

Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics

Ritmo Circadiano sob Influência da Dor

Stefânia da S. Glaeser¹

Programa de Pós Graduação em Modelagem Computacional, FURG, Rio Grande, RS

Fabiana T. De Cezaro²

Instituto de Matemática Estatística e Física, FURG, Rio Grande, RS

Adriano De Cezaro³

Instituto de Matemática Estatística e Física, FURG, Rio Grande, RS

Resumo O ritmo circadiano controla funções fundamentais do corpo humano. Um modelo matemático que descreva o ritmo circadiano e como fatores externos influenciam na sincronização pode auxiliar em técnicas médicas futuras. Neste trabalho apresentamos um modelo simples para analisar a influência externa da dor na sincronização do ritmo circadiano. Utilizaremos como base o modelo de Strogatz [2] ao qual acoplaremos um terceiro oscilador que conduz o ciclo da dor. Este modelo pode ser interpretado como um modelo de Kuramoto [3] para os ciclos da temperatura corporal, atividade-reposo e dor. Mostraremos resultados numéricos que descrevem características interessantes do modelo proposto e que comprovam a aplicabilidade do mesmo.

Palavras-chave. Ritmo Circadiano, Modelagem, Osciladores, Dor.

1 Introdução

Todos os seres vivos possuem ritmos biológicos. Mesmo que imperceptivelmente estes ritmos definem a regularidade de suas atividades e se caracterizam principalmente pelo seu período. Em particular o ritmo circadiano é um destes ritmos cujo período é de aproximadamente 24 horas. Haja visto que atividades vitais são governadas por tal ritmo, alterações no seu ciclo resultantes de influências externas podem afetar a sincronização do mesmo e, conseqüentemente, acarretar em transtornos de diversas funções importantes do corpo humano.

Modelos matemáticos que possam descrever o comportamento do ritmo circadiano vem sendo discutidos cada vez mais no ramo acadêmico. Obter um modelo que mostre como fatores externos afetam na sincronização do ritmo circadiano podem gerar procedimentos médicos mais eficientes bem como formas alternativas de tratar certos transtornos e doenças.

A novidade deste trabalho está em descrever um modelo simples para algumas das características do ritmo circadiano afetados por influências externas, Mais precisamente,

¹stefaniaglaeser@gmail.com

²fabi.travessini@gmail.com

³decezaromtm@gmail.com

utilizaremos como base o modelo proposto por Strogatz [2], o qual relaciona a temperatura corporal e a atividade-reposo, como dois osciladores acoplados, ao qual acrescentaremos um terceiro oscilador que faz o papel do agente externo que caracteriza a dor. Mostraremos que a presença de um agente externo influencia de maneira contundente a sincronização do ritmo circadiano e que o modelo proposto pode ser usado para explicar certos fenômenos bem conhecidos do dia-a-dia.

O restante do artigo está dividido da seguinte forma: na Seção 2 apresentamos os conceitos de ritmo circadiano e ciclos biológicos que o definem, assim como os conceitos de sincronização e dessincronização do ritmo circadiano; na Seção 3 apresentamos os modelos de Strogatz e Kuramoto; na Seção 4 apresentamos o modelo proposto com as análises estudadas; e finalmente na Seção 5 são apresentadas as considerações finais.

2 Ritmo circadiano

2.1 Definição e características

O ritmo circadiano é como um relógio biológico localizado no cérebro que regula funções importantes do corpo humano, como renovação das células e digestão. Este relógio biológico monitora o ciclo de atividades do corpo humano localiza-se, especificamente, no núcleo supraquiasmático. Esse núcleo é conectado a outras partes do cérebro e assim funciona como um marca-passo que regula o ritmo [1].

Alguns ciclos biológicos determinam o ritmo circadiano, os principais deles são o ciclo atividade-reposo e a temperatura corporal. O ciclo de atividade-reposo se define pelo período diário de sono e de vigília. Já o ciclo da temperatura corporal está relacionado com a agitação molecular, quanto maior a temperatura, maior a agitação molecular.

O diferencial deste trabalho está no fato de acrescentarmos a dor como um terceiro ciclo na modelagem do ritmo circadiano. Ela pode ser definida como um influente externo ao ritmo circadiano que, conseqüentemente, pode afetar a sua sincronização e, por conseguinte, o bom funcionamento de atividades vitais do nosso corpo.

2.2 Sincronização e dessincronização

A relação entre dois ou mais ciclos biológicos pode ser sincronizada ou dessincronizada. Assim, se a temperatura corporal, atividade-reposo e dor interagirem com perfeita conexão, logo o ritmo circadiano estará sincronizado, caso contrário, estará dessincronizado. Atentemo-nos que muitos aspectos podem ocasionar na sincronização ou não do ritmo circadiano, mas vamos considerar aqui apenas a relação entre estes três ciclos.

3 Modelos Matemáticos

Apresentaremos aqui os modelos de Strogatz [2] e Kuramoto [3].

3.1 Modelo de Strogatz

O modelo de Strogatz consiste no acoplamento de dois osciladores de fase não-lineares. O primeiro oscilador conduz o ciclo da temperatura corporal e o segundo o ciclo da atividade-reposo. A forma de acoplamento é representado pela figura 1.

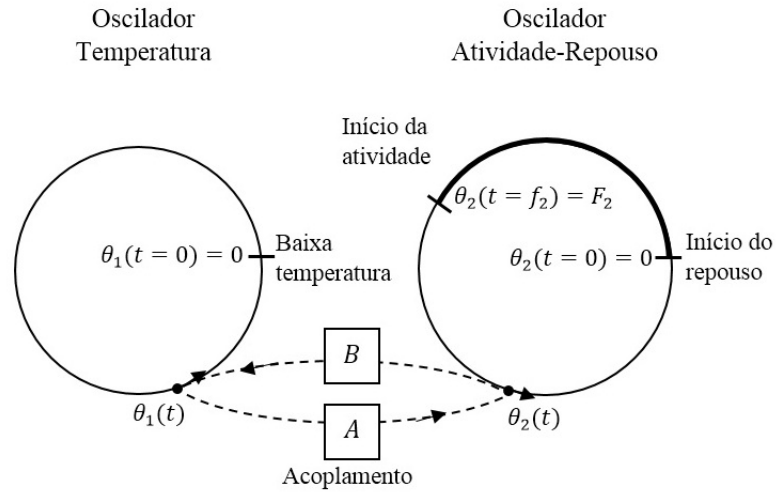


Figura 1: Modelo de fase de Strogatz.

As equações dinâmicas do modelo de Strogatz são

$$\dot{\theta}_1(t) = \omega_1 - B \cos(2\pi(\theta_2(t) - \theta_1(t))) \tag{1}$$

$$\dot{\theta}_2(t) = \omega_2 + A \cos(2\pi(\theta_1(t) - \theta_2(t))), \tag{2}$$

onde ω_1 e ω_2 são as frequências intrínsecas, e A e B são as forças de acoplamento. $\theta_1(t = 0) = 0$ e $\theta_2(t = 0) = 0$ formam as condições iniciais para o sistema (1)-(2).

A solução do modelo é obtida de forma analítica e a análise é dividida em dois casos: sincronizado e dessincronizado.

3.1.1 Sincronização

A sincronização ocorre quando $D > |\Omega|$, ou seja, a soma das forças de acoplamento é maior que o módulo da diferença das frequências intrínsecas. Logo assumimos que

$$k = \left| \frac{D}{\Omega} \right| > 1.$$

Resolvendo o sistema (1)-(2), a solução sincronizada é dada por

$$\theta_1(t) = \left(\frac{A\omega_1 + B\omega_2}{A + B} \right) t$$

$$\theta_2(t) = \left(\frac{A\omega_1 + B\omega_2}{A + B} \right) t + \left(\frac{A\omega_1 + B\omega_2}{A + B} \right) f_2 - F_2.$$

3.1.2 Dessincronização

De maneira oposta, para que a dessincronização ocorra assumimos que

$$k = \left| \frac{D}{\Omega} \right| < 1.$$

E assim, resolvendo o sistema (1)-(2), com $B = 0$, a solução dessincronizada é

$$\begin{aligned} \theta_1(t) &= \lambda t \\ \theta_2(t) &= \lambda t - \frac{1}{\pi} \arctan \left(\left(\sqrt{\frac{1-k}{1+k}} \right) \tan \left((\Omega t + D(0)) (\pi \sqrt{1-k^2}) \right) \right). \end{aligned}$$

3.2 Modelo de Kuramoto

O modelo de Yoshiki Kuramoto consiste na dinâmica de longo prazo de qualquer sistema quase idêntico de osciladores fracamente acoplados. Kuramoto provou que os osciladores de ciclo limite podem ser descritos pela seguinte equação

$$\dot{\theta}_i = \omega_i + \sum_{j=1}^N \Gamma_{ij} (\theta_j - \theta_i), \quad i = 1, \dots, N,$$

onde a função de interação Γ_{ij} determina a forma de acoplamento entre o oscilador i e oscilador j .

Esta é uma equação muito geral, permitindo qualquer tipo de acoplamento. Mas Kuramoto assumiu que cada oscilador afeta todos os outros osciladores. Esse tipo de interação é chamado de acoplamento global. Ele assumiu ainda que as interações eram igualmente ponderadas e dependiam apenas de forma sinusoidal na diferença de fase. Isto deu funções de interação produzindo as equações conhecido como Modelo Kuramoto:

$$\dot{\theta}_i = \omega_i + \frac{K}{N} \sum_{j=1}^N \sin(\theta_j - \theta_i), \quad i = 1, \dots, N,$$

onde K é a constante de acoplamento, e N é o número total de osciladores. O modelo é freqüentemente usado como $N \rightarrow \infty$, então o fator $1/N$ está presente para manter o modelo bem comportado nesse limite.

4 Modelo PIM

Nosso modelo consiste em acoplar um terceiro oscilador de fase não-linear ao modelo de Strogatz. Assim, o primeiro oscilador conduz o ciclo da temperatura corporal, o segundo conduz o ciclo da atividade-reposo e o terceiro conduz o ciclo da dor corporal.

Consideramos que a temperatura, a atividade repouso e a dor se influenciam e são influenciadas de forma recíproca. Desta forma acoplamos o oscilador que conduz o ciclo

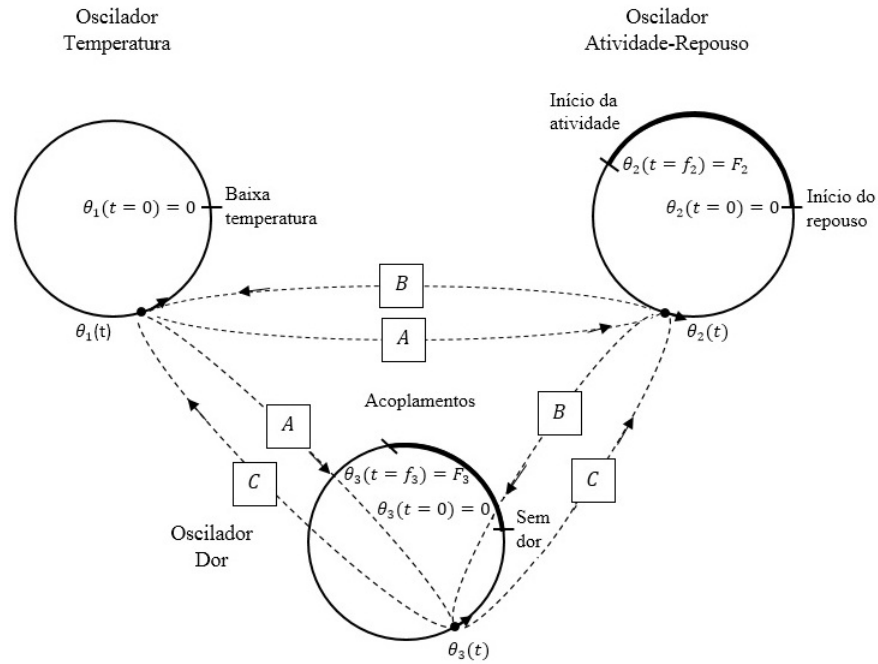


Figura 2: Modelo PIM.

da dor ao oscilador que conduz o ciclo da temperatura corporal e também ao oscilador que conduz o ciclo da atividade-repouso, conforme representado pela figura 2.

Utilizando o modelo de Kuramoto, as equações dinâmicas do modelo TARD são

$$\dot{\theta}_1(t) = \omega_1 - B \sin(2\pi(\theta_2(t) - \theta_1(t))) - C \sin(2\pi(\theta_3(t) - \theta_1(t))) \quad (3)$$

$$\dot{\theta}_2(t) = \omega_2 + A \sin(2\pi(\theta_1(t) - \theta_2(t))) + C \sin(2\pi(\theta_3(t) - \theta_2(t))) \quad (4)$$

$$\dot{\theta}_3(t) = \omega_3 + A \sin(2\pi(\theta_1(t) - \theta_3(t))) - B \sin(2\pi(\theta_2(t) - \theta_3(t))), \quad (5)$$

onde ω_1 , ω_2 e ω_3 são as frequências intrínsecas e A , B e C são as forças de acoplamento, $\theta_1(t = 0) = 0$, $\theta_2(t = 0) = 0$, $\theta_3(t = 0) = 0$ são as condições iniciais dos osciladores $\theta_1(t)$, $\theta_2(t)$ e $\theta_3(t)$, respectivamente.

4.1 Análise do Modelo PIM

Dado que o lado direito do sistema (3)-(5) é contínuo e com derivadas parciais com relação a θ_1 , θ_2 , θ_3 também contínuas, podemos garantir a existência de uma única solução $(\theta_1(t), \theta_2(t), \theta_3(t))$ que depende continuamente das condições iniciais e dos parâmetros. Ainda não temos resultados teóricos para sincronização e dessincronização.

Como o modelo encontra-se em fase de testes, precisamos ainda com o conjunto de dados reais que possuímos calibrar nossos parâmetros. Entretanto, para demonstrar as características do modelo proposto definimos alguns valores para estes parâmetros.

4.1.1 Sincronização

Seguindo as orientações de Strogatz para satisfazer a definição de sincronização definimos $A = 3$, $B = 10$ e $C = 5$. As frequências intrínsecas representam o número de vezes que o ciclo sofreu alteração, assim definimos $\omega_1 = 3$, $\omega_2 = 4$ e $\omega_3 = 6$. A figura 3 descreve o gráfico do sistema sincronizado.

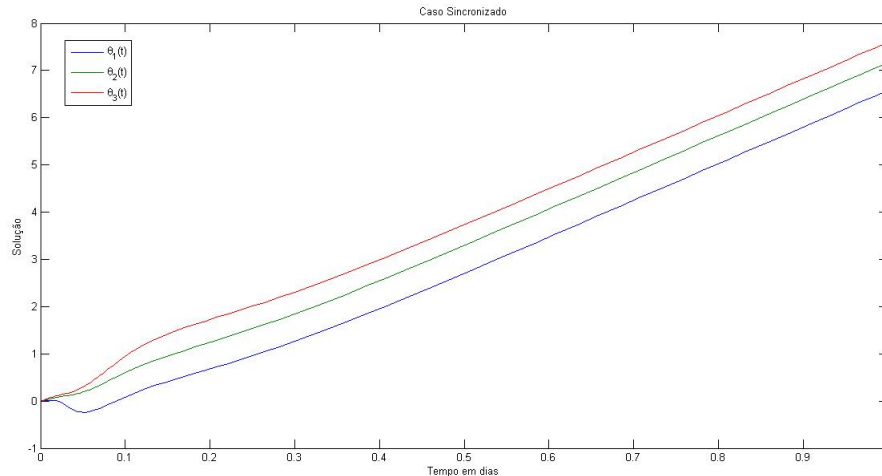


Figura 3: Modelo PIM - Caso Sincronizado.

Notemos pelo figura 3 que é a partir de um momento ($t = 0.1$) o sistema está sincronizado. Enfatizamos que tal sistema traz uma característica do ritmo circadiano e não o ritmo em si.

4.1.2 Dessincronização

Ainda pelas orientações de Strogatz para satisfazer a definição de dessincronização definimos $A = 1$, $B = 3$ e $C = 5$. As frequências intrínsecas neste caso são definidas por $\omega_1 = 3$, $\omega_2 = 8$ e $\omega_3 = 20$. A figura 4 descreve o gráfico do sistema dessincronizado.

Notemos pelo figura 4 que em nenhum momento o sistema sincroniza, portanto, a característica obtida para este sistema é de um ritmo circadiano dessincronizado.

Os valores estipulados aos parâmetros foram definidos de maneira sugestiva, ou seja, no primeiro caso, o caso sincronizado, a força de acoplamento maior é a que sai do oscilador $\theta_2(t)$, em outras palavras, o ciclo que mais influencia no sistema é o ciclo da atividade-repouso, mesmo que tenha ocorrido 6 evidências de dor. Porém, no segundo caso, o caso dessincronizado, o número de evidências de dor foi bem maior, 20 vezes agora, e a força de acoplamento maior é exatamente a que sai do oscilador $\theta_3(t)$, logo o ciclo que mais influencia no sistema é o ciclo da dor, ocasionando uma dessincronização ao sistema.

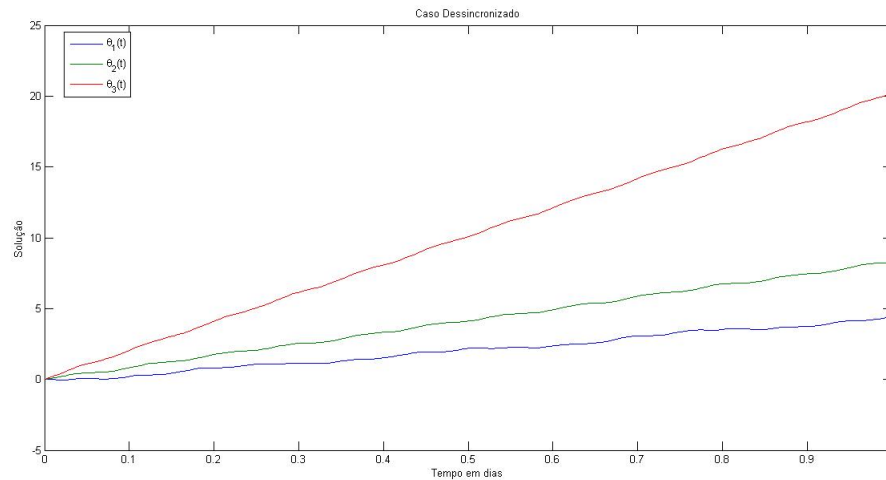


Figura 4: Modelo PIM - Caso Dessincronizado.

5 Conclusões

Nosso trabalho ainda está em fase de análise, entretanto o modelo PIM que descreve uma característica do ritmo circadiano sobre influencia da dor, nos permite visualizar a sincronização ou dessincronização do ritmo e quanto a dor interfere neste processo.

Pretendemos ainda calibrar nossos parâmetros, com a finalidade de gerar um modelo que represente os dados reais de maneira realística e assim auxiliar em futuros procedimentos médicos.

Agradecimentos

Agradecemos a Universidade Federal do Rio Grande (FURG) e ao Programa de Pós Graduação em Modelagem Computacional (PPGMC) pelo espaço, e a Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação (PROPESP-FURG) pelo apoio financeiro.

Referências

- [1] J. J. Chiesa. Patrones del ritmo de actividad motora como expresión de la plasticidad del Sistema Circadiano. Tese de doutorado, Universitat de Barcelona, 2005.
- [2] S. H. Strogatz. The Mathematical Structure of the Human Sleep-Wake Cycle. Springer-Verlag, 1986.
- [3] S. H. Strogatz. From Kuramoto to Crawford: exploring the onset of synchronization in populations of coupled oscillators. *Physica D*, pages 1-20, 2000.