Anal. Acad. Nac. Cs. Ex. Fís. Nat., Buenos Aires, tomo 44, 1992

INESTABILIDAD Y CAOS EN CIERTAS REDES DE AUTOMATAS CELULARES

por Luis F. Rocha

Sr. Vice-Presidente de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, Señores Académicos, colegas y amigos, Sras. y Sres.: Agradezco las amables palabras del Ing. Reggini, y debo agradecer a los miembros de la Academia el honor que me han conferido, que tomo como un compromiso de seguir trabajando por los altos ideales que animan a nuestra institución.

El tema que he elegido, ha ocupado mi tiempo estos años, y para presentarlo he tratado de despojarlo de su base matemática.

INTRODUCCION

Si bien la mayor parte de las cosmogonías de los libros sagrados que tratan de explicar el nacimiento del universo, nos hablan diciendo que en el principio era el caos, toda la evolución de la ciencia se ha basado principalmente en el análisis de estructuras y fenómenos que reconocen algún tipo de orden: la geometría empezó estudiando formas que tienen métodos de generación simples y ordenados, la Física fue encontrando leyes que describen con singular economía el comportamiento de sistemas complicados. La música se sumó a este concierto definiendo leyes de armonía para los sonidos que nos resultan gratos y aun las artes plásticas lograron establecer ciertos cánones basados en el orden.

Pero en esta imagen de un mundo ordenado aparecen algunos puntos oscuros, manchas de desorganización, muchas veces inexplicables, que la humanidad fue agrupando bajo el nombre de caos.

Conferencia pronunciada durante su incorporación como Académico Titular, el día 26 de noviembre de 1991

Fueron quizá los artistas y los filósofos los que empezaron a considerar seriamente si ese caos no podría formar parte de la naturaleza de las cosas y no como parecía indicar la ciencia, que era el "residuo" de la organización. Esto llevó a poetas, pintores, escritores y músicos a estudiar y a generar obras que en muchos casos podrían ser consideradas caóticas.

La ciencia se enfrentó con estos fenómenos cuando empezó a analizar si existían leyes en el azar, es decir, en la forma en que se mueven las moléculas de un gas, o flamea una bandera movida por el viento, o en el modo en que se desplazan las nubes en una tormenta, o se organizan las galaxias, o caen los dados.

Por otro lado, en las ciencias de la vida, existía ya una larga historia de fenómenos desorganizados que poco a poco podían transformarse en una total desorganización o que a veces evolucionaban hacia sistemas más organizados.

Dos paradigmas, el de la vida y la muerte, son ejemplos extremos entre los cuales encontramos formas organizativas tales como el crecimiento de los seres vivos o de los lazos sinápticos en las neuronas durante el aprendizaje, o formas desorganizativas tales como la fibrilación ventricular y los procesos de autoagresión en algunos sistemas inmunitarios.

Hoy el estudio de los fenómenos caóticos ocupa un lugar importante en casi todas las ciencias, y está reuniendo a especialistas de las más diversas disciplinas bajo un mismo techo. El tema del caos permite hallar las analogías que se presentan en campos tan disímiles como la geometría, la biología, la economía y la meteorología, la música y la física, la lingüística y la ecología.

La ciencia vuelve a sus orígenes. A la época en que todos los libros de ciencia tenían el mismo título: "De rerum natura", o sea que trataban sobre la naturaleza de las cosas.

En esta presentación, voy a tratar de explicar cómo a través de un modelo de un autómata celular, es posible encontrar los mecanismos subyacentes de la inestabilidad y a veces el caos que se produce en las células cardíacas en condiciones particulares, pero queda claro que este modelo es aplicable a otros semejantes, tales como la propagación de rumores, la evolución de una epidemia, ciertas reacciones químicas, o la forma en que puede quemarse un bosque.

Este sistema puede incluirse entre los que se conocen como sistemas de reacción-difusión, que recién en las últimas décadas han empezado a estudiarse en profundidad.

Y resulta muy interesante hallar que la bibliografía sobre este tema se encuentra dispersa en trabajos de las más diversas disciplinas.

Como una brevísima introducción al concepto de caos, veamos la Fig. 1. En ella está dibujada la trayectoria de un sistema dinámico. Esta trayectoria puede ser la de un cuerpo moviéndose en el espacio, pero también la de cualquier otra variable en función del tiempo, tal como los números de la lotería, el movimiento de las olas o los potenciales de un electroencefalograma. A su lado vemos el espectro de Fourier de cada una de esas trayectorias y el plano de fase, que representa en cada uno de los dos ejes una variable del estado del sistema.

Están indicados tres tipos distintos de ellos: el primero es un sistema que tiende a un único valor, que por esa causa recibe el nombre de atractor, el segundo es un sistema periódico, que oscila con un periodo T. Su atractor es ahora una curva cerrada, y el tercero es un estado caótico, donde jamás se repite ninguna trayectoria (puesto que entonces sería periódica). El espectro de Fourier tiene componentes en todas las frecuencias y el espectro de corto plazo, en especial, la fase, tampoco se repite jamás.

Cuando la dinámica del sistema es representable por una o varias ecuaciones diferenciales, las dos herramientas de análisis más importantes para determinar cuándo un sistema es caótico son: a) el mapa o plano de Poincaré y b) el valor de los exponentes de Lyapunov.

En el mapa o plano de Poincaré es donde resulta más notable esta situación ya que allí son claramente visibles los puntos o curvas del lugar geométrico de los atractores de las trayectorias. Cuando nos encontramos no con un punto o curva cerrada sino con una estructura fractal, ello es indicativo de caos.

Cuando se pueden hallar los exponentes de Lyapunov. —y eso no siempre es posible— la condición de caos queda definida cuando por lo menos uno de los exponentes de Lyapunov es mayor que la unidad (lo que indica una trayectoria expansiva), pero la sumatoria de esos exponentes debe ser menor que 1 (lo que significa que la trayectoria total no crece indefinidamente).

Como resultado de que por lo menos un exponente de Lyapunov es positivo, todos los sistemas caóticos presentan una gran sensibilidad a las condiciones iniciales lo que hace impredecible su evolución ya que el más mínimo cambio de esas condiciones, conduce a trayectorias completamente distintas. Esta sensibilidad permite definir el grado de caoticidad del sistema.

Resumiendo diremos que un sistema es caótico si:

1) Presenta una gran sensibilidad a las condiciones iniciales.

2) En el mapa de Poincaré, los atractores tienen una estructura de Cantor con dimensión no entera, es decir son fractales, y reciben el nombre de "atractores extraños".

3) Entre los exponentes de Lyapunov por lo menos uno de ellos es mayor que la unidad, aunque su suma no la debe sobrepasar.

Sin embargo para el caso que nos ocupa hoy, no es posible hallar los exponentes de Lyapunov y usaremos como medida de la situación caótica sólo el concepto del espectro de corto plazo.

Nuestro enfoque es el de analizar una estructura formada por un número muy grande de elementos iguales, cada uno de ellos con propiedades altamente no lineales, acoplados entre sí, utilizando como herramienta la simulación numérica y hallando su comportamiento colectivo.

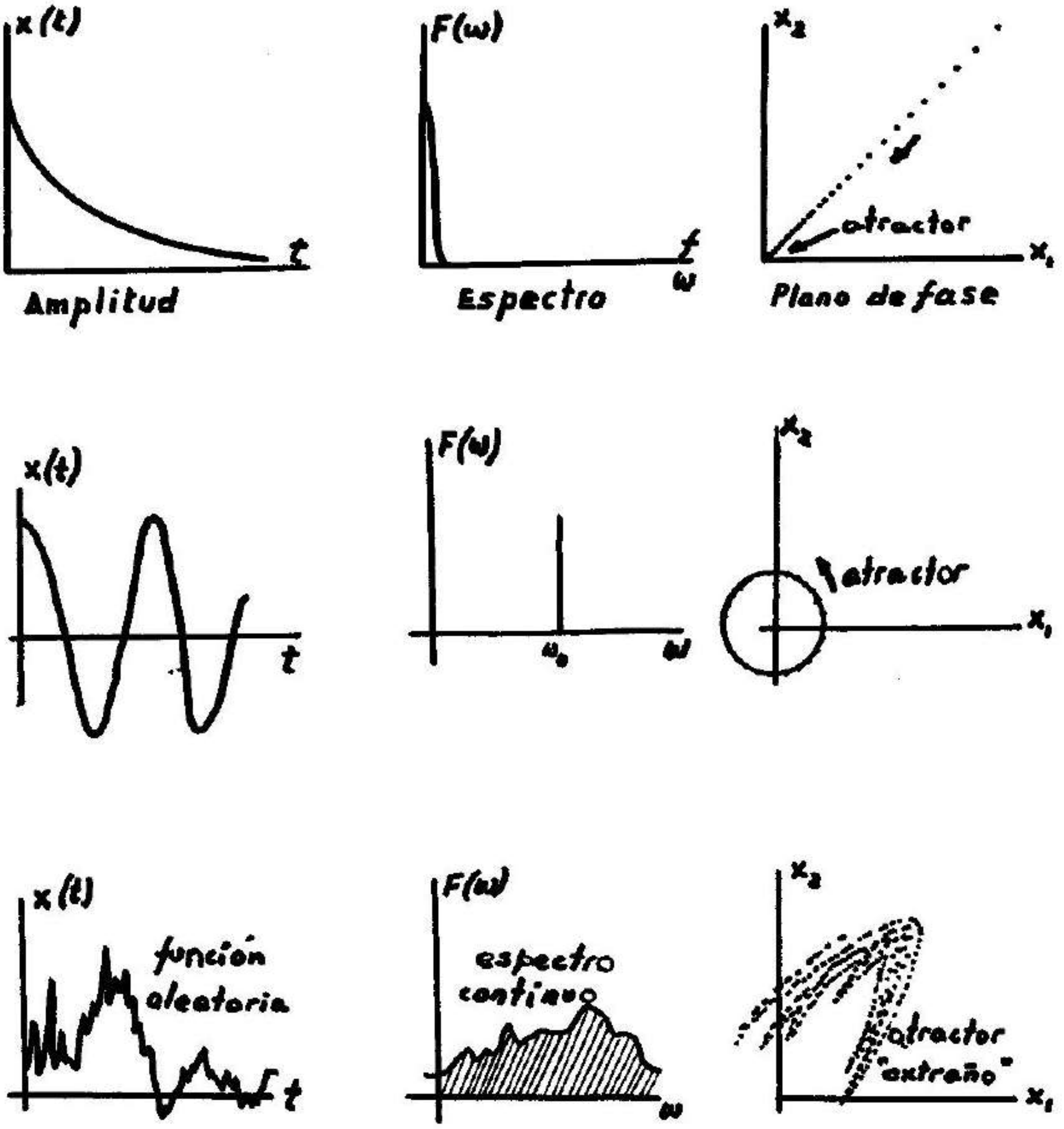

Fig. 1

Estructuras y fenómenos colectivos

Un gran número de sistemas físicos, sociales y biológicos está constituido por subsistemas iguales que interaccionan entre sí, frecuentemente sólo con sus vecinos geográficos. Se encuentran ejemplos de estos sistemas en los que forman las moléculas de una red cristalina, las células de un tejido, y los árboles de un bosque.

Si bien es difícil dar una definición precisa del concepto de estructura, podemos decir que existe una estructura cuando podemos hallar en ella componentes y relaciones entre esos componentes.

El comportamiento colectivo de esos componentes o subsistemas puede ser notablemente más complejo que el individual, ya que los grados de libertad de cada componente se incrementan al acoplarlos entre sí.

Un ejemplo típico es el que constituyen las células biológicas idénticas, organizadas en forma de tejidos tridimensionales cuyo comportamiento puede diferir considerablemente de acuerdo a cuáles sean las relaciones que ligan entre sí a esas células, Fig. 2.

A menudo, la ciencia estudia el sistema en conjunto, dejando de lado el análisis individual. En esos casos, las leyes que en-

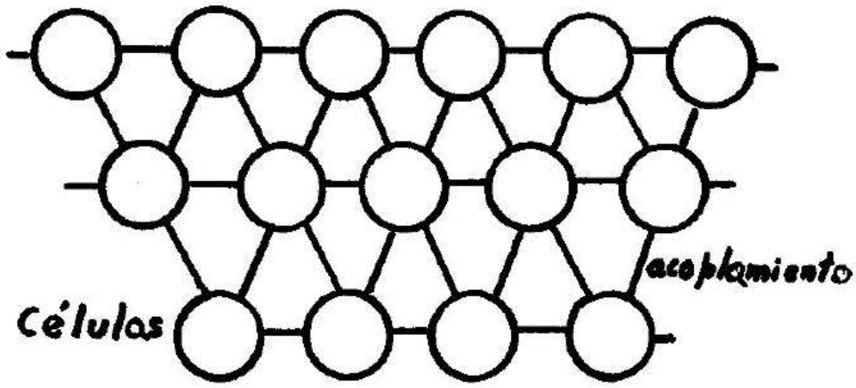

Fig. 2

cuentra, son las de un "comportamiento colectivo" de los componentes, muy frecuentemente definido por una o varias ecuaciones diferenciales.

La teoría termodinámica de los gases, las distribuciones de corrientes en un conductor, o el movimiento de un fluido, son ejemplos de análisis macroscópico del sistema. Así, se llega a leyes muy generales, pero que sólo son válidas para ese "colectivo" que forma el sistema.

Por otro lado, el análisis microscópico puede ser mucho más complicado, ya que debe estudiar el comportamiento de cada célula o elemento, pero es mucho más rico en posibilidades, y a veces es el único recurso que queda cuando el sistema se comporta en forma compleja, por ejemplo, cuando las moléculas de un fluido en movimiento forman vórtices que pueden degenerar en inestabilidades y aun caos.

Frecuentemente se hace necesario obtener un modelo matemático del sistema formado por un gran número de componentes y para ello se recurre al empleo de autómatas celulares para representar a cada uno de los componentes.

El autómata celular es entonces una representación (a veces simplificada) del componente y deben definirse las relaciones que ligan a esos autómatas entre sí, que deben ser similares a las que ligan a los componentes reales, si se quiere analizar el comportamiento del sistema.

A su vez, el autómata celular es un modelo matemático que evoluciona internamente en una secuencia de "estados" de acuerdo a estados anteriores y a eventuales entradas al autómata. La salida del autómata a su vez puede ingresar como entrada a otros autómatas celulares.

El salto entre estados se hace sólo a intervalos discretos y el número de estados es un número finito. Esto simplifica considerablemente el análisis que puede hacerse utilizando una computadora digital.

Sintetizando, podemos decir que vamos a simplificar el modelo de cada componente de un conjunto de ellos, acoplados en forma regular, formando una red, para obtener el comportamiento del conjunto. De esta forma, un sistema muy complicado de ecuaciones diferenciales, no soluble en forma analítica, se resuelve para una serie de casos particulares.

La célula cardíaca como automáta celular

Matemáticamente, el autómata que nos interesa queda definido por el siguiente quintuplete $N = \{ES, U, X, Y, F\}$ donde $ES = (es_1, es_2, es_3, ... es_n)$ es el conjunto de n estados, $U = (u_1, u_2, u_3, u_4 ... u_n)$ define al conjunto de n umbrales que determinan la transición de un estado al otro, $X = (x_1, x_2, x_3, ...)$ es un conjunto infinito de vectores de entrada, $y = (y_1, y_2, y_3 ...)$ es el conjunto infinito de vectores de salida, donde tanto X como Y son variables que dependen del tiempo discreto, medido por k, y F es la relación que las liga. (ver Fig. 3).

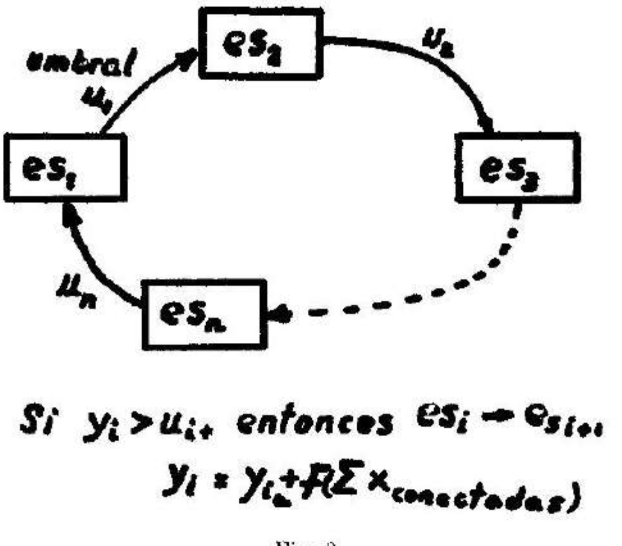

Fig. 3

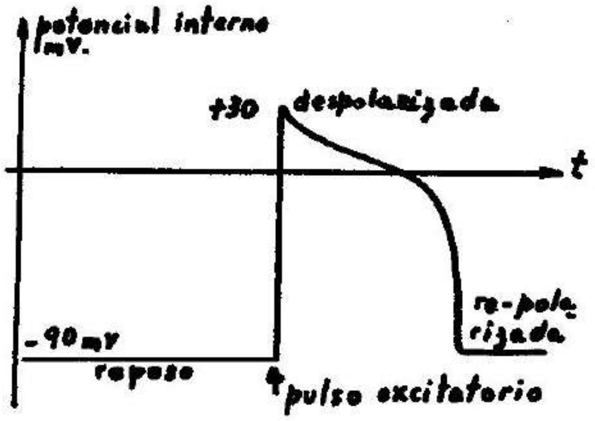

Fig. 4

El comportamiento eléctrico de la célula cardíaca ha sido muy bien estudiado por Noble, a partir de los trabajos de Huxley, Hodgkin y Katz y afinado sus valores por los grupos de Beeler y Reuter y de Yanagihara-Noma e Irisawa. Se llega así a un conjunto de ecuaciones diferenciales no lineales, que deben resolverse para cada célula del conjunto.

La resolución de un sistema de esta complejidad requiere máquinas computadoras muy grandes para poder hallar las soluciones en un tiempo razonable, y nuestra propuesta ha sido la de emplear un conjunto de autómatas celulares especialmente orientado a la modelización de las células cardíacas del tipo de Purkinje, no marcapasos.

Es así que logramos un modelo cuyo comportamiento individual se acerca mucho al de la célula cardíaca, pero que es más simple, lo que permite el tratamiento matemático de un conjunto de células con computadoras personales, hallando resultados en plazos razonables, es decir horas y no semanas de cálculo.

Con este modelo estamos en capacidad de simular comportamientos colectivos no muy grandes, pero suficientes para demostrar cómo se inician ciertos procesos inestables y aún caóticos, muy importantes desde el punto de vista fisiológico, con miras a proyectar algunas de las soluciones matemáticas a métodos que permitan retornar del estado caótico a uno regular.

Y así como hay experimentos "in vivo", experimentos "in vitro", llamaremos a estos "experimentos in número".

Nuestra célula, o componente básico, eléctricamente se comporta de la siguiente forma (ver Fig. 4). Y si las acoplamos eléctricamente en un filamento de nueve células, (Fig. 5) la despolarización se propaga en forma regular como una onda.

El grado de acoplamiento hace variar la velocidad con que se propaga a lo largo de ese filamento. A mayor acoplamiento, la velocidad varía en forma proporcional (Fig. 6). Un único pulso de disparo crea un frente que se mueve con mayor o menor rapidez, y esto es lo normal.

Pero a partir de cierto valor, el fenómeno se complica, ya que se produce una reflexión de la onda: el acoplamiento entre células es tan grande que si bien la primera despolariza a sus dos vecinas, estas dos a su vez, cuando la primera vuelve a estar en condiciones de re-excitarse logran superar la refractoriedad y la re-excitan. (Ver Fig. 7).

Este fenómeno es conocido en clínica médica. Mines en 1913 ya mencionaba un "ritmo recíproco" que se podía iniciar en un impulso atrial, que activa normalmente al ventrículo, que a su vez re-excita el atrio. Sherf y Cohen en 1966 lo veían como una "re-entrada" que produce una serie de extrasístoles y su génesis fue parcialmente explicada por Cranefield en 1975 como debida al efecto del potasio (K) o a epinefrina

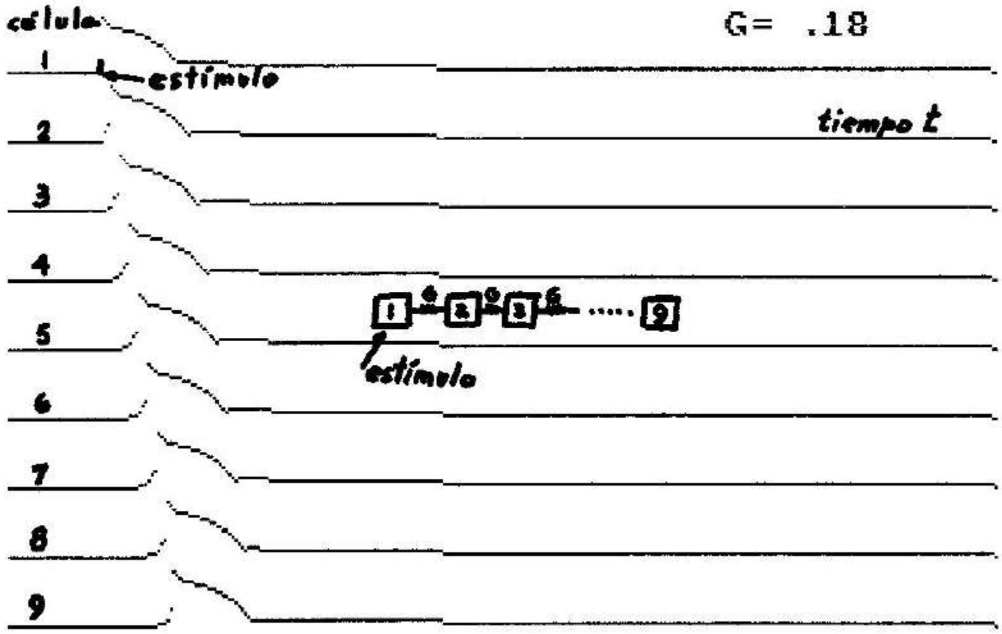

Fig. 5

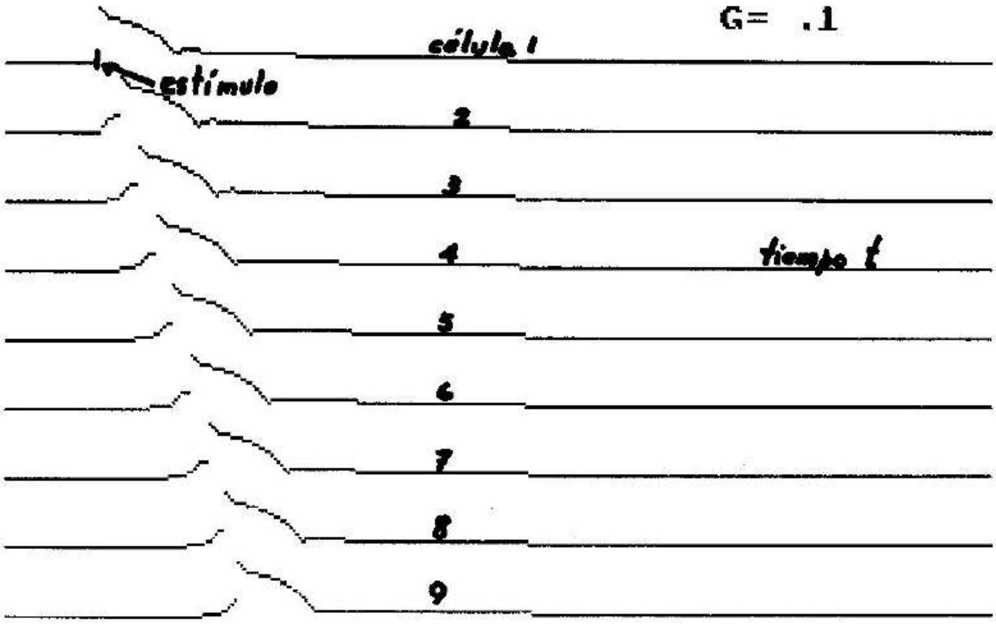

Fig. 6

y K sobre las fibras cardíacas, y a nosotros nos interesó ver qué pasaba no ya en un filamento, sino en una superficie de células excitables.

Trabajamos entonces en un modelo de 900 células cardíacas acopladas entre sí en forma isotrópica sobre el que logramos crear una barrera unidireccional. Esta barrera va a producir un frente de despolarización espiralado, muchas veces precursor de fenómenos caóticos. Justamente eso es lo que estábamos buscando (Fig. 8).

Este trabajo ha sido precedido por otro de van Capelle y Durrer (1980), y por los muy liminares y teóricos del grupo de Krinsky en 1978, seguidos más recientemente por los de Winfree (1983) sobre reacciones químicas.

El potencial de las células en reposo es de -90 mV. La pared unidireccional tiene 20

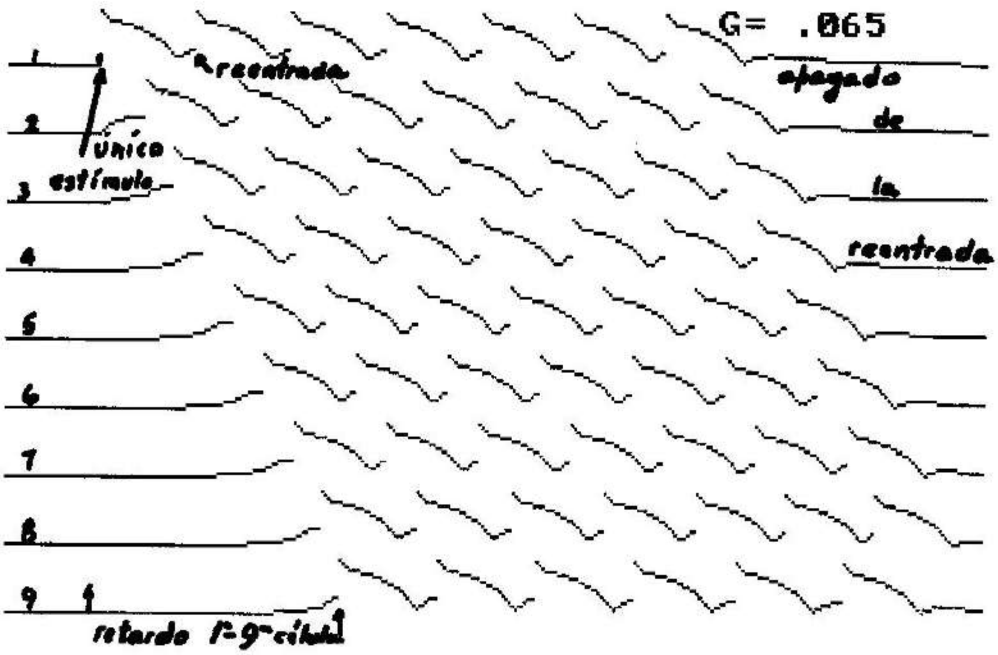

Fig. 7

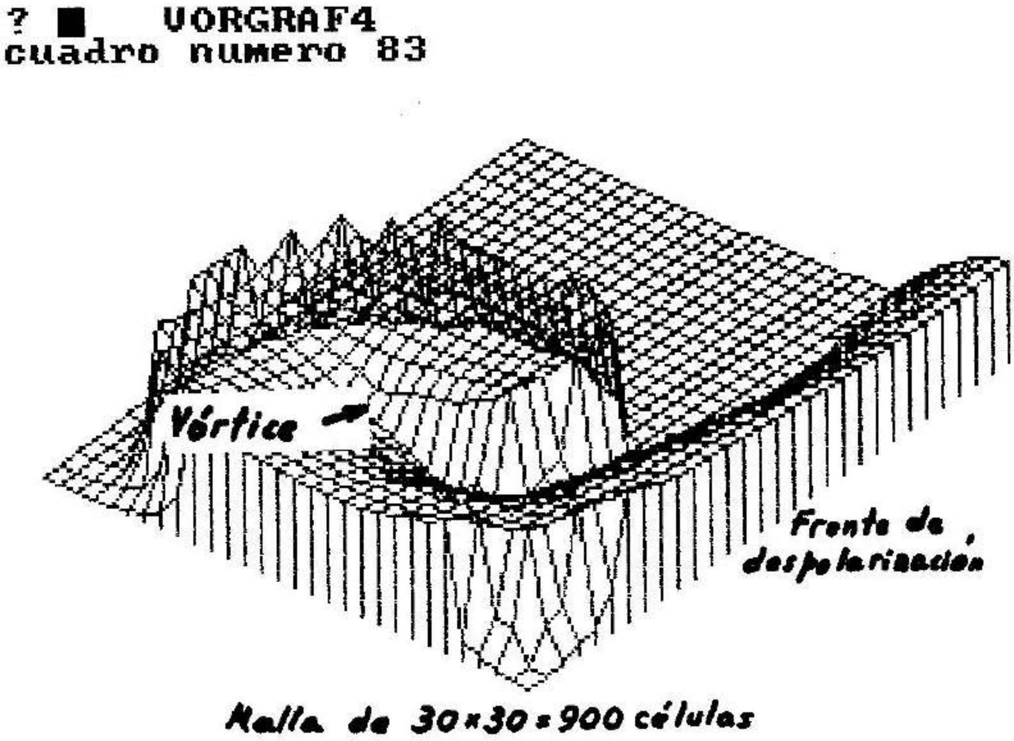

Fig. 8

células de largo y está situada en la ordenada 10 en los ejemplos que siguen. Un único pulso de excitación externa inicia el proceso que derivará en inestabilidad y caos, a través de una vía geométrica, (Fig. 9).

En los diagramas que siguen se representan las 900 células como puntos de intersección de curvas de sus potenciales, indicados en el eje vertical, o en colores cuando se trata de un plano sin perspectiva.

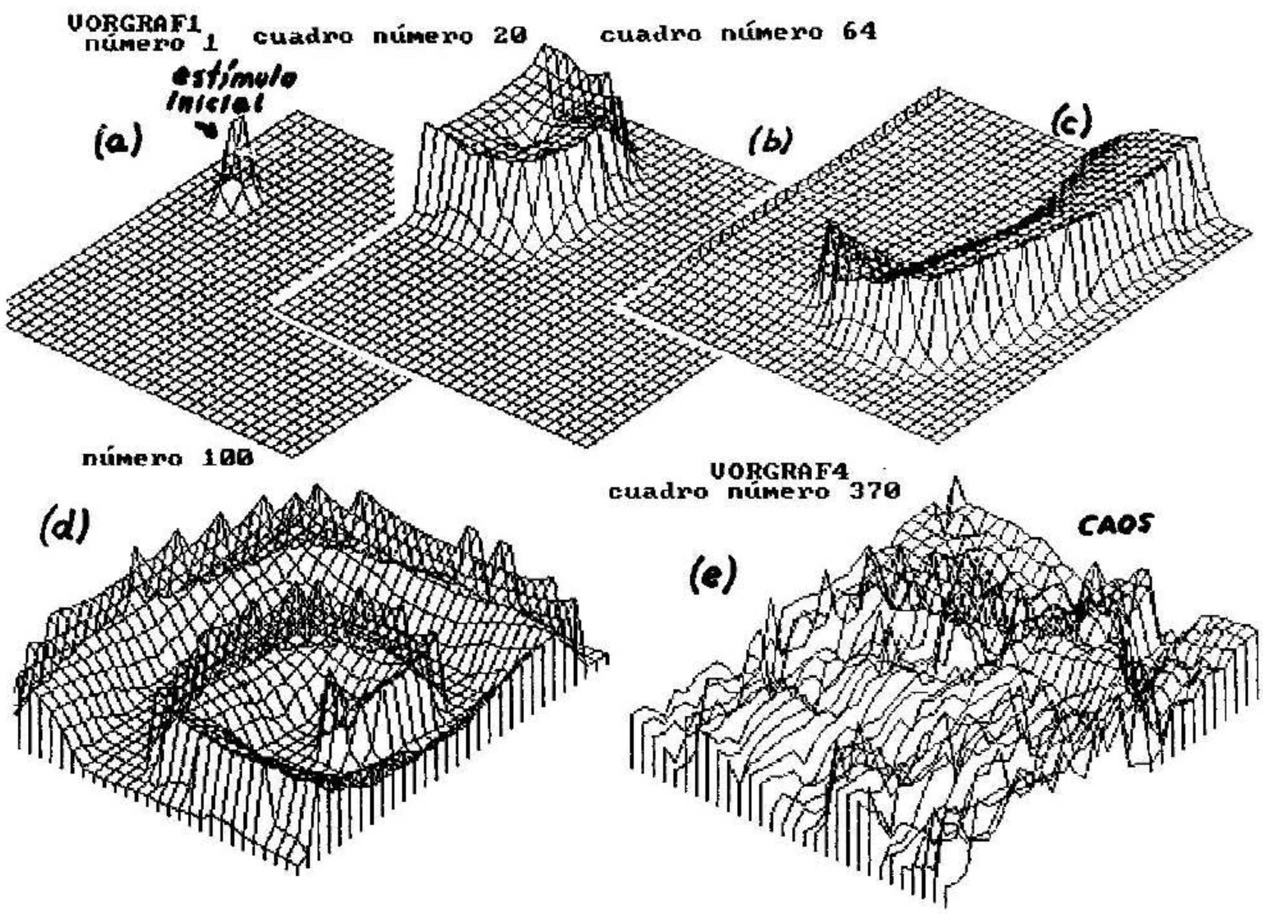

Fig. 9

La propagación de la despolarización inicial se hace en forma de un círculo que se expande, el color rojo indica células con potenciales entre +10 y +30 mV., el amarillo entre -50 y +10 mV, el verde entre -80 y -50 mV y el azul para potenciales menores a -80 mV.

Un gran número de experimentos con diversos valores de acoplamiento y grado de refractoriedad se llevaron a cabo y sólo mostraremos algunos, capaces de conducirnos al caos, por la vía de las ondas en espiral.

Ellos están resumidos en la Fig. 9. En la primera serie se muestra la evolución de un conjunto de 900 células de Purkinje en su condición de reposo, y la excitación de una de ellas inicia un frente de depolarización en forma de un círculo que se expande.

No obstante, esa expansión es detenida en parte por la pared de conducción unidireccional. El frente bordea la pared hasta llegar a su extremo y allí se propaga retrógradamente, iniciando una espiral, ya que en esa dirección puede ingresar nuevamente. A partir de ese punto se forma un vórtice de inestabilidad, ya que la cabeza de la espiral avanza a mayor velocidad que el frente exterior y trata de re-excitar a las células que han vuelto a repolarizarse.

En ese vórtice conviven muy cerca, toda la gama de células en distintas etapas de excitación y el frente de propagación puede, con la más mínima variación, cambiar de dirección. Están dadas entonces las condiciones clásicas de inestabilidad, en este caso en las direcciones del frente.

Vemos en esta serie cómo se produce en este caso una evolución hacia estados desorganizados geográficamente, de frentes de propagación que se han fracturado y ahora recorren la superficie en todas direcciones.

En cardiología, este estado se conoce como "fibrilación", y el proceso de generación como una "re-entrada en circus". La existencia de la pared unidireccional y la

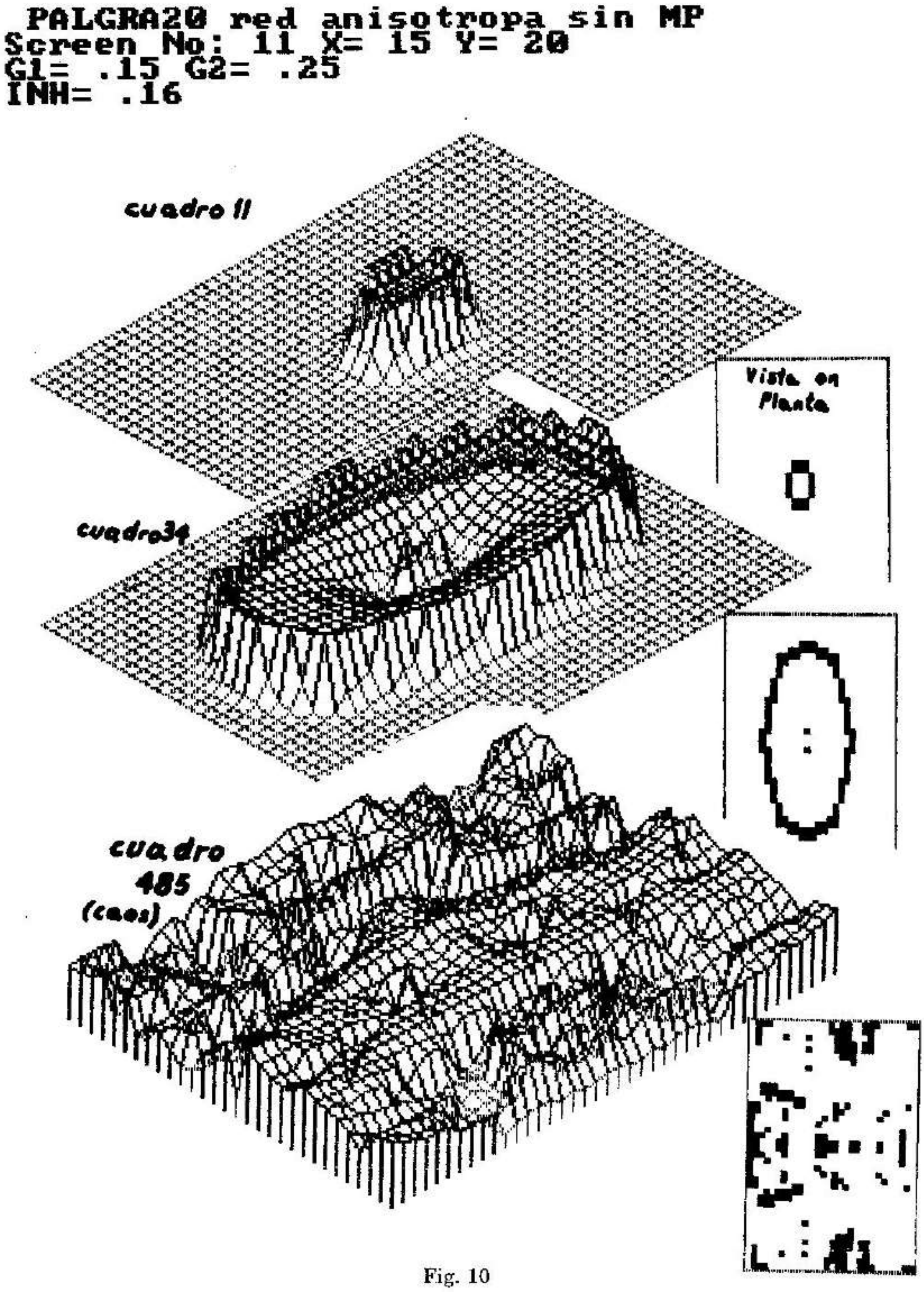

Fig. 10

velocidad han sido la génesis de este fenómeno.

En la siguiente serie en cambio, el proceso no necesita de tal condición, pero sí de una doble excitación, en el momento apropiado para iniciar el fenómeno caótico. (Fig. 10).

El primer pulso inicial genera un frente cerrado de despolarización, pero es condición fundamental que este frente sea anisótropo, es decir que no se propague en forma de un círculo, pero sí por ej. en forma de una elipse, cosa que se logra naturalmente en los tejidos cardíacos, ya que el acoplamiento entre células es distinto según ejes ortogonales.

Iniciado el frente elíptico, y antes de que las células del centro estén completamente

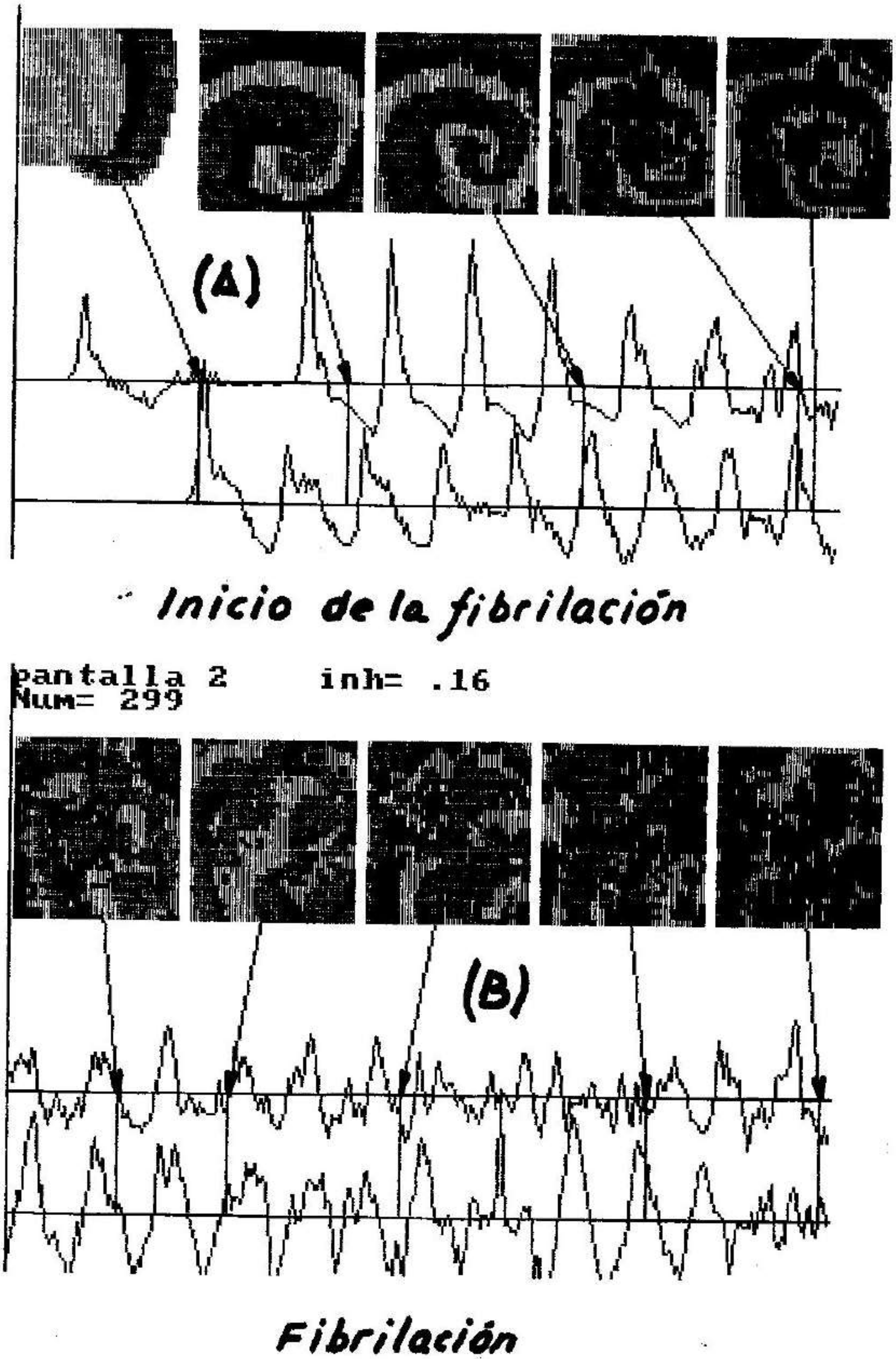

Fig. 11 A y B

re-polarizadas, excitamos externamente con otro pulso externo, y este pulso, también como antes, encuentra a su alrededor células en distinto estado eléctrico y nuevamente habrá una inestabilidad que se ve claramente en las figuras de esta serie. El fenómeno parece ahora más ordenado porque hay una simetría, pero esta simetría poco a poco se ve quebrada. Esta re-excitación, tiene como génesis la anisotropía del medio

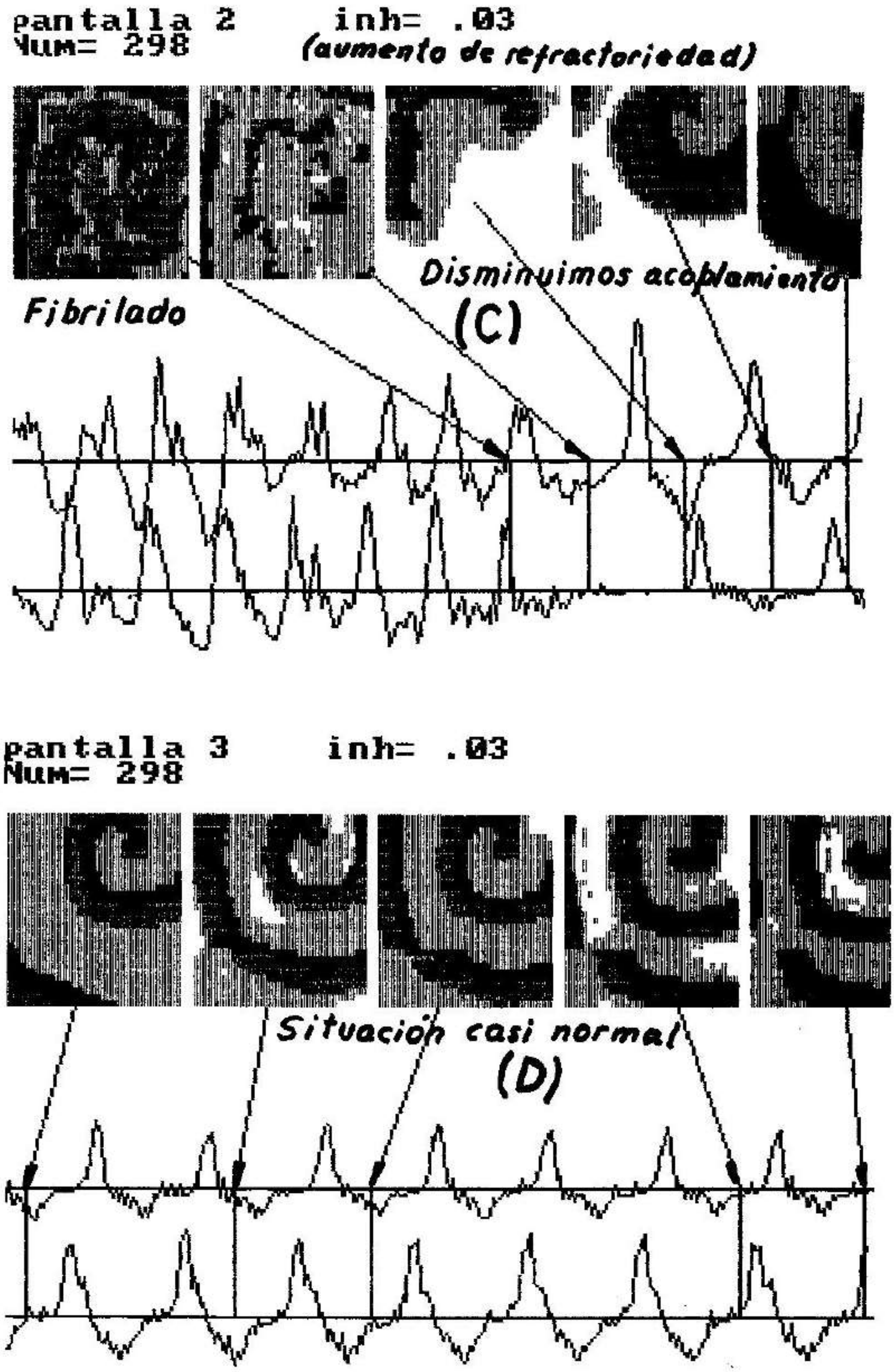

Fig. 11 C y D

de propagación y la existencia de un segundo pulso que inicia el proceso caótico.

Ahora bien, hace un tiempo nos preguntamos si era posible volver de un estado caótico a un estado más ordenado, variando algún parámetro de nuestras células y de su acoplamiento. Esto tiene importancia en cardiología porque abre la posibilidad de hacer una "desfibrilación química" y no eléctrica.

En la siguiente serie (Fig. 11) vemos cómo ello es posible. En las primeras figuras (A y B), notamos cómo se produce la desorganización. Se indican además, para cada figura, la derivada espacial del potencial sobre los ejes X e Y, que podemos asimilar a un electrograma. Este electrograma muestra cómo evoluciona de una forma cíclica y regular, a una completamente irregular.

Ahora cambiamos un parámetro importante de la célula: su grado de refractoriedad, aumentándolo, es decir haciendo más largo el tiempo en que la célula permanece con poca o ninguna capacidad de re-excitarse. El efecto es asombroso: el caos comienza a organizarse poco a poco (C y D), terminando por formarse frentes de despolarización que no vuelven exactamente al patrón original, pero que también son cíclicos, tal como lo demuestra el electrograma correspondiente.

Hemos vuelto del caos. Y ahora es la misma pared la que juega un papel impor- tante en decidir la forma en que vuelve a organizarse el o los frentes de despolarización.

Este fenómeno tiene implicancias muy grandes, que van desde una solución al problema de la fibrilación ventricular, hasta aplicaciones en el campo de la sociología, la ecología y la física.

Como hemos visto, en el modelo estudiado, un conjunto de células ordenadas en el espacio y acopladas eléctricamente, en ciertas condiciones, es capaz de evolucionar hacia un estado eléctricamente desorganizado pero del que puede retornar hacia una forma más organizada si disminuimos ese acoplamiento.

Este es un tema de extraordinaria importancia que fascina a los científicos de todas las ramas: si no hay acoplamiento entre los elementos de un sistema, no hay sistema. Si los acoplamos en el grado justo el sistema puede convertirse en una estructura compleja. Si el acoplamiento es más fuerte la dinámica puede volverse caótica y desordenada.

Pero disminuyendo el acoplamiento, aunque en forma distinta al original volvemos a tener estructuras de comportamiento más ordenado.

Esta forma de cambiar la evolución de un sistema abre muy interesantes posibilidades en el estudio de la morfología de las estructuras auto-evolutivas, y ha sido para mí un gran privilegio haber tenido la oportunidad de mostrarlas.

Gracias.