

## DEFINICION DE UN SISTEMA INFORMATICO PARA LA SIMULACION DE MODELOS DE ADAPTACION CRONOBIOLOGICA

**F. del Pozo**  
**A. Sendra**  
**C. F. Baizán**  
**L. Pérez**  
**R. Portaencasa**

Departamento de Cibernética  
Facultad de Informática  
Carretera de Valencia Km. 7 - Madrid.

### INTRODUCCION.

La influencia sobre el estado general de los seres humanos de las rutinas diarias impuestas y fundamentalmente de los regímenes de trabajo, es un hecho patente. Sin embargo, nunca ha sido analizada (objetivada - científicamente) con la profundidad debida para permitir la definición de modelos cuantitativos; única vía para la toma de decisiones y optimización de los horarios de trabajo (y de otras secuencias como comida y sueño) en los parámetros: Salud, productividad y seguridad en el trabajo (en general, parámetros de adaptación al medio temporal impuesto).

En ciertos casos, además, como son: 1) El trabajo de turnos cambiantes o rotativos y 2) Vuelos transmeridionales frecuentes con grandes cambios horarios; las perturbaciones psicofisiológicas ocasionables extienden de una forma clara la importancia (en algunas situaciones crítica) del problema genérico indicado; planteándonos nuevas preguntas como: - ¿Cual son las secuencias de cambios de turnos o de vuelos extremas, manteniendo los índices de salud, seguridad y productividad en márgenes aceptables? ¿Existe la posibilidad de compensar los traumas producidos en los casos indicados mediante una adecuada selección de algunas rutinas de comportamiento: comida, sueño, actividades sociales, etc.? ¿Las influencias traumáticas pueden ser inadmisibles para ciertos colectivos de -

individuos (P.ej. a partir de ciertas edades)?.

La importancia sociológica, médica y económica de esta investigación es patente y de esta manera hemos pretendido introducir los objetivos perseguidos.

El escaso avance del conocimiento sobre la materia, no obstante la gran abundancia de trabajos publicados en las últimas décadas sobre Cronobiología (Ciencia que estudia los procesos de adaptación de los seres vivos al medio cíclico externo), solo puede explicarse por el carácter eminentemente descriptivo de la gran mayoría de las aportaciones; lejanas a una aproximación de modelado matemático, ineludible, a nuestro parecer, ante cualquier problema complejo donde un abordamiento físico o estructural es difícil de implementar en la actualidad y como apoyo a la actividad empírica exclusiva.

Una consecuencia natural de este enfoque es la utilización de medios informáticos inevitables, mas aún, en este caso donde ha de esperarse siempre una gran complejidad de los diseños experimentales, de la adquisición de datos y del control de los procesos involucrados a la necesidad de implementar sistemas de realimentación en tiempo real. Aspectos que serán considerados mas adelante.

El propósito específico de este trabajo es presentar esquemáticamente un sistema informático desarrollado para la simulación experimental de los modelos de adaptación de partida, en relación con los objetivos definidos. Previamente se hace una breve exposición del modelo para la comprensión de los criterios de simulación que se exponen a continuación y como paso anterior a la implementación del sistema informático.

## MODELO DE ADAPTACION.

El problema de la interacción temporal del mundo periódico externo y los seres vivos es en realidad aislable como: La interacción entre un sistema oscilante endógeno presente en los seres vivientes y el mundo oscilante externo. Esto es, las secuencias conductuales y funciones de los seres vivos están dirigidas en el tiempo por un sistema oscilante circadiano (denominado así, et. del lat. circa-die, porque su periodo no es exactamente 24 horas) que es a su vez el que sincroniza con los agentes cíclicos externos. En otras palabras, nuestras secuencias de conductas no son la respuesta directa a los agentes externos sincronizantes, sino a un sistema endógeno, con canales de información con el medio externo cuya razón teleológica es la consecución de un estado de sincronización estable y óptimamente rentable.

El modelo matemático de partida, cuya exposición detallada puede

verse en del Pozo (1979), considera el sistema endógeno definible mediante una ecuación diferencial de 2º grado del tipo Van der Pol. Su capacidad de reproducir cualitativamente los resultados experimentales existentes (no hay en realidad una sistematización en los resultados de la literatura que permitan conclusiones cuantitativas) ha sido comprobada; y su comportamiento, presencia de círculos límites estables, márgenes de estabilidad y sensibilidad en función de los parámetros, evaluado exhaustivamente. A título de ejemplo presentamos en la figura 1. algunas evaluaciones efectuadas del modelo de cara a su simulación experimental. En las figuras 1A, B y C se determinan los tiempos de recuperación a la trayectoria periódica estable como respuesta a distintos transitorios (perturbaciones iniciales), para distintos periodos de la oscilación endógena. En las figuras 1B y C se valora la dependencia del periodo de oscilación con los parámetros de las ecuaciones dinámicas del sistema (búsqueda de la condición de iso-periodicidad). Y finalmente, en la figura 1D se muestra la posibilidad de tener comportamientos anómalos (ausencia de círculos límites) de pérdida del carácter oscilante, con el objeto de definir márgenes de variación permitidos de los parámetros.

#### CRITERIOS DE SIMULACION . DISEÑOS EXPERIMENTALES.

Se incluye en este apartado una revisión de los aspectos experimentales mas relevantes en la literatura, de cara a la definición de la gama de experimentos a realizar o equivalentemente de los criterios de simulación a implementar con el sistema informático.

Secuencias sincronizantes cambiantes y ritmos circadianos. Existe una amplia evidencia de que los ritmos circadianos del organismo ante cualquier cambio brusco de los agentes sincronizantes (rutinas de trabajo, sueño, comida, relaciones sociales en humanos) responden de una forma siempre gradual; esto es, solo alcanzan el nuevo equilibrio (si ese nuevo equilibrio es posible-dentro de un margen de adaptación estable) transcurrido un cierto tiempo de adaptación. Hemos de tener presente que el estado de equilibrio es en si mismo un concepto a investigar y que en principio corresponderá, bajo cada secuencia sincronizante, no solo a una relación de fases entre ambas oscilaciones estable (e iguales periodos) sino a una secuencia de las conductas de interacción con el medio resultante ventajosa y del máximo rendimiento. Consecuentemente, un organismo sometido a ciertas secuencias o a cambios en las mismas puede exhibir a lo largo del día intervalos desventajosos o lo contrario en los parámetros: productividad, seguridad y salud, respecto de aquellos otros individuos no perturbados (Levine y Halberg, 1974; Nelson y Halberg, 1973). La valoración de las relaciones de fase entre las variables psico-fisiológicas y los agentes sincronizantes durante el régimen estacionario y el régimen de readaptación en la respuesta a cambios, constituye la primera serie de experimentos a realizar.

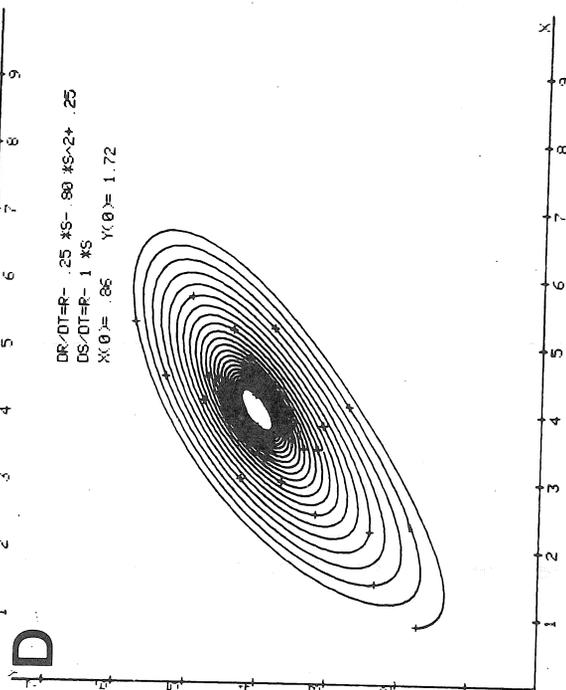
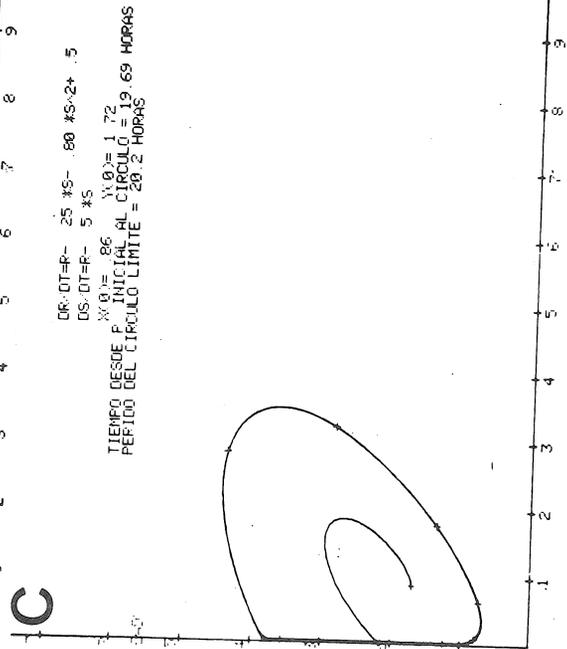
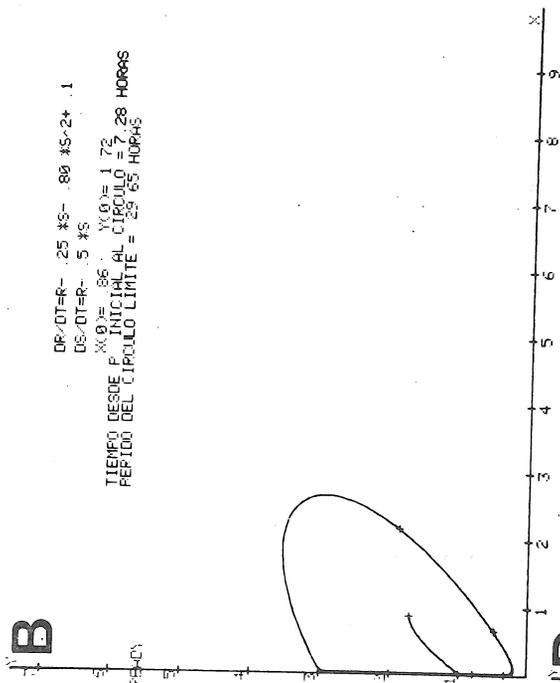
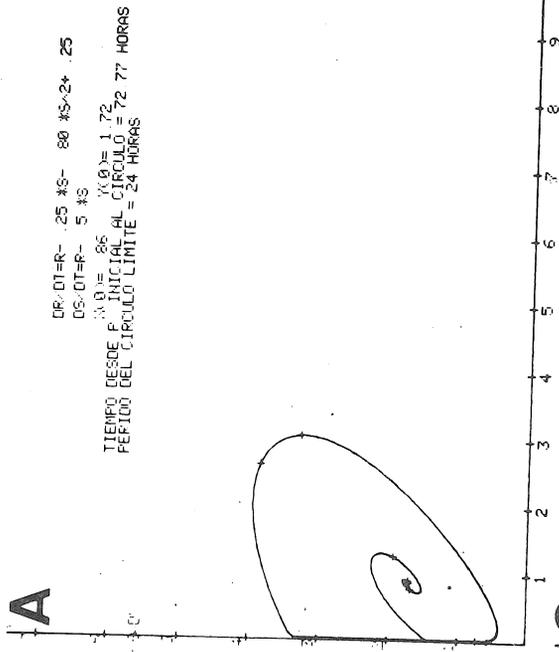


FIGURA 1.

Para la definición de las variables del proceso a controlar por el sistema informático consideremos lo siguiente. En la bibliografía existente, la magnitud velocidad de readaptación y la condición de sincronización estable parece depender de (ver figura 3C): 1) El periodo de autooscilación endógena (T) (en ausencia de sincronizantes externos); 2) La intensidad del estímulo o amplitud de la secuencia sincronizante; 3) La relación temporal entre los semiciclos de la secuencia sincronizante - - ( $F/\bar{F}$ ). En el caso de cambios de secuencias; 4) La dirección del desplazamiento; esto es, si se trata de adelantos o retrasos en el tiempo (Aschoff et al, 1975) (Mañana-tarde-noche versus noche-tarde-mañana en el caso de trabajos de turnos o dirección O-E versus E-O en el de vuelos transmeridionales) y 5) La magnitud del cambio.

En la figura 2A se presenta el espacio experimental para las situaciones de sincronización estable que se implementará, obviamente, con animales. En este caso el agente sincronizante será la luz (una secuencia típica puede verse en figura 3C). Se simularán las condiciones naturales, donde el rango de la relación de semiciclos dependerá de la latitud del hábitat de la especie considerada. Sin embargo, se extenderán las condiciones de simulación a un amplio margen artificial tanto en el periodo del agente oscilante como en la relación  $F/\bar{F}$ ; incluyéndose, además, experimentos de sincronización por pulsos (donde los semiciclos de luz o de oscuridad son substituidos por "flashes" de luz o de oscuridad muy cortos). Con todo ello se valorarán: 1) La región de sincronización estable y 2) Las relaciones de fase entre oscilaciones para cada situación del sistema sincronizado.

En la figura 2B se muestra el espacio experimental para las situaciones de cambios transitorios en la secuencia sincronizante; para el margen de intensidad del transitorio y de la frecuencia del cambio (número de cambios por día) indicados, se determinarán los límites de sincronización estable y relación de fase entre osciladores.

Finalmente en la figura 2C se incluye un caso (extraído de la figura 2A) para la evaluación de los parámetros indicados cuando se utiliza un período sincronizante de 24 horas y todo valor de  $F/\bar{F}$ . En la figura se muestran los lugares geométricos (salidas del modelo) de tres fases específicas de la oscilación endógena (0, 10, 12 h. c.) y su relación de fase con la impuesta de luz (Día-D) y oscuridad (Noche-N) y los márgenes de sincronización estable en  $F/\bar{F}$  (0, 5; 2). Los puntos oscuros son simulaciones experimentales.

Secuencias sincronizantes cambiantes y edad. A menudo consideraciones fisiológicas o psico-sociológicas sin gran fundamento cuantitativo sugieren que los individuos en edad avanzada no debieran ser empleados en trabajos de turnos porque su capacidad de adaptación disminuye con la edad y eventualmente se reduce su productividad y su salud puede ser afectada. La -

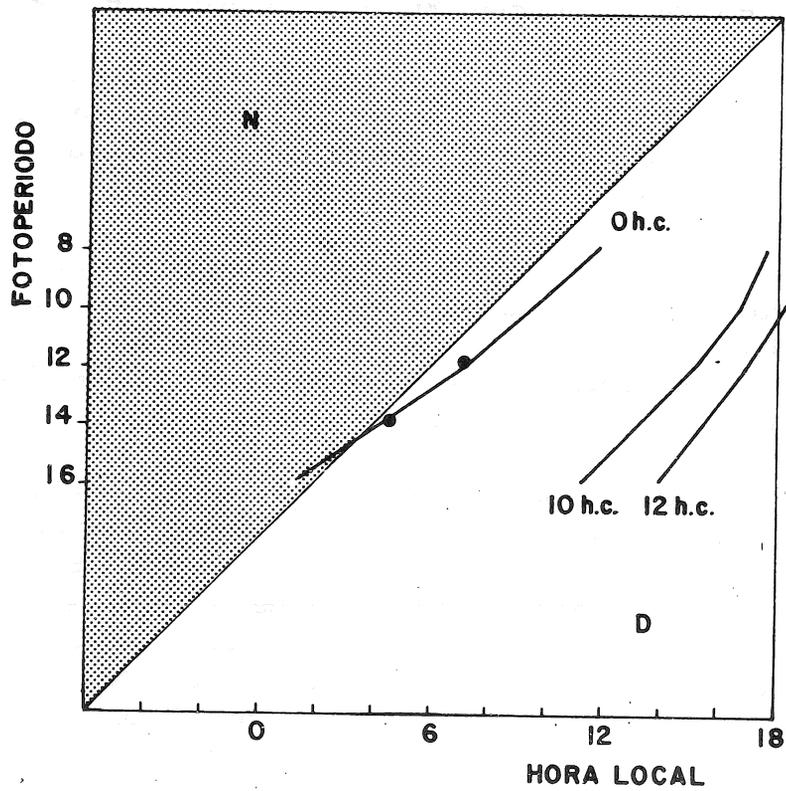
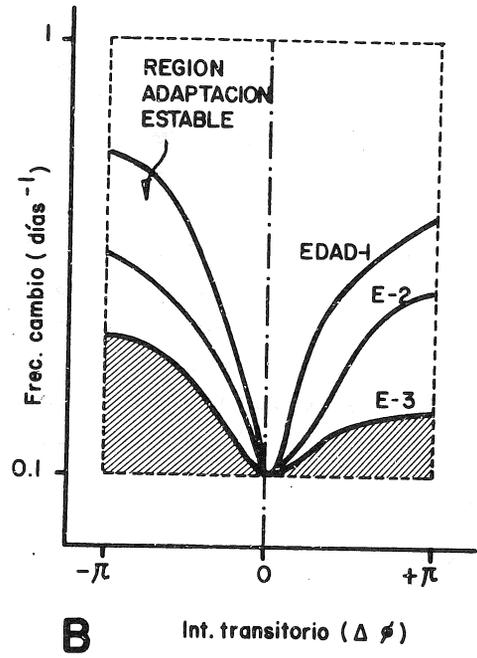
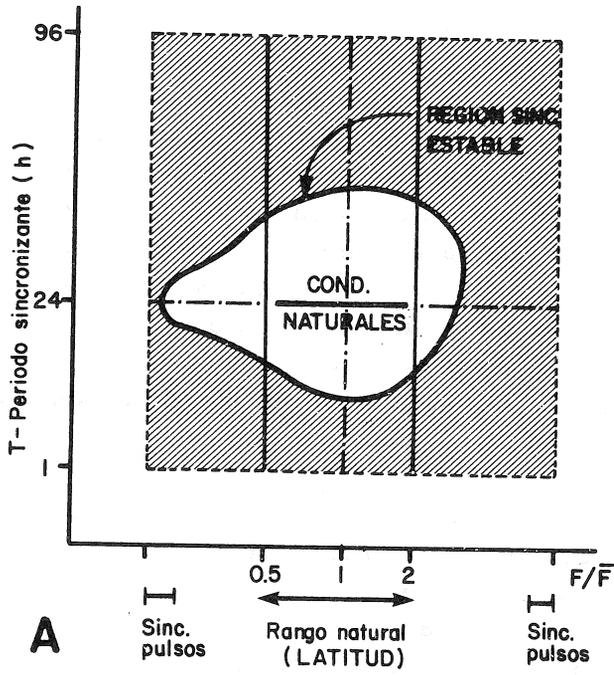


FIGURA 2.

dependencia con la edad de la velocidad de readaptación ante cambios bruscos de las secuencias de luz-oscuridad ha sido demostrada en modelos animales: En ratones, para la variable temperatura corporal, se ha observado como la readaptación de la relación de fase entre el agente sincronizante y la variable medida requiere mas días a medida que aumenta la edad (Yunis et al, 1973). Además, aquellos sujetos sometidos a cambios repetidos de las secuencias sincronizantes durante su edad madura mostraron un acortamiento significativo de la vida junto al colectivo igualmente tratado de ratones jóvenes. Mas específicamente, trabajos realizados durante la década pasada en varias generaciones de ratones mostraron que el efecto de acortamiento de la vida no se produce cuando los cambios repetidos de la secuencia sincronizante ( saltos de 12 horas en el régimen de luz-oscuridad) se aplican desde las primeras semanas de vida y si cuando se ejecutan a partir de un año de edad (Halberg et al, 1978; Halberg y Lee, 1974). Resultados no publicados obtenidos por Franz Halberg, (comunicación personal) muestran que tales cambios son mejor tolerados cuando se ejecutan dos veces por semana en vez de una sola vez. Lo que coincide con la práctica habitual en ciertos países de rotar turnos cada 3 o 4 días, basados en apreciaciones psicológicas y sociales subjetivas. Podemos considerar, pues, que cambios frecuentes e iniciados en una edad temprana parecen menos costosos en términos de salud y longevidad.

De lo indicado sugiere la segunda gama de experimentos: La repetición de los diseños anteriores para la definición de: 1) Edades críticas de la primera exposición y 2) Valoración de la modificación de los márgenes de adaptación estables con la edad (figura 2B) y 3) Variación de la duración de vida media en función de la secuencia de cambios.

Otro agente sincronizante: Horarios de comida. Dos cuestiones iniciales: 1) ¿Son las secuencias de ingestión alimenticia agentes sincronizantes? y 2) ¿Cual es su grado de interdependencia con el agente: horario de trabajo? Y unas consecuencias evidentes: ¿Será posible mediante la adecuada planificación de los horarios de comida la manipulación de ciertos ritmos endógenos? y ¿ Los efectos traumáticos de los cambios de horarios de trabajo podrán compensarse con adecuados horarios de comidas?. En concreto se ha comprobado en modelos animales (ratones) que el acceso a la comida controlado puede aumentar o disminuir los efectos de sincronización por el agente luz/oscuridad de los ritmos circadianos (Nelson et al, 1975). En otras situaciones, con monos, no se ha podido observar cambios importantes en el comportamiento rítmico como consecuencia de regímenes de comida diferentes (del Pozo, 1979).

La tercera gama de experimentos estará pues encaminada a responder esas preguntas planteadas. En concreto, mediante el sistema informático se simularán secuencias sincronizantes alimenticias (en la figura 3C los segmentos C indican los intervalos de disponibilidad de alimento) con los criterios siguientes: 1) En ausencia de cualquier otro agente sincroni-

zante y con un espacio experimental del tipo indicado en la figura 2A y 2) En competencia con otro agente sincronizante (luz para la experimentación animal) con fases mutuas diferentes. En todas estas circunstancias se valorarán los parámetros indicados (rango de sincronización estable, relación de fase entre osciladores y comportamiento ante transitorios) y además, se buscarán las condiciones óptimas de adaptabilidad en situaciones de competencia entre agentes sincronizantes.

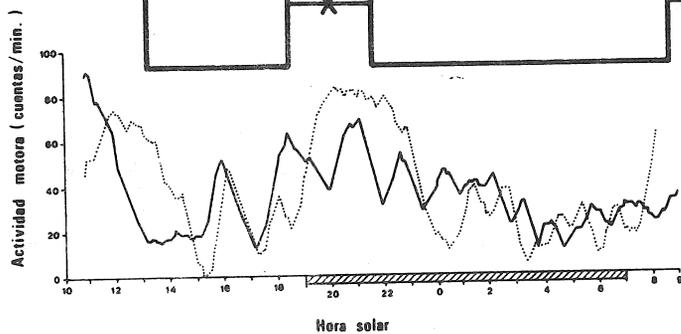
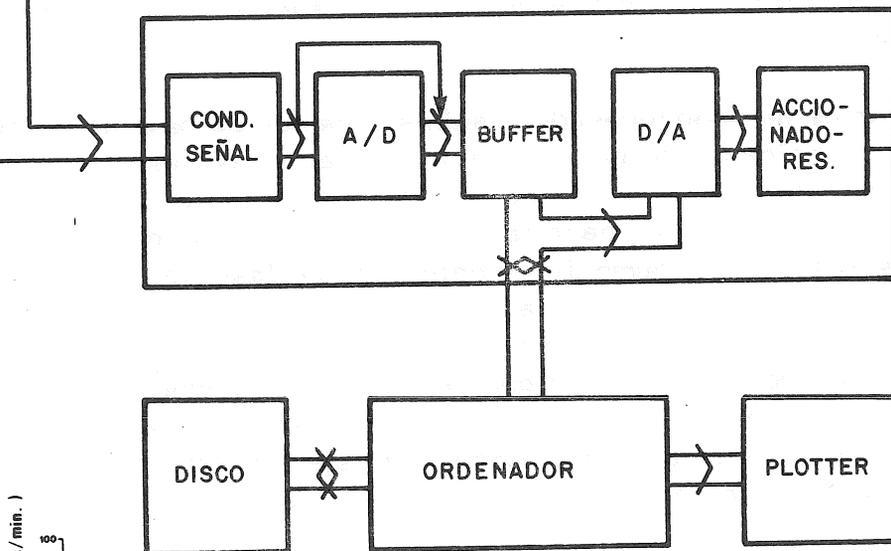
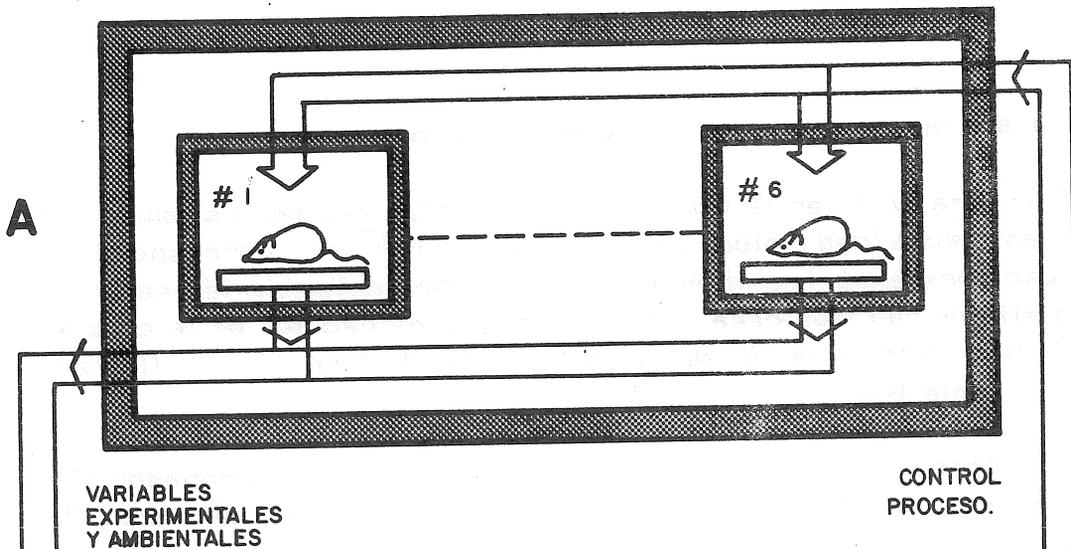
## IMPLEMENTACION DEL SISTEMA INFORMATICO.

Para la ejecución de los distintos espacios experimentales indicados en el apartado anterior, se ha implementado un sistema informático - cuyo esquema general se indica en la figura 3A.

Dado que la única forma de cubrir los espacios experimentales - propuestos, de proporcionar el debido control experimental y de estimar ciertas variables (p.ej. la duración de vida media) es mediante modelos animales; Se han seleccionado ratas como sujetos de estudio. La extrapolación del modelo, depurado en esta línea, a humanos constituirá una etapa subsiguiente de réplica de aquellos experimentos susceptibles de ser realizados con humanos.

Los animales experimentales serán alojados en cámaras con aislamiento acústico, luminoso y vibratorio para evitar la obtención de información sobre las secuencias diarias naturales por los sujetos bajo estudio. En realidad se utiliza un doble aislamiento pues las cámaras están situadas (en un total de 6) en una habitación insonorizada y con aislamiento luminoso. El intercambio de información entre las cámaras de experimentación y el sistema informático comporta los dos canales siguientes: 1) Control del proceso. Esto es, simulación de las secuencias sincronizantes en los parámetros y rangos indicados. En concreto, las variables ambientales a controlar serán: Intensidad luminosa, temperatura y disponibilidad de comida. 2) Adquisición de datos. La variable medida, dadas las necesidades de adquirir series temporales largas (siempre superiores a una semana de duración) será la actividad motora, obtenida mediante plataformas electromagnéticas (del Pozo, 1979) sobre las que se sitúan las jaulas de experimentación. Además, se adquirieran variables experimentales y muy específicamente la temperatura para implementar distintos sistemas de controles de esa magnitud.

En la figura 3C puede verse una secuencia típica con los agentes sincronizantes: Luz y disponibilidad de comida. Los parámetros programables de acuerdo con los criterios de simulación indicados son: a) Periodo T de la secuencia sincronizante; b) Relación de los semiperiodos de luz (F) y oscuridad (F); c) Intensidades luminosas durante ambos semiperiodos; d) Forma de onda de los tránsitos para la simulación de los mismos a distintas latitudes; e) Duración del intervalo de disponibilidad de comida



**C**

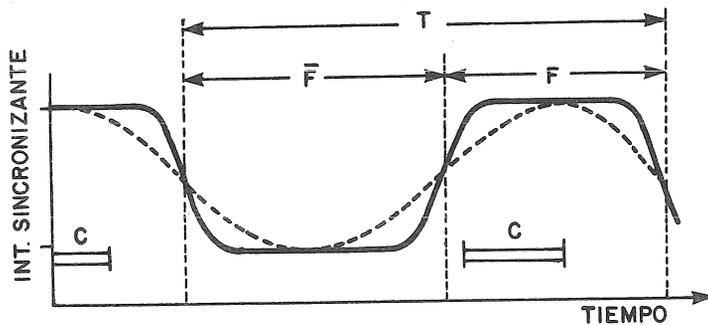


FIGURA 3.

(c) y (f) Fase mutua entre ambos agentes sincronizantes.

Por otra parte en la figura 3B se muestran dos series temporales de la variable actividad motora para  $T = 24$  y  $F/\bar{F} = 1$  correspondientes a dos situaciones experimentales distintas. Sobre estas series se aplicarán los distintos métodos desarrollados para la extracción de la componente circadiana y determinación de las relaciones de fase con el (los) agente (s) sincronizante (s).

Las operaciones indicadas se implementan con un ordenador HP sistema 45B con unidad de "disquete" y salida "hard-copy" térmico y "plotter" incremental. La interface con el experimento se realiza mediante un periférico con microprocesador HP6242A cuyas unidades se explican por sí mismas en la figura 3A.

Los algoritmos de preprocesado y análisis de los datos transferidos al ordenador, son principalmente para la caracterización del espectro y detección de fase de la componente circadiana instantánea. Se implementarán métodos de filtrado adaptativo para la determinación del espectro por la FFT de los pesos del filtro numérico y detección de fase por técnicas PLL. La elección de esta metodología ha sido fundamentalmente condicionada por la necesidad de efectuar determinaciones instantáneas de fase - (Para mas detalles ver del Pozo, 1979) que permitan la implementación de programas de control del proceso concomitante con estados (fases o comportamientos específicos concretos detectados) del sistema analizado (creación de vías de realimentación artificiales y controladas del sistema).

AGRADECIMIENTOS. Queremos hacer presente nuestro agradecimiento al Profesor F. Halberg de los Cronobiology Labs. University of Minnesota y al Departamento de Investigación del Centro "Ramón y Cajal" dirigido por el Profesor J. M. R. Delgado por su apoyo y sugerencias en este campo de la Cronobiología.

## BIBLIOGRAFIA.

1. ASCHOFF, J.; K. HOFFMANN; H. POHL AND R. WEVWE (1975) Re-Entrainment of Circadian Rhythms after Phase-shifts of the Zeitgeber. Chronobiologia, Vol. 2, N. 1.
2. DEL POZO F. (1979). Modelo Matemático de las Oscilaciones Biológicas. Tesis Doctoral. Universidad Politécnica de Madrid, Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Telecomunicación.
3. HALBERG, F. and J. K. LEE (1974). Chronobiologic Glossary. In: Chronobiology. F. Halberg y J. E. Puly (Eds). G. Thieme, Publ. Stuttgart.
4. HALBERG, F.; D. K. HAYES; E. HALBERG; F. CARANDENTE; J. HALBERG; R. B. SOTHERN and D. DUBRY (1978). Shift schedules in relation to ulcerogenesis, carcinogenesis and lifespan modelled in the laboratory with and without shift-modifying drugs. Enviada publicación.
5. LEVINE, H.; F. HALBERG; F. C. BARTTER; W. J. MEYER and C. S. DELEA (1974). Phase shifting of human rhythms in biorhythms and human reproduction. In: Biorhythms and human Reproduction. F. Halberg; R. M. Richart and R. V. Wiele (Eds). J. Wiley and Sons, Inc., New York.
6. NELSON, W. and F. HALBERG (1973). An evaluation of time-dependent changes in susceptibility of mice to pentobarbital injection. Neuropharmacology 12.
7. YUNIS, E. J.; F. HALBERG; A. McMULLEN; B. ROITMAN and G. FERNANDES (1973). Model studies of aging, genetics and stable changing - living routines - simulated by lighting regimen manipulation on the mouse. Int. J. Chronobiol. 1.