

# Τα Μορφοκλασματικά Σύνολα (Fractals) και ο δυναμικός νόμος στην Πνευμονολογία Η σημασία τους για τον κλινικό ιατρό

**Βασίλειος Ε. Παπαϊωάννου MD, MSc, PhD<sup>1</sup>,  
Ιωάννης Πνευματικός MD, PhD, FCCP<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Λέκτορας Εντατικής Θεραπείας,  
Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης,  
Κλινική Εντατικής Θεραπείας,  
Π.Γ.Ν Αλεξανδρούπολης  
<sup>2</sup>Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας,  
Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης,  
Κλινική Εντατικής Θεραπείας,  
Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

#### Λέξεις- Κλειδιά:

- πολυπλοκότητα
- δυναμικός νόμος
- fractal
- διάσταση fractal
- παθολογία άσθματος
- διάνοιξη αεραγωγών
- χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

#### Αλληλογραφία:

Βασίλειος Παπαϊωάννου  
Πολυβίου 6-8, 55132, Θεσσαλονίκη  
Τηλ.: +30 6942 551414  
e-mail: vapapa@med.duth.gr

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Τα δεδομένα από διάφορες φυσιολογικές κυματομορφές συχνά εμφανίζουν διακυμάνσεις, οι οποίες έχουν, παραδοσιακά, θεωρηθεί ότι αποτελούν ένα είδος «θόρυβου». Εντούτοις, όπως έχει τονίσει και ο Goldberger, τα βιολογικά συστήματα είναι ντετερμινιστικά συστήματα με θόρυβο. Αυτός ο θόρυβος αντανάκλα την εγγενή τους δυναμική και είναι υπεύθυνος για την προσαρμογή του οργανισμού στο μεταβαλλόμενο περιβάλλον. Διαφορετικές τεχνικές από τη στατιστική φυσική έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη των βιολογικών σημάτων, ιδιαίτερα στο πεδίο της καρδιολογίας, και έχουν καταφέρει να αποκρυπτογραφήσουν διάφορους παθολογικούς μηχανισμούς των νοσημάτων βοηθώντας έτσι στη δημιουργία προγνωστικών μοντέλων με αυξημένη ακρίβεια. Πρόσφατα, διάφορες ερευνητικές ομάδες έχουν προσπαθήσει να μελετήσουν τη μεταβλητότητα και την πολυπλοκότητα του αναπνευστικού συστήματος αναφορικά τόσο με τη δομή όσο και με τη λειτουργία του. Λίγες κλινικές μελέτες, κυρίως με ασθενείς που πάσχουν από βρογχικό άσθμα και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, έχουν καταδείξει ότι η απώλεια της πολυπλοκότητας των αναπνευστικών σημάτων έχει τόσο διαγνωστική όσο και θεραπευτική σημασία ως εργαλείο καλύτερης παρακολούθησης της αντίστοιχης θεραπείας. Σε αυτό το άρθρο, θα προσπαθήσουμε να περιγράψουμε τα αποτελέσματα αυτών των μελετών, καθώς επίσης και τις βασικές μεθόδους υπολογισμού της πολύπλοκης δυναμικής που διέπει την αναπνευστική φυσιολογία, σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις. *Πνεύμων 2010, 23(3):240-249.*

*«Εμείς οι ζωντανοί οργανισμοί βρισκόμαστε σε μία περίπλοκη κατάσταση στη φάση μετάβασης μεταξύ της τάξης και του χάους. Βρισκόμαστε εκεί, επειδή είναι το μόνο μέρος όπου μπορούμε να είμαστε ταυτόχρονα σταθεροί αλλά και*

*προσαρμοστικοί, ικανοί να εξελιχθούμε... Πιστεύω ότι βρισκόμαστε σε μία κρίσιμη καμπή για την ανάπτυξη μίας νέας θεωρίας των νοσημάτων που θα εδράζεται στις επιπτώσεις της ύπαρξης της ζωής σε μία φάση μετάβασης.»*

*Peter Macklem 2006*

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα φυσιολογικά δεδομένα που καταγράφονται στην κλίση του ασθενή συχνά εμφανίζουν διακυμάνσεις σε κλίμακες διαφόρων μεγεθών. Αυτές οι διακυμάνσεις είναι εξαιρετικά ανομοιογενείς και εμφανίζουν ανώμαλη και πολύπλοκη μορφολογία, ενώ στην ιατρική βιβλιογραφία συχνά χαρακτηρίζονται ως θόρυβος και αγνοούνται. Εντούτοις, μπορεί να περιέχουν σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την υποκείμενη δομή ή λειτουργία του καρδιακού και του αναπνευστικού συστήματος. Αντίστοιχα παραδείγματα περιλαμβάνουν τις διακυμάνσεις στην καρδιακή συχνότητα, στην αναπνευστική συχνότητα, στον αναπνεόμενο όγκο και στην αιματική ροή.<sup>1</sup>

Ο κύριος στόχος της στατιστικής φυσικής είναι η επεξεργασία των μακροσκοπικών φαινομένων που προέρχονται από τη συνεχή αλληλεπίδραση πολλών και διαφορετικών μικροσκοπικών υποσυστημάτων. Ιδιαίτερα το καρδιαγγειακό και το αναπνευστικό σύστημα αποτελούν ιδανικό υλικό για μελέτη με τη χρήση αυτών των μεθόδων καθώς αποτελούνται από πολλά υποσύνολα που υφίστανται διαρκώς τις επιδράσεις του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η ανάλυση των μορφοκλασμάτων ή μορφοκλασματικών συνόλων, όπως αποδίδεται στην ελληνική βιβλιογραφία ο όρος fractal, αποτελεί μία από τις υπάρχουσες τεχνικές που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για αυτό τον σκοπό.

## ΤΑ ΜΟΡΦΟΚΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΣΥΝΟΛΑ ΚΑΙ Ο ΔΥΝΑΜΙΚΟΣ ΝΟΜΟΣ: ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ ΚΑΙ ΟΡΙΣΜΟΙ

Οι διακυμάνσεις μίας μεταβλητής μπορούν να περιγραφούν από τη μελέτη της κατανομής πιθανότητας. Ένας τρόπος εκτίμησης των ιδιοτήτων της είναι η δημιουργία ενός ιστογράμματος και η ακόλουθη «κανονικοποίησή» του (normalization), ούτως ώστε η επιφάνεια που περιβάλλεται από την καμπύλη της κατανομής να ισούται με 1. Συχνά, αυτή η κατανομή  $N(x)$  της μεταβλητής  $x$  συμπεριφέρεται με βάση τον λεγόμενο δυναμικό νόμο (power law), ο οποίος έχει τη μορφή:  $N(x) = x^{-d}$  που σημαίνει ότι η σχετική συχνότητα μίας τιμής  $x$  είναι ανάλογη με την

τιμή  $x$  υψωμένη στη δύναμη του  $-d$ . Αν σχηματίσουμε ένα λογαριθμικό διάγραμμα αυτής της σχέσης [ $\log(x)$  και  $\log(d)$ ] θα έχουμε τη γραμμική εξίσωση:  $\log(N) = -d \cdot \log(x)$ , όπου η παράμετρος  $d$  αντιστοιχεί στην αρνητική κλίση μίας ευθείας γραμμής που προκύπτει από την εφαρμογή γραμμικής παλινδρόμησης στις τιμές της  $N(x)$ .<sup>2</sup>

Η κατανομή σύμφωνα με τον δυναμικό νόμο συμπεριφέρεται διαφορετικά από την αντίστοιχη κανονική ή κατανομή Gauss. Οι ουρές της (tails) είναι πολύ μεγάλες (κατανομή με μεγάλες ουρές), αντανακλώντας την αυξημένη σχετική συχνότητα εμφάνισης μεγάλων γεγονότων. Αυτό σημαίνει ότι η πιθανότητα μεγάλων ή σπάνιων μεταβολών είναι πολύ αυξημένη συγκριτικά με την κανονική κατανομή. Ο δυναμικός νόμος περιγράφει δυναμικές καταστάσεις που έχουν παρόμοιο είδος μεταβολών σε διαφορετικές κλίμακες και αποκαλούνται «ανεξάρτητες κλίμακας» (scale invariant) μεταβολές. Αντιθέτως, οι κανονικές κατανομές χαρακτηρίζονται από τυπικές κλίμακες τιμών, όπως αυτές που αντιστοιχούν στην κορυφή της καμπύλης.<sup>3</sup> Επιπλέον, ο δυναμικός νόμος περιγράφει χρονοσειρές (time series) ή κυματομορφές με πολλές μικρές διακυμάνσεις και διαρκώς μειούμενες μεγάλες διακυμάνσεις, ενώ η μορφή τους παραμένει στατιστικά παρόμοια ανεξαρτήτως του μεγέθους. Η μεγέθυνση ή η σμίκρυνση της κλίμακας ενός σήματος αποκαλύπτει τις ίδιες σχέσεις, μία ιδιότητα που έχει ονομαστεί «αυτοομοιότητα» (self-similarity) και αποτελεί χαρακτηριστικό των μορφοκλασμάτων.<sup>2,4</sup>

Τα μορφοκλασματικά σύνολα αποτελούν αντικείμενα που χαρακτηρίζονται από την ιδιότητα της αυτο-ομοιότητας, καθώς μικρά τμήματα της δομής σε μεγέθυνση εμφανίζονται παρόμοια με το όλο σχήμα. Αντίστοιχα με το παράδειγμα μίας ακτής, τα μορφοκλάσματα αναπαριστούν δομές που στερούνται ενός καθορισμένου σχήματος, καθώς αυτό αυξάνεται με την αύξηση της μεγέθυνσης της μέτρησης. Αυτός είναι ο λόγος που τα fractals διαθέτουν μη ακέραιες διαστάσεις που αποκαλούνται διαστάσεις fractal (fractal dimension-FD).<sup>2,5</sup>

Η έννοια των μορφοκλασματικών συνόλων μπορεί να εφαρμοστεί εκτός από δομές που στερούνται μιας χαρακτηριστικής κλίμακας μεγέθους, σε χρονοσειρές-σήματα που στερούνται μιας αντίστοιχης χρονικής κλίμακας παρακολούθησης. Σε αυτήν την περίπτωση, η σχέση ανάμεσα στις στατιστικές ιδιότητες των διακυμάνσεων του σήματος και στο χρονικό παράθυρο της παρατήρησης ακολουθεί τον δυναμικό νόμο. Η σημασία μιας τέτοιας συμπεριφοράς έγκειται στο ότι οι μελλοντικές τιμές ενός σήματος εξαρτώνται από τις προηγούμενες, εμφανίζοντας συσχετίσεις μεταξύ τους με την πάροδο του χρόνου, ενώ

το σύστημα-δομή που παράγει την αντίστοιχη χρονοσειρά εμφανίζει ένα είδος μνήμης.<sup>2-6</sup>

Προκειμένου να εκτιμήσουμε αν η δυναμική ενός σήματος ακολουθεί τον δυναμικό νόμο είναι απαραίτητο να υπολογίσουμε το λεγόμενο φάσμα ισχύος (power spectrum). Για αυτό το λόγο, εφαρμόζουμε ταχύ μετασχηματισμό Fourier (FFT) προκειμένου να προσδιορίσουμε τις συχνότητες που εμπεριέχονται στο σήμα. Κάθε χρονοσειρά, μπορεί να θεωρηθεί ότι είναι ένα άθροισμα ημιτονοειδών ταλαντώσεων με διαφορετικές συχνότητες. Ο μετασχηματισμός Fourier μετατρέπει το σήμα σε ένα άθροισμα ημιτονοειδών και συνημιτονοειδών ταλαντώσεων των οποίων τα πλάτη αντανακλούν την κατανομή τους σε όλο το σήμα. Αυτή η ανάλυση συχνοτήτων παρουσιάζει τη συνεισφορά κάθε ημιτονοειδούς ταλάντωσης ως συνάρτηση της συχνότητάς της, ενώ η ανύψωση στο τετράγωνο των τιμών της αποτελεί τη λεγόμενη ισχύ (power) της εν λόγω συχνότητας σε ολόκληρο το φάσμα της χρονοσειράς. Η συνολική ισχύς της φασματικής ανάλυσης (η επιφάνεια που βρίσκεται κάτω από την καμπύλη της φασματικής ισχύος) είναι ίση με τη μεταβλητότητα που διέπει το υπό εξέταση σήμα.<sup>4</sup> Η αυξημένη μεταβλητότητα/πολυπλοκότητα αποτελεί χαρακτηριστικό της φυσιολογίας, ενώ μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες στην καρδιολογία έχουν αποδείξει ότι η απώλεια της μεταβλητότητας των καρδιαγγειακών σημάτων σχετίζεται με την εμφάνιση αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, μετεμφραγματικής καρδιακής ανεπάρκειας και κοιλιακής μαρμαρυγής.<sup>7</sup>

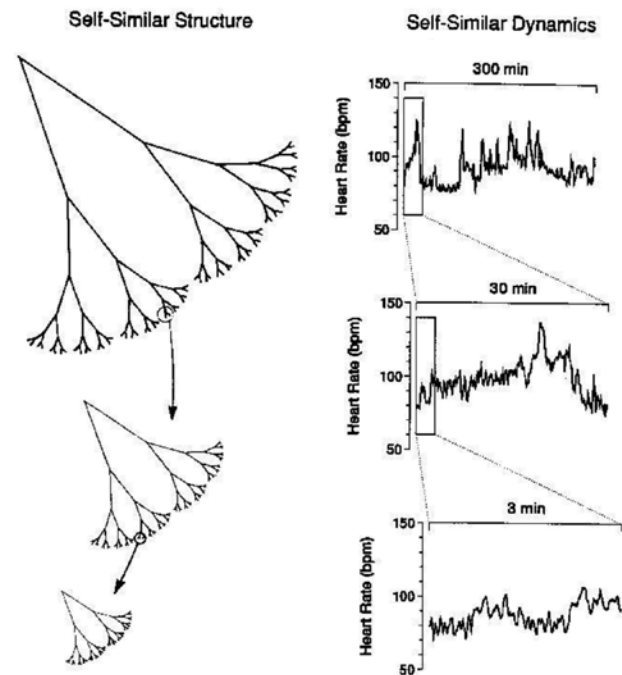
Στην περίπτωση κατανομής που ακολουθεί τον δυναμικό νόμο, η λογαριθμική αναπαράσταση της φασματικής ισχύος (λογάριθμος ισχύος έναντι λογαρίθμου συχνότητας) οδηγεί σε μία ευθεία γραμμή με κλίση περίπου -1. Όσο η συχνότητα αυξάνεται, το μέγεθος της διακύμανσης μικραίνει στον ίδιο βαθμό (scale invariance).

Οι τιμές της κλίσης ή  $\beta$  κλίσης ή εκθέτη όπως συχνά αποκαλείται, μπορούν να δώσουν πληροφορίες σχετικά με την εγγενή δυναμική του υπό εξέταση συστήματος. Τιμές κοντά στο 1 υποτίθεται ότι αντανακλούν μία πολύπλοκη τύπου fractal συμπεριφορά, ενώ τιμές μικρότερες από 0.5 αφορούν συστήματα όπου απουσιάζουν συσχετίσεις των τιμών στο χρόνο, χωρίς μνήμη και τελικά, με χαοτική και μη προβλέψιμη συμπεριφορά (λευκός θόρυβος). Αντιθέτως, τιμές της κλίσης  $\beta$  μεγαλύτερες από 1 ή σχεδόν 1.5 περιγράφουν συστήματα με ισχυρές συσχετίσεις των τιμών τους στο χρόνο και προβλέψιμη ή σχεδόν περιοδική συμπεριφορά (θόρυβος Brown).<sup>4,5</sup> Ο Ary Goldberger μελέτησε τη δυναμική του καρδιαγγειακού συστήματος σε υγιείς και παθολογικές καταστάσεις και απέδειξε ότι

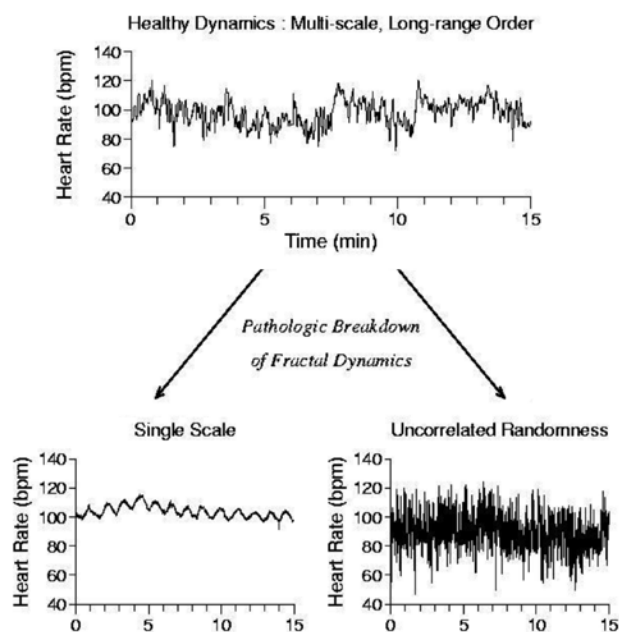
τόσο η τυχαία και μη προβλέψιμη συμπεριφορά όσο και η αντίστοιχη περιοδική αναπαριστούν απώλεια της φυσιολογικής λειτουργίας και συσχετίζονται με απώλεια των μορφοκλασματικών χαρακτηριστικών των καρδιαγγειακών σημάτων.<sup>8</sup> Παρόμοια αποτελέσματα έχουν προκύψει και σε ασθενείς με σοβαρή σήψη και σηπτικό shock<sup>4</sup> (Εικόνες 1-3).

## ΤΑ ΜΟΡΦΟΚΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΣΥΝΟΛΑ ΚΑΙ Ο ΔΥΝΑΜΙΚΟΣ ΝΟΜΟΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Πολλά όργανα διαφόρων βιολογικών συστημάτων εμφανίζουν δομή με μορφοκλασματικά χαρακτηριστικά.



**ΕΙΚΟΝΑ 1.** Αριστερά διακρίνεται ένα σχήμα δέντρου με χαρακτηριστικά fractal καθώς διαθέτει διακλαδώσεις που διέπονται από το φαινόμενο της αυτο-ομοιότητας, με αποτέλεσμα το σχήμα σε μικρή κλίμακα (μεγέθυνση) να μοιάζει με το όλο σχήμα σε μεγάλη κλίμακα. Δεξιά διαγράφεται μία χρονοσειρά με χαρακτηριστικά fractal, όπως π.χ η καρδιακή ή η αναπνευστική συχνότητα, η οποία περιέχει διακυμάνσεις σε διαφορετικές χρονικές κλίμακες, που διαθέτουν στατιστικές ιδιότητες που διέπονται από το φαινόμενο της αυτο-ομοιότητας. [Από την αναφορά: Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. Lancet 1996; 347:1312-1314, ελεύθερα διαθέσιμο από την ιστοσελίδα [physionet, www. physionet.org](http://physionet.org)].



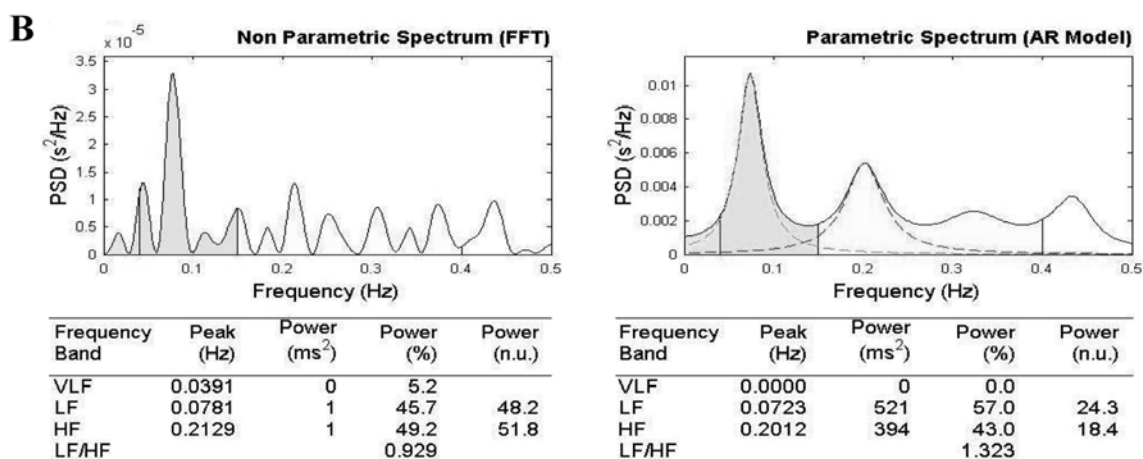
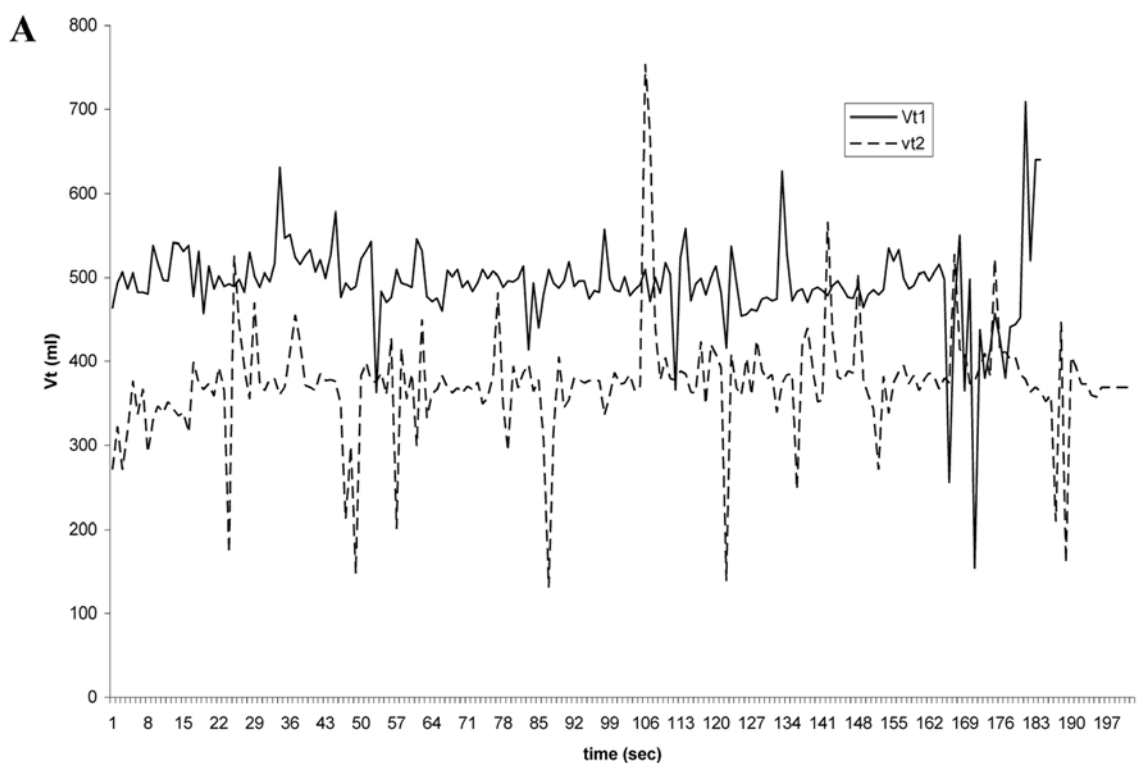
**ΕΙΚΟΝΑ 2.** Η πολυπλοκότητα fractal φυσιολογικών σημάτων (πχ. καρδιακή ή αναπνευστική συχνότητα) μπορεί να μειωθεί κατά την γήρανση και σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Ο τύπος των μεταβολών μπορεί να ακολουθεί είτε μία εντελώς περιοδική διαδικασία (κάτω αριστερό σχήμα) είτε μία τυχαία εξέλιξη (χαοτική δυναμική, κάτω δεξιό σχήμα). [Από την αναφορά: Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet* 1996; 347:1312-1314, ελεύθερα διαθέσιμο από την ιστοσελίδα [physionet, www. physionet.org](http://physionet.org)].

Η fractal-κλασμοειδής διακλάδωση μειώνει τις αποστάσεις που πρέπει να διανύσουν διάφορες ουσίες, όπως τα συστατικά της τροφής, με αποτέλεσμα περισσότερο γρήγορη και επαρκή απόδοσή τους στους ιστούς.<sup>9</sup> Ο πνεύμονας προσφέρει πολλά παραδείγματα συμπεριφοράς που διέπονται από το φαινόμενο της αυτο-ομοιότητας. Οι Weibel και Gomez μέτρησαν για πρώτη φορά τη μορφολογία των ανθρώπινων αεραγωγών και βρήκαν μια εκθετική σχέση ανάμεσα στη διάμετρο και στη γενεά των μεγάλων αεραγωγών.<sup>10</sup> Ο Mandelbrot, που πρώτος εισήγαγε την έννοια των fractals-μορφοκλασμάτων στη διεθνή βιβλιογραφία, ανακάλυψε έναν ενοποιητικό τρόπο κλιμάκωσης των αεραγωγών στον πνεύμονα. Η αυξημένη διάσταση fractal αντιστοιχεί σε μια περισσότερο πολύπλοκη διακλάδωση, ενώ μία χαμηλότερη τιμή αντανάκλα μία περισσότερο ομοιογενή δομή.<sup>11</sup> Επιπλέον, η τοπική πνευμονική αιματική ροή έχει αποδειχθεί από τον Glennly ότι χαρακτηρίζεται από μορφοκλασματικές ιδιότητες στο χώρο και στο χρόνο.<sup>12</sup> Η δομή της κυψελιδικής επιφάνειας

έχει, επίσης, αποδειχθεί ότι μπορεί να περιγραφεί με ακρίβεια χρησιμοποιώντας τον δυναμικό νόμο, αντανάκλωντας ανεξαρτησία κλίμακας.<sup>13</sup> Η κατανομή πιθανότητας της διάνοιας των αεραγωγών κατά τη διάρκεια της εισπνοής ακολουθεί επίσης το δυναμικό νόμο.<sup>14</sup>

Μια άλλη ιδιότητα των μορφοκλασμάτων και του δυναμικού νόμου στην αναπνευστική φυσιολογία είναι η αντοχή στην εμφάνιση σφαλμάτων στη διάρκεια ανάπτυξης του οργανισμού. Σε μοντέλα προσομοίωσης της μορφογένεσης των αεραγωγών κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του πνεύμονα, ο West συνέκρινε τη διακλάδωσή τους αφ' ενός σύμφωνα με τον δυναμικό νόμο και αφ' ετέρου, ακολουθώντας εκθετική μείωση της διαμέτρου. Αναλύοντας τα δεδομένα, κατέληξε στο ότι στην πρώτη περίπτωση, το σύστημα ήταν λιγότερο επιρρεπές σε λάθη που εισάγονταν στο μοντέλο κατά τη διαδικασία διακλάδωσης των αεραγωγών.<sup>15</sup> Αυτές οι ιδιότητες ερμηνεύονται από το ότι οι ζωντανοί οργανισμοί είναι ικανοί να λειτουργούν φυσιολογικά σε διάφορες κλίμακες, δηλαδή όποτε οι συνθήκες του περιβάλλοντος αλλάζουν, αυτοί μπορούν και προσαρμόζονται εύκολα και με σχετική αποτελεσματικότητα.

Οι Lipsitz και Goldberger έχουν δείξει ότι το φαινόμενο της γήρανσης σχετίζεται σημαντικά με την απώλεια της πολυπλοκότητας των φυσιολογικών σημάτων, υποδηλώνοντας τη μειωμένη προσαρμοστικότητα του οργανισμού στα διάφορα εξωτερικά ερεθίσματα. Χρησιμοποιώντας διάφορους αλγόριθμους για τον υπολογισμό των μορφοκλασματικών ιδιοτήτων και της κατανομής σύμφωνα με τον δυναμικό νόμο των καρδιαγγειακών σημάτων, οι συγγραφείς βρήκαν ότι η κλίση  $\beta$  σε ηλικιωμένους ήταν είτε ελαττωμένη ( $<1$ ) είτε αυξημένη ( $>1$ ) σε σχέση με νεότερους ενήλικες, υποδηλώνοντας χαοτική ή περιοδική δυναμική αντίστοιχα.<sup>8</sup> Ο Peng και οι συνεργάτες του απέδειξαν ότι η γήρανση σχετίζεται με μία κατάρρευση της fractal δυναμικής των αναπνευστικών σημάτων μέσω μίας μείωσης της κλίσης  $\beta$  προς το 0.5 (τυχειότητα).<sup>16</sup> Αναφορικά με τα πρώιμα στάδια της ανάπτυξης στους ανθρώπους, μία μελέτη βρήκε ότι διάφορα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά της ωρίμανσης των πνευμόνων εμφάνιζαν μορφοκλασματικές ιδιότητες και ακολουθούσαν το δυναμικό νόμο. Επιπλέον, η κλίση  $\beta$  αυξάνονταν με την ηλικία κύησης από τις 28 στις 38 εβδομάδες.<sup>17</sup> Οι Szeto και συνεργάτες υπολόγισαν τις κλίσεις  $\beta$  διαφόρων αναπνευστικών σημάτων σε ανθρώπινα έμβρυα και απέδειξαν τη μετατόπισή τους από την τυχειότητα προς μία fractal συμπεριφορά κατά τη διάρκεια της ωρίμανσης.<sup>18</sup> Συμπερασματικά, φαίνεται ότι υπάρχει μεγάλη μεταβλητότητα και πολυπλοκότητα των



**ΕΙΚΟΝΑ 3.** Στην εικόνα 3A καταγράφεται η κατανομή του αναπνεόμενου όγκου ( $V_t1$ ) πριν και κατά τη διάρκεια εκτέλεσης μίας αυτόματης αναπνευστικής δοκιμασίας ( $V_t2$ ), εκδηλώνοντας μία εγγενή μεταβλητότητα των τιμών. Η εικόνα 3B παρουσιάζει την ανάλυση Fourier (FFT) του πρώτου σήματος της εικόνας 3A (καταγραφές από ασθενή της Κλινικής μας). Το software (Kubios HRV) παρουσιάζει τις διαφορετικές συχνότητες (LF: low frequency-χαμηλή συχνότητα, HF: high frequency-υψηλή συχνότητα and VLF: very low frequency-πολύ χαμηλή συχνότητα).

αναπνευστικών σημάτων στα πρώιμα στάδια της ζωής, ενώ ακολούθως αυτή ελαττώνεται με την ωρίμανση και τελικά, τη γήρανση του οργανισμού.

### ΟΙ ΜΟΡΦΟΚΛΑΣΜΑΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΣΕ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ: ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Οι μεταβολές των μορφοκλασματικών χαρακτηριστι-

κών σχετίζονται με διάφορες παθολογικές καταστάσεις και μπορεί να έχουν ιδιαίτερη σημασία για τη διάγνωση και θεραπεία τους. Οι φυσιολογικές χρονοσειρές, όπως τα καρδιακά και αναπνευστικά σήματα, εμφανίζουν παρόμοιες μεταβολές της δυναμικής τους σε διαφορετικά νοσήματα. Οι Mackey και Glass εισήγαγαν τον όρο «δυναμικές νόσοι» προκειμένου να περιγράψουν καταστάσεις με απώλεια των μορφοκλασματικών ιδιοτήτων των οργάνων και της συμπεριφοράς των σημάτων που προέρχονται από αυτά (μη εφαρμογή του δυναμικού νόμου).<sup>19</sup> Για παράδειγμα, η απώλεια της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας, δηλαδή η μεταβολή του διαστήματος R-R στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια,<sup>20</sup> κολπική μαρμαρυγή,<sup>21</sup> σπηκτικό shock και πολυοργανική ανεπάρκεια.<sup>22</sup> Στα αναπνευστικά νοσήματα, κλασικό παράδειγμα αποτελεί η έντονη περιοδική διακύμανση της αναπνευστικής συχνότητας που εμφανίζεται στην αναπνοή Cheyne-Stokes. Ο Penzel παρατήρησε απώλεια των μορφοκλασματικών ιδιοτήτων της καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια επεισοδίων αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο.<sup>23</sup>

Ο Macklem ήταν ο πρώτος που έθεσε την ερώτηση αν η λειτουργία των αεραγωγών μπορεί να μελετηθεί με τη χρήση μεθοδολογικών εργαλείων από τη θεωρία του χάους και με βάση το παράδειγμα των πολύπλοκων συστημάτων.<sup>24</sup> Οι Que και συνεργάτες μελέτησαν την κατανομή της προκλητής μεταβαλλόμενης αντίστασης (forced oscillatory resistance) σε ασθματικούς ασθενείς και απέδειξαν ότι η λειτουργία του πνεύμονα δεν διέπεται από τον δυναμικό νόμο κατά τη διάρκεια σοβαρών ασθματικών προσβολών.<sup>25</sup> Ο Frey και συνεργάτες εφάρμοσαν μεθόδους από τη θεωρία των μορφοκλασμάτων, δύο φορές καθημερινά στη χρονοσειρά της μέγιστης εκπνευστικής ροής (peak expiratory flow-PEF) σε ασθματικούς ασθενείς και απέδειξαν ότι η κλίση β ελαττώνονταν. Επιπρόσθετα, η κλίση αυξάνονταν με την κλασική θεραπεία με μακράς διάρκειας β2 αγωνιστές ενώ ελαττώνονταν (περισσότερο τυχαία δυναμική) με τη χρήση βραχείας διάρκειας β2 αγωνιστές. Τέλος, οι συγγραφείς κατάφεραν να αποδείξουν ότι όσο μεγαλύτερη ήταν η κλίση β όταν οι ασθενείς δεν έπαιρναν καμία αγωγή, τόσο μεγαλύτερη ήταν η βελτίωση των συμπτωμάτων τους μετά από χορήγηση μακράς διάρκειας β2 αγωνιστών.<sup>26</sup>

Σε μία άλλη μελέτη, ο Suki υπολόγισε τη δυναμική της διάνοιξης των αεραγωγών και την αντίστοιχη δυναμική των μουσικών ρόγγων (crackles) χρησιμοποιώντας ένα απλό μαθηματικό μοντέλο της περιφέρειας του τραχειοβρογχικού δέντρου.<sup>27</sup> Ο Forgacs ήταν ο πρώτος που πρότεινε ότι οι μουσικοί ρόγγοι κατά την ακρόαση των

πνευμόνων οφείλονται στο αιφνίδιο άνοιγμα των κλειστών αεραγωγών.<sup>28</sup> Ο Suki απέδειξε ότι η δυναμική των χρονοσειρών των μουσικών ρόγγων που μεταδίδονταν κατά τη διάρκεια της διάνοιξης των αεραγωγών ακολουθεί το δυναμικό νόμο. Επιπλέον, καθώς οι ήχοι μεταδίδονται, η έντασή τους μειώνεται στις διαδοχικές διακλαδώσεις, ενώ η κατανομή αυτής της μείωσης συμπεριφέρεται ομοίως σύμφωνα με τον δυναμικό νόμο. Αντίστοιχα ευρήματα προέκυψαν για τα χρονικά διαστήματα των ξαφνικών μεταβολών (jumps) της ελάττωσης της αντίστασης των αεραγωγών κατόπιν διάτασης των πνευμόνων με αερισμό σταθερής ροής. Σε μία μελέτη των Bosei και συνεργατών, υπολογίστηκε η διάσταση fractal των αεραγωγών χρησιμοποιώντας ιστολογικό υλικό από τρεις ομάδες ασθενών: ασθενείς με θανατηφόρο άσθμα, σχεδόν θανατηφόρο και μη θανατηφόρο αντίστοιχα. Οι συγγραφείς απέδειξαν ότι ο μέσος όρος της fractal διάστασης των δύο πρώτων ομάδων (1.72 και 1.76 αντίστοιχα) ήταν σημαντικά μικρότερος από εκείνον της τρίτης ομάδας (1.83,  $p < 0.05$ ), ενώ η χαμηλή διάσταση fractal σχετίζονταν με μειωμένη συνολική πολυπλοκότητα της δομής του τραχειοβρογχικού δέντρου και με αυξημένη βαρύτητα της νόσου.<sup>29</sup>

Ο Venegas και συνεργάτες, χρησιμοποιώντας απεικόνιση με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (positron emission tomography-PET) και υπολογιστικά μοντέλα απέδειξαν ότι σε περιπτώσεις βρογχόσπασμου και όταν η σύσπαση των λείων μυϊκών ινών προσεγγίσει ένα κρίσιμο σημείο, μπορούν ν' αναπτυχθούν αιφνίδια και τοπικά συσσωματώσεις (clusters) φτωχά αεριζόμενων περιοχών του πνεύμονα, με διακριτά βήματα.<sup>30</sup> Αυτά τα στάδια δημιουργίας ονομάζονται *avalanches* (χιονοστιβάδες) και μπορούν να οδηγήσουν σε νέες καταστάσεις ισορροπίας. Εξαιτίας της μορφοκλασματικής δομής των αεραγωγών, μικρές αρχικές ανομοιογένειες που υπάρχουν υπό φυσιολογικές συνθήκες και ιδιαίτερα σε παθολογικούς πνεύμονες, μπορούν να ενισχυθούν οδηγώντας αιφνιδιαστικά στη δημιουργία φτωχά αεριζόμενων πνευμονικών περιοχών. Ένα άλλο συμπέρασμα που προκύπτει από την παραπάνω μελέτη είναι ότι, εφόσον οι αεραγωγοί είναι οργανωμένοι σε ένα δίκτυο με μορφοκλασματικά χαρακτηριστικά που αλληλεπιδρά με το ελαστικό παρέγχυμα, η σύσπαση ενός αεραγωγού μπορεί να μεταδοθεί και να προκαλέσει μία γενικευμένη αντίστοιχη σύσπαση τύπου *avalanche* σε μεγάλα τμήματα των πνευμόνων. Το ίδιο φυσικά ισχύει και στην αντίθετη διαδικασία, όπου η διάνοιξη των αεραγωγών κατά τη διάρκεια της εισπνοής λαμβάνει χώρα με ξεχωριστά διακριτά βήματα.<sup>31,32</sup>

Ο Suki απέδειξε ότι η διάνοιξη των αεραγωγών κατά τη διάρκεια εμφύσησης με σταθερή ροή λαμβάνει χώρα

με τη μορφή των avalanches και εμφανίζει κατανομή που υπακούει στον δυναμικό νόμο, τόσο όσον αφορά το μέγεθος όσο και τα χρονικά διαστήματα μεταξύ τους.<sup>27</sup> Η σημασία αυτών των ευρημάτων έγκειται στο ότι η πιθανότητα ανεύρεσης ενός μεγάλου avalanche είναι πολύ μεγαλύτερη από ότι θα συνέβαινε αν η κατανομή της διάνοξης ήταν κανονική ή εκθετική. Οπότε, τόσο το μέγεθος όσο και η χρονική στιγμή της εφαρμογής θετικής πίεσης στους αεραγωγούς (π.χ. κατά τη χρήση μηχανικού αερισμού θετικών πιέσεων) μπορεί να είναι εξίσου σημαντικά στην πρόκληση της διαδικασίας avalanche για την επιστράτευση των κυψελίδων.<sup>2,32</sup>

Συμπερασματικά, αυτές οι μελέτες στο βρογχικό άσθμα δείχνουν ότι όταν οι αεραγωγοί προσεγγίζουν την κριτική τιμή σύγκλεισης, ένα μικρό ερέθισμα μπορεί να προκαλέσει μία καταστροφική αλυσίδα γεγονότων που αφορούν τη σύγκλειση των αεραγωγών. Για αυτό το λόγο, υπάρχει τόσο φτωχή συσχέτιση ανάμεσα στο ερέθισμα και στην έκβαση των ασθματικών ασθενών. Επιπλέον, το ιστορικό των διακυμάνσεων των συμπτωμάτων φαίνεται να σχετίζεται με τις δομικές μεταβολές του τραχειοβρογχικού δέντρου (κατανομή δυναμικού νόμου της διαμέτρου των αεραγωγών).<sup>32</sup>

Η επιστράτευση των αεραγωγών μπορεί να επηρεάσει αντίστοιχα και εκείνη των κυψελίδων. Ο Sujeer και συνεργάτες βρήκαν σε μαθηματικά μοντέλα ότι οι επιστρατευόμενοι αναπνεόμενοι όγκοι κατόπιν εμφύσησης αέρα με σταθερή ροή ακολουθούν τον δυναμικό νόμο με κλίση β ίση με 2.<sup>33</sup> Από αυτά τα ευρήματα μπορεί να υποτεθεί ότι εφόσον η κυψελιδική επιστράτευση επηρεάζεται από τη δομή των αεραγωγών, τότε η καμπύλη πίεσεως-όγκου του αναπνευστικού συστήματος μπορεί να παρέχει πληροφορίες αναφορικά με το τραχειοβρογχικό δέντρο.<sup>2</sup> Αν τέτοια μοντέλα έχουν κάποια αξία στη μελέτη του συνδρόμου οξείας πνευμονικής βλάβης (acute lung injury-ALI) είναι αβέβαιο. Σε αυτό το σύνδρομο έχει βρεθεί ότι η κατανομή των πιέσεων διάνοξης των κυψελίδων δεν είναι πάντα κανονική, κάτι που θεωρείται προϋπόθεση στο μοντέλο των avalanches.<sup>34</sup> Περισσότερες μελέτες απαιτούνται προκειμένου να διερευνηθεί ο τρόπος της κυψελιδικής επιστράτευσης στο ALI, ειδικά στις περιπτώσεις διαταραχών της σχέσης αερισμού/αιμάτωσης λόγω της βαρύτητας στο κυψελιδικό επίπεδο.<sup>35</sup>

Η εφαρμογή της μορφοκλασματικής ανάλυσης έχει επίσης βοηθήσει στη μελέτη της μορφολογίας των πνευμόνων σε περιπτώσεις εμφυσήματος. Η υπολογιστική τομογραφία (computed tomography-CT) είναι μία ευαίσθητη μέθοδος για την εκτίμηση της δομής του πνεύμονα σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Γενικά, συσσωματώ-

σεις χαμηλού σήματος απορρόφησης (low attenuation area-LAA) εμφανίζονται στα pixels της οθόνης με πυκνότητα μικρότερη από 950 μονάδες Hounsfield. Αυτές οι περιοχές περιλαμβάνουν κυρίως αέρα και λαμβάνουν τη τιμή 1, ενώ αντίθετα, περιοχές με πυκνότητα απορρόφησης μεγαλύτερη από 950 μονάδες αντιστοιχούν πρωτίστως σε πνευμονικό ιστό και λαμβάνουν την τιμή 0. Το άθροισμα του αριθμού των pixels σε μία αντίστοιχη περιοχή (cluster) παρέχει το μέγεθός της. Με αυτό τον τρόπο, μπορεί να κατασκευαστεί ένας δυαδικός (binary) χάρτης του πνεύμονα, που σε φυσιολογικές συνθήκες, όπως προκύπτει από κάποιες μελέτες, είναι ιδιαίτερα ανομοιομορφος και ετερογενής.<sup>2</sup> Ο Mishima και συνεργάτες βρήκαν ότι η κατανομή πιθανότητας των LAA συσσωματώσεων ακολουθεί τον δυναμικό νόμο τόσο σε υγιείς όσο και σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Εντούτοις, οι ασθενείς εμφάνισαν σημαντικά μικρότερες κλίσεις β, οι οποίες δεν σχετίζονταν με τα tests λειτουργικότητας της αναπνευστικής λειτουργίας, με εξαίρεση την ικανότητα διάχυσης του πνεύμονα. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι οι γειτονικές μικρές LAA συσσωματώσεις τείνουν να ενωθούν και να σχηματίσουν μεγαλύτερες, καθώς οι ασθενείς ελαστικές ίνες που τις διαχωρίζουν διαρηγνύονται.<sup>36</sup> Αυτή η διαδικασία δεν επηρεάζει το % ποσοστό των LAA αλλά ελαττώνει τον αριθμό των μικρών συσσωματώσεων έναντι των μεγάλων, κάτι που προκαλεί μείωση της β κλίσης. Μία άλλη υπόθεση, που συνάγεται από αυτή τη μελέτη, είναι ότι η πιθανότητα ανεύρεσης μεγάλων LAA συσσωματώσεων είναι πολύ αυξημένη σε ασθενείς με ΧΑΠ σε σχέση με φυσιολογικούς ενήλικες.<sup>32</sup>

Μία άλλη δυνητική εφαρμογή των μορφοκλασματικών συνόλων στην πνευμονολογία φαίνεται να αφορά στην εφαρμογή μηχανικού αερισμού στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Σε ένα πειραματικό μοντέλο πνευμονικής βλάβης με χορήγηση ολεϊκού οξέος, οι Mutch και συνεργάτες εισήγαγαν διακυμάνσεις στον μηχανικό αερισμό με βάση έναν αλγόριθμο (βιολογικά μεταβαλλόμενος αναπνεόμενος όγκος και αναπνευστική συχνότητα ανάλογη του απαιτούμενου κατά λεπτού αερισμού). Σε σύγκριση με τον συμβατικό αερισμό (με τον ίδιο κατά λεπτό αερισμό), αυτή η μέθοδος αύξησε την αναπνευστική αρρυθμία και την οξυγόνωση και ελάττωσε το νεκρό χώρο.<sup>37</sup> Σύμφωνα με τον Suki, όταν προστίθενται διακυμάνσεις με τη μορφή συμμετρικά κατανεμημένου τυχαίου θορύβου στις μέγιστες πιέσεις των αεραγωγών (peak airway pressure), η μέση τιμή δεν μεταβάλλεται αλλά μεμονωμένες τιμές μπορεί να αυξηθούν σημαντικά, οδηγώντας σε κυψελιδική επιστράτευση.<sup>2,38</sup> Σε ένα μαθηματικό μοντέλο, οι ίδιοι

συγγραφείς βρήκαν ότι ο όγκος του επιστρατευμένου πνεύμονα με τη χρήση βιολογικά μεταβαλλόμενου αερισμού μπορεί να αυξηθεί μέχρι και 200% σε σχέση με εκείνον στη διάρκεια του συμβατικού αερισμού. Επιπλέον, η τυπική απόκλιση του θορύβου μπορεί να τροποποιηθεί προκειμένου να επιτευχθεί καλύτερη οξυγόνωση, ένα φαινόμενο που αποκαλείται «στοχαστικός συντονισμός» (stochastic resonance) και η σημασία του έχει ήδη επιβεβαιωθεί σε πειραματικά μοντέλα με ALI.<sup>38</sup>

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ

Σύμφωνα με τον Macklem, υπάρχει ένα συνεχές των θερμοδυναμικών συστημάτων που δεν ακολουθούν το 2<sup>ο</sup> θερμοδυναμικό αξίωμα (νόμος της εντροπίας), καθώς ανταλλάσσουν διαρκώς ενέργεια με το περιβάλλον τους (ανοιχτά συστήματα): το ένα άκρο βρίσκεται κοντά στην ισορροπία όπως οι κρύσταλλοι, το άλλο άκρο μακριά από τη θερμοδυναμική ισορροπία, όπως ο καιρός. «Το ποσό της ενέργειας που καταναλώνεται από το σύστημα καθορίζει τη θέση του στο συνεχές. Ανάμεσα στους κρυστάλλους και στον καιρό, λαμβάνει χώρα μία μετάβαση φάσης, με μικρή κατανάλωση ενέργειας. Μόνο εκεί μπορεί η ζωή να αναπτυχθεί».<sup>39</sup> Από την παραπάνω δήλωση προκύπτει ότι τόσο η μειωμένη κατανάλωση ενέργειας όπως στη μυοκαρδιακή ισχαιμία, όσο και η αυξημένη, μπορούν να οδηγήσουν τον οργανισμό μακριά από την κατάσταση ισορροπίας, σηματοδοτώντας την έναρξη της «δυναμικής» νόσου. Ο Que απέδειξε ότι στο άσθμα, η τοπική αύξηση του μεταβολικού ρυθμού σχετίζεται με αυξημένη μεταβλητότητα της αντίστασης των αεραγωγών στη ροή.<sup>25</sup> Ο ίδιος συγγραφέας, πρότεινε τον όρο «ομοιοκίνηση» αντί του όρου «ομοιόσταση» ως βασική ιδιότητα των ζωντανών οργανισμών που «περιγράφει την ικανότητα ενός οργανισμού να χρησιμοποιήσει πηγές εξωτερικής ενέργειας προκειμένου να διατηρήσει μία υψηλού επιπέδου εσωτερική οργάνωση με διακυμάνσεις εντός αποδεκτών ορίων σε μία κατάσταση μακριά από τη θερμοδυναμική ισορροπία».<sup>25</sup>

Η μελέτη των φυσιολογικών σημάτων των ασθενών, όπως η καρδιακή και η αναπνευστική συχνότητα, μπορεί εύκολα να αποκρυπτογραφήσει την «κρυμμένη» πληροφορία που βρίσκεται σε αυτά και αφορά την εγγενή τους δυναμική αλλά και τη συνολική μεταβλητότητα σε

ολόκληρο το φάσμα της χρονοσειράς, Η αναγνώριση ότι οι φυσιολογικές κυματομορφές περιέχουν κρυμμένη πληροφορία σχετιζόμενη με μία αυξημένη πολυπλοκότητα, αμφισβητεί τις παραδοσιακές μηχανιστικές μεθόδους μελέτης που στηρίζονται σε κλασικές στατιστικές τεχνικές, ενώ έχει αυξήσει το ενδιαφέρον για την υιοθέτηση εργαλείων της στατιστικής φυσικής για τη μελέτη των βιολογικών συστημάτων. Μέσω αυτών των τεχνικών, διάφοροι δείκτες μπορούν να υπολογιστούν, ικανοποιώντας τις απαιτήσεις της σύγχρονης ιατρικής για καλύτερες και περισσότερο αξιόπιστες προβλέψεις, καθώς ο υπολογισμός τους στηρίζεται σε μετρήσεις υψηλής συχνότητας (συχνότητα δειγματοληψίας τουλάχιστον ίση με 250 Hz). Αυτή η προσπάθεια έχει ήδη βοηθήσει την έρευνα γύρω από τη δυναμική της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης μέσω προτυποποίησης διαφορετικών τεχνικών επεξεργασίας των ιατρικών σημάτων, συχνότητας και διάρκειας μετρήσεων και τεχνικών εκτίμησης ποιότητας των σημάτων. Επιπλέον, έχει ήδη συμβάλει στη δημιουργία περισσότερο αξιόπιστων διαγνωστικών και προγνωστικών δεικτών στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Τέλος, έχει αναπτυχθεί ένας αριθμός διεθνών βάσεων δεδομένων καρδιακών σημάτων με ελεύθερη πρόσβαση από διαφορετικούς ερευνητές, όπως η ιστοσελίδα [www.physionet.org](http://www.physionet.org).<sup>40</sup>

Πιστεύουμε ότι αντίστοιχες προσπάθειες πρέπει να ευοδωθούν τόσο στο χώρο της Πνευμονολογίας, όσο και σε εκείνον της Εντατικής Θεραπείας, ιδιαίτερα όσον αφορά τη σοβαρή οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Συμπερασματικά, προτείνουμε ότι η εφαρμογή της ανάλυσης των μορφοκλασματικών συνόλων-fractals στην αναπνευστική φυσιολογία θα οδηγήσει στην καλύτερη κατανόηση διαφορετικών και δυναμικών αλλαγών που λαμβάνουν χώρα σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, ενώ η υψηλή προγνωστική τους αξία θα αυξήσει επιπλέον την κλινική τους χρησιμότητα. Οι κλινικοί ιατροί πρέπει ν' αρχίσουν να κατανοούν τις βασικές αρχές της θεωρίας των πολύπλοκων συστημάτων και να υποστηρίξουν μία πολυσυστηματική προσέγγιση από διαφορετικά πεδία των επιστημών, με στόχο την πιο ακριβή διάγνωση και την πιο αποτελεσματική θεραπεία των ασθενών τους.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)



**ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ**

Αν και υπάρχουν διάφορες μέθοδοι για την εκτίμηση των ιδιοτήτων fractal ενός σήματος, ο Glenny πρότεινε τη χρήση μίας μεθόδου που αποκαλείται σχετική διασπορά (relative dispersion-RD), η οποία απαιτεί πολύ λιγότερους υπολογισμούς. Η χρήση αυτού του αλγόριθμου είναι πολύ εύκολη για κάποιον που θέλει να υπολογίσει τα fractal χαρακτηριστικά διαφόρων αναπνευστικών σημάτων, σε ένα EXCEL αρχείο. Το ακόλουθο παράδειγμα προέρχεται ελαφρά τροποποιημένο από την αναφορά 7. Το πρώτο αρχείο περιλαμβάνει την κατανομή του αναπνεόμενου όγκου (tidal volume-Vt) με τυχαίες τιμές στη

δεύτερη στήλη, τον μέσο όρο κάθε 2 τιμών στην τρίτη στήλη, το μέσο όρο κάθε 2 τιμών της τρίτης στήλης στην τέταρτη και ούτω καθ' εξής. Στο δεύτερο αρχείο έχουμε υπολογίσει τον μέσο όρο (mean), την τυπική απόκλιση (standard deviation-SD), το % RD (=100\*SD/mean), το νεπέριο λογάριθμο ln(%RD), την χρονική κλίμακα τ που περιγράφει πόσες φορές υπολογίζουμε τους μέσους όρους ανά δύο τιμές ανά στήλη και το νεπέριο λογάριθμο ln(τ), για κάθε στήλη του πρώτου αρχείου. Αν πάρουμε το λογαριθμικό διάγραμμα των τιμών ln(%RD) και ln(τ), έχουμε το διάγραμμα 1, όπου η εφαρμογή της θεωρίας των ελαχίστων τετραγώνων μας δίνει μία γραμμική εξίσωση που υπολογίζει την κλίση της ευθείας, η οποία αναπαριστά τη σχέση ln(%RD) και

**Αρχείο 1**

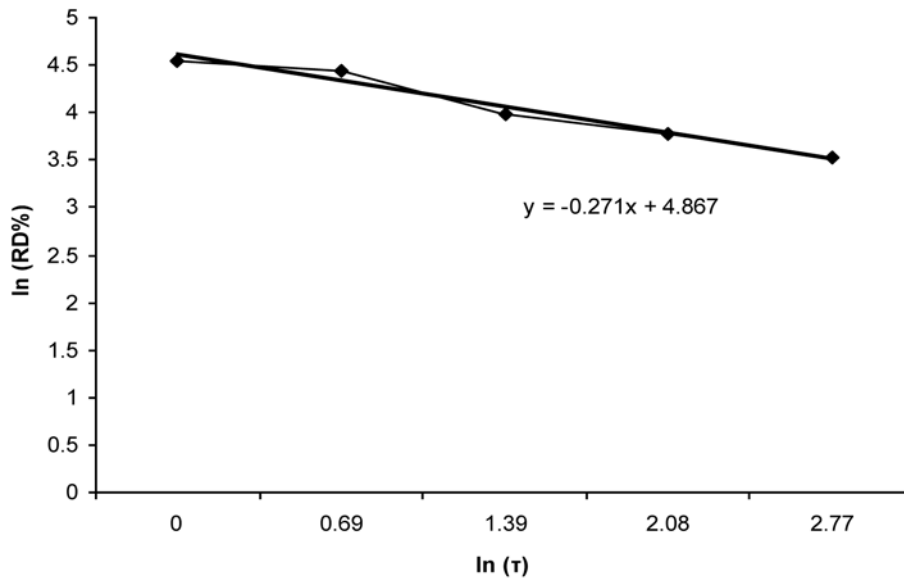
t	v(t)	t	v(t)
1	10.31	26	35.78
2	19.03	27	35.77
3	34.70	28	64.38
4	19.26	29	10.04
5	65.42	30	19.10
6	34.79	31	18.82
7	19.07	32	35.52
8	35.34	33	35.36
9	34.82	34	19.28
10	18.80	35	19.00
11	18.69	36	10.06
12	10.28	37	35.78
13	19.03	38	18.94
14	10.12	39	66.09
15	5.58	40	34.90
16	10.05	41	64.76
17	35.52	42	34.91
18	19.28	43	35.16
19	35.88	44	18.89
20	64.40	45	64.39
21	66.83	46	35.09
22	35.66	47	66.18
23	121.34	48	121.58
24	64.34	49	122.48
25	19.35	50	229.45

**Αρχείο 2**

mean	41.592	41.5936	35.99417	35.99333	37.32333
SD	39.01875	35.70512	19.43409	15.86818	12.7179
RD%	93.77	85.83	53.98	44.06	34.05
lnRD(%)	4.540845	4.452369	3.988614	3.785552	3.52783
τ	1	2	4	8	16
ln(τ)	0	0.69	1.39	2.08	2.77

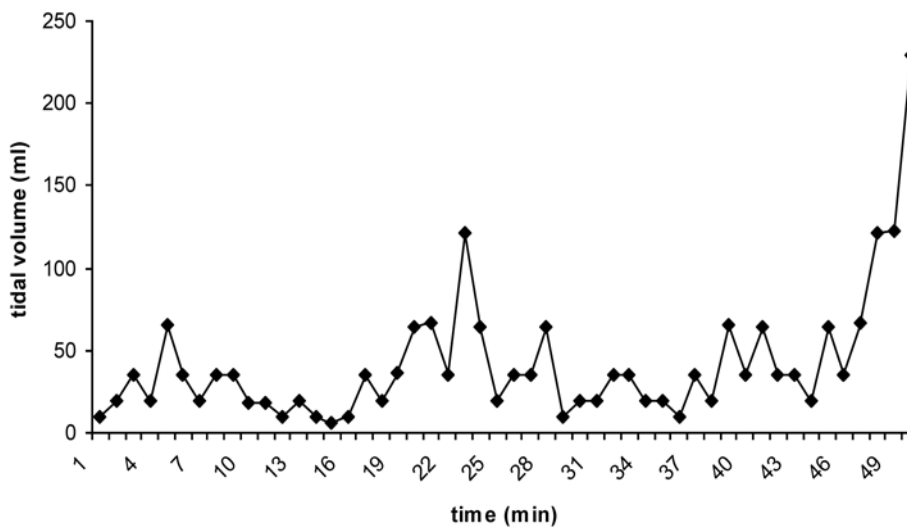
$\ln(\tau)$ . Σε αυτή την περίπτωση, η κλίση είναι  $-0.271$ . Η διάσταση fractal (fractal dimension-FD) του σήματος μπορεί να υπολογιστεί από την σχέση: κλίση =  $1-FD$  ή  $FD = 1 - (-0.271) = 1.271$ . Όταν οι τιμές της FD βρίσκονται μεταξύ 1 και 1.5 η υπό εξέταση διαδικασία ακολουθεί το δυναμικό νόμο και έχει χαρακτηριστι-

κά fractals. Η FD και η κλίση  $\beta$  σχετίζονται μεταξύ τους με την εξίσωση:  $\beta = 3-2*FD$ . Στο διάγραμμα 2, μπορούμε να δούμε το «θόρυβο» που υπάρχει στο σήμα του αναπνεόμενου όγκου, ο οποίος εμφανίζει αυξημένες διακυμάνσεις στο χρόνο.



**Διάγραμμα 1.**

Tidal volume distribution



**Διάγραμμα 2.**

# Fractals and power law in pulmonary medicine. Implications for the clinician

Vasilios E. Papaioannou MD, MSc, PhD<sup>1</sup>,  
Ioannis Pneumatikos MD, PhD, FCCP<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lecturer in Intensive Care Medicine,  
Democritus University of Thrace,  
Alexandroupolis University Hospital,  
Intensive Care Unit, Greece

<sup>2</sup>Professor of Intensive Care Medicine,  
Democritus University of Thrace,  
Alexandroupolis University Hospital,  
Intensive Care Unit, Greece

## Key words:

- complexity
- power law
- fractal
- fractal dimension
- asthma pathology
- airway opening
- chronic obstructive pulmonary disease

**SUMMARY.** Physiological data often display fluctuations, which have been traditionally considered as noise. However, as Goldberger has emphasized, biological systems are deterministic systems with noise. This noise reflects inherent dynamics and is responsible for the adaptation of the organism to its surroundings. Various techniques derived from statistical physics have already been applied to biological signals, especially in the field of cardiovascular medicine, unravelling potential pathogenetic mechanisms of disease and leading to the construction of more accurate prediction models. Recently, considerable effort has been devoted by several research groups to the assessment of the inherent variability and complexity of the respiratory system, concerning both structure and function. A few clinical studies, mainly involving patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), have demonstrated that identification of loss of complexity of respiratory signals can be of significant value in both diagnosis of disease and monitoring of therapy. This review presents results from these studies and describes the basic methods for the assessment of dynamics that govern respiratory physiology in health and disease. *Pneumon 2010, 23(3):250-259.*

*'We the living exist in a complex regimen in the phase transition between order and chaos. We are there because that is the only place we can be both ordered but adaptable, stable but able to evolve...I believe we are on the threshold of a new theory of disease based on the consequences of living in a phase transition.'*

Peter Macklem 2006

## Correspondence to:

Vasilios Papaioannou  
Polyviou 6-8, 55132, Thessaloniki, Greece  
Tel: +30 6942 551414  
E-mail: vapapa@med.duth.gr

## INTRODUCTION

Physiological data measured at the bedside often display fluctuations at scales spanning several orders of magnitude. These fluctuations are extremely inhomogeneous and appear irregular and complex, whereas in

the medical literature, they are often regarded as noise and are therefore neglected. They may, however, carry information, for example, about the underlying structure or function of the heart and lungs. Examples include fluctuations in heart rate, respiratory rate, lung volume and blood flow.<sup>1</sup>

The central task of statistical physics is to study macroscopic phenomena that result from continuous microscopic interactions among many different components. Specific physiological systems, such as the cardiovascular and respiratory systems, are good candidates for such an approach, since they include multiple components and are affected by varying neuro-autonomic inputs, continuously over time. Fractal analysis constitutes a subset of such complex methods.

## FRACTALS AND POWER LAW: BASIC CONCEPTS

Fluctuations of a variable can be characterized by its probability density distribution. A way of estimating its characteristics is the construction of a histogram after normalization, so that the area under it will be equal to one. Often, this distribution  $N(x)$  of a variable  $x$  follows the so called power law form:  $N(x) = x^{-d}$  meaning that the relative frequency of a value  $x$  is proportional to  $x$  raised to the power of  $-d$ . If we plot the logarithms of this relationship we have a linear equation:  $\log(N) = -d \cdot \log(x)$ , whereas  $d$  is the negative slope of a straight line fit to  $N$ .<sup>2</sup> This slope is frequently called  $\beta$  slope or exponent.

Power law distribution behaves differently from Gaussian distributions. Its tails are very long (long-tail distribution), representing the relative frequency of occurrence of large events. This means that the probability of large or rare events is much higher than in a Gaussian distribution. Power laws describe dynamics that have a similar pattern of change at different scales and they are called 'scale invariant'. Conversely, Gaussian distributions are characterized by typical values, such as those corresponding to their peaks.<sup>3</sup> The power law describes a time series with many small variations and fewer and fewer large ones, while the pattern of variation is statistically similar regardless of its size. Magnification or shrinkage of the scale of the signal reveals the same relationship, a property that has been called 'self-similarity' and is a fundamental characteristic of fractals.<sup>2,4</sup>

Fractals are self similar objects because small parts of the structure at increasing magnification appear similar to the entire object. Akin to a coastline, fractals represent structures that have no fixed length, since they increase

with increased magnification of measurement. This is why all fractals have noninteger dimensions, the so called fractal dimensions (FDs).<sup>2,5</sup>

The concept of fractals can be applied not only to structures that lack a characteristic length scale, but also to signals that lack a characteristic time scale. In this case, the relationship between the statistical properties of the fluctuations of the signal and the time window of observation follows the power law. The meaning of such behaviour is that future values in a time series are dependent on the past, displaying correlations over time, while the system that produces the signal exhibits a kind of memory.<sup>2-6</sup>

In order to evaluate the power law of a signal it is necessary to compute the so called power spectrum. For this reason, a fast Fourier transformation (FFT) is applied to the signal in order to decompose it into different frequency components that are included within the time series. Every time series can be considered as a sum of sinusoid oscillations with different frequencies. The FFT transforms a signal to a sum of cosine and sine oscillations whose amplitudes determine their contribution to the whole signal. This frequency domain analysis displays the contribution of each sine wave as a function of its frequency, while its square is the power of that frequency in the whole spectrum of the signal. The total power of spectral analysis (the area under the curve of the power spectrum) is equal to the variability within the signal.<sup>4</sup> Increased variability/complexity is a hallmark of health, whereas many large clinical studies in cardiovascular medicine have shown that loss of variability is associated with sudden cardiac death, post-myocardial infarction (MI) heart failure and ventricular fibrillation.<sup>7</sup>

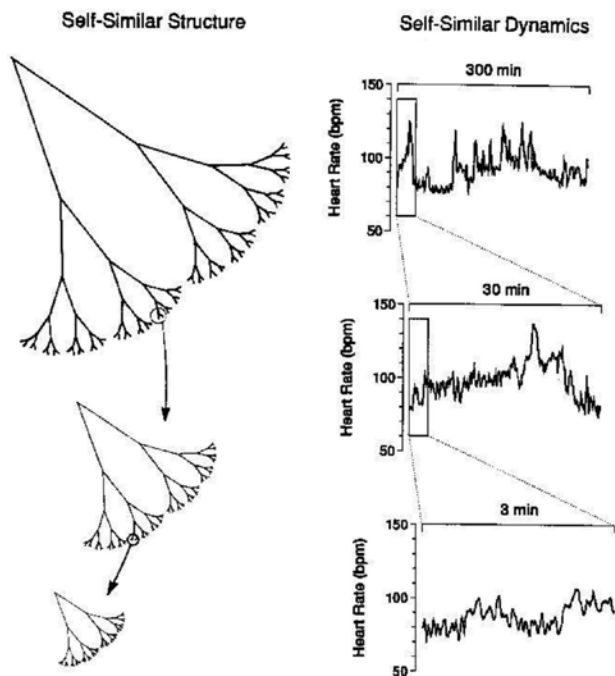
In the case of power law calculation, the plot of the log-log representation of the power spectrum (log power versus log frequency) gives rise to a straight line with a slope of approximately  $-1$ . As the frequency increases the size of variation drops by the same factor (scale invariance).

The values of the  $\beta$  slope/exponent can reflect the inherent dynamics of a system. Values near 1 are supposed to reflect fractal-like behaviour, whereas values lower than 0.5 represent a system without any correlations, lack of memory and finally chaotic-like and unpredictable evolution in time (white noise). Conversely, values of  $\beta$  slope higher than 1 or even near 1.5 characterize strong correlations within the signal and a highly predictable and almost periodic evolution in time (brown noise).<sup>4,5</sup> Ary Goldberger has studied cardiovascular dynamics in

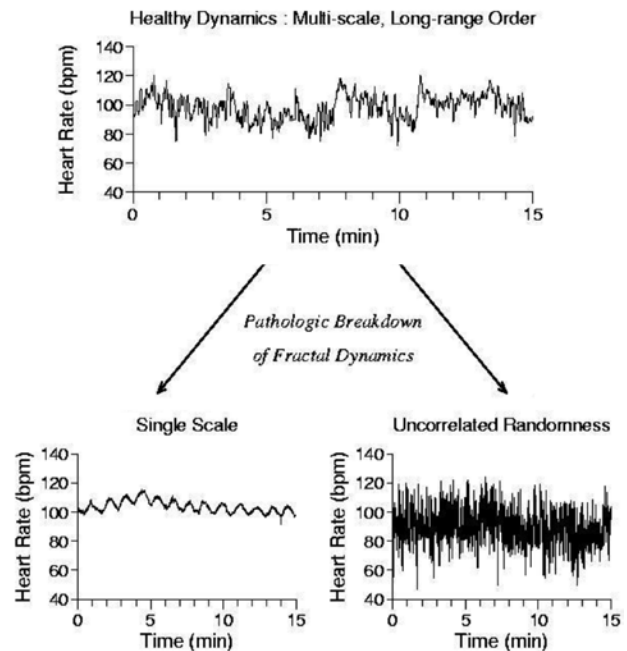
health and disease and found that both unpredictable (random-walk) and periodic behaviours represent loss of physiological function and correlate with lack of fractal properties of heart rate signals in patients with cardiovascular disease.<sup>8</sup> Similar findings have been demonstrated in critically ill patients with severe sepsis and septic shock (Figures 1-3).<sup>4</sup>

### FRACTALS AND POWER LAW IN PULMONARY PHYSIOLOGY

Many organs in different biological systems have a fractal structure. Fractal branching reduces the distances over which materials are transported, providing rapid and efficient delivery of nutrients.<sup>9</sup> The lung offers many examples of self-similarity properties. Weibel and Gomez first measured the morphology of human airways and found an exponential relationship between the diameter



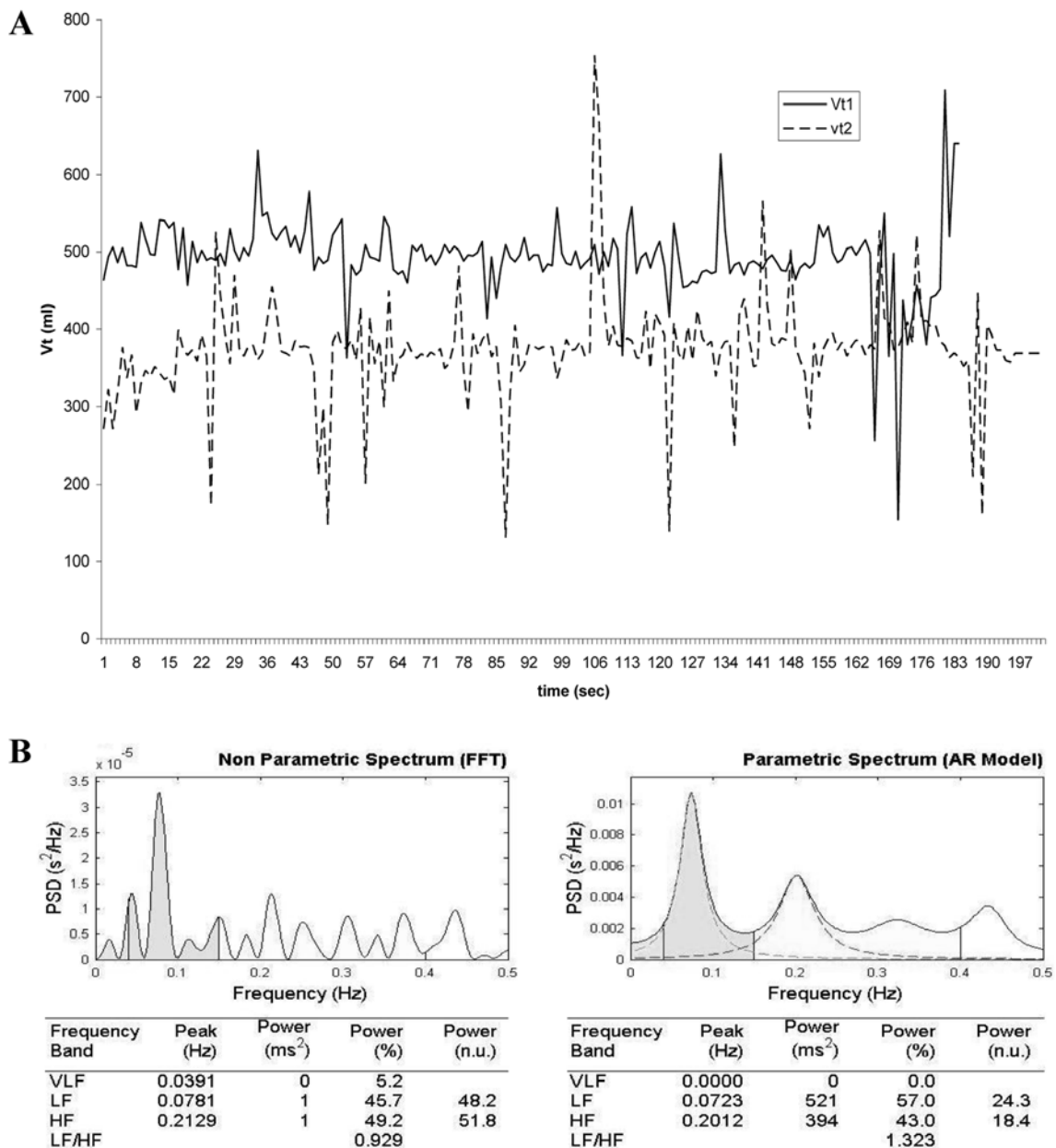
**FIGURE 1.** Left: the schematic of a tree-like fractal has self-similar branchings such that the small scale (magnified) structure resembles the large scale form. Right: a fractal process such as heart or respiratory rate regulation generates fluctuations on different time scales (temporal “magnifications”) that are statistically self-similar. [Adapted from Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. Lancet 1996; 347:1312-1314, free downloaded from the website physionet (www.physionet.org)].



**FIGURE 2.** Fractal complexity of physiological signals (i.e., heart or respiratory rate) can be lost during aging and disease. The pattern of change can be either a totally periodic process (left down panel) or a random process (right down panel: chaotic). [Adapted from Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. Lancet 1996; 347: 1312-1314, free downloaded from the website physionet (www.physionet.org)].

and the generation number of the conducting airways.<sup>10</sup> Mandelbrot, who first introduced the term fractals, discovered a unifying scaling pattern of the branching in the lung. A higher fractal dimension corresponds to a more complex branching, whereas a lower fractal reflects a more homogeneous structure.<sup>11</sup> Moreover, regional pulmonary blood flow has been shown by Glenny to exhibit spatial and temporal fractal patterns.<sup>12</sup> The structure of the alveolar surface has also been found to be well described by power laws, reflecting scale invariance.<sup>13</sup> The probability distribution of airway opening during inspiration also behaves according to the power law.<sup>14</sup>

Another property of fractals and power laws in pulmonary physiology is error tolerance during development. In simulations of airway morphogenesis during lung development, West compared a power law branching rule with an exponential decaying one and found that in the first case, the system was less susceptible to errors introduced into the branching process.<sup>15</sup> These properties suggest that living systems are capable of operating



**FIGURE 3.** 3A: Recordings from a patient in the clinic - distribution of tidal volume before (Vt1) and during the performance of a spontaneous breathing trial (vt2), exhibiting inherent variability. 3B: The FFT of the first signal of 3A (The software (Kubios HRV) displays the different frequency components (LF: low frequency, HF: high frequency and VLF: very low frequency) of the signal.

similarly at different scales, meaning that when environmental conditions change they can adapt more easily to their surroundings.

Aging has been proved by Lipsitz and Goldberger to be significantly associated with loss of complexity of physiological signals, leading to decreased ability to adapt to different physiological insults. Using different algorithms for estimating fractal properties and power

law behaviour, these authors found that the  $\beta$  slope of different signals in elderly was either reduced (decreased to lower than 1) or augmented (increased to higher than 1) compared to younger adults, indicating chaotic or periodic behaviour, respectively.<sup>8</sup> Peng and co-workers showed that aging was associated with a breakdown of fractal dynamics of respiratory signals via a decrease in the  $\beta$  slope towards 0.5 (randomness).<sup>16</sup> Concerning

the early stages of development in humans, one study found that ultrasonographic (US) patterns for assessment lung maturity showed fractal properties with a power law behaviour. In addition, the  $\beta$  slope increased with gestational age from 28 to 38 weeks.<sup>17</sup> Szeto and co-workers, calculated  $\beta$  slopes of different respiratory signals in the human foetus and showed its movement from randomness towards fractal behaviour with increasing gestational age.<sup>18</sup> In conclusion, it appears that there is great variability in complexity according to age in early life, after which complexity decreases with aging.

### FRactal PROPERTIES OF THE LUNG IN DISEASE: DATA FROM CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES

Alterations to fractal properties are related to different types of pathology and could have clinical implications for diagnosis and treatment. Physiological time series of such characteristics as heart and respiratory signals show similar alterations in their power law behaviour in different disease states. Mackey and Glass have introduced the term 'dynamic diseases' to describe states with loss of fractal properties of organs and power law dynamics of these signals.<sup>19</sup> For example, loss of heart rate variability (HRV), that is the variability of the R-R in the electro-cardiogram, has been found in patients with heart failure,<sup>20</sup> atrial fibrillation,<sup>21</sup> septic shock and multiple organ dysfunction syndrome (MODS).<sup>22</sup> In respiratory disorders, a classical example is the highly periodic variation in respiratory frequency, seen in Cheyne-Stokes respiration. Penzel has observed loss of fractal properties of heart rate signals during episodes of obstructive sleep apnoea.<sup>23</sup>

Macklem was the first to raise the question of whether airway function can be studied using tools from chaos theory and the paradigm of complex systems.<sup>24</sup> Que and co-workers studied the distribution of forced oscillatory resistance in patients with asthma and demonstrated that lung function exhibits loss of fractal properties during severe asthma.<sup>25</sup> Frey and colleagues applied fractal methods to twice-daily measurements of peak expiratory flow (PEF) in patients with asthmatic and showed a reduced  $\beta$  slope which become more regular with standard long-acting  $\beta$ 2-agonist treatment and more random with short-acting  $\beta$ 2-agonist treatment. They were able to demonstrate that the higher the  $\beta$  exponent when a patient was not on treatment, the larger the improvement of the condition on administration of long-acting

$\beta$ 2-agonist therapy.<sup>26</sup>

Suki and co-workers studied the dynamics of airway opening and crackles, using a simple mathematic model of the periphery of airway tree.<sup>27</sup> Forgacs was the first to propose that crackles are associated with sudden opening of closed airways.<sup>28</sup> Suki found that the time series of crackles emitted during airway opening follows a power law distribution. Additionally, as the crackles propagate up the respiratory tree, the sound amplitude is attenuated at successive bifurcations, while its distribution follows the power law. The same phenomenon has been found for the time intervals of the 'jumps' by which airway resistance decreases upon lung inflation by a constant flow. In a study of Boser and colleagues, the fractal dimension of airways was computed using autopsy material from three groups: fatal asthma, non-fatal asthma and non asthma control subjects. The authors were able to show that the average FD of both the fatal (1.72) and non-fatal asthma groups (1.76) were significantly lower than that of the non asthma control group (1.83,  $p < 0.05$ ), while the lower fractal dimension correlated with decreased overall structural complexity and the pathological severity of disease.<sup>29</sup>

Venegas and colleagues, using positron emission tomography (PET) imaging and computer modeling, showed that in cases of bronchoconstriction and when smooth muscle activation reaches a critical level, localized clusters of poorly ventilated lung regions can develop abruptly in discrete steps.<sup>30</sup> These steps are called *avalanches* and can lead to new stable conditions. Because of the fractal structure of the airways, small initial heterogeneities that are always present, particularly in the diseased lung, can be amplified, leading to sudden patches of poorly ventilated lung regions. Another implication is that since the airways are organized into a fractal network embedded in the elastic parenchyma, the constriction of one airway can propagate and cause an avalanche-like constriction in large parts of the lung. The same holds true for the opposite process, where opening of airways during inhalation takes place in discrete steps.<sup>31,32</sup>

Suki has also demonstrated that airway opening upon inflation occurs in avalanches with power law distribution of both the size and time intervals between them.<sup>27</sup> The significance of these findings is that the probability of a large avalanche occurring is much higher than it would be if the distribution were Gaussian or exponential, so both the magnitude and timing of pressure excursions applied to the airways (i.e., using mechanical ventilation) may be critical in triggering the avalanche process of

alveolar recruitment.<sup>2,32</sup>

In conclusion, these studies in asthma show that when the airways are likely to approach their critical closing threshold pressure, a small stimulus can provoke a catastrophic cascade of airway closure and this is reason why there is such poor correlation between the trigger and the outcome in patients with asthmatics. Moreover, the history of symptom fluctuations appears to be related to the structural changes of the airway tree (power law distribution of airway diameter).<sup>32</sup>

Airway recruitment may affect alveolar recruitment. Sujeer and co-workers found in mathematical models that the recruited volumes upon inflation with constant flow are distributed according to a power law with a  $\beta$  slope equal to 2.<sup>33</sup> Based on these findings it can be supposed that since alveolar recruitment is influenced by airway structure, then the pressure-volume curve may carry information about the airway tree.<sup>2</sup> Whether such models have any value in acute lung injury (ALI) is unclear. In this syndrome, it has been found that the opening pressure distribution does not always appear to have a Gaussian distribution, something that is assumed to be the case in the avalanche model.<sup>34</sup> Further studies are needed to investigate the pattern of recruitment in ALI, particularly in the case of the effect of gravity on ventilation-perfusion mismatch at the alveolar level.<sup>35</sup>

The application of fractal analysis has also shed light on the morphology of the lung in cases of emphysema. Computed tomography (CT) is a sensitive method for assessing lung structure in different forms of pathology. In general, low attenuation area (LAA) clusters are depicted in pixels with density of less than 950 Hounsfield units. These areas incorporate mostly air and are assigned a value of 1, whereas pixels with a density of higher than 950 include tissue with a value 0. Summing the number of pixels in a cluster gives the cluster size. In that way, a binary map of the lung can be constructed and a few studies have shown that in normal conditions, this map is highly heterogeneous.<sup>2</sup> Mishima and colleagues found that the probability distribution of LAA clusters follows a power law for both normal subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). However, patients exhibited significantly smaller  $\beta$  slopes or exponents, which did not correlate with pulmonary function tests except for the diffusion capacity of the lung. The authors suggested that the neighbouring smaller LAA clusters tend to coalesce and form larger clusters as the weak elastic fibres separating them break under tension.<sup>36</sup> This process does not change the % LAA, but it decreases

the number of small clusters in favour of larger ones, which result in a reduction of the  $\beta$  slope. Another assumption derived from this study is that the likelihood of finding large LAA clusters is much higher in COPD patients than in normal control subjects.<sup>32</sup>

Another possible application of fractals in pulmonary medicine includes the mechanical ventilation of critically ill patients. In an oleic acid injury animal model, Mutch and colleagues introduced fluctuations according to an algorithm, to mechanical ventilation (biological variable tidal volume and respiratory frequency proportional to pre-defined minute ventilation values). Compared with conventional ventilation (with similar minute ventilation), this approach increased respiratory arrhythmia and oxygenation and decreased dead space.<sup>37</sup> According to Suki, when fluctuations in the form of symmetrically distributed random noise are added to peak airway pressures (noisy ventilation), the mean does not change, but isolated values can be augmented, leading to significant alveolar recruitment.<sup>2,38</sup> In a mathematical model, the authors found that the recruited lung can be 200% larger in the case of biological variable ventilation than during conventional ventilation. Moreover, the standard deviation (SD) of the noise can be manipulated in order to achieve better oxygenation (system's output), a phenomenon called 'stochastic resonance', which has already been confirmed in animal models of ALI.<sup>38</sup>

## CONCLUSIONS AND FUTURE SUGGESTIONS

According to Macklem, there is a continuum of thermodynamic systems that do not follow the 2<sup>nd</sup> thermodynamic axiom (increase in entropy), since they exchange energy with their environment (open systems): from near to equilibrium, such as crystals to far from equilibrium systems, such as the weather. 'The amount of energy dissipated determines where the system is situated along the continuum. Between the crystals and weather a sudden phase transition occurs over a small range of energy consumption. It is only there where life can flourish'.<sup>39</sup> From the above statement it is concluded that both a decrease in energy consumption, i.e., during myocardial ischaemia, or an increase, may contribute to a shift away from stable state. It has been shown by Que that during asthma, the local increase in metabolic rate is associated with increased variability of respiratory impedance to flow.<sup>25</sup> Que has proposed the term 'homeokinesis' instead of homeostasis, as a basic property of living systems that 'describes the ability of an organism to utilize external



energy sources to maintain a highly organized internal environment fluctuating within acceptable limits in a far from equilibrium state'.<sup>25</sup>

The study of physiological signals of patients, such as heart and respiratory rate can easily lead to the identification of 'hidden' information concerning inherent dynamics and overall variability within time series. Recognition that physiological time series contain hidden information related to the extraordinary complexity that characterizes physiological systems defies the traditional mechanistic approaches based on conventional biostatistical methodologies, and has fueled growing interest in applying techniques from statistical physics to the study of living organisms. Through these techniques various different 'physio-markers' can be estimated that fulfill the requirements of contemporary medicine for better and more accurate early warning signs, since they are based on high-frequency measurements (sampling rate at least 250 Hz). These efforts have already boosted research on heart rate and blood pressure dynamics through standardization of signal processing techniques, frequency and duration of measurements and signal quality assessment, and has stimulated the development of more accurate diagnostic and prognostic indices in cardiovascular disease. A number of international databases of heart rate signals have been developed with free access by various investigators, such as the Web Site Physionet ([www.physionet.org](http://www.physionet.org)).<sup>40</sup>

We believe that such efforts must also be undertaken by pulmonary physicians and those who treat patients with severe respiratory diseases, such as Intensive Care specialists. In conclusion, we suggest that implementation of fractal analysis in respiratory physiology will result in better understanding of the different dynamic changes that occur during various pathological states, while its impact upon the prediction of severe complications will add value to these methods. Clinicians must start to understand the basic principles of complex systems theory and support an interdisciplinary approach for understanding pulmonary diseases, in order to be in a position to treat their patients more effectively.

## REFERENCES

- Suki B, Alencar AM. Fluctuations, noise and scaling in the cardio-pulmonary system. *Fluctuations and Noise Letters*. 2003; 3 (1): R1-R25.
- Suki B. Fluctuations and power laws in pulmonary physiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 133-137.
- West BJ, Goldberger AL. Physiology in fractal dimensions. *Am Sci* 1987; 75: 354-365.
- Seeley A, Macklem P. Complex systems and the technology of variability analysis. *Critical Care* 2004; 8: R367-R384 (doi: 10.1186/cc2948).
- Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory. *Fractals and complexity at the bedside*. *Lancet* 1996; 347: 1312-1314.
- Thamrin C, Stern G, Frey U. Fractals for physicians. *Ped Respir Review* 2010; 11: 123-131.
- Glenny RW, Robertson HT, Yamashiro S, Bassingthwaite JB. Applications of fractal analysis to physiology. *J Appl Physiol* 1991; 70: 2351-2367.
- Goldberger AL, Peng CK, Lipsitz LA. What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease? *Neurobiology of aging* 2002; 23: 23-26.
- West GB, Brown JH, Enquist BJ. The fourth dimension of life: fractal geometry and allometric scaling of organisms. *Science* 1999; 284: 1677-1679.
- Weibel ER, Gomez DM. Architecture of the human lung. Use of quantitative methods establishes fundamental relations between size and number of lung structures. *Science* 1962; 137: 577-585.
- Mandelbrot BB. *The fractal geometry of nature*. New York: W.H. Freeman; 1977.
- Glenny RW, Polissar NL, Mckinney S, Robertson HT. Temporal heterogeneity of regional pulmonary perfusion is spatially clustered. *J Appl Physiol* 1995; 79: 986-1001.
- Rigaut JP. An empirical formulation relating boundary lengths to resolution in specimens showing 'non-ideally fractal' dimensions. *J Microsc* 1984; 133: 41-54.
- Suki B, Barabasi AL, Hantos Z, Petak F, Stanley HE. Avalanches and power-law behaviour in lung inflation. *Nature* 1994; 368: 615-618.
- West BJ. Physiology in fractal dimensions: error tolerance. *Ann Biomed Eng* 1990; 18: 135-149.
- Peng CK, Mietus JE, Liu Y, et al. Quantifying fractal dynamics of human respiration: age and gender effects. *Ann Biomed Eng* 2002; 30: 683-692.
- Prakash KN, Ramakrishnan AG, Suresh S, Chow TW. Fetal lung maturity analysis using ultrasound image features. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2002; 6: 38-45.
- Szeto HH, Cheng PY, Decena JA, Cheng Y, Wu DL, Dwyer G. Fractal properties in fetal breathing dynamics. *Am J Physiol* 1992; 263: 141-147.
- Mackey MC, Glass L. Oscillation and chaos in physiological control systems. *Science* 1977; 197: 287-289.
- Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos* 1995; 5: 82-87.
- Goldberger AL, Amaral LAN, Hausdorff JM, Ivanov PC, Peng CK, Stanley HE. Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 2466-2472.
- Seely AJE, Christou NV. Multiple organ dysfunction syndrome: exploring the paradigm of complex nonlinear systems. *Crit Care Med* 2000; 28: 2193-2200.

23. Penzel T, Kantelhardt JW, Grote L, Peter JH, Bunde A. Comparison of detrended fluctuation analysis and spectral analysis for heart rate variability in sleep and sleep apnea. *IEEE Trans Biomed Eng* 2003; 50: 1143-1151.
24. Macklem PT. Can airway function be predicted? *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 19-20.
25. Que CL, Kenyon CM, Olivenstein R, Macklem PT, Maksym GN. Homeokinesis and short-term variability of human airway caliber. *J Appl Physiol* 2001; 91: 1131-1141.
26. Frey U, Brodbeck T, Majumdar A, et al. Risk of severe asthma episodes predicted from fluctuation analysis of airway function. *Nature* 2005; 438: 667-670.
27. Suki B, Barabasi AL, Hantos Z, Petak F, Stanley HE. Avalanches and power law behaviour in lung inflation. *Nature* 1994; 368: 615-618.
28. Forgacs P. Crackles and wheezes. *Lancet* 1967; 2: 203-205.
29. Boser S, Park H, Perry S, Menache M, Green F. Fractal geometry of airway remodelling in human asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 817-823.
30. Venegas JG, Schroeder T, Harris S, Winkler RT, Melo MF. The distribution of ventilation during bronchoconstriction is patchy and bimodal: a PET imaging study. *Respir Physiol Neurobiol* 2005; 148: 57-64.
31. Venegas JG, Winkler T, Musch G. Self-organized patchiness in asthma as a prelude to catastrophic shifts. *Nature* 2005; 434: 777-782.
32. Frey U, Suki B. Complexity of chronic asthma and chronic obstructive pulmonary disease: implications for risk assessment, and disease progression and control. *Lancet* 2008; 372: 1088-1099.
33. Sujeer MK, Buldyrev SV, Zapperi S, Andrade JS, Stanley HE, Suki B. Volume distributions of avalanches in lung inflation: a statistical mechanical approach. *Phys Rev E* 1997; 56: 3385-3394.
34. Martynowicz MA, Walters BJ, Hubmayr RD. Mechanisms of recruitment in oleic-acid injured lungs. *J Appl Physiol* 2001; 90: 1744-1753.
35. Gattinoni L, Dandrea L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, Fumagalli R. Regional effects and mechanism of positive end-expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1993; 269: 2122-2127.
36. Mishima M, Hirai T, Itoh H, et al. Complexity of terminal airspace geometry assessed by lung computed tomography in normal subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Natl Acad USA* 1999; 96: 8829-8834.
37. Mutch WA, Harms S, Ruth Graham M, Kowalski SE, Girling LG, Lefevre GR. Biologically variable or naturally noisy mechanical ventilation recruits atelectatic lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 319-323.
38. Suki B, Alencar AM, Sujeer MK, et al. Life-support system benefits from noise. *Nature* 1998; 393: 127-128.
39. Macklem PT. Emergent phenomena and the secrets of life. *J Appl Physiol* 2008; 104: 1844-1846.
40. Goldberger AL, Amaral LAN, Glass L, et al. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation* 2000; 101: 215-220.

## APPENDIX

Although there are different methods for the assessment of fractal properties of a signal, Glenny has proposed the use of a method that is called relative dispersion analysis (RD), which needs much less computational load. Using this algorithm it is very easy to perform calculations of fractal properties of different respiratory signals, in an EXCEL file. The following paradigm is modified from reference 7. The first file includes the distribution of the random values of the tidal volume in the second column, the average of every 2 values in the third,

the average of every 2 values of the third column in the fourth, every 2 of the fourth column in the fifth and every 2 of the fifth in the sixth column, respectively. In the second file calculation has been made of the mean, the standard deviation (SD), the RD% ( $= 100 \cdot SD / \text{mean}$ ), its natural logarithm ( $\ln$ ), and the scale of time interval ( $\tau$ ) that describes how many times averaging is performed, and its natural logarithm  $\ln(\tau)$ , for every column of the first file. If the  $\ln(\text{RD} \%)$  is plotted against the  $\ln(\tau)$ , this gives diagram 1, while the application of a least square linear fit of data gives an equation that calculates the slope of the line. In

### File 1

t	v(t)				t	v(t)							
1	10.31				26	35.78	27.57						
2	19.03	14.67			27	35.77							
3	34.70				28	64.38	50.08	38.82					
4	19.26	26.98	20.83		29	10.04							
5	65.42				30	19.10	14.57						
6	34.79	50.11			31	18.82							
7	19.07				32	35.52	27.17	20.87	29.85	46.62	32.73		
8	35.34	27.21	38.66	29.74	33	35.36							
9	34.82				34	19.28	27.32						
10	18.80	26.81			35	19.00							
11	18.69				36	10.06	14.53	20.93					
12	10.28	14.49	20.65		37	35.78							
13	19.03				38	18.94	27.36						
14	10.12	14.58			39	66.09							
15	5.58				40	34.90	50.5	38.93	29.93				
16	10.05	7.83	11.2	15.92	22.83	41	64.76						
17	35.52				42	34.91	49.84						
18	19.28	27.4			43	35.16							
19	35.88				44	18.89	27.03	38.43					
20	64.40	50.14	38.77		45	64.39							
21	66.83				46	35.09	49.74						
22	35.66	51.22			47	66.18							
23	121.34				48	121.58	93.88	71.81	55.12	42.52			
24	64.34	92.84	72.03	55.4	49	122.48							
25	19.35				50	229.45	175.97						

### File 2

mean	41.592	41.5936	35.99417	35.99333	37.32333
SD	39.01875	35.70512	19.43409	15.86818	12.7179
RD%	93.77	85.83	53.98	44.06	34.05
$\ln(\text{RD}(\%))$	4.540845	4.452369	3.988614	3.785552	3.52783
$\tau$	1	2	4	8	16
$\ln(\tau)$	0	0.69	1.39	2.08	2.77

this case, the slope is -0.271. The fractal dimension (FD) of the signal can be calculated as: slope = 1-FD or FD = 1- (-0.271) = 1.271. When FD values range between 1 and 1.5, the studied process is considered to have fractal-like properties. The FD and

the  $\beta$  slope are related between each other with the equation:  $\beta = 3-2*FD$ . In diagram 2, the 'noise' that exists in the signal of tidal volume can be seen, which displays increased fluctuations over time.

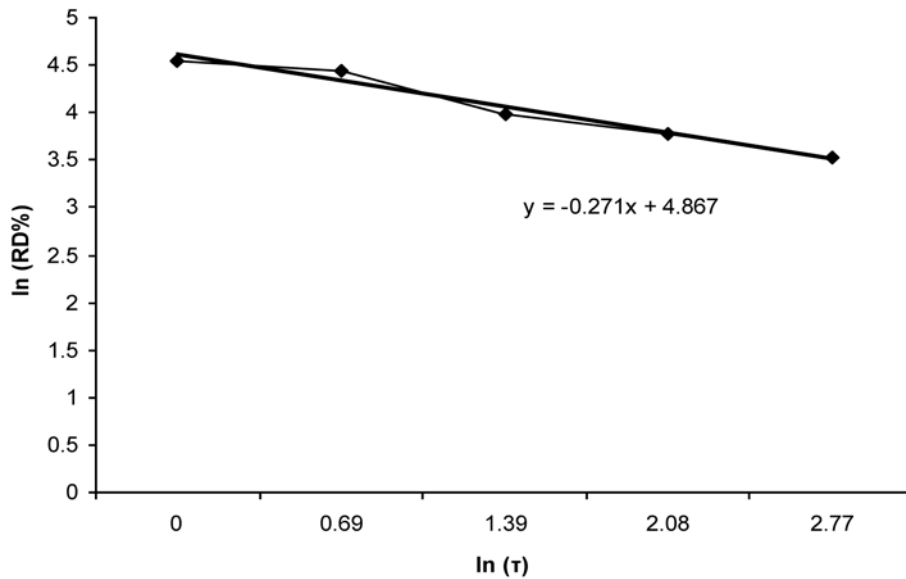


Diagram 1.

Tidal volume distribution

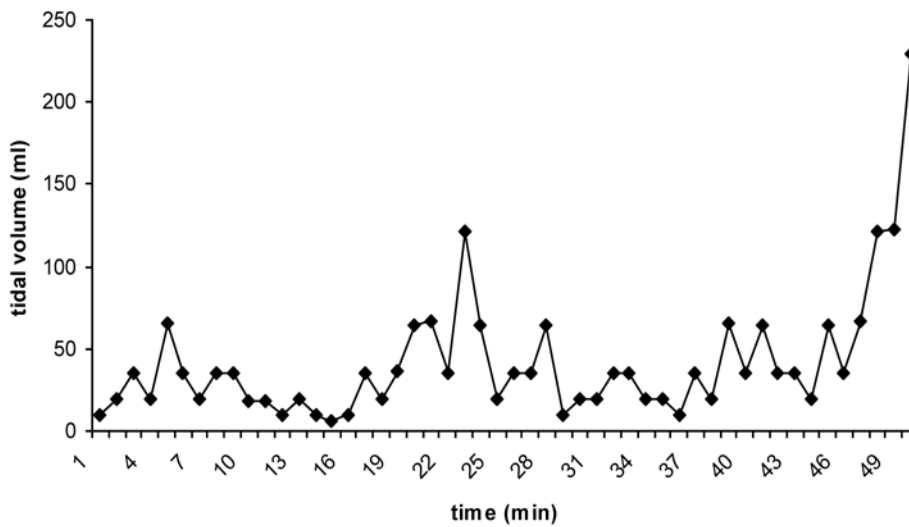


Diagram 2.