

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELAGEM COMPUTACIONAL

**RITMO CIRCADIANO E DOR: MODELO MATEMÁTICO
BASEADO EM SIMULAÇÃO MULTIAGENTE**

por

Angélica Theis dos Santos

Tese para obtenção do Título de
Doutora em Modelagem Computacional

Orientadora: Prof. Dra. Diana Francisca Adamatti
Coorientadora: Prof. Dra. Catia Maria dos Santos Machado

Rio Grande, Novembro, 2022



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE - FURG
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELAGEM COMPUTACIONAL
Av. Itália, km 8 s/nº - Campus Carreiros - CEP 96201-900 - Rio Grande/RS
E-mail: ppgmc@furg.br - Telefone: (53) 3293-5055



5

ATA DE DEFESA DE TESE

ATA Nº 9/2022

Ao vigésimo terceiro dia do mês de setembro de dois mil e vinte e dois, através de videoconferência, realizou-se a 19ª sessão de defesa de tese do Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional. A doutoranda **Angélica Theis dos Santos** apresentou e defendeu a tese **“Ritmo Circadiano e Dor: Modelo Matemático baseado em Simulação Multiagente”** como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutora em Modelagem Computacional. A sessão foi aberta às nove horas pela Profa. Dra. Diana Francisca Adamatti, orientadora da tese e presidente da Comissão de Avaliação. A referida Comissão esteve integrada, além da presidente e orientadora, pela Profa. Dra. Catia Maria dos Santos Machado da FURG (coorientadora), Profa. Dra. Andrea Cristina Konrath da UFSC, Profa. Dra. Bárbara Denicol do Amaral Rodriguez da FURG e Prof. Dr. Cleo Zanella Billa da FURG. Após cada integrante da Banca ter arguido a doutoranda, e esta ter tido a oportunidade de responder a cada um, os examinadores atribuíram os seguintes conceitos ao trabalho:

Profa. Dra. Andrea Cristina Konrath: conceito A

Profa. Dra. Bárbara Denicol do Amaral Rodriguez: conceito A

Prof. Dr. Cleo Zanella Billa: conceito A

Tendo sido a candidata APROVADA, com conceito A neste requisito parcial para a obtenção do grau de Doutora em Modelagem Computacional.



Documento assinado digitalmente
Andrea Cristina Konrath
Data: 23/09/2022 13:31:27-0300
CPF: ***.170.610-**
Verifique as assinaturas em <https://ufsc.br>

Profa. Dra. Andrea Cristina Konrath
Membro Externo



Documento assinado digitalmente
BARBARA DENICOL DO AMARAL RODRIGUEZ
Data: 26/09/2022 15:58:59-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Profa. Dra. Bárbara Denicol do Amaral Rodriguez
Membro Interno



Documento assinado digitalmente
CLEO ZANELLA BILLA
Data: 26/09/2022 11:42:53-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Prof. Dr. Cleo Zanella Billa
Membro Interno



Documento assinado digitalmente
DIANA FRANCISCA ADAMATTI
Data: 26/09/2022 16:58:48-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Profa. Dra. Diana Francisca Adamatti
Orientadora

Ficha Catalográfica

S237r Santos, Angélica Theis dos.
Ritmo circadiano e dor: modelo matemático baseado em
simulação multiagente / Angélica Theis dos Santos. – 2022.
115 f.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande –
FURG, Programa de Pós-Graduação em Modelagem
Computacional, Rio Grande/RS, 2022.
Orientadora: Dra. Diana Francisca Adamatti.
Coorientadora: Dra. Catia Maria dos Santos Machado.

1. Ritmo circadiano 2. Dor 3. Sistema multiagente 4. Modelo
matemático I. Adamatti, Diana Francisca II. Machado, Catia Maria
dos Santos III. Título.

CDU 616.8-009.7

Catálogo na Fonte: Bibliotecário José Paulo dos Santos CRB 10/2344

À minha família,
simplesmente pelo apoio
incondicionalmente.
Serei sempre grata.
Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela proteção e cuidado incondicionalmente.

A minha família, pelo amor e apoio dedicados, e por entender minha ausência.

Aos amigos, pelo incentivo durante essa caminhada.

À orientadora, Diana Adamatti, pela paciência e ensinamentos.

À co-orientadora, Catia Machado, pela disponibilidade, contribuições e ideias.

Ao curso de Modelagem Computacional por me acolher em seu programa.

À FAPERGS pelo apoio financeiro.

À Neoris, empresa a qual faço parte.

E, finalmente aos colegas do Laboratório de Modelagem e Simulação Social e Ambiental (LAMSA) e do doutorado pelos bons momentos compartilhados.

“Valeu a pena? Tudo vale a pena
Se a alma não é pequena.
Quem quer passar além do Bojador
Tem que passar além da dor.”
Fernando Pessoa
(Mar português)

RESUMO

Devido ao ritmo circadiano comandar as atividades inconscientes dos seres vivos através do relógio biológico, influências externas, como a dor, depressão, ansiedade, obesidade, temperatura corporal elevada e hormônios podem causar disfunção na sincronização e dessincronização neste ritmo. Assim, a regulação dos horários do sono é o exemplo mais comum da importância do ritmo circadiano para o funcionamento do organismo humano. Nesse contexto, a proposta deste trabalho é estudar as propriedades matemáticas e computacionais que descrevem o ritmo circadiano quando influenciadas pela variável dor. No modelo matemático são utilizados dois processos, um composto do ritmo circadiano e o outro do ritmo homeostático. A modelagem computacional, via sistema multiagente, definiu valores para a variável dor através da aplicação de um questionário não invasivo, com indivíduos de 20 a 35 anos. Para tal modelagem, foi realizada a revisão sistemática que engloba ritmo circadiano, dor, sistema multiagente, modelo matemático e sistema biológico. Ainda foram realizados testes estatísticos comprovar a interdisciplinariedade, mostrando que um assunto pode ser analisado com modelo matemático, modelo computacional e testes estatísticos. Resultados mostram como a variável dor influencia diretamente na qualidade do sono, bem como no desenvolvimento das atividades do cotidiano.

Palavras-chaves: ritmo circadiano; dor; sistema multiagente; modelo matemático.

ABSTRACT

The circadian rhythm controls the unconscious activities of living beings through the clock biological. External influences, such as pain, depression, anxiety, obesity, high body temperature and hormones can cause dysfunction in the synchronization and desynchronization of the circadian rhythm. The regulation of sleep schedules is the most common example of the importance of the circadian rhythm for the functioning of the human organism. In this context, a proposal of this work is to study how mathematical and computational properties describe the circadian rhythm when influenced by the pain variable. In the mathematical model, two processes are used, one composed of the circadian rhythm and the other of the homeostatic rhythm. Computational modeling, via a multiagent system, defined values for the pain variable through the application of a non-invasive questionnaire, with individuals aged 20 to 35 years. For such modeling, a systematic review was carried out that encompasses circadian rhythm, pain, multiagent system, mathematical model and biological system. Statistical tests were also carried out to confirm the interdisciplinarity, that a study can be tested with a mathematical model, computational model and statistical tests. Results show how the pain variable directly influences the quality of sleep, as well as the development of daily activities.

Keywords: circadian rhythm; pain; multiagent system; mathematical model.

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	Objetivos	16
1.2	Contribuições Esperadas	16
1.3	Organização do Texto	17
I	Fundamentos Básicos	18
2	REFERENCIAL TEÓRICO E APLICADO	19
2.1	Sistema Biológico	19
2.1.1	Ciclo vigília-sono	19
2.1.2	Ritmo circadiano	20
2.1.3	Ritmo Homeostático	20
2.2	Dor	20
2.3	Modelo Matemático	21
2.4	Sistemas Multiagente	24
2.4.1	NetLogo	25
3	Revisão Sistemática	27
3.0.1	Resultados da Revisão Sistemática	28
II	Abordagem Proposta	40
4	METODOLOGIA	41
4.1	Modelo de Skeldon	41
4.2	Modelo Inicial	43
4.3	Questionário	45
4.4	Análise dos Dados	46
III	Resultados Obtidos	49
5	RESULTADOS OBTIDOS	50
5.1	Análise do Questionário	50
5.2	Testes no Netlogo	51
5.3	RStudio	55
5.3.1	Análise da Produtividade do Indivíduo	62
6	CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS	66
6.1	Contribuições	66
6.2	Trabalhos Futuros	68

LISTA DE FIGURAS

2.1	Faces Pain Scale – Revised (FPS-R).	21
2.2	Modelo Matemático de dois processos.	22
2.3	Etapas de um processo de Simulação Adamatti (2011).	24
2.4	Interface inicial do NetLogo com apresentação do Modelo de Wolf Sheep Predation Wilensky (1999).	26
3.1	Áreas de Pesquisa envolvidas e suas inter-relações.	27
3.2	Etapas do processo da revisão sistemática.	31
4.1	Variáveis do Modelo de Skeldon (2014).	42
4.2	Interface do Modelo.	43
4.3	Inserção da dor - Turtle 1 - Ritmo Circadiano.	44
4.4	Cálculo da Dor em relação ao Ritmo Circadiano e Homeostático.	44
4.5	Interface do Netlogo com a Inclusão da Dor.	45
4.6	Questionário aplicado na pesquisa.	47
5.1	Participantes da Pesquisa	51
5.2	Região Corporal da Dor	51
5.3	Relógio Biológico Ligado	52
5.4	Relógio Biológico Desligado	52
5.5	Caso Indivíduo (A)	53
5.6	Caso Indivíduo (B)	54
5.7	Casos Indivíduos C, D e E.	55
5.8	Componentes Principais com Porcentagem de Variação.	57
5.9	Variação de dados em relação a cada componente principal	57
5.10	Autovalores associados aos seus respectivos componentes principais	58
5.11	Componente Principal - Dim 1 x Dim 2	58
5.12	Componente Principal - Dim 1 x Dim 3	59
5.13	Componente Principal - Dim 2 x Dim 3	59
5.14	Número de Cluster - Método Gap Statistic e Método Elbow - WSS	60
5.15	Influência de cada variável por dimensão	61
5.16	Cluster Rotacionado com a PCA.	61
5.17	Número de Cluster - Método Silhouette	62
5.18	Cluster Rotacionado com a PCA.	62
5.19	Variáveis relacionadas á produtividade do indivíduo.	63
5.20	Influência de cada variável por dimensão	64
5.21	Cluster Rotacionado com a PCA e produtividade	64
5.22	Cluster Rotacionado com a PCA e produtividade	65

LISTA DE TABELAS

1	Escala Dor	46
---	----------------------	----

LISTA DE QUADROS

1	Protocolo de Pesquisa	29
2	Protocolo de Pesquisa adotado	30
3	Trabalhos Relacionados	32
4	Trabalhos Relacionados - Parte 1	34
5	Trabalhos Relacionados - Parte 2	35
6	Trabalhos Relacionados - Parte 3	36
7	Trabalhos Relacionados - Parte 4	37
8	Trabalhos Relacionados - Contribuição desta pesquisa	38
9	Denominação dos Nomes das Variáveis	56

LISTA DE SÍMBOLOS

ω Omega

$\sin \alpha$ Seno Alfa

μ Assíntota Superior

LISTA DE ABREVIATURAS

Ritmo Circadiano	Processo C
Ritmo Homeostático	Processo S
União Ritmo Circadiano e Ritmo Homeostático	Processo $\tilde{S}$
Sistemas Multiagente	SMA
Simulação Baseada em Agentes	MABS (Multi-Agent-Based Simulations)
Análise de Componentes Principais	PCA
Escala da Dor	FPS-R (Faces Pain Scale – Revised)

1 INTRODUÇÃO

Nesta tese é apresentado a pesquisa realizada ao longo dos anos, sobre a influência da dor no ritmo circadiano, utilizando modelagem matemática, computacional e estatística.

A cronobiologia (crono = tempo, bio = vida, logia = estudo) é a área da Biologia que estuda o relógio biológico dos seres vivos. O relógio biológico de cada pessoa é sincronizado conforme suas atividades decorrentes do dia a dia. Para que haja a regulação interna, é necessário que os mecanismos que permitem a sincronização sejam ajustados. Essa sincronização é realizada pelo fenômeno de ajuste, chamado de “arrastamento”, que comanda o ajuste onde denomina-se “zeitgeber”, que são sincronizadores do relógio biológico. Assim, o ritmo circadiano e homeostático são sincronizados pelo “zeitgebers”, de maneira que os mesmos estejam sempre interligados. Essa interligação é realizada por meio de “pacemaker” (marcapasso) (Daan et al., 1984).

O estudo do ritmo circadiano faz parte da cronobiologia, que tem como objetivo estudar os relógios biológicos que controlam os ritmos e são responsáveis por atividades dos seres vivos. Sobretudo, os ritmos que estão associados a funções vitais como hormônios, sistema digestivo, sensação de sono e fome, e influências externas, como dor, ansiedade ou depressão (Bruna, 2019).

Pesquisas relacionadas ao sono destacam-se porque ocupam parte da vida humana. O sono é uma necessidade para todos os indivíduos e a qualidade do sono afeta diretamente o desenvolvimento das atividades do cotidiano. A necessidade de dormir varia em cada indivíduo, sendo que ter uma qualidade ruim de sono, desencadeia uma série de alterações comportamentais (Bergamasco et al., 2006).

A falta de sono pode interferir nas atividades diurnas, aumentar o risco de acidentes e acarretar um fraco desempenho no trabalho e nas atividades escolares. O curto período de sono, além de ser identificado como fator de risco para obesidade, também está relacionado à irritabilidade emocional e falta de atenção. Dados experimentais sobre os efeitos da privação do sono indicam que eles têm efeitos negativos no desenvolvimento da sonolência, humor, cognição e atividade motora, além de metabolismo, hormônios e variáveis imunológicas (Nixon et al., 2008).

O sono é modelado conforme os horários do indivíduo, mas ainda é possível modelar através de sistemas multiagente, que estudam o comportamento de um conjunto independente de agentes com características diferentes, evoluindo em um ambiente (Wooldridge, 2009). A união de modelos matemáticos com o sistema multiagente são úteis para representar situações reais, realizar previsões e auxiliar no suporte à decisão.

Ao modelar o ritmo circadiano, através de um sistema multiagente, ainda é possível analisar as funções vitais que estão ligadas diretamente ou indiretamente ao sistema biológico, podendo ser hormônios ou sistema digestivo, e, influências externas, como a dor, ansiedade, depressão e temperatura corporal. À vista disso, percebe-se a necessidade de investigar sobre as influências externas, especificamente a dor.

O estudo do ritmo circadiano vem gradativamente sendo aprofundado por pesquisadores de diversas áreas. Os concedidos com o Prêmio Nobel de Filosofia e Medicina de 2017, Jeffrey Hall, Michael Rosbash Young ao realizarem estudos, descobriram mecanismos moleculares que controlam o ritmo circadiano (Hall and Young, 2014). Visando a pesquisa e a ciência percebeu-se a necessidade de analisar o ritmo circadiano por meio de um estudo detalhado entre o modelo matemático de dois processos, a simulação multiagente e testes estatísticos.

Neste contexto, estudar e diagnosticar a dinâmica e funcionamento do ritmo circadiano é fundamental para a cronobiologia e para a ciência. Dessa forma, o trabalho propõe o estudo do modelo matemático de dois processos - ritmo circadiano e ritmo homeostático, que descreve as curvas do ritmo circadiano apresentado por Daan et al. (1984). Então, um modelo computacional baseado em sistema multiagente, partindo da implementação realizada por Skeldon (2014), e a inclusão da variável dor, que afeta diretamente o ritmo circadiano será desenvolvido.

Desta forma, vislumbra-se como hipótese científica: O sono é sincronizado pela união do ritmo circadiano e ritmo homeostático e a variável dor dessincroniza este processo.

1.1 Objetivos

O objetivo principal deste trabalho é propor um modelo matemático, computacional e estatístico da influência da dor no ritmo circadiano.

Para atingir o objetivo principal, tem-se os objetivos específicos para serem alcançados:

- Avaliar a produtividade nas atividades do cotidiano, relacionados com indivíduos que trabalham ou estudam em uma determinada faixa etária.
- Coletar dados reais, a partir de um questionário não-invasivo, de forma a obter tais informações e assim calibrar o modelo proposto;
- Simular do ritmo circadiano por meio de sistema multiagente.
- Modelar e analisar dados estatísticos, de forma a avaliar como a dor afeta o sono.
- Mostrar o quanto a produtividade do indivíduo é afetada pela variável dor, e consequentemente, o ritmo circadiano.

1.2 Contribuições Esperadas

No desenvolvimento desta pesquisa espera-se mostrar todas as simulações e aplicações do ritmo circadiano e dor, sendo uma preocupação deste trabalho demonstrar matematicamente, estatisticamente e computacionalmente, confirmando que todas as áreas são interligadas e caminham juntas.

Desta maneira, as contribuições desta tese envolvem o melhor entendimento do sistema multiagente e modelo estatístico aplicados a situações reais. O modelo matemático é fundamental e base do estudo para chegar-se-à ao modelo proposto que deverá responder as seguintes questões:

- O modelo matemático é capaz de representar o ritmo circadiano?
- A técnica utilizada por sistema multiagente modela o ritmo circadiano quando influenciado pela dor?
- A equação matemática desenvolvida para a dor apresenta uma modelagem fidedigna da dor e ritmo circadiano?
- Os testes estatísticos apresentam de forma clara as variáveis dependentes e independentes?
- A produtividade está diretamente relacionada com a idade e o nível de dor?

Sendo assim, nas conclusões serão apresentados estes questionamentos e suas respostas com base na análise dos resultados.

1.3 Organização do Texto

O texto está estruturado em três partes. Na primeira parte são apresentados os fundamentos básicos deste trabalho. Na segunda parte, a abordagem adotada para a metodologia e a implementação. Na terceira parte, são apresentados os resultados obtidos a partir das simulações.

A primeira parte é formada pelos capítulos 2 e 3. No capítulo 2 é abordado todo o referencial teórico, mais especificamente, o ritmo biológico, a vigília/sono, ritmo circadiano, ritmo homeostático, dor, modelo matemático, sistemas multiagente, com enfoque no Netlogo (ferramenta usada para implementação do modelo) e RStudio (software estatístico utilizado para as simulações). No capítulo 3 é apresentada a revisão sistemática e os trabalhos relacionados para a construção do modelo de simulação multiagente para o ritmo circadiano e dor.

A segunda parte é formada pelo capítulo 4, na qual é apresentada a metodologia, o modelo base de Skeldon, o modelo inicial proposto, bem como o projeto aprovado no Comitê de Ética em Pesquisas na Área da Saúde (CEPAS), para o desenvolvimento e aplicação do questionário não invasivo. Também apresenta as simulações baseadas em sistemas multiagente e a Análise de Componentes Principais (PCA) para o ritmo circadiano e a variável dor.

A terceira parte é formada pelos capítulos 5, 6, 7, Anexo e Apêndices. No capítulo 5 analisa-se e discute-se os resultados do questionário, testes em Netlogo, testes em RStudio, aplicação do PCA e clusterização dos dados. Já no capítulo 6 é apresentada a análise da produtividade por meio de testes estatísticos.

Finalmente, o capítulo 7 apresenta as principais conclusões e contribuições deste trabalho. Também são sugeridos os possíveis trabalhos futuros decorrentes da pesquisa realizada.

Adicionalmente, são apresentadas as referências, e o Anexo 1 contendo o Parecer do CEPAS, e no Anexo 2 é apresentado o artigo que detalha o modelo matemático de Daan et al. (1984). Em seguida são mostrados os apêndices, na qual o Apêndice 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecimento ao Voluntário. Apêndice 2 - Questionário aplicado aos indivíduos.

Parte I

Fundamentos Básicos

2 REFERENCIAL TEÓRICO E APLICADO

Neste capítulo é apresentado o referencial teórico e aplicado relacionado a Sistema Biológico, Ciclo Vigília/Sono, Ritmo Circadiano, Ritmo Homeostático, Dor, Modelo Matemático, Sistemas Multiagente e a ferramenta Netlogo.

2.1 Sistema Biológico

O sistema biológico do ritmo circadiano são mudanças cíclicas que se repetem ao longo de um determinado período e estão relacionados com as alterações dos processos fisiológicos do corpo, sendo que a atividade de dormir é um mecanismo de reparo das células que regulam os processos físicos, intelectuais e psíquicos (Borbély and Achermann, 1999).

O sistema biológico se constitui do sistema de temporização endógeno. Esse sistema compreende a rede de osciladores acoplados, os quais, medem os ciclos ambientais vigília/sono de 24 horas. Sabe-se que os ciclos ambientais não possuem a mesma capacidade de ajustamento, como a temperatura corporal que varia em condições de rotina constante.

A regulação do sistema biológico ocorre por meio do ciclo vigília-sono, que é subdividido em ritmo circadiano e ritmo homeostático, caracterizado pela redução significativa da atividade motora e da percepção de estímulos sensoriais (Borbély and Achermann, 1999).

2.1.1 Ciclo vigília-sono

A variação entre o sono e vigília é fundamental para a saúde mental e física de todos os seres. Além de tornar fundamental o equilíbrio social e profissional, as alterações do sono, provocam insônia, sonolência e anemia. O ciclo vigília-sono é controlado pelo sistema hipotalâmico e seus sistemas funcionais do sistema circadiano. O ritmo circadiano do ciclo vigília-sono é regulado pelos núcleos supraquiasmáticos (NSQ's) do hipotálamo. Os núcleos estão localizados na base do cérebro, sobre o cruzamento das fibras nervosas originárias dos olhos (Saper et al., 2001).

O ciclo vigília-sono tem ritmicidade de 24 horas, período de vigília ocorre durante o dia e o sono durante a noite, dando ênfase que o sono realizado durante o dia não tem a mesma qualidade do sono noturno, bem como a vigília que ocorre a noite não é igual a do dia.

Um dos mecanismos importantes da regulação do vigília-sono, é mostrado pelo processo $\tilde{S}$ (união do ritmo circadiano e ritmo homeostático) (Daan et al., 1984). Este por sua vez é dependente da duração e qualidade do sono (Borbély and Achermann, 1999). A duração da vigília incrementa o processo $\tilde{S}$, aumentando assim o tempo de sono. O vigília-sono é regulado pelo modelo de dois processos (ritmo circadiano e homeostático).

Ainda no ciclo vigília-sono ocorre a iteração da sincronização e dessincronização. A sincronização é o ato de sincronizar dois ou mais ritmos, combinando movimentos ao mesmo tempo. A dessincronização ocorre entre o relógio interno e os indicadores temporais externos. O indivíduo necessita de um determinado tempo para readaptar-se às condições ambientais, como

hora de dormir e acordar. Outro exemplo é o “jet-lag”, mudança de horário, que altera o horário de dormir e acordar.

A qualidade do sono muda sistematicamente com a idade. Os bebês têm sono curto durante o dia, reduzindo gradualmente o número de episódios diários de sono até a idade escolar. Na fase da adolescência o período do sono torna-se longo. Já na idade adulta, o período do sono é reduzido, e na fase da velhice esse período aumenta. Há mudanças bruscas na qualidade do sono com a idade. Não se sabe exatamente quais fatores ocorrem no corpo para causar essas mudanças, mas há evidência de que, à medida que envelhecemos, os ritmos circadiano e homeostático tem amplitude diferentes (Skeldon, 2014).

2.1.2 Ritmo circadiano

O ritmo circadiano (circa = por volta de, dies = dia) e todos os demais ritmos tem características auto-sustentáveis, e são ajustados para o ciclo vigília-sono com período de 24 horas, influenciado por fatores internos e externos. Ele regula atividades químicas, físicas, psicológicas e psíquicas do organismo.

O ritmo circadiano, regula os ritmos psicológicos do ser humano, sendo controlado por um marca-passo localizado no cérebro, que é independente da vigília e do sono, alcançando seu nível máximo de propagação do sono no início da manhã e o seu mínimo no início da noite (Almondes and Araújo, 2003).

Consequentemente, é importante manter o ritmo sincronizado em um período de 24 horas, visto que alterações, como trocar o dia pela noite, causam desajustes.

2.1.3 Ritmo Homeostático

O ritmo homeostático é decorrente do vigília-sono que procede do modelo do Processo S. O ritmo homeostático é decorrente da pressão homeostática, na qual é máxima no início do mesmo e dissipa-se gradualmente ao longo da fase. Na vigília, a pressão homeostática é mínima, e aumenta ao longo do período (Beersma and Gordijn, 2007).

2.2 Dor

De acordo com a Associação Internacional de Estudos da Dor (*International Association for the Study of Pain* - IASP), a dor é “uma experiência sensorial, emocional e desagradável, associada a fatores reais internos ou externos” (Moayed and Davis, 2013).

A dor é causada por diferentes tipos de danos reais, que inclui temperatura (calor ou frio), estimulação mecânica ou pressão, atrito, choque elétrico, bem como processos gerados por inflamação. A dor é expressa pela Escala da Dor (*Faces Pain Scale – Revised* - FPS-R) (Hicks et al., 2001), visualizada na Figura 2.1.

Portanto, dado que a dor é uma experiência sensorial desagradável, ela está relacionada com a medula espinhal que envolve circuitos neurais no cérebro. Os circuitos envolvem uma

					
Sem Dor	Pouca Dor	Dor Leve	Dor Moderada	Dor Intensa	Dor Máxima
0	2	4	6	8	10

Figura 2.1: Faces Pain Scale – Revised (FPS-R).

Fonte: Hicks et al. (2001).

gama de sistemas neurotransmissores e cognitivos, e as respostas cognitivas influenciam sobre a percepção da dor (da Silva and Pinto, 2011). Assim, a modelagem do processamento da dor é relacionada com o todo do corpo humano.

2.3 Modelo Matemático

O função do sono é recuperar a fadiga decorrente da vigília, sendo o sono regulado por dois processos, já descritos anteriormente, o ritmo circadiano e ritmo homeostático. O ciclo vigília-sono é definido como o resultado da interação entre o ritmo circadiano e ritmo homeostático. A Figura 2.2 de Daan et al. (1984) apresenta o modelo matemático de dois processos.

O presente modelo analisa um *pacemaker*, localizado no núcleo supraquiasmático do hipotálamo, exercido pelos mecanismos do *zeitgeber*. No trato retino-hipotalâmico são geradas as oscilações circadianas fisiológicas por meio do ciclo vigília-sono.

A explicação das oscilações ocorrem por meio de dois limiares: H e L, denominado *S-Thresholds*, onde o processo $\tilde{S}$ (tempo de interação entre o ritmo circadiano e ritmo homeostático) aumenta durante a vigília até atingir o limiar H (altura máxima para o início do sono), e, conseqüentemente diminui durante o sono até atingir o limiar L (momento em que o sono termina). Assume-se, por combinação que *S-Thresholds* decresce durante o sono e cresce durante a vigília.

O modelo matemático de dois processos proposto por Daan et al. (1984) considera a pressão homeostática $H(t)$, que diminui exponencialmente durante o sono:

$$H(t) = H_0 e^{(t_0-t)/X_s} \quad (2.1)$$

E, conseqüentemente, aumenta durante a vigília, período que o indivíduo está acordado:

$$H(t) = \mu + (H_0 - \mu) e^{(t_0-t)/X_w} \quad (2.2)$$

O parâmetro μ é a *assíntota superior (upper asymptote)*, pressão máxima que o ritmo homeostático H pode alcançar, sem interferências externas ou internas e a *assíntota inferior (lower asymptote)* é abaixo de zero. Alternando entre o tempo de dormir e acordar ocorre a

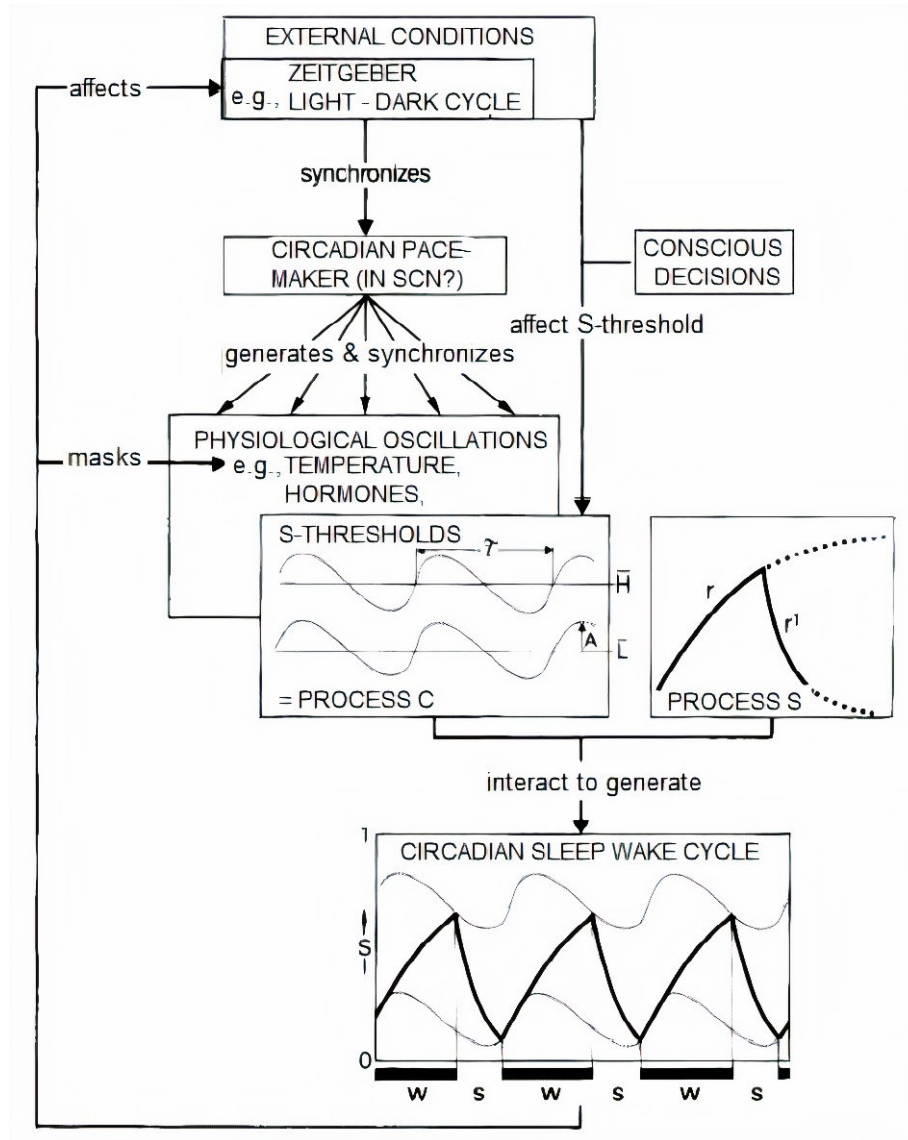


Figura 2.2: Modelo Matemático de dois processos.
Fonte: Daan et al. (1984).

pressão homeostática $H(t)$, onde atinge o limite superior $H^+(t)$, que consiste no valor médio H_0^+ da modulação do ritmo circadiano $C(t)$:

$$H^+(t) = H_0^+ + aC(t) \quad (2.3)$$

A oscilação entre o sono e vigília resulta quando $H(t)$ atinge o limite inferior (*lower threshold*), $H^-(t)$:

$$H^-(t) = H_0^- + aC(t) \quad (2.4)$$

Onde o $C(t)$ é o período de 24 horas, sendo descrito de maneira simplificada por:

$$C(t) = \sin(\omega(t - \alpha)) \quad (2.5)$$

E na maneira mais complexa, que inclui alterações internas ou externas, por:

$$C(t) = \begin{cases} 0.97\sin[\omega(t - \alpha)] + 0.22\sin[2\omega(t - \alpha)] + 0.07\sin[3\omega(t - \alpha)] + \\ 0.03\sin[4\omega(t - \alpha)] + 0.001\sin[5\omega(t - \alpha)] \end{cases} \quad (2.6)$$

onde:

- $H(t)$ = pressão homeostática,
- H_0 = pressão homeostática diminuída
- t_0 = tempo inicial em horas,
- t = tempo final em horas,
- X_s e X_w = valor padrão (tempo médio que o indivíduo leva para dormir e acordar),
- μ = assíntota superior,
- $H^+(t)$ = limite superior da pressão homeostática,
- $H^-(t)$ = limite inferior da pressão homeostática,
- H_0^+ e H_0^- = limiar valor médio da pressão homeostática entre sono e vigília,
- a = amplitude,
- $C(t)$ = ritmo circadiano - período de 24 horas,
- $\sin \alpha$ = seno do ângulo alfa,

A equação (2.6) é a equação utilizada ao longo desta pesquisa no Netlogo, e os itens $H(t)$ = pressão homeostática, H_0 = pressão homeostática diminuída,

t_0 = tempo final em horas,

t estão implementados em Netlogo.

Os parâmetros apresentados são decorrentes de pesquisas realizadas por Daan et al. (1984) e Borbély and Achermann (1999), e foram definidos com base em dados de adultos saudáveis, submetidos a programas de vigília-sono natural ou alterados. Esses indivíduos foram expostos a esforços e reforços nos seus ambientes diários que auxiliam o processo vigília-sono a permanecer em sincronia com os demais ritmos.

Como informação complementar no Anexo 2, consta o artigo de Daan et al. (1984) que dá base para todo o modelo matemático. Para um estudo mais aprofundado, ainda sugere-se a consulta do artigo de Skeldon et al. (2014).

2.4 Sistemas Multiagente

Na área da Inteligência Artificial, mais especificamente na sub-área de Sistemas Multiagente (SMA), em conjunto com a área de Simulação, surge a Simulação Baseada em Agentes (Multi-Agent-Based Simulation - MABS) - sistema de vários agentes, que trabalham em conjunto, e estes agentes podem ter características diferentes, atingindo metas, evoluindo o ambiente (Wooldridge, 2009).

A simulação é uma técnica que envolve a construção de um modelo de situação real para posterior experimentação. Os sistemas multiagente com base nas informações preliminares do ambiente, podem tomar decisões para atingir o objetivo do grupo e/ou pessoal de maneira independente (Lesser, 1999). Nesse meio é possível mostrar uma população real em uma forma artificial, onde cada indivíduo da população é apresentado por um agente e todos os agentes formam um grupo, sendo que cada grupo possui suas regras e comportamento. Assim, Strack (1984) *apud* (Adamatti, 2011) define que a simulação pode ser dividida em três etapas, conforme Figura 2.3.

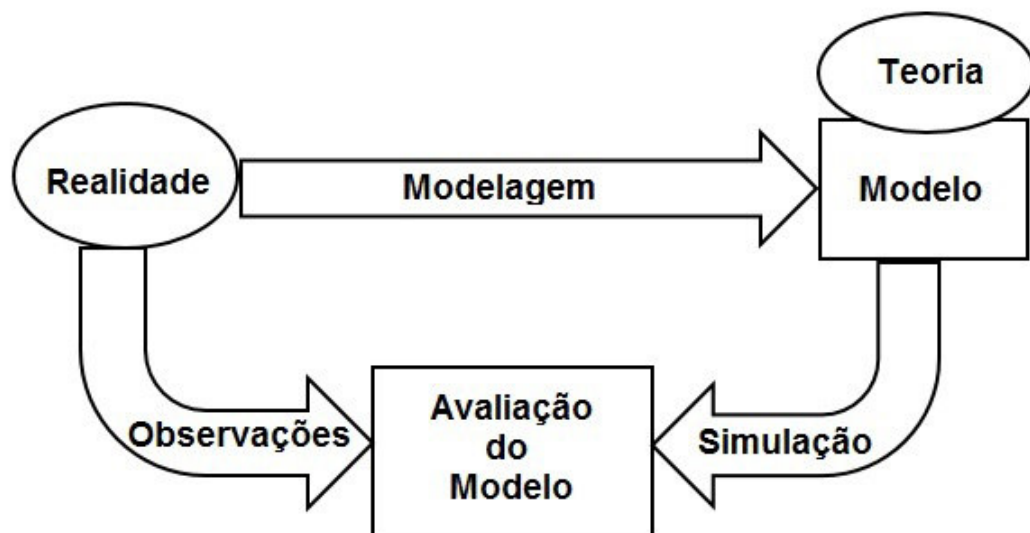


Figura 2.3: Etapas de um processo de Simulação Adamatti (2011).

- Etapa da Modelagem: construir o modelo do fenômeno a ser estudado;
- Etapa de Experimento: aplicar variações sobre o modelo construído, alternando parâmetros que influenciam no processo de resolução;
- Etapa da Validação: comparar dados experimentais obtidos com o modelo e a realidade, permitindo a análise dos resultados obtidos.

Os agentes são caracterizados em cooperativos ou interessados. Agentes cooperativos trabalham para atingir um objetivo comum de todos, enquanto os Agentes interessados tem objetivos distintos, contudo ainda podem interagir para alcançar o seu próprio comum (Lesser, 1999).

A partir de um problema real ou imaginário é realizado o estudo, a modelagem do problema, a implementação e a validação por meio de sistemas multiagente. Neste estudo, foi escolhido o Netlogo, para realizar a implementação do ritmo circadiano e a variável dor, por ser um software livre e pela implementação do modelo de dois processos de Skeldon (2014) já ter sido realizado em Netlogo.

2.4.1 NetLogo

O NetLogo¹ é um ambiente de programação para modelagem para sistemas multiagente, com intuito de analisar o comportamento dos fenômenos naturais e/ou sociais (Tisue and Wilensky, 2004), onde:

- Permite experimentar simulações e criar modelos para testar hipóteses sobre sistemas centralizados e descentralizados;
- Possui uma grande biblioteca de modelos sobre ciências exatas, naturais, área médica, biológica, física, química, computação, economia e psicológica;
- Possui um dicionário explicativo dos comandos;
- É apropriado à modelagem de indivíduos (pessoas, bactérias, insetos, nações, organizações, etc.) que interagem entre si e com o meio ambiente;
- Permite explorar a conexão entre as interações locais dos indivíduos e os padrões macroscópicos emergentes dessas mesmas interações.

Na Figura 2.4 é apresentada a interface do Netlogo com modelo de Wolf Sheep Predation sendo executado, disponível na biblioteca de modelos². A aba da *Interface* é onde se visualiza a execução do modelo e o comportamento dos agentes. As ferramentas da janela de interface contém botões que permitem ao usuário criar *buttons*, *sliders*, *switchs*, *monitors* ou *plots*. A Figura 2.4, mostra a organização dos botões e ilustra um modelo existente no ambiente de simulação:

- O *Button* é o comando inicial do conjunto de procedimentos.
- Os *Sliders* trazem a possibilidade de inserir parâmetros, que podem ser facilmente ajustados, basta apenas mover a barra do *slider* e os valores são modificados, sem necessidade de alterar o programa.
- Os *Plots* são utilizados para mostrar os dados gerados em gráficos.
- Os *Switches* são ferramentas que possibilitam opções de ligado ou desligado, onde o usuário define se quer realizar ou não a execução de um evento no modelo.

¹<https://ccl.northwestern.edu/netlogo/>

²<http://ccl.northwestern.edu/netlogo/models/wolf>

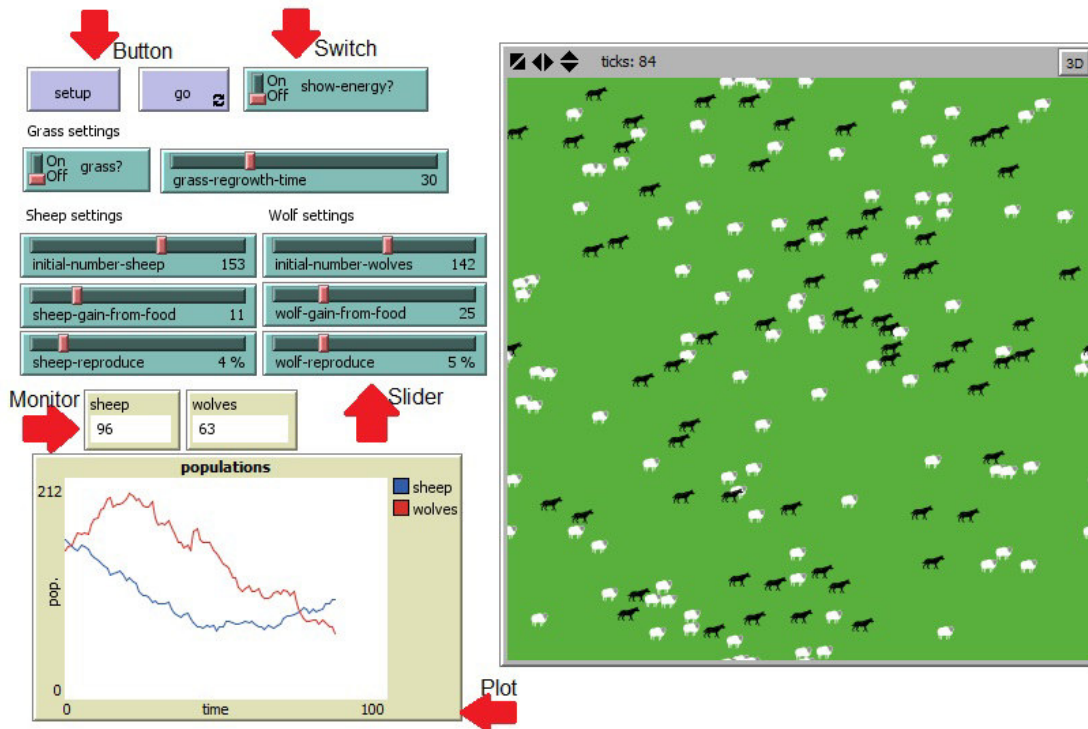


Figura 2.4: Interface inicial do NetLogo com apresentação do Modelo de Wolf Sheep Predation Wilensky (1999).

Fonte: Biblioteca de Modelos do Netlogo ³.

- Pelo *Monitors* é controlado o tempo real da simulação ou também pode mostrar qualquer expressão.

A aba *Info* é utilizada para realizar toda a descrição do modelo, explicar seu funcionamento, trazer informações adicionais, modo de usar, como explorar o ambiente e possíveis modificações. Essa aba tem a função de informativo do modelo, por isso, que recomenda-se uma leitura inicial antes de explorar modelo.

Já o *Code* é onde se realiza toda a programação. Através da escrita do código é que se definem as regras do comportamento dos agentes. No NetLogo também é permitido definir a espécie *breeds* para os agentes, sendo que essa é uma das condições iniciais da programação.

A programação em NetLogo fundamenta-se em atribuir ações aos agentes, chamados de *- patches* e *turtles*. Os agentes podem ter diferentes formas, definidas pelas *shapes*. Ainda é permitido definir a espécie *breeds* para os agentes, sendo essa a condição inicial da programação, uma vez definido a espécie, torna-se possível programar os diferentes comportamentos.

3 REVISÃO SISTEMÁTICA

A revisão sistemática é considerada um estudo de longo prazo, sendo dividida em estudos primários ou secundários. Os estudos primários são entendidos como a fonte principal de dados, realização da delimitação do tema, pergunta de pesquisa e técnicas de seleção dos dados. Os estudos secundários são a fase onde classificam-se os artigos, seguindo o uso de técnicas, baseado no protocolo (Nakagawa et al., 2017). O protocolo é composto de 5 seções: (1) - Informações gerais da pesquisa; (2) - Questão de pesquisa; (3) - Identificação do estudo; (4) Critérios da Seleção e Exclusão dos artigos e (5) - Síntese dos Dados, conforme mostra o quadro 1.

A partir do protocolo de Nakagawa et al. (2017), foi descrita a pergunta de pesquisa deste trabalho: **Existe modelagem do ritmo circadiano sob influência da dor utilizando sistemas multiagente?** Os termos que englobam a pesquisa são: ritmo circadiano, dor e sistema multiagente. Assim, foi realizada a primeira pesquisa, entre os termos “*circadian, pain e multiagent*”, onde não foram encontradas publicações científicas. Desta forma, foi necessário subdividir as palavras-chave e acrescentar os termos “modelo matemático e sistema biológico”, conforme a Figura 3.1, que apresenta as inter-relações das áreas, na qual cada cor e letra representa uma revisão sistemática e suas palavras-chave⁴.

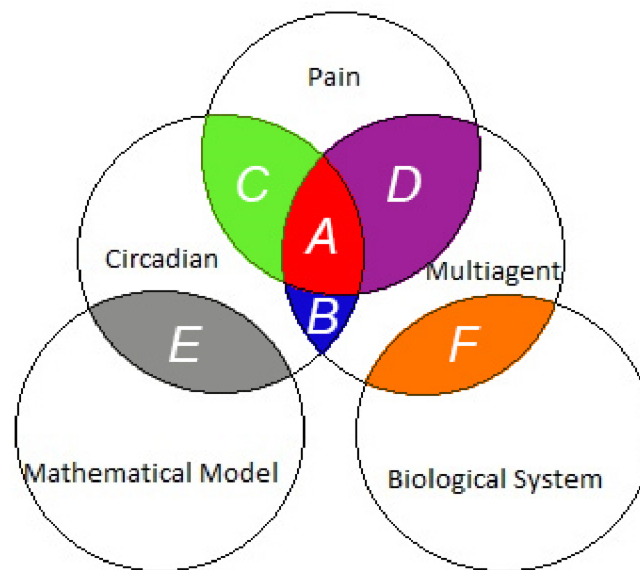


Figura 3.1: Áreas de Pesquisa envolvidas e suas inter-relações.

Fonte: A autora.

Ainda, com a inter-relação das palavras-chaves, foi adaptado o protocolo (quadro 1) para a pesquisa, conforme os parâmetros apresentados na quadro 2.

As informações gerais e a questão de pesquisa apresentam o trabalho, objetivo, descrição e pergunta de pesquisa. Nestas duas etapas é importante deixar claro cada passo e o que espera-se encontrar com a revisão sistemática. Assim, na identificação do estudo é necessário definir

⁴As áreas de inter-relação estão em inglês pois a pesquisa nas bases bibliográficas é realizada em inglês.

as palavras-chave, conforme a pergunta de pesquisa e, nas strings de busca utilizar “AND” ou “OR”, sempre levando em consideração as flexões das palavras, como singular e plural, com hífen e sem hífen.

As bases utilizadas para a pesquisa foram escolhidas com relação as áreas de pesquisa, sendo todas inclusas no Acesso ao Portal de Periódicos da CAPES, via Café⁵. As bases “Nature” e “PlosOne” foram utilizadas, mas não contabilizadas, pois estas duas bases apenas continham artigos relacionados a modelo matemático (Daan et al., 1984), sendo que os mesmo trabalhos foram encontrados em outras bases utilizadas na pesquisa. A base da área da medicina, a PubMed, desenvolvida pelo Centro Nacional de Informações sobre Biotecnologia (National Center for Biotechnology Information - NCBI), está indexada pela PMC (PubMed Central) na National Library of Medicine (NIH/NLM) dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA. Assim, as bases utilizadas foram:

- Scopus (Elsevier)⁶;
- ScienceDirect;⁷
- Springerlink;⁸
- PMC (Pubmed).⁹

Toda a revisão sistemática foi realizada no software gratuito e livre Mendeley¹⁰, que auxilia na organização de arquivos eletrônicos (formato PDF ou Bibtex), além de ajudar na normalização de citações e referências geradas automaticamente. Também é uma rede acadêmica, onde é possível criar grupos de compartilhamento de arquivos, analisar artigos, encontrar pesquisadores de uma mesma área e descobrir tendências e estatísticas.

O período que compreende a revisão sistemática é 2005 à 2019, totalizando os últimos 15 anos de publicações científicas relacionadas as strings de busca. É importante ressaltar, no modelo matemático, existem publicações relacionadas fora deste período, pois o modelo de (Borbély, 1982), foi aprimorado recentemente (Borbély et al., 2016), mas a leitura do trabalho original se fez necessária para compreensão do estudo completo. É importante salientar, que toda a revisão sistemática foi realizada no ano de 2020, e posteriormente no ano de 2022 foi realizada novamente englobando os anos de 2020, 2021 e 2022.

3.0.1 Resultados da Revisão Sistemática

A revisão sistemática resultou em diversos trabalhos científicos, nenhum deles contendo todas as três grandes áreas da pesquisa: “circadian, pain e multiagent”. A Figura 3.2 apresenta as etapas do processo de pesquisa, seguindo o protocolo apresentado na Tabela 2.

⁵<http://www.periodicos.capes.gov.br/>

⁶<https://www-scopus.ez40.periodicos.capes.gov.br/search/form.uri?display=basic>

⁷<https://www-sciencedirect.ez40.periodicos.capes.gov.br/>

⁸<https://link-springer-com.ez40.periodicos.capes.gov.br/>

⁹<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>

¹⁰<https://www.mendeley.com>

Quadro 1: Protocolo de Pesquisa

1 - Informações Gerais	
Descrição	Explicação e justificativa que levaram a revisão sistemática.
Objetivo	Objetivo da pesquisa de forma clara e coerente.
2 - Questão de Pesquisa	
	Objetivo descrito em formato de questão de pesquisa.
3 - Identificando o Estudo	
Palavra-Chave	Palavras que caracterizam o assunto investigado.
Strings de Busca	Conjunto das palavras-chave conectadas por AND ou OR.
Critérios de Seleção das bases	Determinação das bases de dados a serem pesquisadas.
Bases Bibliográficas	Lista das fontes de busca, que serão utilizadas para realizar a pesquisa.
Estratégia de Busca	Procedimento adequado para a busca das bases de dados.
4 - Seleção e Avaliação do estudo	
Critério de inclusão e Critério de exclusão	Critérios de inclusão, aqueles que são relevantes a pesquisa e critério de exclusão para artigos não relevantes.
Estratégia de seleção	Avaliação da qualidade metodológica.
Avaliação da qualidade	Critérios e estratégias que caracterizam a qualidade de cada trabalho.
5 - Síntese dos Dados	
Extração dos dados	Estratégia de como as informações de cada estudo serão extraídas.
Sumarização dos dados	Estratégia de organização dos dados extraídos e o tipo de análise realizada.
Redação e Publicação	Escrita da revisão sistemática com base nos artigos relacionados ao tema de pesquisa.

Fonte: Nakagawa et al. (2017)

Quadro 2: Protocolo de Pesquisa adotado

1 - Informações Gerais	
Objetivo	Averiguar artigos relacionados as três áreas de pesquisa: ritmo circadiano, sistemas multiagente e dor.
Descrição	Encontrar embasamento teórico para a referida pesquisa, verificando a interdisciplinariedade entre os assuntos.
2 - Questão de Pesquisa	
	Existe modelagem do ritmo circadiano sob influência da dor utilizando sistemas multiagente?
3 - Identificando o Estudo	
Palavras-Chave String de Busca Figura 3.1	multiagent AND circadian AND Pain (circadian AND multiagent OR multi-agent OR multiagent simulation OR multiagent system) circadian AND pain multiagent AND pain circadian AND mathematical model multiagent AND biological system
Bases	Scopus (Elsevier); ScienceDirect; Springerlink; PMC (Pubmed)
4 - Seleção e Avaliação do Estudo	
Critério de Inclusão	Artigos relacionados às áreas de pesquisa.
Critério de Exclusão	Não ter conexão e ser relevante com as áreas de pesquisa.
5 - Síntese dos Dados	
Síntese dos Dados	Leitura do título e resumo, Leitura parcial (introdução, metodologia e conclusão), Leitura do texto completo, e redação dos resultados.

Fonte: A autora.

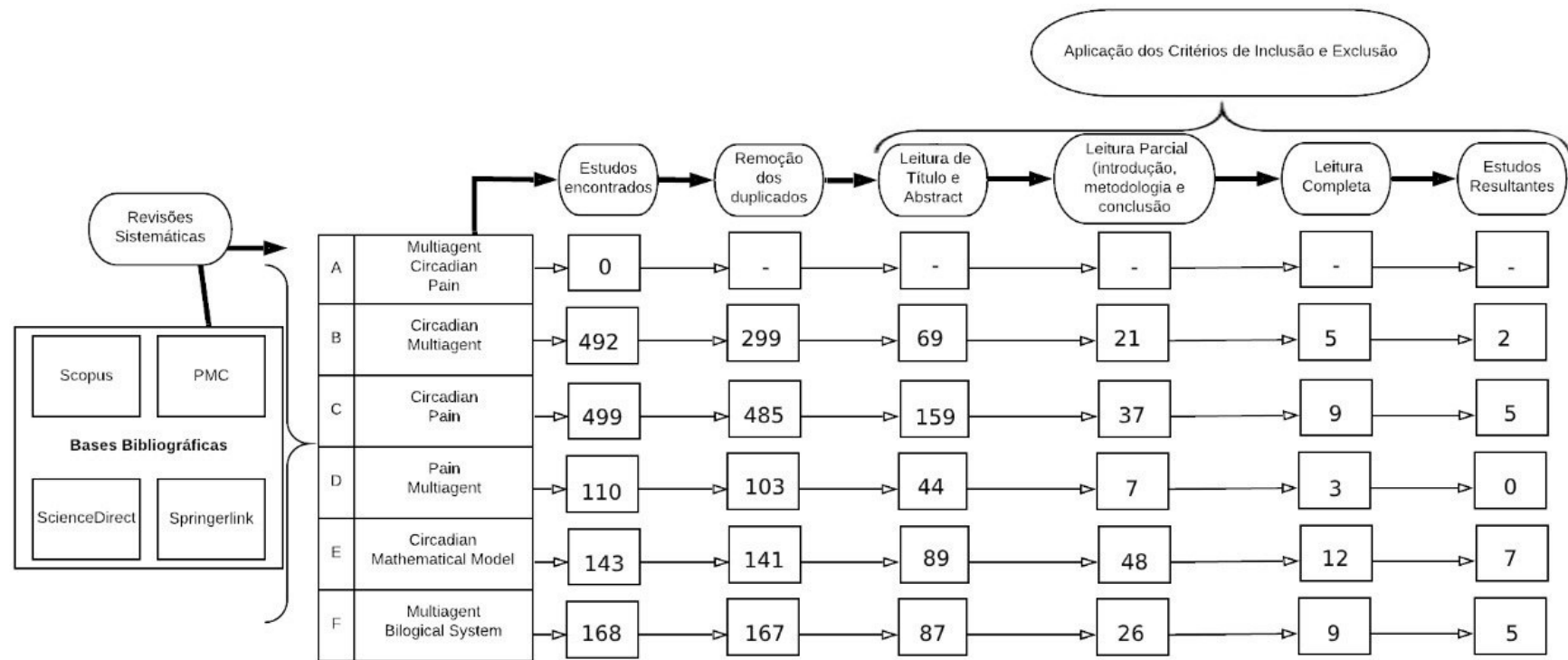


Figura 3.2: Etapas do processo da revisão sistemática.
Fonte:A autora.

O processo de seleção dos artigos engloba retirar duplicados, leitura de título e abstract; Leitura Parcial (introdução, metodologia e conclusão) e leitura completa do artigo. Após a realização do protocolo (Quadro2), foram encontrados 19 artigos relacionados, conforme mostrado na Quadro 3.

Quadro 3: Trabalhos Relacionados

	Pain	Multiagent	Circadian	Math.Model	Biol.Syst
Andreychenko et al. (2016)	-	X	X	-	-
Baptista and Costa (2008)	-	X	X	-	-
Aviram et al. (2015)	X	-	X	-	-
Hatcher et al. (2018)	X	-	X	-	-
Jankowski (2013)	X	-	X	-	-
Lopez-Jornet et al. (2015)	X	-	X	-	-
Burish et al. (2019)	X	-	X	-	-
Borbély (1982)	-	-	X	X	-
Daan et al. (1984)	-	-	X	X	-
Achermann et al. (1993)	-	-	X	X	-
Borbély and Achermann (1999)	-	-	X	X	-
Achermann and Borbély (2003)	-	-	X	X	-
Borbély and Achermann (2011)	-	-	X	X	-
Borbély et al. (2016)	-	-	X	X	-
Floroian et al. (2011)	-	X	-	-	X
Chiacchio et al. (2014)	-	X	-	-	X
Montagna et al. (2008)	-	X	-	-	X
Amigoni and Schiaffonati (2007)	-	X	-	-	X
Kefalas et al. (2005)	-	X	-	-	X
Neste trabalho	X	X	X	X	X

Fonte: A autora.

Na primeira busca (A) realizada entre “*circadian AND multiagent AND pain*”, na qual não foram encontradas publicações científicas sobre as três áreas.

Na segunda busca (B): “*circadian AND multiagent*”, inicialmente encontrou-se 492 artigos, sendo que resultou em dois artigos selecionados: (Baptista and Costa, 2008) e (Andreychenko et al., 2016). Os mesmos discutem sobre os fenômenos de sincronização em processo biológicos, especificamente no relógio biológico, o ritmo circadiano em animais mamíferos.

Na terceira busca (C): “*circadian AND pain*”, encontrou-se 499 artigos, sendo selecionados 5 artigos: (Aviram et al., 2015), (Hatcher et al., 2018), (Jankowski, 2013), (Lopez-Jornet et al., 2015), (Burish et al., 2019), onde de um modo geral esses trabalhos estudam a fisiologia do ritmo circadiano, que é afetado pela desregulação, mutação genética ou fatores ambientais que aumentam o risco de doenças.

Na quarta busca (D): “*multiagent AND pain*”, foram encontrados 110 artigos e com as regras do protocolo, nenhum artigo se encaixava na pesquisa, pois os mesmos tratam “multi-agent” como indivíduos (pessoas) e não como área de simulação computacional em sistemas multiagente.

Na quinta busca (E): “*circadian AND mathematical model*”, encontrou-se 143 artigos, sendo considerados importantes para a pesquisa apenas 7 artigos: (Borbély, 1982), (Daan et al., 1984), (Achermann et al., 1993), (Borbély and Achermann, 1999), (Achermann and Borbély, 2003), (Borbély and Achermann, 2011) e (Borbély et al., 2016). Todos são sequência de trabalho de um grupo e aprimoram o modelo de dois processos da regulação do sono vigília-sono, destacando a interação entre o ritmo homeostático com o ritmo circadiano, analisando a derivação do tempo e variáveis fisiológicas e comportamentais. O modelo simula o tempo e a intensidade do sono em diversos experimentos protocolados, na qual não utilizou simulação computacional e influência da dor.

Na última busca (F): “*multiagent AND biological system*” foram encontrados 168 artigos e após a realização de todo o protocolo, resultou em 5 artigos: (Floroian et al., 2011), (Chiacchio et al., 2014), (Montagna et al., 2008), (Amigoni and Schiaffonati, 2007), (Kefalas et al., 2005), que discutem sobre o sistema biológico e promove uma ligação com ferramentas de simulação que sejam capazes de analisar a dinâmica do sistema biológico. A articulação entre o sistema multiagente e sistema biológico permite realizar simulações computacionais.

No quadro8 é descrito, resumidamente, cada artigo selecionado juntamente com o objetivo, técnica e resultado.

Quadro 4: Trabalhos Relacionados - Parte 1

Autores	Objetivos	Técnicas	Resultados
Andreychenko et al. (2016)	Avaliar o comportamento da rede reguladora de genes que controla o sistema de relógio circadiano dos mamíferos.	Aplicação da Rede de Petri.	Aplicabilidade da técnica usando um modelo simplificado do ritmo circadiano e discussão dos resultados com estudos anteriores.
Baptista and Costa (2008)	Analisar os experimentos conduzidos como parte do desenvolvimento de um agente baseado em modelo de simulação em BitBang.	Criação de um mundo de simulação baseado em framework de BitBang com base em princípios da ciência e complexidade.	Concluí-se que a modelagem pode ser realizada em projetos, fornecendo uma estrutura de simulação que pode trazer interessantes resultados.
Aviram et al. (2015)	Avaliar o efeito da hora do dia na experiência multimodal percepção da dor em homens saudáveis, incluindo testes sensoriais quantitativos estáticos e dinâmicos.	Comparações de três modalidades diferentes de dor: mecânica, calor e, frio, sob os paradigmas dinâmicos de: soma temporal e condicionada.	A dor térmica varia durante o dia, e na manhã é o período mais insensível. Não houve diferenças diurnas nos parâmetros de dor mecânica ou em qualquer um dos paradigmas dinâmicos da dor.
Hatcher et al. (2018)	Discutir a modulação organizacional e ativacional do sistema circadiano de cronometragem por estrogênios através da sinalização do receptor.	Modelos globais de <i>knockout</i> e <i>knock-in</i> .	Os ritmos circadianos são modulados, em parte, por hormônios. O estradiol aumenta as funções do sistema circadiano de cronometragem para que o organismo responda de forma eficaz aos estímulos ambientais e endógenos.

Fonte: A autora.

Quadro 5: Trabalhos Relacionados - Parte 2

Autores	Objetivos	Técnicas	Resultados
Jankowski (2013)	Examinar os cronótipos matinais e noturnos, que diferem ou não em termos de níveis e flutuações de sensibilidade à dor.	Questionário Morningness-Eveningness e realizou nove medições durante 1 dia, consistindo de cinco estímulos térmicos situados na parte ventral do pulso.	Os resultados mostraram que o cronótipo pode ser um importante fator determinante da sensibilidade à dor, independente da hora do dia.
Lopez-Jornet et al. (2015)	Avaliar a intensidade da dor e os níveis de incapacidade em diferentes momentos do dia em pacientes com síndrome da boca ardente.	Estudo Clínico da síndrome da boca ardente (SBA).	A dor e a incapacidade aumentam com o decorrer do dia em pacientes com SBA e são influenciadas pela ansiedade.
Burish et al. (2019)	Revisão detalhada da relevância circadiana na doença e fisiologia da dor, incluindo cefaléia, enxaqueca, cefaleia hipónica e dor neuropática.	Descrever o potencial implicações terapêuticas, incluindo medicamentos para a dor existentes e novos moduladores de relógio compostos.	A base fisiológica para os ritmos circadianos na dor é uma área nova e estimulante de pesquisa com profundo impacto básico e translacional.
Borbély (1982)	Apresentado um modelo de regulação do sono.	Realização de Eletroencefalograma - EGG.	Um único oscilador circadiano é necessário para explicar o ciclo sono-vigília.

Fonte: A autora.

Quadro 6: Trabalhos Relacionados - Parte 3

Autores	Objetivos	Técnicas	Resultados
Daan et al. (1984);Acher- mann et al. (1993); Borbély and Achermann (1999); Achermann and Borbély (2003); Borbély and Acher- mann (2011); Borbély et al. (2016)	Desenvolver um modelo que des- creva o ritmo circadiano.	Técnica de privação do Sono em Adultos Saudáveis	Modelo Matemático de dois processos - vigília/sono - ritmo circadiano e ritmo homeostático. Trabalhos seguintes tem o mesmo objetivo de (Daan et al., 1984), aprimorar o modelo de dois processos.
Floroian et al. (2011)	Apresentar um sistema multiagente que possa detectar possibilidades de contágio de doenças crônicas.	Desenvolvimento de um ambiente Java com XML como base de co- nhecimento e XQL como a lingua- gem de consulta.	Desenvolveu-se um sistema multiagente que consiste em pacientes agentes repre- sentativos, projetados para serem tão in- formativo e oportuno quanto comunicar- se com as pessoas.
Chiacchio et al. (2014)	Resumir as aplicações NetLogo para imunologia.	Analisar as estruturas do Netlogo como podem ajudar no desenvol- vimento e formulação de hipóteses que podem conduzir novas inves- tigações experimentais dos meca- nismos das doenças imunológicas.	O NetLogo representa uma escolha ma- dura por uma série de razões, que vão desde sua flexibilidade e seu adequação para pesquisadores e desenvolvedores não qualificados.

Fonte: A autora.

Quadro 7: Trabalhos Relacionados - Parte 4

Autores	Objetivos	Técnicas	Resultados
Montagna et al. (2008)	Modelar o metamodelo Agents and Artefacts do sistema biológico, onde as noções de agente, artefato e espaço de trabalho são tomadas como os tijolos básicos para sistemas multiagente.	Implementar e testar o framework de simulação, adotando o Tuple Centres Spread on the Network (TuCSoN).	O metamodelo do sistema biológico é devidamente apoiado por uma infraestrutura compatível, como TuCSoN - torna possível o sistema multiagente escalar a complexidade, tanto do ponto de vista de modelagem como computacional.
Amigoni and Schiaffonati (2007)	Revisão do estado da arte em relação a simulações multiagentes baseadas em processos biológicos com o método MAPK.	Análise crítica de um número de sistemas multiagentes para simulação biológica que foram retirados de literatura.	O aspecto mais limitante de os simuladores biológicos multiagentes disponíveis atualmente é a falta de qualquer validação dos resultados que produzem.
Kefalas et al. (2005)	Modelar o sistema multiagente dinâmico, tomando como exemplo o princípio um sistema inspirado na biologia, usando um método X-machines.	X-machines - modelagem com suporte de verificação formal.	Modelagem de desacoplamento de agentes e reconfiguração de multiagentes usando operadores em um meta-nível, que foi responsável por configurar dinamicamente o sistema conforme o tempo progride.

Fonte: A autora.

Quadro 8: Trabalhos Relacionados - Contribuição desta pesquisa

Autores	Objetivos	Técnicas	Resultados
Neste trabalho	Desenvolver um modelo para analisar a influência da dor no ritmo circadiano, bem como a produtividade nas atividades do cotidiano.	Questionário; Simulações em Netlogo e, RStudio.	Espera-se comprovar cientificamente que a equação da dor é fidedigna, através de modelo matemático e computacional, e, ainda, provar que a dor influencia diretamente na qualidade do sono, bem como a produtividade.

Fonte: A autora.

Na bibliografia pesquisada não foram encontrados trabalhos que trabalhassem com simulação baseada em agentes e a variável dor. Todavia, destaca-se que é possível desenvolver um modelo computacional que descreva o ritmo circadiano e a dor, considerando a produtividade, foco deste estudo.

Parte II

Abordagem Proposta

4 METODOLOGIA

A proposta deste trabalho envolve o desenvolvimento de um modelo capaz de analisar a influência da dor no ritmo circadiano, bem como nas atividades do cotidiano, relacionada com indivíduos que trabalham ou estudam.

Inicialmente foi realizada uma revisão sistemática sobre ritmo circadiano, dor e sistema multiagente e conforme descrito anteriormente não foram encontrados na literatura trabalhos que englobassem estes três tópicos simultaneamente. Desta forma, propõem-se envolver um modelo do ritmo circadiano (importante destacar que o ritmo homeostático está englobado no ritmo circadiano) com influência da dor, bem como validar a equação da dor proposta, verificando se há influência da dor na qualidade do sono.

Uma maneira de realizar a modelagem é por meio de sistemas multiagente, na qual é possível mostrar uma população real de forma artificial, onde cada indivíduo da população é um agente e todos os agentes formam um grupo. Desta forma, toda a metodologia desta pesquisa seguiu a seguinte ordem:

- Revisão sistemática;
- Estudo do Modelo de Skeldon;
- Elaboração do questionário;
- Escrita do Projeto co Comitê de Ética e aprovação;
- Modelo Inicial do Netlogo com Inclusão das Variáveis.
- Análise dos dados em Netlogo;
- Pesquisa de PCA e K-means;
- Implementação em RStudio do Ritmo circadiano;
- Implementação da produtividade em RStudio;
- Análise dos dados e escrita.

Desta forma, inicialmente apresenta-se o modelo de Skeldon (Skeldon, 2014), em seguida, o modelo inicial proposto neste trabalho. De forma a validar o modelo proposto, um questionário foi organizado e aplicado a um grupo de voluntários e seus dados foram analisados tanto em relação as simulações multiagente, quanto a análise estatística.

4.1 Modelo de Skeldon

O modelo de Skeldon (2014) serviu de base para este estudo, pois utiliza simulação baseada em agentes em Netlogo e o modelo matemático de dois processos para o ritmo circadiano

proposto por Daan et al. (1984). As variáveis definidas por Skeldon (2014) derivam de estudos com testes empíricos do trabalho de Daan et al. (1984). Na Figura 4.1 são apresentadas algumas variáveis do modelo.

<pre>turtles-own [H_0 ; T_0 ; Y_0 ; X_0 ; H ; T ; X ; Y ; chi_s ; chi_w ; wake ; pain;]</pre> (A)	<pre>to setup clear-all set-default-shape turtles "circle" set tscale 5 set period 24 set MSFshift 2.34 set mu (1 / (0.2683 - 0.1716 * exp(- 0.0788 * age))) set upper_asymptote (mu * 4.85) set circadian_amplitude (- 7.5 + 2900 * exp(- 1.7 * mu)) set mean_upper_threshold 12.65 set mean_lower_threshold 11.65 set phase ((- 87.8 + 41.4 * mu - 4.7 * mu * mu + jetlag + MSFshift) * 360 / period)</pre> (B)
--	---

Figura 4.1: Variáveis do Modelo de Skeldon (2014).

Fonte: A autora.

As variáveis presentes na Figura 4.1 mostram parte do modelo, na qual todas são definições iniciais de escala, período, idade, hora de dormir, hora de acordar, amplitude máxima, amplitude mínima e fase do ritmo circadiano.

O modelo de Skeldon (2014) é conhecido como o modelo de regulação do sono-vigília ou modelo de dois processos. A interface interativa conforme é apresentado na Figura 4.2, que permite inserir as seguintes informações: idade, hora de dormir e acordar, dos sete dias da semana (sendo a semana iniciada no domingo), o “jet-lag”¹¹, tempo constante que o indivíduo leva para dormir e acordar (este valor pode variar de zero a oitenta, mas é pré-definido no modelo como quarenta e cinco) e o gráfico de alerta, que mostra os momentos que a pessoa está sendo prejudicada, seja porque dormiu pouco, muito ou dormiu em horários que deveria estar acordado.

Na Figura 4.2 é visualizada a simulação de um indivíduo de 45 anos, com hora de dormir às 22h e hora de acordar às 7 horas, sendo este com o ritmo circadiano sincronizado, ou seja, realizou o descanso necessário e todos os ritmos estão constantes.

O dia tem 24 horas sempre contando do zero à meia-noite, como no relógio normal. Então, por exemplo, se o indivíduo for para a cama às 2 horas da manhã de segunda-feira, quer dizer que ele foi dormir na noite de domingo e no programa seta-se que o indivíduo foi dormir às 26 horas, sendo 2 horas a partir das 24 horas.

O ritmo circadiano é representado pela linha cinza que sobe quando o indivíduo está acordado e desce quando está dormindo. Já o ritmo homeostático é a curva preta, na qual é a pressão do sono que aumenta durante o dia e diminui durante a noite.

No modelo é simulado o comportamento do sono de um indivíduo e mostra os picos de alerta. Os seres humanos são capazes de ignorar o relógio biológico e, adormecem ou acordam

¹¹Fuso horário em viagens.

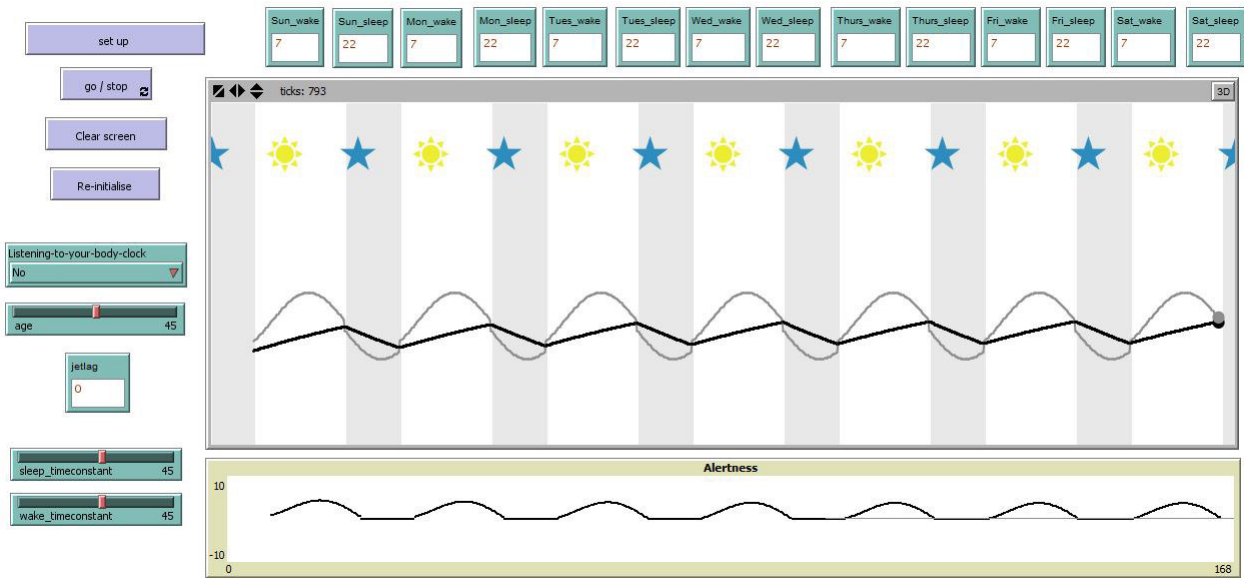


Figura 4.2: Interface do Modelo.

no horário necessário, isto é, historicamente este fato é importante para a sobrevivência, pois realiza-se uma adaptação.

4.2 Modelo Inicial

No trabalho de Dos Santos et al. (2020) definiu-se que a dor é calculada pela Equação (4.1), na qual o parâmetro de ajuste 0.2955 foi encontrado por meio de testes empíricos¹². Para se definir este valor, percebeu-se que quanto mais próximo de 1 (um), mais similar ao modelo de Skeldon (2014) situava-se o comportamento do novo modelo. Assim, foi analisado que o valor precisava ser baixo, quanto mais perto de 0.3, mais mostrava os limiares do ritmo circadiano influenciado pela variável da dor. Desta forma, por meio do processo de testes empíricos, o parâmetro de ajuste para inserção da dor no modelo foi de 0.2955.

$$pain = \left(1 - \left(\frac{pain}{10}\right)\right) * 0.2955 \quad (4.1)$$

A variável da dor é inserida na “turtle 1 is the circadian” - ritmo circadiano, apresentada na Figura 4.3, destacada pelo retângulo em vermelho. No código, cada “IF” da **turtle 1** realiza a análise do horário de acordar, horário de dormir e intensidade da dor. O sistema multiagente capta cada variável, inspeciona e realiza o cálculo de todo o sistema do ritmo circadiano e a variável dor. As informações do nível da dor, hora de dormir e acordar já foram inseridas no Netlogo. Desta maneira, o agente percorre todo o dia, analisando a dor em relação ao período diurno e noturno do ritmo circadiano.

Detalhando um pouco mais, o Sun - refere-se ao dia da semana (sun = sunday = domingo)

¹²Foram utilizados valores de zero até um, com uma ou mais casas decimais para realização dos testes.

```

; turtle 1 is the circadian
ask turtle 1 [
pd
set T (T_start * tscale + ticks) / tscale
if Listening-to-your-body-clock = "No" [
if (Sat_sleep > 24) [
if (T = Sat_sleep mod 24) [ set wake 0 ]
]

if (T = Sun_wake) [ set wake 1
set pain Sun_pain]
if (T = Sun_sleep) [ set wake 0
set pain Sun_pain]

if (T = Mon_wake + 24) [ set wake 1
set pain Mon_pain]
if (T = Mon_sleep + 24) [ set wake 0
set pain Mon_pain ]

```

Figura 4.3: Inserção da dor - Turtle 1 - Ritmo Circadiano.

e *pain* refere-se a dor, então *Sun – pain* é o nível de dor no domingo. Este valor da dor, foi inserido na interface inicial do Netlogo (conforme Figura 4.5).

Após coletar os valores de dor para cada dia, é necessário realizar o cálculo da mesma. Desta forma, no código apresentado na Figura 4.4 tem-se o agente realizando o cálculo do *H level* (nível da pressão do sono que está acumulada no corpo) sob influência da intensidade da variável dor.

```

if wake = 1 [
set Y_0 H_scale * (mean_upper_threshold + circadian_amplitude * cos( 360 * T / period - phase)) + H_shift

if H_level > (mean_upper_threshold + circadian_amplitude * cos( 360 * T / period - phase) ) * (1 - (pain / 10) * 0.2955)
if H_level < (mean_upper_threshold + circadian_amplitude * cos( 360 * T / period - phase) ) * (1 - (pain / 10) * 0.2955)
]
if wake = 0 [
set Y_0 H_scale * (mean_lower_threshold + circadian_amplitude * cos( 360 * T / period - phase) ) + H_shift
if H_level < (mean_lower_threshold + circadian_amplitude * cos( 360 * T / period - phase) ) * (1 - (pain / 10) * 0.2955)
if H_level > (mean_lower_threshold + circadian_amplitude * cos( 360 * T / period - phase) ) * (1 - (pain / 10) * 0.2955)
]

```

Figura 4.4: Cálculo da Dor em relação ao Ritmo Circadiano e Homeostático.

O sistema multiagente, percorre toda a semana, faz a análise de cada dia, baseado nos horários de dormir e acordar, e finalmente realiza o cálculo da dor por meio do “H level”. O “H level” é a variável que mostra a altura máxima e mínima dos picos de dor, relacionado com a pressão do sono.

A Figura 4.5 apresenta a interface do Netlogo, bem como a simulação de um indivíduo com dor aleatória, em cada dia da semana. É visível na Figura 4.5 que as curvas do ritmo circadiano estão dessincronizadas, isso ocorre porque o indivíduo relatou sentir diferentes níveis de dor: “0; 0; 0; 6; 8; 4 e 6”, lembrando que a semana inicia no domingo e finaliza no sábado. Os picos em amarelo referem-se aos momentos que o indivíduo deveria estar dormindo mas está

acordado, e em rosa aos momentos que o indivíduo está tentando dormir, mas devido a dor, ele permanece acordado (e foram ressaltados com setas verdes).

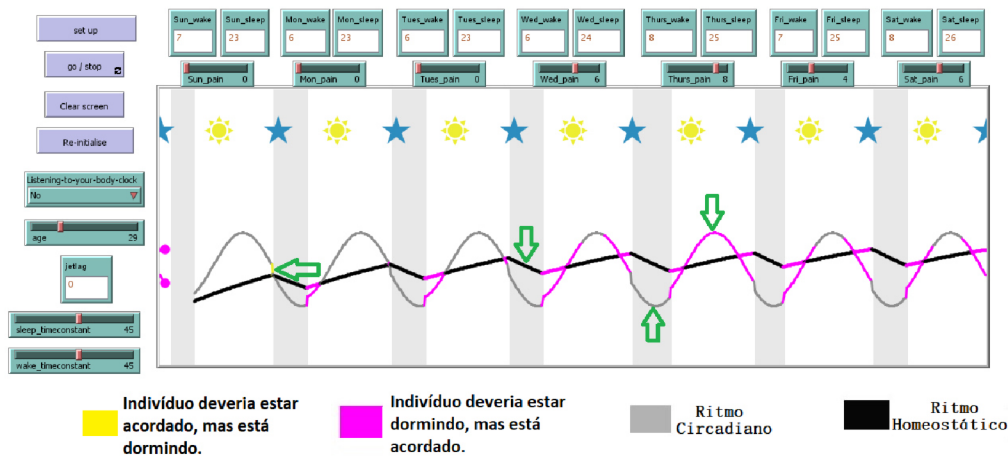


Figura 4.5: Interface do Netlogo com a Inclusão da Dor.

4.3 Questionário

Para a simulação são necessários dados reais, coletados através de um questionário não invasivo. O questionário foi desenvolvido pela autora, e testado inicialmente com os colegas de laboratório, os quais reportaram com informações pertinentes. Desta forma, inseriu-se mais perguntas, que pudesse englobar todas as informações necessárias de todos os dias da semana. A amostra dos indivíduos ocorreu por conveniência.

Para a realização do questionário, foi encaminhado o projeto para a Plataforma Brasil e Comitê de Ética em Pesquisa na Área da Saúde (CEPAS) da Universidade Federal do Rio Grande - FURG, sendo este aprovado pelo Protocolo CAAE: 18147119.9.0000.5324, conforme consta no Anexo 1.

A pesquisa caracteriza-se como empírica por amostragem, que visa o desenvolvimento de um banco de dados a partir das respostas do questionário. Tem como meta obter novas conclusões a partir da maturidade experimental do(s) outro(s) (Fontanella et al., 2008).

Todos os participantes foram convidados de forma voluntária para participar da pesquisa, sendo previamente explicado que deveria cumprir alguns requisitos, como:

a. Critérios de Inclusão

- 1. Todos os participantes devem ter idade entre 20 e 35 anos.

b. Critérios de exclusão

- 1. Apresentar qualquer distúrbio cognitivo, psicológico e psico-cognitivo.
- 2. Fazer uso de medicação para indução do sono.

Os dados foram coletados, através de um questionário não invasivo, conforme Figura 4.6 (questionário completo no Apêndice 2). Para cada dia da semana o indivíduo responde sobre o horário de dormir, horário de acordar e nível de dor, ainda, questiona-se sobre local da dor e produtividade no trabalho. O horário de dormir e acordar, são definidos como hora fixa, devido ao tempo constante que o mesmo leva para dormir profundamente e despertar ao acordar. Caso o horário de dormir não conste no questionário, é porque o indivíduo é considerado fora dos padrões da pesquisa. O questionário ficou disponível para respostas no período de outubro de 2019 a julho de 2020.

Após a coleta de dados, os mesmos foram preparados para posterior análise. De uma forma geral, quanto maior o tamanho da amostra, menor a chance de os resultados serem apenas coincidência, e espera-se um desvio padrão menor, visto que se encontrará um comportamento mais estável.

Com relação ao nível de dor, foi apresentado no questionário a FPS-R (Figura 2.1) na qual é desenvolvida a escala numérica da dor, conforme a Tabela 1, o indivíduo pode indicar o nível de dor. Esta foi utilizada como parâmetros para o questionário e a simulação em Netlogo.

Tabela 1: Escala Dor

0	2	4	6	8	10
Sem dor	Pouca dor	Dor Leve	Dor Moderada	Dor Intensa	Dor Máxima

Fonte: A autora.

As informações obtidas através dessa pesquisa são confidenciais. Caso necessário é utilizado um código para identificação dos mesmos, como A1, A2, A3, etc. A identificação dos participantes no estudo investigativo ocorrerá apenas por parte do pesquisador com vistas ao cruzamento dos dados para melhor atender aos objetivos da pesquisa.

Ainda com relação aos riscos, foi esclarecido que os indivíduos sofrem risco mínimo, por ser um questionário a responder. Os benefícios advindos da participação dos sujeitos visam reconhecer que pesquisas podem originar intervenções, acredita-se que os resultados apresentados no trabalho, juntamente com os resultados alcançados na pesquisa teórica advinda da articulação com área da saúde poderão indicar novas formas de avaliação da dor no ritmo circadiano.

4.4 Análise dos Dados

Os dados foram agrupados por indivíduos que tem relevância para a pesquisa (critérios de inclusão), cada resposta foi simulada em Netlogo, sendo que desta forma permitiu uma análise de cada indivíduo. Para os testes estatísticos foi utilizada a técnica de Análise de Componentes Principais (PCA).

A Análise de Componentes Principais é um método que estuda a variabilidade dentro de um conjunto de dados, com o intuito de reduzir a dimensão dos dados. Nesta pesquisa, o PCA é utilizado para agrupamento de informações, delineamento e união de variáveis dependentes ou

Domingo

Horário de Acordar *

5:00 6:00 7:00 8:00 9:00 10:00 11:00 12:00

Acordar ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Horário de Dormir *

20:00 21:00 22:00 23:00 24:00 25:00 26:00

Dormir ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Nível de dor *

Sem Dor Pouca Dor Dor Leve Dor Moderada Dor Intensa Dor Extrema

Dor ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Figura 4.6: Questionário aplicado na pesquisa.

independentes, que permitem ser representadas em duas ou mais dimensões (Ringnér, 2008).

A PCA retorna as informações da base de dados multivariada, transformando estes dados em variáveis de número igual ou inferior à amostra inicial e denominados componentes principais. A PCA tem como objetivo (Kassambara, 2017):

- Identificação de padrões ocultos de dados;
- Redução de dimensionalidade, pela diminuição de redundância nos dados;
- Identificar variáveis correlacionadas.

O primeiro componente principal contém a maior variabilidade nos dados, o segundo componente contém a segunda maior variação, e assim por diante. Vale ressaltar que o PCA foi aplicado para identificar as direções com máxima variabilidade de informações.

Ainda para análise dos dados foi aplicado a técnica de K-means (Hartigan and Wong, 1979), na qual é realizado clusterização dos dados e encontram-se as variáveis correlacionadas, variáveis

dependentes e variáveis independentes.

Para uma análise complementar foi realizado o PCA do ritmo circadiano, variável dor e a produtividade. Desta forma, podendo ser avaliado o quanto a produtividade está afetada pela variável da dor.

Parte III

Resultados Obtidos

5 RESULTADOS OBTIDOS

A escolha pela simulação baseada em agentes para a modelagem do ritmo circadiano ocorreu pela necessidade da inserção de diferentes comportamentos para os agentes, devido a seu dinamismo, visto que a ferramenta facilita a modelagem, a interação entre os agentes e ambiente-agentes, além da flexibilidade das modificações e aplicações. Para esta modelagem partiu-se da implementação realizada por Skeldon (2014), onde é analisada a sincronização e dessincronização do ritmo circadiano.

Desta forma, é proposta a simulação baseada em agentes utilizando o Netlogo para o ritmo circadiano e a variável dor, com base nas respostas de um questionário não invasivo. Ainda foram realizados testes estatísticos no Software RStudio (R Core Team, 2020), para agrupamento de variáveis e análise da produtividade.

5.1 Análise do Questionário

No questionário foram realizadas perguntas relacionadas ao dia a dia, como idade, hora de dormir, hora de acordar, nível de dor em cada dia da semana, local da dor e produtividade no trabalho, em cada dia da semana.

O horário de dormir e acordar é definido como hora fixa, devido ao tempo constante que o mesmo leva para dormir profundamente e despertar ao acordar. Caso o horário de dormir não conste no questionário, o indivíduo é considerado fora dos padrões da pesquisa.

A Figura 5.1 mostra que responderam ao questionário um total de duzentos e doze participantes: 1,4% não aceitaram participar da pesquisa; 0,5% tem menos de 20 anos; 71,9% tem entre 20 e 35 anos, e 26,2% tem mais de 35 anos. Definido no projeto do CEPAS, o público-alvo desta pesquisa são indivíduos entre 20 e 35 anos, visto que é nessa faixa etária que o sono sofre maiores picos de dessincronização. Ao final, tem-se 151 indivíduos respondentes válidos da pesquisa.

Ainda no questionário, foi perguntando sobre a localização da dor, sendo que destes 24,56% com dor na cabeça, seguido de 21,81% tem dor na região da coluna, conforme apresentado na Figura 5.2.

É perceptível que os participantes têm mais dor em uma região do corpo, podendo ser membros superiores e membros inferiores, ou cabeça e coluna, ou ainda cabeça, coluna e membros inferiores. Levando em consideração a região da dor, deduz-se que a dor é resultante do tipo de trabalho desenvolvido.

Com relação aos 151 indivíduos que se enquadram nessa pesquisa, foram realizadas simulações em Netlogo, para verificar como o ritmo circadiano e a variável dor comportam-se, bem como validar que a Equação (4.1) representa de forma aproximada a dor.



Figura 5.1: Participantes da Pesquisa
Fonte: A autora.

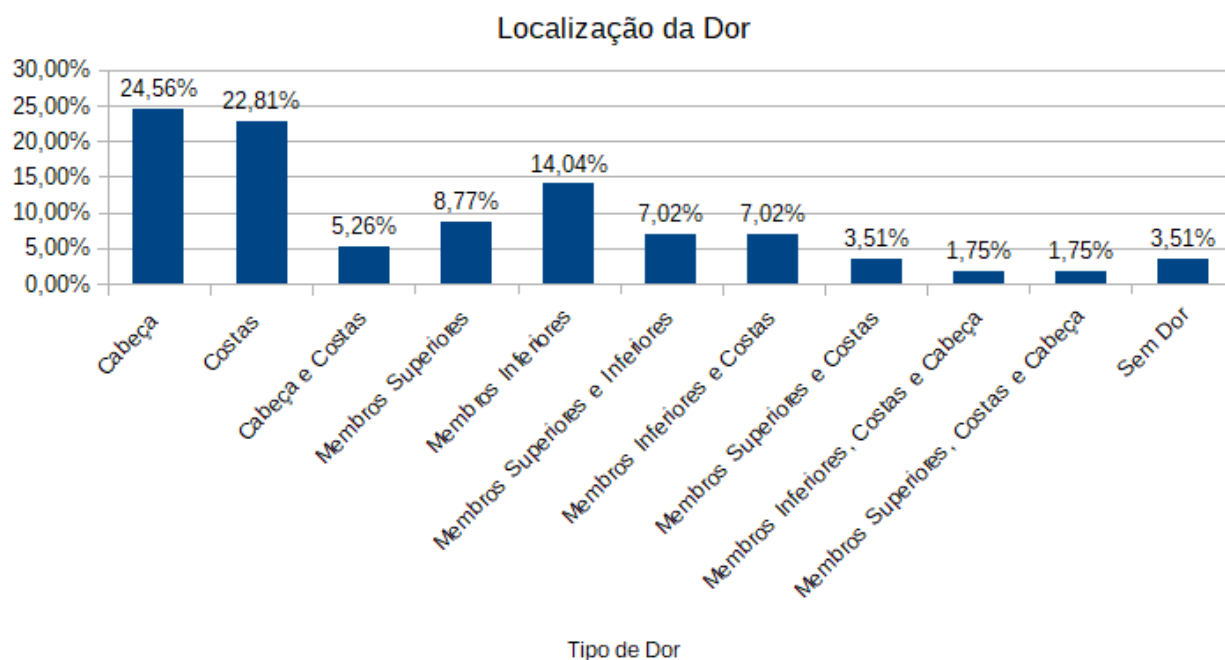


Figura 5.2: Região Corporal da Dor
Fonte: A autora.

5.2 Testes no Netlogo

Inicialmente foi realizada a comparação entre o Relógio Biológico (variável "Listening-to-your-body-clock") ligado ou desligado, para analisar a sincronização e dessincronização.

Na Figura, 5.3 o Relógio Biológico está ligado, significando que todos os ritmos do corpo estão em perfeita sincronização. Essa sincronização significa que o ritmo circadiano e ritmo homeostático estão unidos e funcionando perfeitamente, mesmo que o indivíduo não durma as 8 horas recomendadas, o seu relógio biológico sempre estará correto.

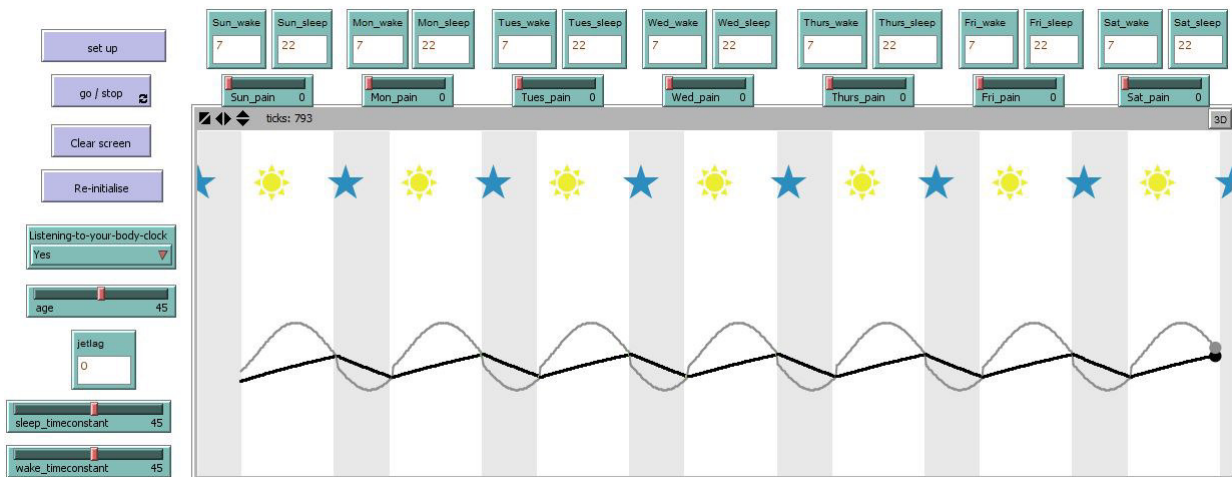


Figura 5.3: Relógio Biológico Ligado

Quando o relógio biológico encontra-se ligado, o ritmo circadiano não tem influência de nenhuma variável da interface, pois o mesmo escuta o corpo. Assim, informações de idade, horário de acordar e dormir não são utilizadas na simulação, considerando que indivíduo sempre está com seus ritmos sincronizados.

Foi realizada a observação de um indivíduo que não apresentou nível de dor em nenhum dia (Figura 5.4). O comportamento das Figuras 5.3 e 5.4 são muito similares, mas na Figura 5.4 o “Listening-to-your-body-clock” está desligado, sendo necessário completar as informações do indivíduo para que a simulação seja realizada. Além disso, na Figura 5.4 pode-se analisar que as curvas em cinza (ritmo circadiano) são mais acentuadas, sendo que após o encontro da curva preta (ritmo homeostático), a mesma passa a ter uma leve inclinação na horizontal, tanto no início da noite, quanto no início do dia. A sincronização ocorre pelo Processo $\tilde{S}$, união do ritmo circadiano e homeostático, sendo o processo $\tilde{S}$ responsável pela sincronização perfeita deste indivíduo sem dor.

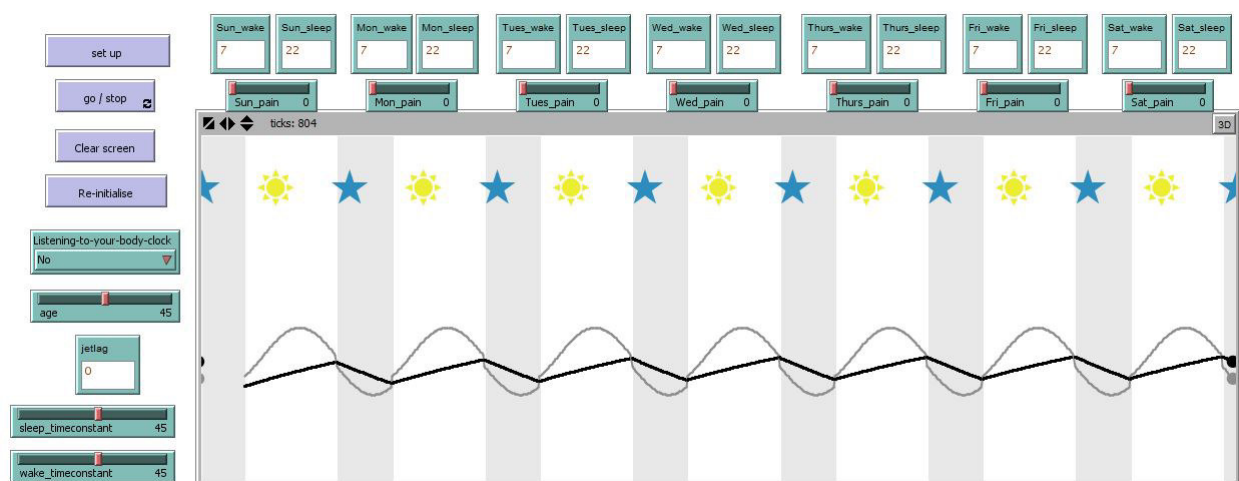


Figura 5.4: Relógio Biológico Desligado

Analisando as respostas dos 151 indivíduos que responderam o questionário e enquadraram-se nessa pesquisa, foram realizadas simulações no Netlogo e analisadas graficamente uma a

uma, de forma a obter-se um melhor entendimento. Alguns casos com interferência da dor são relatados nessa seção.

A Figura 5.5 exibe o indivíduo (A), com idade de 29 anos que adormece no domingo, segunda-feira e terça-feira às 23 horas, na quarta-feira adormece às 24 horas, na quinta-feira e sexta-feira dorme às 25 horas (1 hora da manhã seguinte) e já no sábado às 26 horas (2 horas da manhã seguinte). O horário de acordar também varia, sendo domingo e sexta-feira às 7 horas, segunda-feira, terça-feira e quarta-feira às 6 horas e quinta e sábado às 8 horas. Já os níveis de dor variam de 0; 0; 0; 6; 8; 4 e 6. Nas curvas mostradas na imagem, aparecem picos em amarelo, rosa, preto e cinza, onde que:

- Amarelo - indivíduo deveria estar acordado, mas está dormindo;
- Rosa - indivíduo deveria estar dormindo, mas está acordado;
- Preto - ritmo homeostático;
- Cinza - ritmo circadiano.

Assim, analisa-se, no início da semana, que o dormir pouco interferiu no ritmo circadiano, acumulado a dor de nível 8 para quinta-feira, fazendo com que o indivíduo não dormisse. Outro ponto importante a ser destacado é a quantidade de horas que o indivíduo dormiu, que influencia diretamente no ritmo circadiano. Ainda, a dor de nível 6 observada na quarta-feira é diferente da dor de nível 6 observada no sábado, pois foi aumentando o cansaço e o sono.

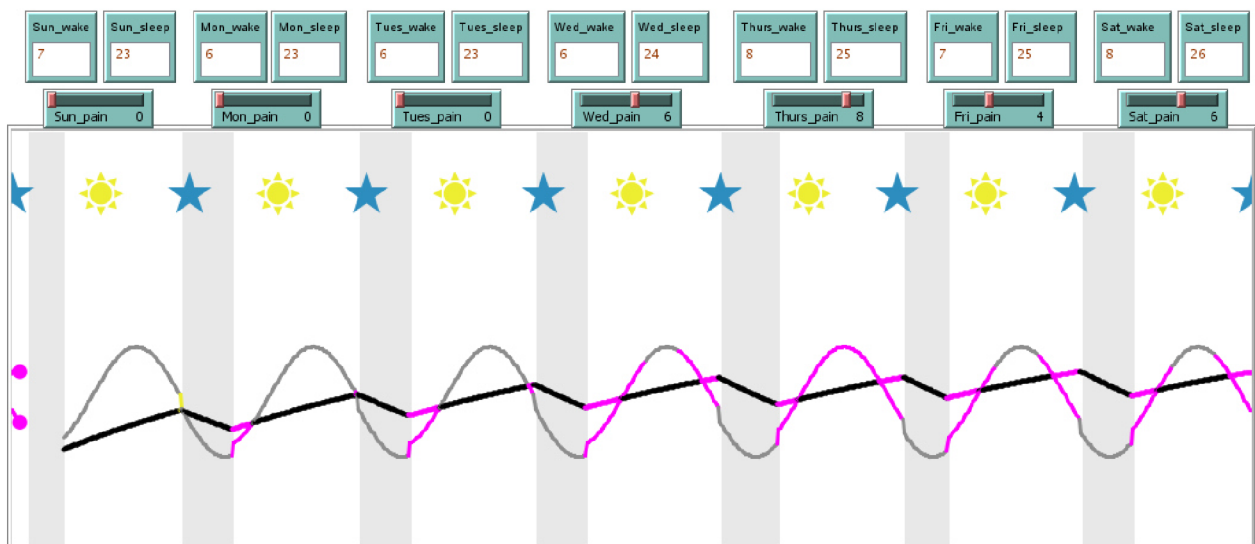


Figura 5.5: Caso Indivíduo (A)

Na Figura 5.6 é apresentado o caso de um indivíduo (B), de 24 anos, o qual dorme sempre às 26 horas (2 horas da manhã seguinte) e acorda no sábado e domingo às 12 horas, segunda-feira, quinta-feira e sexta-feira às 8 horas e na quarta-feira e quinta-feira às 6 horas da manhã. Ainda tem níveis de dor: 4; 6; 6; 4; 6; 6 e 6. Esse indivíduo tem total dessincronização, seja pelo nível de dor ou pelo horário de dormir. Dormir pouco interfere diretamente na produtividade e em

algumas noites o mesmo dormiu apenas quatro horas. Um indivíduo com nível 6 de dor, ainda consegue dormir, mas este apresentou oscilações e consequentemente o sono realizado não foi constante, ou seja, realizou um sono no qual não descansou.

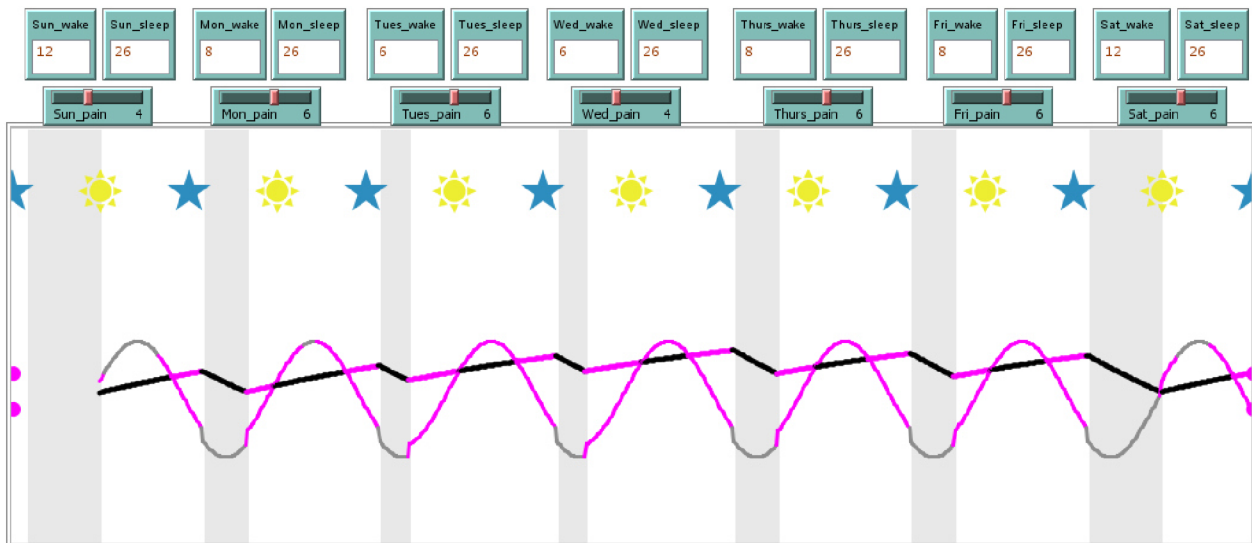


Figura 5.6: Caso Indivíduo (B)

Os indivíduos (C), (D) e (E) são apresentados na Figura 5.7. O indivíduo (C) tem 34 anos, dorme todos os dias as 25 horas (1 hora da manhã seguinte), e acorda de sábado a quarta as 10 horas e na quinta e sexta as 8 horas, dorme em média 9 horas por noite. Seus níveis de dor variam de 0; 0; 0; 0; 4; 4 e 2. É visível que no domingo, segunda-feira, terça-feira e quarta-feira o mesmo não apresentou dor, mas apresentou momentos em que deveria estar dormindo, mas está acordado. Já na quinta e sexta-feira teve um nível de dor quatro, seguido de dor dois no sábado. A dor quatro da sexta se intensifica com a dor quatro de quinta-feira, pois este acumulou o cansaço da semana e também o processo de acordar cedo.

O indivíduo (D) tem 30 anos, dorme em média 7 horas por noite. O nível de dor varia, sendo: 0; 6; 4; 4; 6; 2 e 2. O nível 6 de dor na segunda-feira é diferente da dor de nível 6 na quinta-feira, pois na quinta-feira já está acumulado o cansaço dos demais dias, a falta de sono, devido a dor que está sofrendo todos os dias. Consequentemente, a dor vai acarretando na produtividade e deixando o indivíduo menos produtivo na sexta. Percebe-se que no sábado, mesmo tendo dor de nível 2, o indivíduo consegue dormir e descansar.

Já o indivíduo (E) tem 27 anos, um ritmo circadiano sincronizado pois dorme todos os dias as 23 horas e acorda as 8 horas. Levando em consideração que a variável dor o ritmo circadiano fica dessincronizada pois teve dor de nível 8 no domingo e os demais dias da semana dor de nível máximo - 10, consequentemente não consegue dormir.

Portanto, conclui-se que a Equação (4.1) da dor está correta, sendo que a mesma foi definida por testes empíricos. Contudo, através das 151 simulações em Netlogo comprovou-se a eficácia da equação. Assim, como a dor influencia diretamente na qualidade do sono.

Para uma análise mais aprofundada, foram realizados testes estatísticos com PCA em RS-tudio.

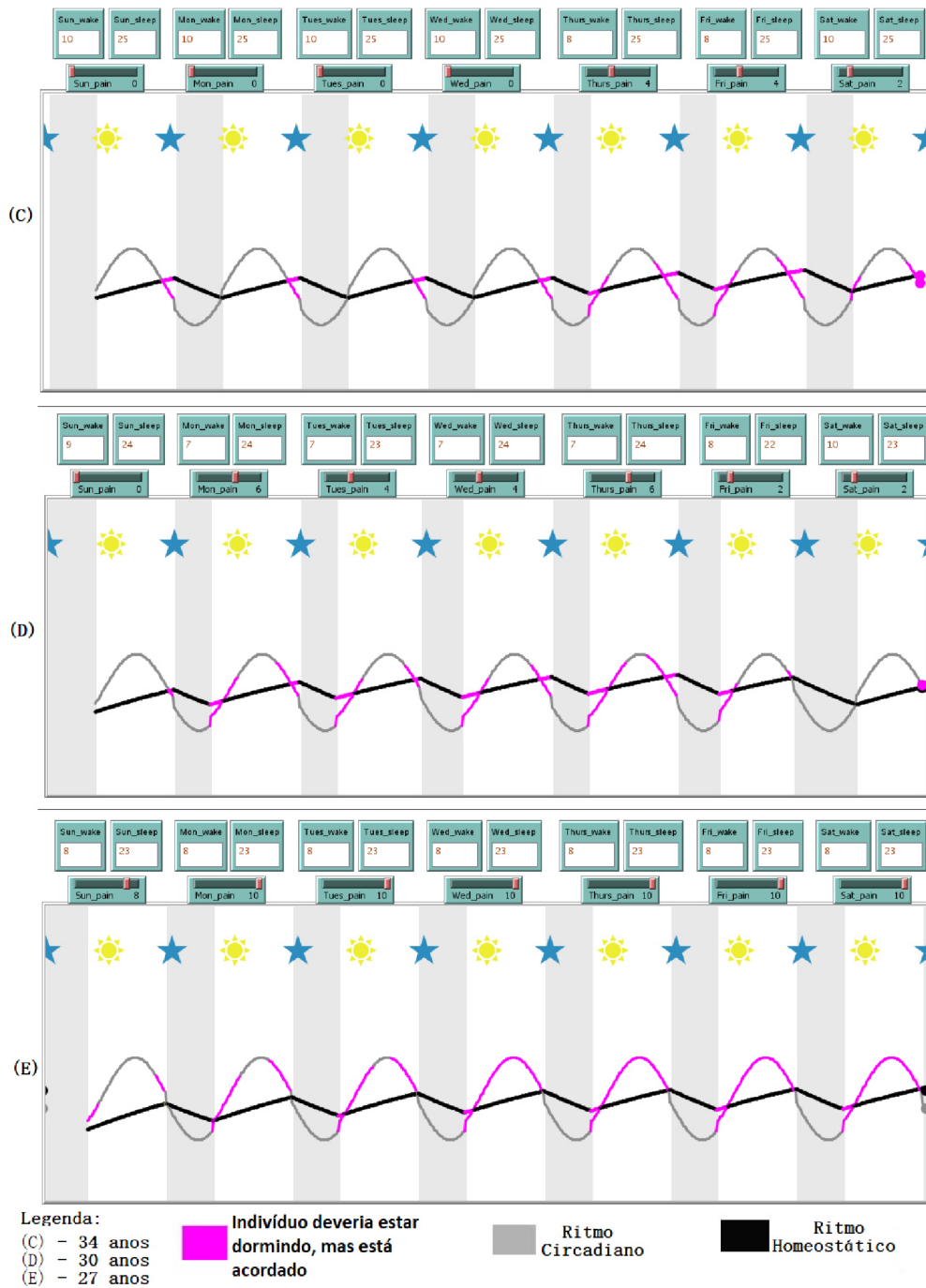


Figura 5.7: Casos Indivíduos C, D e E.

5.3 RStudio

O Software R, um software livre que oferece diferentes formas de analisar dados. Inicialmente, é estudada a análise gráfica por meio de Análise de Componentes Principais (PCA), seguido de K-means.

No no Quadro 9 são apresentadas as variáveis coletadas dos questionários com seus respectivos nomes. Essa alteração de nome de variável foi realizado para melhor visualização gráfica na aplicação do PCA.

A Figura 5.8 apresenta a variação percentual de cada Componente Principal pelas linhas

Quadro 9: Denominação dos Nomes das Variáveis

Variável	Descrição da Variável	Nome da Variável no Questionário	Nome da Variável no RStudio
1	Idade do Indivíduo	Idade	Idade
2	Hora de Acordar - Domingo	Sun_wake	W1
3	Hora de Acordar - Segunda	Mon_wake	W2
4	Hora de Acordar - Terça	Tues_wake	W3
5	Hora de Acordar - Quarta	Wed_wake	W4
6	Hora de Acordar - Quinta	Thurs_wake	W5
7	Hora de Acordar - Sexta	Fri_wake	W6
8	Hora de Acordar - Sábado	Sat_wake	W7
9	Hora de Dormir - Domingo	Sun_sleep	S1
10	Hora de Dormir - Segunda	Mon_sleep	S2
11	Hora de Dormir - Terça	Tues_sleep	S3
12	Hora de Dormir - Quarta	Wed_sleep	S4
13	Hora de Dormir - Quinta	Thurs_sleep	S5
14	Hora de Dormir - Sexta	Fri_sleep	S6
15	Hora de Dormir - Sábado	Sat_sleep	S7
16	Nível de dor - Domingo	Sun_pain	P1
17	Nível de dor - Segunda	Mon_pain	P2
18	Nível de dor - Terça	Tues_pain	P3
19	Nível de dor - Quarta	Wed_pain	P4
20	Nível de dor - Quinta	Thurs_pain	P5
21	Nível de dor - Sexta	Fri_pain	P6
22	Nível de dor - Sábado	Sat_pain	P7
23	Produtividade - Domingo	Produtividade	B1
24	Produtividade - Segunda	Produtividade	B2
25	Produtividade - Terça	Produtividade	B3
26	Produtividade - Quarta	Produtividade	B4
27	Produtividade - Quinta	Produtividade	B5
28	Produtividade - Sexta	Produtividade	B6
29	Produtividade - Sábado	Produtividade	B7

Fonte: A autora.

percentual representado os percentuais de variância e da variância cumulativa. Por exemplo: para o primeiro componente PC1 0,3724 (37,24%) de informações nessa direção da variação.

Na maior parte dos casos, são usados os primeiros componentes 2, 3, 4 ou 5 componentes principais, que mostram todas as informações das variações (Jolliffe, 1986). Neste trabalho, o quarto componente apresenta um percentual de 0,7099. Este número é a soma do percentual

cumulativo dos componentes principais.

Por isso, nesse estudo serão tomados 4 componentes principais com percentual cumulativa de 0,7099 que equivale a 70,99% da variação da informação preservada por estes 4 Componentes Principais.

	PC1	PC2	PC3	PC4	PC5	PC6	PC7	PC8	PC9	PC10	PC11
Standard deviation	2.8622	2.0273	1.4765	1.06655	0.95467	0.87417	0.86479	0.79207	0.67930	0.65897	0.60506
Proportion of Variance	0.3724	0.1868	0.0991	0.05171	0.04143	0.03473	0.03399	0.02852	0.02097	0.01974	0.01664
Cumulative Proportion	0.3724	0.5592	0.6583	0.70999	0.75142	0.78615	0.82015	0.84866	0.86964	0.88937	0.90602
	PC12	PC13	PC14	PC15	PC16	PC17	PC18	PC19	PC20	PC21	
Standard deviation	0.56197	0.54009	0.52359	0.48684	0.46695	0.40103	0.37985	0.36437	0.35380	0.30427	
Proportion of Variance	0.01436	0.01326	0.01246	0.01077	0.00991	0.00731	0.00656	0.00603	0.00569	0.00421	
Cumulative Proportion	0.92037	0.93363	0.94609	0.95686	0.96678	0.97409	0.98064	0.98668	0.99237	0.99658	
	PC22										
Standard deviation	0.27442										
Proportion of Variance	0.00342										
Cumulative Proportion	1.00000										

Figura 5.8: Componentes Principais com Porcentagem de Variação.

Fonte: A autora.

Neste trabalho foram utilizados dois métodos de Análise de Componentes Principais (Bro and Smilde, 2014): Scree Test e Autovalor.

O Scree Test é um teste visual e a ideia principal é analisar os componentes até que não haja uma grande variação em relação ao próximo componente (Bro and Smilde, 2014). A Figura 5.9 mostra que entre o sexto e o sétimo componente é baixa ($3,5\% - 3,4\% = 0,1$), mas ainda é possível analisar que entre os componentes 9 e 10 a diferença também é baixa. Desta forma, supõem-se que são necessários apenas 5 componentes principais.

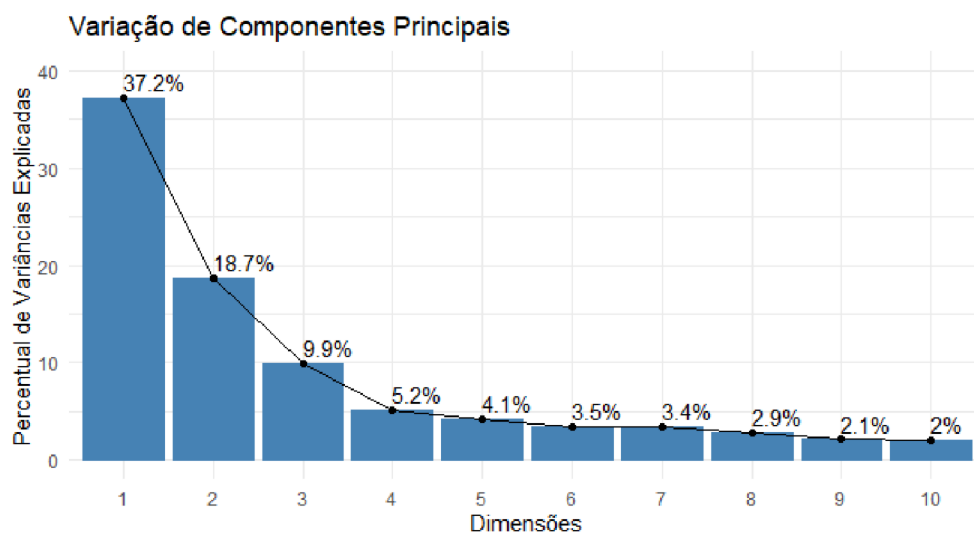


Figura 5.9: Variação de dados em relação a cada componente principal

Fonte: A autora.

O Autovalor é um número que expressa o quanto há de variância na direção de cada componente principal. A Figura 5.10 mostra que a partir do quarto componente, o valor está abaixo de 1 (um) em relação ao autovalor, sendo necessário apenas os 3 primeiros componentes principais. Autovalores superiores a 1 indicam a contribuição relativa de cada componente na explicação da variação total dos dados.

	eigenvalue	variance.percent	cumulative.variance.percent
Dim.1	17.128487195	77.856759976	77.85676
Dim.2	1.929186523	8.769029652	86.62579
Dim.3	1.247932301	5.672419551	92.29821
Dim.4	0.504271973	2.292145331	94.59035
Dim.5	0.305828819	1.390130996	95.98049
Dim.6	0.250454474	1.138429426	97.11891
Dim.7	0.182272031	0.828509231	97.94742
Dim.8	0.100841112	0.458368689	98.40579
Dim.9	0.084145804	0.382480928	98.78827
Dim.10	0.061871944	0.281236108	99.06951
Dim.11	0.045222969	0.205558952	99.27507
Dim.12	0.036400890	0.165458591	99.44053
Dim.13	0.032425663	0.147389376	99.58792
Dim.14	0.025284266	0.114928481	99.70285
Dim.15	0.021218781	0.096449003	99.79929
Dim.16	0.017432905	0.079240475	99.87853
Dim.17	0.008232885	0.037422204	99.91596
Dim.18	0.007394504	0.033611383	99.94957
Dim.19	0.006012148	0.027327944	99.97690
Dim.20	0.003127328	0.014215129	99.99111
Dim.21	0.001955487	0.008888575	100.00000

Figura 5.10: Autovalores associados aos seus respectivos componentes principais

Fonte: A autora.

Desta forma, são escolhidos 3 componentes principais, de acordo com os autovalores encontrados. Os 3 componentes principais têm um percentual cumulativo de 92,25%, onde preserva a variância dos dados. Nas Figuras 5.11, 5.12 e 5.13 são apresentadas a relação entre os componentes principais de forma espacial.

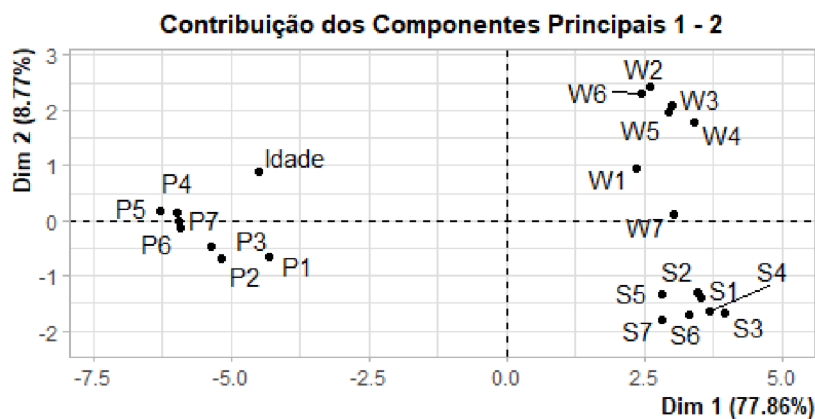


Figura 5.11: Componente Principal - Dim 1 x Dim 2

Fonte: A autora.

Na Figura 5.11 é possível analisar que o horário de acordar (W1; W2; W3; W4; W5; W6; W7) sempre será positivo.

Na Figura 5.12 é perceptível que o horário de dormir (S1; S2; S3; S4; S5; S6; S7) e horário de acordar (W1; W2; W3; W4; W5; W6; W7) estão relacionados; a idade está separada de todas as variáveis e, ainda, a dor (P1; P2; P3; P4; P5; P6; P7) não está relacionada a nenhuma variável.

Na Figura 5.13 a dor, hora de dormir e hora de acordar estão relacionadas, e a idade é uma variável separada. Nesta primeira análise dos 3 componentes principais (Figuras 5.11, 5.12 e 5.13) é perceptível que nas dimensões um e dois já explicam todas as variáveis. Desta forma,

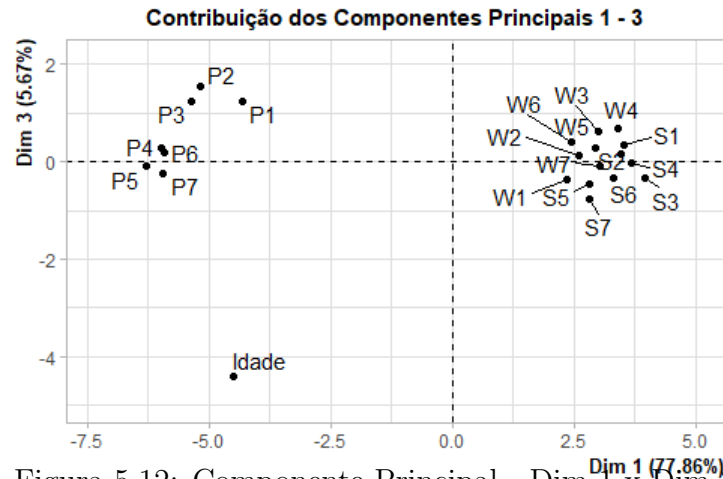


Figura 5.12: Componente Principal - Dim 1 x Dim 3
Fonte: A autora.

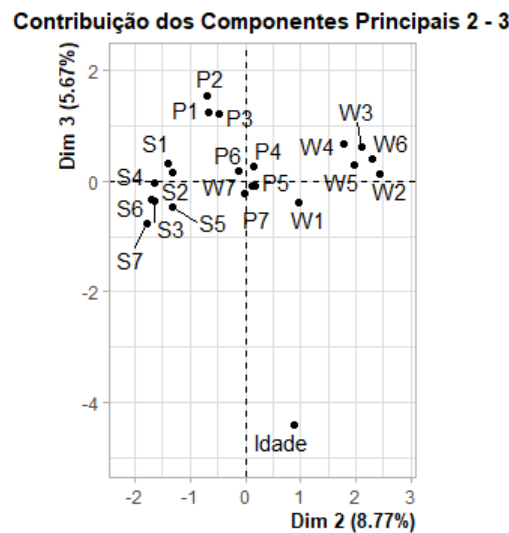


Figura 5.13: Componente Principal - Dim 2 x Dim 3
Fonte: A autora.

as análises serão apenas com a dimensão um e dimensão dois.

Para facilitar a visualização e o entendimento das variáveis correlacionadas é realizado a análise de Cluster, na qual possibilita a classificação dos indivíduos em grupos, de forma que os indivíduos dentro do mesmo grupo sejam mais similares possíveis. Embora, possa parecer semelhante a PCA, as diferenças residem no fato de que a PCA agrega variáveis e efetua os agrupamentos em base de padrões de variação (correlação) dos dados, enquanto a análise de cluster (k-means) tem como objetivo agrupar os indivíduos, fazendo a agregação (Hair et al., 2009).

O primeiro passo é encontrar a quantidade ideal de cluster (N). Existe uma variedade de métodos para encontrar a quantidade N de cluster. Neste trabalho foram aplicados três métodos pra encontrar a quantidade N de cluster. O método de Gap Statistic, Método Elbow e Método Silhouette (Kodinariya and Makwana, 2013).

O método de Gap Statistic e Método Elbow - WSS é aplicado a qualquer tipo de agrupa-

mento. A estatística do método compara a variável total com os diferentes valores de cluster ideal - N (Tibshirani et al., 2001). Na Figura 5.14 é mostrado que para estes dois métodos, o valor $N = 3$ é o valor ideal para o número de cluster.

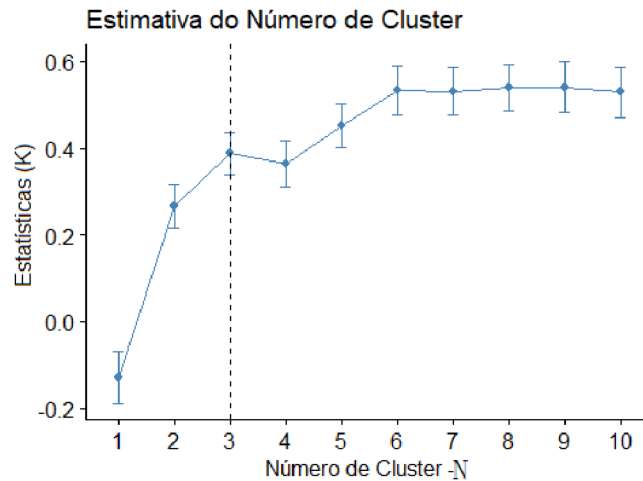


Figura 5.14: Número de Cluster - Método Gap Statistic e Método Elbow - WSS
Fonte: A autora.

Um ponto importante a destacar é o quanto cada variável está influenciando em cada dimensão. Na Figura 5.19 é apresentado a influência das variáveis, quanto maior o círculo, maior influência tem na dimensão.

Aplicando os métodos Gap Statistic e Elbow encontra-se $N = 3$. A Figura 5.16 mostra como as variáveis estão agrupadas. Sendo que a hora de dormir (cluster azul) e a hora de acordar (cluster cinza) estão próximos e relacionados ou seja, a hora de dormir e acordar estão relacionadas e são variáveis independentes, já a idade e o nível de dor (cluster amarelo) são variáveis dependentes, isso quer dizer que estão diretamente relacionadas, uma depende da outra. Um ponto que merece destaque são os vetores apresentados na Figura 5.16(A), onde cada vetor indica a direção da variável. Por exemplo, as variáveis de dor e idade estão na mesma direção, significando que formam apenas um cluster. Contudo, os valores para a hora de dormir e para hora de acordar estão em outra direção, formando dois cluster.

Já o método de Silhouette aborda o quanto a média mede a qualidade de um agrupamento, ou seja, determina o quão bem cada variável se encontra em seu cluster. O número ótimo de cluster - N é aquele que maximiza a silhueta média ao longo da faixa de valores. Na Figura 5.17 é possível visualizar que o método aponta como $N = 2$, este sendo número ideal de cluster.

Utilizando-se um $N = 2$ (conforme o método da Silhouette indica), o resultado do agrupamento é apresentado na Figura 5.18, a qual o cluster azul refere-se a hora de dormir e acordar, sendo estas duas variáveis diretamente dependentes, isto é, uma depende da outra. Já cluster amarelo, nível de dor e idade, continuam formando um cluster, da mesma forma que mostrado na Figura 5.18.

Analisando os clusters formados a partir das Figuras 5.16 e 5.18, é possível relacionar com a análise realizada no Netlogo (Figuras 5.5 e 5.6), onde percebe-se que a sincronização independe

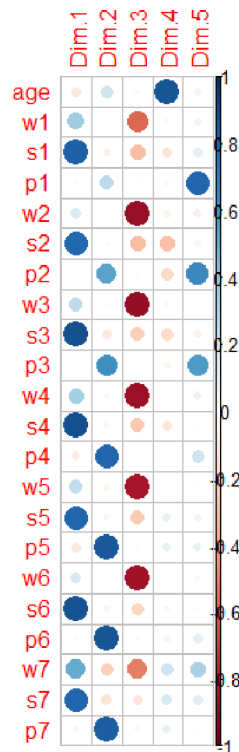


Figura 5.15: Influência de cada variável por dimensão
Fonte: A autora.

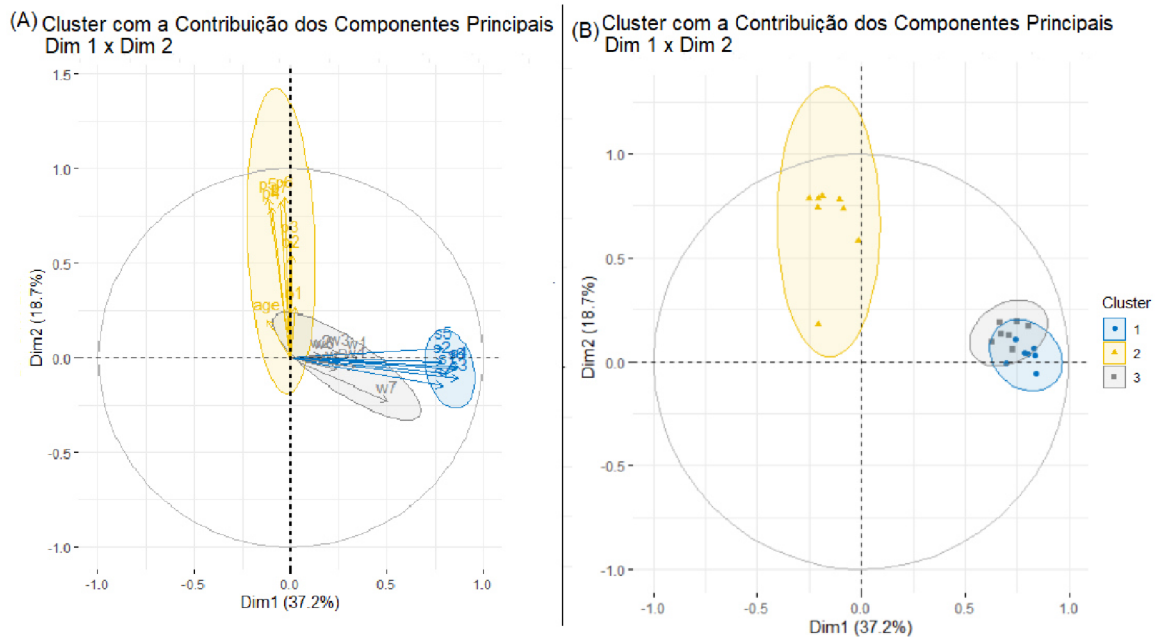


Figura 5.16: Cluster Rotacionado com a PCA.
Fonte: A autora.

da dor, pois quando o indivíduo dorme, em média, oito horas diárias, o ritmo circadiano fica sincronizado. Quando a dor interfere no sono, ou o indivíduo não dorme em média 8 horas, o ritmo fica dessincronizado.

Com base nestes resultados, neste trabalho é realizada a análise com a quantidade de Clusters $N = 2$ e 3 para as dimensões 1×2 , conforme as Figuras 5.16 e 5.18 e tendo estes grupos de

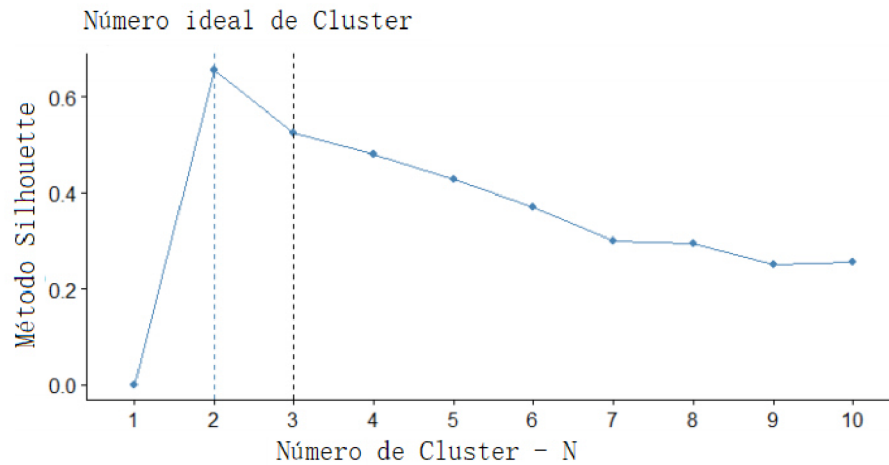


Figura 5.17: Número de Cluster - Método Silhouette
Fonte: A autora.

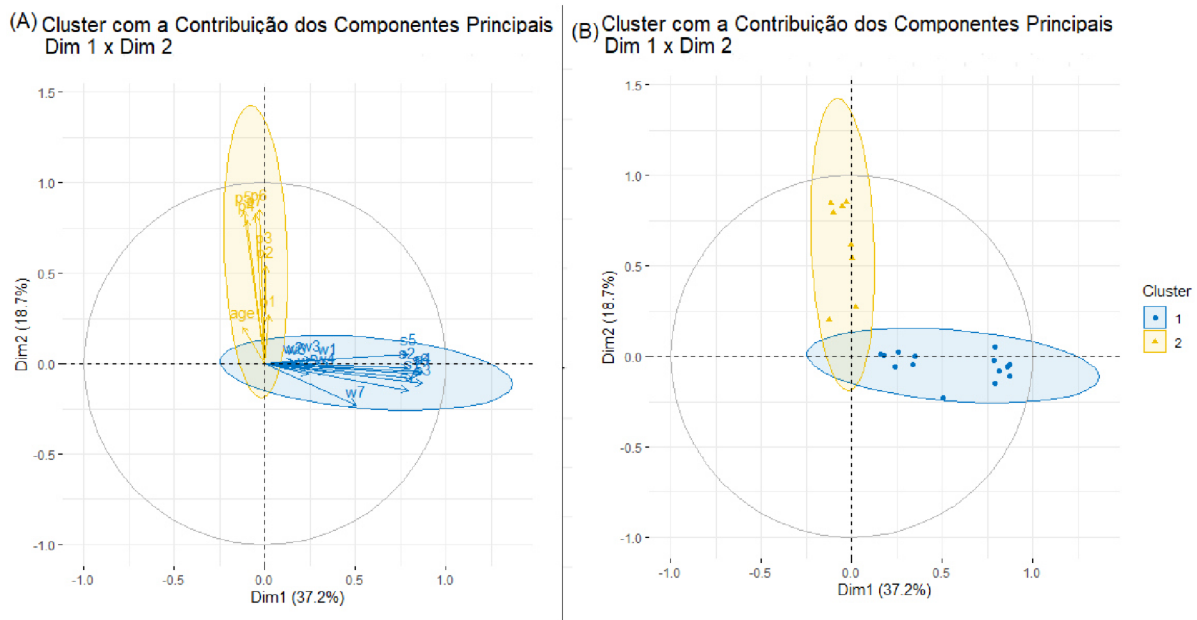


Figura 5.18: Cluster Rotacionado com a PCA.
Fonte: A autora.

variáveis dadas pelo algoritmo de agrupamento K-means.

Conclui-se que gerando dois ou três clusters, a dor sempre vai estar diretamente relacionada com a idade, assim como, a hora de dormir sempre está relacionada com a hora de acordar. Desta forma, **a hora de dormir e acordar são variáveis dependentes.**

5.3.1 Análise da Produtividade do Indivíduo

Diante da análise com PCA e Clusterização via K-means sobre o ritmo circadiano e a variável dor, foi realizado a inserção da produtividade, para verificar a produtividade do indivíduo que tem dor influenciando seu ritmo circadiano.

Para esta análise, a inclusão da variável produtividade foi realizada, e foram realizados os

mesmos procedimentos anteriormente descritos com PCA e k-means. Como apresentado no Quadro 9, a produtividade é identificada pela letra B (B1, B2, ...B7). Inicialmente, foi realizada a plotagem das variáveis, conforme Figura 5.19, sendo visível que a dor está diretamente relacionada com a idade, a hora de dormir relacionada com a hora de acordar e a produtividade está separada.

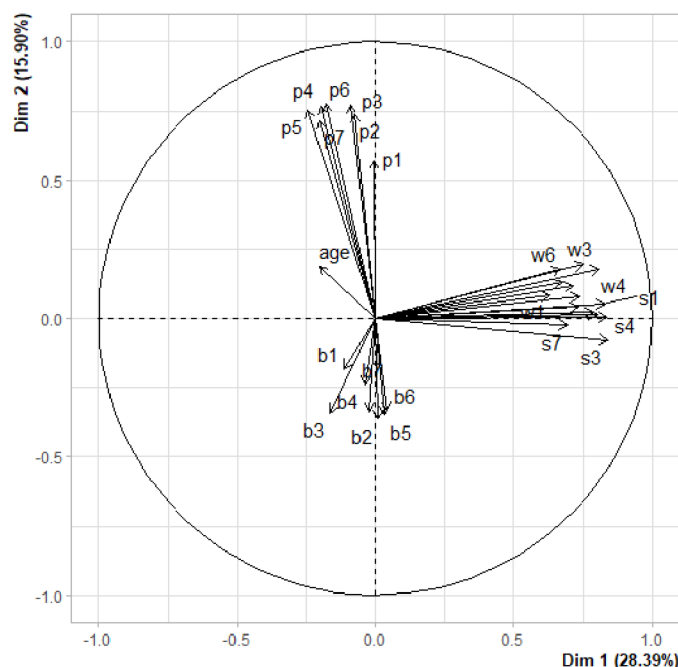


Figura 5.19: Variáveis relacionadas á produtividade do indivíduo.

Fonte: A autora.

Após está primeira etapa é realizado a análise da influência de cada variável por dimensão, onde na Figura 5.20 quanto maior o círculo, maior a influência tem nesta dimensão.

É importante ainda verificar a similaridade dos clusters de indivíduos calculados neste exemplo de forma visual. Para isto, uma possibilidade é a função `fviz_cluster` do pacote `factoextra` (Kassambara, 2017). Esta função utiliza os dados originais e os clusters encontrados para plotar os resultados em um gráfico, utilizando a técnica de componentes principais, como mostram nas Figuras 5.21 e 5.22, com 3 e 2 centroides, respectivamente. Desta forma, fica nítido a proximidade entre as variáveis dos indivíduos em seus clusters.

Ao utilizar 3 cluster, Figura 5.21, no cluster amarelo a variável dor, produtividade e idade estão relacionadas, ou seja, são diretamente dependentes. Já a a hora de dormir e hora de acordar são cluster independentes (clusters cinza e azul).

Gerando 2 cluster, Figura 5.22, é possível perceber no cluster amarelo a variável dor, produtividade e idade estão relacionadas, ou seja, são diretamente dependentes. Já a hora de dormir e hora de acordar formam outro cluster (azul), mostrando que estas são variáveis dependentes.

Desta forma é possível concluir que a produtividade de um indivíduo está diretamente relacionada com o nível de dor, bem como com as horas de sono realizadas ao longo do dia. Um indivíduo que não dorme bem, não realiza o seu descanso necessário, consequentemente terá sua produtividade afetada ao longo do dia.

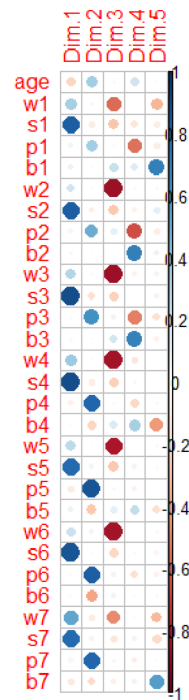


Figura 5.20: Influência de cada variável por dimensão

Fonte: A autora.

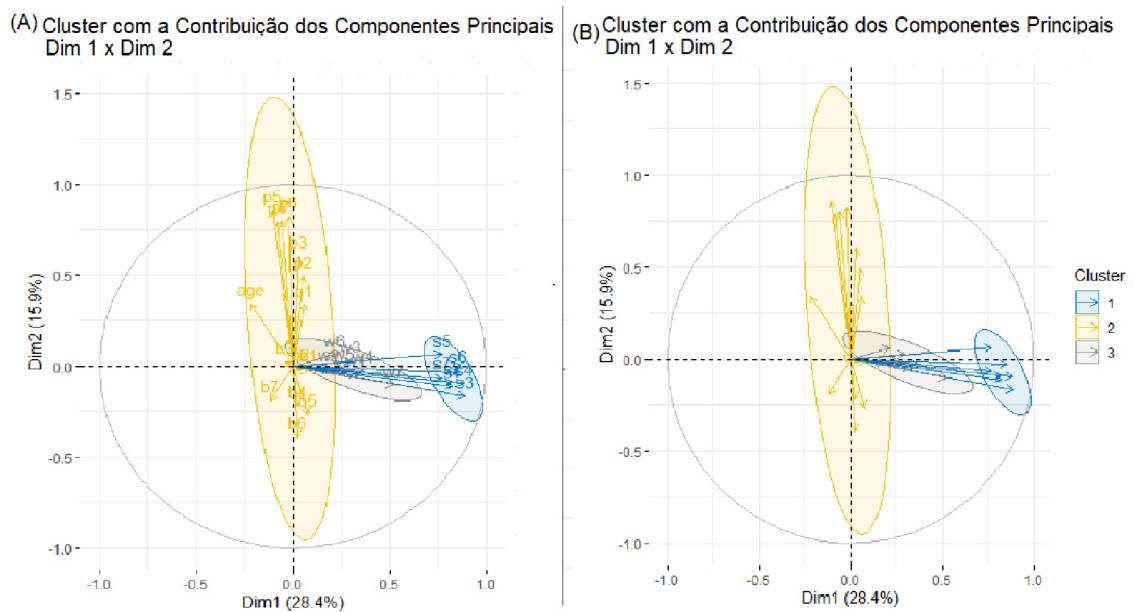
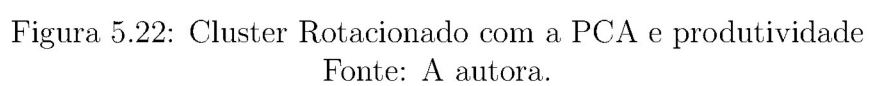


Figura 5.21: Cluster Rotacionado com a PCA e produtividade

Fonte: A autora.

Nosso objetivo através desta pesquisa é mostrar o quão o ritmo circadiano, variável dor e produtividade tem relação, em um formato científico, utilizando um modelo matemático, simulação multiagente e testes estatísticos.



Fonte: A autora.

6 CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS

Ao longo de toda essa pesquisa é importante lembrar que o objetivo de propor um modelo matemático, computacional e estatístico da dor no ritmo circadiano foi alcançado com êxito, na qual mostrou-se uma aplicação real.

Toda e qualquer tarefa de pesquisa na área de modelagem matemática e computacional, envolve um embasamento teórico aprofundado, um estudo aprofundado de um modelo matemático e uma simulação/modelagem computacional. À vista disso, durante toda essa pesquisa não foram achados trabalhos acadêmicos que realizassem uma simulação computacional do ritmo circadiano por meio de sistemas multiagente para tratar a influência da variável da dor, com testes estatísticos em PCA para a avaliação da produtividade.

No decorrer do trabalho, pode-se perceber o desencadeamento do modelo matemático, simulação multiagente e testes estatísticos, sendo uma preocupação do trabalho corroborar os achados por dados, e interligadas as áreas de pesquisa, buscando a interdisciplinariedade e mostrando como uma aplicação real do cotidiano pode ser uma pesquisa científica.

Outro ponto importante à salientar é que para o modelo matemático, modelo computacional - multiagente e testes estatísticos não havia uma publicação que explicasse como tudo foi desenvolvido. Assim, essa descoberta da interligação entre o modelo matemático e o modelo computacional, também é uma contribuição que essa tese apresenta.

Portanto, conclui-se que os resultados obtidos foram satisfatórios, alcançaram o objetivo proposto, uma vez que o modelo mostrou a importância da sincronização do ritmo circadiano, do indivíduo ter uma boa noite de sono, sem dor, para ter produtividade no dia seguinte.

6.1 Contribuições

No início deste trabalho, na seção 1.2, algumas questões foram levantadas para o entendimento da pesquisa sobre o ritmo circadiano e a variável dor. Desta maneira, apresentam-se as respostas obtidas pela pesquisa realizada, e que destacam as principais contribuições desta tese:

- *O Modelo matemático é capaz de apresentar o ritmo circadiano?*
O modelo matemático descreve de forma clara e objetiva o modelo matemático do ritmo circadiano de dois processos, sendo o ritmo circadiano e ritmo homeostático.
- *A técnica utilizada de sistema multiagente modela o ritmo circadiano e a dor?*
Os sistemas multiagente se mostraram adequados ao problema, como é possível perceber através da seção 5.2, onde aspectos específicos do problema foram modelados e são representados na simulação. Por exemplo, a diferença da simulação em Netlogo do ritmo circadiano com a variável da dor, onde é visível que o ritmo circadiano é diretamente afetado pela dor, pois quando o nível de dor é elevado, o indivíduo não dorme, e o ritmo fica dessincronizado.

- *A equação desenvolvida para a dor apresenta uma modelagem fidedigna da dor e ritmo circadiano?*

A equação (4.1) apresenta o cálculo da variável dor inserida em Netlogo. Desta forma, percebe-se que a equação está correta, pois através da simulação em Netlogo com dados reais de voluntários que responderam aos questionários, a simulação conseguiu retornar valores corretos. Também os dados no RStudio foram bastante coerentes, apresentando as correlações entre variáveis. Desta forma, se apresenta cientificamente através de simulações estatísticas e multiagente a dor e o ritmo circadiano.

- *Os testes estatísticos apresentam de forma clara as variáveis dependentes e independentes?*

Através das análises iniciais do RStudio, foi constatado que era perceptível vislumbrar as variáveis dependente e independentes. Após a realização da rotação das variáveis ficou claro as variáveis dependentes e independentes, na qual a hora de dormir sempre vai estar relacionada com a hora de acordar, o que significa que são variáveis dependentes. Da mesma maneira, a dor, idade e produtividade são dependentes, ou seja, a produtividade sempre vai depender da idade e do nível de dor.

- *A produtividade está diretamente relacionada com a idade e o nível de dor?*

Pode-se afirmar que sim. Após realizar a análise com PCA, foi possível comprovar que a idade, a dor e a produtividade sempre estão aliadas, ou seja são variáveis dependentes, uma sempre vai estar ligada à outra.

Adicionalmente, durante esta pesquisa foram escritos artigos que descrevem parte desta tese, sendo as principais:

- *Circadian Rhythm and Pain: Mathematical Model Based on Multiagent Simulation*, em *21th International Conference on Practical Applications of Agents and Multi-Agent Systems* (dos Santos et al., 2021)
- *Circadian Rhythm and Pain: Mathematical Model based on Multiagent Simulation*, em *Journal of Medical Systems* (Dos Santos et al., 2020)
- *Ritmo Circadiano e a Variável Dor: Revisões Sistemáticas com a utilização de Simulação Multiagente*, em *Anais do 13º Workshop-Escola de Sistemas de Agentes, seus Ambientes e Aplicações–X WESAAC* (dos Santos et al., 2019)
- *Modelagem do Ritmo Circadiano utilizando Sistemas Multiagente: um estudo de caso da influência da dor*, em *Anais do 12º Workshop-Escola de Sistemas de Agentes, seus Ambientes e Aplicações –IX WESAAC* (dos Santos et al., 2018b)
- *Circadian rhythm and pain: a modeling using multiagent systems*, em *Anais do XV Encontro Nacional de Inteligência Artificial e Computacional* (dos Santos et al., 2018a)

- *Modeling of Circadian Rhythm under influence of Pain: an approach based on Multi-agent Simulation*, em *Advances in Distributed Computing and Artificial Intelligence Journal* (da Silveira et al., 2018)

6.2 Trabalhos Futuros

Este trabalho apresentou resultados bastante interessantes e promissores. Entretanto, alguns problemas foram encontrados e poderiam ser solucionados em extensões deste trabalho, bem como novos caminhos poderiam ser explorados. Desta forma, vislumbra-se como trabalhos futuros:

- Coletar mais dados, de forma a ter-se um banco de dados em maior volume, com possibilidade de coleta em ambiente hospital.
- Coletar sinais cerebrais de voluntários e realizar análise conjunta aos dados. Esta coleta poderia ser realizada com equipamentos como o ActiChamp¹³ ou Emotiv Epoc¹⁴.
- Aprimorar a visualização das simulações, de forma a torná-las mais realísticas.
- Integrar os softwares Netlogo e Rstudio para análise única dos dados, de forma a facilitar a simulação e análise/geração de resultados.
- Desenvolver equações matemáticas do ritmo circadiano, que além da dor, também incluam a variável produtividade.

¹³<https://www.brainproducts.com/solutions/actichamp/>

¹⁴<https://www.emotiv.com/>

REFERÊNCIAS

- Achermann, P. and Borbély, A. A. (2003). Mathematical models of sleep regulation. *Front Biosci*, 8(Suppl.):S683–S693.
- Achermann, P., Dijk, D.-J., Brunner, D. P., and Borbély, A. A. (1993). A model of human sleep homeostasis based on eeg slow-wave activity: quantitative comparison of data and simulations. *Brain research bulletin*, 31(1-2):97–113.
- Adamatti, D. (2011). Simulação baseada em multiagentes como ferramenta em estudos interdisciplinares. *RENOTE*, 9(1).
- Almondes, K. M. d. and Araújo, J. F. d. (2003). Padrão do ciclo sono-vigília e sua relação com a ansiedade em estudantes universitários. *Estudos de Psicologia (Natal)*, 8(1):37–43.
- Amigoni, F. and Schiaffonati, V. (2007). Multiagent-based simulation in biology. In *Model-based reasoning in science, technology, and medicine*, pages 179–191. Springer.
- Andreychenko, A., Magnin, M., and Inoue, K. (2016). Analyzing resilience properties in oscillatory biological systems using parametric model checking. *Biosystems*, 149:50–58.
- Aviram, J., Shochat, T., and Pud, D. (2015). Pain perception in healthy young men is modified by time-of-day and is modality dependent. *Pain Medicine*, 16(6):1137–1144.
- Baptista, T. and Costa, E. (2008). Evolution of a multi-agent system in a cyclical environment. *Theory in Biosciences*, 127(2):141–148.
- Beersma, D. G. and Gordijn, M. C. (2007). Circadian control of the sleep–wake cycle. *Physiology & behavior*, 90(2-3):190–195.
- Bergamasco, E. C. et al. (2006). Alterações do sono: diagnósticos frequentes em pacientes internados. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, 27(3):356.
- Borbély, A. A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Hum neurobiol*, 1(3):195–204.
- Borbély, A. A., Daan, S., Wirz-Justice, A., and Deboer, T. (2016). The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *Journal of sleep research*, 25(2):131–143.
- Borbély, A. A. and Achermann, P. (1999). Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *Journal of biological rhythms*, 14(6):559–570.
- Borbély, A. A. and Achermann, P. (2011). Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, page 431–444.

- Bro, R. and Smilde, A. K. (2014). Principal component analysis. *Analytical Methods*, 6(9):2812–2831.
- Bruna, M. H. V. (2019). Relógios biológicos. <https://drauziovarella.uol.com.br/neurologia/relogios-biologicos-artigo/>. [Online; accessed 19-February -2020].
- Burish, M. J., Chen, Z., and Yoo, S.-H. (2019). Emerging relevance of circadian rhythms in headaches and neuropathic pain. *Acta Physiologica*, 225(1):e13161.
- Chiacchio, F., Pennisi, M., Russo, G., Motta, S., and Pappalardo, F. (2014). Agent-based modeling of the immune system: Netlogo, a promising framework. *BioMed research international*, 2014.
- da Silva, J. A. and Pinto, N. (2011). A dor como um problema psicofísico. *Rev. Dor. São Paulo*, 12(2):138–151.
- da Silveira, S. G., Dos Santos, A. T., De Cezaro, A., Machado, C. M. D. S., Adamatti, D. F., et al. (2018). Modeling of circadian rhythm under influence of pain: an approach based on multi-agent simulation.
- Daan, S., Beersma, D., and Borbély, A. A. (1984). Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 246(2):R161–R183.
- dos Santos, A. T., dos Santos Machado, C. M., and Adamatti, D. F. (2021). Circadian rhythm and pain: Mathematical model based on multiagent simulation. In Novais, P., Vercelli, G., Larriba-Pey, J. L., Herrera, F., and Chamoso, P., editors, *Ambient Intelligence – Software and Applications*, pages 309–312, Cham. Springer International Publishing.
- dos Santos, A. T., Machado, C. M., and Adamatti, D. F. (2018a). Circadian rhythm and pain: a modeling using multiagent systems. In *Anais do XV Encontro Nacional de Inteligência Artificial e Computacional*, pages 584–595. SBC.
- dos Santos, A. T., Machado, C. M., and Adamatti, D. F. (2018b). Modelagem do ritmo circadiano utilizando sistemas multiagente: um estudo de caso da influência da dor. In *Anais do 12º Workshop-Escola de Sistemas de Agentes, seus Ambientes e Aplicações-IX WESAAC - Fortaleza*.
- dos Santos, A. T., Machado, C. M., and Adamatti, D. F. (2019). Ritmo circadiano e a variável dor: Revisões sistemáticas com a utilização de simulação multiagente. In *Anais do 13º Workshop-Escola de Sistemas de Agentes, seus Ambientes e Aplicações-IX WESAAC - Florianópolis*.

- Dos Santos, A. T., Machado, C. M., and Adamatti, D. F. (2020). Circadian rhythm and pain: Mathematical model based on multiagent simulation. *Journal of Medical Systems*, 44(10):1–9.
- Floroian, D., Floroian, L., and Moldoveanu, F. (2011). Multiagent system for monitoring chronic diseases. In *International Conference on Advancements of Medicine and Health Care through Technology*, pages 26–31. Springer.
- Fontanella, B. J. B., Ricas, J., and Turato, E. R. (2008). Amostragem por saturação em pesquisas qualitativas em saúde: contribuições teóricas. *Cadernos de saúde pública*, 24:17–27.
- Hair, J. F., Black, W. C., Babin, B. J., Anderson, R. E., and Tatham, R. L. (2009). *Análise multivariada de dados*. Bookman editora.
- Hall, J. and Young, M. R. (2014). O prêmio nobel de filosofia e medicina 2017. [Online; accessed 20-July -2022].
- Hartigan, J. A. and Wong, M. A. (1979). Algorithm as 136: A k-means clustering algorithm. *Journal of the royal statistical society. series c (applied statistics)*, 28(1):100–108.
- Hatcher, K. M., Royston, S. E., and Mahoney, M. M. (2018). Modulation of circadian rhythms through estrogen receptor signaling. *European Journal of Neuroscience*.
- Hicks, C. L., von Baeyer, C. L., Spafford, P. A., van Korlaar, I., and Goodenough, B. (2001). The faces pain scale–revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. http://www.mcgill.ca/anesthesia/files/anesthesia/faces_pain_scale.pdf. [Online; accessed 22-May-2020].
- Jankowski, K. (2013). Morning types are less sensitive to pain than evening types all day long. *European Journal of Pain*, 17(7):1068–1073.
- Jolliffe, I. T. (1986). Principal components in regression analysis. In *Principal component analysis*, pages 129–155. Springer.
- Kassambara, A. (2017). *Practical guide to principal component methods in R: PCA, M (CA), FAMD, MFA, HCPC, factoextra*, volume 2. Sthda.
- Kefalas, P., Eleftherakis, G., and Stamatopoulou, I. (2005). Formal modelling of the dynamic behaviour of biology-inspired, agent-based systems. In *Molecular Computational Models: Unconventional Approaches*, pages 243–276. IGI Global.
- Kodinariya, T. M. and Makwana, P. R. (2013). Review on determining number of cluster in k-means clustering. *International Journal*, 1(6):90–95.

- Lesser, V. R. (1999). Cooperative multiagent systems: A personal view of the state of the art. *IEEE Transactions on knowledge and data engineering*, 11(1):133–142.
- Lopez-Jornet, P., Molino Pagan, D., Andujar Mateos, P., Rodriguez Agudo, C., and Pons-Fuster, A. (2015). Circadian rhythms variation of pain in burning mouth syndrome. *Geriatrics & gerontology international*, 15(4):490–495.
- Moayed, M. and Davis, K. D. (2013). Theories of pain: from specificity to gate control. *Journal of neurophysiology*, 109(1):5–12.
- Montagna, S., Ricci, A., and Omicini, A. (2008). A&a for modelling and engineering simulations in systems biology. *International Journal of Agent-Oriented Software Engineering*, 2(2):222–245.
- Nakagawa, E. Y., Scannavino, K. R. F., Fabbri, S. C. P. F., and Ferrari, F. C. (2017). *Revisão sistemática da literatura em engenharia de software: teoria e prática*. Elsevier Brasil.
- Nixon, G. M., Thompson, J. M., Han, D. Y., Becroft, D. M., Clark, P. M., Robinson, E., Waldie, K. E., Wild, C. J., Black, P. N., and Mitchell, E. A. (2008). Short sleep duration in middle childhood: risk factors and consequences. *Sleep*, 31(1):71.
- R Core Team (2020). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
- Ringnér, M. (2008). What is principal component analysis? *Nature biotechnology*, 26(3):303–304.
- Saper, C. B., Chou, T. C., and Scammell, T. E. (2001). The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends in neurosciences*, 24(12):726–731.
- Skeldon, A. (2014). Are you listening to your body clock? <http://personal.maths.surrey.ac.uk/st/A.Skeldon/sleep.html>. [Online; accessed 25-March -2020].
- Skeldon, A. C., Dijk, D.-J., and Derks, G. (2014). Mathematical models for sleep-wake dynamics: comparison of the two-process model and a mutual inhibition neuronal model. *PloS one*, 9(8):e103877. [Online; accessed 27-January -2021].
- Tibshirani, R., Walther, G., and Hastie, T. (2001). Estimating the number of clusters in a data set via the gap statistic. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*, 63(2):411–423.
- Tisue, S. and Wilensky, U. (2004). Netlogo: A simple environment for modeling complexity. In *International conference on complex systems*, volume 21, pages 16–21. Boston, MA.

- Wilensky, U. (1999). Netlogo.(ccl. northwestern. edu/netlogo). *Center for Connected Learning and Computer Based Modeling, Northwestern University.*
- Wooldridge, M. (2009). *An introduction to multiagent systems.* John Wiley & Sons.

ANEXO

Anexo 1 - Parecer CEPAS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Ritmo Circadiano e Dor: uma proposta baseada em simulação multiagente

Pesquisador: ANGELICA THEIS DOS SANTOS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 18147119.9.0000.5324

Instituição Proponente: Centro de Ciências Computacionais (C3)

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.595.227

Apresentação do Projeto:

Resumo:

O ritmo circadiano é responsável pelas variações diárias no metabolismo e seus distúrbios tem implicações diretas com muitas doenças, como, a obesidade e transtornos mentais. A regulação dos horários do sono é o exemplo mais comum da importância do ritmo circadiano para o funcionamento do organismo humano. Nesse sentido, o trabalho proposto tem como meta o estudo de um modelo matemático e computacional baseado em simulação de multiagente, da sincronização e dessincronização do ritmo circadiano em relação a variável dor baseado em entrevistas não invasivas com indivíduos. Resultados em um ambiente multiagente que simula, mostram o quanto a periodicidade do ritmo circadiano é alterado pela variável dor. Desta forma, os ritmos biológicos do ritmo circadiano são alterados pela variável dor.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O objetivo geral é estudar o comportamento do ritmo circadiano influenciado pela variável dor, utilizando sistemas multiagente. Desta forma, relacionar com o turno de trabalho, possibilitando uma análise sobre a eficiência do indivíduo em

Endereço: Rua Visconde Paranaguá, 112/Hospital Universitário

Bairro: Campus Saúde

CEP: 96.201-900

UF: RS

Município: RIO GRANDE

Telefone: (53)3237-4652

Fax: (53)3233-6822

E-mail: cepas@furg.br

Continuação do Parecer: 3.595.227

suas atividades.

Objetivo Secundário:

Estudar os diversos modelos matemáticos do ritmo circadiano, assim encontrando o que melhor modelo que se adequa à programação com sistemas multiagente. Pesquisar trabalhos relacionados ao tema de pesquisa. Entender o modelo de simulação. Estudar a modelagem e a simulação multiagente. Realizar entrevista não invasivas com indivíduos. Estender o modelo da Universidade de Surrey, baseado nos dados obtidos pelas entrevistas. Validar os resultados obtidos com a simulação multiagente com dados obtidos nas entrevistas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Ainda com relação aos riscos, será esclarecido que os indivíduos sofrem risco mínimo, por ser um questionário a responder.

A pesquisadora garantirá assistência integral e gratuita ao participante, em caso de evento adverso relacionado a pesquisa.

Relacionada a segurança e monitoramento dos dados obtidos nos questionários, a pesquisadora do projeto responsabiliza-se por sua guarda por no mínimo 5 anos, reservando o anonimato dos participantes.

Benefícios:

Os benefícios advindos da participação dos sujeitos visam compreender a influência das atividades experimentais na pesquisa e, reconhecendo que pesquisas podem originar intervenções, acredita-se que os resultados apresentados no trabalho, juntamente com os resultados alcançados na pesquisa teórica advinda da articulação com área da saúde poderão indicar novas formas de avaliação da dor no ritmo circadiano.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Presentes e adequados.

Recomendações:

Favorável realização da pesquisa.

Endereço: Rua Visconde Paranaguá, 112/Hospital Universitário

Bairro: Campus Saúde

CEP: 96.201-900

UF: RS

Município: RIO GRANDE

Telefone: (53)3237-4652

Fax: (53)3233-6822

E-mail: cepas@furg.br

Continuação do Parecer: 3.595.227

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

PARECER Nº 247/2019

CEPAS 100/2019

Processo: 23116.000061/2019-01

Caae: 18147119.9.0000.5324

Título da pesquisa: Ritmo Circadiano e dor: uma proposta baseada em simulação multiagente

Pesquisador responsável: Angelica Theis Dos Santos

PARECER DO CEPAS:

O Comitê, considerando tratar-se de um trabalho relevante, o que justifica seu desenvolvimento, bem como o atendimento à pendência informada no parecer 228/2019, emitiu o parecer de APROVADO para o projeto: "Ritmo Circadiano e dor: uma proposta baseada em simulação multiagente".

Segundo normas da CONEP, deve ser enviado relatório final de acompanhamento ao Comitê de Ética em Pesquisa, conforme modelo disponível na página <http://www.cepas.furg.br>.

Data de envio do relatório final: 31/12/2021.

Após aprovação, os modelos de autorizações e ou solicitações apresentados no projeto devem ser re-enviados ao Comitê de Ética em Pesquisa devidamente assinados.

Rio Grande, RS, 23 de setembro de 2019.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	parecer_247_cepas_100_2019_retorno.pdf	24/09/2019 12:01:58	Eli Sinnott Silva	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1404958.pdf	18/09/2019 19:09:13		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	18/09/2019 19:08:16	ANGELICA THEIS DOS SANTOS	Aceito

Endereço: Rua Visconde Paranaguá, 112/Hospital Universitário

Bairro: Campus Saúde

CEP: 96.201-900

UF: RS

Município: RIO GRANDE

Telefone: (53)3237-4652

Fax: (53)3233-6822

E-mail: cepas@furg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE - FURG



Continuação do Parecer: 3.595.227

Outros	RESPOSTA_AO_PARECER_N_228_2019_versao2.pdf	18/09/2019 19:07:12	ANGELICA THEIS DOS SANTOS	Aceito
Outros	RESPOSTA_AO_PARECER_228.pdf	16/09/2019 14:35:21	ANGELICA THEIS DOS SANTOS	Aceito
Outros	questionario.pdf	16/09/2019 14:33:37	ANGELICA THEIS DOS SANTOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	16/09/2019 14:32:09	ANGELICA THEIS DOS SANTOS	Aceito
Outros	parecer_228_cepas_100_2019.pdf	13/09/2019 10:10:09	Eli Sinnott Silva	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto.pdf	30/07/2019 14:44:24	ANGELICA THEIS DOS SANTOS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO GRANDE, 24 de Setembro de 2019

Assinado por:
Eli Sinnott Silva
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Visconde Paranaguá, 112/Hospital Universitário
Bairro: Campus Saúde **CEP:** 96.201-900
UF: RS **Município:** RIO GRANDE
Telefone: (53)3237-4652 **Fax:** (53)3233-6822 **E-mail:** cepas@furg.br

Anexo 2 - Artigo Base do Modelo Matemático

Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker, by *Serge Daan, Domien G. M. Beersma, and Alexander A. Borbély*

Commentary on the article of Daan et al., by *Richard E. Kronauer and Philippa H. Gander*

Reply to R. E. Kronauer and P. H. Gander, by *Serge Daan, Domien G. M. Beersma, and Alexander A. Borbély*

Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker

DAAN, SERGE, DOMIEN G. M. BEERSMA, AND ALEXANDER A. BORBÉLY. *Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker.* Am. J. Physiol. 246 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 15): R161–R178, 1984.—A model for the timing of human sleep is presented. It is based on a sleep-regulating variable (S)—possibly, but not necessarily, associated with a neurochemical substance—which increases during wakefulness and decreases during sleep. Sleep onset is triggered when S approaches an upper threshold (H); awakening occurs when S reaches a lower threshold (L). The thresholds show a circadian rhythm controlled by a single circadian pacemaker. Time constants of the S process were derived from rates of change of electroencephalographic (EEG) power density during regular sleep and during recovery from sleep deprivation. The waveform of the circadian threshold fluctuations was derived from spontaneous wake-up times after partial sleep deprivation. The model allows computer simulations of the main phenomena of human sleep timing, such as 1) internal desynchronization in the absence of time cues, 2) sleep fragmentation during continuous bed rest, and 3) circadian phase dependence of sleep duration during isolation from time cues, recovery from sleep deprivation, and shift work. The model shows that the experimental data are consistent with the concept of a single circadian pacemaker in humans. It has implications for the understanding of sleep as a restorative process and its timing with respect to day and night.

sleep deprivation; wakefulness; computer simulation; slow-wave sleep; circadian rhythm; non-rapid-eye-movement sleep

I. INTRODUCTION

No behavior so regular and pervasive characterizes our daily life and is yet so little understood as sleep. It is not known why we sleep, what triggers sleep, or what causes awakening. These questions have stirred much research in the past decade. In this Journal, a discussion of the theoretical principles of human sleep timing has recently been initiated (54, 55, 92, 95, 96). We present an alternative view.

There are two classic approaches to the mechanism of sleep and wakefulness. Circadian research has specifically addressed the spontaneous timing of sleep. Physiological sleep research has been especially concerned with the events within sleep. In each of these fields, a

major principle is emerging, which is of significance for both the function and the regulation of sleep. There is a *circadian principle*, which may be formulated as “the longer we are active, the shorter we sleep.” Consecutive α (activity time) and ρ (rest time) values are commonly negatively correlated in animals as well as in humans (7). On the other hand, there is a *homeostatic principle*: “the longer we are active (and, perhaps, the more we are active), the deeper our sleep.” Numerous reports show increased slow-wave sleep (SWS) after sleep deprivation (13, 63, 66, 81, 94) or decreased SWS after reduced waking time (39). A quantitative analysis of the electroencephalogram (EEG) signal has revealed that the power density of the EEG in the low-frequency range is increased during recovery sleep after sleep deprivation (20).

A combination of the two principles seems ideally suited to allow the organism to generate compensatory responses to variations in its need for sleep, while confining sleep to the appropriate part of its daily cycle. On the basis of these principles, we have recently developed the ingredients of a model for the timing of human sleep and wakefulness (18, 30). By computer simulation, we shall account for the main phenomena of human sleep timing (onset and duration) in a variety of experimental protocols. The analysis is based, in particular, on the extensive work by Wever (91).

Various parameters of the model were derived from existing empirical data. Subsequently these parameters were varied to simulate behavior in conditions of temporal isolation, forced bed rest, and the period after sleep deprivation. Here we present a full account of the model, indicate designs for its experimental testing, and discuss its implications for the understanding of sleep function.

A. Previous Models

Various models of activity-rest cycles exist, each designed to explain specific phenomena. Early approaches used physical and mathematical oscillators to elucidate the self-maintenance of circadian rhythms under constant conditions and the principles of entrainment by (external) zeitgebers. One seminal theory assumed that inactivity occurs whenever a circadian oscillation falls below a constant threshold (6, 88). This tradition culminated in an elaborate model by Enright of circadian pacemakers composed of a multitude of neuronal elements (36). The single-oscillator approach demonstrated the main features of circadian self-sustainment and entrainment. It further convincingly revealed how the remarkable circadian precision may result from an ensemble of relatively sloppy and even damped neuronal oscillators (37).

Enright's basic assumption was that the activity of neurons in the proposed pacemaker is reflected in the activity of the organism. However, the proposition that the oscillator itself directly generates sleep-wake alternations is incompatible with the fact that sleep-wake cycles have a range of frequencies much wider than is typical of circadian rhythms. Sleep-wake cycles exhibit 1) ultradian rhythmicity, both in a variety of adult mammals and in early human ontogeny; 2) midday naps persisting into adulthood; and 3) internal desynchronization in conditions of isolation, with frequencies ranging from the ultradian to the circadian range (periods of 12–65 h). These phenomena suggest that the occurrence of sleep is not directly determined by the phase of a circadian oscillator or pacemaker, although both ultradian and infradian sleep-wake cycles always appear subject to circadian modulation.

In the 1970s, two phenomena, splitting and internal desynchronization, led to the postulation of dual-oscillator models. In splitting, the circadian activity rhythm of small mammals shows two separate frequencies until synchrony with the two components in stable antiphase is attained (47, 73). Theoretical analysis has shown that oscillators have to be precise and nearly identical to produce such behavior, which suggested that two parts

of the same pacemaker, probably located in the suprachiasmatic nuclei (SCN), are involved (31). Recent experimental evidence in hamsters, in which unilateral SCN lesions obliterated the splitting phenomenon without destroying the circadian rhythm (70), is consistent with this view. Similar evidence is available for insects (52, 93).

The other phenomenon that led to a two-oscillator model is the internal desynchronization in humans living isolated from time cues (9). On the basis of such experiments, Wever (90) proposed a system of two coupled circadian oscillators: a strong one controlling body temperature, and a weaker one controlling activity and rest. Kronauer et al. (55) formalized Wever's model as a computer algorithm with two van der Pol oscillators. These authors assumed that sleep occurs during two-thirds of that part of the cycle in which one of the two oscillating variables is below average. This model accounts qualitatively for major aspects of spontaneous human sleep-wake behavior (55). However, the two-oscillator approach contains the counterintuitive assumption that the sleep-wake rhythm is generated by a circadian oscillator with an unusually broad and partly non-circadian frequency range. Physiological correlates of the parameters in the van der Pol equations remain unspecified and have so far not led to experimental predictions or tests. Adding further oscillators (51) increases the degree of freedom but does not seem to extend our physiological insight.

A different hypothesis was advanced by one of us to account for the structure of sleep after regular and extended waking periods (16–18). It is assumed that sleep propensity, determined by a regulating variable (S), builds up during wakefulness and declines during sleep. Sleep or wakefulness occurs when S is above or below a threshold, respectively. The threshold itself is subject to a circadian rhythm. This model can explain various experimental results. However, it does not account for internal desynchronization, because the single threshold oscillation imposes its own frequency on the sleep-wake rhythm. We have therefore introduced the additional assumptions that during wakefulness the threshold operates at a higher level than during sleep and that this level depends on the circumstances prevailing during waking (30).

B. General Principles of the Model

The general structure of the present model is outlined in Fig. 1. We postulate a single circadian pacemaker, entrained by an external zeitgeber. The pacemaker is presumably located in the SCN of the hypothalamus and normally functions as a single unit, possibly on the basis of mechanisms suggested by Enright (36). It can be entrained by the light-dark cycle via the retinohypothalamic tract. Through its efferents it may generate numerous physiological circadian oscillations or synchronize these, if there is a reason to assume that they have self-sustaining capacity in the absence of the SCN, e.g., body temperature in primates (42, 75). Among these are oscillations in the two thresholds (L, H) for S. S increases monotonically during wakefulness until it reaches H, at

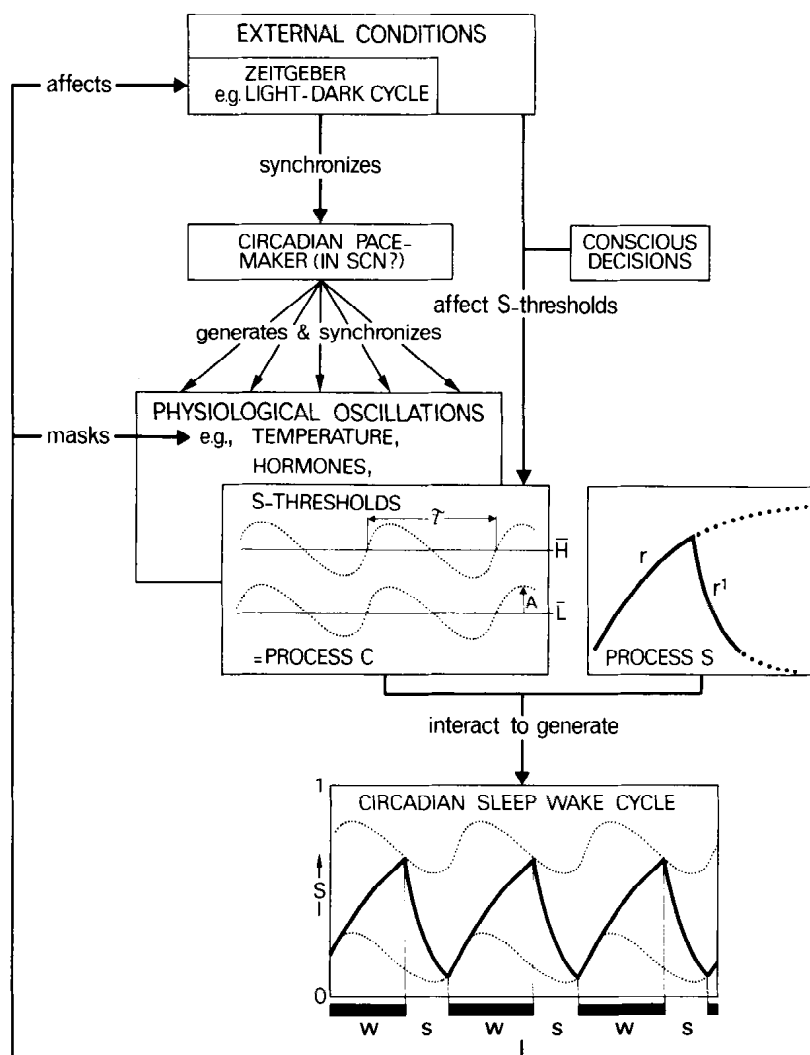


FIG. 1. Scheme of model. See text for explanation of symbols.

which point sleep is initiated. S declines monotonically during sleep until it reaches L , when sleep is terminated. The system acts like a thermostat that switches off at a higher threshold than it switches on. Since we will use S , H , and L as dimensionless variables (i.e., as fractions of the minimum-maximum range of S), the sign of the S changes is equivocal. We adopt the convention that S decreases during sleep and increases during wakefulness. S may be thought of as a chemical sleep factor,¹ whereas H and L may reflect the sensitivity of hypothetical brain receptors for S . Although these assumptions are not necessary for the present purpose, they facilitate their conceptualization and may eventually lead to specific neurochemical hypotheses.

In the "somnostat" of the present model, the frequency of sleep-wake alternations depends on the interval be-

tween the two threshold levels and on the rate of buildup and breakdown of S . We assume that external conditions affect the threshold levels. Sleep deprivation experiments are simulated by suspending the upper threshold (H), thereby allowing S to increase further. In contrast, bed rest, warmth, darkness, or the absence of social stimulation lowers H so that sleep is precipitated. Culturally determined habits such as naps cause a transitory depression of the upper threshold. The wake threshold (L), operative during sleep, seems less influenced by the environment, although the ringing of an alarm clock may be effectively equivalent to a sudden rise in L .

The sleep-wake behavior may feed back to the circadian pacemaker (Fig. 1; see also sect. VID). Self-selection of the light-dark cycle should exert an effect on the entrainment of the circadian pacemaker. There is, however, no solid evidence for such a feedback. Finally, the sleep-wake cycle may directly affect many physiological oscillations or may exert a masking influence. This should be taken into account when comparing experimental data and theoretical predictions from the model. A discussion of possible entraining and masking influences is beyond the scope of the present paper. Since too little is known about phase responses to light in humans, theoretical explorations do not appear worthwhile at present.

In the following sections, we will derive estimates of

¹ The progressive accumulation of a sleep-promoting factor in the cerebrospinal fluid during prolonged waking was reported by Pappenheimer and co-workers (40, 64, 68). Its intraventricular administration to rabbits not only enhanced sleep time, but induced a high-amplitude slow-wave EEG pattern typically seen after sleep deprivation (67). Recently a sleep factor has been purified from human urine and identified as a small glycopeptide (56, 57). Further experiments are needed to confirm the findings and to determine whether the variations of the peptide level during the sleep-wake cycle correspond to those of process S in the present model. [For short reviews on other putative endogenous sleep-promoting agents, see (19, 22, 50).]

parameter values for average healthy human adults from experimental data and explore the consequences of varying some values by simulation. We are aware that the present model may also account for sleep patterns in animals and in human infants. To date, however, evidence sufficient to make our efforts fruitful has been accumulated only for adult humans.

II. SLEEP RENEWAL PROCESS

To make quantitative predictions we need to estimate the rates of increase and decrease of S . Following earlier suggestions (18, 20), we have used for this purpose empirical data on the integrated power density of the human sleep EEG. Although the physiological significance of this parameter remains to be specified, it has the required properties of decreasing progressively in the course of sleep and of increasing as a consequence of extended wakefulness.

A. Derivation of the Time Constants

The decrease in EEG power density in the 0.75- to 25-Hz domain during sleep is essentially exponential. From the data of Borbély et al. (20), an instantaneous breakdown rate (r) of 0.238/h can be calculated. In the simulations we used 30-min periods as a convenient time unit. We calculated S_i , the value of S at time i during sleep, by multiplying the preceding value S_{i-1} by a factor $e^{-0.238/2} = 0.888$. S asymptotically approaches zero during sleep. We further assume that during wakefulness, S approaches an upper asymptote (U). The rate of this buildup can be derived by fitting an exponential curve of the form $S_i = U - e^{-r'/2}(U - S_{i-1})$ using three data points, as indicated in Fig. 2. These points are the relative EEG power densities at the end of a normal sleep night ($t = 0$; Fig. 2, h 7), at the end of a normal waking day of 17 h ($t = 34$ U of 30 min; Fig. 2, h 24), and after 24 h of sleep deprivation (41 h of waking, $t = 82$; Fig. 2, h 48). The instantaneous rate (r') amounts to 0.055/h. For convenience, we have set the upper asymptote U equal to 1, thus making S dimensionless. In the simulation procedure, S is calculated iteratively per half hour from $S_i = 1 - 0.973(1 - S_{i-1})$.

The rates r and r' are based on data from 8 healthy

young subjects (20). The maximum EEG power density occurs during SWS, which is well known to predominate in the first part of the sleep period (38). Since most studies of sleep structure have been based on sleep stages, there are few other data adequate to verify these parameters. In one study describing the overnight decay in relative power density in the 0.5- to 2-Hz band (δ -sleep) an exponential decay function was derived (48). The instantaneous rate of decrease was -0.27 ± 0.11 (SD) h^{-1} , which is close to the rate of $-0.238 h^{-1}$ derived from Borbély's data. A study of Bos et al. (24) further revealed that relative power densities (fractions of the initial power density) are independent of electrode placement. The exponential decay in power density may thus represent a fundamental quantitative property of the sleep EEG.

In deriving these time constants, we have tacitly assumed that the breakdown and buildup processes are monotonic. Future research may force us to the position that S decreases only during non-rapid-eye-movement (NREM) sleep and remains constant or, in view of the EEG similarities with wakefulness, even increases during rapid-eye-movement (REM) sleep. If this were the case, the decay rate would be higher during NREM sleep, whereas the overall average decay rate would still remain close to $-0.238 h^{-1}$.

B. Effect of Threshold Oscillations

We have assumed that the thresholds at which S induces and terminates sleep are subject to circadian oscillations and have introduced these initially (30) as sine waves to obtain a qualitative evaluation. In Fig. 3, examples of simulations obtained with different circadian amplitudes (A) and mean levels of the thresholds ($\bar{L}$, $\bar{H}$) are shown. Obviously the average period of the sleep-wake alternation (τ_s) is dependent primarily on the interval between the thresholds, whereas the amplitude of the sine waves affects the extent to which the sleep-wake rhythm is synchronized. Raising $\bar{H}$ or reducing A both result in "internal desynchronization" between the circadian rhythm and the sleep-wake cycle. Lowering $\bar{H}$ causes a higher frequency of the sleep-wake cycle, or "sleep fragmentation." Thus, in a qualitative sense, variation in sleep-wake frequency with a persisting circadian modulation is a characteristic property of the model.

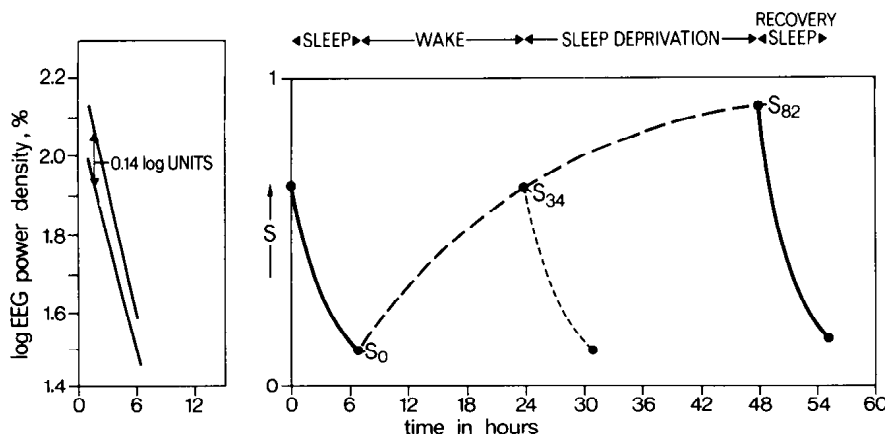


FIG. 2. Derivation of rates of decrease and increase of S from relative EEG power densities. *Left panel:* regression lines of log power densities during base-line sleep (lower curve) and after 24 h sleep deprivation. (From Ref. 20.) *Right panel:* same curves plotted on linear scale. S_0 , terminal value on base-line nights; S_{34} , initial value on base-line nights, 17 h after S_0 ; S_{82} , initial value on nights following sleep deprivation. Exponential curve was fitted through these points. (Modified from Ref. 30.)

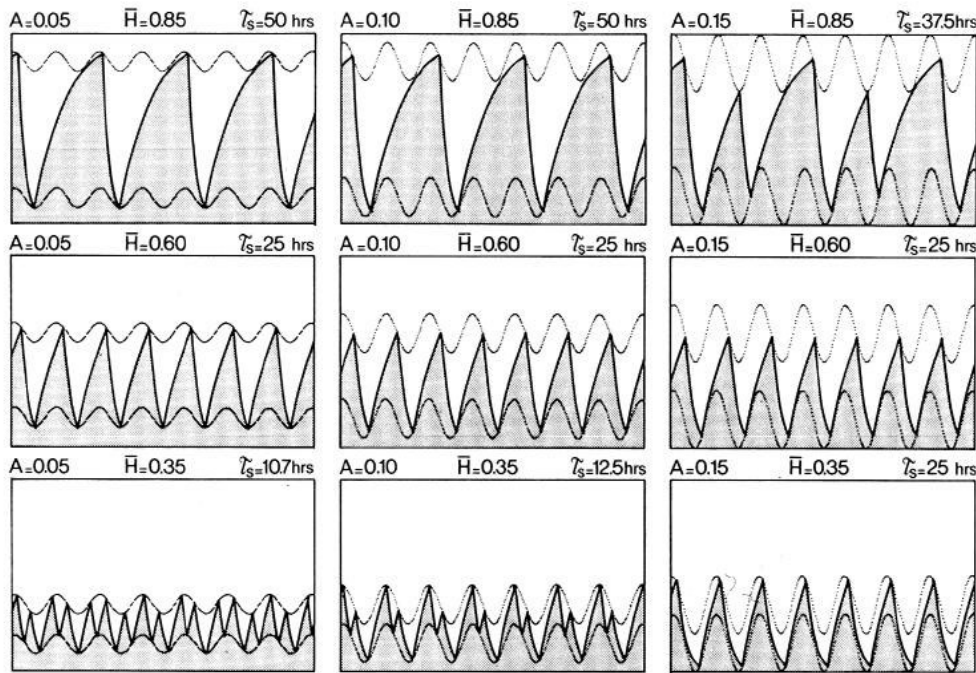


FIG. 3. Nine sample simulations, using sine wave circadian threshold curves and combining 3 amplitude values ($A = 0.05, 0.10, \text{ and } 0.15$) with 3 levels of the upper threshold ($\bar{H} = 0.35, 0.60, \text{ and } 0.85$). Areas under S curve are stippled. Low circadian amplitudes usually lead to internal desynchronization. At high levels of $\bar{H}$ circadian patterns are observed. Intermediate values of $\bar{H}$ and high circadian amplitudes both lead to synchrony.

C. Effect of Temporary Threshold Suspension

Since sleep deprivation involves a forced extension of wakefulness, it can be simulated by a temporary suspension of H . This results in a prolonged exponential increase of S . The duration of the recovery sleep depends on the circadian phase of sleep onset. Initial simulations on the basis of a sine wave circadian oscillation have shown (18, 30) that recovery sleep is gradually shortened after deprivation periods lasting up to about 16 h beyond normal sleep onset (Fig. 4, lower panel). After still longer sleep deprivation periods (>17 h), the duration of sleep suddenly exceeds the base-line level and then gradually decreases. These simulations show a remarkable correspondence with sleep deprivation experiments carried out in six human subjects by Åkerstedt and Gillberg (3). Figure 4 (upper panel) illustrates the sudden increase in spontaneous sleep duration of individuals around the predicted time.

Sleep deprivation experiments are well suited to illustrate the two basic principles on which the model is based: 1) the circadian principle, with longer wakefulness followed by shorter sleep, at least within a normal range of variation, and 2) the homeostatic principle, with higher S (or more EEG power) following longer wakefulness. Since the model also accommodates qualitatively the main features of isolation experiments, it seemed worthwhile to obtain a quantitative estimate of the circadian threshold variations.

III. CIRCADIAN SLEEP PROPENSITY

Quantitative estimates of the circadian threshold variations can be derived by measuring either the tendency to go to sleep during wakefulness or the tendency to wake up during sleep. The first approach could exploit circadian changes in self-ratings of fatigue during prolonged sleep deprivation (2). This would raise the problem of

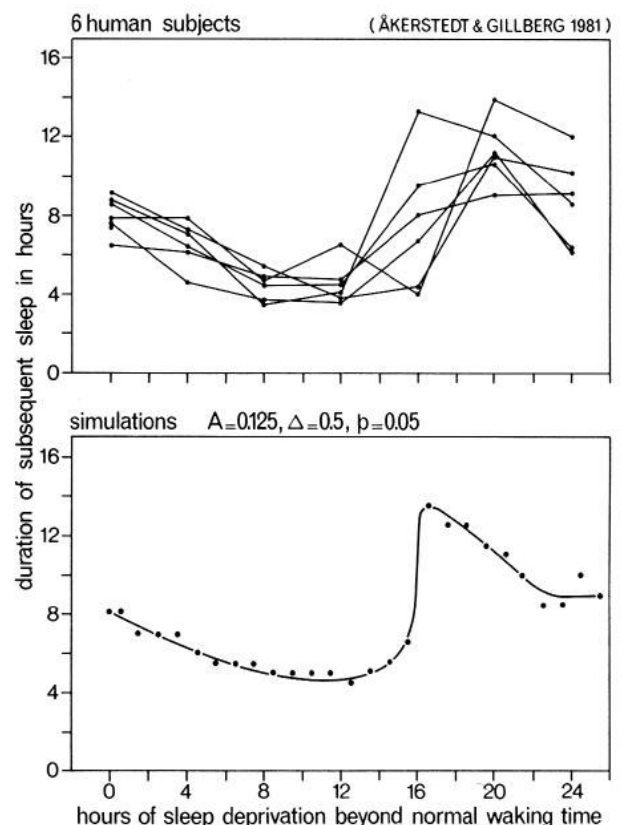


FIG. 4. Effects of sleep deprivation on duration of subsequent sleep. Upper panel: empirical data for 6 individuals. (From Ref. 3.) Lower panel: 24 simulations, using sine wave threshold curves. (From Ref. 30.)

how fatigue ratings translate into actual decisions to go to bed. We used the alternative approach and derived the form of the circadian oscillation from the S level at the time of awakening. This level can be calculated directly from the duration of sleep in subjects waking up at different times of the day.

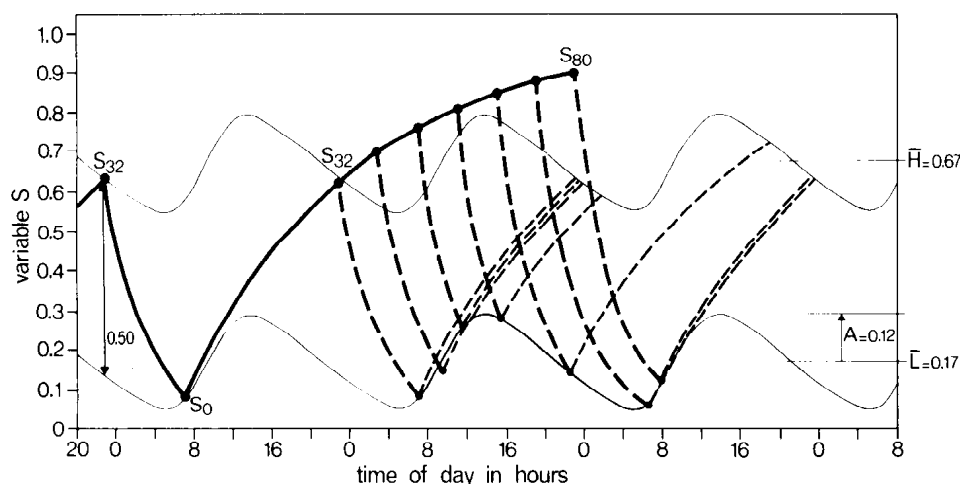


FIG. 5. Evaluation of circadian waveform of wake threshold (L), using sleep deprivation results of Åkerstedt and Gillberg (3). Subscripts of S refer to 30-min units since onset of wakefulness at 7:00 A.M. For explanation see text. (From Ref. 30.)

A. Derivation of Wake-Up Threshold Oscillation

If 7:00 A.M. and 11:00 P.M. represent the average times of spontaneous sleep termination and onset, respectively, as was the case in the study of Åkerstedt and Gillberg (3), then two points on the circadian threshold curves, S_0 and S_{32} can be calculated from

$$S_0 = S_{32} * 0.888^{16} \text{ (at 7:00 A.M.)}$$

$$S_{32} = 1 - (1 - S_0) * 0.973^{32} \text{ (at 11:00 P.M.)}$$

The resulting values are $S_0 = 0.093$ and $S_{32} = 0.622$. S values at the end of x h of sleep deprivation (beyond the regular sleep time) are then calculated from

$$S(x) = 1 - (1 - S_{32}) * 0.973^{2x}$$

and those for spontaneous awakening times after y h of sleep as

$$S(x, y) = S(x) * 0.888^{2y}$$

By using the average sleep durations (y) following sleep deprivation (over x h), as presented by Åkerstedt and Gillberg (3), seven $S(x, y)$ points were obtained (Fig. 5). A curve was fitted by eye through these points. This curve can be approximated closely by a skewed sine wave. In each phase position ϕ , we calculated ϕ' , where ϕ' is determined by $\sin \phi' = \alpha * (\phi - \phi')$. A value of $\alpha = 2.07$ gave the best fit between the resulting skewed sine function and the data.²

The threshold curve thus derived has a maximum at about 2:00 P.M. and has a minimum around 5:00 A.M., approximating the curve of self-rated fatigue in sleep deprivation experiments of Fröberg et al. (41) and Åkerstedt and Fröberg (2) (Fig. 6). It is therefore not unreasonable to assume that the curves for H (the tendency to go to bed during wakefulness) and L have similar waveforms. Assuming that the value of $S_{32} = 0.622$ lies on the upper curve, H can be obtained by displacing

curve L upward by 0.50 S units. The whole circadian process can then be described by four parameters, which for entrained conditions are estimated as 1) $A = 0.12$; 2) $\tau = 24$ h; 3) $\bar{L} = 0.17$; and 4) $\bar{H} = 0.67$.

B. Precision

In everyday life, the accuracy of the human sleep-wake system may be largely under control of conscious decisions in a framework of personal and cultural habits, work schedules, and other social factors. The intrinsic precision of the system can be evaluated from its performance in the absence of external time cues. Relevant data are available from the extensive analyses by Wever (91). To account for stochastic variation in the model, variance may be introduced either in the buildup and decay of S , in the thresholds, or both. Variance in the thresholds would satisfy the notion that the response to fatigue is not a fully deterministic process, since unpredictable influences may precipitate or postpone the decision to go to bed. Therefore, although the outcome is not fundamentally different, we have chosen to introduce variance in the thresholds rather than in S .

Variance was introduced by adding to the threshold level a variable of the form $y_i = {}^{1/2}(y_{i-1}) + x$ for each half-hour interval, where x is drawn from a Gaussian distribution with mean 0 and standard deviation p . For p , a value of 0.022 was empirically established in order to approximate the variability in sleep times as observed in conditions of temporal isolation (91).

A FORTRAN simulation program calculated H , L , and S for each 30-min period and examined whether S exceeded H or fell below L . Simulations were usually run for 60 circadian cycles. In the simulations presented below, we modified τ , A , and $\bar{H}$ for temporal isolation (see sect. IVA) and $\bar{H}$ for sleep-inductive conditions (see sect. IVB) and shift work schedules (see sect. IVD) and set $L = H = 1$ for sleep deprivation (see sect. IVC).

IV. SIMULATIONS OF EMPIRICAL RESULTS

A. Spontaneous Sleep Timing in Isolation from Time Cues

The values of the parameters in the model (except the noise parameter p) were defined on the basis of data

² Unfortunately the resulting curve cannot be described by a simple analytic function, although its computational algorithm is simple enough. However, since the series expansion of the skewed sine wave converges quickly, it can also be described by $f(\phi) = 0.97 \sin \phi + 0.22 \sin 2 \phi + 0.07 \sin 3 \phi + 0.03 \sin 4 \phi + 0.01 \sin 5 \phi$. The advantage of the skewed sine wave is that its periodicity is easily understood and that it shows only a slight (but significant) deviation from the waveform we originally chose for convenience.

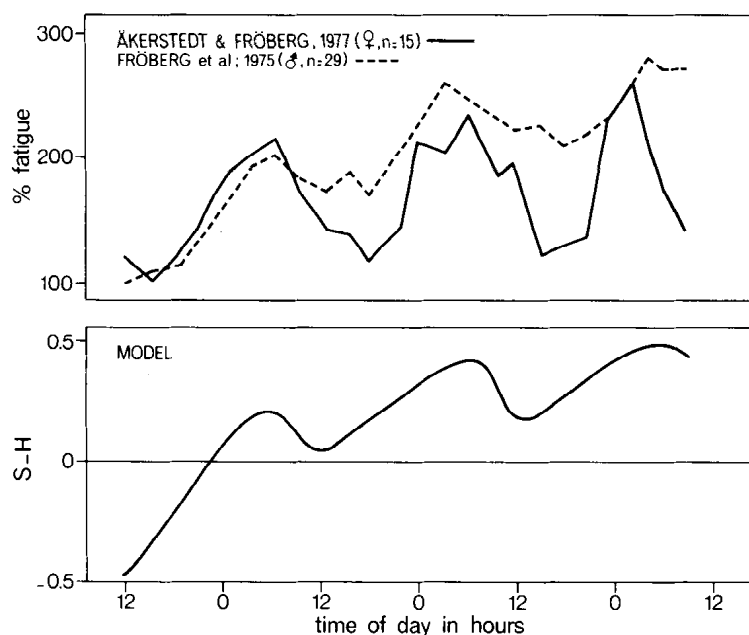


FIG. 6. Self-ratings of fatigue during 72 h of sleep deprivation (upper curves from Refs. 2 and 41) compared with distance S-H. Both curves show steady increase during prolonged wakefulness and peak simultaneously in a circadian fluctuation.

obtained from healthy adults, under either natural or shifted sleep-wake schedules. These subjects were exposed to various reinforcers in their social environments which help the sleep-wake process to remain in synchrony with other circadian rhythms as well as with the external world. Conditions of isolation from time cues may be expected to have a number of consequences.

1) The period of the circadian rhythm no longer equals that of the earth's rotation cycle. Since in Wever's data (91) the average period of the body temperature rhythm is 25.00 ± 0.50 (SD) h with remarkably small interindividual variance, we have, in most cases, set $\tau = 25.0$ to simulate temporal isolation.

2) In a social environment subjects will try to synchronize to the generally accepted bed times, which leads to relatively small variance in the phase of the sleep onset. In conditions of temporal isolation we therefore expect an increased interindividual variance. This is consistent with the proposition that the absence of social stimuli (boredom or improved concentration) may lead to either a lowered or a raised H. We shall analyze the consequences of varying this threshold.

3) A third consequence of isolation from time cues is probably a slight reduction of the amplitude of the circadian threshold oscillation. Although daily rhythms in biology generally persist in the absence of zeitgebers, their amplitude usually decreases. This effect is dramatic in plant circadian rhythms (25) but is also present in widely different animal rhythms (30). In humans, Weitzman et al. (86) and Wever (91) presented evidence that the circadian amplitudes of body temperature and cortisol circadian rhythms are reduced under free-running conditions. Moreover it is obvious from physical oscillator theory that resonance with a zeitgeber increases the amplitude of a self-sustained oscillator. In some simulations we have therefore gradually reduced A from the default value of 0.12 to 0.08 and in others we have chosen arbitrary constant values between 0.08 and 0.12.

1. *Distribution of sleep-wake frequencies.* The effect of varying $\bar{H}$ in temporal isolation was analyzed by making

a series of simulations in which the value of $\bar{H}$ was increased from 0.36 to 1.06 in steps of 0.0005. Average periods of the ensuing sleep-wake cycle (τ_s) were calculated and plotted in Fig. 7 (lower panel) and were compared with the values obtained from humans in isolation (Fig. 7, upper panel). Simulation and empirical data correspond to the extent that both distributions show a high incidence of 25-h (circadian) and 50-h (circabidian) periods of the sleep-wake cycle and a low incidence of intermediate values. However, two major discrepancies between the two distributions emerge.

1) In the simulations there are relatively more circabidian cases than in reality. The incidence of extreme τ_s values is higher than in the data. We assume that this is due to our choice of a uniform distribution of levels of H instead of a Gaussian distribution around a mean level, which would have reduced the extreme values. However, we have no way of adequately selecting a mean and a standard deviation of the distribution of levels independently from Wever's data.

2) Wever's results (Fig. 7, upper panel) show a total absence of sleep-wake periods (τ_s) of 21–23 and 27–30 h, an observation that has been interpreted as supporting the two-oscillator model (91, p. 216 and 217). In the simulations, no reduction is seen in these frequency ranges. We surmise that this discrepancy is due to differences in the analyses of the data. Average periods of 22 and 28 h in our simulations are the result of sleep-wake rhythms incidentally displaying complete phase jumps over a circadian cycle. Between such jumps the sleep-wake rhythm runs in synchrony with the circadian cycle (Figs. 8 and 10). In computing the frequency distribution of Fig. 7 (upper panel), Wever did not take average periods over the entire experiment but selected sections in which no obvious phase jumps occurred. We suggest that this procedure excludes a priori the incidence of periods close to the circadian period and that their absence is an artifact of the data analysis rather than an intrinsic feature of the system. This is supported by Zulley's reanalysis of some of the same data (97).

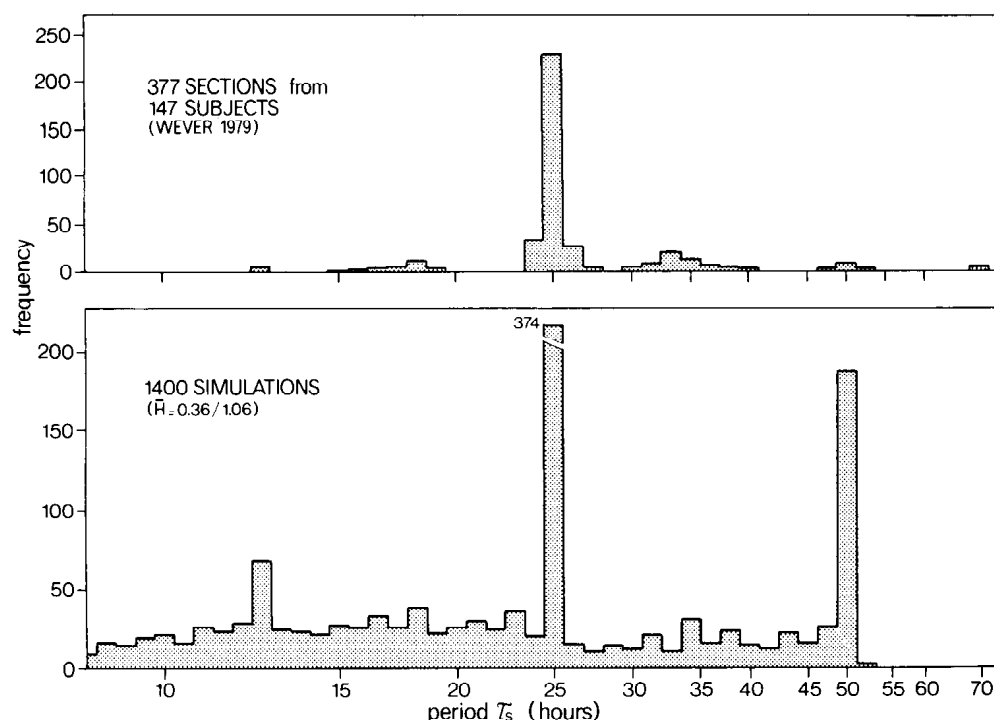


FIG. 7. Frequency distribution of period (τ_s) of sleep-wake cycle. *Upper panel:* empirical data from Wever's study (91), derived from sections of individual records. *Lower panel:* average values over 60 cycles in each of 1,400 simulations with H varying stepwise from 0.36 to 1.06 in increments of 0.0005.

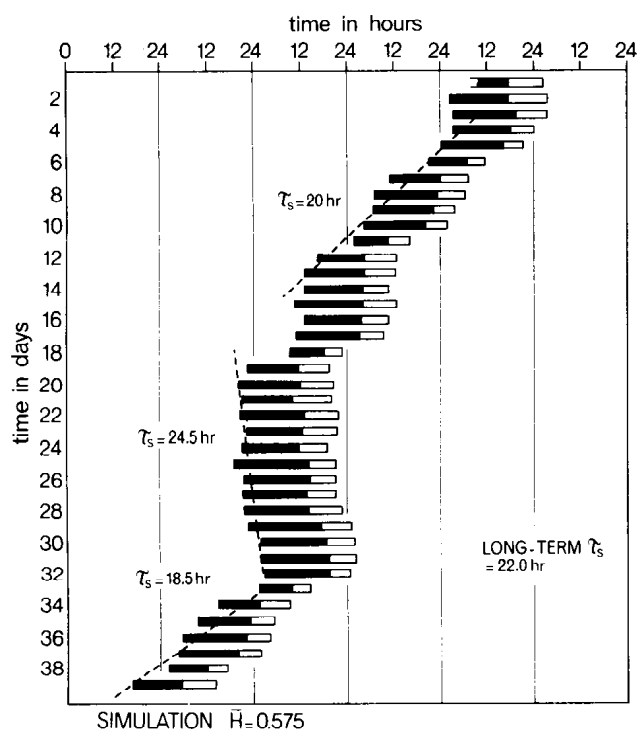


FIG. 8. Example of simulation resulting in sleep-wake cycle with average period (τ_s) of 22 h. $H = 0.575$; $A = 0.08$; $\tau = 25$ h.

2. Internal synchronization. In true internal synchronization, where the period of the free-running sleep-wake rhythm equals that of other physiological circadian rhythms, some peculiar correlations of sleep timing with the circadian period have been described. In analyzing data from experiments where the circadian period was reduced by exposing subjects to an electromagnetic 10-Hz field, Wever (91, Fig. 104) observed the following simultaneous trends: 1) a slight increase in the wake-sleep ratio ($\alpha:\rho$); 2) an increase in the precision of sleep timing, expressed as the cycle period divided by the mean

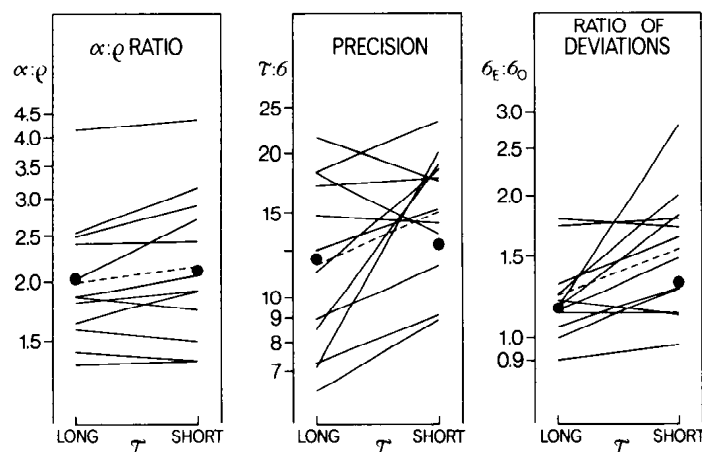


FIG. 9. Dependence of characteristics of free-running sleep-wake cycle on period of circadian oscillation. *Lines* connect measured values in individual free running in 2 different situations leading to long and short periods (91, Fig. 104). *Group averages (dashed lines)* are compared with averages obtained in 2×12 simulations, with τ set equal to observed τ values (*dots*). *Left panel:* ratio of wakefulness and sleep time. *Middle panel:* ratio of τ and mean (σ) of standard deviations of wake onset (σ_0) and wake end (σ_e). *Right panel:* ratio of standard deviations σ_e and σ_0 .

of the standard deviations of the end (σ_e) and onset (σ_0) of wakefulness times [$2 \cdot \tau_s / (\sigma_0 + \sigma_e)$]; and 3) a change in the relative precisions of the sleep onset and awakening time such that sleep onset became less precise than awakening (σ_e/σ_0 increased). Since these changes are not intuitively obvious consequences of any specific model, it was interesting to determine whether the same patterns would emerge in simulations. In 24 runs, τ was set to correspond to the observed circadian periods (91, Table 8), whereas A was reduced to 0.08 to allow for conditions of isolation. The resulting average values of $\alpha:\rho$, the precision, and the relative standard deviations of sleep onset and termination are compared with Wever's results in Fig. 9. There is, on the whole, a reasonable

correspondence between the simulations and the empirical data. To some extent this result is trivial, because the model parameters were selected to produce $\alpha:p$ of about 2.0, a value that generally applies to both entrained and isolated conditions, and because in the selection of the noise parameter ($p = 0.022$) we have attempted to match Wever's data on average precision. The following consequences, however, are not trivial: 1) all three measures shown in Fig. 9 are different for long and short periods, both in the simulated and the empirical data; and 2) the standard deviation of the wake-up times (σ_0) is consistently smaller than that of sleep onset times (σ_e), again both in simulated and actual data. These features were not built into the design of the model but are consequences of the angles at which S intersects with the threshold curves. The ratio of the standard deviations in the timing of the two events was slightly larger in the actual data than in the simulations. This suggests to us that the variance of the upper (sleep) threshold may be larger than that of the lower (awakening) threshold. This corresponds with the intuitive notion that external conditions are subject to more day-to-day variation during wakefulness than during sleep.

The data on $\alpha:p$ and on precision fully describe the sleep-wake rhythm in internal synchronization. The average phase of the sleep-wake rhythm is such that sleep onset typically precedes the minimum of the threshold oscillation by about 6 h (Fig. 5). This is very similar to the phase angle difference between sleep onset and the body temperature minimum. It is interesting to examine whether the circadian rhythms of body temperature and of the hypothetical sleep thresholds correspond also in other respects.

3. Internal desynchronization. In Fig. 3 we have seen that a reduction in the amplitude of the threshold oscillations leads to the occasional skipping of a sleep episode, whereupon sleep occurs at an earlier phase and at a higher level of S in the next cycle. Over a long simulation run this results in a longer average sleep-wake cycle (τ_s). In Fig. 10 we have plotted one such simulation in stand-

ard actogram format to compare it with one of Wever's (91, Fig. 3b) well-known records. In this case, A was gradually reduced from 0.12 to 0.08 over 20 cycles and then held constant at 0.08. Spontaneous skipping of sleep episodes led to a longer average sleep-wake cycle ($\tau_s = 28.1$ h) in the second half of the run. The simulation and the real data correspond in considerable detail. In the three temporarily synchronized sections (Fig. 10, lower right panel) τ_s is longer (26.1 h) than the preset circadian period τ (25.0 h), an effect that is already present to a minor extent in the beginning of the record. These differences are due to a gradual change in the phase relationship over the course of the run. Corresponding changes were observed in the empirical data (Fig. 10, left panel). We emphasize that although no feedback effects from the sleep-wake cycle on the circadian threshold curve have been incorporated into the model, differences in period between the two sections of the simulation were observed. Therefore such differences as consistently observed in human experiments (91, p. 52) can be explained without invoking a feedback effect, although the existence of such an effect has not been disproved. It should also be emphasized that the correspondence of simulation and observation in Fig. 10 is dependent on the precise choice of the parameter value $A = 0.08$ and $\bar{H} = 0.85$. Lower values of A and higher values of $\bar{H}$ lead to more frequent "jumps." Higher A values prevent internal desynchronization. As we have no independent estimates of parameter values for individuals, the model does not explain why the subject in Fig. 10 behaved in this particular way. It is the detailed consistency between simulation and observation that suggests the usefulness of the approach.

Inspection of Fig. 10 further shows that the three spontaneous phase jumps with the skipping of a sleep episode are preceded by a late awakening relative to the maximum of L and is followed by a long sleep episode. In a series of simulations of conditions of internal desynchronization, this leads to a peculiar relationship between the phase of sleep onset and sleep duration (Fig.

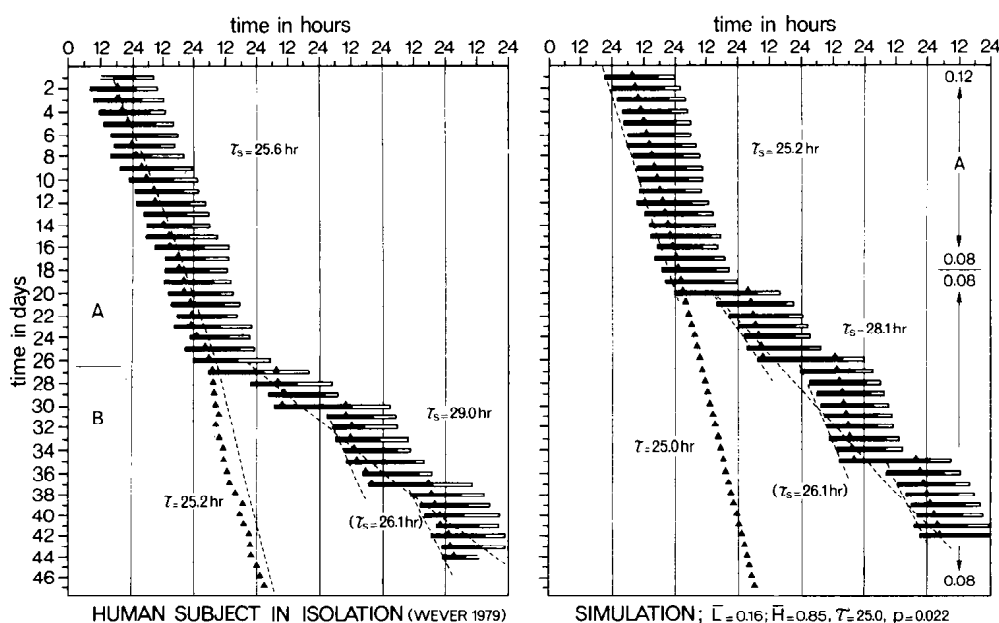


FIG. 10. *Left panel:* actogram of human subj in isolation, initially showing internal synchronization followed (day 27–46) by internal desynchronization. *Black bars:* wake; *open bars:* sleep; *triangles:* times of rectal temperature maxima. τ values indicated were calculated by Wever (91) on basis of sleep-wake rhythms; in B subsections of data were used ($\tau = 26.1$) and period of body temperature was calculated ($\tau = 25.2$). *Right panel:* simulation with progressive reduction of circadian amplitude (from 0.12 to 0.08) during initial 20 days. Circadian period was fixed at 25 h. Calculation of τ values corresponds to that of Wever (91).

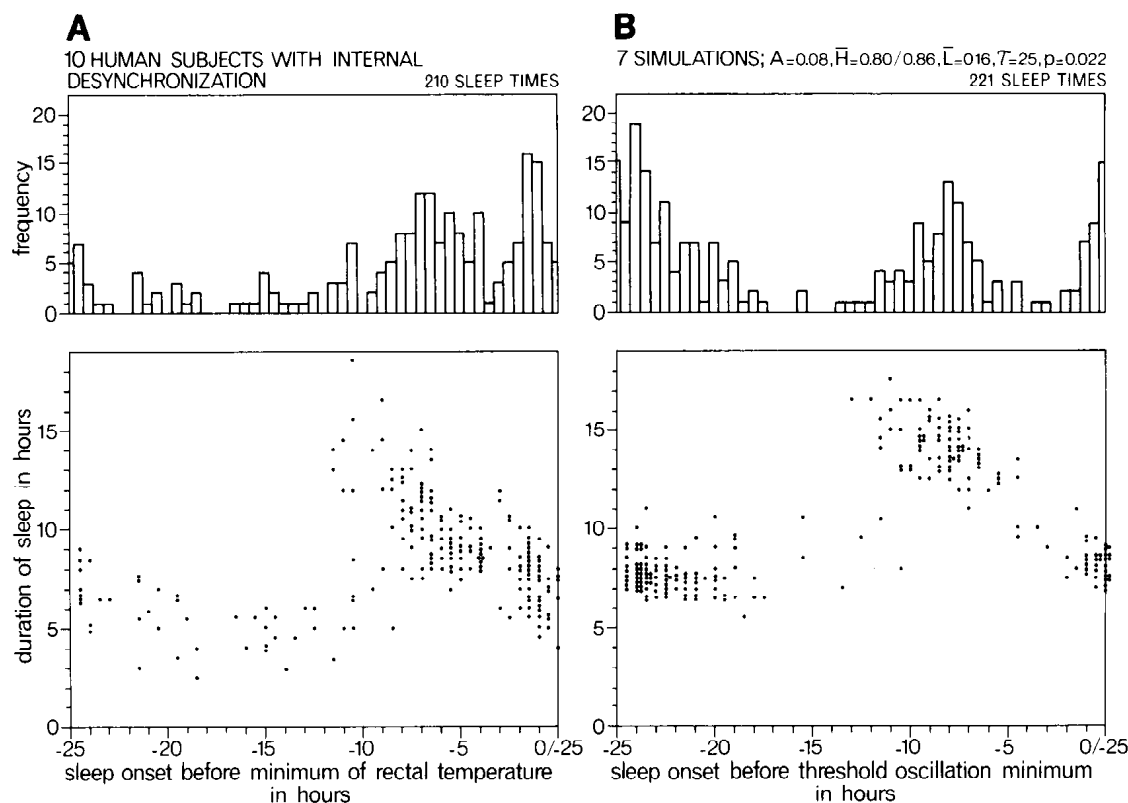


FIG. 11. A: distribution of spontaneous sleep onset times with respect to circadian minimum of rectal temperature in 10 subs showing internal desynchronization. Upper panel: histogram of frequency of sleep onset times. Lower panel: dependence of sleep duration on sleep

onset time. (Data from Ref. 98.) B: distribution of sleep onset times with respect to circadian minimum of threshold oscillation in 7 simulations showing internal desynchronization. Conventions as in A.

11B). In the phase (ψ)-duration (D) plane, two areas of concentration are present. One centers around $\psi = -24$, $D = 8$ h, the other around $\psi = -8$, $D = 14$ h. In the case of internal synchronization, the latter concentration is absent. A similar distribution (Fig. 11A) has been described by two laboratories studying sleep-wake timing relative to the body temperature rhythm in conditions of isolation (28, 98). The two concentrations of points lie closer together in the data than in the simulations. Since the former are based on measured body temperature, the well-known hypothermic effect of sleep may have led to an earlier occurrence of the temperature minimum in the case of early sleep onset.

B. Sleep Enhancement and Fragmentation by Continuous Bed Rest

Even in the presence of daily time cues, external conditions can exert a considerable influence on the timing of sleep and wakefulness. Large modifications of the sleep-wake cycle have been obtained by subjecting people to continuous bed rest and preventing social and intellectual activities. Such a treatment leads to a fragmentation of sleep (27, 65). We have attempted to simulate this striking alteration of the sleep-wake cycle.

We assume that continuous bed rest and social deprivation lower H . This is consistent with the proposition that external conditions may affect the system via the thresholds (Fig. 1) and with the experience that boredom and bed rest are sleep-inducing conditions. Lowering $\bar{H}$ causes an increase in the average frequency of the sleep-wake cycle (Fig. 12). Simultaneously total sleep duration

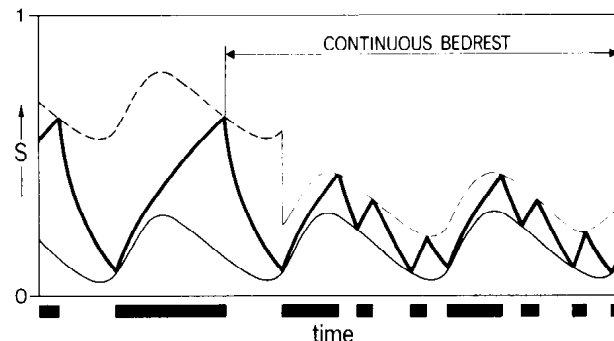


FIG. 12. Proposed effect of continuous bed rest on upper threshold and its consequences for sleep-wake pattern.

is prolonged. This is because the rising and falling parts of the S curve are now situated at a lower average value, which entails a more rapid rise and a slower decay. Since buildup and decay on average must balance, the wake-sleep ratio decreases. The model predicts quantitatively how, in the average subject, the percentage of sleep will vary with the average period of the sleep-wake cycle (Fig. 13). To obtain comparable empirical data we recalculated the original records (S. Campbell, unpublished research) from human subjects during bed rest. The experiments had been performed on nine healthy male adults who were confined to bed in a dark, clockless room for up to 60 h.

The results show an average sleep-wake cycle of 7.31 h (normal 24 h) and an average fraction of the time spent asleep of 50.8% (normal 33%). The simulations (with $\bar{H} = 0.245$) show for a frequency of 7.38 h a sleep fraction of 51%. This result does not discouragingly deviate from

the average values observed. However, there was a large variation between individuals, in both the sleep-wake period and the percentage of sleep. There was no inter-individual correlation between these variables. Thus, whereas on the basis of parameter values derived from averages the model is able to predict the average results, it fails so far to account for interindividual variance. It is possible that the interindividual variation of $\bar{H}$, the parameter manipulated in the present simulations, is smaller than the variation of other parameters. We await individual assessment of parameter values for further testing of the model.

C. Sleep Deprivation

Sleep deprivation has been repeatedly used as a tool for investigating sleep regulation. As we have shown for the model with sine wave threshold curves (sect. IIC), simulated and actual data for sleep duration following sleep deprivation show a fair correspondence. Since some quantitative aspects of the model were based on sleep

duration data following different sleep deprivation schedules, they cannot be used for independent prediction of sleep duration. However, two other predictions can be derived. The first concerns the changes in EEG power density after various deprivation schedules. The model predicts that sleep deprivation of increasing duration will be followed by increasing initial power densities. In contrast, power density before sleep termination should be low after short (0–4 h) and long (16–24 h) sleep deprivation, but higher after intermediate (8–12 h) deprivations. Although Åkerstedt and Gillberg (3) did not present EEG power density data, they recorded the percentage of time spent in the sleep stage with maximum power (20). The percentage of SWS provides a rough approximation of power density. The predicted curves of S and the measured curves of SWS show a surprisingly close correspondence, including an increasing trend in initial SWS and a periodicity in terminal power and SWS in the seven deprivation schedules (Fig. 14).

A further prediction concerns the second recovery night after sleep deprivation. In Fig. 15 we have indicated the predicted durations of first and second sleep periods following sleep deprivation. Although the duration of the first recovery sleep corresponds with the results of Åkerstedt and Gillberg (3), this result is trivial, since their data were used to quantify the model. The simulated second sleep shows peculiar variations that are not intuitively obvious. Both a short (0–8 h) and a long (16–24 h) sleep deprivation are virtually compensated in the first sleep period, such that the second sleep is of normal length (ca. 8 h). However, sleep deprivation lasting 8–16 h has repercussions on the second sleep period. Sleep deprivation of 8–12 h is followed by two short sleep episodes, sleep deprivation of 13–16 h by two long sleep episodes. Since, to our knowledge, the spontaneous timing of the second sleep night following sleep deprivation has not been experimentally measured, this prediction awaits validation.

D. Sleep in Shift Workers

Shift work schedules often involve repeated sleep deprivation. They can be simulated by letting L and H equal 1.0 during an 8-h work period and during two 1.5-h periods before and after work to allow for meals and transportation (i.e., 11 h of forced wakefulness). We have

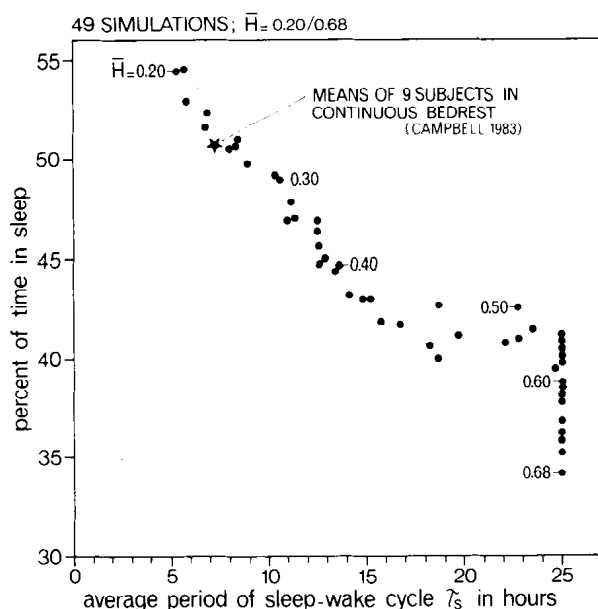


FIG. 13. Relationship between % of time spent in sleep and period of sleep-wake cycle in simulations with different mean threshold levels $\bar{H}$. Each dot represents 1 simulation. Star, average data from 9 subjects in 50 h of continuous bed rest, studied by Campbell (unpublished research).

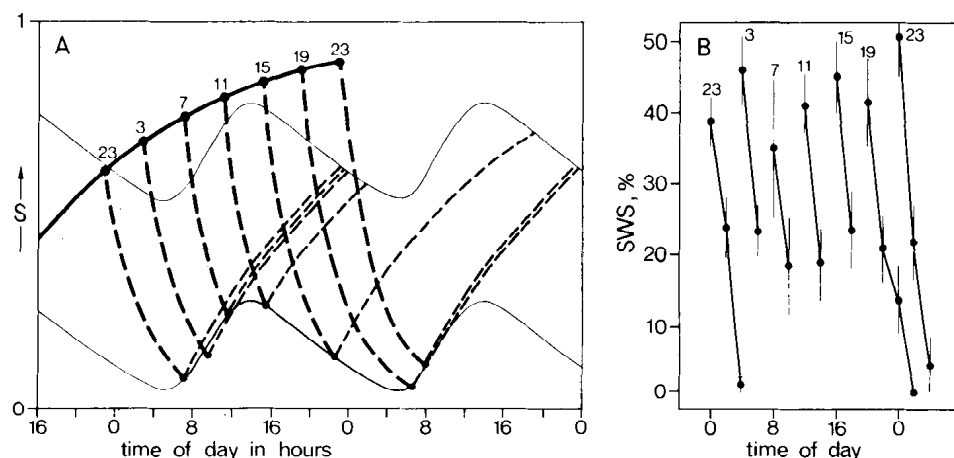


FIG. 14. Changes in S and in % slow-wave sleep after different sleep deprivation schedules. A: theoretical curves (see Fig. 5). B: measurements based on sleep stages as presented by Åkerstedt and Gillberg (3). Nos. above each curve represent sleep onset times.

also taken into consideration that most shift workers continue to live in a social environment that favors sleeping at night [elegantly documented, for instance, in a field study on train drivers (4) (Fig. 1)]. We accounted for this cultural pattern by lowering the mean level of the upper threshold between 11:00 P.M. and 7:00 A.M. to $\bar{H} = 0.245$, the value derived from the bed-rest data (see sect. IVB). Between 7:00 A.M. and 11:00 P.M. the standard value of $\bar{H} = 0.67$ was maintained. These values do not apply during the forced wakefulness.

Figure 16 presents the average sleep durations predicted for a series of 24 work shift onset times. These are compared with questionnaire data from shift workers in extremely varied employment conditions (53). There is a reasonable correspondence between simulated and empirical data. In particular, the model predicts the minimal sleep duration known for night shifts. Discrepancies between model and observations may be partly due to the fact that the empirical data originate from numerous different rotating schedules, whereas the simulations assume a steady state.

V. EXPERIMENTAL DESIGNS FOR TESTING THE MODEL

A model does not derive its usefulness from the functional correspondence with the system it is designed to describe. It may, however, improve our insight when it generates predictions of unknown behavior. These predictions may point the way to new experimental designs, which, in turn, may serve to validate or reject the theory.

Appropriate tests should concern the three main ingredients of the model: 1) the relaxation oscillation (process S), supposedly reflected in the EEG power density; 2) the existence of a threshold determining sleep termi-

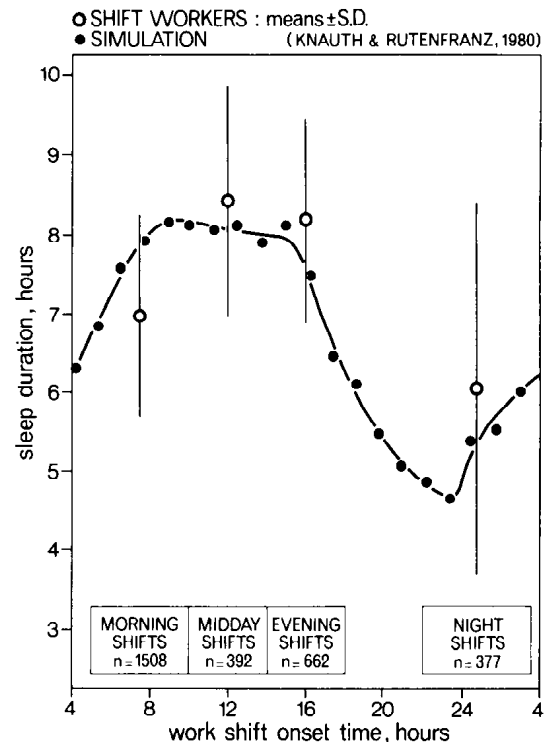


FIG. 16. Sleep durations of shift workers in simulation of work shifts starting at different hours of the day. Open circles, observed averages (± 1 SD) in shift work studies. Data are pooled for morning shifts (starting 0500–1000), midday shifts (1000–1400), evening shifts (1400–1800), and night shifts (2200–0500). (From Ref. 53.)

nation (L); and 3) the existence of a threshold determining sleep onset (H).

The first point can be tested by almost any sleep-wake schedule, since the model generates precise predictions on the value of S and its changes, and hence on the EEG power density during NREM sleep. A consistent increase in EEG power density over consecutive NREM sleep episodes, or a decrease over a wake period, would require a fundamental revision of the model. Data on quantitative variations between individuals may allow us to extend predictions to the level of the individual.

The existence of a wake-up threshold (L) can be tested by determining the time of spontaneous awakening in imposed sleep schedules. In particular, it should be possible to obtain an EEG power value during early sleep and predict NREM-EEG power at the time of awakening. Moreover it is necessary to establish whether the threshold is solely a function of circadian phase and, if so, whether it obeys the rules for other circadian rhythms, e.g., phase shifting in response to light pulses as observed in animal experiments (32).

Testing the existence of a sleep onset threshold (H) is more problematic. 1) The time course of S during wakefulness has not yet been based on a measured variable but has to be extrapolated from the terminal EEG power in the preceding sleep period. A nap study might provide more direct information. 2) Internal and external influences are likely to affect H to a much greater extent during wakefulness than they affect L during sleep. Constant conditions as realized in Campbell's experiments (Ref. 27 and unpublished data) are mandatory for further test. Such conditions presumably lower the upper thresh-

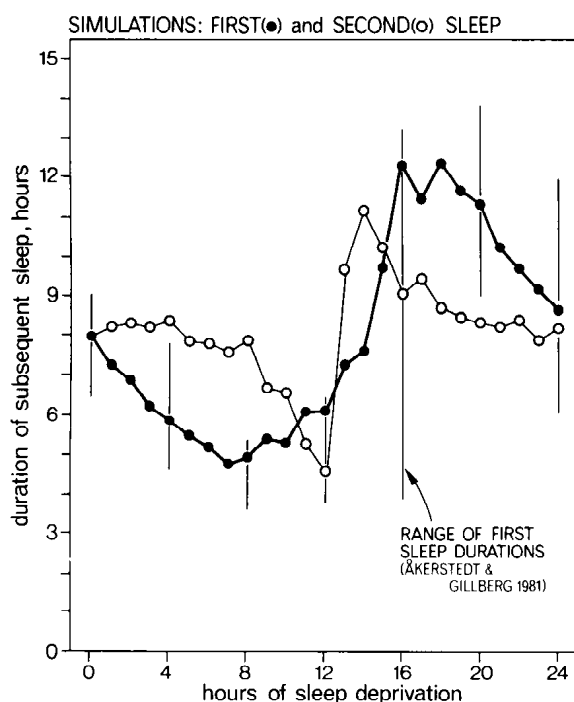


FIG. 15. Durations of 1st and 2nd spontaneous sleep times after sleep deprivation of different duration beyond normal waking time predicted by model simulations. Vertical lines, ranges of variation for 1st sleep durations as measured by Åkerstedt and Gillberg (3).

old to a level at which it is attained by S up to four times a day, thereby enhancing the opportunity for testing sleep onset time as a function of prior waking and circadian phase. If the assumptions of the model are valid, it should be possible to predict the time of sleep onset and the initial EEG power density on the basis of the EEG power curves of the preceding sleep period.

VI. IMPLICATIONS AND PERSPECTIVE

We have shown that a model containing only a single circadian pacemaker that gates a noncircadian homeostatic sleep-wake process is sufficient to explain in quantitative detail the major phenomena of human sleep timing. This is the case both for experimental conditions where either sleep is manipulated (sleep deprivation and forced bed rest) or zeitgeber input to the circadian pacemaker excluded and for nonexperimental schedules as imposed by shift work. So far the parameters of the model have been specified exclusively by empirically derived average values. Therefore interindividual variations in sleep timing are not yet predictable. We feel confident, however, that by measuring parameters on an individual level and by generating predictions for individual behavior in experimental schedules, the model can be put to a critical test.

It is appropriate to discuss here aspects of human sleep timing that led others (55, 91) to postulate *two* circadian oscillators and to consider some relationships of the present proposition to sleep physiology and function.

A. Arguments for a Separate Circadian Sleep-Wake Pacemaker

In accordance with the model of Wever (91) and Kronauer et al. (55), the present model contains two rhythmic entities. However, in our view, the sleep-wake rhythm itself is not generated by a circadian pacemaker. Process S might be considered an oscillator, but it is certainly not a pacemaker (as in Ref. 55). In view of its large frequency range and its sensitivity to external conditions, it does not fulfill the requirements for circadian oscillation.

The conclusion that a circadian sleep-wake oscillator exists in humans was based on the fine detail of day-to-day variation of sleep timing in temporal isolation. Wever (91, p. 71) considered the negative serial correlation between activity and subsequent rest as evidence for an oscillatory origin of the sleep-wake rhythm. Indeed, due to the properties of process S, only positive serial correlations would be expected in the present model if the thresholds were kept at a constant level. However, in the presence of circadian threshold changes, the serial correlations between wake and sleep episodes become negative (sect. IIIB and Ref. 30). Hence the sign of this correlation cannot be used to identify the type of process underlying the sleep-wake cycle.

Kronauer et al. (55) have placed particular emphasis on the phenomenon of "relative entrainment" or "phase trapping" as indicating a separate sleep-wake pacemaker. A self-sustained oscillator, entrained by a second one with a period close to the limits of entrainment, may

periodically change its phase relationship to the latter (33, 89). Relative entrainment would not be produced by the S process entrained by a circadian pacemaker. If phase trapping were a general phenomenon, it could be readily explained by feedback effects of the subjectively experienced light-dark cycle on the circadian pacemaker (Fig. 1). However, from the extensive material on human subjects, only a single record that was interpreted as phase trapping has been published (55, Fig. 1A). The record shows 3 days in which sleep onset was advanced relative to the temperature cycle. This observation seems too incidental to be accepted as solid evidence for the existence of a separate self-sustained oscillatory process underlying sleep and wakefulness. We therefore disagree with the contention that the published human data represent convincing evidence for the existence of multiple circadian pacemakers (e.g., 62, p. 157). Indeed the sudden fourfold increase in sleep-wake frequency during continuous bed rest (27) seems incompatible with the notion of a circadian sleep-wake pacemaker. In contrast, this result is predicted in quantitative detail by a homeostatic S process (Fig. 13).

B. Entrainment and Internal Coupling

The implication of the model for the interactions of external zeitgebers, the circadian and S processes, invite further comments. Kronauer et al. (55) have suggested that light-dark schedules entrain the circadian system by acting on the sleep-wake oscillator. They argued that entrainment of the temperature oscillator would arise from its coupling to the sleep-wake oscillator. However, there is evidence in humans that light-dark cycles are able to entrain the rhythm of body temperature, whereas the sleep-wake cycle free runs (10). In view of the evidence from other mammalian species, it is likely that light-dark schedules directly entrain the circadian pacemaker. On the other hand, light and dark have direct effects on the sleep-wake cycle itself. Wever (91, Fig. 9b) has shown that light-dark schedules involving total darkness may induce sleep-wake cycles with period far outside the circadian range. After discontinuing such schedules, the sleep-wake rhythm rapidly returned to a circadian frequency. In the present model, these influences of light are interpreted as direct effects via the threshold. Total darkness, even if occurring out of phase with the usual circadian sleep time, may precipitate a subject's decision to go to bed. We presume that this in turn lowers H and leads to sleep onset. Since S is not a true self-sustained oscillator, this effect of light and dark would not be genuine circadian entrainment. This view is further supported by the observation that the sleep-wake cycle adopts a wide range of frequencies under such treatment.

Internal coupling of the circadian temperature oscillator to the sleep-wake cycle is a basic feature in the two oscillator models of Wever (91) and Kronauer (55). Sleep has direct effects on other variables (e.g., body temperature) under control of a circadian oscillator. Such effects are usually designated masking, although the term is clearly defined only for changes induced by external conditions (8). Masking effects do not constitute evidence for internal coupling.

The slight differences in the periods of body temperature rhythms, derived from the maximum values in synchronized and desynchronized sections of actograms (average difference 0.70 ± 0.38 h) were interpreted by Wever (91, p. 52) as being due to feedback from the sleep-wake cycle. However, in our model, similar differences emerge without internal coupling (Fig. 10). Aside from this argument, it should be noted that the assessment of the circadian period on the basis of the body temperature maximum alone is not without problems.

Although coupling of the circadian pacemaker to the sleep-wake cycle has yet to be demonstrated, it is likely that some feedback influenced by the sleep-wake behavior occurs via the perception of light and dark. In the relatively low light intensity of most experimental rooms, such effects are probably sufficiently small to be initially disregarded in a model.

The absence of strong feedback effects of the sleep-wake cycle on the circadian pacemaker seems reasonable from a functional point of view. The sleep-wake cycle may be considered as a "slave oscillator," which according to Pittendrigh (71) does not necessarily have the clocklike properties of self-sustained circadian oscillators. A strong feedback or coupling effect from the slave on the pacemaker would impair its precision in tracking environmental time (72). It seems to us that an organism's timing would be optimally served by a precise central timer, exerting flexible control over its slave processes, but being only slightly responsive to their action.

C. Sleep Structure

None of the current theories on the timing of sleep and wakefulness (30, 36, 55, 91) specifically considers the sleep stages and their typical temporal pattern across the night. The percentage of stages 3 and 4 (SWS) is known to be highest in the first NREM-REM sleep cycle and to decline over subsequent cycles (for references, see 18). This decreasing trend is a reflection of the progressive decline of the EEG power density in NREM sleep, a measure on which process S of the model was principally based. As suggested elsewhere (20), the conventional stages of NREM sleep (74) represent arbitrary subdivisions of an essentially continuous process. In contrast to SWS, the percentage of REM sleep shows an increasing trend over the sleep period. REM sleep episodes are characterized by a low EEG power density. They typically alternate with NREM sleep episodes at intervals averaging 108 min (Beersma, Daan, and van den Hoofdakker, unpublished research). A comprehensive model of sleep regulation should eventually account not only for the timing of sleep, but also for the opposite trends of NREM and REM sleep episodes as well as for their cyclic alternation.

The problem of the NREM-REM sleep cycle is beyond the scope of this paper and has been considered elsewhere (18). In the present context, it is relevant to examine the possibility of a circadian influence on REM sleep. It has been generally assumed that the REM sleep pattern is determined to a large extent by circadian factors (81, 82, 87), and hence the incidence of REM sleep has been used

as a phase indicator of the circadian oscillator (28). Alternatively the REM sleep pattern may be solely determined by an intrinsic sleep process, such as the decay of S, which is entirely defined by the initial conditions, independent of circadian phase (the "Kharma" hypothesis; McCarley, personal communication). By elaborating the reciprocal interaction model for the generation of NREM-REM cycles (59), both McCarley (personal communication) and Beersma et al. (unpublished research) have found that both the typical and the pathological REM sleep patterns can be accounted for by the Kharma hypothesis.

On the other hand, it is difficult to explain the decreasing trend of REM sleep propensity during daytime hours, as demonstrated by nap studies (35, 58, 81), without assuming a circadian influence. In a previous, qualitative version of the model, one of us has proposed that both a sleep-dependent (S) and a circadian (C) process determines the occurrence of REM sleep (18). Therefore, when extending the model to incorporate REM sleep, we will have to examine whether the present version of the model is sufficient to account for the available data.

D. Sleep Deprivation in Affective Illness

There are numerous indications that sleep is impaired in mental disorders. Sleep has been studied in detail in endogenous depressives (43, 44). In view of the sleep disturbances associated with depression, it may seem paradoxical that sleep deprivation can exert a therapeutic effect (34, 49, 78). This suggests a causal link between sleep and depression. Various hypotheses have been advanced to account for this relationship. They have generally centered on the concept of internal desynchronization, postulating that biological rhythms vary in their mutual phase relationships. An explicit proposition was the phase-advance hypothesis, which has been developed in detail by Wehr and co-workers (83–85). The hypothesis states that in patients with endogenous depression, a number of circadian oscillations are phase advanced relative to the sleep-wake cycle, which itself is determined by the social environment. Sleep deprivation therapy, as well as advancing bedtime for several hours, would prevent sleep from occurring in a "wrong" (i.e., depressogenic) circadian phase. However, there is as yet no compelling evidence for an abnormal phase relationship of rhythms in depressive patients. In fact, the amplitude of circadian rhythms may be more affected than the phase (12).

Another explicit hypothesis has recently been advanced by Borbély and Wirz-Justice (23). To account for the pathognomic sleep changes as well as for the antidepressant effect of sleep deprivation, these authors have proposed that the S process of the present model is deficient in depressive patients. This hypothesis is open to experimental verification. Beersma et al. (unpublished research) have shown that differences in the REM sleep pattern between depressive patients and healthy subjects can be accounted for by assuming a low level of S at sleep onset.

In light of these considerations it is of interest to use the model to calculate the effect of various clinically used

sleep deprivation schedules on the level of process S. Figure 17 indicates the time course of S during total sleep deprivation, for three partial sleep deprivation schedules, and for base-line conditions. It is evident that the raised level of S following total sleep deprivation is most closely approximated by *schedule 2* in which the subject goes to bed earlier and restricts his sleep period to the first part of the night. Limiting sleep to the second part of the night (*schedules 3 and 4*) gives rise to the levels of S that are only slightly higher than under base-line conditions. According to the hypothesis that the antidepressant effect of sleep deprivation is related to the increased level of S (23), the most effective therapy would consist of total sleep deprivation, whereas the least effective treatment would entail the restriction of sleep to the second part of the night. The few reports that have been published on this problem do not appear to contradict such a prediction (45, 69, 76, 77), although there are serious methodological problems (34). It is interesting to note that a raised level of S would also occur after the phase advance of bedtime by 6 h without sleep deprivation. Such a treatment schedule has been reported to induce a remission in depressives, an effect that has been attributed to the correction of a presumably abnormal phase relationship of circadian rhythms (84, 85). In conjunction with the considerations illustrated in Fig. 17, the present model may therefore provide an alternative explanation for the antidepressant effect of phase-advancing bedtime.

E. Sleep Function and Timing

We have tailored our model particularly to fit human sleep, which has been analyzed in more quantitative

detail than animal sleep. However, there is no reason to assume that the main characteristics of the model are restricted to sleep in humans. Its preliminary versions were in fact established on the basis of animal data (14–17). In the rat, as in humans, the SWS fraction of NREM sleep gradually declines during the circadian inactivity period, whereas the REM sleep fraction of total sleep exhibits the opposite trend (21). Moreover, also in the rat, the decrease of the EEG power density in NREM sleep can be approximated by an exponential function (Borbély et al., unpublished work). Prolonged forced wakefulness gives rise to a massive increase in SWS recovery sleep. The important role of a circadian factor in sleep regulation in the rat was demonstrated by experiments in which a conflict was created between circadian and wake-time-dependent components of sleep propensity (21).

The application of the model to species other than humans may require only quantitative changes in parameter values. For instance, ultradian rhythms of activity and rest, modulated by circadian variation, are characteristic of many small mammals (5, 29) and may be generated by the model by changing only a single parameter. Lowering of H leads to an ultradian sleep-wake pattern (Fig. 18) quite reminiscent of the records obtained in rodents (in particular microtines). For quantitative simulation, further data on the timing and EEG of rodent sleep will be needed.

Thus we have reason to assume that the main features of the model correspond to basic principles of mammalian sleep regulation. The exponential time course of process S, in particular, seems ideally suited to mediate compensatory sleep responses in the intensity domain rather than in the time domain, allowing the animal to

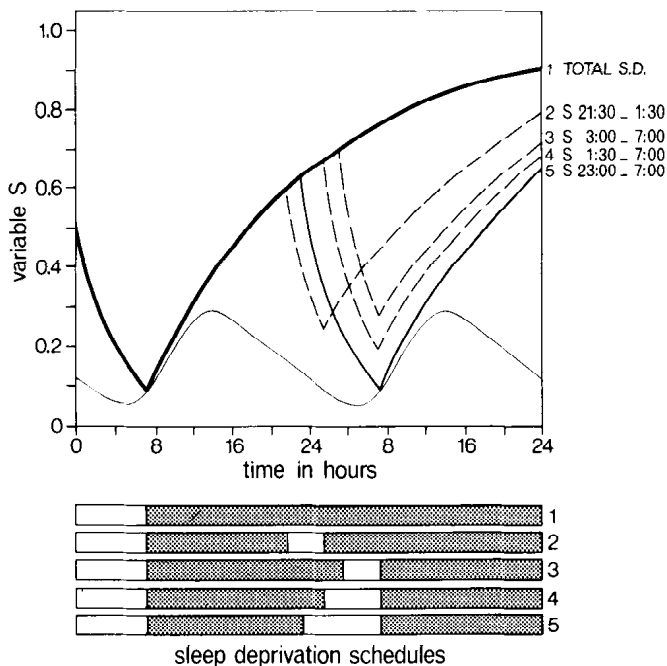


FIG. 17. Effects of various sleep deprivation (SD) schedules on subsequent level of S during waking, as predicted by 1) total SD, as used by Pflug & Tölle (69) in treatment of endogenous depression; 2) partial SD, in late night as in Ref. 76; 3) partial SD in early night, with sleep length corresponding to sleep in *schedule 2*; 4) partial SD in early night (as in Ref. 45); and 5) no SD.

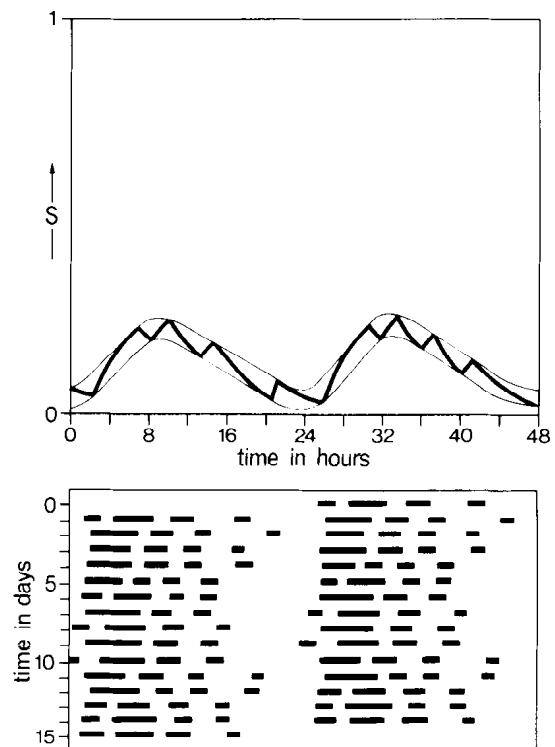


FIG. 18. Model simulation with short distance between threshold levels $\bar{L}$ and $\bar{H}$, and resulting actogram (double plotted).

remain in phase with its environment.

The concept of an intensity dimension in sleep (21, 38) has important implications for the existing theories of sleep function. These theories, summarized by Webb (80), comprise two controversial approaches. The classic view (e.g., 1, 46) is one of sleep as a recovery process of body and brain. More recently, ecoethological theories have been advanced (60, 61, 79) according to which sleep serves to conserve energy and to reduce risk at times of day when wakefulness would be nonprofitable or dangerous. These theories are defended mainly by the argument that the large variation in sleep time among species and among individuals is incompatible with a restorative function. Such a proposition is based on the premise of a constant *rate* of sleep. Behaviorally sleep is indeed a constant phenomenon, but physiologically and as a recovery process it may well have an intensity dimension.

If sleep is indeed primarily a repair process, the strategic decision an animal faces is when to carry out this repair and how fast. We would expect that recovery occurs optimally in daily intervals when the demand for full operation of the central nervous system is smallest. For the same reason, large multiuser computers have night maintenance schedules. Whatever its true nature,

the *demand* for recovery must depend on prior activity, whereas the *opportunity* for recovery depends mainly on the time of day. Evolution may have created a system that normally (in a day-active species such as the human) performs this function at night. Variations in the demand for other behaviors, and in day length, for instance, may generate variations in the time available for sleep. A system combining the *homeostatic* and *circadian principles* seems appropriate to respond to such variations with optimal flexibility. A single circadian pacemaker, relatively insensitive to the internal milieu, would keep track of environmental time, while exerting gentle control over a homeostatic process that monitors internal demands. Such a system is simple, sufficient to explain the data, and seems functionally adequate to generate the alternating schedules of exploitation and maintenance of the body, which are so basic to our lives, moods, and cultures.

We are grateful for the original experimental data put at our disposal by Drs. Åkerstedt and Campbell and for repeated extensive discussions of the subject with Drs. Aschoff, Groos Van den Hoofdakker, Tobler, and Wirz-Justice.

The manuscript was drafted while S. Daan held a Fulbright Fellowship at the University of Washington (Seattle). A. A. Borbély has been supported by Swiss National Science Foundation Grant 3.171-0.18.

REFERENCES

- ADAM, K., AND I. OSWALD. Sleep is for tissue restoration. *J. R. Coll. Physicians London* 11: 376-388, 1977.
- ÅKERSTEDT, T., AND J. E. FRÖBERG. Psychophysiological circadian rhythms in women during 72 h of sleep deprivation. *Waking Sleeping* 1: 387-394, 1977.
- ÅKERSTEDT, T., AND M. GILLBERG. The circadian variation of experimentally displaced sleep. *Sleep* 4: 159-169, 1981.
- ÅKERSTEDT, T., AND M. GILLBERG. Displacement of sleep period and sleep deprivation. *Human Neurobiol.* 1: 163-171, 1982.
- ASCHOFF, J. Spontane lokomotorische Aktivität. *Handb. Zool.* 8: 1-76, 1962.
- ASCHOFF, J. Die Tagesperiodik licht- und dunkelaktiver Tiere. *Rev. Suisse Zool.* 71: 528-558, 1964.
- ASCHOFF, J. Freerunning and entrained circadian rhythms. In: *Handbook of Behavioral Neurobiology. Biological Rhythms*, edited by J. Aschoff. New York: Plenum, 1981, vol. 4, p. 81-93.
- ASCHOFF, J., S. DAAN, AND K. I. HONMA. Zeitgebers, entrainment and masking: some unsettled questions. In: *Vertebrate Circadian Systems. Structure and Physiology*, edited by J. Aschoff, S. Daan, and G. Groos. Berlin: Springer-Verlag, 1982, p. 13-24.
- ASCHOFF, J., U. GERECHE, AND R. WEVER. Desynchronization of human circadian rhythms. *Jpn. J. Physiol.* 17: 450-457, 1967.
- ASCHOFF, J., AND R. WEVER. The circadian system of man. In: *Handbook of Behavioral Neurobiology. Biological Rhythms*, edited by J. Aschoff. New York: Plenum, 1982, vol. 4, p. 311-332.
- BEERSMA, D. G. M., R. H. VAN DEN HOOFDAKKER, AND J. W. B. M. VAN BERKESTEIJN. Circadian rhythms in affective disorders. Body temperature and sleep physiology in endogenous depressives. In: *Advances in Biological Psychiatry*, edited by J. Mendlewicz and H. M. van Praag. Basel: Karger, 1983, vol. 11, p. 114-127.
- BERGER, R. J., AND I. OSWALD. Effects of sleep deprivation on behavior, subsequent sleep and dreaming. *J. Ment. Sci.* 108: 457-465, 1962.
- BORBÉLY, A. A. Sleep: circadian rhythm versus recovery process. In: *Functional States of the Brain: Their Determinants*, edited by M. Koukkou, D. Lehmann, and J. Angst. Amsterdam: Elsevier/North-Holland, 1980, p. 151-161.
- BORBÉLY, A. A. The sleep process: circadian and homeostatic aspects. *Adv. Physiol. Sci.* 18: 85-91, 1981.
- BORBÉLY, A. A. Sleep regulation: circadian rhythm and homeostasis. In: *Sleep and the Autonomous Nervous System*, edited by D. Ganten and E. Pfaff. Berlin: Springer-Verlag, 1982, p. 93-103.
- BORBÉLY, A. A. Circadian and sleep-dependent processes in sleep regulation. In: *Vertebrate Circadian Systems. Structure and Physiology*, edited by J. Aschoff, S. Daan, and G. Groos. Berlin: Springer-Verlag, 1982, p. 237-242.
- BORBÉLY, A. A. A two-process model of sleep regulation. I. Physiological basis and outline. *Human Neurobiol.* 1: 195-204, 1982.
- BORBÉLY, A. A. Endogenous sleep promoting substances. *Trends Pharm. Sci.* 3: 350, 1982.
- BORBÉLY, A. A., F. BAUMANN, D. BRANDEIS, I. STRAUCH, AND D. LEHMAN. Sleep deprivation: effect on sleep stages and EEG power density in man. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 51: 483-493, 1981.
- BORBÉLY, A. A., AND H. U. NEUHAUS. Sleep-deprivation: effects on sleep and EEG in the rat. *J. Comp. Physiol.* 133: 71-87, 1980.
- BORBÉLY, A. A., AND I. TOBLER. The search for an endogenous 'sleep substance.' *Trends Pharm. Sci.* 1: 356-358, 1980.
- BORBÉLY, A. A., AND A. WIRZ-JUSTICE. Sleep, sleep deprivation and depression. A hypothesis derived from a model of sleep regulation. *Human Neurobiol.* 1: 205-210, 1982.
- BOS, K. H. N., R. H. VAN DEN HOOFDAKKER, AND E. J. KAPPERS. An electrode independent function describing the EEG changes during sleep. In: *Sleep 1976*, edited by W. P. Koella and P. Levin. Basel: Karger, 1977, p. 470-473.
- BÜNNING, E. *Die Physiologische Uhr* (3rd ed.). Berlin: Springer-Verlag, 1977.
- CAMPBELL, S. S. Human sleep patterns under conditions of 'disentrainment.' In: *Sleep 1982*, edited by W. Koella. Basel: Karger, 1983, p. 212-215.
- CZEISLER, C. A., E. D. WEITZMAN, M. C. MOORE-EDE, J. C. ZIMMERMAN, AND R. S. KNAUER. Human sleep: its duration and organization depend on its circadian phase. *Science* 210: 1264-1267, 1980.
- DAAN, S., AND J. ASCHOFF. Short term activity rhythms. In: *Handbook of Behavioral Neurobiology. Biological Rhythms*, edited by J. Aschoff. New York: Plenum, 1981, vol. 4, p. 491-498.
- DAAN, S., AND D. G. M. BEERSMA. Circadian gating of human sleep and wakefulness. In: *Mathematical Modeling of Circadian Systems*, edited by M. C. Moore-Ede and C. S. Czeisler. New York: Raven, 1983, p. 129-158.
- DAAN, S., AND C. BERDE. Two coupled oscillators: simulations of the circadian pacemaker in mammalian activity rhythms. *J. Theor. Biol.* 70: 297-313, 1978.
- DAAN, S., AND C. S. PITTENDRIGH. A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents. II. The variability of phase

- response curves. *J. Comp. Physiol.* 106: 253-266, 1976.
33. DECOURSEY, P. J. LD-ratios and the entrainment of circadian activity in a nocturnal and a diurnal rodent. *J. Comp. Physiol.* 78: 221-235, 1972.
 34. ELSENGA, S., AND R. H. VAN DEN HOOFDACKER. Clinical effects of sleep deprivation and clomipramine in endogenous depression. *J. Physiol. Res.* In press.
 35. ENDO, S., T. KABAYASHI, H. FUKUDA, M. SASAKI, AND T. OHTA. Persistence of the circadian rhythm of REM sleep: a variety of experimental manipulations of the sleep-wake cycle. *Sleep* 4: 319-328, 1981.
 36. ENRIGHT, J. T. *The Timing of Sleep and Wakefulness*. New York: Springer, 1980.
 37. ENRIGHT, J. T. Mutual excitation of damped oscillators and the self-sustainment of circadian rhythms. In: *Mathematical Modeling of Circadian Systems*, edited by M. C. Moore-Ede and C. S. Czeisler. New York: Raven, 1983.
 38. FEINBERG, I. Changes in sleep cycle patterns with age. *J. Psychiatr. Res.* 10: 283-306, 1974.
 39. FEINBERG, I., G. FEIN, AND T. C. FLOYD. Computer-detected patterns of electroencephalographic delta activity during and after extended sleep. *Science* 215: 1131-1133, 1982.
 40. FENCL, V., G. KOSKI, AND J. R. PAPPENHEIMER. Factors in cerebrospinal fluid from goats that affect sleep and activity in rats. *J. Physiol. London* 216: 565-589, 1971.
 41. FRÖBERG, J. E., C.-G. KARLSSON, L. LEVI, AND L. LIDBERG. Circadian rhythms of catecholamine excretion, shooting range performance and self-ratings of fatigue during sleep deprivation. *Biol. Psychol.* 2: 175-188, 1975.
 42. FULLER, C. A., R. LYDIC, F. M. SULZMAN, H. E. ALBERS, B. TEPPER, AND M. C. MOORE-EDE. Circadian rhythm of body temperature persists after suprachiasmatic lesions in the squirrel monkey. *Am. J. Physiol.* 241 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 10): R385-R391, 1981.
 43. GILLIN, J. C., W. DUNCAN, K. D. PATTIGREW, B. L. FRANKEL, AND F. SNIJDER. Successful separation of depressed, normal, and insomniac subjects by EEG sleep data. *Arch. Gen. Psychiatr.* 36: 85-90, 1979.
 44. GILLIN, J. C., N. SITARAM, T. WEHR, W. DUNCAN, R. POST, D. L. MURPHY, W. B. MENDELSON, R. J. WYAT, AND W. E. BUNNEY. Sleep and affective illness. In: *Neurobiology of Mood Disorders*, edited by R. M. Post and J. C. Ballenger. Baltimore: Williams & Wilkins, 1982.
 45. GOETZE, U., AND R. TÖLLE. Antidepressive Wirkung des partiellen Schlafentzuges während der 1. Hälfte der Nacht. *Psychiatr. Clin.* 14: 129-149, 1981.
 46. HARTMAN, E. *The Function of Sleep*. New Haven: Yale Univ. Press, 1973.
 47. HOFFMAN, K. Splitting of the circadian rhythm as a function of light intensity. In: *Biochronometry*, edited by M. Menaker. Washington, DC: Natl. Acad. Sci., 1971, p. 134-151.
 48. HOOFDACKER, R. H. VAN DEN, K. H. N. BOS, AND W. VAN DEN BURG. In search of a depressive sleep syndrome. In: *Brain and Sleep*, edited by H. M. van Praag and H. Meinardi. Amsterdam: Bohn, 1974.
 49. HOOFDACKER, R. H. VAN DEN, AND S. ELSENGA. Clinical effects of sleep deprivation in endogenous depression. In: *Sleep 1980*, edited by W. P. Koella. Basel: Karger, 1981.
 50. INOUE, S., K. UCHIZONO, AND H. NAGASAKI. Endogenous sleep promoting factors. *Trends Neurosci.* 5: 218-220, 1982.
 51. KAWATO, M., K. FUJITA, R. SUZUKI, AND A. T. WINFREE. A three-oscillator model of the human circadian system controlling the core temperature rhythm and the sleep-wake cycle. *J. Theor. Biol.* 98: 369-392, 1982.
 52. KOEHLER, W. K., AND G. FLEISSNER. Internal desynchronization of bilaterally organized circadian oscillators in the visual system of insects. *Nature London* 274: 708-710, 1978.
 53. KNAUTH, P., AND J. RUTENFRANZ. Duration of sleep related to the type of shift work. *Adv. Biosci.* 30: 161-168, 1981.
 54. KRONAUER, R. E. Reply to R. A. Wever. *Am. J. Physiol.* 242 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 11): R22-R24, 1982.
 55. KRONAUER, R. E., C. A. CZEISLER, M. PILATO, M. C. MOORE-EDE, AND E. D. WEITZMAN. Mathematical model of the human circadian system with two interacting oscillators. *Am. J. Physiol.* 242 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 11): R3-R17, 1982.
 56. KRUEGER, J. M., J. BACSIK, AND J. GARCÍA-ARRARÁS. Sleep-promoting material from human urine and its relation to factor S from brain. *Am. J. Physiol.* 238 (Endocrinol. Metab. 1): E116-E123, 1980.
 57. KRUEGER, J. M., J. R. PAPPENHEIMER, AND M. L. KARNOVSKY. Sleep promoting factors: purification and properties. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 75: 5235-5238, 1978.
 58. MARON, L., A. RECHTSCHAFFEN, AND E. A. WOLPERT. Sleep cycle during naps. *Arch. Gen. Psychiatr.* 11: 503-508, 1964.
 59. MCCARLEY, R. W., AND J. A. HOBSON. Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model. *Science* 189: 58-60, 1975.
 60. MEDDIS, R. On the function of sleep. *Anim. Behav.* 23: 676-691, 1975.
 61. MEDDIS, R. *The Sleep Instinct*. London: Routledge & Kegan Paul, 1978.
 62. MOORE-EDE, M. C., F. SULZMAN, AND C. A. FULLER. *The Clocks That Time Us*. New York: Raven, 1982.
 63. MOSER, J. M., L. C. JOHNSON, P. NAITHO, AND A. LUBIN. Sleep stage deprivation and total sleep loss. Effects on sleep behavior. *Psychophysiol.* 12: 141-146, 1975.
 64. NAGASAKI, H., M. IRIKI, S. INOUE, AND K. UCHIZONO. The presence of sleep-promoting material in the brain of sleep deprived rats. *Proc. Jpn. Acad.* 50: 241-246, 1974.
 65. NAKAGAWA, Y. Continuous observation of EEG patterns at night and in daytime of normal subjects under restrained conditions. I. Quiescent state when lying down. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 49: 395-299, 1980.
 66. NAKAZAWA, Y., M. KOTORII, M. OHISHIMA, T. KOTORII, AND M. HASUZAWA. Changes in sleep pattern after sleep deprivation. *Folia Psychiatr. Neurol. Jpn.* 32: 85-93, 1978.
 67. PAPPENHEIMER, J. R., G. KOSKI, V. FENCL, M. L. KARNOVSKI, AND J. KRUEGER. Extraction of sleep-promoting factor S from cerebrospinal fluid and from brains of sleep-deprived animals. *J. Neurophysiol.* 38: 1299-1311, 1975.
 68. PAPPENHEIMER, J. R., T. B. MILLER, AND C. A. GOODRICH. Sleep promoting effects of cerebrospinal fluid from sleep deprived goats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 58: 513-517, 1967.
 69. PFLUG, B., AND R. TÖLLE. Die Behandlung endogener Depressionen durch Schlafentzug. *Zentralbl. Neurol.* 169: 7, 1969.
 70. PICKARD, G. E., AND F. W. TUREK. Splitting of circadian rhythm of activity is abolished by unilateral lesions of the suprachiasmatic nuclei. *Science* 215: 1119-1121, 1982.
 71. PITTENDRIGH, C. S. Circadian organization and the photoperiodic clocks. In: *Biological Clocks in Seasonal Reproductive Cycles*, edited by B. K. Follett and D. E. Follett. Bristol, UK: Wright, 1981, p. 1-35.
 72. PITTENDRIGH, C. S., AND S. DAAN. A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents. IV. Entrainment: pacemaker as clock. *J. Comp. Physiol.* 106: 291-331, 1976.
 73. PITTENDRIGH, C. S., AND S. DAAN. A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents. V. Pacemaker structure: a clock for all seasons. *J. Comp. Physiol.* 106: 333-335, 1976.
 74. RECHTSCHAFFEN, A., AND A. KALES. *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System of Sleep Stages of Human Subjects*. Washington, DC: US Public Health Service, 1968.
 75. REPPERT, S. M., M. J. PERLOW, L. G. HOFFMANN, M. MISHKIN, L. TAMARKIN, D. G. ORLOFF, H. J. HOFFMANN, AND D. C. KLEIN. Effects of damage to the suprachiasmatic area of the anterior hypothalamus on the daily melatonin and cortisol rhythms in the rhesus monkey. *Neuroscience* 1: 1414-1425, 1981.
 76. SCHILGEN, B., W. BISCHOF, F. BLASKIEWICZ, W. BREMER, G. A. E. RUDOLF, AND R. TÖLLE. Totaler und partieller Schlafentzug in der Behandlung von Depressionen. Vorläufige Mitteilung. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 26: 1171-1173, 1976.
 77. SCHILGEN, B., AND R. TÖLLE. Partial sleep deprivation as therapy for depression. *Arch. Gen. Psychiatr.* 37: 267-271, 1980.
 78. SCHULTE, W. Zum Problem der Provokation und Kupierung von melancholischen Phasen. *Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiatr.* 109: 427-435, 1971.
 79. WEBB, W. B. The adaptive functions of sleep patterns. In: *Sleep 1974*, edited by P. Levin and W. P. Koella. Basel: Karger, 1975, p. 13-19.
 80. WEBB, W. B. Theories of sleep function and some clinical implications. In: *The Functions of Sleep*, edited by P. Drucker-Colin, M. Shkurovich, and M. B. Serman. New York: Academic, 1979, p. 19-35.

81. WEBB, W. B., AND H. W. AGNEW, JR. Stage 4 sleep. Influence of time course variables. *Science* 174: 1354–1356, 1971.
82. WEBB, W. B., H. W. AGNEW, JR., AND H. STERNTHAL. Sleep during the early morning. *Psychon. Sci.* 6: 277–278, 1966.
83. WEHR, T. A., AND F. K. GOODWIN. Biological rhythms and psychiatry. In: *American Handbook of Psychiatry*, edited by S. Arieti and H. K. S. Brodie. New York: Basic Books, 1981, vol. 7, p. 46–74.
84. WEHR, T. A., AND A. WIRZ-JUSTICE. Internal coincidence model for sleep deprivation and depression. In: *Sleep 1980*, edited by W. P. Koella. Basel: Karger, 1981, p. 26–33.
85. WEHR, T. A., A. WIRZ-JUSTICE, AND F. K. GOODWIN. Phase advance of the circadian sleep-wake cycle as an antidepressant. *Science* 206: 710–713, 1979.
86. WEITZMAN, E. D., C. A. CZEISLER, AND M. C. MOORE-EDE. Sleep-wake neuro-endocrine and body temperature circadian rhythms under entrained and non-entrained (free running) conditions in man. In: *Biological Rhythms and Their Central Mechanism*, edited by M. Suda, O. Hayaishi, and H. Nakagawa. Amsterdam: Elsevier/North Holland, 1979, p. 199–227.
87. WEITZMAN, E. D., G. NOGEIRE, M. PERLOW, D. FUKUSHIMA, J. SASSIN, P. MCGREGOR, T. F. GALLAGER, AND L. HELLMAN. Effects of a prolonged 3-hour sleep-wake cycle on sleep stages, plasma cortisol, growth hormone and body temperature in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38: 1018–1030, 1974.
88. WEVER, R. Ein mathematisches Modell für biologische Schwingungen. *Z. Tierpsychol.* 21: 359–372, 1964.
89. WEVER, R. Virtual synchronization towards the limits of entrainment. *J. Theor. Biol.* 36: 119–132, 1972.
90. WEVER, R. The circadian multi-oscillator system of man. *Int. J. Chronobiol.* 3: 19–55, 1975.
91. WEVER, R. *The Circadian System of Man*. Berlin: Springer-Verlag, 1979.
92. WEVER, R. Commentary on the mathematical model of the human circadian system by Kronauer et al. *Am. J. Physiol.* 242 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 11): R17–R21, 1982.
93. WIEDENMANN, G. Splitting in a circadian activity rhythm: the expression of bilaterally paired oscillators. *J. Comp. Physiol.* 150: 51–60, 1983.
94. WILLIAMS, H. L., J. T. HAMMACK, R. L. DALY, W. C. DEMENT, AND A. LUBIN. Responses to auditory stimulation, sleep loss and the EEG stages of sleep. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 16: 269–279, 1964.
95. WINFREE, A. T. The tides of human consciousness: descriptions and questions. *Am. J. Physiol.* 242 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 11): R163–R166, 1982.
96. WINFREE, A. T. Circadian timing of sleepiness in man and woman. *Am. J. Physiol.* 243 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 12): R193–R204, 1982.
97. ZULLEY, J. Die circadiane Steuerung des Schlafes. In: *Klinische Psychologie. Depression und Schizophrenie*, edited by D. Vaitl, K. Ferstl, and E. R. Rey. Weinheim, FRG: Beltz, 1983, bd. 3. In press.
98. ZULLEY, J., R. WEVER, AND J. ASCHOFF. The dependence of onset and duration of sleep on the circadian rhythm of rectal temperature. *Pfluegers Arch.* 391: 314–318, 1981.

Serge Daan, *University of Groningen, Haren, The Netherlands*; Domien G. M. Beersma, *University of Groningen, Groningen, The Netherlands*; and Alexander A. Borbély, *University of Zürich, Zürich, Switzerland*

Commentary on the article of Daan et al.

A CENTRAL ISSUE IN MODELING the human circadian timing system is that of essential model complexity; i.e., how many oscillators are necessary to account for observed rhythm phenomena. The debate is presently confounded by semantic confusion, which needs to be addressed before proceeding to comments on the model of Daan et al. and comparisons with other models.

Terminology

Daan et al. consider that the oscillator controlling the sleep-wake cycle in humans does not fulfill the requirements for being either a pacemaker or circadian “in view of its large frequency range and its sensitivity to external conditions” (sect. VI A). They thus maintain that their model contains only a single circadian pacemaker (Abstract and sect. 6). Nevertheless the sleep-regulating process S is a “relaxation oscillation ... supposedly reflected in the EEG power density” (sect. 5). The distinction implied is that a pacemaker exerts period and phase control over subsidiary oscillators and rhythmic processes; i.e., the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus (SCN) are postulated to be a pacemaker that controls the period of the S oscillation by regulating the oscillations in the upper and lower thresholds of the proposed somnostat. If we allow this definition, the model of Daan et al. involves one circadian pacemaker,

but two oscillators in the regulation of the sleep-wake cycle, and introduces a third oscillator generating the body temperature rhythm in the absence of the SCN (sect. I A).

Two types of experimental observation have traditionally been interpreted as indicating that the human circadian timing system contains (at least) two pacemakers (6, 8, 9). The first is the occurrence of spontaneous internal desynchronization between the sleep-wake and body temperature rhythms of subjects in temporal isolation. The second is that in primates some circadian rhythms are dependent on the integrity of the SCN, whereas others (body temperature and cerebrospinal fluid cortisol concentration) persist after total destruction of the SCN (1, 3, 7). Daan et al. relegate the mechanism(s) generating these persisting rhythms to the status of oscillators normally under the control of the SCN pacemaker. In contrast, we interpret these results as indicating the existence of another pacemaker outside the SCN.

Differences in Model Structure

In the model of Daan et al., the SCN are postulated to act as a pacemaker for both the body temperature rhythm and the oscillatory thresholds in the somnostat regulating sleep and wake. The periodicity of the thresholds is

APÊNDICES

Apêndice 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecimento ao Voluntário



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO AO VOLUNTÁRIO

Título do projeto: Ritmo Circadiano e Dor: uma proposta baseada em simulação multiagente

Você está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa “Ritmo Circadiano e Dor: uma proposta baseada em simulação multiagente”, de responsabilidade da aluna Angélica Theis dos Santos como premissa da obtenção do grau de doutora em Modelagem Computacional. Você foi selecionado (a) por pertencer à faixa etária entre 20 e 35 anos e não apresentar qualquer distúrbio cognitivo (insônia), psicológico e psico-cognitivo, tomar remédio para indução do sono. Sua participação não é obrigatória e a qualquer momento você pode retirar o consentimento e desistir de participar. Uma possível recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador.

O objetivo geral é estudar o comportamento do ritmo circadiano influenciado pela variável dor, utilizando sistemas multiagente. Desta forma, relacionar com o turno de trabalho, possibilitando uma análise sobre a eficiência do indivíduo em suas atividades.

A participação nesta pesquisa é voluntária e consistirá em responder um questionário online sobre o horário de dormir e acordar, nível de dor e rotina do cotidiano.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação, e, caso seja necessário, utilizar-se-á o nome de letras gregas no lugar.

Em relação aos riscos, será esclarecido que os indivíduos sofrem risco mínimo, por ser um questionário a responder. Os benefícios advindos da participação dos sujeitos visam compreender a influência das atividades experimentais na pesquisa e, reconhecendo que pesquisas podem originar intervenções, acredita-se que os resultados apresentados no trabalho, juntamente com os resultados alcançados na pesquisa teórica advinda da articulação com área da saúde poderão indicar novas formas de avaliação da dor no ritmo circadiano.

A pesquisadora garantirá assistência integral e gratuita ao participante, em caso de evento adverso relacionado à pesquisa.

Assinatura do Pesquisador

Eu, _____,
RG nº _____ declaro ter sido informado e concordo com a
minha participação, como voluntário, no trabalho acima descrito.



Rio Grande, ____ de _____ de 20__.

Voluntário

Pesquisadora: Angélica Theis dos Santos
Endereço Institucional: Universidade Federal do Rio Grande
Centro de Ciências Computacionais
Av. Itália, Km 8 – Campus Carreiros – Rio Grande – RS – Brasil – 96201-900
Telefone: +55 53 3237-3080
Email: theisangelica@gmail.com
Orientadora: Diana Francisca Adamatti
Co-orientadora: Catia Maria dos Santos Machado

Projeto aprovado pelo CEPAS / FURG
Telefone: +55 53 3237-4652
Caae: 18147119.9.0000.5324

Apêndice 2 - Questionário

Ritmo Circadiano e Dor: uma proposta baseada em Simulação Multiagente

***Obrigatório**

Termo de Consentimento Livre e Esclarecimento

Prezado (a)

1. Natureza da pesquisa: O Sr (ª) está sendo convidado(a) a participar desta pesquisa de forma voluntária sobre o ritmo circadiano, que é o ritmo do sono. Tendo como objetivo estudar o comportamento do ritmo circadiano influenciado pela variável dor, utilizando sistemas multiagente, de forma a relacionar com o turno de trabalho, possibilitando uma análise sobre a eficiência do indivíduo em suas atividades diárias.
2. Envolvimento na Pesquisa: Ao participar deste estudo o Sr (ª) permitirá que a pesquisadora Angélica Theis dos Santos faça a coleta de dados por meio da aplicação deste questionário sobre horário de acordar, horário de dormir, nível de dor e produtividade no dia. O Sr (ª) tem liberdade de não participar e ainda de não continuar participando em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo.
3. Riscos e desconforto: Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme as Resoluções nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.
4. Confidencialidade: as informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação, e, caso seja necessário, utilizar-se-á o nome de letras gregas no lugar.
5. Riscos e Benefícios: os indivíduos sofrem risco mínimo, por ser um questionário a responder. Os benefícios advindos da participação dos sujeitos visam compreender a influência das atividades experimentais na pesquisa e, reconhecendo que pesquisas podem originar intervenções.

Contato para mais informações sobre a pesquisa através do e-mail, e, se necessário, através de telefone.

Pesquisadora: Angélica Theis dos Santos

RG: 4095290567

Endereço Institucional: Universidade Federal do Rio Grande - FURG

Centro de Ciências Computacionais

Av. Itália, Km 8 – Campus Carreiros – Rio Grande – RS – Brasil – 96203-900

Telefone: +55 53 3237-3080

Email: theisangelica@gmail.com

Orientadora: Diana Francisca Adamatti (dianaadamatti@furg.br)

Coorientadora: Catia Maria dos Santos Machado (catiamachado@furg.br)

Projeto aprovado pela Plataforma Brasil e Comitê de Ética em Pesquisa na Área da Saúde (CEPAS) da Universidade Federal do Rio Grande (FURG).

Protocolo CAAE: 18147119.9.0000.5324.

Telefone: +55 53 3237-4652.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento para participar desta pesquisa. Portanto preencha, por favor, os itens que se seguem.

Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento para participar da pesquisa

1. Aceite do Participante. *

Marcar apenas uma oval.

☐ Desejo participar da pesquisa.

☐ Não desejo participar da pesquisa. *Pular para a seção 13 (Obrigado!)*

Dados do voluntário

2. RG *

3. CPF ou Passaporte

4. Email de contato *

5. Idade *

6. Profissão *

Exemplificação do Modelo da Simulação

A Tabela 1, mostrada a seguir, exemplifica a forma de responder o questionário.

IMPORTANTE

* Para responder ao questionário, escolha uma semana no período do último ano, na qual apresentou sintomas de dor em pelo menos um dia da semana.

*O nível de dor variou em cada dia, iniciando no domingo e finalizando no sábado.

* O horário de acordar e dormir não considera os minutos devido ao tempo constante que o indivíduo leva para acordar e dormir, ou seja, horários entre uma hora e outra se arredonda. Por exemplo: das 6:00 às 6:30 = 6h e das 6:31 às 7:00 = 7h.

* Horários acima de 24 horas representam horários da madrugada, como, por exemplo, 25 horas refere-se à 01 hora da manhã.

Tabela 1 - Exemplo de entrada no questionário.

Dias da Semana	Domingo	Segunda-feira	Terça-feira	Quarta-feira	Quinta-feira	Sexta-feira	Sábado
Horário de Acordar	7h	7h	7h	7h	7h	7h	7h
Horário de Dormir	23h	23h	23h	23h	23h	23h	23h
Nível de Dor	Sem Dor	Dor Moderada	Dor Extrema	Dor Intensa	Dor Moderada	Dor leve	Pouca Dor
Trabalhou ou Estudou?	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Dia foi produtivo?		Sim	Não	Não	Não	Sim	

Domingo

7. Horário de Acordar *

Marcar apenas uma oval por linha.

	5:00	6:00	7:00	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00
Acordar	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

8. Horário de Dormir *

Marcar apenas uma oval por linha.

	20:00	21:00	22:00	23:00	24:00	25:00	26:00
Dormir	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

9. Nível de dor *



Marcar apenas uma oval por linha.

	Sem Dor	Pouca Dor	Dor Leve	Dor Moderada	Dor Intensa	Dor Extrema
Dor	☐	☐	☐	☐	☐	☐

10. Neste dia você trabalhou/estudou? *

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

11. Caso a resposta anterior tenha sido "SIM", nesse dia foi produtivo?

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

Segunda-feira

12. Horário de Acordar *

Marcar apenas uma oval por linha.

	5:00	6:00	7:00	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00
Acordar	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

13. Horário de Dormir *

Marcar apenas uma oval por linha.

	20:00	21:00	22:00	23:00	24:00	25:00	26:00
Dormir	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

14. Nível de dor *



Marcar apenas uma oval por linha.

	Sem Dor	Pouca Dor	Dor Leve	Dor Moderada	Dor Intensa	Dor Extrema
Dor	☐	☐	☐	☐	☐	☐

15. Neste dia você trabalhou/estudou? *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sim
☐ Não

16. Caso a resposta anterior tenha sido "SIM", nesse dia foi produtivo?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sim
☐ Não

Terça-feira

17. Horário de Acordar *

Marcar apenas uma oval por linha.

	5:00	6:00	7:00	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00
Acordar	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

18. Horário de Dormir *

Marcar apenas uma oval por linha.

	20:00	21:00	22:00	23:00	24:00	25:00	26:00
Dormir	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

19. Nível de dor *



Marcar apenas uma oval por linha.

	Sem Dor	Pouca Dor	Dor Leve	Dor Moderada	Dor Intensa	Dor Extrema
Dor	☐	☐	☐	☐	☐	☐

20. Neste dia você trabalhou/estudou? *

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

21. Caso a resposta anterior tenha sido "SIM", nesse dia foi produtivo?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sim
- ☐ Não

Quarta-feira

22. Horário de Acordar *

Marcar apenas uma oval por linha.

	5:00	6:00	7:00	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00
Acordar	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

23. Horário de Dormir *

Marcar apenas uma oval por linha.

	20:00	21:00	22:00	23:00	24:00	25:00	26:00
Dormir	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

24. Nível de dor *



Marcar apenas uma oval por linha.

	Sem Dor	Pouca Dor	Dor Leve	Dor Moderada	Dor Intensa	Dor Extrema
Dor	☐	☐	☐	☐	☐	☐

25. Neste dia você trabalhou/estudou? *

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

26. Caso a resposta anterior tenha sido "SIM", nesse dia foi produtivo?

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

Quinta-feira

27. Horário de Acordar *

Marcar apenas uma oval por linha.

	5:00	6:00	7:00	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00
Acordar	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

28. Horário de Dormir *

Marcar apenas uma oval por linha.

	20:00	21:00	22:00	23:00	24:00	25:00	26:00
Dormir	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

29. Nível de dor *



Marcar apenas uma oval por linha.

	Sem Dor	Pouca Dor	Dor Leve	Dor Moderada	Dor Intensa	Dor Extrema
Dor	☐	☐	☐	☐	☐	☐

30. Neste dia você trabalhou/estudou? *

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

31. Caso a resposta anterior tenha sido "SIM", nesse dia foi produtivo?

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

Sexta-feira

32. Horário de Acordar *

Marcar apenas uma oval por linha.

	5:00	6:00	7:00	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00
Acordar	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

33. Horário de Dormir *

Marcar apenas uma oval por linha.

	20:00	21:00	22:00	23:00	24:00	25:00	26:00
Dormir	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

34. Nível de dor *



Marcar apenas uma oval por linha.

	Sem Dor	Pouca Dor	Dor Leve	Dor Moderada	Dor Intensa	Dor Extrema
Dor	☐	☐	☐	☐	☐	☐

35. Neste dia você trabalhou/estudou? *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sim
☐ Não

36. Caso a resposta anterior tenha sido "SIM", nesse dia foi produtivo?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sim
☐ Não

Sábado

37. Horário de Acordar *

Marcar apenas uma oval por linha.

	5:00	6:00	7:00	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00
Acordar	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

38. Horário de Dormir *

Marcar apenas uma oval por linha.

	20:00	21:00	22:00	23:00	24:00	25:00	26:00
Dormir	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

39. Nível de dor *

*Marcar apenas uma oval por linha.*

	Sem Dor	Pouca Dor	Dor Leve	Dor Moderada	Dor Intensa	Dor Extrema
Dor	☐	☐	☐	☐	☐	☐

40. Neste dia você trabalhou/estudou? *

Marcar apenas uma oval.☐ Sim☐ Não

41. Caso a resposta anterior tenha sido "SIM", nesse dia foi produtivo?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sim
- ☐ Não

42. Qual a localização da dor no corpo? *

Obrigado por participar!

Para validar a sua participação clique em "ENVIAR".

Obrigado!

Para validar a sua participação clique em "ENVIAR".

Este conteúdo não foi criado nem aprovado pelo Google.

Google Formulários