και μακράν της θερμοδυναμικής ισορροπίας.

Σε ένα μεγάλο αριθμό βιολογικών προβλημάτων διαπιστώνονται μεγάλες ομοιότητες με την ανάδειξη πολύπλοκης συμπεριφοράς, όπως την παρατηρούμε στο εργαστήριο σε μη γραμμικά φυσικηγματικά συστήματα μακριά από την θερμοδυνα-



Εικ. 17. Έξη παραδείγματα σπειροειδών κυμάτων σε διεγέρσιμα υποστρώματα. Α) Πλήθος σπειροειδών κυμάτων με διαφορετικές περιόδους και μήκος κύματος, της καταλυτικής αντιδράσεως των μονοξειδίου του άνθρακος σε επιφάνεια πλατίνας, απεικονιζόμενο με εκπομπή φωτός ηλεκτρονικού μικροσκοπίου. Β) Σπειροειδή κύματα της αντιδράσως B-Z. Η κατανομή των φωτών αποκαλύπτει το μέτωπο των οξειδωμένου καταλύτου Δημητρίου (Ce) ως μαίνη ταυνία κινούμενη διαμέσου των αναχθέντος στρώματος του διαλύματος. Μήκος κύματος 2,1. Γ) Σπειροειδή κύματα Ca^{2+} παρατηρούμενα στα ωάρια του *Xenopus laevis*. Δ) Συσσωματώσεις της κοινωνικής αμοιβάδας στα κύτταρα του βλεννομύκητος *Dictiostelium Discoïdium* απεικονιζόμενες σε σκοτεινό οπτικό πεδίο. Στις φωτεινές περιοχές τα κύτταρα κινούνται χημειοτακτικώς προς το σπειροειδές κέντρο, ενώ στις σκοτεινές ταινίες δεν παρατηρείται κατευθυνόμενη κυτταρική μετανάστευση. Ε) Συγκρονούμενα κατά μέτωπο σπειροειδή κύτταρα νευρωνικού ιστού, σε επεκτεινόμενα κύματα των αμφιβλητροειδών ορνιθιδίων. Τα κύματα κινούνται δια μέσου ενός διαφανούς υποστρώματος με ταχύτητα 2,2 min. ΣΤ) Περιστρεφόμενα κύτταρα κατά τη φορά των ωρολογιού ιστοτεμαχίου καρδιακού μυός σκύλου, απεικονισθέντα με χοησμοποίηση χρωστικής ποτενσιόμετρον. Περίοδος περιστροφής 180 ms (Από το βιβλίο του Wallenckez: *Selforganized Biological Dynamics*, Cambridge 2000, p. 390).

μική ισορροπία. Με βάση τις αναμφισβήτητες αυτές ομοιότητες μπορεί κανείς να προσεγγίσει το τεράστιο πρόβλημα της βιολογικής τάξης από τη σκοπιά της Φυσικής της πολυπλοκότητας, με την ελπίδα ότι βασικά ερωτήματα, όπως π.χ. η εμβρυϊκή ανάπτυξη ή ακόμη και η εμφάνιση ζωής θα τεθούν σε νέες βάσεις.

Η περιγραφή τάξεως και λειτουργίας στα βιολογικά συστήματα, απετέλεσε πρόκληση για την διερεύνηση των επί πολλές δεκαετίες. Η συντριπτική πλειονότητα της παρατηρουμένης στη Βιολογία τάξεως είναι λειτουργική τάξις, που αντιπροσωπεύει συχνά αυτοοργανούμενες δυναμικές καταστάσεις της ζώσας ύλης. Οι καταστάσεις αυτές χαρακτηρίζονται από χωρικές, χρονικές και χωροχρονικές δομές που απαντώνται όλες ανεξαιρέτως στην έμβια και τη μη έμβια ύλη. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν τα πρότυπα που αντιπροσωπεύουν στατικές λειτουργίες, ταλαντούμενες καταστάσεις, ρυθμικές διεργασίες ή κινούμενα σπειροειδή κύματα (δηλαδή μη γραμμικά φαινόμενα στον χώρο και στον χρόνο.

Η βιολογική λειτουργία πρέπει να διερευνάται πάντοτε υπό όρους δυναμικών ιδιοτήτων καθόσον τα βιολογικά συστήματα χαρακτηρίζονται από σχετική ευστάθεια για μερικούς τρόπους συμπεριφοράς. Στην έμβια ύλη οι τρόποι αυτοί λειτουργίας διατηρούνται πολύ μακράν της ισορροπίας και η ευστάθειά τους επιτυγχάνεται δια μη γραμμικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ συναφών βιολογικών μονάδων.

Η ανάδειξη και η μονιμοποίηση των μακράν της ισορροπίας καταστάσεων δια μέσου των μη γραμμικών αλληλεπιδράσεων, τουλάχιστον σε μερικές υπομονάδες φυσικών, χημικών ή βιολογικών συστημάτων, είναι στενά συνδεδεμένη με διεργασίες συμπράξεως των αποτελούντων το σύστημα σωματιδίων της ύλης. Εκτός τούτου, είναι ευρέως γνωστή η συνεργική αυτή διαδικασία επί καταστάσεων ισχυράς θερμοδυναμικής ισορροπίας, μετασταθών θερμοδυναμικών καταστάσεων, ή αλλαγής φάσεως σε συστήματα μακράν της ισορροπίας αλλά και σε ευσταθή συστήματα, υπό τον όρον ότι υπάρχει εισροή ενέργειας.

Σε καταστάσεις θερμοδυναμικής ισορροπίας μια ολόκληρη υπομονάδα ή περιοχή ενός μακρομοριακού συγκροτήματος, αντιδρά ως μονάδα το οποίο σημαίνει ότι μετασχηματίζεται ως ολότητα. Υπεύθυνες για την αλλαγή φάσεως είναι φυσικές μεταβολές των μακρομεταβλητών, γνωστά δε παραδείγματα αποτελούν οι μεταπτώσεις (αλλαγές

φάσεως) από υγρά σε στερεά, από παραηλεκτρικές σε σιδηροηλεκτρικές καταστάσεις οι αλλοιώσεις της κρυσταλλικής δομής, η υπερυγροποίηση και η υπεραγωγιμότητα. Μακράν της ισορροπίας λοιπόν η μη γραμμικότητα δημιουργεί τις προϋποθέσεις αναδείξεως νέων καταστάσεων, όπως η πυροδότηση ενέργειας σε μεταχμιακές καταστάσεις αλλά και η επιβράδυνση βιολογικών φαινομένων δηλαδή η υστέρηση. Επιπρόσθετες αλληλεπιδράσεις των μακράν της ισορροπίας καταστάσεων επαυξάνουν με εντυπωσιακό τρόπο τον αριθμό και τα είδη ιδιομόρφων τρόπων συμπεριφοράς. Τοινοτρόπως διεπιστώθη ότι μη γραμμικά φαινόμενα που υπόκεινται σε επιδράσεις από εξωτερικά σήματα ή παρεμβάσεις, όπως π.χ. η λεκτρομαγνητικές, μηχανικές, ή χημικής φύσεως δυνάμεις που αναδεικνύουν ιδιόμορφες συμπεριφορές, παρατηρούνται πολύ συχνά στη φύση.

Σχετικά παραδείγματα δυνατόν να είναι μηχανικά (μη αρμονικοί ταλαντωτές), υδροοδυναμικά (ανάδειξη διαφόρων δομών και τύρβη) ηλεκτρονικά (συνάψεις Josephson) όπως επίσης αφορώντα στη μη γραμμική οπτική (ακτίνες laser, οπτική διστάθεια, επεξεργασία και αποθήκευση πληροφορίας), στην ακουστική ηχοφωταύγεια, στις ταλαντούμενες αντιδράσεις και τα σπειροειδή κύματα της χημείας, τις γλυκολυτικές ταλαντώσεις και τις ταλαντώσεις ασβεστίου, όπως επίσης και μεγάλο φάσμα βιολογικών ρυθμών στην βιοχημεία.

Τα προαναφερθέντα αποτελούν χαρακτηριστικά παραδείγματα της εφαρμογής των μη γραμμικών δυναμικών συστημάτων στα διάφορα επίπεδα φυσιολογικής οργανώσεως και σε συστήματα τα οποία εν τούτοις διαφέρουν σημαντικά από απόψεως υλικής συστάσεως, κλίμακας οργανώσεως και βιολογικής λειτουργίας. Επίσης καταδεικνύουν την καθοριστική σημασία των για την κατανόηση της βιολογικής λειτουργίας και της ενυπαρχούσης τάξεως, όπως επίσης των θεμελιωδών αρχών και των μαθηματικών εννοιών που είναι απαραίτητες για την θεωρητική ανάλυση των μη γραμμικών φαινομένων, ιδιαιτέρως το γενεσιοναργό μηχανισμό της δομής μοντέλων και την απάντηση των μοντέλων αυτών σε εξωτερικά ερεθίσματα. Το πλέον χαρακτηριστικό βιοχημικό σύστημα *in vitro*, με μεταβαλλόμενη δυναμική, όπως η περιοδικότητα και οι διακλαδώσεις που καταλήγουν σε χάος, είναι οι ταλαντώσεις του ενζυμικού συστήματος υπεροξειδάση-οξειδάση³².

Η εξιχνίαση των δυναμικών αρχών που διέπουν τις ταλαντώσεις των ενζύμων έχουν συσχετι-

σθεί προσφάτως με την ανάπτυξη μοντέλων νευροηλεκτρικών ταλαντώσεων κατά τη διάρκεια διεγερτικών καταστάσεων του εγκεφάλου επί επιληπτικών προσβολών.

Συναφή παραδείγματα ερεύνης αποτελούν οι διεργασίες που διέπουν το νευρωνικό έλεγχο της καρδιάς και τη δυναμική του καλπασμού που χαρακτηρίζεται από δυναμικές συσχετίσεις μεγάλης εμβέλειας. Μεγάλης σημασίας επίσης δια τη Βιολογία και τη Φυσιολογία είναι η έννοια της μορφοκλασματικής διαστασιμότητας και η ανάλυση του μορφοκλασματικού χρόνου (*fractal time analysis*), που ήδη χρησιμοποιείται στην κλινική διάγνωση και πρόγνωση^{32,33}.

Η προαναφερθείσα ανάλυση χρησιμοποιείται πειραματικώς για την μελέτη του συντονισμού του αισθητικοκινητικού συστήματος, την κατανόηση του μηχανισμού της ομιλίας, της ιστολογικής εικόνας των νεοπλασμάτων και της σημασίας της πολυπλοκότητας στις φυσιολογικές λειτουργίες του ανθρώπου επι γηράνσεως.

Σε ότι αφορά την κυτταρική και υποκυτταρική οργάνωση καθίσταται εμφανές πως οι τεχνολογίες γνώσεις από την ανάλυση ηλεκτρονικών κυκλωμάτων κατά τις προσομοιώσεις δια ηλεκτρονικών υπολογιστών της λειτουργίας των βιοχημικών αντιδράσεων, όπου εμπλέκονται κυτταρικές ταλαντώσεις και γενετικά ρυθμιστικά κυκλώματα υποβοηθούν σημαντικά στην εξιχνίαση των ανωτέρω λειτουργιών.

Κάθε ζωντανό κύτταρο είναι ένα ανοικτό σύστημα με συνεχή ροή ενέργειας και ύλης διαμέσου αυτού. Όπως έχει διατυπωθεί από τον Schrödinger³⁴ στις περίφημες διαλέξεις του *τι είναι ζωή* (1944), η διακυτταρική ροή ενέργειας δημιουργεί προϋποθέσεις για ισχυρές αποκλίσεις από την θερμοδυναμική ισορροπία. Και ακριβώς αυτές οι αποκλίσεις έχουν ως αποτέλεσμα την αυτοօργάνωση, οι παράμετροι της οποίας διακαθορίζονται από γενετικούς και επιγενετικούς καταναγκασμούς ή καταπιέσεις και δημιουργούν την δυνατότητα αυτόνομων προτύπων, δύνασης αποδείχθηκε από τις θεμελιώδεις εργασίες του Turing³⁵.

Περί τα μέσα του παρελθόντος αιώνος τα φαινόμενα της κυτταρικής μεμβρανης εθεωρούντο ως μόνιμες ή σταθερές καταστάσεις και όχι διεπόμενα από θερμοδυναμική ισορροπία. Η κατανόηση ότι τα κύτταρα είναι ανοικτά συστήματα, η σταθερά κατάσταση των οποίων οφείλεται στη διακυτταρική ροή ενέργειας και ύλης οδήγησε στην έννοια της δυναμικής ισορροπίας παρά για καταστά-

σεις μακράν της ισορροπίας.

Οι πρώτες μαθηματικές προσεγγίσεις και οι γενικότερες θεωρητικές αναλύσεις επί τη βάσει των φυσικών νόμων αμιγώς (Schrodinger, 1945), συνδέονται με ιδέες περιγραφής και αναλύσεως της βιολογικής τάξης και λειτουργίας κατά τέτοιο τρόπο, ώστε να καταστεί δυνατόν να γίνουν εμφανείς οι θεμελιώδεις ιδιότητες που χαρακτηρίζουν τη ζώσα από τη μη ζώσα ύλη. Είναι σημαντικό ότι ένα μη γραμμικό μοντέλο δύο μεταβλητών, που περιελαμβανε και τη διάχυση, απεκάλυψε για πρώτη φορά, ότι ενδογενείς χρονικές και χωρικές αστάθειες είναι δυνατόν να δημιουργήσουν διάφορες χωροχρονικές δομές αναδεικνύοντας τοιουτοτρόπως τις απλές χημικές βάσεις για την μορφογένεση (Turing 1952). Μεταγενέστερα διαπιστώθηκε ότι ένα κύτταρο δεν είναι δυνατόν να διατηρείται σε μόνιμη και σταθερή κατάσταση αν η κατάσταση αυτή δεν παρακολουθείται από ταλαντώσεις. Η προαναφερθείσα πρόταση έθετε ως προϋπόθεση όμως, ότι για να αποκτήσει ένα σύστημα μια σταθερή ταλαντωσική κατάσταση πρέπει να χάσει τόση ενέργεια όση κατά μέσον όρον είχε εισδεύσει κατά τη διάρκεια ενός κύκλου ταλαντώσεως. Η άποψη αυτή αναλυόμενη με βάση τη φυσική της πολυπλοκότητας, θεωρεί ότι οι ταλαντώσεις αυτές είναι συνεχείς ή παρατεταμένες του τύπου οριακού κύκλου, ο οποίος περιγράφει ένα σύστημα με περιοδική συμπεριφορά.

Τα ρυθμικά φαινόμενα διαδραματίζουν ένα σημαντικό ρόλο για πολλές πλευρές της βιολογικής τάξης και λειτουργίας. Τα εμπλεκόμενα συστήματα κυμαίνονται από το μοριακό έως το μακροσκοπικό επίπεδο και οι ανίστοιχες περιόδοι εκτείνονται από χρόνο μικρότερο των μικροδευτερολέπτων έως ώρες (μοριακοί και κυτταρικοί ταλαντωτές), ημέρες (κιρκαδιανοί ρυθμοί) ακόμη και μήνες (πληθυσμιακοί κύκλοι). Η δυναμική των ταλαντώσεων προσδιορίζει τις λειτουργίες των βιολογικών ωρολογίων, και ενέχει θεμελιώδη σημασία για την ενδοκυττάρια και διακυττάρια διαβίβαση σημάτων και την κυτταρική διαφοροποίηση.

Η μεγάλη σημασία των μη γραμμικών δυναμικών εννοιών στη βιολογία συνάγεται: 1) Από την ύπαρξη συνεχών και αυτονόμων ταλαντώσεων^{16,33}. 2) Αιφνίδιες αλλαγές στη δυναμική του συστήματος υποδηλώνουν μη γραμμικά συστήματα. 3) Χατοική δυναμική, υποδηλούσα μορφοκλασματική συμπεριφορά στον χρόνο, που παρατηρείται σε πολλά βιοχημικά και βιολογικά συστήματα.

Εν τούτοις οι μηχανισμοί που διέπουν τα πο-

λύπλοκα έμβια συστήματα είναι δύσκολο να κατανοθούν πλήρως διότι αν και υπακούουν στους νόμους της Φυσικής και της Χημείας, οι θεμελιώδεις αυτοί νόμοι δεν εξηγούν πολλές φορές την συμπεριφορά τους. Κάθε συνιστών τιμήμα ενός τέτοιου πολυπλόκου συστήματος συμμετέχει σε πολλές και διαφορετικές επεξεργασίες και οι αλληλεπιδράσεις αυτές δημιουργούν απρόβλεπτες αναδυόμενες ιδιότητες. Επί παραδείγματι αλληλεπιδράσεις μεταξύ χημικών μορίων σε μικροσκοπικό επίπεδο εκκιλάπτουν ένα ζωντανό κύτταρο. Εν τούτοις παρά τις υπάρχουσες σημαντικές αδυναμίες για την προσέγγιση και κατανόηση του προβλήματος, το παράδειγμα της αυτοοργανώσεως προσφέρει μια σειρά ισχυροτάτων επιχειρημάτων - εργαλείων για την ψηλάφηση και τελικώς κατανόηση των μη αναστρεψίμων ιδιοτήτων των συστημάτων του ζώντος οργανισμού³⁶.

Υπό την έννοια αυτή οι νόμοι της Φυσικής όταν εφαρμοσθούν με διαφορετική κλίμακα τυπική και προσαρμοσμένη προς τις ενδοκυττάριες και υποκυττάριες επεξεργασίες, είναι δυνατόν να διευκρινίσουν πολλούς από τους εμπλεκόμενους μηχανισμούς και να δημιουργήσουν πλούτο νέων γνώσεων για την κινητικότητα του ενδοκυτταρίου συστήματος όπως έχει δείξει ο Purcell³⁷.

Ο χρόνος διαχύσεως σε μικρομόρια ενός κυττάρου σε διακυτταρικό διαμέρισμα με γραμμικό μήκος 1 μικροχιλιοστό, διαρκεί περίπου 10 χιλιοστά του δευτερολέπτου. Λόγω δε του ότι η ανταλλαγή μορίων (ανακύκλωση) για πολλές ενζυματικές αντιδράσεις διαρκούν ολίγα χιλιοστά του δευτερολέπτου, κατά τη διάρκεια ενός κύκλου καταλύσεως, τα μόρια αυτά είναι δυνατόν να διελάσουν ολόκληρο τον χώρο που λαμβάνει χώρα η αντίδραση. Τούτο καθιστά το σχηματισμό δομών και προτύπων βάσει μιας αντιδράσεως και διαχύσεως αυτού του είδους, υπό μικρή μετρική κλίμακα μήκους, πρακτικώς μη δυνατή. Οι λεπτότατες χωρικές λεπτομέρειες των κυμάτων όταν τα πειράματα αυτά είναι ακόμη της τάξεως των 10 χιλιοστών του χιλιοστού φαίνεται ότι δεν το επιτρέπουν. Οι υπολογισμοί είναι λιγότερο περιοριστικοί για ταχείες ενζυματικές αντιδράσεις, με χρόνο ανακυκλώσεως κάτω του 0,1 χιλιοστών του δευτερολέπτου. Η δυνατότητα όμως ότι υψηλές ενζυματικές πυκνότητες μπορεί να αναδειχουν τοπικά υποδείγματα στο χώρο, ευρίσκεται υπό διερεύνηση.

Οι τυχαίες κινήσεις Brown των μικρομορίων εντός των κυττάρων είναι εξαιρετικά έντονες. Οι υπολογισμοί ενός χαρακτηριστικού χρόνου διελάσε-

ως δείχνει ότι εντός ενός διαμερίσματος μεγέθους μικρομετρικού, οποιαδήποτε δύο μόρια συναντώνται μεταξύ τους περίπου κάθε ένα δευτερόλεπτο. Κατά συνέπειαν μια απλή διάχυση γεμίζει τον χώρο ενός κυτταρικού διαμερίσματος με συστατικά έτοιμα να αντιδράσουν μέσα σ' αυτό το χρονικό διάστημα. Σε τέτοιες μικρομετρικές κλίμακες το βιοχημικό σύστημα ενός ζώντος κυττάρου, απέχει πολύ από το να υπενθυμίζει μια μακροσκοπική αναδεύομενη αντίδραση. Κατά συνέπειαν πρέπει μάλλον να θεωρηθεί ως ένα δίκτυο δομημένο από ένα πληθυσμό ενεργών μικρομορίων που χαρακτηρίζεται από υψηλό βαθμό επικοινωνίας μεταξύ των συστατικών του. Τούτο υποδηλώνει ένα διαφορετικό τρόπο αντοοργανώσεως, ανάλογο του δικτύου των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και της ομαδικής συμπεριφοράς της κοινωνίας των εντόμων.

Μια άλλη πλευρά της αυτοοργανώσεως των ζώντων κυττάρων είναι η αφθονία ενέργειας που εγκλείσουν οι θερμικές διακυμάνσεις. Επί παραδείγματι, τυχαία υδροδυναμική ροή επαγόμενη από θερμικές διακυμάνσεις εντός ενός κυττάρου, έχει ταχύτητα της τάξεως των 10 μικροχιλιοστών ανα δευτερόλεπτο με διακύμανση χρόνου 10 χιλιοστά του δευτερολέπτου και χαρακτηριστικό μήκος ενός χιλιοστού του χιλιοστού. Οι ισχυρές αυτές διακυμάνσεις είναι δυνατόν να λαμβάνουν χώραν σε υποσυστήματα ενδοκυτταρικά που βρίσκονται πολύ μακράν της ισορροπίας.

Οι νόμοι της θερμοδυναμικής αποκλείουν την κατεύθυνση χρησιμοποίηση των θερμικών διακυμάνσεων. Εν τούτοις όπως απέδειξε ο Feynman³⁸ κατά την ανάλυση της θερμικής καστάνιας δηλαδή μιας διαδικασίας που επιβάλλει κίνηση πρός μα και μοναδική κατεύθυνση δηλαδή μονόδρομο, η άποψη αυτή δεν ισχύει γενικώς για συστήματα που μερικά στοιχεία τους βρίσκονται πολύ μακράν της θερμοδυναμικής ισορροπίας και κατά συνέπειαν, ο δαίμων του Maxwell μπορεί να ενεργοποιείται μόνον εάν προσλαμβάνεται και σκεδάζεται ενέργεια από εξωτερικές πηγές. Ο μηχανισμός της καστάνιας, όπως ήδη είναι γνωστό, έχει προταθεί από τον Huxley για την εξήγηση της παραγωγής δυνάμεως από τις μυϊκές ίνες. Υπάρχουν και πολλά άλλα παραδείγματα θερμικών διακυμάνσεων των κυτταρικών οργανιδίων που προσφέρων διερευνούνται. Τοιστοτρόπως πιθανολογείται ότι το φαινόμενο του επισχέστρου (καστάνιας), είναι πιθανόν να εμπλέκεται σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό στη λειτουργία των ζώντων κυττάρων και τη διοργάνωση της ενδοκυτταριας ροής των διαφόρων μορίων.

Η χρονική αυτοοργάνωση των χημικών διεργασιών που εκδηλώνονται με τη γένεση διαφόρων περιοδικοτήτων και τις μεταξύ των αλληλεπιδράσεις διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στα ζωντανά κύτταρα. Πρόσφατοι πρόσδοιοι για την κατανόηση του μηχανισμού των ταλαντώσεων του ασβεστίου απεκάλυψαν όχι μόνο την εκτεταμένη παρουσία τους στα κυτταρικά συστήματα, αλλά και έδειξαν ότι η ενδογενής απάντηση τους σε συχνότητες και αποκωδικοποίηση αποτελεί ένα πολύ σημαντικό γνώρισμα. Εν σχέσει προς τα προαναφερθέντα είναι ενδιαφέρουσες οι παρατηρήσεις του Lechleiter³⁹ περί επεκτεινομένων κυμάτων ασβεστίου ενός μεμονωμένων κυττάρων με διάμετρο περίπου ενός μ , τα χαρακτηριστικά των οποίων ήταν παραπλήσια με τα σπειροειδή κύματα της αντιδράσεως B-Z. Η ιδιότητα αυτή είναι πολύ πιθανόν ότι εμπλέκεται στο συγχρονισμό των συναπτικών κομβίων στη δρομολογιακή ροή του *Physarum Policephalium*, την διάδοση των κυμάτων ασβεστίου στα ωάρια του *Xenopus Laevis* και του κύκλου της κυτταρικής μιτώσεως. Εντός του πλαισίου αυτού, οι δυναμικές διαδικασίες των μεγαλυτέρων κυτταρικών δομών, όπως τα γονιδιακά στοιχεία η κυτταρική ακτίνη και η τουμπουλίνη, που δημιουργούν τα δομικά στοιχεία και ελέγχουν τις οντότητες αυτές δεν πρέπει να παραβλέπονται. Και ενώ η διερεύνηση των δομών πρώτης τάξεως φαίνεται ότι απαιτεί ακόμη πολύ προσπάθεια, οι έρευνες των δομών δευτέρας τάξεως ευδίσκονται υπό εξέλιξη.

Το δυναμικό δίκτυο των μικροσωληνίσκων του κυττάρου διαδραματίζει θεμελιώδη ρόλο για την αυτοοργάνωση των κυτταρικών δομών, την ανακύλωση και την κίνηση. Η γνώση του μηχανισμού αυτού και του ελέγχου του σχηματισμού και της φθοράς των (πολυμερισμός και αποπολυμερισμός) αποτελούν προϋπόθεση της κατανόησης της εσωτερικής δομής των κυττάρων. Η πολύπλοκος οργάνωση της ανταλλαγής της ύλης και ανακυκλώσεως των μικροσωληνίσκων, αντιπροσωπεύει τυπικές ιδιότητες δομών εκλύσεως, προσφάτως μάλιστα έχει παρατηρηθεί ο σχηματισμός δομικών προτύπων στο χώρο από ταλαντούμενους μικροσωληνίσκους. Αναλόγως του μήκους κύματος και της συχνότητας των ταλαντώσεων είναι δυνατός ο σχηματισμός διαφορετικών προτύπων στο χώρο της μικροσωληνίσκους, που οδηγούν σε ποικιλία ενδοκυττάριων δομών, οι οποίες προσαρμόζονται καλώς στο γενετικό μέγεθος του χώρου αντιδράσεως των κυττάρων όπως επίσης και στο πλαίσιο του χρόνου. Μελέτες

που έγιναν από τον Tabony⁴⁰ αποδεικνύουν σαφώς την επίδραση των ασταθειών στις αντιδράσεις διαχύσεως και τις συναφείς διακλαδώσεις στο σχηματισμό δομών, δια της διεργασίας του κυτταρικού πολυμερισμού- αποπολυμερισμού.

III. ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Η επίδραση της πολυπλοκότητας, και της αυτοοργανώσεως στην Ιατρική υπήρξε βραδεία και βαθμιαία, αφενός λόγω των εδραιωμένων αρχών και ιδεών των βασιζομένων στην αιτιοκρατία επί ένα σχεδόν αιώνα, και αφ' ετέρου διότι οι αναθεωρήσεις πολλών βασικών νόμων και εννοιών της κλασικής Φυσικής, προϋποθέτουν για την εφαρμογή τέτοιων ερευνητικών προγραμμάτων ευρύτατη διεπιστημονική συνεργασία, παράγων όχι τόσο ευχερής.

Παρά ταύτα κατά την δεκαετία του 1990 σχετικές ερευνητικές εργασίες άρχισαν να δημοσιεύονται από πολλά επιστημονικά κέντρα με αύξουσα συχνότητα⁴⁰⁻⁴⁴.

Οι έρευνες αυτές είναι πολυεπίπεδες και αφορούν στο μοριακό και κλινικό επίπεδο με ορισμένες κλινικές εφαρμογές στην αντιμετώπιση των επιληπτικών προσβολών⁴⁵ τη λειτουργία του εγκεφάλου και της καρδιάς ως πολύπλοκων δυναμικών συστημάτων και τέλος στην εκτεταμένη εργαστηριακή και κλινική έρευνα μοριακών διεργασιών.

Ο εγκέφαλος ως πολύπλοκο αυτοοργανόμενο δυναμικό σύστημα

Κατά την άποψη του Haken¹⁷ ο εγκέφαλος του ανθρώπου και των ζώων, μπορεί να θεωρηθεί ως εξαιρετικά πολύπλοκο αυτοοργανόμενο σύστημα. Η υπόθεση αυτή βασίζεται σε πειραματικές εργασίες προσομοιώσεων του συντονισμού των κινήσεων, το μηχανισμό δια μέσου του οποίου επιτυγχάνεται η ζωσίς, την ψυχολογία Gestalt, τα ηλεκτροεγκεφαλογραφήματα και τα μαγνητοεγκεφαλογραφήματα.

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος με 10^{11} νευρώνες (και νευρογλοιακά κύτταρα) αποτελεί ένα λίαν πολυσύνθετο αλληλοσυνδεόμενο σύστημα με πολυάριθμους ανατροφοδοτικούς βρόχους, για την διερεύνηση της λειτουργίας του οποίου δέον να αναγνωρισθούν οι παραμέτροι ελέγχου και οι παραμέτροι τάξεως. Ενώ όμως στα πολύπλοκα συστήματα της φυσικής, της χημείας και μερικώς της βιολογίας, οι παραμέτροι ελέγχου ωριμίζονται και καθορίζονται έωςθεν όπως λ.χ. από τον διενεργούντα το πείραμα, στον εγκέφαλο και σε άλλα βι-

ολογικά συστήματα οι παράμετροι ελέγχου μπορεί να διευθετούνται από το ίδιο το σύστημα. Κατά την προσομοίωση λοιπόν υποτίθεται ότι οι προαναφερθείσες παράμετροι από πρακτικής απόφεως δεν είναι χρονοεξαρτώμενες κατά την διάρκεια της αυτοοργανώσεως.

Τέτοιες παράμετροι ελέγχου είναι μεταξύ άλλων η συναπτική δύναμις των νευρώνων που μπορεί να μεταβάλλεται με την μάθηση (Hebb, 1949), οι νευροδιαβιβαστές όπως η ντοπαμίνη, η σεροτονίνη και φάρμακα που αποκλείουν τους αντίστοιχους υποδοχείς (π.χ. αλλοπεριδόλη, καφεΐνη), ορμόνες που επηρεάζουν τις παραμέτρους προσοχής και επιπλέον κατά το μάλλον και ήπτον εξωτερικά ή εσωτερικά ερεθίσματα.

Κατά συνέπειαν η αυτοοργάνωση της νευρωνικής δραστηριότητας λαμβάνει χώραν υπό την επίδραση των συγκεκριμένων παραμέτρων ελέγχου, λόγω των οποίων οι μορφές δραστηριοτήτων συνδέονται με τις αντίστοιχες παραμέτρους τάξεως δια μέσου μιας κυκλικής αιτιότητας. Οι παράμετροι τάξεως υφίστανται για βραχύ χρονικό διάστημα σε ένα χώρο ελκυστών, αλλά εν συνεχεία τόσον οι ελκυστές όσο και οι παράμετροι τάξεως εξαφανίζονται (βάσει της θεωρίας των οιονεί ελκυστών). Παράδειγμα αποτελεί η εξαφάνιση της δυνατότητας προσλήψεως διφορούμενων ή ασαφών σχημάτων. Η προέλευση και η εξαφάνιση των οιονεί ελκυστών και των αντιστοίχων παραμέτρων τάξεως, είναι δυνατόν να συμβεί σε τελείως διαφορετικές κλίμακες χρόνου, ώστε να μπορεί να δρουν από πρακτικής απόφεως όλο τον χρόνο ή να απαιτείται μεγάλη δυσχέρεια για την αποσύρση των (ψυχοθεραπεία σε περιπτώσεις συμπεριφορικών διαταραχών).

Οι μορφές δραστηριότητας είναι δυνατόν να διεγερθούν με εξωτερικά ερεθίσματα (εξωγενής δραστηριότητα), ή και αυτομάτως (ενδογενής δραστηριότητα), όπως π.χ. κατά την διάρκεια των ονείων, των παραισθήσεων και του στοχασμού.

Ο «συνεργισμός» διευκρινίζει το πρόβλημα ψυχής-σώματος διότι οι γνώσεις του επιστητού διαδραματίζουν ρόλο παραμέτρων τάξεως, ενώ οι δεσμευτικοί μηχανισμοί του συστήματος αντιπροσωπεύονται από τις ηλεκτροχημικές δραστηριότητες των ατομικών νευρώνων. Λόγω της υπαρχούσης κυκλικής αιτιότητας, οι θεωρούμενες ως παράμετροι τάξεως και η νευρωνική δραστηριότητα αλληλεπιδρούν. Πέραν τούτου η συμπεριφορά ενός συστήματος είναι δυνατόν να περιγραφεί είτε στο επίπεδο των παραμέτρων ελέγχου (συμπίεση πληροφο-

ριών), είτε στο επίπεδο δραστηριοτήτων των ατομικών τμημάτων (μεγάλος όγκος πληροφοριών).

Η νευρωνική δραστηριότητα εκδηλώνεται με ηλεκτρικά και μαγνητικά πεδία τα οποία μετρούνται με ΗΕΓ και ΜΓΗ αντιστοίχως, δια μέσου του κρανίου. Επί τη βάσει της πολυπλοκότητας/αυτοοργανώσεως, η ανάλυση δείχνει ότι εκεί όπου η μακροσκοπική συμπεριφορά ενός συστήματος μεταβάλλεται ποιοτικώς, οι τρόποι δραστηριότητάς του πρέπει να συνδέονται με λίγες μόνο παραμέτρους τάξεως. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν τα πειράματα συντονισμού των δακτύλων τα περιγραφέντα υπό του Kelso, και άλλα συναφή πειράματα, όπως επί παραδείγματι ο συντονισμός μεταξύ της κινήσεως ενός δακτύλου και της αλληλουχίας ακουστικών σημάτων.

Σε τυπικά ηλεκτρομαγνητικά πειράματα τα οποία γίνονται σε τμήματα ή σε ολόκληρο το κρανίο, έγινε μετρηση και προσδιορισμός με μια σειρά υπεραγώγιμων αβαντικών παρεμβολών από ειδική συσκευή (Squids) της μορφής των χωροχρονικών πεδίων. Εν συνεχείᾳ δια της χρησιμοποίησεως καταλλήλων μαθηματικών μεθόδων, τα πρότυπα αυτά αναλύονται στις θεμελιώδεις μονάδες που τα απαρτίζουν. Επί τη βάσει της αναλύσεως αυτής διαπιστώθηκαν δύο επικρατέστερα βασικά υποδείγματα, των οποίων το εύρος απεικονίζει τις παραμέτρους τάξεως. Τοιουτορόπως κατέστη εμφανές ότι η δυναμική του εγκεφάλου διέπεται μόνο από δύο παραμέτρους τάξεως, εύρημα το οποίο υποδηλώνει μια εκσεσημασμένη χωρο-χρονική συμφωνία φάσεων. Ενδιαφέροντα είναι η παρατήρηση ότι όταν ο συντονισμός μεταξύ των κινήσεων του δακτύλου και των ακουστικών σημάτων μεταβάλλεται σημαντικά, μεταβάλλονται ταυτοχρόνως και οι παράμετροι τάξεως.

Σε μια πιο πρόσφατη ανάλυση με την μέθοδο της συγχρονιστικής τομογραφίας βάσει πειραμάτων, κατέστη δυνατό να προσδιορισθεί η εντόπιση της προελεύσεως των πεδίων αυτών, ιδιαίτερως δε η χρονική συμφωνία των φάσεών τους¹⁷.

Νευρωνικά Δίκτυα²¹

Εφόσον το νευρικό σύστημα είναι γνωστό ότι αποτελεί ένα λίαν αποτελεσματικό μηχανισμό επιλύσεως ποικίλων προβλημάτων, δεν προκαλούν εντύπωση οι επίμονες προσπάθειες της τεχνολογίας κατά τις τελευταίες δεκαετίες, να μελετήσει με προσομοιώσεις μερικές από τις μεθόδους του.

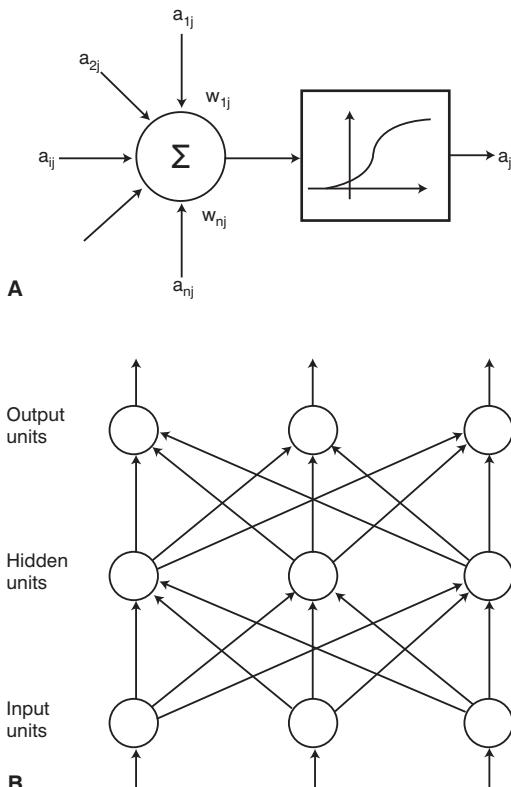
Οι ερευνητικές αυτές προσπάθειες έχουν ε-

πηρεάσει σημαντικά τη σύγχρονη θεώρηση περί του τρόπου με τον οποίο το νευρικό σύστημα επεξεργάζεται και πιθανόν να επιλύει, τα πολυποίκιλα και πολύπλοκα αναφυόμενα προβλήματα. Τα νευρικά δίκτυα είναι παραλληλες δομές επεξεργασίας και κατανομής πληροφοριών, αποτελούμενα από τεχνητές «μονάδες επεξεργασίας πληροφορίας». Κάθε μονάδα επεξεργασίας με αριθμό i έχει κάποια ομοιότητα με ένα πραγματικό νευρώνα, διότι ολοκληρώνει πολλά δεδομένα εισόδου (a_{ij}), τα οποία σταθμίζονται από παράγοντες (w_{ij}) όπως απεικονίζεται στην εικόνα 18. Το σύνολο των πληροφοριών αυτών είναι δυνατόν να επεξεργασθεί από μια μη γραμμική μονάδα με προκαθορισμένο ουδό, η οποία εκπέμπει σήματα (a_i) προς άλλα στοιχεία μέσω διαύλων μονής κατευθύνσεως (άξονες). Στοιχειώδεις μονάδες αυτού του είδους συνδέονται με δίκτυα όπως το εικονιζόμενο στην εικόνα, τα οποία αποτελούνται από ένα στρώμα εισαγωγής πληροφοριών, ενδιάμεσες συγκεκαλυμμένες μονάδες και ένα στρώμα μονάδων εξόδου (Εικ. 18Α, Β).

Το χαρακτηριστικό γνώρισμα αυτών των δικτύων είναι ότι η δύναμη των συναπτικών τους συνδέσεων (όπως εκφράζονται στο w_{ij}), μπορεί να τροποποιείται σύμφωνα με ένα σύνολο «κανόνων μαθήσεως». Η μάθηση μπορεί να προχωρήσει υπό διάφορες μορφές. Κατά την επιτηρούμενη μάθηση, οι συνδέσεις των συνάψεων του δικτύου τροποποιούνται βάσει μιας διαρκούς συγκρίσεως με τα δεδομένα της πραγματικής εξόδου και κάποια επιθυμητή κατάσταση, προκαθορισμένη από κάποιο «εξωτερικό δάσκαλο». Εις το άλλο άκρο η μάθηση επιτυγχάνεται χωρίς καθοδήγηση, διότι το δίκτυο αυτοοργανώνεται. Αυτού του είδους σήματα γενικής φύσεως εφαρμόζονται με αύξουσα συχνότητα στα πραγματικά νευρωνικά δίκτυα, όπως αυτά που εμπλέκονται στον έλεγχο των κινήσεων με σκοπό την κατανόηση των ιδιομορφιών της οργανώσεως τους. Είναι σημαντικό να διακρίνουμε τη φάση μαθήσεως από την εκτελεστική φάση, παρά το ότι η μία φάση ακολουθεί την άλλη και συχνά διαπλέκονται.

Κατά την πρώτη φάση τα δίκτυα του αισθητικοκινητικού ελέγχου τροποποιούν την συναπτική δύναμη των νευρώνων με επαναλαμβανόμενες διαδικασίες δοκιμής και πλάνης^{46,47}.

Κατά την οντογονική ανάπτυξη η προαναφερθείσα επεξεργασία πιθανώς αρχίζει και διέπεται από ένα γενετικώς προκαθορισμένο αδρό πρόγραμμα συνδετικότητας, το οποίο εν συνεχεία βελτιώνεται βάσει της εμπειρίας από τα δεδομένα εισαγωγής αισθητικών πληροφοριών. Ευνόητον εί-



Εικ. 18 (Α, Β). Ίδε κείμενο.

ναι ότι καθ' όλη τη διάρκεια της ενηλικιώσεως η διαδικασία μαθήσεως συνεχίζεται, συναρτώμενη προς δραστηριότητες του παρελθόντος και του παρόντος, όπως επίσης των προσυναπτικών και μετασυναπτικών νευρώνων. Η τροποποίηση των δικτύων με σκοπό την εξεύρεση μιας ικανοποιητικής λύσης, οφείλεται στο ότι τα επιτυχημένα πρότυπα συνδετικότητας εκδηλώνονται με ικανοποιητικές συμπεριφορές που ενδυναμώνονται με την συχνή επανάληψη. Η αισθητική αρνητική ανατροφοδότηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την απόκτηση γνώσεων της τρεχούσης καταστάσεως, εκμάθηση δεξιοτήτων και ενδυνάμωση των επιτυχημένων συναπτικών συνδέσεων. Η αποκτώμενη εμπειρία εν συνεχεία εναποθηκεύεται κατά κατανεμημένο τρόπο σε όλη την έκταση των συναπτικών συνδέσεων. Έτσι, ένα συγκεκριμένο δίκτυο είναι δυνατό να εναποθηκεύσει πολλές διαφορετικές κινητικές ενέργειες, διότι η σχέση δεδομένων εισόδου-εξόδου αντιπροσωπεύεται από εκτεταμένη θεμέλιο ουσία, δηλαδή ένα υποσύστημα διανυσμάτων εισόδου, που αφορούν αφ' ενός μια συγκεκριμένη έξοδο και ένα δεύτερο υποσύστημα με μια διαφορετική έξοδο.

Εάν ένα τέτοιο σχήμα επεξεργασίας υπήρχε

στο κεντρικό νευρικό σύστημα θα ήταν δυνατόν να εξηγηθεί η εκτεταμένη σύγκλιση και απόκλιση των συναπτικών συνδέσεων που το χαρακτηρίζουν. Άλλωστε νευρικά και νευρωνικά δίκτυα είναι δυνατόν να συνδυάζονται κατά ένα μεικτό τρόπο με άλλες μονάδες επιλύσεως προβλημάτων.

Επί παραδείγματι έχει υποδηλωθεί ότι η νευρωνική ολοκλήρωση που αποτελεί μέρος του εσωτερικού αντιπροσωπευτικού μοντέλου του περιφερικού μηχανισμού για τις κινήσεις των οφθαλμών, παραγματοποιείται από ένα νευρωνικό δίκτυο⁴⁷.

Το σχήμα 18A απεικονίζει και διερμηνεύει με ένα απλό διάγραμμα τις λειτουργικές διεργασίες ενός και μόνο νευρικού στοιχείου, βάσει της πολυπλόκου διασυνδέσεως των νευρωνικών δίκτυων.

Η συχνότητα των προσυναπτικών δεδομένων εισαγωγής α. εκφροτίζεται και τα δεδομένα σταθμίζονται από αντίστοιχους παράγοντες σταθμίσεως (w_{ij}) και προστιθέμενα αντιπροσωπεύονταν την εκπόλωση της μεμβράνης. Η εκπόλωση αυτή αναλύεται και μετασχηματίζεται δια μέσου ενός μη γραμμικού κορεσμού, όπως απεικονίζεται στη γραφική παράσταση άνω δεξιά, όπου η είσοδος δεδομένων αντιπροσωπεύεται από την τετυμημένη και η προκύπτουσα συχνότης εξόδου (των δεδομένων αj) από την τεταγμένη.

Το σχήμα 18B απεικονίζει ένα δίκτυο θετικής ανατροφοδοτήσεως τριών επιπέδων, στο οποίο οι νευρώνες της εισόδου συνδέονται με συγκεκαλυμμένες μονάδες, που με την σειρά τους προβάλλονται σε νευρώνες της εξόδου. Επίσης είναι δυνατόν να γίνονται και άλλες διασυνδέσεις όπως επί παραδείγματι οι υποτροπιάζουσες.

Η καρδιά ως προσαρμόσιμο δυναμικό σύστημα

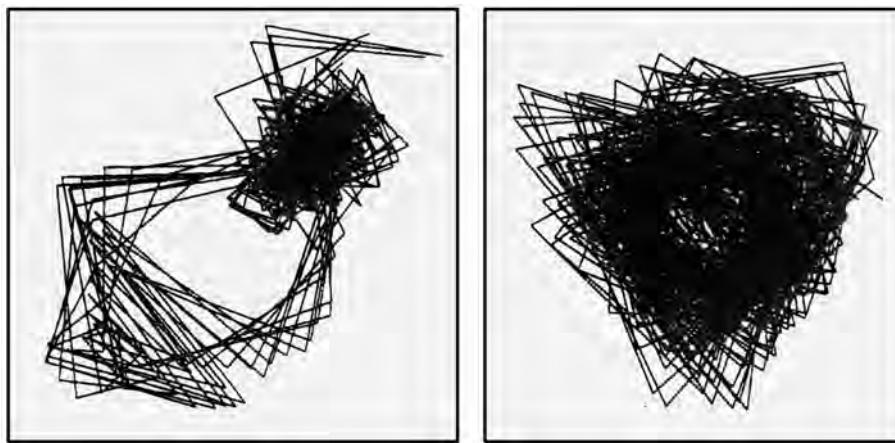
Οι θεμελιώδεις έρευνες της καρδιάς ως οργάνου που διέπεται από την φυσική των πολυπλόκων συστημάτων, τη θεωρία του χάους και των μορφοκλασματικών δομών οφείλονται κατά μέγα μέρος στους A Goldberger και συνεργάτες από το Πανεπιστήμιο του Harvard μεταξύ άλλων, με μια σειρά που υπερβαίνει τις είκοσι επιστημονικές εργασίες από το 1985 και μετέπειτα^{16,41,48-51}.

Στην κλινική ιατρική είναι καθιερωμένο από μακρού, η λειτουργία της καρδιάς φυσιολογικών ατόμων να ταυτίζεται με την ύπαρξη φυσιολογικού φλεβοκομβικού ρυθμού. Παρά ταύτα, αντιθέτως προς την επικρατούσα υποκειμενική εντύπωση και την αποδοχή από κλινικής πλευράς της προανα-

φερθείσης απόψεως, τα μεσοδιαστήματα μεταξύ δύο καρδιακών παλμών, υπό φυσιολογικές συνθήκες εμφανίζουν πολύπλοκες και όχι ευσταθείς διακυμάνσεις, ακόμη και σε άτομα εν ηρεμίᾳ. Η μη ομιλή και άρρυθμη συμπεριφορά, αψηφά την συμβατική ανάλυση που βασίζεται «σε καλώς λειτουργούσες» σειρές στατιστικών δεδομένων. Η τεχνική της μορφοκλασματικής αναλύσεως (fractal analysis) ανεδείχθη τοιουτοτόπως σε λίαν ικανοποιητική μέθοδο για την μελέτη αυτών των χρονολογικών σειρών, που χαρακτηρίζονται από διακυμάνσεις πολλαπλών κλιμάκων.

Είναι γνωστό ότι η καρδιακή συχνότητα του ανθρώπου εμφανίζει κατά τη διάρκεια καταγραφής της, παρεμβολές «θιορύβου» που επιτείνουν τις διακυμάνσεις, σύμφωνα δε με τις κλασικές απόψεις της φυσιολογίας που βασίζονται στην ομοιοστασία, θα έπρεπε οι παρεμβολές αυτές να αποτρέπονται εις τρόπον ώστε, να παρέχεται η δυνατότητα στο σύστημα προσαρμογής προς καταστάσεις σταθερής ισορροπίας ή ευσταθείας. Παρά ταύτα, η ανάλυση των καρδιακών παλμών υπό προφανείς συνθήκες ευσταθείας αποκαλύπτουν την παρουσία συσχετίσεων μακράς εμβέλειας. «Η συγκεκαλυμμένη αυτή μορφοκλασματική ιδιότητα περισσότερο συνάδει προς ένα ρυθμιστικό σύστημα εξωθούμενο μακράν της ισορροπίας και υπομιμνήσκον συμπεριφορά δυναμικών συστημάτων ευρισκομένων πλησίον κρισίμου σημείου⁵². Η ανακάλυψη της δυναμικής των fractals ενδεχομένως ως πιθανού «οικουμενικού» γνωρίσματος ελέγχου ολοκληρωμένων νευρωνικών δίκτυων, εγείρει την πιθανότητα ότι οι μηχανισμοί που διέπουν τον έλεγχο τέτοιων συστημάτων, αλληλοεπηρεάζονται κατά την διάρκεια συζεύξεως βρόχων ανατροφοδοτήσεως εν σειρά, σε συστήματα εξωθούμενα μακράν της ισορροπίας. Η ανάλυση της συμπεριφοράς αυτής υπό το πρίσμα της θεωρίας των μη γραμμικών δυναμικών συστημάτων, επιτρέπει την καλύτερη κατανόηση της φυσιολογίας λειτουργίας και κατ' επέκταση, την ερμηνεία παθολογικών καταστάσεων, παραλλήλως δε παρέχει αξιόλογες πληροφορίες για την πρόγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση καρδιοπαθειών, όπως οι άρρυθμισές.

Η καρδιά όπως και κάθε πολύπλοκο σύστημα λειτουργεί ως ένας βιολογικός επεξεργαστής πληροφορίας. Τούτο οφείλεται κυρίως στην ύπαρξη πληθώρας βρόχων ανάδρασης που αποτρέπουν το σύστημα να φτάσει σε μια κατάσταση ηρεμίας, αλλά του δίνουν την δυνατότητα να εξελίσσεται συνεχώς. Η συμπεριφορά αυτή της καρδιάς μέσα σε



Εικ. 19. Γραφικές παραστάσεις των καρδιακών παλμών. Η πρώτη δείχνει την συμπεριφορά των παραξενου ελκυστή φυσιολογικού φλεβοκομβικού ρυθμού. Η δεύτερη δείχνει το ρυθμό ασθενούς με καρδιοπάθεια που είναι λιγότερο χαοτικός³³.

ένα «θορυβώδες» περιβάλλον εξασφαλίζει αποδοτική λειτουργία βραχυπρόθεσμα αλλά και μακροπρόθεσμα, ως αποτέλεσμα της αξιολόγησης των πληροφοριών που δέχεται στο χρόνο^{41,42,50}.

Η δομή της καρδιάς διαπιστώθηκε από μελέτες ότι είναι: (α) ετερογενής (β) παρουσιάζει αυτοομοιότητα και (γ) απουσία μιας καθορισμένης κλίμακας μήκους. Τα στοιχεία αυτά των μορφοκλασματικών δομών χαρακτηρίζουν το δεμάτιο του His έως τις τελικές απολήξεις των ινών του Purkinje. Χωρίς τις διακλαδώσεις αυτής της δομής fractal, δεν θα ήταν δυνατή η ομοιόμορφη μεταφορά ηλεκτρικού σήματος σε ολόκληρη την καρδιά και επομένως, η καρδιακή συστολή και διαστολή δεν θα ήταν συγχρονισμένες για κάθε σημείο του μυοκαρδίου.

Εάν θεωρήσουμε ότι η καρδιά υπακούει σε ένα μαθηματικό μοντέλο ενός δυναμικού συστήματος το οποίο αποτελείται από ένα αριθμό παραμέτρων ελέγχου και μεταβλητών, που συνδέονται μεταξύ τους μη γραμμικά, διαπιστώνουμε ένα μη διατηρητικό τρόπο συμπεριφοράς.

Η υγιής καρδιά λειτουργεί ως ένας παραξενος ελκυστής (χαοτικός ή fractal) με υψηλή διαστατικότητα και ευρύ φάσμα συχνοτήτων (Εικ. 19).

Στην καρδιά η παρουσία χάους είναι έκδηλη στον QRS ρυθμό του ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Έχει βρεθεί ότι το φάσμα συχνοτήτων του QRS ρυθμού υγιών ατόμων, σε διπλή λογαριθμική κλίμακα είναι για μια συνεχή περιοχή συχνοτήτων 0,3 Hz- 100 Hz, ευθεία γραμμή με αρνητική κλίση ($1/f$ θόρυβος). Το χαρακτηριστικό αυτό υποδηλώνει την ύπαρξη χάους. Η διαστατικότητα του ελκυστή που χαρακτηρίζεται από το παραπάνω φάσμα συ-

χνοτήτων είναι ένας κλασματικός αριθμός με εύρος 3,6-5,2^{2,42}.

Παθολογικά ευρήματα⁴²

Από τα προαναφερθέντα συνάγεται ότι η καρδιά λειτουργεί ως παραξενος ελκυστής, ο οποίος έλκει τροχιές που ξεκινούν από διάφορες αρχικές συνθήκες και τις αναγκάζει να μεταβάλλονται περιοδικώς με άπειρη περίοδο, δηλαδή χαοτικά. Αρχικές συνθήκες στην καρδιά μπορεί να θεωρηθούν η εναλλαγή συναισθημάτων, η φυσική άσκηση, το στρες και άλλα. Οι παραπάνω τροχιές μπορεί να συγκλίνουν παράγοντας πληροφορία, ή να αποκλίνουν παράγοντας εντροπία.

Ένα επιπλέον χαρακτηριστικό της χαοτικής λειτουργίας που μεταβάλλεται σε παθολογικές καταστάσεις είναι η διαστατικότητα του ελκυστή. Η διαστατικότητα εκφράζει τον αριθμό του βαθμού ελευθερίας που ορίζει την δυναμική ενός συστήματος. Ένα μορφοκλασματικό σύστημα χαρακτηρίζεται από κάποιο όχι ακέραιο αριθμό διαστάσεων. Η μείωση της τιμής του μεγέθους αυτού υποδηλώνει παθολογική συμπεριφορά και εκφράζεται με αυξημένη περιοδικότητα του καρδιακού ρυθμού. Δηλαδή η μη προβλεψιμότητα και η μη κανονικότητα στον ρυθμό της, είναι στοιχεία που τις παρέχουν την ικανότητα προσαρμογής σε απρόβλεπτες απαιτήσεις ενός περιβάλλοντος που συνεχώς μεταβάλλεται και που εξαφανίζονται.

Η βλάβη του υγιούς μυοκαρδίου ανατομική ή λειτουργική, τροποποιεί τα χαρακτηριστικά του χαοτικού δυναμικού συστήματος. Η παραμόρφωση της τοπολογίας της μορφοκλασματικής δομής

είναι η αιτία της παθολογικής κλινικής εικόνας. Η μεταβολή αυτή προκαλεί τη μείωση του εύρους του φάσματος συχνοτήτων της καρδιάς και την απώλεια των υψηλών τιμών.

Ειδικότερα η μείωση εύρους του φάσματος οδηγεί την καρδιά σε έναν πιο περιοδικό ρυθμό λειτουργίας, μειώνοντας την προσαρμοστική της ικανότητα σε ερεθίσματα. Τοιουτοτρόπως το μυοκάρδιο υποχρεώνεται να λειτουργεί με συγκεκριμένες και περιορισμένους εύρους συχνότητες, αδυνατώντας να ανταπεξέλθει σε καταστάσεις που απαιτούν άμεση προσαρμογή, δηλαδή υψηλές τιμές συχνοτήτων. Η μελέτη του διαγράμματος του φάσματος συχνοτήτων του παθολογικού μυοκαρδίου σε διπλή λογαριθμική κλίμακα, δείχνει μείωση της κλίσης της ευθείας ως αποτέλεσμα αποκοπής των υψηλών τιμών συχνοτήτων.

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ της fractal δομής και της λειτουργίας του μυοκαρδίου, διότι η χαοτική λειτουργία της υγιούς καρδιάς είναι ουσιαστικά απότοκος της fractal γεωμετρίας της, ώστε μια αλλοίωσή της να οδηγεί σε δυσλειτουργία.

Η λειτουργική αντανάκλαση της fractal δομής της καρδιάς είναι το ηλεκτροκαρδιογραφικό σήμα όπου, σε μεγεθύνσεις διαδοχικά αυξανόμενης κλίμακας διαπιστώνεται εκπληκτική αυτό - ομοιότητα των επιμέρους τμημάτων της καταγραφής.

Η γραφική απεικόνιση της συχνοτήτας λειτουργίας του μυοκαρδίου εν συναρτήσει προς το χρόνο, δείχνει σαφώς ένα πεπλατυσμένο φάσμα μεταβολών που υποδηλώνουν την παρουσία χάους.

Ο χρόνος που μεσολαβεί μεταξύ δύο κοιλιακών εκπολώσεων του μυοκαρδίου απεικονίζεται στο R-R διάστημα. Εάν φτιάξουμε ένα διάγραμμα των R-R διαστημάτων έναντι του επόμενου R-R διαστήματος (RR_n προς RR_{n+1}), παρατηρούμε τη σχέση που έχουν τα R-R διαστήματα μεταξύ τους. Το διάγραμμα αυτό αποτελεί την απεικόνιση του χώρου φάσεων του δυναμικού συστήματος της καρδιάς. Όταν μια καρδιά λειτουργεί χαοτικά, τα RR διαστήματα μεταβάλλονται, αλλά παραμένουν περιορισμένα συγκλίνοντα προς την κοίτη του ελκυστή.

Εάν αναλύσουμε το ηλεκτροκαρδιογραφικό σήμα στις ανεξάρτητες συνιστώσες του, με την ανάλυση Fourier, αποκαλύπτεται ότι μια υγής καρδιά παρουσιάζει ευρύ συνεχές φάσμα συχνοτήτων, που χαρακτηρίζει τους παράξενους χαοτικούς ελκυστές.

Ένα άλλο μέτρο ελέγχου της χαοτικής συμπε-

ριφορδάς της καρδιάς αποτελεί ο υπολογισμός της διάστασης συσχέτισης (correlation dimension). Η παραμέτρος αυτή αποτελεί μια εκτίμηση της διαστατικότητας του χαοτικού συστήματος υπό μελέτη. Η φυσιολογική καρδιά παρουσιάζει διάσταση συσχέτισης που κυμαίνεται από 3,6 έως 5,2. Μεταβολές στην τιμή της διάστασης συσχέτισης είναι δυνατόν να υποδηλώνουν παθολογικές καταστάσεις.

Συνοψίζοντας και σύμφωνα με μια μελέτη των Γ. Κωσταγιάννη και Ε. Ρόκα⁴² η μελέτη του καρδιακού ρυθμού μέσω του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και της εικοσιτετράωρης καταγραφής με Holter, είναι ένας χρήσιμος τρόπος συναγωγής συμπερασμάτων για την καρδιακή λειτουργία. Ο υπολογισμός των μέσων αριθμητικών τιμών των παραμέτρων της καρδιακής λειτουργίας είχε ως αποτέλεσμα, την απώλεια ενός μεγάλου όγκου πληροφοριών. Η μελέτη της καταγραφής της καρδιακής λειτουργίας εικοσιτετράωρου δια της μη γραμμικής δυναμικής επιτρέπει την εκτίμηση των δεδομένων με μεγαλύτερη ακρίβεια και συντελεί στην κατανόηση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού των αρρυθμιών και άλλων καρδιοπαθειών. Συγκεκριμένα, υπολογίζοντας τους δείκτες χαοτικής συμπεριφοράς μπορούμε να εκτιμήσουμε το επίπεδο λειτουργίας του μυοκαρδίου. Η καθιέρωση φυσιολογικών ορίων για δείκτες όπως το εύρος φάσματος συχνοτήτων, η διάσταση συσχέτισης και οι εκθέτες Lyapunov, επιτρέπουν την εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου. Επιπλέον, καθιστούν δυνατή την πρόγνωση των αρρυθμιών και την κατηγοριοποίηση ασθενών υψηλού κινδύνου για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Η προαναφερθείσα μεθοδολογία λήψης και ανάλυσης του QRS ρυθμού με προοπτικές μελέτες, υποβοηθεί τη στατιστική πρόγνωση ατόμων, που ενδεχομένως θα εμφανίσουν ανατάξιμη ή μη, μαρμαργή των κοιλιών με γνώμονα μόνο το εύρος φάσματος συχνοτήτων και την συχνότητα αποκοπής του QRS ρυθμού.

Πολυπλοκότητα και γήρανση⁴³

Η φυσιολογική λειτουργία καρακτηρίζεται από την πολύπλοκο αλληλεπίδραση των πολλαπλών μηχανισμών ελέγχου, που καθιστούν ικανό το άτομο να προσαρμόζεται στις επείγουσες καταστάσεις και τις μη προβλέψιμες μεταβολές της καθημερινής ζωής. Η διεργασία της γηράνσεως φαίνεται ότι χαρακτηρίζεται από προοδευτική ελάττωση αιτών των μηχανισμών, με αποτέλεσμα την απώλεια των δυναμικών διακυμάνσεων της φυσιολογικής λει-

τουργίας και κατά συνέπειαν, ελαττωμένη ικανότητα προσαρμογής στο στρες.

Κατά συνέπειαν το ανακύπτον ερώτημα είναι πως μπορούμε να μετρήσουμε ποσοτικώς τη φυσιολογική γήρανση. Οι από μακρού καθιερωμένες έρευνες βασίζονται κυρίως στις συμφυείς με την γήρανση ελαττώσεις των μέσων αριθμητικών τιμών συγκεκριμένων φυσιολογικών μεταβλητών, όπως η κάθαρση κρεατινίνης, ο εκπνεούμενος όγκος αέρος, η ταχύτης αγωγής του νευρικού ερεθίσματος και η ευαισθησία στην ινσουλίνη. Όμως η μεγάλη μεταβλητότητα τέτοιων μετρήσεων με την αύξουσα ηλικία, και η εξάρτησή των από παράγοντες όπως η γενετική υποδομή, η δίαιτα και οι διάφορες δραστηριότητες, περιορίζουν σημαντικά την χαοτικόποιότητή των ως καθολικούς δείκτες της γηράνσεως. Επιπλέον, η αξιολόγηση μόνον των μέσων αριθμητικών τιμών των διαφόρων μεταβλητών σε ένα συγκεκριμένο μεταβαλλόμενο χρονικό διάστημα (ή ως απάντηση σε ένα ερεθίσμα), δεν λαμβάνει υπόψη τη δυναμική φύση των φυσιολογικών διεργασιών. Οι προαναφερθείσες θεωρίες των fractals και του χάος υποδηλώνουν πως οι ιδέες αυτές είναι δυνατόν να παράσχουν ένα νέο πλαίσιο για την κατανόηση, ποσοστικοποίηση και ενδεχομένως τροποποίηση της φυσιολογικής γηράνσεως. Λαμβάνοντας υπόψη τις παρατηρήσεις ότι πολλά ανατομικά όργανα έχουν πολύπλοκη μορφολογία υπομιμηήσουσα fractals, και ότι οι φυσιολογικές επεξεργασίες χαρακτηρίζονται από πολύπλοκη μεταβλητότητα, καθίσταται αυτονόητη ως μέτρο επαρκούς κατανοήσεως των, η χρησιμοποίηση των μη γραμμικών συστημάτων. Οι κλασικές μετρήσεις όπως το μήκος, η επιφάνεια και ο όγκος (με διαστάσεις ακεραίων αριθμών όπως 1, 2, 3 αντιστοίχως), δεν είναι αρκετές για να χαρακτηρίσουν τις μορφοκλασματικές δομές. Τα μορφοκλασματικά αντικείμενα έχουν διαστάσεις μη ακεραίων αριθμών διότι έχουν δομή μήκους πολλαπλών κλιμάτων. Οι δομές fractal μπορούν να υπολογισθούν ποσοτικά υπολογίζοντας με H/Y την αποκαλούμενη fractal διάσταση (fractal dimension). Η μετρητή αυτή μας παρέχει ένα δείκτη για το πόσο χώρο γεμίζει ένα συγκεκριμένο αντικείμενο.

Και όπως οι δομές fractal δεν είναι δυνατόν να χαρακτηρισθούν με συμβατικές γεωμετρικές μετρήσεις, η πολύπλοκη χαοτική συμπεριφορά δεν είναι δυνατό να μετρηθεί με στατιστική που βασίζεται στις μέσες αριθμητικές τιμές και τις μεταβλητές. Επομένως είναι δυνατό δύο επεξεργασίες να αποδίδουν περίπου ταυτόσημη μέση αριθμητική τι-

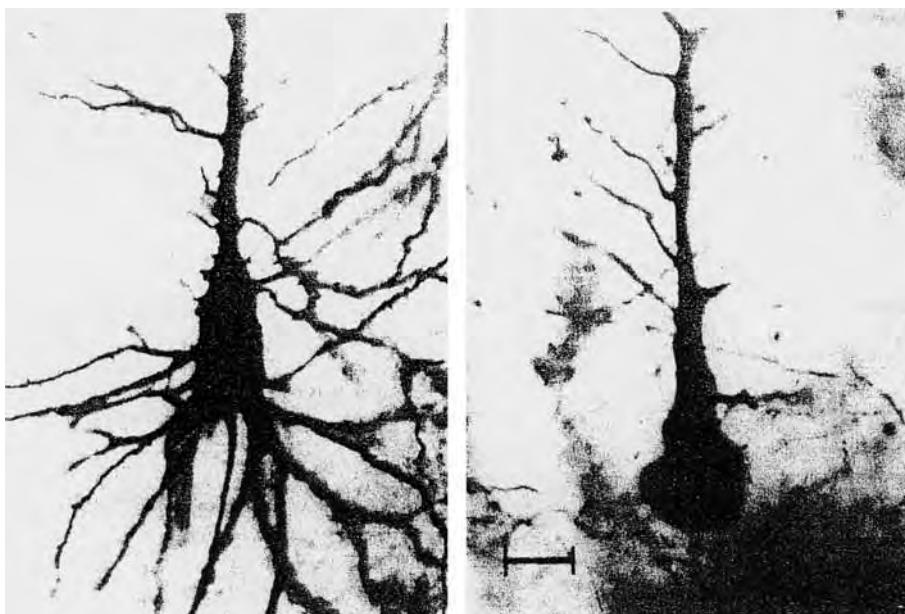
μή και μεταβλητές αλλά να εμφανίζουν διαφορετική δυναμική. Υπάρχουν αρκετές τεχνικές που επιτρέπουν στους φυσιολόγους και τους κλινικούς να μετρούν την πολυπλοκότητα των βιολογικών σημάτων, ανεξαρτήτως των μέσων αριθμητικών τιμών και των μεταβλητών.

Μια συμβατική προσέγγιση βασίζεται στην μετρητή της συχνότητας των στοιχείων που απαρτίζουν ένα σήμα, χρησιμοποιώντας την κλασική ανάλυση Fourier, η οποία αναλύει το σήμα στις συνιστώσες συχνότητες. Εάν η έξιδος των ζητούμενων δεδομένων είναι τελείως περιοδική (π.χ. ημιτονοειδής), τότε έχουμε ένα στοιχείο μιας συχνότητας. Για χαοτικές όμως διεργασίες το φάσμα συχνοτήτων είναι εξαιρετικά ευρύ, αποτελούμενο από μεγάλες διακυμάνσεις χαμηλών μέχρι υψηλών συχνοτήτων. Γενικότερα, τα πλέον πολύπλοκα σήματα έχουν πολύ ευρύ πρότυπο συχνοτήτων. Αντιθέτως η απώλεια της πολυπλοκότητας συνήθως χαρακτηρίζεται από ελάττωση του φάσματος συχνοτήτων.

Τυπικώς, για φυσιολογικές διεργασίες η απώλεια της πολυπλοκότητας χαρακτηρίζεται από σχετική ελάττωση των στοιχείων μεγάλης συχνότητας και αντίστοιχη αύξηση των στοιχείων χαμηλής συχνότητας. Ένα παραδειγμα είναι η εκλεκτική ελάττωση της ακουστικής ικανότητας για τις υψηλές συχνότητες ήχου κατά την γήρανση.

Μια άλλη μέθοδος μετρήσεως της πολυπλοκότητας είναι η διαστατικότητα ενός μη γραμμικού συστήματος. Για πολύπλοκα συστήματα η διαστατικότητα εξαρτάται από τον αριθμό των δυναμικών μεταβλητών που απαιτούνται για την αναπαραγωγή του αποτελέσματος εξόδου του συστήματος αυτού. Όσο υψηλότερη είναι η διαστατικότητα τόσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των μεταβλητών και περισσότερο πολύπλοκο το σήμα. Μια λίαν περιοδική διεργασία έχει διαστατικότητα ένα (δηλαδή απαιτεί μια μεταβλητή).

Μια άλλη μέθοδος για την μετρητή της πολυπλοκότητας είναι ο υπολογισμός της εντροπίας του συστήματος. Η εννοιολογική εκτίμηση της γηράνσεως με την προαναφερθείσα μέθοδο διαφέρει ουσιωδώς από την διαισθητική άποψη, ότι η γήρανση αυξάνει το βαθμό της αταξίας ή την θερμοδυναμική εντροπία. Η μη γραμμική εντροπία (το εννοιολογικό περιεχόμενο της οποίας έχει μόνο έμμεση σχέση με την κλασική έννοια της θερμοδυναμικής εντροπίας) είναι το μέτρον υπολογισμού του ποσού των πληροφοριών που απαιτούνται για την πρόβλεψη της μελλοντικής καταστάσεως του συστήματος. Όσο περισσότερο πολύπλοκη είναι η



Eik. 20. Απεικόνιση της απώλειας της δομής *fractal* στις δενδριτικές διακλαδώσεις των πυραμιδικών κυττάρων *Betz* του κινητικού φλοιού. Αριστερά, η πολύπλοκη διακλάδωση της μορφοκλασματικής αρχιτεκτονικής των δενδριτικών διακλαδώσεων υγιούς νέου ανδρού. Δεξιά, ενδείξεις απώλειας της «πολυπλοκότητας» (μορφοκλασματικής διαστατικότητας) στη δομή των διακλαδώσεων δενδριτικών νευρικών κυττάρων σε άτομο ηλικίας 65 ετών. (Lipsitz & Goldberger, JAMA 1992, p. 67).

δυναμική, τόσο μεγαλύτερη είναι η εντροπία και ολιγότερο προβλέψιμη η εξέλιξη του συστήματος.

Επί τη βάσει των προαναφερθέντων η γήρανση μπορεί να ορισθεί ως προοδευτική απώλεια της δυναμικής της πολυπλοκότητας όλων των φυσιολογικών συστημάτων. Η απώλεια της πολυπλοκότητας των φυσιολογικών λειτουργιών είναι δυνατόν να οφείλεται από μηχανιστικής απόψεως: 1) στην απώλεια ή ελάττωση των λειτουργικών μερών ή υποσυστημάτων, και 2) στην αλλοίωση της μη γραμμικής συζεύξεως μεταξύ των υποσυστημάτων αυτών. Επί παραδείγματι η λόγω γηράνσεως ελάττωση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας, πιθανόν να οφείλεται στην απώλεια των κυττάρων του φλεβοκόρμου, τη μεταβολή της απαντήσεως στους β -αδρενονηποδοχείς και την εμφανή ελάττωση του τόνου του παρασυμπαθητικού συστήματος. Όλες αυτές οι δομικές αλλοιώσεις και οι μεταβολές ελαττώνουν την πολυπλοκότητα των φυσιολογικών ελέγχου της καρδιακής συχνότητας, μειώνοντας ταυτοχρόνως και την ικανότητα προσαρμογής των ηλικιωμένων σε καταστάσεις στρεσ, ή την αντιρρόπηση της αρτηριακής υποτάσεως⁴⁸.

Επί γηράνσεως, το φυσιολογικό ηλεκτρογκεφαλογράφημα εμφανίζει εμφανείς χαοτικές διακυμάνσεις με αλλοιώσεις συνδεόμενος με το επίπεδο της συνειδήσεως. Οι συχνότητες των κυμά-

των του ηλεκτρογκεφαλογραφήματος δείχνουν απώλεια του χαμηλού δυναμικού των ταχέων κυμάτων και αύξηση των βραδέων κυμάτων με ασαφή περιοδικότητα. Επιπλέον, η λανθάνουσα περίοδος, το εύρος και η διακύμανση της συχνότητας κατά την αντίδραση στο φώς, στα ηχητικά ερεθίσματα, στον υπεραερισμό και σε άλλα αισθητικά ερεθίσματα, έχει διαπιστωθεί ότι ελαττώνονται κατά την γήρανση, σε πειραματόζωα και ανθρώπους. Η εξασθένιση της δυναμικής αυτής των διακυμάνσεων έχει αποδοθεί σε ελάττωση του αριθμού των νευρώνων, του μεταβολισμού του εγκεφάλου, της εγκεφαλικής αιματώσεως, αλλοίωση του μεταβολισμού των διαβιβαστών και ωρίξη των εσωτερικών διασυνδέσεων. Κατά την γήρανση οι διακλαδώσεις των κυττάρων του *Betz* στον φλοιό του μετωπιαίου λοβού, των ακανθωδών κυττάρων στον κεροκοφόρο πυρήνα και των κυττάρων του προσθίου κέρατος του νωτιαίου μυελού, εμφανίζουν υφή που χαρακτηρίζεται από ελάττωση της πολυπλοκότητας (*Eik. 20*), όπως επίσης και η ωρίμωση της εκρίσεως του προσθίου λοβού της υποφύσεως. Παρατηρείται επίσης ελάττωση της παλμικής εκκρίσεως της αυξητικής, της ωχρινοποητικής ορμόνης και της θυρεοτροπίνης. Η σταθερή απόκλιση της μέσης αριθμητικής τιμής του διαστήματος μεταξύ των παλμών εκκρίσεως της θυρεοτροπίνης είναι

μικρότερη σε υγιείς υπερήλικες σε σύγκριση με υγιείς νέους ανθρώπους, σημείο ενδεικτικό ενός λιγότερο πολυπλόκου ρυθμού της ορμονικής εκφράσεως. Το εύρημα αυτό αντικατοπτρίζει μια ελάττωση του ρυθμιστικού ελέγχου εκφράσεως της θυρεοτροπίνης, οφειλομένου μερικώς, σε μεταβολές της ντοπαμινεργικής επιδράσεως της πλαισικής εκφράσεως της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης.

Πολλές μελέτες αναφέρουν ελάττωση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας κατά την γήρανση. Με τη χρησιμοποίηση των μετρήσεων της μη γραμμικής εντροπίας και της διαστατικότητας κατά την γήρανση, έχει αποδειχθεί ελάττωσης του μηχανισμού της πολυπλοκότητας, της καρδιακής συχνότητας και της μεταβλητότητας της αρτηριακής πιέσεως, εν συγκρίσει με υγιή νέα άτομα.

IV. ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ

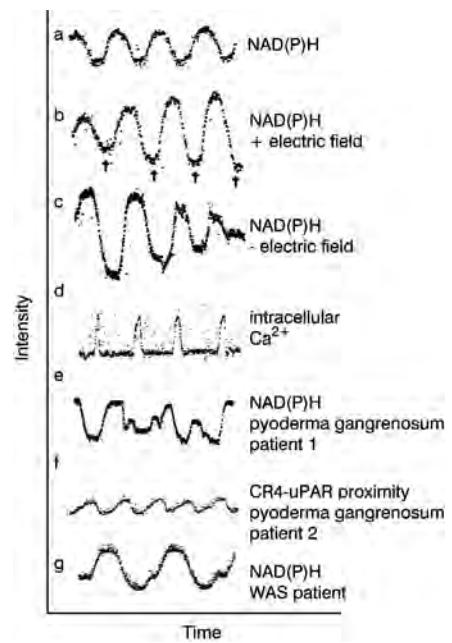
Η επιστήμη της πολυπλοκότητας όπως εξετέθη σε προηγούμενα κεφάλαια εν συνδυασμό προς την μη γραμμική επιστήμη, τη Θεωρία του Χάους, τη θεωρία των δυναμικών συστημάτων, των διακλαδώσεων όπως και την θεωρία των καταστροφών, έχει αναθεωρήσει πολλές από τις κλασικές αντιλήψεις της Φυσικής, της Χημείας, της Βιολογίας και έχει διανοίξει νέες λεωφόρους εν συνδυασμό προς τις καταπληκτικές προόδους της μοριακής βιολογίας και της γενετικής βιοτεχνολογίας για την βιοϊατρική έρευνα.

Οι έρευνες οι αφορώσεις στις μοριακές διεργασίες και στη γενετική βιοτεχνολογία απασχολούν πολλούς κλάδους και ειδικότητες της επιστημονικής κοινότητας, με αύξουσα συχνότητα και μεγάλο αριθμό δημοσιεύσεων ώστε η ανάπτυξή των εν τω πλαισίω αυτής της πραγματείας να μην είναι δυνατή, εκτός από μερικές επισημάνσεις ερευνών ιδιαιτέρου ενδιαφέροντος για την Ιατρική.

Οι κεντρικοί άξονες των ερευνών αυτών αναφέρονται σε πολλά και ποικίλα θέματα, μερικά από τα οποία αφορούν στην απάντηση των διεγερσιμών διεργασιών σε διαφόρους φύσεως ερεθίσματα και εξωτερικές παρεμβάσεις, στη σχέση βιοχημικών και βιοψυχικών συστημάτων, με ευρύ φάσμα εντός του οποίου συμπεριλαμβάνεται η κινητική των ενζύμων και η σχέση της με την επιληψία, οι μορφοκλασματικοί μηχανισμοί του ελέγχου των νευρωνικών δικτύων και η επεξεργασία των εκπεμπομένων σημάτων από τα βιοχημικά δίκτυα. Άλλες έρευνες αφορούν τα ταλαντούμενα

σήματα των μεταναστευόντων ουδετεροφίλων λευκοκυττάρων και την επίδραση επ' αυτών χρονο-μεταβλητών χημικών και ηλεκτρικών πεδίων, την ευαισθησία ιστοτεμαχίων του ιπποκάμπου σε μαγνητικό πεδίο, με θεραπευτικές ενδείξεις για την επιληψία, το μετασχηματισμό περιοδικών και στοχαστικών κυτταρικών ενεργειακών σημάτων μέσω συζεύξεως ηλεκτρικής διαμορφώσεως, επίσης τον έλεγχο κατόπιν προκλητής διαταραχής της επεκτάσεως κυμάτων σε διεγέρσιμα συστήματα, όπως υποσημειώθηκε σε μερικά από τα προηγούμενα κεφάλαια⁵³.

Στις έρευνες αυτές επομένως δίνεται έμφαση στους μηχανισμούς λειτουργίας των ζώντων συστημάτων ως **ολότητα**, τον τρόπο που διαβιβάζουν και επεξεργάζονται δυναμικές πληροφορίες τα κύτταρα και την απάντησή τους στις εξωτερικές διαταραχές. Τα χρησιμοποιηθέντα ερεθίσματα αφορούν σε μεγάλο εύρος διαφόρων επιδράσεων όπως π.χ. χημικές διαταραχές, μηχανικές ταλαντώσεις, θερμικές διακυμάνσεις, έκθεση εις το φώς και σε ηλε-



Εικ. 21. Ταλαντώσεις των ουδετεροφίλων μεταναστευτικών λευκοκυττάρων. (a,b,c): Ταλαντώσεις φυσιολογικών μεταναστευτικών ουδετεροφίλων λευκοκυττάρων. d) Ταλαντώσεις λευκοκυττάρων σε σημασμένων με ενδοκυττάριο Ca^{2+} , e) Ταλαντώσεις λευκοκυττάρων ασθενούς πάσχοντος από γαγγρανώδες πυόδερμα. f) Πυόδερμα γαγγρανώδες σε δεύτερο ασθενή, g) Ταλαντώσεις λευκοκυττάρων ασθενούς πάσχοντος από το σύνδρομο Wiskott-Aldridge. (H.R. Petty Oscillating Signals in migrating neutrophils, p. 176)⁴⁴.

κτρομαγνητικά πεδία.

Οι αλληλεπιδρώντες στόχοι περιλαμβάνουν ένζυμα, μεμβρανικούς διαύλους ιόντων, βιοχημικά και γενετικά ρυθμιστικά δίκτυα, κυτταρικές ταλαντώσεις, συστήματα μεταβιβάσεως μηνυμάτων και τη ρυθμική ή χαοτική λειτουργία της καρδιάς και του εγκεφάλου. Ιδιαίτερως ενδιαφέρουσα είναι η εργασία του Petty⁴⁴, σύμφωνα με την οποία ομοιοφασικές μεταβολικές ταλαντώσεις στα μεταναστεύοντα ουδετερόφιλα λευκοκυτταρά, είναι δυνατόν να ενδυναμωθούν ή να ελαττωθούν δια της χρησιμοποίησεως ταλαντούμενων ηλεκτρικών ερεθισμάτων. Τοιουτούρρως διεπιστώθη ότι η εφαρμογή ηλεκτρικών ταλαντώσεων των οποίων η φάση συμπίπτει με τις ενδοκυττάριες λευκοκυτταρικές ταλαντώσεις, διεγέρουν την κυτταρική μετανάστευση, ενώ αντιθέτως, αντιφασικά σήματα δεν έχουν αποτέλεσμα (Εικ. 21).

Υπάρχει γενική αναγνώριση του σημαντικού όρου των βιοχημικών ταλαντώσεων στη διαμεμβρανική επικοινωνία. Τούτο ισχύει ιδιαίτερως για τις ταλαντώσεις του ασβεστίου, (Ca^{2+}) διότι πιστεύεται ότι τα σήματά του κωδικοποιούν πληροφορίες περιεχόμενες στη συχνότητα, το εύρος τη διάρκεια και τον αριθμό⁵⁴.

Περαιτέρω οι μεταβολικές ταλαντώσεις φαίνεται ότι αντιπροσωπεύουν φυσικά και βιοχημικά σήματα, τα οποία όχι μόνο ρυθμίζουν τη μετανάστευση κυττάρων, αλλά και την κατανομή τους και φαγοκυττάρωση. Πιθανολογείται επίσης ότι η συχνότητα, το εύρος, και η φασική πληροφορία που εμπεριέχεται στις ταλαντώσεις αυτές, είναι από φυσιολογικής απόψεως σημαντικές. Πολλές ανεξάρτητες έρευνες επιβεβαιώνουν την ανωτέρω άποψη και επιπλέον αναφέρουν ότι είναι χαρακτηριστικές παθολογικών καταστάσεων, ώστε η δυνατότητα παρεμβάσεων επ' αυτών για τη θεραπεία παθολογικών καταστάσεων μακροπρόθεσμως, να μην αποκλείεται.

Για ηλεκτρικώς διεγέρσιμα βιολογικά συστήματα όπως τα μυϊκά και νευρωνικά κύτταρα, η ευαισθησία σε διαταραχή με συγκεκριμένη περιοδικότητα ηλεκτρικού πεδίου είναι γνωστή. Ενδιαφέρον παράδειγμα αποτελεί η βελτίωση της κυτταρικής λειτουργίας με ειδική συχνότητα. Τοιουτούρρως ταλαντούμενα ηλεκτρικά πεδία γύρω από τα 60Hz, όχι όμως μεγαλυτέρας ή μικροτέρας συχνότητας, διεπιστώθη ότι βελτιώνουν και καθιστούν εντονότερες τις νευρωνικές διεργασίες. Σχετικά με την ευαισθησία της διεργασίας των νευρώνων σε ταλαντούμενα μαγνητικά πεδία, διεπιστώθη πειρα-

ματικώς ότι εγκεφαλικά ιστοτεμάχια ιπποκάμπου, είχαν την ικανότητα να διακρίνουν ταλαντούμενα μαγνητικά πεδία μεταξύ 1 και 60 Hz. Πολλά ανάλογα παραδείγματα υπάρχουν εις την βιβλιογραφία διαπραγματεύμενα τις ευαισθησίες ποικιλών και διαφόρων βιολογικών διεργασιών, στις συχνότητες ταλαντώσεων των στοιχείων εισόδου. Από απόψεως πρακτικής εφαρμογής, οι τεχνικές του μη γραμμικού ελέγχου είναι δυνατό να τροποποιηθούν για τον επηρεασμό μοριακών, κυτταρικών ή ιστικών δυναμικών διεργασιών, οι οποίες αξιολογούν την προαναφερθείσα επίδραση όπως επίσης και τις πληροφορίες ομοιοφασικής συχνότητας. Η δυνατότητα ότι οι κυτταρικές ιδιότητες εκπομπής σημάτων μπορεί να βασίζονται σε συχνότητες κωδικεύουσες πληροφορίες για τον έλεγχο βασικών κυτταρικών διεργασιών, αποτελεί μια άλλη ενδιαφέρουσα πλευρά της βιολογικής ευαισθησίας στις συχνότητες. Ο μη γραμμικός έλεγχος της εκφράσεως γονιδίων δια του «απανταχού παρόντος» ασβεστίου ως δευτέρου αγγελιοφόρου, αποτελεί ένα ενδιαφέρον πρόσφατο παράδειγμα. Για πολλούς κυτταρικούς τύπους έχει ανακαλυφθεί από βιολογικές έρευνες ότι η κυτταρική ομοιοστασία του ασβεστίου, ως απάντηση σε εξωτερικά ερεθίσματα ρυθμίζεται κατά δυναμικό τρόπο. Επί παραδείγματι αντί απαντήσεως με μια απλή μεταβολή της πυκνότητας του ενδοκυτταρίου ασβεστίου, εμφανίζονται επαναλαμβανόμενα οξυκόρυφα κύματα ή ταλαντώσεις ασβεστίου με εύρος συχνοτήτων από 0,01-3 Hz σε μεμονωμένα διεγερθέντα κύτταρα. Και εφόσον η περίοδος ταλαντώσεων του ασβεστίου διεπιστώθη ότι αποτελεί λειτουργική εκδήλωση της δυνάμεως του ερεθίσματος, πιθανολογείται ότι αυτές οι ταλαντώσεις μπορεί να ελέγχουν βασικές κυτταρικές λειτουργίες δια κωδικοποίησεως και αποκωδικοποίησεως της συχνότητας.

Σχετικώς πρόσφατα πειραματικά ευρήματα ενισχύουν την ανωτέρω υπόθεση με αρκετές δημοσιεύσεις, βάσει των οποίων περιοδικές προκλητές διαταραχές επί των ιόντων του ασβεστίου, είχαν την ικανότητα να ελέγχουν τις διεργασίες ενεργοποιήσεως γονιδίων κατά τρόπο μη γραμμικό, συναρτώμενο όμως στενώς, προς την συχνότητα της επαγούσης το αποτέλεσμα διαταραχής⁴⁴.

Ένα άλλο παράδειγμα γονίμου αλληλεπιδράσεως μεταξύ διαφόρων επιστημονικών ιλαδών, το οποίο είναι ενδεικτικό συγκλίσεως των απόψεων των προς τη μη γραμμική επιστήμη, αποτελούν και σχετικά πρόσφατες μελέτες επί των ταλαντώσεων του ασβεστίου. Ο αυξανόμενος ρυ-

θμός με τον οποίο οι ταλαντώσεις αυτές διαπιστώνονται σε διαφόρους τύπους κυττάρων (μυϊκά, ηπατικά, ωοκύτταρα, νευρογλοιακά κύτταρα, κ.λ.π.), ανέδειξε ότι είναι δυναμικώς ταυτόσημες με τις πολύ γνωστές χημικές ταλαντώσεις της αντιδράσεως B-Z, που έχουν μελετηθεί πριν από πολλές δεκαετίες. Και εφόσον διαπιστώθηκε δυναμική ομοιότητα, επισημάνθηκε η σημασία αναζητήσεως κυμάτων ασβεστίου και σε άλλα κυτταρικά συστήματα, λόγω της ομοιότητάς των με τα αντίστοιχα σπειροειδή κύματα των χημικών αντιδράσεων. Πράγματι, η παρουσία σπειροειδών κυμάτων ασβεστίου παρατηρήθηκε σε μερικούς τύπους κυττάρων από τον Leichleiter³⁹ το 1991. Η διαπίστωση της παρουσίας των κυμάτων αυτών και η ομοιότητά τους προς τα χημικά κύματα και τα κύματα ηλεκτρικών ώσεων στο μυοκάρδιο, ενίσχυσε περαιτέρω την άποψη ότι οι ταλαντώσεις του ασβεστίου οι παρατηρούμενες σε διαφόρους τύπους κυττάρων, είναι δυναμικώς όμοιες.

Τοιουτορόπως συνάγεται ότι τα αποτελέσματα των ερευνών σχετικώς με τις ταλαντώσεις ασβεστίου σε περισσότερο πολύπλοκα συστήματα, όπως η καρδιά και τα νευρωνικά δίκτυα, είναι ενδεικτικά ότι, η επικρατούσα μέχρι προ τινος άποψη της ρυθμίσεως της ομοιοστασίας, με στόχο την εγκατάσταση ισορροπίας είναι τουλάχιστον ατελής.

Ειδικότερα, υπάρχουν αύξουσες ενδείξεις ότι πολλοί κυτταρικοί τύποι και ιστοί εμπλέκονται ενεργώς για την διατήρηση δυναμικών καταστάσεων μακράν της ισορροπίας των πολυπλόκων ρυθμιστικών δικτύων. Είναι ενδιαφέρον ότι τέτοιες καταστάσεις έχουν την δυνατότητα να ανιχνεύουν, να ενισχύουν και να επεξεργάζονται δυναμικές πληροφορίες, οι οποίες περιέχονται σε πολλούς τύπους ενδοκυτταρίων και εξωκυτταρίων σημάτων.

Το Σύστημα Υπεροξειδάσης-Οξειδάσης³²

Από ιστορικής απόψεως οι πρώτες παρατηρήσεις σχετικά με τις ταλαντώσεις τις παρατηρούμενες είς το ταπεινό βότανο αρμοδρακιά ή χράνο, έγιναν πριν από τριάντα χρόνια από τον Yamazaki και τους συνεργάτες του. Οι ταλαντώσεις του βότανου αυτού το οποίο περιέχει υπεροξειδάση, καταλύνουν την οξειδώση του NADH. Η αντίδραση αυτή έχει προσφάτως μελετηθεί εν σχέσει με τα δυναμικά της γνωρίσματα και τα απαρτίζοντα αυτήν χημικά στοιχεία. Όταν η αντίδραση αυτή γίνεται σε ένα σύστημα ροής, με αναχθέν δινουκλεούδιο του νικοτιναμίδου της αδενίνης ως αναγωγικό παράγο-

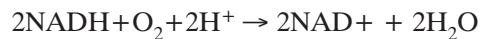
ντα, οι πυκνότητες των αντιδρώντων στοιχείων (Οξυγόνο και NADH) όπως επίσης και μερικά ενδιάμεσα ένζυμα, εμφανίζουν ταλαντώσεις με περιόδους κυματονόμενες από μερικά λεπτά έως μια ώρα, αναλόγως των πειραματικών συνθηκών.

Η αντίδραση υπεροξειδάσης - οξειδάσης παρουσιάζει πολλές πολύπλοκες δυναμικές συμπεριφορές συμπεριλαμβανομένης της διστάθειας, της αρρυθμίας, της οιονεί περιοδικότητας, της πολυπλόκου ταλαντωσικής συμπεριφοράς και του χάους (Εικ. 9). Εφόσον είναι το μοναδικό ενζυμακό σύστημα που παρουσιάζει *in vitro* ταλαντώσεις σε ομοιογενή αναδευόμενα διαλύματα, η αντίδραση Υπεροξειδάσης - Οξειδάσης αποτελεί μέχρι σήμερα το πλέον απλό μη γραμμικό γνωστό βιοχημικό σύστημα.

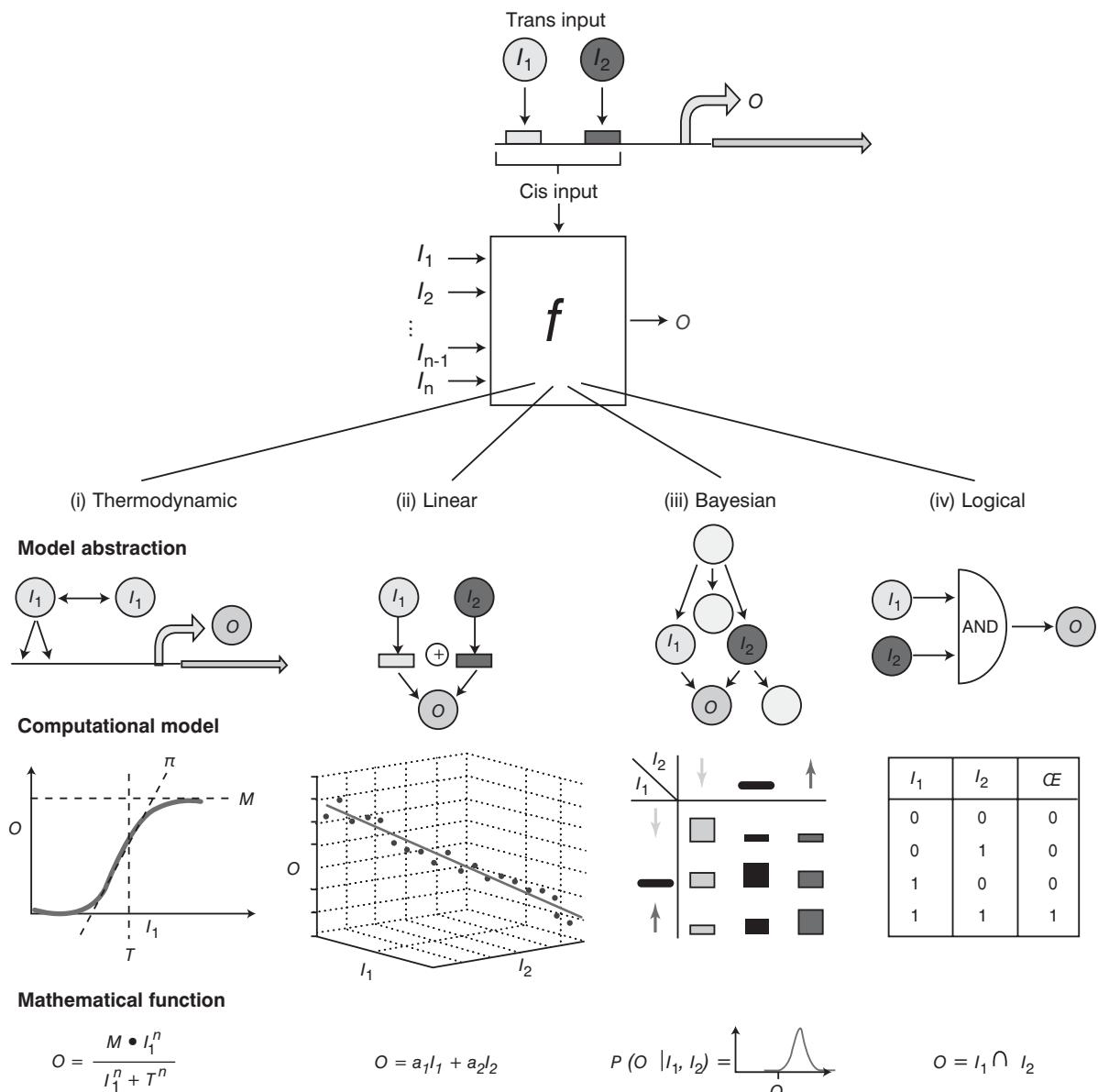
Το σύστημα Y-O θεωρείται ότι αποτελεί ένα ενδιάμεσο στάδιο μεταξύ των χημικών και των πολυπλοκοτέρων, αλλά καλώς ρυθμιζομένων βιοχημικών ταλαντώσεων. Η αντίδραση Y-O αποτελεί το πρώτο στάδιο της ακολουθίας χημικών αντιδράσεων των φυτών, η οποία τελικώς οδηγεί εις την παραγωγή λιγνήνης. Επίσης εμπλέκεται σε σημαντικές διεργασίες των φωτοσυνθετικών αντιδράσεων κατά το σκότος. Πρόσφατες μελέτες με εκχύλισματα του βοτάνου αυτού, απεκάλυψαν την παρουσία ταλαντώσεων με ημερησίο πλάτος, εύρημα το οποίο υποδηλώνει ότι οι ταλαντώσεις αυτές είναι δυνατόν να παρατηρούνται και *in vivo*.

Η παρουσία χαοτικής συμπεριφοράς στην αντίδραση Y-O δημιουργεί πολλά αναπάντητα μέχρι σήμερα ερωτήματα, εάν δηλαδή το χάος είναι δυνατόν να υπεισέρχεται σε μεμονωμένες ενζυματικές αντιδράσεις όπως η προαναφερθείσα, και εάν οι αντιδράσεις πολλών ενζυματικών δικτύων συνδέονται στενώς με χαοτική συμπεριφορά, ώστε το χάος να θεωρείται αναπόφευκτο.

Η συνολική αντίδραση της Y-O είναι η κάτωθι:



Εκτεταμένο ερευνητικό έργο έχει αφιερωθεί για τη διευκρίνιση του μηχανισμού των ταλαντώσεων και του χάους στην αντίδραση Y-O, με το οποίο κατέστη δυνατή η εξήγηση αυτής της συμπεριφοράς. Η ελεύθερη οξεία NAD παίζει κεντρικό ρόλο, ως εμπλεκόμενη σε ένα βρόχο θετικής ανατροφοδοτήσεως, δηλαδή μια αυτοκαταλυτική αντίδραση. Η αυτοκατάλυση προκαλεί μια εκρηκτική συμπύκνωση του NAD, η οποία εάν προχωρούσε ανεξέλεγκτη, δεν θα καθίστατο δυνατή η αντίδραση παραγωγής ελευθέρων οξεών. Κατά την τελευταία, λαμβάνουν χώρα διμορφικές διεργασίες διμερι-



Εικ. 22. Διευκρίνιση της λειτουργίας της γονιδιακής ρυθμίσεως με χρησιμοποίηση προσομοιώσεως H/Y. Η διευκρίνιση της λειτουργίας της γονιδιακής ρυθμίσεως περιγράφει τον τρόπο με τον οποίο η εισαγωγή πληροφοριών της *trans* μορφής, όπως οι μεταγραφικοί παράγοντες ($I_1, I_2 \dots I_n$), και η εισαγωγή των *cis* μορφών ως ρυθμιστικών στοιχείων, μετασχηματίζονται στο επίπεδο των γονιδιακού mRNA (0). Διάφορες συναρτήσεις περιγράφουν συγκεκριμένα σενάρια, χρησιμοποιώντας προσεγγίσεις με μαθηματική ανάλυση. Οι πλείστες μικρομετρικής κλίμακας προσεγγίσεις βασίζονται σε θερμοδυναμικώς εξαθούμενα μοντέλα (i) πρόγραμμα που εξηγεί την εξάρτηση τους από μια και μοναδική εισαγωγή *trans* και προσαρμογή της απαντήσεως με χρησιμοποίηση μιας συνάρτησης του Hill. Οι προκύπτουσες παράμετροι Hill, δηλαδή το μέγιστο επίπεδο εκφράσεως (M), ο ουδός (T) και η ενασθησία (n), καθίστανται συναρτήσεις των υπολειπομένων μεταβλητών εισαγωγής των *trans* και *cis*. Οι μεγάλης κλίμακας προσεγγίσεις χρησιμοποιούν πλήθος υπολογιστικών μεθόδων (II). Τα γραμμικά μοντέλα υποθέτουν ότι η εξαγωγή δεδομένων είναι ένας γραμμικός συνδυασμός της εισαγωγής στο σύστημα των *cis* και *trans* μορφών (III). Τα Bayesian πιθανοθεωρητικά δίκτυα, αναδεικνύουν την πιθανότητα κατανομής του εξαγωγικού αποτελέσματος επί τη βάσει των τιμών της εισαγωγής (IV). Τα λογικά λογισμικά κυκλώματα των Bool, βασίζονται στην εξαγωγή των δεδομένων, ως αποτέλεσμα εφαρμογής ορθολογικών μαθηματικών πράξεων των δεδομένων εισαγωγής. **Άνω μέρος.** Η υπόθεση στην οποία βασίζεται κάθε σχηματική-υπολογιστική προσέγγιση. **Εις το μέσον** απεικονίζεται η ρύθμιση της λειτουργίας της γονιδιακής ρυθμίσεως με τις χρησιμοποιηθείσες μεθόδους. **Εις το κάτω** μέρος δίδεται μια ισοδύναμη διατύπωση με μαθηματικούς όρους. Όλες οι προσεγγίσεις αναπαραστάσεως είναι εφαρμόσιμες για μελέτες μικρής και μεγάλης κλίμακας.

σμού των ελευθέρων φιξών, ή πιθανόν μονομοριακές απενεργοποιήσεις, λόγω συγκρούσεων των εμπλεκομένων μορίων με το τοίχωμα της δοκιμαστικής φιάλης. Εκτός από την ταλαντωσική και χαοτική συμπεριφορά, η αντίδραση Y-O παρουσιάζει και διστάθεια (δηλαδή διάταξη συστήματος που παρουσιάζει δύο σταθερές, όπως το λογικό κύκλωμα flip-flock), η οποία πιθανολογείται ότι αποτελεί τον κινητικό μηχανισμό αναστολής του ενζύμου με μοριακό οξυγόνο. Εν συμπεράσματι, ο μηχανισμός της αντιδράσεως του συστήματος αυτού χαρακτηρίζεται από αυτοκαταλυση και αναστολή δηλαδή θετική και αρνητική ανατροφοδότηση.

Ένα απλό μοντέλο προσομοιώσεως της αντιδράσεως Y-O αποτελεί ικανοποιητική ένδειξη της σημασίας της μη γραμμικής τεχνικής για την διευκρίνιση ορισμένων δυναμικών γνωρισμάτων του συστήματος αυτού.

Είναι ένα μοντέλο με τέσσερις μεταβλητές και αντίστοιχες διαφορικές εξισώσεις (λεπτομέρειες αναφέρονται στην βιβλιογραφία), όπου αντιρρωπεύονται: 1) η πυκνότητα του διαλυμένου οξυγόνου, 2) η πυκνότητα του NADH, 3) Οι πυκνότητες δύο κριτίμων ενδιαμέσων προϊόντων.

Το μοντέλο αυτό δίνει χαοτική συμπεριφορά για ορισμένες τιμές παραμέτρων. Τυπικώς όλες οι παράμετροι εκτός από μία, είναι καθηλωμένες και αποτελούν παραμέτρους διακλαδώσεων.

Η χαοτική δυναμική του μοντέλου αυτού εμφανίζει έναν ελκυστή **torus** με τέσσερα στάδια εξελίξεως που είναι: 1) Torus χωρίς διαταραχή, 2) Torus με συρρικνώσεις, 3) Torus με μορφοκλασματική δομή και 4) Διασπασμένος torus. Στα τελευταία στάδια του torus εναλλάσσονται οι χαοτικές με μη χαοτικές, δηλαδή περιοδικές τροχιές.

Το προσαναφερθέν παράδειγμα δείχνει τον μικτό τρόπο ταλαντώσεων που αναδύονται από ένα ελκυστή torus, ο οποίος διακλαδίζομενος σχηματίζει έναν μορφοκλασματικό torus και αναδεικνύει χάος μέσω διπλασιασμού της εξελισσομένης ακιλούθιας, κατά την οποία η περίοδος καθίσταται άπειρος και η προκύπτουσα χαοτική τροχιά αποτελείται από άπειρο αριθμό ασταθών περιοδικών τροχιών.

Η μελέτη της συμπεριφοράς του απλού αυτού μοντέλου προσομοιώσεως, υπεβοήθησε σημαντικά στη διευκρίνιση πολλών λεπτομερειών του μηχανισμού των ταλαντουμένων και πολυπλόκων συστημάτων.

Είναι πολύ ενδιαφέρον ότι πανομοιότυπα γνωρίσματα χαρακτηρίζουν μοντέλα προσομοιώσεως της δυναμικής διεργασιών του εγκεφάλου,

στα οποία η θετική και η αρνητική ανατροφοδότηση αναδεικνύεται υπό μορφή διεγερτικών και ανασταλτικών συνδέσεων αντιστοίχως. Φαίνεται λοιπόν ότι δεν υφίσταται ουσιαστική διαφορά ή και αν υφίσταται είναι ελαχίστη, μεταξύ της δυναμικής της αυτοκαταλύσεως, της κινητικής των ενζύμων και της επαγούσης διέγερση των νευρωνικών δικτύων ανατροφοδοτήσεως^{32,33}.

Πρόσφατος ενδιαφέροντας εργασία, ενδεικτική του υψηλού επιπέδου ερεύνης των πολυπλόκων συστημάτων στο γονιδιακό επίπεδο, είναι μία μελέτη του Kim και των συνεργατών του⁵⁵ που αφορά τα μεταγραφικά ρυθμιστικά κυκλώματα (Εικ. 22). Τα μεταγραφικά ρυθμιστικά κυκλώματα προσδιορίζουν με ποιο τρόπο οι cis και trans παράγοντες μετασχηματίζουν σήματα εις τα επίπεδα εκφράσεως του αγγελιοφόρου RNA (mRNA). Με τις προσδόους στην ποιοτική και την υψηλού επιπέδου τεχνολογία η οποία επιτρέπει τη μέτρηση της εκφράσεως των γονιδίων υπό διαφόρους συνθήκες, είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν, να δημιουργηθούν και να δοκιμασθούν μοντέλα με ταχείς ρυθμούς του τρόπου με τον οποίο επιτυγχάνεται η μεταγραφική ρύθμιση.

Κατά συνέπειαν, το επόμενο μέτωπο της γενετικής τεχνολογίας είναι να συναρμολογήσει συστηματικά τις λειτουργικές συνιστώσες των γονιδιωμάτων και κυττάρων σε κυκλώματα, τα οποία μετασχηματίζουν τα σήματα σε κυτταρικές απαντήσεις. Τα κυκλώματα αυτά περιλαμβάνουν τη μεταβίβαση των σημάτων, τις μεταβολικές και μεταγραφικές οδούς. Η προσέγγιση αυτή επικεντρώνεται σε ρυθμιστικά κυκλώματα τα οποία λαμβάνουν υπ' όψιν τους trans ρυθμιστές και τις cis ακολουθίες ως προσδιοριστικούς παράγοντες των δεδομένων εισόδου και αποδίδουν το επίπεδο εκφράσεως των γονιδίων ως αποτέλεσμα της εξόδου. Βεβαίως, τα κυκλώματα αυτά είναι μόνο ένα μέρος ενός μεγαλυτέρου και πολυπλοκοτέρου κυτταρικού δικτύου, που αποτελείται από πολλές άλλες αλληλεπιδρώσεις συνιστώσες. Επί παραδείγματι τα μεταγραφόμενα στοιχεία επηρεάζονται αμέσως από διαφόρους τροποποιητικούς παράγοντες, χημικές μεταβολές, σύνδεση του RNA με πρωτεΐνες και άλλα μη κωδικοποιημένα RNA, τα οποία με την σειρά τους επηρεάζουν τον αριθμό αποδομήσεως, την προσιτότητα για μετάφραση και τη συχνότητα μεταφράσεως σε πρωτεΐνες.

Γενικότερα, τα μεταγραφικά κυκλώματα έχουν στενότατη σύζευξη με τα σηματοδοτικά, μεταβολικά και εντοπιστικά συστήματα, που αποτελούν μέρος της πολυπλόκου τρισδιαστάτου οργα-

νώσεως των κυττάρων και του οργανισμού. Αυτός είναι ο τρόπος με τον οποίο το πολύπλοκο αυτό σύστημα επεξεργάζεται πληροφορίες και επιτελεί λειτουργίες, οι οποίες εν τελική αναλύσει προσδιορίζουν τον φαινότυπο.

Η παρατιθέμενη εικόνα 22 απεικονίζει λεπτομερώς την μέθοδο προσομοιώσεως για την έρευνα των λειτουργιών της γονιδιακής ρυθμίσεως και τις χρησιμοποιηθείσες μεθόδους μαθηματικής αναλύσεως.

Η προσέγγιση του Coffey

Ο Coffey⁴⁵ αναφερόμενος στο γονιδίωμα του ανθρώπου υπενθυμίζει την ικανότητα του DNA να ανακυρώνει τον εαυτό του διαμέσου αλλεπαλλήλων γενεών, να προσαρμόζεται και να εξελίσσεται προς ένα πολύπλοκο ανθρώπινο σύστημα, που είναι ικανό να κατασκευάζει ουρανοξύστες και να πραγματοποιεί ταξίδια στο διάστημα, θεωρεί ότι τούτο αντιπροσωπεύει ένα θεαματικό επίτευγμα της μοριακής Βιολογίας.

Επ' ευκαιρία επισημαίνει ότι μόνο ένα ελάχιστο ποσό του DNA πυροδοτεί το έναυσμα της διαδικασίας της μοριακής αυτοοργανώσεως, η οποία έχει ως αποτέλεσμα, την ανάδειξη μιας πρωτοφανούς βιολογικής πολυπλοκότητας. Επίσης ότι πολλές πολύπλοκες βιολογικές ιδιότητες, όπως η δημιουργικότητα του ανθρώπου δεν φαίνεται να έχουν αναπτυχθεί κατά συνεχή ή γραμμικό τρόπο, αλλά μάλλον η ανάπτυξή τους να υπακούει στην αρχή του Όλον ή τίποτε, η οποία μπορεί να εξηγηθεί κατά τον καλύτερο τρόπο από τα μη γραμμικά δυναμικά συστήματα και τη θεωρία του χάους.

Επί παραδείγματι, υπάρχουν βαθύτατες διαφορές του βαθμού δημιουργικότητας μεταξύ ειδών, τα οποία εν τούτοις είναι από απόψεως φυσιολογίας παραπλήσια, όπως π.χ. οι χιμπατζήδες οι οποίοι συμμερίζονται ένα 90% της ακολουθίας DNA του ανθρώπου. Και παρά το ότι η εξέλιξη των χιμπατζήδων διήρκεσε πολλά εκατομμύρια χρόνια περισσότερο από την αντίστοιχη του ανθρώπου, οι χιμπατζήδες δεν είναι ικανοί να κατασκευάσουν ένα απλό κιβώτιο, ενώ οι μεταγενεστέρως εξελιχθέντες άνθρωποι ολονέντες επινοούν ή ανακαλύπτουν μεγάλη ποικιλία πραγμάτων.

Άραγε ποια είδη ενζύμων ή μόρια πρωτεΐνης υπάρχουν μόνο στους ανθρώπους για να εξηγήσουν ενδεχομένως τη μεγάλη αυτή διαφορά; μικρές αλλαγές στην ακολουθία του ανθρωπίνου DNA είναι δυνατόν να έχουν δημιουργήσει αυτή τη

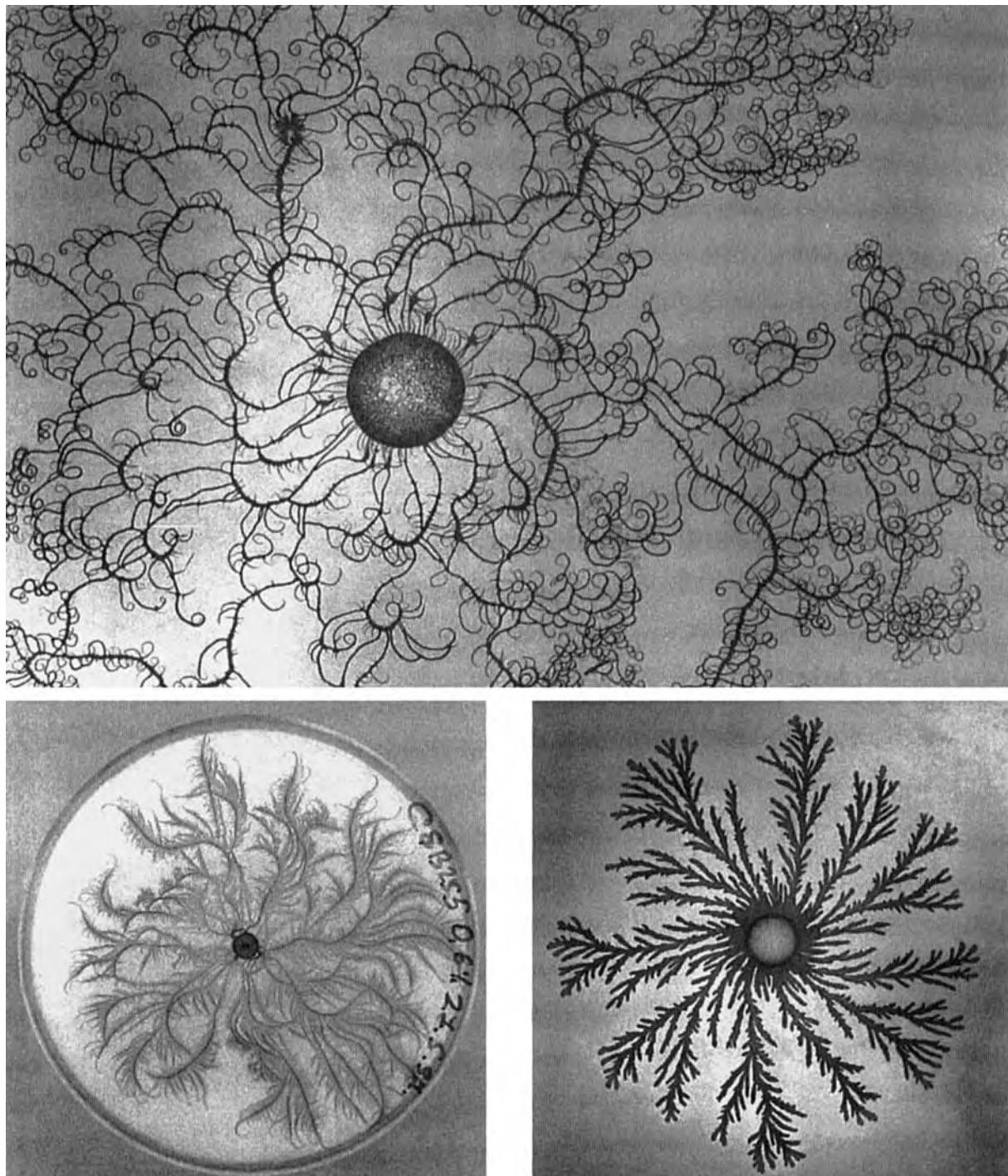
βαθειά αλλαγή σε δημιουργικά γνωρίσματα, η οποία είναι μη γραμμική, όταν συγκριθεί με το συνολικό χρόνο εξελίξεως. Οι απότομες αλλαγές που χαρακτηρίζουν τα μη γραμμικά δυναμικά συστήματα και οδηγούν σε τελείως καινούργιες δομές έχουν ήδη περιγραφεί όπως και ότι ηλεκτροεγκεφαλογραφήματα και μαγνητοεγκεφαλογραφήματα διέπονται από μη γραμμική δυναμική. Δισεκατομμύρια νευρώνων αλληλεπιδρούν μέσω της διακυτταρικής επικοινωνίας για να σχηματίσουν ένα συλλογικό σύστημα, το οποίο αναδύεται και χαρακτηρίζεται σαν κάτι πολύ περισσότερο και διαφορετικό από το άθροισμα των ατομικών νευρώνων. Αυτές οι αυτοοργανούμενες νευρωνικές αλληλεπιδράσεις εντός του εγκεφάλου, απαντούν στο εξωτερικό περιβάλλον και σχηματίζουν δυναμικά νευρικά δίκτυα τα οποία ως ολότητα εναποθηκεύονται, επεξεργάζονται και ανακαλούν ταχέως ένα τεράστιο πλήθος πληροφοριών, οι οποίες εκδηλώνονται τελικώς ως *συνειδέναι* και εκπληκτική δημιουργικότητα.

Ποιο είδος αναλύσεως απαιτείται για την εξήγηση και την ανάπτυξη της μοναδικής αυτής βιολογικής ιδιότητας, όπως η δημιουργικότητα; Η γνώση της αλληλουχίας του ανθρωπίνου γονιδιώματος εξηγεί μόνο ένα μέρος αυτού του προβλήματος, που βεβαίως δεν ολοκληρώνεται χωρίς κάποια επιπρόσθετη ανάλυση της αυτοοργανώσεως. Κατά συνέπειαν, η μη γραμμική δυναμική συμπεριλαμβανομένης και της θεωρίας του χάους, προσφέρεται ως μία νέα μέθοδος αναλύσεως των πολύπλοκων βιολογικών συστημάτων όπως ο εγκεφάλος, η καρδιά, τα βακτήρια οι επιδημίες και ο καρκίνος. Η διαδικασία κατά την οποία οι στοιχειώδεις βιολογικές μονάδες που είναι σχετικά ανεξάρτητες και αυτοτελείς, εξωθούνται σε στενή συνεργασία μεταξύ των με αποτέλεσμα την ανάδειξη ενός προσαρμόσιμου και αλληλοεπηρεαζόμενου δικτύου, το οποίο χαρακτηρίζεται από ιδιότητες που δεν έχουν τα στοιχειώδη ατομικά συστατικά αποτελεί την αυτοοργάνωση, όπως περιγράφεται λεπτομερώς σε προηγούμενα κεφάλαια. Τέτοιο δυναμικό συλλογικό σύστημα αποτελούν επίσης το σημήνος των πουλιών, η αγέλη των ψαριών, οι μυρμηγκοφωλιές, οι βιομεμβράνες των βακτηρίων αλλά και οι αλληλεπιδράσεις ατόμων που αποτελούν το κινούμενο πλήθος στις πολυσύχναστες οδούς μεγαλουπόλεων.

Εάν αυτές οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ατομικών ή στοιχειωδών μονάδων που απαρτίζουν το σύστημα είναι πολύ ισχυρές, τότε το προκύπτον δίκτυο χαρακτηρίζεται από τάξη και ευρωστία, είναι άκαμπτο, και εμπερικλείει μόνο μικρές πιθα-

νότητες αποκλίσεων, ως απάντηση σε μεταβαλλόμενες καταστάσεις και το περιβάλλον. Εάν όμως οι αλληλεπιδράσεις είναι πολύ ασθενείς το σύστημα έχει τάση διασποράς, καθίσταται αποδιοργανωμένο στην συμπεριφορά του, λόγω απουσίας αρνητικής ή θετικής ανατροφοδοτήσεως μεταξύ των ατομικών του στοιχείων. Οι δυναμικές παραλ-

λαγές του βαθμού αλληλεπιδράσεως μεταξύ των ατομικών μονάδων προσδίδουν ποικιλία στο συλλογικό δίκτυο, το οποίο με την σειρά του παρέχει πλαστικότητα στο σύστημα, ώστε να προσαρμόζεται ταχέως στις μεταβαλλόμενες περιβαλλοντικές συνθήκες. Η πλαστικότητα αυτή οριοθετεί τα πολύπλοκα προσαρμόσιμα συστήματα, όπως π.χ. ο ε-



*Eικ. 23. Τοία παραδείγματα που δείχνουν το πρότυπο σχηματισμού διαφόρων μορφοτύπων του βακτηρίου *Bacillus subtilis*. Καλλιέργειες σε τριβλία Agar υπό διαφορετικές συνθήκες (Βοήθημα N. 18, σελ. 98, Εικ. 8-3).*

γκέφαλος και η καρδιά.

Τα ζώντα συστήματα εξελίσσονται προς μια μεταχιμιακή κατάσταση τάξεως και τυχαιότητας και ως εκ τούτου πιστεύεται ότι ισορροπούν πλησίον της παρυφής των ορίων του χάους. Η βαθμαίως αυξανόμενη δύναμη της αλληλεπιδράσεως μεταξύ των μονάδων που απαρτίζουν το σύστημα, το εξαναγκάζει σε αλλαγή φάσεως, με αποτέλεσμα τη μετάβαση από την τάξη στην τυχαιότητα (Χάος). Ο Langton απέδειξε⁵⁶, ότι τα πολύπλοκα αυτά συστήματα εν συνεχείᾳ αναπροσαρμόζονται στο μεταίχμιο τάξεως και χάους.

Οι οργανισμοί και τα κύτταρα, τροποποιούν τη δύναμη αλληλεπιδράσεως των γειτνιαζόντων μονάδων με σκοπό την μεγιστοποίηση της προσαρμοστικότητάς των, ο δε Kaufman⁵⁷ έχει προτείνει ότι στα συστήματα αυτά η μεγίστη προσαρμοστικότητα απαντάνται μεταξύ των ορίων τάξεως και χάους.

Τα αυτοοργανούμενα συστήματα περιγράφονται ως δυναμικά και μακράν της ισορροπίας, και απορροφούν ενέργεια για τη διατήρηση της καταστάσεως των. Οι αλληλεπιδράσεις των είναι συχνά συνεργικές, αυτοβελτιούμενες, και εμφανίζουν ιδιότητες αρνητικής ανατροφοδοτήσεως που μπορεί να είναι αυτοκαταλυτικές.

Η αυτοοργάνωση στη βιολογία προωθείται όπως ήδη εξετέθη, από την διακυτταρική επικοινωνία. Ετσι τα κύτταρα διοργανώνονται για τον σχηματισμό οργάνων κατά την διάπλαση του εμβρύου, μέσω της διακυτταρικής επικοινωνίας, η οποία κατευθύνεται από την επαφή των ιντεγκρινών με την εξωκυττάριο θεμέλιο ουσία, τις ακιμακώσεις των εκπεμπομένων σημάτων και της αμέσου αλληλεπιδράσεως μεταξύ των μορίων συγκολλήσεως των γειτνιαζόντων κυττάρων.

Τέτοια πολύπλοκα προσαρμόσιμα συστήματα φαίνεται ότι χαρακτηρίζουν όλους τους ιστους του σώματος και οι αποκλίσεις στα αλληλεπιδρεαζόμενα αυτά κυτταρικά δίκτυα, εκδηλώνονται ως νοσογόνοι καταστάσεις.

Τα αναδυόμενα συλλογικά γνωρίσματα λόγω της αυτοοργανώσεως που εμπλέκουν π.χ. νευρώνες στον εγκέφαλο και μυοκύτταρα στην καρδιά πολλάκις διαταράσσονται κατά άγνωστο τρόπο με αποτέλεσμα τη νόσηση. Μεταβάλλοντας τη χαοτική φύση ενός βιολογικού συστήματος είναι δυνατόν να μεταβληθεί και η φυσιολογική του κατάσταση, όπως έχει αποδειχθεί στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και τις επιληπτικές κρίσεις.

Η ανάλυση των ηλεκτροκαρδιογραφημάτων καρδιοπαθών και των εγκεφαλογραφημάτων α-

σθενών με επιληπτικές κρίσεις δείχνει ελάττωση ή εξαφάνιση της παρουσίας του χάους η οποία θεωρείται πλεονεκτική. Έτσι εξηγούνται οι κατά τα τελευταία έτη θεραπευτικές παρεμβάσεις για την αποκατάσταση των χαοτικών σημάτων στα προαναφερθέντα όργανα. Είναι γνωστόν επίσης ότι οι επιδημίες εμφανίζονται κυκλικώς αλλά είναι μη προβλέψιμες και φαίνεται ότι εμπλέκουν πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των παθογόνων μικροοργανισμών, του ξενιστού και του περιβάλλοντος. Χαοτικά πρότυπα έχουν συχνά παρατηρηθεί σε αρκετές επιδημιολογικές μελέτες. Με βάση τα ανωτέρω ο Gupta και οι συνεργάτες του⁵⁷ ανέπτυξαν ένα μαθηματικό μοντέλο για την μελέτη των βιολογικών γνωρισμάτων και της ανοσιακής απαντήσεως του ξενιστού σε διάφορα αντιγόνα λοιμογόνων βακτηρίων, προτείνοντας τη χρησιμοποίησή του για επιδημιολογικές μελέτες και τη στρατηγική των εμβολιασμών.

Ορισμένα στελέχη βακτηρίων πολλαπλασιάζονται από ένα μοναδικό σημείο της καλλιέργειας, συσσωματώνονται απαντώντας σε ειδικά χημειοτακτικά υποστρώματα για να σχηματίσουν πολύπλοκα πρότυπα (Εικ. 23). Η γεωμετρία των προτύπων αυτών είναι πολύπλοκη και εμφανίζει μακράς εμβέλειας τάξη στον χώρο. Επίσης χαρακτηρίζεται από μεγάλη ποικιλομορφία, είναι πολύ μεταβλητή εξαρτώμενη από την αρχική πυκνότητα του υποστρώματος και το στελέχος του βακτηρίου. Παρά το ότι φανταζόμαστε τα βακτήρια ως ελεύθεροις μονοκυττάρους οργανισμούς, από βιολογικής απόψεως συμπεριφέρονται ως αλληλεπιδρώσεις και αλληλοεπηρεαζόμενες κοινότητες, που εξαρτώνται από την μεταξύ των επικοινωνία για την ανάδειξη συλλογικών ιδιοτήτων σε ολόκληρη την αποικία. Άλλωστε είναι γνωστό ότι τα βακτήρια είναι δυνατόν να αυτοοργανωθούν σε βιομεμβράνες οι οποίες βελτιώνουν την ικανότητά τους για επιβίωση ενόψει μεταβαλλομένων περιβαλλοντικών καταστάσεων. Οι βιομεμβράνες αυτές αναδεικνύουν νέες ιδιότητες, όπως π.χ. η αντοχή στα φάρμακα, με αποτέλεσμα παθολογικές συνέπειες όταν επενδύουν καθετήρες ή άλλες εμφυτεύσιμες συσκευές (βαλβίδες καρδιάς, βηματοδότες, συνθετικές αγγειακές προθέσεις μεταξύ άλλων). Η βιολογική ποικιλία και η συνακόλουθη πλαστικότητα που δημιουργείται από το χάος βελτιώνει την ικανότητα των συλλογικών ιδιοτήτων. Αυτή η όμως η αύξηση της ικανότητας και προσαρμοστικότητας αποβαίνει καταστρεπτική για τον ξενιστή, εάν εμφανισθεί στα παθογόνα βακτήρια ή

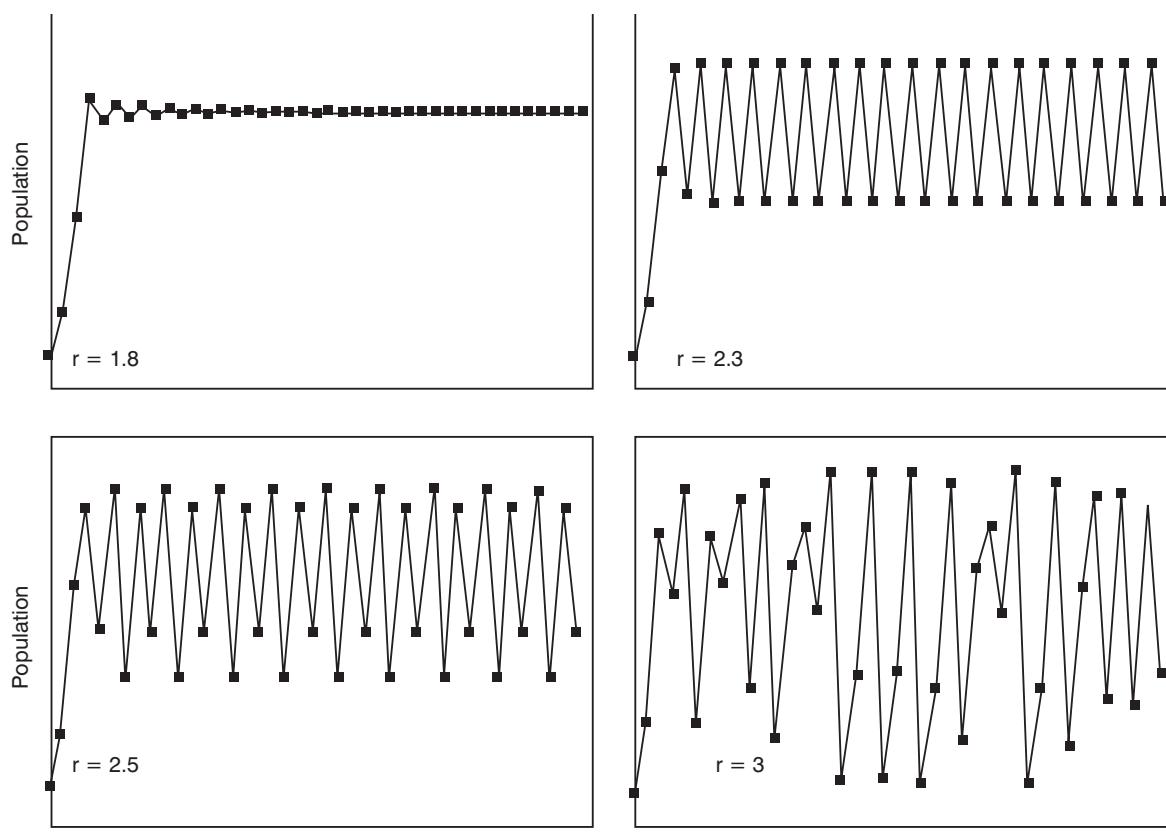
τα καρκινωματώδη κύτταρα.

Πολλοί φυσιολογικοί ιστοί, όπως τα επικριτικά επιθήμια λειτουργούν με ένα εξαιρετικά οργανωμένο και ομοιόμορφο τρόπο (υψηλός βαθμός τάξης) είναι ολιγώτερο ικανοί για διαφοροποίηση, με κάθε κύτταρο συμπεριφερόμενο προβλέψιμα. Η παρουσία όμως γενετικής αστάθειας στον πληθυσμό αυτών των κυττάρων δημιουργεί τρομακτική ανομοιότητα και ετερογένεια, η οποία τελικώς οδηγεί στον καρκίνο.

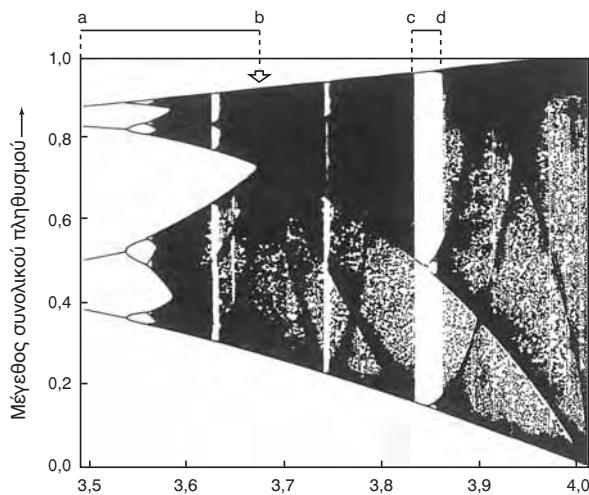
Οι νεοπλασματικοί όγκοι αποτελούνται τυπικώς από μεγάλη ποικιλία φαινοτύπων, ενώ οι φυσιολογικοί ιστοί έχουν ένα ορισμένο φαινότυπο που χαρακτηρίζεται από μέγιστη τάξη. Η βιολογική ανομοιομορφία η απορρέουσα από τη γενετική αστάθεια, υποβοηθεί στην αύξηση της προσαρμοστικότητας των ιών, και των νεοπλασματικών κυττάρων, παρέχοντας σε αυτά το πλεονέκτημα της επιβιώσεώς των μέσα στον οργανισμό του ξενιστού. Η ετερογένεια των κυττάρων του όγκου αποτελεί

την κύρια αιτία για την αντίσταση στα φάρμακα και μειώνει τα αποτελέσματα της χημειοθεραπείας, λόγω αναπτύξεως ανθεκτικών ποικιλιών. Οι παραλλαγές αυτές είναι δυνατόν να διεγερθούν περαιτέρω από μια χαοτική μορφή ποικιλίας, η οποία επιτρέπει στον όγκο να αναπαράγει κύτταρα ικανά να επιβιώνουν οποιασδήποτε ειδικής θεραπείας⁵².

Η βάση για μερικές από αυτές τις αλλαγές στα καρκινωματώδη κύτταρα πιθανολογείται ότι έχει σχέση με την εξαφάνιση της διακυτταρικής επικοινωνίας - φαινόμενο σύνηθες στον καρκίνο που αποτελεί όμως και τον κεντρικό ρυθμιστικό μηχανισμό των πολυπλόκων και προσαρμόσιμων συστημάτων. Είναι επομένως ευνόητο, ότι στην περίπτωση του καρκίνου και των ιογενών λοιμώξεων θα ήτο ευεργετική η παρέμβαση για την αύξηση της τάξης και την ελάττωση της αταξίας του συστήματος, που συνδέεται με την ποικιλομορφία και την καρκινογένεση.



Εικ. 24. Δυναμική συμπεριφορά ενός μη γραμμικού συστήματος αντιπροσωπεύοντας τις διακυμάνσεις του πληθυσμού ζώων, βακτηρίων, γλάρων, κλπ. Αναλόγως της τιμής της παραμέτρου αυξήσεως r , το σύστημα είναι δυνατόν να εμφανίσει κατάσταση ευστάθειας (άνω αριστερά) ταλαντώσεις με περίοδο 2 (άνω δεξιά), ή περίοδο 4 (κάτω αριστερά) ή να κινηθεί χαοτικώς (κάτω δεξιά). Η άνω συμπεριφορά προκύπτει από τη δυναμική του νόμου της αυξήσεως που απεικονίζεται με την διαφορική εξίσωση: $X_{n+1} = (1+r) X_n - r X_n^2$. Ο συνεχής διπλασιασμός της περιόδου και των διακλαδώσεων οδηγεί τελικώς στο Χάος, όπως απεικονίζεται στην εικόνα 25 (Βοήθημα Ν. 6).



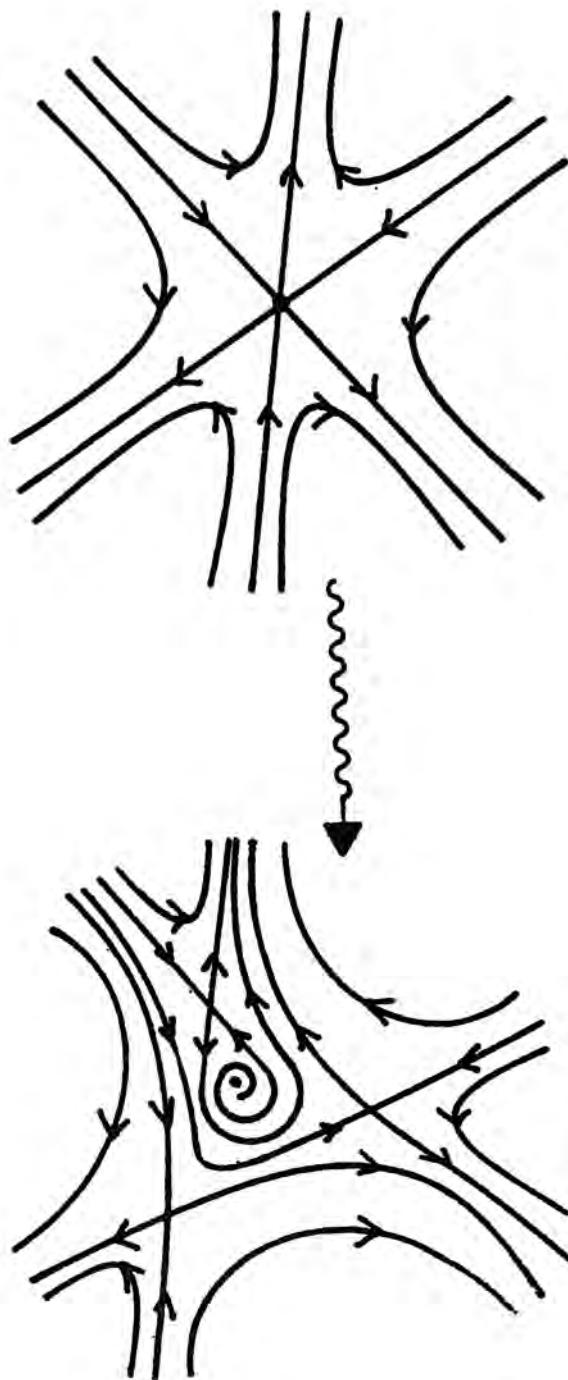
Εικ. 25. Διαδικασία διακλάδωσης για την εικόνα 24. Καθώς το r συνεχίζει να αυξάνεται οι διακλαδώσεις συνεχώς διπλασιάζονται με αποτέλεσμα να προκύπτει κάθε φορά διπλάσιος αριθμός ελκυστών, σταθερών τιμών, γύρω από τις οποίες ταλαντούνται η τιμή της μεταβλητής χ στην διάρκεια μιας περιόδου. Όταν η τιμή της παραμέτρου r γίνεται ίση με 3,56999, τότε ο αριθμός των διακλαδώσεων άρα και των ελκυστών γίνεται άπειρος, οπότε η διαδικασία οδεύει προς το χάος. Οι μαθηματικές σχέσεις αυτού του είδους ονομάζονται απεικονίσεις (Βοήθημα N. 24, τροποποιημένο).

Μεταπτώσεις από την τάξη στο Χάος (αταξία) έχει παρατηρηθεί στην δομή του DNA των καρκινωμάτων και οι μεταπτώσεις αυτές οφείλονται σε οξειδωτική βλάβη του DNA η οποία είναι δυνατόν να εντοπιοθεί με υπέρυθρο φασματοσκοπία.

Η κυτταρική θεωρία απετέλεσε επανάσταση για την Βιολογία στην αρχή του περασμένου αιώνα με την εισαγωγή της χρησιμοποιήσεως του μικροσκοπίου. Σήμερα οι πανίσχυροι H/Y ανεδείχθησαν σε ένα επιστημονικό εργάλειο μεγίστης σημασίας για τις έρευνες στον Βιοϊατρικό κλάδο, η οποία περιλαμβάνει μεθόδους ελέγχου της θεωρίας του χάος, της πολυπλοκότητας και της αυτοοργανώσεως των βιολογικών συστημάτων. Οι ρόλοι του χάους και της αυτοοργανώσεως στα πολύπλοκα και προσαρμόσιμα αυτά συστήματα κατέστησαν το επίκεντρο πολλών μελετών στη Νέα Βιολογία και την Ιατρική και οι έρευνες αυτές θα προωθήσουν το επίπεδο κατανοήσεως των βιολογικών λειτουργιών πέραν από την αλληλουχία του γονιδιώματος.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η πολυπλοκότητα- αυτοοργάνωση αποτελούν ένα συναρπαστικό κεφά-



Εικ. 26. Δομική ασταθεια που περιγράφεται με τον όρο αρδά συστήματα αναδεικνύει ότι η άτυπη συμπεριφορά μπορεί να σπάσει αν κάνουμε μικρές αλλαγές στις εξισώσεις όπως απεικονίζει το παρατιθέμενο διάγραμμα, όπου μια σέλλα με τρεις διαχωριστές «καταρρέει» υπό την επίδραση μικρών διαταραχών και σχηματίζει τρεις ξεχωριστές σέλλες και μια καταβόθρα. Δημοσιεύθηκε το 1930 από τους Alexander Andronov & Lev Pontryagin (Βοήθημα N. 15, σελ. 130).

λαιο της ιστορίας των επιστημών, όπως επισημαίνεται από τον Γρηγόρη Νίκολη στην αρχή της πραγματείας και η αναθεώρηση πολλών εννοιών και νόμων της Φυσικής έχει επηρεάσει σημαντικά την Βιολογία και την Ιατρική. Η ευρεία χρησιμοποίηση των μη γραμμικών δυναμικών συστημάτων έχει εφοδιάσει τη Βιολογία και τη Φυσιολογία με μια τέλεια θεωρητική προσέγγιση όπως η ολιστική βιολογία, για πρώτη φορά στην ιστορία της επιστήμης. Ο νέος αυτός ολισμός είναι στερεά εδραιωμένος και σύμφωνος με τους φυσικούς νόμους που διέπουν τις υλικές διεργασίες του έμβιου και μη κόσμου.

Το μεγάλο επίτευγμα της πολυπλοκότητας είναι ότι έσπαισε τα στεγανά μεταξύ των διαφόρων επιστημονικών πεδίων με αποτέλεσμα την ευρύτατη συνεργασία μεταξύ πολλών επιστημονικών κλάδων με λίαν εντυπωσιακά αποτελέσματα. Το δε άλμα υπήρξε η ιλιγγιώδης ανάπτυξη της τεχνολογίας των Η/Υ με τις εκπληκτικές δυνατότητες και την ευρεία χρησιμοποίησή των στην έρευνα, με την τεχνική του modeling και της προσομοιώσεως με τη βοήθεια ειδικών λογισμικών προγραμμάτων, όπως επίσης και της Πληροφορικής.

Μετά λοιπόν την «εισβολή» της τεχνολογίας των Η/Υ και της πληροφορικής στο επιστημονικό γήγενσθαι, η κλασική διαίρεση των Φυσικών επιστημών σε θεωρία και πείραμα πρέπει να συμπληρωθεί με την νέα κατηγορία των Η/Υ και της πληροφορικής. Υπέρ της ανωτέρω απόψεως συνηγορεί η διευκόλυνση πολλών διεργασιών της Φυσικής και της Βιολογίας μετά την ανακάλυψη από τον Lorenz της αρρόβλεπτης συμπεριφοράς απλών φυσικών συστημάτων με την χρησιμοποίηση ενός από τους πρώτους Η/Υ, το 1960.

Περαιτέρω και πάλι με την χρησιμοποίηση της προηγμένης αυτής τεχνολογίας κατέστη δυνατόν να γίνουν κατανοητές πολλές συναρπαστικές ανακαλύψεις που είχαν γίνει πριν από εκατό χρόνια όπως π.χ. οι παρατηρήσεις του Poincaré για την δυναμική των τριών σωμάτων, του Verhulst (1845) για την δυναμική των πληθυσμών, και η δομική αστάθεια (Εικ. 24-26).

Η συμβατική αιτιοκρατική αντίληψη είναι χρήσιμη και αξιόπιστη όχι μόνο για τα ευσταθή συστήματα αλλά και για τα ασταθή συστήματα μέχρι τον ορίζοντα προβλεψιμότητας,

Η παραδοσιακή θεμελίωση της δυναμικής (εξισώσεις του Neύτωνα για τις τροχιές, εξισώσεις του Schrödinger για τις κυματοσυναρτήσεις) δεν μπορεί να συνάδει με την εξέλιξη των μορφών και του σύμπαντος. Άρα, εάν δεν είμαστε διατεθειμένοι να

δεχθούμε μια δυιστική περιγραφή της φύσης, τότε είμαστε υποχρεωμένοι να αναζητήσουμε την ενότητα σε μια επέκταση της δυναμικής περιγραφής.

Οι επεκτάσεις αυτές αίρουν την αιτιοκρατία, διότι δεν μας επιτρέπουν να συζητούμε για τροχιές ή για κυματοσυναρτήσεις, αλλά για κατανομές και συσχετίσεις μεταξύ τροχιών ή μεταξύ κυματοσυναρτήσεων. Είναι δηλαδή εγγενώς πιθανοκρατικές. Οι νέες αυτές επεκτάσεις κατασκευάζονται μαθηματικώς με γενικευμένα φασματικά αναπτύγματα. Η εξέλιξη αναλύεται σε τάξεις συσχετίσεων. Η μη αναστρεψιμότητα δεν αφορά τα σωματίδια ή τις κυματοσυναρτήσεις, αλλά είναι μια ολική ιδιότητα των στατιστικών συσχετίσεων ή μεταξύ των κυματοσυναρτήσεων. Τα άτομα θεωρούμενα απομονωμένα είναι άχρονα. Στην πραγματικότητα όμως, αλληλεπιδρούν είτε με άλλα άτομα είτε με πεδία. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις οδηγούν σε αστάθειες που επάγουν χρονικά μια μη αναστρέψιμη εξέλιξη στις στατιστικές συσχετίσεις.

Αυτή η πιθανοθεωρητική επέκταση είναι εφικτή για όλα τα δυναμικά συστήματα (ευσταθή ή ασταθή). Στα ασταθή συστήματα όμως προσφέρει νέες στατιστικές λύσεις, που επιτρέπουν μια αξιόπιστη προσπέλαση πέραν από τον ορίζοντα προβλεψιμότητας. Αυτή η προσπέλαση απαιτεί μια υπέρβαση από την αιτιοκρατία προς ένα πιθανολογικό τρόπο σκέψης, που επιτρέπει την αξιολόγηση της αβεβαιότητας με πιθανότητες^{11,12}.

Οι εξελίξεις αυτές της μη γραμμικής επιστήμης ήταν φυσικό να επηρεάσουν με την σειρά τους τη βιολογία και την Ιατρική, να μεταβάλλουν θεμελιώδεις αντιλήψεις μας σχετικώς με τους ζώντες οργανισμούς και να αναδείξουν ευρύ φάσμα ιδεών από διάφορα γνωστικά πεδία των μη γραμμικών δυναμικών συστημάτων, όπως η αυτοοργάνωση, η πολυπλοκότητα, οι καταστάσεις συνοχής, η στοχαστική διαδικασία οι μορφοκλασματικές δομές (fractals) και το χάος.

Οι νέες αυτές τεχνολογικές δυνατότητες άρχισαν να επηρεάζουν τη διαγνωστική και θεραπεία παθολογικών διεργασιών, όπως π.χ. οι καρδιακές αρρυθμίες και η επιληψία.

Αναλύουν επίσης τα αυτοοργανούμενα δυναμικά συστήματα σε όλα τα μείζονα επίπεδα βιολογικής οργανώσεως, που κυμαίνονται από τη δυναμική των ενζύμων, τη μεταβίβαση και επεξεργασία δυναμικών πληροφοριών, την απάντηση σε εξωτερικές διαταραχές, έως τις ψυχοφυσικές έρευνες σε ανθρώπους.

Τα ερευνώμενα ερεθίσματα αναφέρονται σε

μεγάλο εύρος επιδράσεων, που περιλαμβάνουν χημικές διαταραχές μηχανικές ταλαντώσεις, θερμικές διακυμάνσεις, έκθεση εις το φως και στα ηλεκτρομαγνητικά σήματα.

Τα αλληλοεπηρεαζόμενα αυτά πεδία αναφέρονται σε ένζυμα, μεμβρανικούς διαύλους ιόντων βιοχημικά και γενετικά ρυθμιστικά δίκτυα, κυτταρικές ταλαντώσεις, συστήματα διαβιβάσεως μηνυμάτων και τη ρυθμική ή χαοτική λειτουργία της καρδιάς και του εγκεφάλου.

Εφοδιασμένοι σήμερα με την φαρέτρα των μη γραμμικών δυναμικών συστημάτων οι επιστήμονες είναι ικανοί να περιγράφουν και να προσομοιάζουν υψηλού βαθμού μη γραμμικές βιολογικές συμπεριφορές, όπως οι βιοχημικές και κυτταρικές ταλαντώσεις με την χρησιμοποίηση ειδικών προγραμμάτων ηλεκτρονικών υπολογιστών, που αποτέλεσε σημαντικότατο παράγοντα για την πρόοδο της ταχέως αναπτυσσομένης δυναμικής των βιολογικών διεργασιών.

Οι θεμελιώδεις αυτές αναθεωρήσεις όπως ήταν φυσικό επηρέασαν σημαντικά τη Βιολογία και την Ιατρική. Προέχουν τα παραδείγματα ανακάλυψης του αιτιοκρατικού χάους σε δεδομένα χρονολογικής σειράς φυσιολογικών επεξεργασιών, των ιδιοτήτων των μορφοκλασματικών δομών στις διεργασίες των ζώντων οργανισμών, και της δυναμικής επεξεργασίας πληροφοριών από μεμονωμένα κύτταρα και δίκτυα σηματοδοτήσεως κυττάρων σε σύζευξη.

Επί τη βάσει των γνώσεων για τις μακράν της ισορροπίας διεργασίες των ζώντων οργανισμών η αποσύνθεση προς τη βιοχημική ισορροπία αποτελεί πενιχρή αντιτροσώπευση των ζώντων συστημάτων.

Ο σχηματισμός δομών εκλύσεως που χαρακτηρίζονται από περιοδικές ή πολύπλοκες ταλαντώσεις έχει διαπιστωθεί ότι αποτελεί καθοριστικό παράγοντα ανιχνεύσεως διακυτταρικών σημάτων, βιοχημικών διεργασιών και δικτύων διακυτταρικής σηματοδοτήσεως.

Παραδείγματα αποτελούν συντονισμένες αλληλεπιδράσεις με τον εξωκυττάριο χώρο οι οποίες οδηγούν μαρκοπορθέσμως ρυθμιστικά στη λειτουργία της καρδιάς και του εγκεφάλου. Αναγνωρίζεται ήδη ότι συχνά τα βιολογικά συστήματα δεν λειτουργούν απλώς δια της εξασθενήσεως ή και εξουδετερώσεως ταλαντώσεων διαφόρων φυσιολογικών παραμέτρων δια μέσου της ομοιοστατικής αναδράσεως.

Αντιθέτως, η σταθερότης της δυναμικής των

ταλαντώσεων και ο σχηματισμός πολυπλόκων μορφών που προκύπτουν υπό συνθήκες πιεστικές σε συστήματα ευρισκόμενα μακράν της ισορροπίας, είναι δυνατόν να εμπλέκονται στον έλεγχο όλων των επιπέδων φυσιολογικής οργανώσεως.

Επί παραδείγματι η σύγχρονος ηλεκτρική δραστηριότητα που συνδέεται με επιληπτικές προσβολές είναι δυνατόν να επηρεάζεται από παρεμβάσεις που έχουν ως σκοπό την επαναφορά της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου, σε κατάσταση μεγαλυτέρας πολυπλοκότητας. Βασιζόμενος στα ανωτέρω ο Milton επρότεινε τη δυνατότητα απινδωτού του εγκεφάλου.

Μια ανάλογη τεχνική παρεμβάσεως έχει δοκιμασθεί πειραματικώς επι τεμαχίου ιπποκάμπου του εγκεφάλου εμφανίζοντος επιληπτική δραστηριότητα εκδηλούμενη με οξυχόνυφες ταλαντώσεις η οποία υπεχώρισε όταν εγκατεστάθη περισσότερο χαοτικό καθεστώς. Παραπλήσια τεχνική εφηρμόσθη για την επαναφορά ιστοτεμαχίου καρδιακού μυός ευρισκομένου σε αρρυθμία λόγω κολπικής μαρμαρυγής, σε χαοτικό ρυθμό.

Ήδη οι σημαντικές αυτές παρεμβάσεις για την θεραπευτική αντιμετώπιση των καρδιακών αρρυθμίων έχουν επιβεβαιωθεί με κλινικές δοκιμές όπως έχει αναπτυχθεί δεξιοδικότερα στο σχετικό κεφάλαιο. Σημαντικό πάντως είναι ότι οι νέες αυτές ιδέες και διαπιστώσεις δείχνουν ότι εργαλεία βασιζόμενα στη μη γραμμική επιστήμη συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που βασίζονται στη θεωρία του χάους έχουν διανοίξει νέους ορίζοντες κλινικών και πειραματικών ερευνών οι οποίες μπορούν να μεταβάλλουν οικιακώς τη θεραπευτική αντιμετώπιση ορισμένων ασθενειών, επαπειλουσών τη ζωή μας.

Στα κλασικά συγγράμματα η ρύθμιση της ομοιοστασίας συνδέεται με την αποτελεσματική διατήρηση μιάς τάξεως παραπλησίας της ισορροπίας. Υπό την έποψη αυτήν οι τυχαίες διακυμάνσεις οι οφειλόμενες είτε σε περιβαλλοντικούς είτε σε εσωτερικούς παράγοντες θεωρούνται ανεπιθύμητες αλλά όχι αναπόφευκτες διαταραχές των βιολογικών διεργασιών οι οποίες επηρεάζουν δυσμενώς τη λειτουργία τους.

Εν τούτοις, πολλά παραδείγματα υποδηλώνουν ότι υπό ορισμένες προϋποθέσεις η βιολογική λειτουργία αντιθέτως, είναι δυνατό να βελτιώνεται ή και να καθίσταται ιδανική από στοχαστικές αποκλίσεις. Βάσει των ανωτέρω ευρήματα που συνδέονται με την έκθεση σε διακυμάνσεις θιρύβου διεργασιών ανιχνεύσεως βιολογικών ή βιοχημικών

σημάτων, είναι ενδεικτικά βελτιώσεως.

Ηλεκτρομυογραφικά πειράματα βασιζόμενα στις σχέση σήματος-θορύβου, επίσης βελτιώνουν την ανίχνευση ηλεκτρικών σημάτων από αισθητικούς νευρώνες του ανθρώπου σε κάποιο ευνοϊκό ενδιάμεσο επίπεδο θορύβου, γεγονός που έχει επιβεβαιωθεί από αναλύσεις του στοχαστικού συντονισμού. Επίσης πρόσφατα ψυχοφυσικά πειράματα διαπιστώνουν βελτίωση της αφής του ανθρώπου δια της χρησιμοποίησεως μιάς ευνοϊκής δόσεως θορύβου.

Η πρώτη απόδειξη της επιδράσεως της στοχαστικής συνηχήσεως σε ιστοτεμάχια εγκεφάλου έδειξε ότι ορισμένος βαθμός ηλεκτρικού θορύβου βελτίωνε την ανίχνευση από τον ιστό ενός εφηδρμοσμένου ερεθίσματος και τη νευρωνική δραστηριότητα (Burst firing).

Ενδείξεις της επιδράσεως της στοχαστικής συνηχήσεως σε μοριακό επίπεδο αποτελούν η ανίχνευση ηλεκτρικών σημάτων από ιοντικούς διαύλους που μπορεί να βελτιωθούν για της προσθήκης ηπίου θορύβου. Άλλοι ερευνητές απέδειξαν χρησιμοποιώντας το μηχανισμό Castanias σε μοριακό επίπεδο ότι, τυχαίες μακράν της ισορροπίας διακυμάνσεις μπορεί να τιθασεύονται από μόρια, όπως π.χ. οι αντλίες ιόντων, για μεταφορά μονής κατευθύνσεως παρά την παρουσία βαθμιδώσεως πυκνότητας. Επίσης, πειραματικά αποδείχθηκε ότι κατά τη διάρκεια εξαναγκασμένων διακυμάνσεων μεταφοράς μέσω μεμβρανικής αντλίας Na^+ , K^+ - ATPase, η ATPάση βελτίωνε σημαντικά την απόδοση της αντλίας.

Ο Atkins προέβλεψε έναν δυνάμει εποικοδομητικό ρόλο των στοχαστικών διαδικασιών στην έκφραση γονιδίων, ως αποτέλεσμα των ενδογενών αβεβαιοτήτων των εμπλεκομένων στις αντιδράσεις ενός μικρού αριθμού αλληλεπιδρώντων μορίων, κατά τη διάρκεια της μεταγραφής του RNA. Έδειξε επίσης ότι οι θερμικές διακυμάνσεις σε μοριακό επίπεδο μπορεί να τύχουν εκμεταλλεύσεως από τα ρυθμιστικά κυκλώματα σχεδιασμού (προγραμματισμού) των εξελικτικών διακλαδώσεων για τη δημιουργία διαφορετικών φαινοτύπων. Τοιουτόπως οι μη αιτιοκρατικές ενδογενείς διεργασίες ενεργοποιήσεως των γονιδίων είναι πιθανόν να έχουν καθοριστική επίδραση για την εμφάνιση φαινοτυπικών ποικιλιών.

Εν περιλήψει οι ενδείξεις για ένα δημιουργικό ρόλο των τυχαίων διακυμάνσεων σε μοριακό, κυτταρικό και ιστικό επίπεδο είναι ενδεικτικές ότι, μια περισσότερο λεπτολόγος θεώρηση των φυσιολογικών

μηχανισμών ελέγχου μπορεί να απαιτείται για τις λίαν υψηλές μη γραμμικές θορυβοευαίσθητες διεργασίες, που προσδιορίζουν κρίσιμες βιολογικές λειτουργίες, απ' ότι συνήθως πιστεύεται σήμερα.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ

Οι μηχανισμοί που διέπουν τα πολύπλοκα έμβια συστήματα είναι δύσκολο να κατανοηθούν. Αν και υπακούουν στους Νόμους της Φυσικής και της Χημείας οι θεμελιώδεις αυτοί νόμοι δεν εξηγούν πολλές φορές την συμπεριφορά τους. Κάθε συνιστών της μηχανισμού ενός τέτοιου πολυπλόκου συστήματος συμμετέχει σε πολλές και διαφορετικές επεξεργασίες και οι αλληλεπιδράσεις αυτές δημιουργούν απόρρητες αναδυόμενες ιδιότητες. Παρά τις υπάρχουσες σημαντικές αδυναμίες για την προσέγγιση του προβλήματος, το παραδειγματικό μεταφοράς προσθήκης ηπίου θορύβου. Άλλοι ερευνητές απέδειξαν χρησιμοποιώντας το μηχανισμό Castanias σε μοριακό επίπεδο ότι, τυχαίες μακράν της ισορροπίας διακυμάνσεις μπορεί να τιθασεύονται από μόρια, όπως π.χ. οι αντλίες ιόντων, για μεταφορά μονής κατευθύνσεως παρά την παρουσία βαθμιδώσεως πυκνότητας. Επίσης, πειραματικά αποδείχθηκε ότι κατά τη διάρκεια εξαναγκασμένων διακυμάνσεων μεταφοράς μέσω μεμβρανικής αντλίας Na^+ , K^+ - ATPase, η ATPάση βελτίωνε σημαντικά την απόδοση της αντλίας.

Εξ' ορισμού η συστηματική ανάπτυξη του παραδείγματος αυτού και η εφαρμογή του στη Βιοϊατρική έρευνα θα αποβεί αποφασιστική εάν κατορθώσουμε να κατανοήσουμε:

1) Τη δύναμη και τον ρόλο της αυτοοργανώσεως στην υγεία και στα νοσήματα.

2) Πως η κλινική διάγνωση μπορεί να ωφεληθεί περισσότερο από μια καλύτερη κατανόηση της μη γραμμικής δυναμικής των παθολογικών διεργασιών και

3) Πως τα εξωτερικά ερεθίσματα μπορεί να χρησιμοποιηθούν κατά τον καλύτερο τρόπο για να επηρεάσουν ή να ελέγξουν τα αυτοοργανούμενα βιολογικά δυναμικά συστήματα για θεραπευτικούς σκοπούς.

Οι παρατηρήσεις και οι ιδέες που αναπτύχθηκαν στην πραγματεία αυτή είναι ενδεικτικές μιας νέας ερευνητικής ατζέντας για την Βιοϊατρική έρευνα. Είναι ενδιαφέρον ότι οι ιδέες και τα εργαλεία της μη γραμμικής επιστήμης έχουν παρακινήσει τους ερευνητές για προγραμματισμό πειραματικών και κλινικών μελετών και την ανάπτυξη διαγνωστικών και θεραπευτικών μεθόδων, οι οποίες δεν θα συνεξηγούντο ποτέ άλλως.

Πιστεύεται ότι είναι καιρός οι ασχολούμενοι με την Βιοϊατρική έρευνα να υιοθετήσουν προσεγγίσεις για το σύστημα ολιστικές, για την κατανόηση και αντιμετώπιση των φυσιολογικών και παθολογικών διεργασιών, υπό το φως των νέων αυτών δεδομένων, και για την ανάπτυξη προχωρημένης

Βιοϊατρικής τεχνολογίας. Το έπαθλο για την Βιοϊατρική έρευνα πιστεύεται ότι θα είναι ανεκτίμητο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι παρατηρήσεις και οι ιδέες που εξετέθησαν στην πραγματεία αυτή, υποδηλώνουν μια νέα ερευνητική απέντα για την Βιολογία και την Ιατρική. Παρά το ότι έχουν πραγματοποιηθεί σημαντικά βήματα προόδου, μερικά από τα ερωτήματα που ανεφύησαν κατά την ανάπτυξη διαφόρων θεμάτων, παραμένουν αναπάντητα καθ' ον χρόνο ανακύπτουν περισσότερα από τα νέα ευρήματα.

Πολλές παρατηρήσεις διαφόρων εργασιών στις οποίες βασίσθηκε η εργασία αυτή αναμένουν περαιτέρω επιβεβαίωση και μερικές από τις θεωρητικές προτάσεις δέον να αξιολογηθούν από μελλοντικές μελέτες.

Το νέο αυτό ερευνητικό μέτωπο και ιδιαιτέρως τα εργαλεία και οι ιδέες οι συνδεόμενες με τα μη γραμμικά δυναμικά συστήματα έχουν παρακινήσει τους ερευνητές να σχεδιάσουν πειράματα, να ερευνήσουν και να αναπτύξουν διαγνωστικές και θεραπευτικές μεθόδους, που ποτέ άλλοτε δεν θα συνεζητούντο. Κατόπιν των εκτεθέντων διεξοδικώς εις τα οικεία κεφάλαια είναι δυνατό να διατυπώσει κανείς την άποψη ότι, οι ασχολούμενοι με την Βιοϊατρική έρευνα ιατροί είναι καιρός να υιοθετήσουν τη βασιζόμενη στις νέες ιδέες, την πληροφορική και την προηγμένη βιοϊατρική τεχνολογία, μια ολοστημική προσέγγιση για την κατανόηση των πολυπλόκων βιολογικών διεργασιών της υγείας και της νοσήσεως και την μεταφορά τους στην διαγνωστική και θεραπευτική πρακτική.

Η ανταπόδοση θα είναι ανυπολόγιστη.

Lazarides DP. The influence of physics of complex systems on biomedical research. *Hell Iatr* 2010, 76: 107-156.

ΒΟΗΘΗΜΑΤΑ

1. Οικονόμου EN. Η φυσική σήμερα. Τόμοι 2. Ηράκλειο: Πανεπιστημιακές εκδόσεις Κρήτης, 2004.
2. Holton G, Brush SG. Εισαγωγή στις έννοιες και τις θεωρίες της Φυσικής Επιστήμης (Μετάφραση Η. Μαρκολέφας, Λ. Σκουρλά). Αθήνα: Πανεπιστημιακές εκδόσεις Ε.Μ.Π. 2002.
3. Greger R, Windhorst U. Comprehensive Human Physiology. Vol. I, II. Springer-Verlag, Berlin, Haidelberg, New York, 1996.
4. Walleczek J. Self-organized Biological Dynamics and Nonlinear Control. Cambridge Univ. Press, 2000.

5. Camazine S, Deneubourg JL, Franks NR, Snayd J, Theraulaz G, Bonabeau E. Self-organization in Biological Systems. Princeton Univ. Press, 2003.
6. Mitchell M. Complexity - A Guided Tour. Oxford Univ. Press, 2009.
7. Haken H. Synergetics (Introduction and Advanced Topics). Springer Verlag, 2004.
8. Widenfeld and Nicolson. The Science Book, Cassel 2003. (Transl. T. Michaelidis, A. Michaelidis), Alexandria, 2005.
9. Feynman RP. The strange Theory of light and matter. Princeton Univ. Press 1985.
10. Peat FD, Briggs J. ΧΑΟΣ Μια αιρετική άποψη για την καθημερινή μας ζωή. Αθήνα: Εκδ. Οίκος "Τραύλος" 2001 (Μτφρ. Ι. Μουζακάτη).
- 10a. Μπατάραμ A. Χάος, πολυπλοκότητα και Μάνατζμεντ. (Μτφρ. Σ. Σαββουλίδου). Αθήνα: Εκδόσεις Καστανίδη, 2000.
11. Ilya Prigogine: (Βραβείο NOBEL). Το τέλος της βεβαστήτης (2η έκδοση επανημένη). Αθήνα: Εκδόσεις "Κάτοπτρο" (Μτφρ. Σ. Μαρουλάκος) 2003.
12. Τον ιδίου και Isabelle Strangers. Τάξη μέσα από το χάος. (Μτφρ. Μ. Λογιωτάτου). Εκδ. "Κέδρος", 1986.
13. Τον ιδίου. Οι νόμοι του Χάους (Μτφρ. Π. Χριστοδούλου). Αθήνα: Εκδ. Οίκος "Π. Τραυλός", 2003.
14. Ruelle D. Τύχη και χάος. Princeton Univ. Press, 1991 (Μτφρ. Κ. Σαμαράς). Εκδ. Οίκος "Π. Τραυλός", πρώτη έκδοση 1994.
15. Stewart Ian. Παίζει ο Θεός ξάρια; (Η επιστήμη του χάους). (Δέκατη έκδοση 1998, Μτφρ. Κ. Σαμαράς, Εκδ. Οίκος, "Π. Τραυλός").
16. Gleick J. Chaos. Making a new Science. New York: Viking (1987).
17. Eddington AE. The nature of the Physical World (1928). New York: Macmillan.
- 17a. Lewin, R. Complexity: Life at the edge of Chaos. New York: Macmillan (1992).
18. Kauffman SA. The Origins of Order. New York: Oxford Univ. Press (1993).
19. Coveney P, Highfield R. Το Βέλος του Χρόνου. (The arrow of time). Μτφρ. Τ. Κυπριανίδης: Πρώτη έκδοση, Αθήνα "Κάτοπτρο", 1991.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Νίκολης Γ. Φυσική των πολυπλόκων συστημάτων (Κεφ. 50 στο τόμο ΙΙ Ε.Ν. Οικονόμου: "Η Φυσική σήμερα". Ηράκλειο: Παν/κές Εκδόσεις Κρήτης, 2004, 185-225.
2. Μπούντης Π. Ο θαυμαστός κόσμος των Φράκταλ. Αθήνα: Εκδόσεις Leader Books, 2004.
3. Αραχωβίτης IN. Εισαγωγή στην Χαοτική δυναμική και στα Φράκταλ. Αθήνα: Εκδόσεις Παπασωτηρίου, 2007.
4. Αρτεμιάδης NK. Χάος - Fractals - Δυναμικά συστήματα. Πρακτικά Ακαδημίας Αθηνών 1994, 69: 1-23.
5. Sherrington CS. The intergrative action of the nervous system (6th ed) Yale Univ. Press, 1947.

6. Schmied H. Schoenbein: Physiological synergetics: A holistic concept concerning phase jumps in the behavior of driven non-linear systems. In Greger R, Windhorst U: Comprehensive Human Physiology, 1996, 1: 43-67.
7. Prigogine I. Etudes thermodynamique des phenomenes irreversibles. Liege: Deseoer, 1947.
8. Prigogine I. Bull Acad Royal Belgique XXXI, 1945, 600.
9. Glansdorf P, Prigogine I. Thermodynamic theory of structure, stability and fluctuations. London Willey-Interscience, 1971.
10. Glansdorf P, Prigogine I. Thermodynamics of irreversible processes. Springfield: Charles Thomas Publisher, 1955.
11. Mistra A, Prigogine I, Courbage M. Lyapunov Variable: Entropy and measurement in Quantum Mechanics”, Proceedings of the National Academy of Sciences, 1979, 76: 4768-72.
12. Lorenz EN. Deterministic non-periodic flow. Journal of Atmospheric Science 1963, 20: 282-93.
13. Li TY, Yorke JA. Period three implies Chaos. American Mathematical Monthly 1975, 82: 985.
14. Rene T. Structural stability and morphogeneses. Fowler, Reading 1975.
15. Madelbrot B. The fractal Geormetry of nature. New York W.H. Freeman and Co, 1977.
16. Golderberger AL, Rigney DR, West BJ. Chaos and Fractals in human physiology. Scient American Febr 1990, 43-9.
17. Haken H. Synergetics (Introduction and advanced topics) Chapter I. Order and Disorder: Some typical phenomena. Berlin: Springer Verlag 2004, 1-16.
18. Kaiser E. External signs and internal oscillation dynamics. In: Walczek J. Self-organized Biological Dynamics and non-linear control. Cambridge Univ. Press 2000, 15-21.
19. Camazine S, Denenbourg JL, Franks NR, Theroulat G, Bonabeau E. Self-organization in Biological Systems. Second printing. Princeton and Oxford Princeton Univ. Press 2003.
20. Kaiser F. External signs and internal oscilazation dynamics. In: Walczek, J. Self-Organized biological dynamics and non-linear control. Cambridge Univ. Press, 2000, 15-21.
21. Windhost U. Neural networks, pp. 40-42. a) Oscillations in non linear system pp. 30-32, b) Regulatory principles in physiology (vol. 1) in ref. 3 (Chapt. 1).
22. Complex Systems and Networks. Science 2009, 325: 405.
23. Simonsen I. Complex is as complex does. Science 2009, 325: 406.
24. Ruelle D. Τύχη και Χάος. Εκδ. Οίκος “Τραυλός”. 2η Έκδοση, Αθήνα 1994. Μτφρ. K. Σαμαράς από το πρωτότυπο: Chance and Chaos, 1991.
25. Anderson PW. The Opening, to comlexity. Colloquium entitled: Physics: The Opening to complexity 1994 at the National Academy of Sciences, California: Irving.
26. Χοηστίδης ΘΜ. Χάος και πιθανολογική αιτιότητα: Μεταξύ προκαθορισμού και τύχης. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις “Βάνιας” 1997.
27. Tyson J. The Belousov-Zhapotinski Reaction. In Ref. 6, 54-55.
28. Swiney HL, Roux JC. Chemical Chaos. (In: Vidal C, Pacault A. Eds: Non-equilibrium dynamics in chemical systems. Springer Verlag, 1988), 1984, 124-140.
29. Roux J, Sinoyi R, Swiney H. Physical Review Letter 1988, 61: 2163.
30. Winfree A. Varieties of spiral wave behavior; An experimental approach to the theory of excitable media. Chaos 1980, 1: 303-8.
31. May E. Toward a new philosophy of Biology. Cambridge Mass. Harvard Univ. Press 1988.
32. Larter R, Worth R, Speelman B. Nonlinear dynamics in biochemical and biophysical systems. In Walczek's Self-organized Biological Dynamics: 44-65.
33. Chung-Kamg-Pen, Hausdord J, Golderberger AL. Fractal mechanisms in neuronal control: Human heartbeat and gait dynamics in health and disease. In Walczek's. 66-96.
34. Schroedinger E. What is Life? Cambridge Univ. Press 1944.
35. Turing A. The physical basis of morphogenesis. In “Philosophical Transactions of the Royal Society”, 1952, B/237: 37.
36. Hess B, Michailov A. Self-organization in living cells. Science 1994, 264: 223-4.
37. Purcell EM. Life at low Reynolds number. Am J Physics 1977, 45: 3.
38. Feynman R, Sands M, Leighton R. The Feynman Lectures of Physics. Addison Wesley, Reading Mass, 1963, 1: 46.
39. Lechleiter JD, Clapham DE. Molecular mechanisms of intracellular calcium excitability in Xenopus Leavis oocytes. Cell 1992, 69: 283-4.
40. Tabony J. Morphological bifurcations involving reaction-diffusion processes during microtubule formation. Science 1994, 264: 245-50.
41. Goldberger AL. Fractal variability versus pathological periodicity: Complexity loss and stereotype in disease. Persp Biol Med 1997, 40: 453-61.
42. Κωσταγιάννη Γ, Ρόνας E. Χάος, Fractals και Καρδιακές Αρρυθμίες “Πυντός” τόμος 1ος, 2: 91-2.
43. Posadas EM, Criley SR, Coffey DS. Chaotic oscillations in cultuded cells. Cancer Res 1996, 56: 3682-8.
44. Petty HR. Oscillatory signals in migrating neutrophils. In Walczek J. Self-organized Biological Dynamics. Cambridge Univ Presss, 2000.
45. Coffey DS. Self-organization, comlexity and Chaos: The new biology for Medicine. Nature Medicine 1998, 4: 882-5.
46. Alexander OE, Delong MR, Crutchor MD. Do cortical basal ganglionic motor areas use “motor programs” to control movement? Behav Brain Scie 1992, 15: 656-665.
47. Arnold DB, Robinson DA. A learning network model in the neural integrator of the oculomotor system. Biol Cybernetics 1991, 64: 447-54.
48. Lipsitz LA, Golderberger AL. Loss of complexity and a-

- ging. Potential applications of fractal and Chaos theory to senescence. *JAMA* 1992, 2671: 806-9.
49. *Garfinkel A, Spano ML, Dittu WL, Weiss JN*. Controlling cardiac Chaos. *Science* 1992, 257: 1230-5.
50. *Poon VD, Merill CK*. Decrease in cardiac Chaos in congestive heart failure. *Nature* 1997, 389: 492-5.
51. *Mackey MC, Glass I*. Oscillations and Chaos in physiological control systems. *Science* 1999, 197: 287-9.
52. *Kauffman SA*. The origin of order: Selforganization and selection in evolution. Oxford Univ. Press 1993.
53. *Nicolis C, Prigogine I*. Self-organization in nonequilibrium systems. New York: Wiley, 1977.
54. *Upinder S, Bhalla and Ravi Iyengar*. Emergent properties of networks of biological signalling pathways. *Science* 1999, 283: 381-6.
55. *Kim HD, Shay T, O'Shea EK, Regev A*. Transcriptional regulatory circuits: Predicting numbers from Alphabets. *Science* 2009, 325: 429-32.
56. *Langton CG, Taylor G, Fanner D, Transmussen S*. Artificial Life II. Santa Fe Institute of studies in science of complexity. Proceedings Vol 10 (Addison-Wesley, Redwood City Ca), 1992.
57. *Gupta S, Ferguson N, Anderson R*. Chaos, persistence and evolution of strain culture in antigenically diverse infectius agents. *Science* 1998, 280: 912-5.

Αλληλογραφία:

Δ.Π. Λαζαρίδης

Πλατεία Αριστοτέλους 3

546 24 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

D.P. Lazaridis

Platia Aristotelous 3

546 24 Thessaloniki

Greece

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Η ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ, στη νέα της εκδοτική περίοδο, θα δημοσιεύει εργασίες όλων των ειδικοτήτων όπως επίσης και αυτές που προέρχονται από τις βασικές βιολογικές επιστήμες και την ιατρική εκπαίδευση, με κύριο σκοπό την καλλίτερη και πληρούστερη ενημέρωση του γιατρού.

Κάθε εργασία ακολουθεί μια αυστηρή δομή και ανήκει σ' ένα τύπο άρθρου. Μεικτές κατηγορίες εργασιών δε γίνονται δεκτές.

Αναλυτικότερα το περιοδικό δημοσιεύει:

Ανασκοπήσεις: Γράφονται από ένα συγγραφέα, κατ' εξαίρεση από δύο όταν το θέμα απαιτεί συγγραφέες δύο διαφορετικών ειδικοτήτων. Ο συγγραφέας πρέπει να είναι ιδιαίτερα εξουκειωμένος με το θέμα, ώστε η ενημέρωση του αναγνώστη να είναι πλήρης και ουσιαστική. Η ενημέρωση αυτή αφορά όλους τους σταθμούς που πέρασαν οι γύνωσεις στο θέμα με κύρια έμφαση σήμως στις σύγχρονες απόψεις, τεκμηριωμένες από τη διεθνή βιβλιογραφία.

Η έκταση του άρθρου πρέπει να είναι 15 έως 25 δακτυλογραφημένες σελίδες στις οποίες περιλαμβάνονται η εικονογράφηση, η βιβλιογραφία και η περιληψη στην ελληνική και αγγλική γλώσσα.

Επίκαιρα θέματα - Ενημερωτικά άρθρα: Το αντικείμενο των άρθρων της κατηγορίας αυτής μπορεί να είναι διαγνωστικού ή θεραπευτικού περιεχομένου ή και να αφορά οποιοδήποτε τομέα της ιατρικής επιστήμης. Γράφονται για να κάνουν ευρύτερα γνωστό ένα πρόσφατο επίτευγμα στον τομέα που έχουν επιλέξει οι συγγραφείς. Τα άρθρα αυτά υποβάλλονται στο περιοδικό κατόπιν συνεννοήσεως με την Επιτροπή Συντάξεως.

Η έκταση του άρθρου πρέπει να περιορίζεται σε 5-10 περίπου δακτυλογραφημένες σελίδες με 8-10 βιβλιογραφηκές παραπομπές και τον τίτλο στην αγγλική. Τα ενημερωτικά άρθρα πρέπει να συνοδεύονται από περιληψη στην ελληνική και αγγλική γλώσσα.

Ερευνητικές εργασίες: Έχουν κλινικό-εργαστηριακό περιεχόμενο. Το κείμενο περιλαμβάνει βραχεία εισαγωγή, όπου αναφέρεται ο σκοπός της εργασίας, περιγραφή του υλικού και των μεθόδων, έκθεση των αποτελεσμάτων, συζήτηση στην οποία περιλαμβάνονται και τα τελικά συμπεράσματα καθώς και περιληψη στα ελληνικά και αγγλικά και τη βιβλιογραφία. Η περιληψη πρέπει να είναι αυτοτελής και να περιέχει το σκοπό της εργασίας, τις βασικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν, τα κύρια ευρήματα και τα σημαντικότερα συμπεράσματα.

Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις: Σ' αυτές παρουσιάζονται σπάνιες περιπτώσεις με κλινικές εκδηλώσεις που πε-

ριγράφονται για πρώτη φορά, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν νέες διαγνωστικές ή θεραπευτικές μέθοδοι ή διατυπώνονται νέες απόψεις για την παθογένειά τους.

Έχουν έκταση 2-4 δακτυλογραφημένες σελίδες και περιλαμβάνουν σύντομη εισαγωγή, περιγραφή της περιπτώσεως, πάνακες ή σχήματα (έως 4), τα κύρια εργαστηριακά ευρήματα, βραχύ σχόλιο-συζήτηση, περιορισμένη βιβλιογραφία (5-10 παραπομπές) και περιληψη στα ελληνικά και αγγλικά.

Γενικά θέματα: Εδώ υπάγονται ποικιλά θέματα που αφορούν την ιατρική εκπαίδευση και δεοντολογία, την οργάνωση και τον προγραμματισμό της υγείας σ' όλες τις βιαμίδες της καθώς και ιατρικά θέματα με ευρύτερο κοινωνικό ενδιαφέρον. Μπορούν να γραφούν κάτω από τον τίτλο “Ειδικό άρθρο”, “Γενικά θέματα”, “Πρόσοδοι στην Ιατρική” κ.τ.λ.).

Το άρθρο της κατηγορίας αυτής δεν απαιτεί ειδική δομή κατά τη σύνταξή του.

Όλες οι εργασίες (μαζί με τις φωτογραφίες τους) που αποστέλλονται στο περιοδικό συνοδεύονται απαραίτητα από ένα δεύτερο αντίγραφο και μια επιστολή προς τη Συντακτική Επιτροπή, όπου δηλώνεται ότι η εργασία δεν έχει δημοσιευτεί σε άλλο περιοδικό και επίσης ότι έχει την έγκριση για δημοσιεύση όλων των συγγραφέων που συμμετέχουν. Μετά τον έλεγχο και εφόσον η εργασία εκπληρώνει τις οδηγίες για τους συγγραφείς, στέλνεται για διπλή κρίση σε δύο αριθμόσιους επιστημονικούς συμβούλους του περιοδικού.

Όταν επιστρέψει (ο χρόνος δεν μπορεί να προκαθοριστεί) συμπληρώνεται από τους συγγραφείς (αν χρειαστεί) σύμφωνα με τις υποδείξεις των συμβούλων και τελικά παίρνει σειρά δημοσιεύσεως.

Όταν η εργασία αρχίζει να τυπώνεται αποστέλλεται στους συγγραφείς, για έλεγχο, δοκίμιο της α' διορθώσεως. Στο δοκίμιο αυτό δεν είναι δυνατή καμιά απολύτως προσήκη, αλλαγή, βελτίωση κ.λ.π., παρά μόνον η διόρθωση λαθών του τυπογραφείου.

Το δοκίμιο της πρώτης διορθώσεως συνοδεύεται και από ειδικό έντυπο, στο οποίο ο συγγραφέας σημειώνει το συνολικό αριθμό των ανατύπων.

Οι εργασίες που δημοσιεύονται στην ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία του συγγραφέα και του περιοδικού. Η αναδημοσίευση μερική ή ολική επιτρέπεται μόνο ύστερα από έγγραφη άδεια του περιοδικού.

Η τήρηση των παραπάνω οδηγιών είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τη δημοσίευση της εργασίας.

Ανάτυπο με τις αναλυτικές οδηγίες προς τους συγγραφείς μπορείτε να ζητήσετε από τον εκδότη,
UNIVERSITY STUDIO PRESS. Αρμενοπούλου 32, Τηλ. 209 837, 209 637 - Θεσσαλονίκη.



Τριμηνιαία Ιατρική Έκδοση

Εκδίδεται από το 1927 - Δ' Περίοδος Όργανο της Ιατρικής Εταιρείας Θεσσαλονίκης
Έπαινος Ακαδημίας Αθηνών

Ιδιοκτήτης – Εκδότης

ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
Δημοσθένους 4, 546 24 Θεσσαλονίκη

Στοιχειοθεσία – Εκτύπωση

UNIVERSITY STUDIO PRESS
Αρμενοπούλου 32, 546 35 Θεσσαλονίκη

Quarterly Publication

Official Journal of Thessaloniki Medical Society

First published in 1927 – Fourth period

Subscription rates (foreign countries) 60 €

Correspondence should be addressed to the Medical Society of Thessaloniki,
4, Dimosthenous Street, 546 24 Thessaloniki, Greece

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

Πρόεδρος Π. Νικολαΐδης

Α' Αντιπρόεδρος Γ. Ηλονίδης **Β' Αντιπρόεδρος** Π. Αργυροπούλου-Πατάκα

Γεν. Γραμματέας Κ. Κοτζάμπαση

Ταμίας Α. Καμπαρούδης **Ειδ. Γραμματέας** Δ. Γάκης

Έφορος Στέγης Π. Κολλάρας **Έφορος Βιβλιοθήκης** Θ. Δαρδαβέσης

Μέλη Θ. Γερασιμίδης, N. Μαλισιόβας, I. Στυλιάδης

Αναπλ. Μέλη M. Βλαχογιάννης, I. Καμπούρογλου, M. Ναούμ

Ελεγκτική Επιτροπή M. Αθανασίου-Μεταξά, M. Δανιηλίδης, N. Χαρλαύτης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος

M. Σιών

Επίτιμος Διευθυντής Συντάξεως

N. Ασημής

Διευθυντής Συντάξεως

M. Σιών

Αναπλ. Διευθυντής Συντάξεως

K. Καλλαράς

Επίκουροι Συντάκτες

Θ. Δαρδαβέσης, E. Μανδαλά, X. Παπανικολάου

Επιμέλεια Αγγλικών Κειμένων

M. Αρμενάκα

Μέλη

A. Αηδόνης, M. Αθανασίου-Μεταξά, S. Αλεξίου-Δανιήλ, K. Ατματζίδης, A. Δρεβελέγκας,
X. Ζαμπούλης, X. Καλέκου-Γρέκα, A. Κώτσης, P. Νικολαΐδης, D. Παπαδημητρίου, T. Κ. Ράμπος, M. Τσολάκη

Επίσιες Συνδρομές: Γιατροί μη μέλη Ιατρικής Εταιρείας Θεσσαλονίκης 50 €

Μέλη Ιατρικής Εταιρείας Θεσσαλονίκης (Συνδρομή Εταιρείας και αποστολή περιοδικού) 60 €

Φοιτητές Ιατρικής 30 €, Ιδρύματα, Οργανισμοί κ.λπ. 50 €, Συνδρομή εξωτερικού 60 €

Υπεύθυνος τυπογραφείου: Λεωνίδας Α. Μιχάλης

Αρμενοπούλου 32, 546 35 – Θεσσαλονίκη

Αλληλογραφία, εργασίες για δημοσίευση

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ, Διευθυντή Συντάξεως

Αρμενοπούλου 32, 546 35 – Θεσσαλονίκη

Εγγραφές, Εμβάσματα (συνδρομών), Διαφημίσεις

IATRIKI ETAIREIA THESΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

Δημοσθένους 4, 546 24 – Θεσσαλονίκη