

CHRONOBIOLOGIA  
Organ of the International Society for Chronobiology  
Vol. IV - Supplemento 1-1977

INTERNATIONAL SOCIETY FOR CHRONOBIOLOGY

INTERNATIONAL COMMITTEE OF NOMENCLATURE

invites suggestions from colleagues active in the fields  
(concerning revisions, corrections and considerations for  
inclusion of new terms and/or definitions).  
Correspondence may be sent through:

invita i Colleghi attivi nel settore a formulare proposte  
(concernenti: revisioni, correzioni dei testi e suggerimenti per  
l'inclusione di nuovi termini e/o nuove definizioni).  
La corrispondenza va inoltrata:

SECRETARY OFFICE  
INTERNATIONAL SOCIETY FOR CHRONOBIOLOGY

Department of Anatomy, University of Arkansas  
Medical Center, Little Rock, Arkansas 72201, U.S.A.

EDITORIAL BOARD OF CHRONOBIOLOGIA

Casa Editrice « Il Ponte »  
Via M.U. Traiano, 18, 20149 Milano, Italia

and/or directly to the Authors.

e/o direttamente agli Autori.

# Glossary of Chronobiology

---

# Glossario di Cronobiologia

## ACKNOWLEDGEMENTS

Most helpful in preparing the current revision have been general and specific comments on the part of Henry Nash Smith, former President, Modern Language Association, and Professor Emeritus, Department of English, University of California, Berkeley, California, U.S.A.

Advice, *inter alia*, in the original selection of terms and/or the definitions was provided by the following staff of the:

### UNIVERSITY OF MINNESOTA, MINNEAPOLIS, MINNESOTA, U.S.A.:

Miss J.F. Richardson, Librarian, Biomedical Library;  
Miss D.C. Bohn, Librarian, Biomedical Library.

### CHRONOBIOLOGY LABORATORIES:

Dr. W. Nelson, Administrative Scientist;  
Mr. J.-K. Lee, Statistician;  
professor J.C. Scanlon, Department of Mathematics, New Brunswick, New Jersey, U.S.A.;  
Dr. M. Krzanowski, Silesian Hospital of Rheumatology, Ustron, Poland

also provided most helpful advice:

professor N. Montalbetti, Director, Lab. Chim. Clin., Ospedale Civile Como (Italia);  
Dr. H. Simpson, Department of Pathology, University, Glasgow, Scotland;  
R.W. Pease, Jr., Senior Editor, Science, at the G. & C. Merriam Company, Springfield, Massachusetts, U.S.A.

and:

Dr. O. Preis and Mrs. G. Rossetti of the Publishing House 'Il Ponte' for the incomparable technical printing-assistance.

©

All rights, including that of translation into other languages, reserved.  
Photomechanic reproduction (photocopy, microcopy) of this volume or parts thereof  
without special permission of the Publisher is prohibited.

Copyright 1977 by FRANZ HALBERG. Minneapolis, Minnesota. USA

*It is my privilege to present the Glossary of Chronobiology, which in this edition takes a more systematic form, since thoroughly revised to embody the many important developments that have taken place in this field in recent years. I am convinced that, like myself, all Research Biologists will be grateful above all to Franz Halberg, the ever active, untiring President of the International Society for Chronobiology and leading spirit behind this initiative. This hard work of Franz Halberg is unequalled in the field and not only for the high standard it represents, but also because once again he gives us a fine example of his consistent and praiseworthy efforts as an educator of those young minds whom he instructs in the formation of chronobiological knowledge with the vision of a true Master. I refer here to the contribution of two very young co-Authors, Franca Carandente and Germaine Cornelissen who, although at the start of their careers, have been involved in the difficult collaborative task; the contribution of young people at their first steps enriches every work with enthusiasm and faith in the future.*

*Chronobiology is not a new science. It is the most effective method of first formulating and then examining biological processes; its methodology is the first instrument we have ever had for understanding the time function. In studying these pages the reader will find that they offer, e.g., a new approach — and one that should not be underestimated — to the age-old problem of the prevention of diseases. In these days of easy demagogy, of superficial criticism, in these days when everyone feels qualified casually to widespread discuss matters of research as well as disease prevention (thus confusing dreams with reality!), the establishment of the study of chronobiological phenomena — the only guide*

*È per me un privilegio presentare il Glossario di Cronobiologia, realizzato in questa edizione in forma organica, aggiornata agli ultimi sviluppi che, significativi e numerosi, si sono avuti in questi ultimi anni.*

*Sono convinto che — come me — tutti i Ricercatori di discipline biologiche saranno grati in particolare a Franz Halberg, instancabile Presidente della Società Internazionale di Cronobiologia ed animatore di questa iniziativa. Questa fatica di Franz Halberg non trova eguali nel suo genere, non solo per l'altissimo livello dei risultati riportati, ma soprattutto perché, ancora una volta, ci dà un esempio della sua capacità costante e perciò lodevolissima, di generoso educatore di giovanissime menti, che conduce con mano sapiente di vero Maestro alla formazione cronobiologica; mi riferisco al contributo delle due giovanissime co-Autrici Franca Carandente e Germaine Cornelissen che, pure all'inizio delle proprie carriere, sono state coinvolte nel duro lavoro di collaborazione; la partecipazione di giovani ai primi passi arricchisce ogni opera di entusiasmo e di fiducia nel futuro.*

*La cronobiologia non è nuova scienza; è il modo più attuale di prospettarsi prima e di studiare poi i processi biologici; la metodologia cronobiologica è il primo strumento che agevola la comprensione della funzione temporale. Dallo studio di queste pagine si ricava, tra l'altro, la possibilità, che il lettore non dovrà sottovalutare, di un approccio nuovo all'annoso problema della prevenzione di malattia. In quest'epoca di facile demagogia, di diffusa superficialità di critica, in quest'epoca — cioè — nella quale tutti si sentono autorizzati a discutere indifferentemente di ricerca come di prevenzione delle malattie (confondendo i sogni con la realtà!) l'affermarsi dello studio dei criteri cronobiolo-*

*to solve the problems of social medicine in accordance with strict criteria of application — has to be seen as a cause of satisfaction.*

*A lot of people — in these recent years — have been over-hasty in evaluating the significance of introducing Chronobiology into modern biological thought. To many of us the first realization of the chronobiological methodology has seemed at times to be esoteric and of little practical value. And here I recall a comment of an eminent chronobiologist when reviewing a chronogenetic volume: 'what immense courage and scientific balance is needed...' he wrote and we have to consider it '...when approaching the problem of the temporal structure of genetic material!'*

*Yes, courage and balance. Yet it is still quite possible that after reading (I do not say studying) these pages, the principles set out in this Glossary may seem true but none the less trivial, or at any rate of difficult application. This divergence between chronobiological truth and the erroneous appraisal of it is due indeed to a lack of courage and balance. This is the mark of non-youth, of fears, almost as if Chronobiology sought to deny the progress reached till now; the temporal dimension, on the contrary, solicits the researcher to widen his horizons by the thorough renewal of his conceptual process. But, in order to overcome the first, inevitable, difficulties it is necessary to recapture the youthful approach and to start in all humility, as a novice, indeed with a systematic study — as critical as you like — of the basic principles such as those presented in these pages.*

*Is not humility, linked with its sister patience, the first and most important quality of the true researcher?*

*The gratitude of us all goes out then to Franz Halberg, who is rightly and unquestionably regarded as the Father of Chronobiology, and to his co-Authors, for having offered to us this valuable material for study of a modernity which is sometimes disconcerting.*

*I wish it to them, and to all of us, that the great majority will be reached by this message of renewal, thus of real progress.*

*gici — i soli che prospettano oggi valide soluzioni, con rigorosi criteri di studio, ai problemi di medicina sociale — è da salutare con soddisfazione.*

*Molti — in questi anni — sono stati frettolosi nel valutare il significato dell'introduzione della Cronobiologia nel pensiero biologico moderno; a molti di noi i primi lavori di applicazione della metodologia cronobiologica sono apparsi a volte esoterici o tutt'al più di scarso valore pratico. Ricordo, a questo proposito, il pensiero di un eminente cronobiologo, riportato nella recensione ad un testo di cronogenetica, che deve farci riflettere: '...di quanto coraggio e di quanto equilibrio scientifico c'è bisogno per affrontare il problema della struttura temporale del materiale genetico.*

*Sì, coraggio ed equilibrio: eppure, tutt'ora è possibile che, dopo la lettura (non lo studio!) di queste pagine, i principi enunciati in questo Glossario appaiano veri sì ma banali, od almeno di difficile applicazione. Questa discrepanza, tra realtà cronobiologica e la sua non corretta valutazione — proprio per carenza di coraggio ed equilibrio — è indice di non-giovinanza, di timori, quasi che la cronobiologia volesse negare il progresso sin qui raggiunto; la funzione temporale, invece, sollecita il ricercatore ad allargare i propri orizzonti, attraverso il totale rinnovamento del proprio processo ideativo. Ma, per superare le prime, immancabili difficoltà, bisogna ritrovarsi giovani di mente ed iniziare, con umiltà di neofita, proprio dallo studio sistematico, sia pure critico, dei concetti di base, come quelli esposti in queste pagine.*

*E non è forse l'umiltà — con la sorella pazienza — la prima e più importante dote del vero ricercatore?*

*A Franz Halberg — riconosciuto a giusta ragione indiscusso Padre della Cronobiologia, ed ai co-Autori, va la gratitudine di tutti noi per averci offerto notevole materiale di studio, dalla modernità a volte persino sconcertante.*

*Ad essi, ed a noi, l'augurio che saranno i più ad essere raggiunti da questo messaggio di rinnovamento, quindi di vero progresso.*



E. QUAGLIARIELLO  
Presidente del Consiglio Nazionale delle Ricerche

## INTRODUCTION

This edition of a *Glossary of chronobiology* assembles some of those terms used by a group of investigators particularly concerned with the objective assessment and quantification of *biologic time structure*.

As will emerge from the definitions themselves, concern herein revolves around the resolution in time, largely but not exclusively by electronic computation, of physiologic mechanisms, (e.g., an adrenal cycle<sup>Δ</sup>) with biochemical components, (e.g., known CRF, ACTH and corticosteroids) in anatomical locations (among others, in the pararenal region). The circadian<sup>Δ</sup> *cell* cycle, adrenal cycle and the superimposed controls of human beings or certain other life forms are cases in point.

Little if any reference is here made to anatomically or biochemically undefined clocks and oscillators; these models can serve transiently as useful scaffolding, yet they constitute no substitute for defining and quantifying the characteristics of rhythms in the collection of

Questa edizione del *Glossario di cronobiologia* raccoglie quei termini già in uso presso alcuni Ricercatori, particolarmente impegnati nella identificazione e nello studio della valutazione quantitativa ed oggettiva di *strutture temporali biologiche*.

Dalla lettura delle definizioni trattate nel testo risulterà evidente che con esse si intende facilitare il compito di come affrontare, in chiave temporale, lo studio dei processi vitali in fisiologia (ad esempio, il ciclo<sup>Δ</sup> surrenale) e delle relative strutture biochimiche (fra le più note, CRF, ACTH, corticosteroidi, ecc.), a qualsiasi livello anatomico (nel caso, il surrene). Tale approccio viene condotto prevalentemente, ma non esclusivamente, con l'ausilio di calcolatori elettronici. È così possibile l'analisi sia del ciclo circadiano<sup>Δ</sup> della *cellula*, come della glandola surrenale nel suo insieme, fino allo studio dei ritmi dell'essere umano, come di altre forme di vita.

In queste pagine ben poco, o quasi nulla, è riportato che riguardi non meglio precisati orologi od oscillatori di tipo anatomico o biochimico; tali modelli possono servire ad un primo approccio come utili impalcature, ma certamente non come sostituti capaci di portare alla identifica-

---

In order to facilitate the consultation of the text, the terms defined elsewhere in the glossary are marked with the symbol<sup>Δ</sup> following the use of any term being defined.

Allo scopo di facilitarne la consultazione, i termini citati nel testo e che trovano definizione in ordine alfabetico nel testo inglese sono contrassegnati dal simbolo<sup>Δ</sup>, che segue la parola da consultare nel glossario.

relevant basic if not useful biomedical facts.

Our aim, as that of the International Society for Chronobiology, is to *meaningfully* measure what is measurable and to render measurable what as yet is not.

An earlier small collection of definitions for use by students whose language is English was presented in 1953. In 1959 a slightly enlarged edition was issued. By 1965, ASCHOFF, KLOTTER and WEVER published a first multilingual edition introducing both English and German terms.

The steady development of the subject and continuing progress in the recognition of relevant knowledge have rapidly overtaken many of the older terms. It seems to be necessary to bring the nomenclature of chronobiology up to date before disseminating it to those who may have become interested in its *status quo*. With the ever increasing availability of computers much progress has been possible in the field of methodology. Properly applied new methods for rhythm<sup>Δ</sup> resolution have simplified the evaluation of temporal parameters<sup>Δ</sup> of physiologic functions<sup>Δ</sup>. By extending the use of experimental findings to the field and clinic, the resulting technical progress has led to the need for modifying current terminology, in keeping with both the purposes of mathematical analysis and the biological information thus obtained. We propose several mathematical terms, without modifying their original meaning, provided that they satisfy the requirements of the corresponding biological concept. However, in some cases the use of certain expressions or mathematical symbols with their original meaning is undesirable in the biological context. This may be due to the fact that the mathematical concept is so general as to become unsuitable for the intended biological application. In such cases we have attempted to combine as far as possible the biologists' and the mathematicians' concepts, keeping the mathematical term as the nucleus of a newly coined biologically qualified term: a typical example of this endeavor is to be seen in the coining of the word *acrophase*<sup>Δ</sup>. By the same token, *chronobiology*<sup>Δ</sup> makes use, without any modification of the original meaning, of many terms already common in biology and medicine. However, some other biologic terms have been used with a different meaning in chronobiology. Thus at first glance one is

zione ed alla valutazione quantitativa delle caratteristiche di ritmi, nella raccolta di dati importanti ed utili di tipo biomedico.

Il nostro scopo, come pure quello della Società Internazionale di Cronobiologia, è di misurare *concretamente* ciò che è misurabile e di rendere misurabile ciò che finora non lo è stato.

Una precedente piccola raccolta di definizioni, ad uso degli studenti di lingua inglese, apparve nel 1953, poi fu lievemente ampliata nel 1959; intorno al 1965 ASCHOFF, KLOTTER e WEVER pubblicarono una prima edizione multilingue con prevalenza di termini inglesi e tedeschi.

Il costante sviluppo della materia ed il continuo progredire nell'acquisire dati sperimentali di grande importanza hanno rapidamente fatto cadere in disuso molti vecchi termini, sì che è oggi necessario aggiornare la nomenclatura cronobiologica, nel diffonderla a coloro che hanno interesse al suo sviluppo. Nell'ambito della metodologia cronobiologica sono stati possibili molti progressi grazie alla sempre crescente disponibilità di calcolatori; nuovi metodi, correttamente applicati, per la risoluzione di ritmi<sup>Δ</sup>, hanno semplificato la valutazione di parametri<sup>Δ</sup> temporali di funzioni<sup>Δ</sup> fisiologiche. Gli studi di fisiologia e di clinica si sono arricchiti di dati sperimentali; sì che il progresso tecnico che ne è derivato ha reso necessario modificare la terminologia corrente, bisognava, cioè, tener conto sia degli scopi dell'analisi di tipo matematico, che dell'informazione biologica così ottenuta. Vengono qui, perciò, proposti diversi termini matematici, senza che ne sia stato modificato il significato originale, sempre che si adattino al corrispondente concetto biologico; comunque, in qualche caso l'uso di certe espressioni o simboli matematici nel loro significato originale non è applicabile al contesto biologico; ciò è da mettere in relazione al fatto che il concetto matematico è così generico da non adattarsi alla applicazione desiderata nell'ambito biologico. In tali casi abbiamo tentato di mettere assieme, per quanto possibile, concetti dei biologi e dei matematici, prendendo il termine matematico come nucleo di neologismo, ma con significato preciso anche dal punto di vista biologico: tipico esempio di tale tentativo è la parola *acrophase*<sup>Δ</sup>. Allo stesso modo la cronobiologia<sup>Δ</sup> fa uso, senza alcun cambiamento, dei significati originali di diversi termini più comuni in biologia e medicina; altri termini biologici, invece, sono stati usati con significato diverso. Così,



confronted by familiar expressions, but when these are used in the chronobiological context they may have a new meaning. It is hoped that the resulting confusion is of short duration. The terms *macroscopic*<sup>Δ</sup> and *microscopic*<sup>Δ</sup> can serve as examples: in chronobiology the term *macroscopic* refers to *findings from the inspection of original values*, or from a *descriptive statistical summary by methods of classical biometry*. By contrast, the word *microscopic*, used in the context of certain techniques for rhythmometry<sup>Δ</sup>, indicates that by such methods *rhythms can be separated from noise, and thus assessed at a higher level of resolution*. In short, while initial confusion arises from the utilization of classical words for the purpose of rhythmometry, the conviction remains that to coin terms *ex novo* would cause even more serious problems, rendering chronobiology esoteric, even inaccessible. If ambiguities are eliminated by usage in a new context, the term *microscopic* can convey the fact that the measurable aspects of a rhythm are capable of interpretation by mathematical functions. In other words, the characteristics of a rhythm constitute relevant physiological parameters and can be expressed in numbers yielded by inferential statistical calculations. In the microscopic approach, a precise and reproducible inferential statistical procedure can be made available in the form of a given electronic computer program, of course, only after ascertaining the predictive value of the program in various (biomedical or other test) situations. The selection of reference standards for endpoints of rhythms, like the selection of the analytical procedure, must be standardized. To the extent that pertinent international agreements can be reached on a broader basis toward such steps of standardization, the results on endpoints of rhythms obtained at different times and in different localities are directly and reliably comparable. Thorough definitions of the characteristics of a rhythm (with illustrations of the utility of such characteristics when they are assessed in an inferential statistical context with confidence<sup>Δ</sup> intervals) should lead to broader use of quantitative rhythmometry in biology and medicine. To the extent that procedures and facilities for the implementation of rhythmometry become available, this glossary may contribute to their adoption. Only a very few procedures are here described, as illustrative examples of immediate interest. If objective rhythmometry gains acceptance, certain charac-

d'acchito, sembrerà di imbattersi in espressioni familiari, mentre queste assumono significato diverso nel contesto cronobiologico; c'è da credere tuttavia che, grazie al rapido evolvere della materia, la confusione che ne risulta sarà di breve durata. I termini *macroscopico*<sup>Δ</sup> e *microscopico*<sup>Δ</sup> possono servire da esempio: in cronobiologia il termine *macroscopico* definisce *conclusioni tratte dall'esame di dati originali*, oppure *da un assieme statistico di tipo descrittivo, ottenuto con criteri di biometria classica*; la parola *microscopico*, invece, usata nel contesto di certe tecniche di ritmometria<sup>Δ</sup>, indica che, con tali metodi, *i ritmi possono essere separati dal rumore e fissati così a più alto livello di risoluzione*. In breve, nonostante il rischio dell'iniziale confusione dovuta all'uso di parole classiche per scopi di ritmometria, questa scelta è, in definitiva, la più opportuna in quanto il coniare, invece, termini *ex novo* avrebbe causato problemi ancor più gravi, sino a rendere la cronobiologia esotica e forse inaccessibile. Se si superano le ambiguità, addentrandosi nel nuovo contesto, si trova che il termine *microscopico*, ad esempio, racchiude in sé il concetto che *gli aspetti misurabili di un ritmo possono essere interpretati per mezzo di funzioni matematiche*; in altre parole, le caratteristiche di un ritmo costituiscono importanti parametri fisiologici, ed esse possono essere espresse come numeri ottenuti mediante calcoli di statistica inferenziale. Nell'approccio microscopico, può essere reso disponibile, sotto forma di programma per calcolatore elettronico, il preciso e riproducibile procedimento di statistica inferenziale, sempre che siano stati verificati i valori prevedibili del programma in varie situazioni (con *tests* biomedici o di altro tipo); la selezione degli *standards* di riferimento, per i limiti dei ritmi, come avviene per la selezione dei procedimenti analitici, deve anch'essa essere resa omogenea. Nel momento in cui si raggiungeranno accordi internazionali, su più larga scala, per quanto riguarda queste standardizzazioni, i risultati sui limiti dei ritmi, ottenuti in tempi diversi in diverse località, potranno essere direttamente ed effettivamente confrontabili; definizioni complete delle caratteristiche di un ritmo (con illustrazioni che dimostrino l'utilità di tali caratteristiche, quando si trovino in un contesto di statistica inferenziale con intervalli di confidenza<sup>Δ</sup>), dovranno portare all'estendersi dell'applicazione della ritmometria quantitativa

teristics of a bioperiodicity under study may be invariably expressed numerically and such numbers then will be comparable from case to case. Endeavors to render the same parameters biologically meaningful as well will then rest on a more objective (reproducible, quantitative) basis. It will be essential that in a first properly methodologic endeavor the procedures represented by a new term be not only precisely defined but also that these procedures be objectively and generally applicable and that their results be biologically relevant. At least a few basic mathematical procedures should be amenable to implementation by hand or at least by hand calculators, whenever possible.

*In order to progress, medicine is currently in need of a new physiology quantified in statistical and microscopic terms, as was the case in statistical and microscopic physics.*

As these aims are being realized all too slowly, the need for new definitions will become even greater. It is in accordance with such guidelines and thoughts that this edition has been enlarged, as compared with those of 1973 and 1974.

The former editions contained halting steps toward the unified presentation of a set of chronobiological terms; with qualifications given below, indications and abbreviations of time in this glossary also must be standardized; thus, when time on a 24-h clock is given, minutes are shown as superscripts after hours, e.g., 15<sup>15</sup> for 3:15 p.m.; a complete date can be given in arabic numbers with the year (in four places) followed, in this order, by the month (two places), the day (two places), the hours (two places) and the minutes (two places); in this case only, the minutes are not superscripts. For example, afternoon, twofiftysix, August 29, 1977 can be abbreviated as 197708291456; midnight of any one day must be given as 00<sup>00</sup>; by not using 24<sup>00</sup> and replacing it with 00<sup>00</sup> for the beginning of the next day, much confusion of dates can be avoided; other abbreviations are *y* for year,

in biologia e medicina. Questo glossario può essere un mezzo idoneo a facilitare la adozione di quei procedimenti e semplificazioni che man mano si rendano disponibili per la migliore applicazione della ritmometria; qui vengono descritti solo pochi di tali procedimenti, a titolo di esempi illustrativi, di interesse immediato; con l'affermarsi della ritmometria, alcune caratteristiche dei fenomeni bioperiodici in esame potranno essere, in ogni momento, espresse *in numeri*, sì che il confronto sarà possibile in ogni caso. Il tentativo di dare agli stessi parametri un significato biologico poggerà, allora, su basi più obiettive, in quanto riproducibili e quantitative. Per un appropriato primo approccio metodologico assume notevole importanza, quindi, che i procedimenti che si vogliono racchiudere in un nuovo termine siano non solo definiti con rigore, ma che gli stessi risultino obiettivamente applicabili nella generalità dei casi, ed, infine, che i relativi risultati assumano rilevanza in biologia. Almeno qualche metodo matematico di base dovrebbe perciò essere semplificato al punto da poter essere eseguito con facilità a mano o, tutt'al più, con comuni calcolatori da tavolo.

*Per progredire, la Medicina ha bisogno di una nuova fisiologia i cui dati siano valutabili quantitativamente in termini statistici e microscopici, come è avvenuto per la fisica statistica e microscopica.*

Poiché a questi traguardi ci si avvicina assai lentamente, maggiore è la necessità di nuove definizioni. È con questo intendimento che ci siamo posti al lavoro per ampliare questa edizione rispetto alle precedenti del 1973 e 1974. L'edizione precedente conteneva alcune incertezze per essere una presentazione unitaria di termini cronobiologici; con le precisazioni fornite più avanti, in questo glossario vengono standardizzate anche le indicazioni e le abbreviazioni di tempo; così, ad esempio, quando viene data l'ora, in termini di ore dell'orologio, i minuti devono essere scritti in alto dopo le ore, per esempio 15<sup>15</sup> per le 3 e 15 del pomeriggio; può essere fornita una data completa in cifre arabe con l'anno, che occupa quattro posti seguito, in quest'ordine, dal mese (due posti), dal giorno (due posti), dalle ore (due posti) e dai minuti (due posti). Solo in questo caso i minuti non vanno scritti in alto; per esempio, le due e cinquantasei minuti del pomeriggio del 29 agosto 1977 può essere abbreviato come: 197708291456; la mezzanotte di un giorno

*m* for month, *w* for week, *d* for day, *h* for hour, *min* for minute and *s* for second; for the sake of both brevity and clarity, decimals can be used on occasion, e.g., for indications of period<sup>Δ</sup>, as in the case of the lunar period - i.e., 24.8h rather than 24h and 48 min.

Most biologists (whatever their speciality in the range from ecology to molecular biology) or the members of a contemporary health-care team (physicians, pharmacists, nurses or others) are likely to associate indications concerning circadian or other, e.g., circannual<sup>Δ</sup> rhythms with no more than the specification of certain events, changes or treatments at certain clock hours or seasons. However, the description of *time-of-day* related or seasonal phenomena without further specifications, e.g., as to living and sampling conditions can be misleading and in the medical context harmful. Animal experiments reveal that the timing of optimal circadian drug tolerance can be reproducibly standardized. Unless such factors, the synchronizers, are recognized, means to manipulate them established and then implemented for each study, the indication of a specific timing for a given phenomenon or action (e.g., for a given drug dosing) may be unreliable. Moreover, intra-individual timing among rhythms with several frequencies<sup>Δ</sup> in different body functions also has to be taken into account, in specifying a *time of day* or *season* for drug dosing. It is desirable to clarify the roles played by any differences in time structure between those individuals who, in speaking all too loosely, become *active* early in the day (characterized by so-called *manility*<sup>Δ</sup>) and those who become *active* late in the day (characterized by so-called *serality*<sup>Δ</sup>).

Such manility or serality may have to be assessed not only to determine times of best performance, but also with a view to *how* it may modify responses to external schedules and/or therapeutic agents. Furthermore, to whatever 'type' a given individual may belong, he could be employed as a nightwatchman and this cir-

deve essere scritta come 00<sup>00</sup>; non usando 24<sup>00</sup> e sostituendolo con 00<sup>00</sup> dell'inizio del giorno successivo si possono evitare molte confusioni; altre abbreviazioni sono *y* per anno, *m* per mese, *w* per settimana, *d* per giorno, *h* per ora, *min* per minuto e *s* per secondo; per brevità e chiarezza si possono talora usare i decimali per indicare, per esempio, il periodo<sup>Δ</sup>, come nel caso del periodo lunare, cioè 24,8h invece di 24h e 48 min.

Molti biologi (di ogni settore, dall'ecologia alla biologia molecolare) o coloro che si occupano più direttamente del malato (medici, farmacisti, personale di assistenza ospedaliera, ecc.) sono portati a collegare, semplicisticamente, fenomeni propri ai ritmi circadiani (o di altro ordine, per esempio, circannuali<sup>Δ</sup>) con conclusioni empiriche su taluni avvenimenti, cambiamenti o terapie, in rapporto a talune ore o a talune stagioni; se non che questo approccio ai fenomeni correlati ad una *data ora del giorno* (o stagione) senza le necessarie specificazioni - per esempio, le condizioni di vita e di campionamento statistico - non può che dare risultati errati, dannosi ai fini clinici. Infatti, studi eseguiti su animali hanno posto in evidenza che la struttura temporale della tolleranza circadiana ottimale ai farmaci può essere standardizzata in maniera riproducibile. Non è possibile stabilire la struttura temporale specifica di un dato fenomeno od azione (per esempio, dose di un farmaco) senza prima aver individuato e studiato i sincronizzatori (ed i modi per modificarli). Quando si vuol temporizzare la dose di un farmaco per *l'ora della giornata* o la *stagione*, inoltre, nello stesso individuo deve essere presa in considerazione la struttura temporale relativa a ritmi aventi frequenze<sup>Δ</sup> diverse, a livello di funzioni corporee diverse. C'è ancora molto da chiarire - ed è auspicabile che ciò si realizzi - sul ruolo giocato dalle molteplici differenze nella struttura temporale di quei soggetti che, in parole povere, sono più *attivi* all'inizio della giornata (tipi, così detti, *mattutini*, *manility*<sup>Δ</sup>) e quelli più *attivi* più tardi durante l'arco della giornata (tipi, cosiddetti, *serotini*, *serality*<sup>Δ</sup>).

La maggiore attività al mattino, o sul far della sera, dovrebbe essere individuata non solo per conoscere il momento in cui il soggetto sia in grado di dare le migliori prestazioni, ma anche per sapere *come* possano essere modificate le risposte ad influenze esterne e/o ad agenti terapeutici. Sì che, ove si trascuri a quale di questi

cumstance might shift largely if not completely the timing of his rhythms in relation to a local clock. Or a given individual might routinely cross and recross time zones, as do airline personnel.

Interindividual differences among physiologic rhythms under such shifted or shifting conditions may affect various circadian rhythms in therapeutic indices differently; at least the chronotolerance<sup>Δ</sup> of a drug associated with the adrenal cortex may shift according to the schedule of activity and rest, differently as compared to the behavior of those tolerance rhythms related to the pineal, which may be synchronized more directly with the alternation of light and darkness. If adreno-cortical and pineal rhythms change their internal time relation, drug dosing may exhibit new temporal aspects. Specification of a clock hour thus may not be a sufficient precaution to assure that administration of a drug is optimally timed. The summary of a rhythm in the LD<sub>50</sub><sup>30</sup> to whole body x-ray irradiation (the dose which kills 50% of the organisms tested in 30 days), as is set forth under *chronotolerance*, was presented before and during 1960 at several meetings, including a Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology. On the latter occasion, the data were discussed as indications of presumably the first circadian rhythm in the LD<sub>50</sub><sup>30</sup>. At the meeting in question it was emphasized that the implications of the work called for further large-scale study, both on human beings and on experimental animals. This emphasis seemed justified by the previously completed study (shown under *chronotolerance*<sup>Δ</sup>), based on 420 mice. The results included an experimental demonstration of the manipulability of *chronotolerance*: it was shown that the time associated with the best resistance could be shifted in the case of rodents by manipulating the lighting regimen.

By 1959, a monographic article also had been published indicating some of the many conditions necessary for work on rhythms. Nevertheless, notes of caution, comparable to those in this introduction (which contains part of what was printed and/or presented orally earlier) were to little avail. After 1960, a brief report

tipi appartenga un individuo, può accadere che questi venga adibito, per esempio, al lavoro di guardiano notturno e che in conseguenza di tale assegnazione le sue strutture temporali subiscano, rispetto all'ora locale, ampi se non totali spostamenti; oppure, un dato individuo può essere sottoposto a spostamenti continui, in andata e ritorno attraverso diversi fusi orari, come nel caso del personale di volo.

In tali condizioni, differenze individuali fra i ritmi fisiologici possono influenzare in vario modo i ritmi circadiani riguardanti gli indici terapeutici. Infatti la *cronotolleranza*<sup>Δ</sup> ad un farmaco in rapporto all'attività della corteccia surrenale può subire uno slittamento correlato con l'alternanza attività-riposo, mentre i ritmi di tolleranza legati all'attività della pineale possono essere sincronizzati più direttamente con l'alternanza luce-buio. Se i ritmi di attività corticosurrenale e pineale modificano le loro relazioni temporali interne, la somministrazione del farmaco sarà soggetta a diverso *timing*. La indicazione dell'ora può così non essere una sufficiente precauzione per garantire il perfetto *timing* di somministrazione del farmaco. Sin dal 1960 sono stati presentati in diversi Congressi, compreso un Simposio di Cold Spring Harbor su Biologia Quantitativa, studi riassuntivi dei ritmi di tolleranza all'irradiazione DL<sub>50</sub><sup>30</sup>, dell'intero organismo con raggi X (la dose che uccide il 50% dei soggetti in esame in 30 giorni), come si può leggere più in esteso sotto la voce *cronotolleranza*; durante i lavori del Simposio i dati furono discussi come indicazione del presumibile primo ritmo circadiano nella DL<sub>50</sub><sup>30</sup>; fu messo in evidenza che la complessità della ricerca richiedeva ulteriori studi su vasta scala, sia sull'uomo che sull'animale. Tale interesse sembrava giustificato dai risultati di uno studio già completato (vedi: *cronotolleranza*<sup>Δ</sup>) condotto su 420 topolini; i risultati comprendevano la dimostrazione sperimentale della possibilità di indurre modificazioni nella *cronotolleranza*: fu dimostrato che il momento della migliore resistenza poteva essere spostato, nel caso dei roditori, manipolando l'alternanza luce-buio.

Nel 1959 è apparso un articolo monografico che indicava alcune delle numerose condizioni da soddisfare necessariamente se si vuole lavorare allo studio dei ritmi. Tuttavia tali avvertimenti (simili a quelli contenuti in questa introduzione che riporta parte di notizie già stampate e/o presentate oralmente in precedenza) furono po-

in *Science* by another worker enthusiastically presented limited data on a circadian variation in susceptibility to x-ray irradiation. The presentation was interpreted by some discussants as primarily the effect of different clock hours. Several papers or presentations (limited mostly to work on rather small groups of animals and usually devoid of statements concerning the institution of procedures essential for standardization - e.g., of the lighting regimen) appeared in succession, all reporting failure to detect the occurrence of radiosensitivity rhythms. A disconcerting controversy thus arose. It may have contributed to the undesirable present situation, in which, with very few, if notable, exceptions, practitioners or students of clinical radiotherapy and basic radiobiology continue to ignore completely the time structure of the organism's functions. So does, more often than not, the practitioner or investigator of chemotherapy today. The endocrinologist at least is aware of the fact that rhythms can be critical determinants of drug effects - tipping the scale between body integrity and disfiguration.

As the chronobiologist accumulates more and more promising results on a chronochemotherapy, the perspective of the recent past suggests the danger that sooner or later enthusiastic chemotherapists will mimic radiotherapists who have confused time structure with the effect of clock hour or season. If thus chemotherapists should act as rashly as did radiobiologists, a new controversy could result and could delay for another decade the progress of chronobiologic science. What is at least equally important, any new controversy about chronochemotherapy could be quite detrimental to the welfare of many patients with cancer (and with certain other diseases that also may be amenable to a chronobiologic optimization of screening, diagnosis and therapy). This glossary should allude to the fact that some methods are now available for quantitation of chronobiologic experimentation in the laboratory and in the clinic. It should illustrate some of the results in hand.

It is intended to present eventually a *methodologic glossary* with indications of more than a

co seguiti. Dopo il 1960, con un breve articolo pubblicato sulla rivista *Science*, un altro Autore presentò entusiasticamente dati relativi alla sola variazione circadiana della sensibilità all'irradiazione con raggi X. Alcuni tra gli uditori crederono di capire che i risultati presentati si riferissero soprattutto all'effetto delle diverse ore. Successivamente apparvero diversi articoli o presentazioni (limitati soprattutto a lavori su gruppi piuttosto piccoli di animali e di solito privi di precisazioni riguardanti l'utilizzazione di procedimenti essenziali per la standardizzazione, ad esempio, per quanto riguarda l'alternanza luce-buio) che riportavano di non aver potuto provare l'esistenza di ritmi della radiosensibilità. Così affiorò una sconcertante controversia; può aver contribuito al nascere di questa non auspicabile situazione, dalla quale vanno escluse poche, anche se importanti eccezioni, il fatto che radioterapisti e studiosi di radioterapia clinica e di radiobiologia di base, continuano ad ignorare completamente la struttura temporale delle funzioni dell'organismo. E lo stesso si può dire, molto spesso, del medico pratico o dello studioso di chemioterapia. L'endocrinologo, almeno, sa che i ritmi possono essere determinanti critiche degli effetti dei farmaci, poiché rappresentano la bilancia, su un piatto della quale porre l'integrità dell'organismo e sull'altro la sua deformazione.

Dato che il cronobiologo accumula risultati sempre più promettenti nel campo della chronochemioterapia, l'esperienza passata ci fa temere che prima o poi i chemioterapisti imiteranno l'entusiasmo dei radioterapisti nel confondere le strutture temporali con gli effetti dell'ora dell'orologio o della stagione. Se i chemioterapisti si comporteranno avventatamente come i radiobiologi, ne potrà risultare una nuova controversia ed il progresso della cronobiologia potrà subire il ritardo di un altro decennio. È importante, inoltre, rilevare che ogni nuova controversia in tema di chronochemioterapia può andare a detrimento della salute di molti pazienti affetti da cancro (e da altre malattie, che possono essere soggette ad ottimizzazione cronobiologica, sia per quanto riguarda lo *screening* e la diagnosi che la terapia). In questo glossario si accenna al fatto che sono oggi disponibili alcuni metodi per valutare quantitativamente gli studi di cronobiologia in laboratorio od in clinica. Viene illustrato anche qualche risultato ottenuto.

Verrà probabilmente presentato in futuro un *glossario di metodologia* con indicazioni più

few procedures. The inclusion in this glossary of selected procedural items does not imply that a method described is regarded as necessarily more important to the progress of chronobiology than are others. It is emphasized, to the contrary, that some of the methods described are regarded as tentative ones. This glossary should lead to their continued improvement, just as in the case of the definitions, and not to any rigidity in their use. It should be emphasized that this 1977 edition, though more extensive than previous ones, remains incomplete. Insufficient numbers of new terms are included and some old ones are omitted. One must not imagine that any term can ever be expressed in definitive form, in any living language that undergoes changes, as does the organism itself. For the above reason, in agreement with the Publisher, it is intended to bring the glossary up to date periodically. We hope to do this about every three years and to prepare a multilingual edition containing at least French and German texts.

Large ongoing international cooperative projects often pose semantic problems that jeopardize the implementation of the work and lead to waste. This glossary should reduce, if not eliminate, semantic misunderstandings and thus contribute to the success of ongoing projects. Steps being implemented toward international cooperation require a selection of comparable if not unified reference standards. Only thus can the definition of certain rhythm characteristics become meaningful. By the same token, there is the need for using comparable analytical procedures that are generally applicable to systematically collected and stored data. To the extent that broad international agreements can be reached toward the factual as well as semantic standardization of data capture, transfer, storage, analysis and updating from appropriate (data) bases, the characteristics of rhythms, estimated at different times and in different localities, will become amenable to a more facile and meaningful, direct comparison and integration. These are challenges and opportunities for the development of a serially updated individualized health form, card, booklet or equivalent, containing the information necessary for the

precise per quel che riguarda le metodiche; il fatto che in questo glossario siano stati inclusi alcuni argomenti metodologici selezionati, non implica che i metodi descritti siano necessariamente più importanti, per il progresso della cronobiologia, di altri; esso pone in evidenza, al contrario, che alcuni dei metodi descritti sono ancora in fase sperimentale; questo glossario dovrebbe portare al loro continuo miglioramento, proprio come dovrebbe avvenire per le definizioni, e non a rigidità nel loro uso. Ci pare doveroso mettere in evidenza che questa edizione 1977, per quanto più ampia delle precedenti, rimane incompleta; sono stati inclusi troppo pochi termini nuovi e sono stati omessi alcuni dei vecchi; non ci si deve immaginare che ogni termine possa essere espresso in una forma definitiva, poiché le lingue moderne sono sottoposte a continue modificazioni come gli stessi organismi viventi. Per questa ragione, in accordo con l'Editore si è deciso di aggiornare il glossario periodicamente; speriamo di farlo ogni tre anni circa e vi è l'intenzione anche di preparare l'edizione multilingue che contenga almeno i testi francese e tedesco.

I grandi progressi di progetti, basati sulla cooperazione di gruppi in diverse Nazioni, spesso pongono problemi semantici che mettono in pericolo l'organizzazione del lavoro e sono causa di dispersioni; questo glossario dovrebbe ridurre, se non eliminare, incomprensioni semantiche e contribuire così al successo dei progetti in corso. I passi che si stanno facendo verso la cooperazione internazionale richiedono la selezione di *standards* di riferimento confrontabili, se non unificati. Solo così le definizioni di alcune caratteristiche di ritmi possono assumere significato. Allo stesso modo vi è necessità di usare metodi di analisi confrontabili, che siano generalmente applicabili a dati raccolti ed immagazzinati sistematicamente. Le caratteristiche dei ritmi, anche se valutate in momenti diversi ed in diverse località, potranno essere sottoposte direttamente a più facile e significativo confronto ed integrazione solo se verranno raggiunti vasti accordi internazionali nel campo della standardizzazione, sia concreta che semantica, della raccolta, trasferimento, accumulo, analisi, aggiornamento dei dati, su basi appropriate. Questi sono gli obiettivi e le possibilità offerte dalla cronobiologia per lo sviluppo del controllo della salute, aggiornato e individualizzato, e che contenga sotto forma di scheda o di libretto, le informazioni necessarie per un'inda-

early recognition of risk and thus for endeavors toward the prevention of disease.

The authors hope that in this glossary the as yet uninitiated reader may also find a *stimulus* toward gaining an interest in the time dimension necessary to reach a more dynamic understanding of the entire field of biology as it relates more broadly, beyond personal health, to our environment as a whole.

gine precoce dei rischi di malattia e per la loro prevenzione.

Gli autori sperano che in questo glossario il lettore alle prime armi possa trovare anche uno stimolo per un crescente interesse nella dimensione temporale, necessaria per raggiungere la comprensione più dinamica dell'intero campo della biologia, e che può essere posta in relazione più generalmente, oltre alla salute personale, all'ambiente nel suo complesso.

- ASCHOFF J., KLOTTER K., WEVER R.: Circadian Vocabulary. A recommended terminology with definitions. In: *Circadian Clocks*. Proc. Feldafing Summer Session Sept. 7-18, 1964. J. Aschoff, Ed. North Holland, Amsterdam, 1965.
- HALBERG F.: Some physiological and clinical aspects of 24-hour periodicity - *J. Lancet (USA)* 73, 20-32, 1953.
- HALBERG F.: Physiologic 24-hour periodicity; general and procedural considerations with reference to the adrenal cycle - *Z. Vitamin-, Hormon-u. - Fermentforsch.* 10, 225-296, 1959.
- HALBERG F., HALBERG E., BARNUM C. P., BITTNER J. J.: Physiologic 24-hour periodicity in human beings and mice, the lighting regimen and daily routine - In: *Photoperiodism and Related Phenomena in Plants and Animals* - Robert B. Withrow, ed., Ed. Publ. No. 55 of the Amer. Assoc. Adv. Sci. Washington, D.C., 1959; pp. 803-878.
- HALBERG F.: The 24-hour scale: a time dimension of adaptive functional organization - *Perspect. Biol. Med.* 3, 491-527, 1960.
- HALBERG F.: Temporal coordination of physiologic function - *Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol.* 25, 289-310, 1960.
- HALBERG F., HALBERG E., MONTALBETTI N.: Premesse e sviluppi della cronofarmacologia - *Quad. med. quant. sperim. clin. contr.* 7, 5-34, 1969.
- HALBERG F., HALBERG E., CARANDENTE F.: Chronobiology and metabolism in the broader context of timely intervention and timed treatment - In: *Diabetes Research Today - Meeting of the Minkowski Prize-Winners*, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1976; pp. 45-95.
- HALBERG F., KATINAS G. S., CHIBA Y., GARCIA SAINZ M., KOVACS T. G., KÜNDEL H., MONTALBETTI N., REINBERG A., SCHARF R., SIMPSON H.: Chronobiologic glossary of the International Society for the Study of Biologic Rhythms - *Int. J. Chronobiol.* 1, 31-63, 1973.
- HALBERG F., LAURO R., CARANDENTE F.: Autorhythmometry leads from single-sample medical check-ups toward a health science of time series - *La Ricerca Clin. Lab.* 6, 207-250, 1976.

measure of timing; the lag from a defined reference timepoint (acrophase<sup>Δ</sup> reference) of the crest time in the function<sup>Δ</sup> appropriately approximating a rhythm<sup>Δ</sup>; the phase<sup>Δ</sup> angle of the crest, in relation to the specified reference timepoint, of a single best fitting cosine (unless another approximating function is specified).

**Units:** angular measures: degrees, radians; time units: seconds, minutes, hours, days, months, years; or physiologic episodic units: number of heart beats, respirations, etc. Angular measures are directly applicable to any cycle<sup>Δ</sup> length and hence are proposed for general use because of greater familiarity; degrees (with  $360^\circ \equiv$  period of rhythm) are preferred over radians.

**Note:** a microscopic<sup>Δ</sup> measure of timing not to be confused with the peak<sup>Δ</sup> macroscopically<sup>Δ</sup> determined as the highest point of a recurrent pattern (see three types of acrophase: *computative*, *external* and *internal* for any well studied rhythm, such as certain circadian<sup>Δ</sup>

ACROPHASE,  $\phi$ ,  $\varphi$ ,  $\Phi$ : misura di localizzazione temporale; distanza, espressa in unità di tempo o in gradi, da un punto di riferimento (punto di riferimento dell'acrofase<sup>Δ</sup>) al picco della funzione<sup>Δ</sup> che approssima un ritmo<sup>Δ</sup>; è l'angolo di fase<sup>Δ</sup> del picco in relazione al punto di riferimento specifico del coseno singolo più appropriato (a meno che non sia specificato altro tipo di funzione approssimante).

**Unità:** misure angolari: gradi, radianti; unità di tempo (secondi, minuti, ore, giorni, mesi, anni) o unità fisiologiche episodiche (numero di battiti cardiaci, del respiro, ecc.). Le misure angolari possono essere applicate direttamente per cicli<sup>Δ</sup> di qualsiasi lunghezza e quindi sono proposte per l'uso generale, anche in considerazione della loro comune utilizzazione nelle discipline biologiche; i gradi (con  $360^\circ \equiv$  periodo del ritmo) sono preferiti ai radianti.

**Nota:** la misura microscopica<sup>Δ</sup> della localizzazione temporale non deve essere confusa col picco<sup>Δ</sup> determinato macroscopicamente<sup>Δ</sup> come il punto più alto della variazione ricorrente (vedi i tre tipi di acrofase: *computazionale*, *esterna* ed *interna*, per i ritmi ben studiati

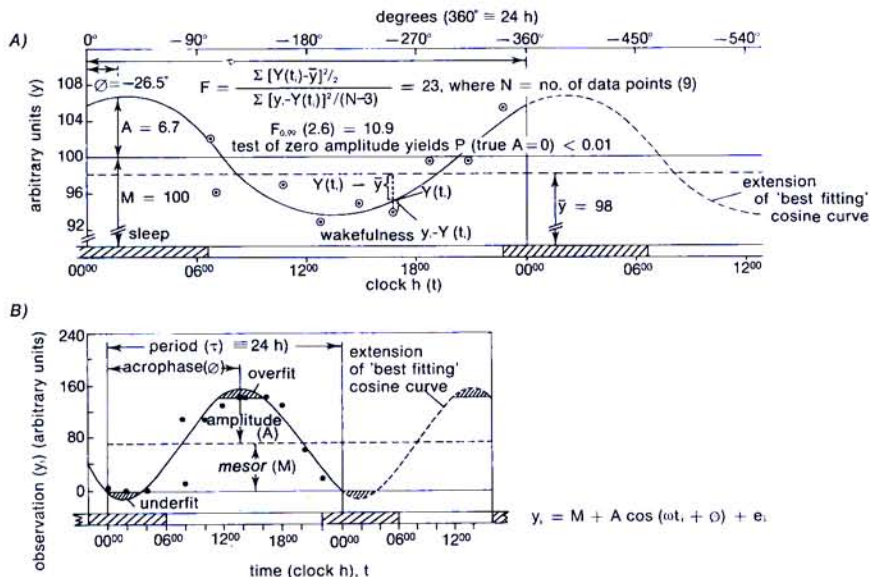


Fig. 1 - A) Testing rhythm sinusoidality by variance ratio, F; abstract example with 24-h cosine function  $Y(t)$ , continuous curve, fitted by least-squares to data  $y_i$  obtained only during wakefulness span;

$M$  = mesor;  $A$  = amplitude;  $\omega$  = angular velocity, here =  $360^\circ/24\text{ h} \equiv 15^\circ/\text{h}$ ;  $t$  = time (h after  $00^{00}$ );  $\phi$  = computative acrophase (degrees from  $00^{00}$ );  $\omega = 2\pi/\tau$ .

B) Parameter  $M$ ,  $A$  and  $\phi$  estimation by least-squares fit of cosine model with fixed period:  
 $y_i = M + A \cos(\omega t_i + \phi)$ ;

$t_i$  = time;  $y_i$  = observation at  $t_i$ ;  $e_i$  = error at  $t_i$  having an independent normal distribution with mean zero and unknown variance  $\sigma^2$ .

Computer programs facilitate inferential statistical rhythm detection in noisy data such as those usually collected in a clinic (A) and the estimation of the rhythm's properties (B).

Fig. 1 - A) Valutazione del comportamento sinusoidale di un ritmo mediante il rapporto (F) di varianze; esempio astratto con una funzione coseno di 24 h  $Y(t)$ , curva continua adattata ai dati  $y_i$  col metodo dei minimi quadrati; i dati sono ottenuti durante il periodo di veglia;

$M$  = mesor;  $A$  = ampiezza;  $\omega$  = velocità angolare, qui =  $360^\circ/24\text{ h} \equiv 15^\circ/\text{h}$ ;  $t$  = tempo (h dopo  $00^{00}$ )  $\phi$  = acrofase computazionale (gradi da  $00^{00}$ );  $\omega = 2\pi/\tau$ .

B) Valutazione dei parametri  $M$ ,  $A$  e  $\phi$  mediante adattamento di una funzione coseno a periodo fisso col metodo dei minimi quadrati:  
 $y_i = M + A \cos(\omega t_i + \phi)$ ;

$t_i$  = tempo;  $y_i$  = osservazione al tempo  $t_i$ ;  $e_i$  = errore al tempo  $t_i$  con distribuzione normale a media zero e varianza non nota  $\sigma^2$ .

L'uso del computer facilita i procedimenti di analisi statistica inferenziale per l'individuazione dei ritmi in dati rumorosi, ad es. quelli che si ottengono in corso di ricerche cliniche (vedi A) e la determinazione delle caratteristiche dei ritmi (vedi B).






symbol	greek phi	acrophase	reference	illustrative reference
	non-standard	computative	arbitrary clock hour and date	00 <sup>00</sup> on day 1 of study* or on dec. 22 of previous year**
	small	external	point on synchronizing environmental cycle	mid-light span for certain variables of rodents
	large	internal	acrophase of another rhythm with same frequency in same entity***	body core temperature acrophase

Fig. 2 - Symbols and terms for different acrophases of rhythm as estimates of a rhythm's timing in relation to different references.

\* For circadian rhythm(s).

\*\* For circannual rhythm(s).

\*\*\* Entities exhibiting rhythms include (spatially) cells, tissues, organs, organ-systems, organisms and environments, or sets of any one of these, or (temporally) processes ranging from intracellular to ecologic.

Fig. 2 - Simboli e terminologia riguardanti i diversi tipi di acrofasi di un ritmo come valutazione della localizzazione temporale di tale ritmo in relazione a diversi punti di riferimento.

\* Per ritmi circadiani.

\*\* Per ritmi circannuali.

\*\*\* Le entità che mostrano andamento ritmico comprendono, dal punto di vista spaziale: cellule, tessuti, organi, sistemi di organi, organismi ed ambienti, oppure insiemi di ciascuno di questi, o processi che, dal punto di vista temporale, spaziano da quelli intracellulari a quelli ecologici.

ones). For example, the circadian acrophase,  $\phi$ , may be given in clock hours and minutes on a 24-hour cycle, with midnight as reference time point or the circannual acrophase may be given in months and days on a one-year cycle with December 22nd or June 22nd of the previous year as acrophase reference on the northern or southern hemisphere, respectively. This practice is not recommended in itself. It should be accompanied by an indication of timing in degrees (or radians) allowing for direct comparison of acrophases on different cycle lengths.

For some episodic time scales, the distance between two physiologic events can be equated with  $360^\circ$ . In relation to those two events, one may then express the location of another kind of event (to be studied in relation to events of the first kind).

Other episodic time scales serve students of cardio-respiratory interactions who may express the number of heart beats not in relation to certain time units but rather to the span elapsed between two consecutive inspirations, whatever the length of that span may be (e.g. 2 heart beats after start of a given inspiration). By the same token, one may relate the frequency<sup>Δ</sup> of other physiologic phenomena, including changes in mental or physical performance, to the span elapsed between two consecutive awakenings or two consecutive onsets of menstruation or two consecutive events with yet lower frequency.

BATHYPHASE and PARAPHASE as well as ORTHOPHASE<sup>Δ</sup> are the lags from a defined reference time of the *trough time* as well as the specified *right time* respectively, in the function used to approximate a rhythm.

come alcuni ritmi circadiani<sup>Δ</sup>). Per esempio, l'acrofase circadiana,  $\phi$ , può essere espressa in ore e minuti per un ciclo di 24 ore, (con la mezzanotte come punto di riferimento temporale) mentre l'acrofase circannuale può essere espressa in mesi e giorni (per un ciclo di un anno con il 22 dicembre, oppure col 22 giugno, dell'anno precedente, come punto di riferimento dell'acrofase nell'emisfero nord oppure sud, rispettivamente). Tuttavia per maggiore chiarezza di espressione è consigliabile dare l'indicazione della localizzazione temporale anche in gradi (o radianti); ciò permette il confronto diretto di acrofasi di cicli di diversa lunghezza. Per alcune scale temporali episodiche, la distanza fra due eventi fisiologici è considerata uguale a  $360^\circ$ . In relazione a questi due eventi, si può rappresentare la localizzazione di un altro tipo di evento, così che può essere studiato in relazione al primo tipo di eventi. Altre scale temporali episodiche sono usate dagli studiosi delle interazioni cardio-respiratorie; esse esprimono il numero di battiti cardiaci non in relazione a unità di tempo determinate, ma in relazione allo spazio di tempo intercorso fra due atti inspiratori consecutivi, qualunque sia la lunghezza di tale spazio di tempo (per esempio due battiti cardiaci successivi ad un atto inspiratorio). Allo stesso modo si può porre la frequenza<sup>Δ</sup> di altri fenomeni fisiologici, ivi comprese variazioni nel rendimento mentale o fisico, in relazione allo spazio di tempo intercorso tra due risvegli consecutivi o tra due comparse consecutive delle mestruazioni od anche tra due eventi consecutivi che compaiono con frequenza ancora più bassa.

BATIFASE, PARAFASE come pure ORTOFASE<sup>Δ</sup> sono le distanze, da un determinato istante di riferimento, dell'istante corrispondente all'avvallamento o valle e, rispettivamente del *tempo reale* specificato nella funzione usata per approssimare un ritmo.

DEPRINS J., CORNELISSEN G., HALBERG F.: Harmonic interpolation on equispaced series - Chronobiologia 4, 173, 1977.

HALBERG F., TONG Y. L., JOHNSON E. A.: Circadian system phase - an aspect of temporal morphology; procedures and illustrative examples. Proc. International Congress of Anatomists. In: The Cellular Aspects of Biorhythms, Symposium on Biorhythms, Springer-Verlag, 1967; pp. 20-48. Book Chapter.

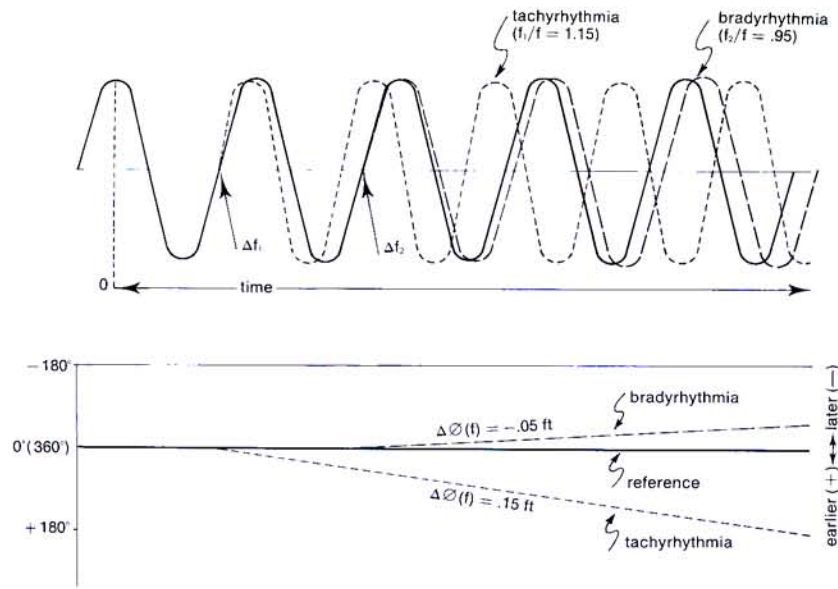


Fig. 1 - Occurrence of a peak or trough of a macroscopic circadian rhythm as a function of where the original frequency is shifted (top). Corresponding microscopic analysis at bottom.

Fig. 1 - Localizzazione del picco o dell'avvallamento di un ritmo circadiano macroscopico in funzione dello spostamento lineare della frequenza originale (in alto). In basso la corrispondente analisi microscopica.

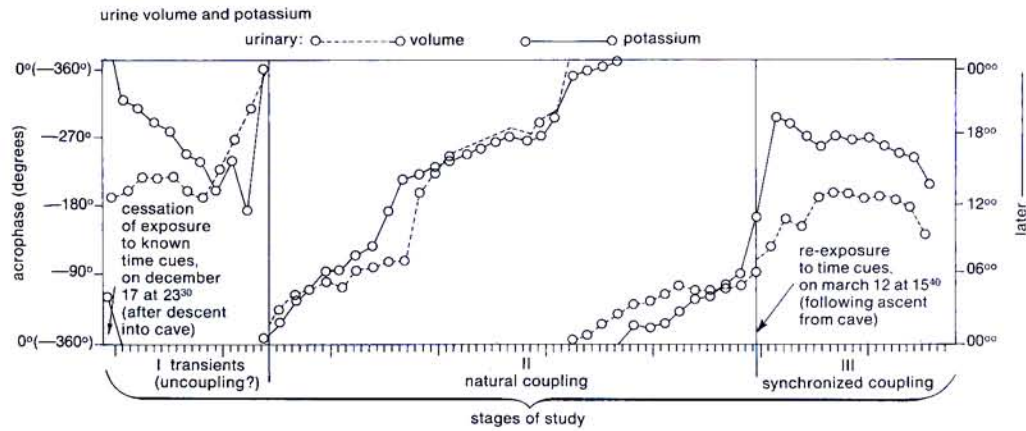


Fig. 2 - Differences in internal circadian timing during environmental synchronization and desynchronization. Consistent acrophase drift is seen in the middle section, II (after the first several weeks in isolation characterized by transiently changing time relations). (J. Laures: Cave study, 1964-1965).

Fig. 2 - Differenze nella struttura temporale circadiana interna di un soggetto durante sincronizzazione e desincronizzazione ambientale. Evidente spostamento di acrofase nella parte di mezzo, II (dopo le prime settimane in isolamento caratterizzate da modificazioni transitorie delle relazioni temporali). (J. Laures: Cave study, 1964-1965).

gradual continuing displacement of the acrophase<sup>Δ</sup> of a rhythm<sup>Δ</sup> along a scale of chronobiologic time units, leading to a continuously changing relation of the acrophase (to a chronobiologic<sup>Δ</sup> time unit).

*Note:* in relation to a chronobiologic time unit (c.t.u.) such as the 24-h span (or whatever other unit, e.g., free-running<sup>Δ</sup> circadian<sup>Δ</sup> period<sup>Δ</sup> or menstrual cycle<sup>Δ</sup> length or year is equated to 360°), the acrophase undergoes a consistently continuing change. This change may result from a frequency-shift ( $\Delta f$ ), when the acrophase-drift occurs after some period of synchronization<sup>Δ</sup> with a frequency<sup>Δ</sup> different from that responsible for the rhythm with a drifting acrophase. For instance, a peak<sup>Δ</sup> (or trough<sup>Δ</sup> or some other characteristic) of a macroscopic<sup>Δ</sup> circadian rhythm will occur later and later in the day or earlier and earlier as a function of whether the original frequency is shifted to a lower or higher frequency, respectively. These two different situations are illustrated in the abstract figure 1. Figure 2 reveals an actual frequency-shift after emergence from a cave, which is associated with a change in internal acrophase relations of two rhythms (i.e., acrophase<sup>Δ</sup>-shift) after the isolation transients<sup>Δ</sup> have worn off (e.g., III; *synchronized coupling*, in figure 2). A frequency-drift in relation to the solar day, i.e. a bradyrhythmia, is usually associated with human isolation (e.g., II, *natural coupling*, in figure 2).

DERIVA DELL'ACROFASE: spostamento graduale e continuo dell'acrofase<sup>Δ</sup> di un ritmo<sup>Δ</sup> lungo una scala di unità di tempo cronobiologiche, che porta a rapporti continuamente mutevoli fra acrofase ed unità di tempo cronobiologica<sup>Δ</sup>.

*Nota:* l'acrofase è sottoposta così a continui cambiamenti in relazione ad un'unità di tempo cronobiologica (c.t.u.) come l'intervallo delle 24 ore (o qualsiasi altra unità, per esempio il periodo<sup>Δ</sup> circadiano<sup>Δ</sup> a corsa libera<sup>Δ</sup> o la lunghezza del ciclo<sup>Δ</sup> mestruale oppure l'anno, uguagliati a 360°). Questo cambiamento può essere il risultato di uno slittamento di frequenza ( $\Delta f$ ), quando si ha una deriva dell'acrofase dopo un certo periodo di sincronizzazione<sup>Δ</sup> con frequenza<sup>Δ</sup> diversa da quella responsabile del ritmo avente acrofase vagante. Per esempio, un picco<sup>Δ</sup> (od un avvallamento<sup>Δ</sup> o qualche altra caratteristica) di un ritmo circadiano macroscopico<sup>Δ</sup> cadrà sempre più tardi nell'arco della giornata, oppure sempre più presto, in funzione del fatto che la frequenza originale è slittata verso una frequenza più bassa o, rispettivamente, più alta. Queste due situazioni sono illustrate, in sintesi, nella figura 1. La figura 2 mostra uno slittamento di frequenza momentaneo, in soggetto al ritorno da un soggiorno in caverna, associato con il cambiamento delle relazioni fra le acrofasi interne di due ritmi (cioè slittamento<sup>Δ</sup> di acrofase) dopo che gli stati transitori<sup>Δ</sup> dell'isolamento sono svaniti (per esempio, III; *accoppiamenti sincronizzati* nella figura 2). Una deriva di frequenza in relazione al giorno solare, per esempio una bradiritmia, si associa di solito all'isolamento umano (per esempio, II, *accoppiamento naturale* nella figura 2).

HALBERG F.: Physiologic considerations underlying rhythmometry, with special reference to emotional illness. Symposium on biological cycles and psychiatry. In: Symposium Bel-Air III, Genève, Masson et C<sup>ie</sup>, 1968; pp. 73-126.

## ACROPHASE REFERENCE

time point chosen as reference for estimation of acrophase<sup>Δ</sup>.

PUNTO DI RIFERIMENTO DELL'ACROFASE: il punto scelto come riferimento per la valutazione dell'acrophase<sup>Δ</sup>.

---

HALBERG F.: Chronobiology - Ann. Rev. Physiol. 31, 675-725, 1969.

HALBERG F., LAURO R., CARANDENTE F.: Autorhythmometry leads from single-sample medical check-ups toward a health science of time series - La Ricerca Clin. Lab. 6, 207-250, 1976.

single relatively abrupt or gradual yet transient displacement of the acrophase<sup>Δ</sup> of a rhythm<sup>Δ</sup> along a time scale (completed within a finite time span) and described by the difference between the initial and final acrophases.

*Note:* a delaying  $\Delta\phi$  is denoted by a minus sign (i.e.,  $-\Delta\phi$ ) and involves the later occurrence of the acrophase (or another parameter<sup>Δ</sup>, e.g., a crest, as in the case of epiphasia, in figure 1); an advancing  $\Delta\phi$ , denoted by a plus sign (i.e.,  $+\Delta\phi$ ), involves the earlier occurrence of a parameter (protophasia, in figure 1).  $\Delta\phi_R = \Delta\phi$  of rhythm whereas  $\Delta\phi_S = \Delta\phi$  of (environmental) synchronizer<sup>Δ</sup>.

SLITTAMENTO DI ACROFASE,  $\Delta\phi$  : spostamento singolo relativamente improvviso oppure graduale e comunque transitorio dell'acrophase<sup>Δ</sup> di un ritmo<sup>Δ</sup>, lungo la scala temporale (che si completa entro un intervallo di tempo finito), descritto dalla differenza fra acrofasi iniziali e finali.

*Nota:* uno slittamento di acrophase in ritardo viene rappresentato graficamente con il segno meno (cioè:  $-\Delta\phi$ ) e denota il fatto che l'acrophase, od un altro parametro<sup>Δ</sup>, come per esempio il picco nel caso dell'epifasia nella figura 1, capitano in ritardo; un anticipo dello slittamento di acrophase viene rappresentato graficamente col segno + (cioè:  $+\Delta\phi$ ) e denota che il parametro capita in anticipo (protophasia nella figura 1). Il simbolo  $\Delta\phi_R$  rappresenta lo slittamento dell'acrophase di un ritmo mentre  $\Delta\phi_S$  è lo slittamento dell'acrophase di un sincronizzatore<sup>Δ</sup> ambientale.

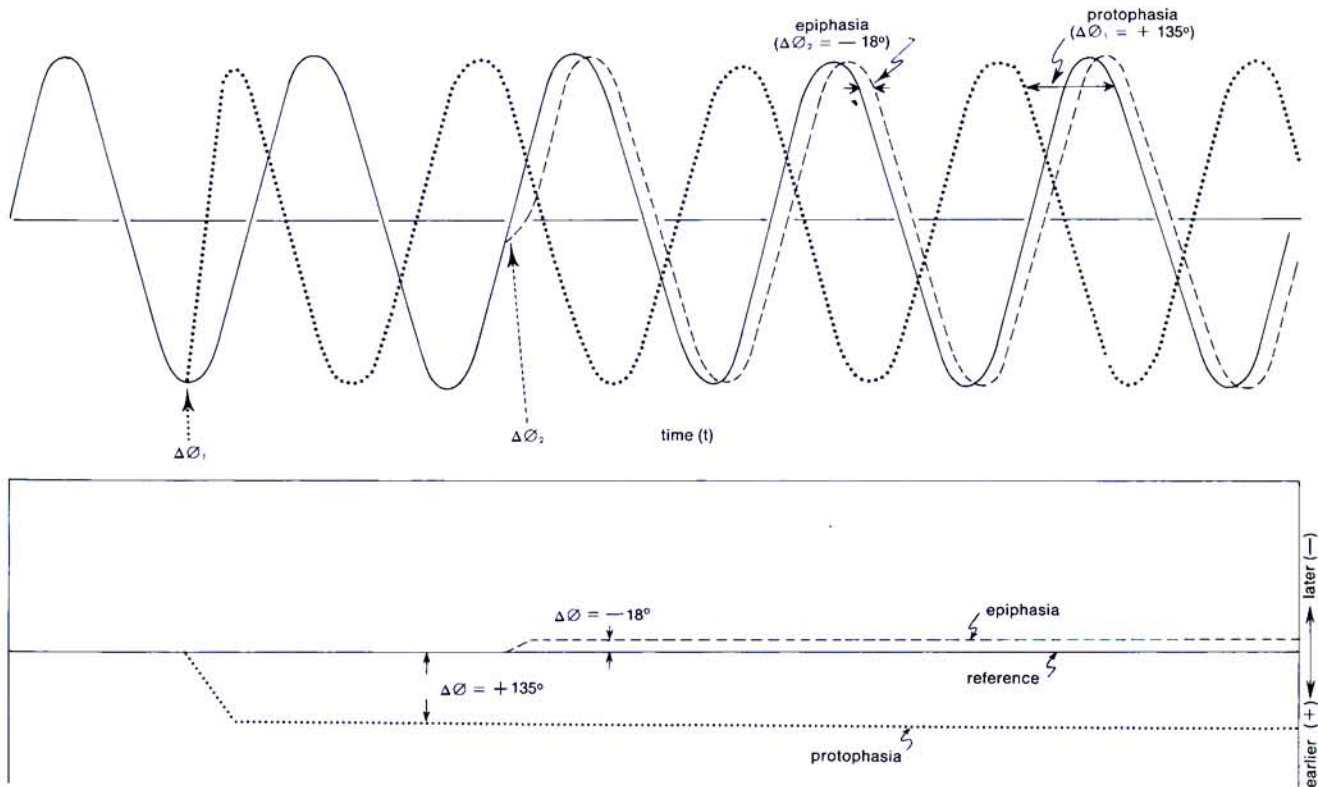


Fig. 1 - Displacement of the acrophase of a rhythm.

Fig. 1 - Spostamento dell'acrophase di un ritmo.

## ACROPHASOGRAM

display of sets of acrophases<sup>Δ</sup> and, when pertinent, of their 95% confidence<sup>Δ</sup> limits for a given biologically pertinent period<sup>Δ</sup> analyzed (shown as abscissa) characterizing e.g., different variables of a given individual, group or species for a ready comparison of their time relations.

*Note:* at a glance, the differences in timing are apparent in the acrophasogram for the different variables compared.

Acrophasograms can also show differences among subjects for each of several variables described by short time series. Acrophasograms may further demonstrate, for medial or long time<sup>Δ</sup> series, the behavior from one period to the next of the external time relations of a rhythm<sup>Δ</sup> with a given frequency<sup>Δ</sup> in one or several physiologic variables and subjects. As compared to acrophasors<sup>Δ</sup>, displaying acrophases along polar coordinates, acrophasograms have the advantages that the dimensions of confidence<sup>Δ</sup> intervals are more directly comparable, that variables can be more readily identified and that acrophases are more readily added to the chart.

ACROFASOGRAMMA: grafico di serie di acrofasi<sup>Δ</sup> e, quando possibile, dei loro limiti di confidenza<sup>Δ</sup> del 95%, per un dato periodo<sup>Δ</sup>, biologicamente conveniente, analizzato (e posto in ascisse) e che caratterizza, per esempio, variabili diverse di un dato individuo o gruppo o specie per il confronto immediato fra le loro relazioni temporali.

*Nota:* le differenze nella struttura temporale sono evidenti al primo sguardo nell'acrofasoگرامma, per le diverse variabili confrontate.

Gli acrofasoگرامmi possono anche mostrare differenze fra soggetti per diverse variabili descritte da brevi serie temporali. Gli acrofasoگرامmi possono inoltre mostrare, per serie temporali<sup>Δ</sup> medie o lunghe, diverso comportamento, da un periodo al successivo, delle relazioni temporali esterne di un ritmo<sup>Δ</sup>, con una data frequenza<sup>Δ</sup>, in una o più variabili fisiologiche ed in uno o più soggetti. Rispetto agli *acrophasors*<sup>Δ</sup>, che sono grafici di acrofasi su coordinate polari; gli acrofasoگرامmi hanno il vantaggio che le dimensioni degli intervalli di confidenza<sup>Δ</sup> sono più strettamente confrontabili, che le variabili possono essere identificate più facilmente e che altre acrofasi possono essere aggiunte più facilmente sul grafico.

HALBERG F.: Protection by timing treatment according to bodily rhythms - an analogy to protection by scrubbing before surgery. *Chronobiologia*, 1, (Suppl. 1), 27-68, 1974.

display of sets of acrophases<sup>Δ</sup> and, when pertinent, of their 95% confidence<sup>Δ</sup> limits, on polar coordinates, for a given biologically pertinent period<sup>Δ</sup> analyzed and, e.g., for different variables of a given individual, group or species, for a ready comparison of their time relations.

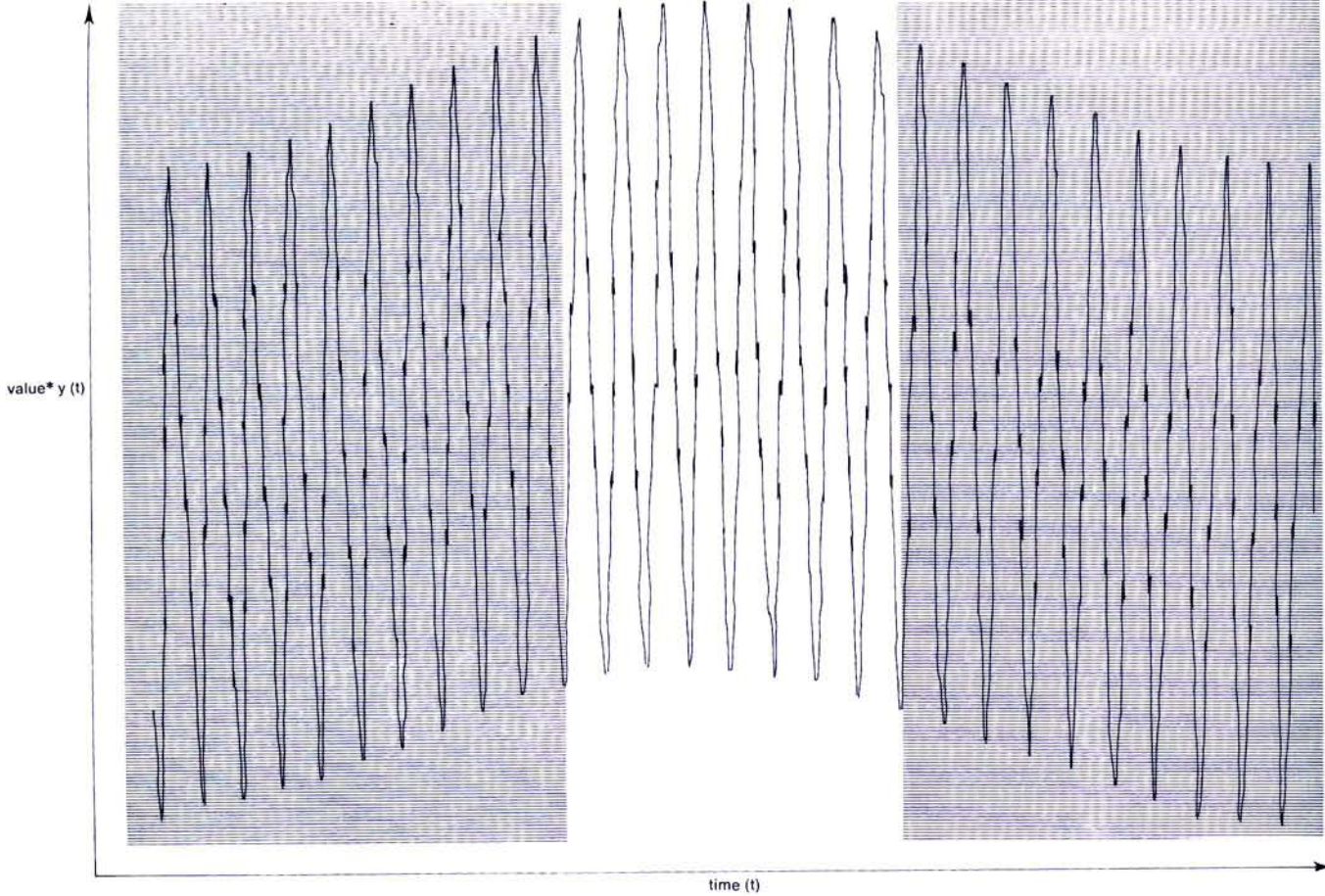
*Note:* acrophasors display acrophases on polar coordinates, while acrophasograms<sup>Δ</sup> do so along linear scales. Temporal relationships may be more readily scrutinized in a polar display in a single hypothetical cycle<sup>Δ</sup> without the occasional need to extend the acrophase scale beyond a single period of the rhythm<sup>Δ</sup> investigated, as is necessary for the corresponding acrophasogram.

ACROPHASOR: grafico di serie di acrofasi<sup>Δ</sup> e, quando possibile, dei loro limiti di confidenza<sup>Δ</sup>, su coordinate polari, per un dato periodo<sup>Δ</sup> biologicamente conveniente, analizzato e, per esempio, per diverse variabili di un dato individuo, gruppo o specie, per il confronto immediato fra le loro relazioni temporali.

*Nota:* gli *acrophasors* sono grafici di acrofasi su coordinate polari mentre gli acrofasogrammi<sup>Δ</sup> lo sono su scala lineare. Le relazioni temporali possono essere indagate più facilmente in un grafico polare in un ipotetico ciclo<sup>Δ</sup> singolo, senza avere talora la necessità di estendere la scala dell'acrofase oltre un singolo periodo del ritmo<sup>Δ</sup> indagato, come è necessario per il corrispondente acrofasogramma.

$$y(t) = M + \sum_{i=1}^3 A_i \cos\left(\frac{2\pi t}{\tau_i} + \phi_i\right) + e(t)$$

i	$\tau_i$ (hours)	$A_i$	$\phi_i$ (degrees)
1	672 (28 days) circatrigintan	3	-173
2	24	10	-259
3	1.5 (ultradian)	3	-133



\*e.g. of function investigated, at time (t)

Artificial time series contributed by 3 component rhythms (frequencies,  $f$ , or reciprocal periods,  $\tau$ ). Prominent circadian and lesser ultradian and circatrigintan amplitudes ( $A$ ) [zero mesor ( $M$ ), zero error ( $e$ ) and arbitrarily chosen ( $\phi$ )].

Serie temporale artificialmente costituita da 3 ritmi componenti, il prevalente dei quali ha ampiezza ( $A$ ) circadiana e gli altri rispettivamente ultradiana e circatrigintana [frequenze ( $f$ ) o reciproco del periodo ( $\tau$ ); mesor zero ( $M$ ), errore zero ( $e$ ) e acrofasie arbitrarie ( $\phi$ )].



(macroscopic<sup>Δ</sup> or microscopic<sup>Δ</sup>) ambiguity or misrepresentation of the component(s) in a time<sup>Δ</sup> series associated with too short an overall sampling span, T.

*Note:* the term has been coined by analogy to aliasing as another ambiguity of inappropriate sampling referring to the observation span T rather than to the time intervals elapsed between consecutive samples. This concept may be illustrated by the case of a signal representing the superposition<sup>Δ</sup> of two periodic signals with periods of 24 and 24.8 hours. Due to an insufficient observation span, the signal may appear as a damped circadian<sup>Δ</sup> component.

The figure shows a theoretical example illustrating biological series resulting from the superposition of three different rhythms (one of them infradian<sup>Δ</sup>, another circadian<sup>Δ</sup> and the third ultradian<sup>Δ</sup>). In the left section of the figure, the circadian is seen and the ultradian is suspected as a *wobble* in the chronogram<sup>Δ</sup> and may be resolved microscopically. But the infradian component appears as an increasing trend. If the same function is measured later, a decreasing trend rather than an increasing one is visible (right section of the figure), again in lieu of the infradian rhythm<sup>Δ</sup>. If the proper observation span is considered, alter-aliasing is avoided and the circatrigintan<sup>Δ</sup> component (e.g. one associated with a menstrual cycle<sup>Δ</sup>) may be detected (figure as a whole).

ALTERALIASING: (macroscopica<sup>Δ</sup> o microscopica<sup>Δ</sup>) ambiguità o cattiva rappresentazione di uno o più componenti in una serie temporale<sup>Δ</sup> associata a campionamento che copre un intervallo di tempo troppo breve, T.

*Nota:* il termine è stato coniato per analogia con *aliasing*, espressione che designa un altro tipo di ambiguità dovuto a campionamento inadeguato che si riferisce all'intervallo di tempo T in cui avvengono le osservazioni piuttosto che agli intervalli di tempo trascorsi tra la raccolta di campioni successivi. Questo concetto può essere illustrato dal caso di un segnale che rappresenti la sovrapposizione<sup>Δ</sup> di due segnali periodici con periodo di 24 h e 24,8 h. Il segnale può apparire come una componente circadiana in estinzione, a causa dell'insufficiente intervallo fra le osservazioni. La figura mostra un esempio teorico che illustra serie biologiche risultanti dalla sovrapposizione di tre diversi ritmi (uno infradiano<sup>Δ</sup>, uno circadiano<sup>Δ</sup> ed il terzo ultradiano<sup>Δ</sup>). Nella porzione di sinistra della figura si evidenzia quello circadiano, mentre quello ultradiano può essere sospettato dalle *piccole oscillazioni* nel cronogramma<sup>Δ</sup> e può essere risolto microscopicamente. Ma la componente infradiana vi appare come tendenza all'incremento. Se la stessa funzione viene misurata più tardi, diviene visibile la tendenza al decremento invece che all'incremento, ancora al posto del ritmo<sup>Δ</sup> infradiano (parte destra della figura). Se si prende in considerazione il giusto intervallo fra le osservazioni, si evita l'*alteraliasing* e può essere messa in luce la componente circatrigintana<sup>Δ</sup> (per esempio una componente associata con un ciclo<sup>Δ</sup> mestruale), come si nota esaminando la figura nel suo insieme.

RUMMEL J. A., LEE J.-K., HALBERG F.: Combined linear-nonlinear chronobiologic windows by least-squares resolve neighboring components in a physiologic rhythm spectrum. *Biorhythms and Human Reproduction*, Int. Inst. for the Study of Human Reproduction. Conference Proceedings, M. Ferin, F. Halberg, R. M. Richart and R. Vande Wiele, eds., John Wiley and Sons, Inc., New York, 1974; pp. 53-82.

## AMPLITUDE, A

measure of one half the extent of rhythmic change in a cycle<sup>Δ</sup> estimated by the (sinusoidal or other) function used to approximate the rhythm<sup>Δ</sup>, e.g., difference between maximum<sup>Δ</sup> and mesor<sup>Δ</sup> of a best fitting cosine.

*Units:* original physiologic units, e.g. number of heart beats, mmHg in blood pressure, etc.

*Note:* microscopic<sup>Δ</sup> measure of the total extent of change predictable by the function used to approximate the rhythm is the double amplitude; it should be distinguished from the macroscopic<sup>Δ</sup> range (difference between the highest and lowest recorded values) which may be much greater. Even when judiciously used, the fit of a cosine may lead to artifacts. An undershoot or overshoot may occur. Hence A may appear to be larger than M (this situation can be compared to a number of biochemical studies where analyses indicate a recovery of over 100% of the standard).

The term *amplitude* is sometimes used in a quite different sense, namely for the variable which is studied in time, i.e. if  $y = g(t)$ ,  $y$  is called amplitude. There may be ambiguity when the concept of amplitude includes the latter definition; hence, only the first definition is proposed for chronobiologic purposes.

AMPIEZZA, A: misura di metà dell'estensione di un cambiamento ritmico in un ciclo<sup>Δ</sup> valutata per mezzo della funzione (sinusoidale o di altro tipo) usata per approssimare il ritmo<sup>Δ</sup>; per esempio la differenza tra il massimo<sup>Δ</sup> ed il mesor<sup>Δ</sup> di un coseno che sia la funzione che meglio si adatta ai dati in questione.

*Unità:* unità fisiologiche originali, per esempio: numero di battiti cardiaci, mmHg per la pressione arteriosa, eccetera.

*Nota:* la misura microscopica<sup>Δ</sup> dell'estensione totale del cambiamento prevedibile da parte della funzione usata per approssimare il ritmo è il doppio dell'ampiezza; bisogna distinguere l'ampiezza dal *range* macroscopico<sup>Δ</sup> (differenza fra il punto più alto e quello più basso dei valori registrati) che può essere molto più ampio. Anche se applicato correttamente, l'uso della funzione coseno può dar origine ad artefatti. Si può incappare in sovra- o sottovalutazioni. Così l'ampiezza può sembrare più grande del mesor (tale situazione può essere paragonata a quella di alcuni studi di biochimica in cui i risultati delle analisi mostrano recuperi superiori al 100% dello *standard*).

Il termine *ampiezza* viene talvolta usato in senso alquanto diverso, vale a dire per la variabile che è studiata nel tempo, cioè se  $y = g(t)$ ,  $y$  è chiamato ampiezza. Può sorgere confusione quando il concetto di ampiezza comprende l'ultima definizione; perciò si propone, ai fini cronobiologici, solo l'uso della prima definizione.

HALBERG F.: Physiologic consideration underlying rhythmometry, with special reference to emotional illness. Symposium on Biological cycles and psychiatry. In: Symposium Bel-Air III, Genève, Masson et C<sup>o</sup>, 1968; pp. 73-126.

KOUKKARI W. L., DUKE S. H., HALBERG F., LEE J. K.: Circadian rhythmic leaflet movements: student exercise - Chronobiologia 1, 281-304, 1974.

KOUKKARI W. L., HALBERG F.: Quantifying rhythmic movement of *Albizia julibrissin* pinnules - Plant Physiology 51, 1084-1088, 1973.

special case of frequency<sup>Δ</sup> of a periodic process expressed in degrees or radians per unit of time obtained by equating one cycle<sup>Δ</sup> to  $2\pi$ , e.g.,  $\omega$  in equation

$$y(t) = M + A \cos(\omega t + \phi)$$

used to approximate a rhythm<sup>Δ</sup>. Observe relation between angular frequency and frequency:

$$\omega = 2\pi/\tau = 2\pi f$$

since frequency is the reciprocal of the period<sup>Δ</sup>:

$$f = 1/\tau$$

*Note:* equivalent to angular velocity, usually visualized on polar coordinates.

FREQUENZA ANGOLARE,  $\omega$ : caso speciale di frequenza<sup>Δ</sup> di un processo periodico, espresso in gradi o radianti per unità di tempo, ottenuto uguagliando un ciclo<sup>Δ</sup> a  $2\pi$ . Per esempio, la frequenza angolare,  $\omega$ , compare nell'equazione

usata per approssimare un ritmo<sup>Δ</sup>. È da osservare la relazione fra frequenza angolare e frequenza:

poiché la frequenza è l'inverso del periodo<sup>Δ</sup>:

*Nota:* è equivalente alla velocità angolare, normalmente considerata sulle coordinate polari.

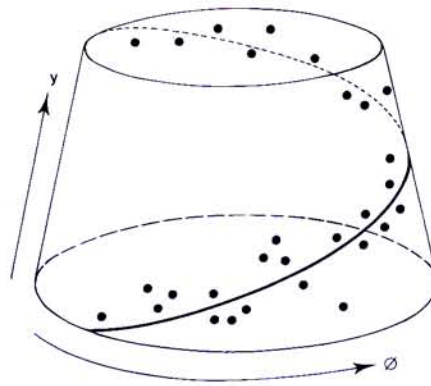


Fig. 1 - Graph of a bivariate sample with one variate being angular. The sample points may be located on the surface of a cylinder or, to approximate the geographic locations here discussed, on a circumferential zone of a sphere not extending to the poles with edges parallel to the equator. The figure also suggests an abstract smooth regression line, passing through the area of clustered sample points. The initial phase  $\phi$  remains beyond our scope; for an advanced consideration and graphic presentation of the topic of this figure see Gould, 1969.

Fig. 1 - Grafico di un campione a due variabili, una delle quali angolare; i punti del campione possono essere localizzati sulla superficie di un cilindro o, per approssimare la localizzazione geografica qui discussa, su un segmento sferico a due basi; nella figura è tracciata anche una sottile linea di regressione teorica che passa attraverso l'area ove si raggruppano i punti che rappresentano i dati; il calcolo della fase iniziale  $\phi$  esula dai nostri fini; si rimanda al lavoro di Gould del 1969 per l'esame approfondito e la presentazione sotto forma di grafico degli aspetti principali di questa figura.

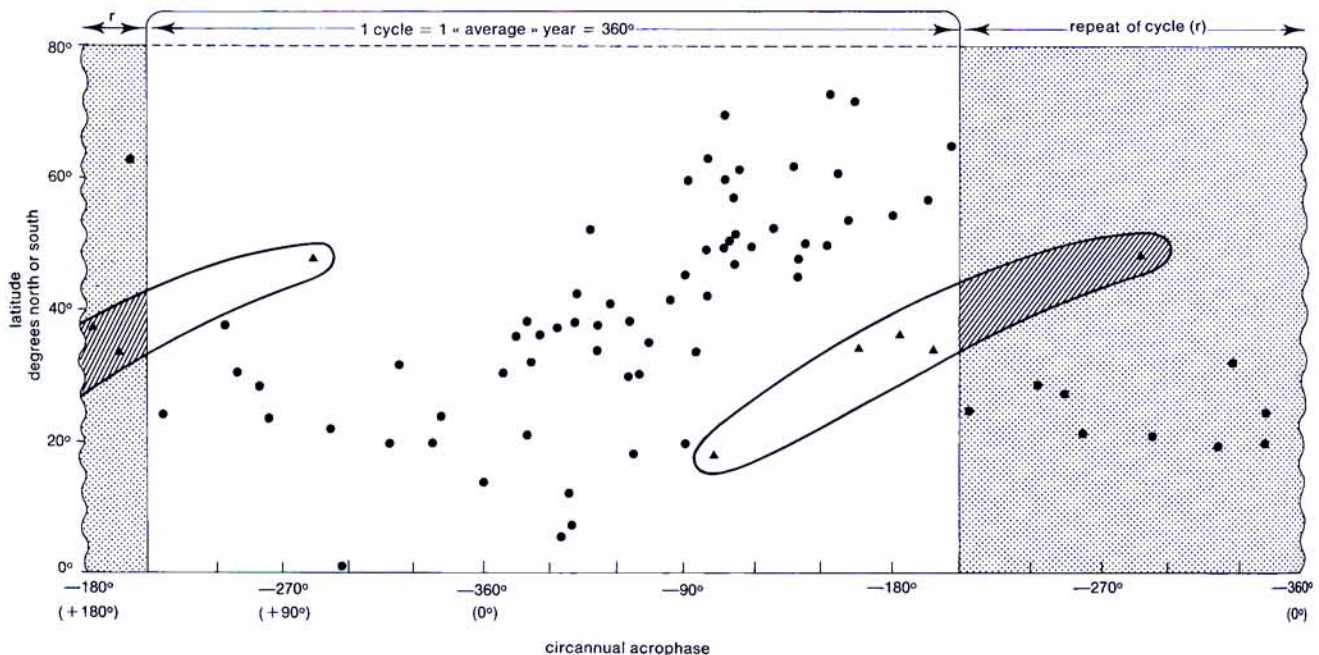


Fig. 2 - Development of a coefficient for computing correlations between an angular and a linear variate allows demonstration of a statistically significant correlation between the timing of circannual rhythms in human and simian natality and geographic latitude. The greater the latitude north or south from the equator, the later from winter solstice the circannual  $\phi$ . This impression is gained by plotting according to geographic latitude circannual acrophases computed for time series summarizing the monthly incidence of natural simian (triangle) and human (dot) births.

Fig. 2 - La determinazione di un coefficiente per il calcolo delle correlazioni fra una variabile angolare ed una lineare permette la dimostrazione di una correlazione statisticamente significativa fra la struttura temporale dei ritmi circannuali relativi alla natalità nell'uomo e nella scimmia e la latitudine geografica; l'acrosfase circannuale di tali ritmi è tanto più tardiva rispetto al solstizio d'inverno, quanto maggiore è la latitudine a Nord o a Sud dell'equatore; questa impressione è ottenuta dalla distribuzione in relazione alla latitudine geografica delle acrosfasi circannuali calcolate per serie temporali che riassumono l'incidenza mensile delle nascite naturali nella scimmia (triangoli) e nell'uomo (punti).

measure of the correlation existing between a linear variable such as an amplitude<sup>Δ</sup> and a circular variable, such as an acrophase<sup>Δ</sup>.

*Note:* figure 1 illustrates the concept of an angular-linear regression: acrophase,  $\phi$ , relative to latitude,  $y$ , is shown. The sample points are located on the surface of a circumferential zone of a sphere (not extending to the poles) with edges parallel to the equator. The figure suggests an abstract smooth regression line, passing through the area of clustered sample points. Figure 2 illustrates the use of an angular-linear regression, in the case of data on human births collected from countries with widely differing geographic locations. These data show that the fit of a 365.25 day cosine describes rather well a circannual<sup>Δ</sup> rhythm<sup>Δ</sup> for the majority of the series. Figure 2 reveals the dependence of the value obtained for the acrophase with respect to the absolute geographic latitude. The timing of the acrophases for human natality appears to vary in such a pattern that on the average the greater the latitude north or south from the equator, the later the acrophase occurs in the year.

REGRESSIONE ANGOLARE-LINEARE: misura della correlazione esistente fra una variabile lineare, come l'ampiezza<sup>Δ</sup>, ed una variabile di tipo circolare, come l'acrofase<sup>Δ</sup>.

*Nota:* la figura 1 illustra il concetto di regressione angolare-lineare: si può vedere l'acrofase  $\phi$  relativa alla latitudine  $y$ . I punti campione sono posti sulla superficie di segmento sferico a due basi. La figura suggerisce una linea di regressione astratta, sottile e che passa attraverso la zona in cui i punti campione si raggruppano. La figura 2 illustra l'uso di una linea di regressione angolare-lineare, nel caso di dati sulle nascite umane raccolti da paesi situati in luoghi geografici molto diversi. Questi dati mostrano che una funzione coseno di 365,25 giorni descrive piuttosto bene un ritmo<sup>Δ</sup> circannuale<sup>Δ</sup> per la maggior parte delle serie temporali. La figura 2 evidenzia la dipendenza del valore ottenuto per l'acrofase nei confronti della latitudine geografica assoluta. I tempi in cui cadono le acrofasi della natalità umana variano in maniera tale per cui, in media, quanto maggiore è la latitudine Nord o Sud dall'equatore, tanto più tardi capita l'acrofase durante il corso dell'anno.

BATSCHLET E., HILLMAN D., SMOLENSKY M., HALBERG F.: Angular-linear correlation coefficient for rhythmometry and circannual changes of human births at different latitudes - Int. J. Chronobiol 1, 183-202, 1973.

GOULD A. L.: A regression technique for angular variates - Biometrics 25, 683-700, 1969.

## ANTIPHASE

consistent difference of about  $180 \pm 15^\circ$  in timing (e.g., acrophase<sup>Δ</sup>) of two rhythms<sup>Δ</sup> with the same frequency<sup>Δ</sup>.

*Note:* from a macroscopic<sup>Δ</sup> viewpoint, the term indicates that the peak<sup>Δ</sup> of one rhythm coincides more or less roughly with the trough<sup>Δ</sup> in another. In microscopic<sup>Δ</sup> estimation, this term indicates that acrophases<sup>Δ</sup> are about  $180 \pm 15^\circ$  apart. Demonstrably, an antiphase must not undergo any statistically significant change, i.e. any difference between two phase<sup>Δ</sup> angles (e.g., two acrophases) during a span covering several periods<sup>Δ</sup> of the rhythms investigated, figure 1 and 2. By contrast, a transient<sup>Δ</sup> antiphase of two rhythms with slightly different frequencies (figure 3) differs from an (unqualified and hence, by definition, fixed) antiphase in that a statistically significant change with time takes place in the time relations of two rhythms.

ANTIFASE: differenza costante di circa  $180 \pm 15^\circ$  nella localizzazione temporale (cioè nell'acrofase<sup>Δ</sup>) di due ritmi<sup>Δ</sup> con la medesima frequenza<sup>Δ</sup>.

*Nota:* dal punto di vista macroscopico<sup>Δ</sup>, il termine indica che il picco<sup>Δ</sup> di un ritmo coincide più o meno approssimativamente con l'avvallamento<sup>Δ</sup> dell'altro. Nella valutazione microscopica<sup>Δ</sup> questo termine indica che le acrofasi<sup>Δ</sup> distano di  $180 \pm 15^\circ$ . Si può dimostrare che un'antifase non deve subire nessun cambiamento statisticamente significativo, cioè non vi deve essere nessuna differenza fra i due angoli di fase<sup>Δ</sup> (per esempio le due acrofasi), durante un intervallo della durata di diversi periodi<sup>Δ</sup> dei ritmi indagati (figure 1 e 2). Un'antifase transitoria<sup>Δ</sup> di due ritmi che abbiano frequenze lievemente diverse, invece (figura 3), differisce da una antifase (qualora non specificata e perciò fissa per definizione) per il fatto che col tempo compare un cambiamento statisticamente significativo nelle relazioni temporali dei due ritmi.

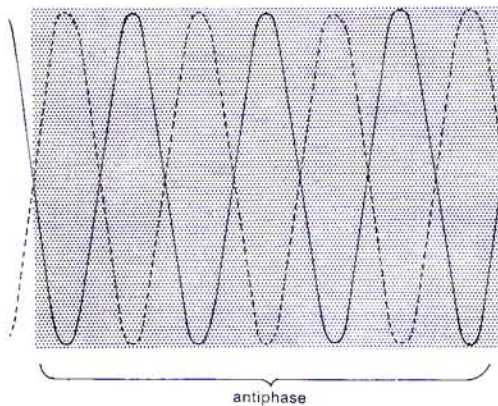


Fig. 1 - Antiphase (fixed, consistent).  
Antifase (fissa, stabilizzata).

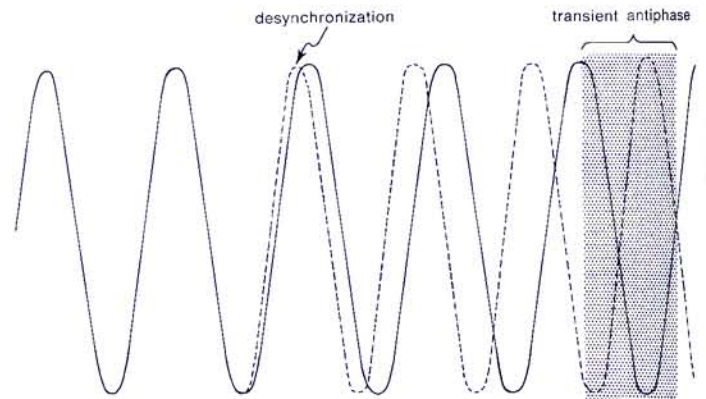


Fig. 2 - Antiphase (apparently transient).  
Antifase (apparentemente transitoria).

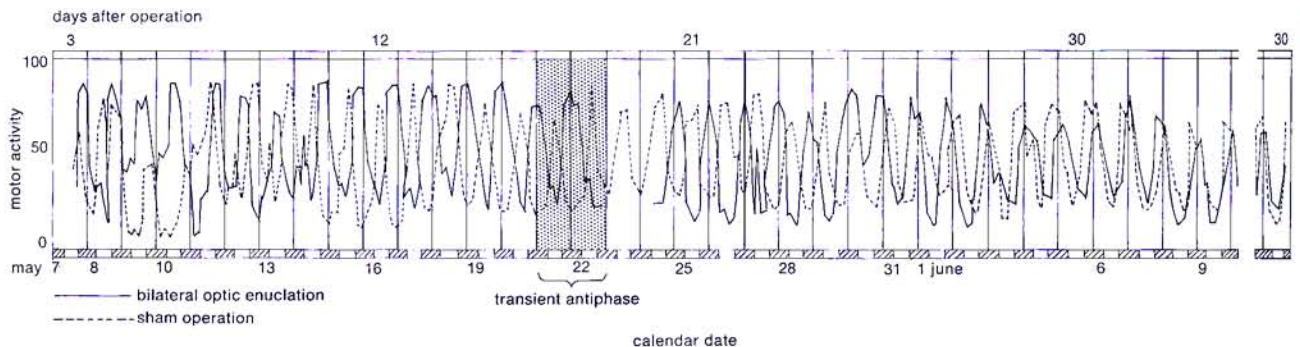


Fig. 3 - Clearly transient antiphase (shaded area) of the circadian rhythms in gross motor activity of sham-operated (24-h synchronized) and blinded (desynchronized) C mice.

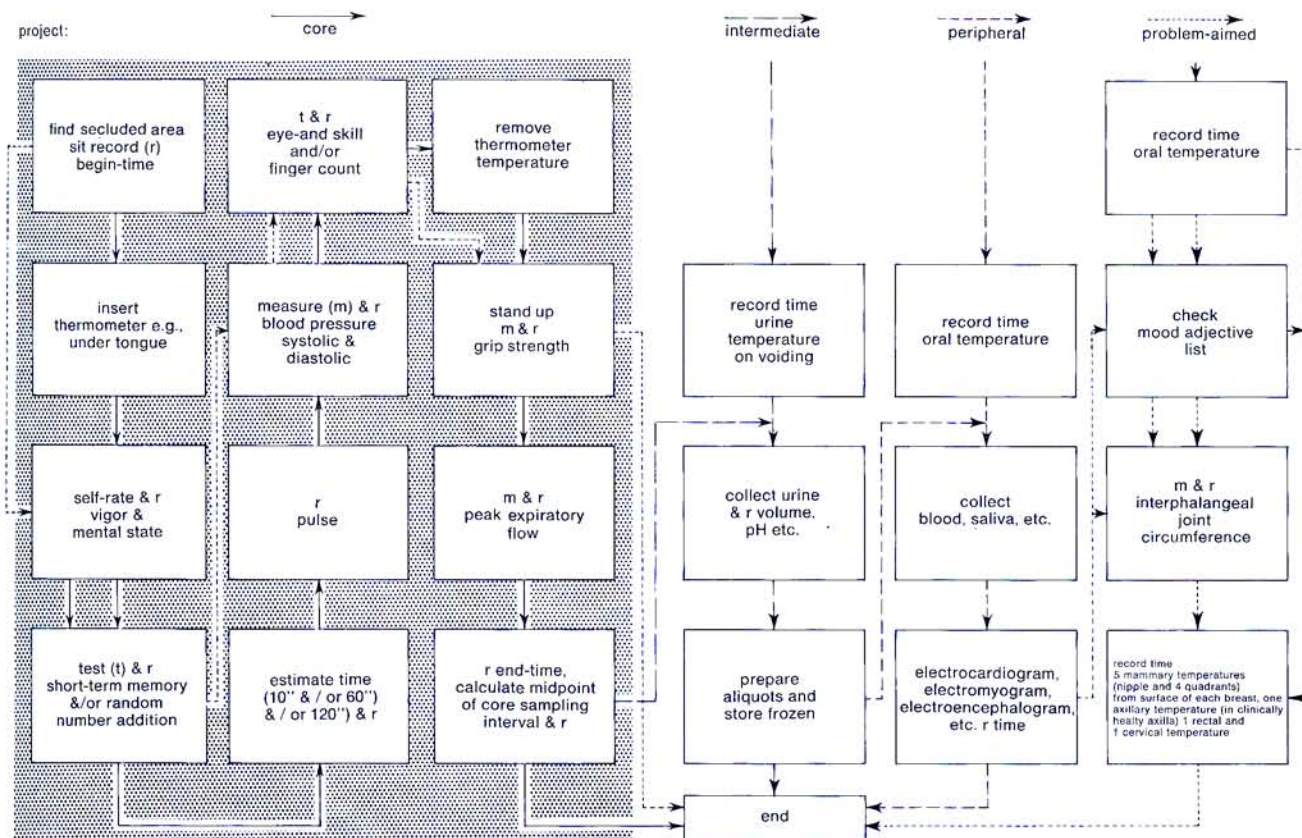
Fig. 3 - Antifase chiaramente transitoria (zona ombreggiata) di ritmi circadiani dell'attività locomotoria grossolana in topi di ceppo C che hanno subito una finta operazione (sincronizzati alle 24 ore) ed in topi dello stesso gruppo accecati (desincronizzati).

a special case of rhythmometry<sup>Δ</sup> with data collection by self-measurements (and/or automatic recording) of physiologic variable(s) as a function<sup>Δ</sup> of time with ensuing fit of mathematical function(s) for inferential statistical description of rhythms<sup>Δ</sup> and/or other temporal parameters<sup>Δ</sup> with point-and-interval estimation of characteristics such as mesor<sup>Δ</sup>, amplitude<sup>Δ</sup>, acrophase<sup>Δ</sup>, period<sup>Δ</sup> (or frequency<sup>Δ</sup>) and/or waveform<sup>Δ</sup>.

AUTORITMOMETRIA, AR: particolare applicazione della ritmometria<sup>Δ</sup> in cui i dati di diverse variabili fisiologiche vengono raccolti mediante automisurazioni (e/o registrazione automatica) in funzione<sup>Δ</sup> del tempo. Una volta ottenute in tal modo le serie temporali, ad esse vengono adattate una o più funzioni matematiche per la descrizione, di tipo statistico inferenziale, del ritmo<sup>Δ</sup> e/o di altri parametri<sup>Δ</sup> temporali. Si può procedere così alla stima dei valori e dei relativi intervalli fiduciali, delle caratteristiche del ritmo, cioè mesor<sup>Δ</sup>, ampiezza<sup>Δ</sup>, acrofase<sup>Δ</sup>, periodo<sup>Δ</sup> (o frequenza<sup>Δ</sup>) e/o forma dell'onda<sup>Δ</sup>.

Note: the following flowchart includes some illustrative self-measurement schemes. The medical follow-up on such schemes has also been discussed. In chronobiologic sampling one consistently faces the dilemma of cost-effective sampling on a nearly ubiquitous spectrum<sup>Δ</sup> including infradian<sup>Δ</sup>, circadian<sup>Δ</sup> and ultradian<sup>Δ</sup> rhythms.

Nota: nel diagramma seguente è riportato lo schema che illustra automisurazioni. Viene posto in discussione anche il modo in cui tale schema debba essere adottato dal personale medico. Nel campionamento cronobiologico si deve realmente affrontare il dilemma di costi che siano proporzionati ai risultati in considerazione dell'esistenza di uno spettro<sup>Δ</sup> praticamente ubiquitario che include ritmi infradiani<sup>Δ</sup>, circadiani<sup>Δ</sup> e ultradiani<sup>Δ</sup>.



Flowchart for chronobiologic sampling in projects of differing complexity.

Diagramma (flowchart) per la raccolta di dati cronobiologici in progetti di varia complessità. Si tratta di un suggerimento sul come impostare lo studio autoritmometrico seguendo un iter a diversi gradi di difficoltà, ovvero che tiene conto della disponibilità del soggetto. Per la traduzione del testo contenuto in tabella cfr: La Ricerca Clin. Lab. 6, 228, 1976, citato in bibliografia.

HALBERG F., JOHNSON E. A., NELSON W., RUNGE W., SOTHERN R.: Autorhythmometry procedures for physiologic self-measurements and their analysis - *Physiology Teacher* 1, 1-11, 1972.

HALBERG F., LAURO R., CARANDENTE F.: Autorhythmometry leads from single-sample medical check-ups toward a health science of time series - *La Ricerca Clin. Lab.* 6, 207-250, 1976.

## AVERAGE-LINE

line representing the average value (sample mean<sup>Δ</sup>) of a periodicity over one (or several) cycle(s).

*Note:* the average-line constitutes the macroscopic<sup>Δ</sup> equivalent of the microscopic<sup>Δ</sup> mesor<sup>Δ</sup>, if and only if dense, equidistant sampling covers an integral number of cycles<sup>Δ</sup>.

LIVELLO MEDIO: linea che rappresenta il valore medio (media<sup>Δ</sup> dei campioni) di una periodicità durante uno o più cicli.

*Nota:* il livello medio costituisce l'equivalente macroscopico<sup>Δ</sup> del mesor<sup>Δ</sup> microscopico<sup>Δ</sup> se, e solo se, un campionamento denso ad intervalli equidistanti copre un numero intero di cicli<sup>Δ</sup>.

---

HALBERG F., KATINAS G. S., CHIBA Y., GARCIA SAINZ M., KOVACS T. G., KÜNDEL H., MONTALBETTI N., REINBERG A., SCHARF R., SIMPSON H.: Chronobiologic glossary of the International Society for the Study of Biologic Rhythms - *Int. J. Chronobiol.* 1, 31-63, 1973.

HALBERG F., LEE J. K.: Chronobiologic glossary (abbreviated second version). In: *Chronobiology*, Proc. Int. Soc. for the study of biological rhythms, Little Rock, Ark. Scheving L. E., Halberg F. and Pauly J. E., eds. Igaku Shoin, Ltd., Tokyo, 1974; pp. XXXVII-L.



measure of timing - the lag from a defined reference timepoint of the trough<sup>Δ</sup> time in the function appropriately approximating a rhythm<sup>Δ</sup>; phase<sup>Δ</sup> angle in relation to the specified reference time point of the trough in a single best fitting cosine (unless another approximating function<sup>Δ</sup> is specified).

*Units:* see ACROPHASE<sup>Δ</sup>.

*Note:* in relation to a single best fitting cosine curve, acrophase and bathyphase differ by 180°. In studies of susceptibility one may have mortality data which may be the expression of susceptibility and hence the acrophase of a mortality rhythm may indeed be an appropriate index for susceptibility. However, if in turn one wishes to discuss tolerance with the same mortality data, the reverse relationship holds and the bathyphase, the time when the least animals die, will be of interest. By the same token, if the desired effect of a drug is a shortening of the hospital stay for economic and other reasons, then the bathyphase will again be of greatest interest.

BATIFASE: misura di tempo; il ritardo da un punto di riferimento temporale, definito, del momento di valle<sup>Δ</sup>, nella funzione che approssima il ritmo<sup>Δ</sup> in maniera appropriata; angolo di fase<sup>Δ</sup> in relazione al momento di riferimento specificato dell'avvallamento in una funzione coseno singola più appropriata (a meno che non sia specificato altro tipo di funzione<sup>Δ</sup>).

*Unità:* vedi ACROFASE<sup>Δ</sup>.

*Nota:* in relazione ad una curva coseno singola più appropriata, l'acrofase e la batifase differiscono di 180°. In ricerche sulla sensibilità a fattori diversi, si possono avere dati sulla mortalità che sono espressione della sensibilità a tali fattori e perciò l'acrofase di un ritmo della mortalità può davvero essere indice appropriato per la sensibilità. Comunque, se invece si vuole discutere la tollerabilità con gli stessi dati sulla mortalità, bisogna considerare la relazione inversa, e così diviene interessante la *batifase*, cioè il momento in cui muore il minor numero di animali. Allo stesso modo, se l'effetto desiderato di un farmaco è l'abbreviazione della degenza in ospedale per ragioni economiche o di altro tipo, ecco che è ancora la *batifase* ad avere grande importanza.

SMITH D.: Circadian timing, duration, dose and cost of prostaglandin F<sub>2</sub> induced termination of middle trimester pregnancy - *Chronobiologia* 1, 41-53, 1974.

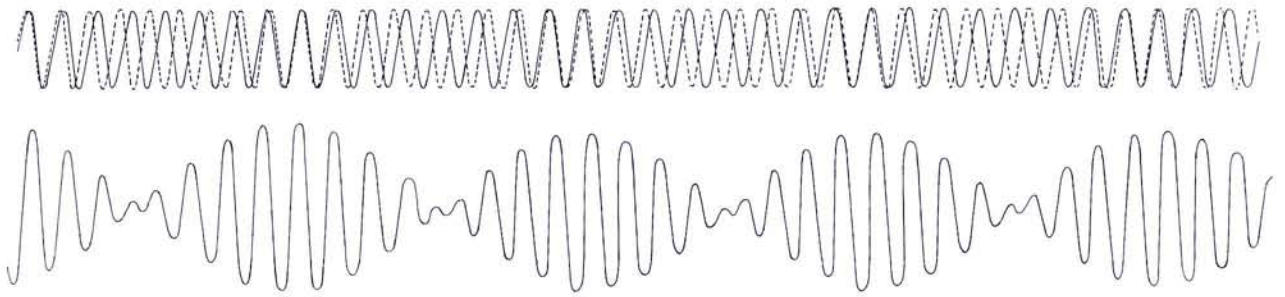


Fig. 1 - Beat frequency as a function of the difference in period of two component frequencies underlying a numerical-valued observation.

Fig. 1 - Frequenza del battito come funzione della differenza in periodo delle due frequenze componenti ottenute da un'osservazione espressa con dati numerici.

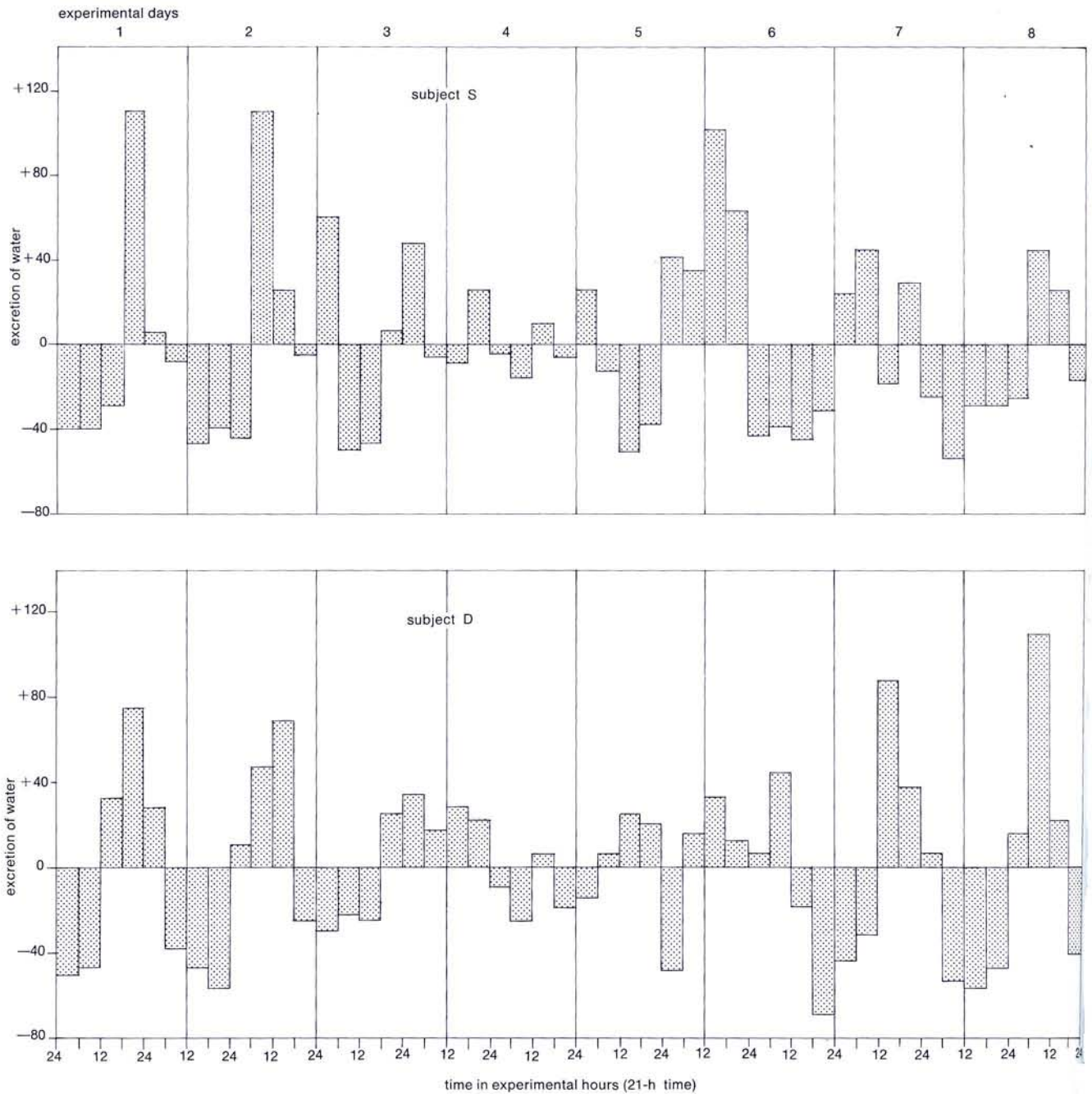


Fig. 2 - Apparent beats in data on water excretion more clearly seen in subject D than in subject S.

Fig. 2 - Battiti apparenti in dati riguardanti l'escrezione idrica visibili più chiaramente nel soggetto D che nel soggetto S.

superposition<sup>Δ</sup> of two periodic functions<sup>Δ</sup> of slightly different frequencies<sup>Δ</sup>.

*Note:* certain physiologic time<sup>Δ</sup> series may result from two distinct periodic components that are additive functions. If the two components of a biodata series differ slightly in frequency, the resulting phenomenon will exhibit beats. The two components will reinforce or cancel each other in a periodic manner, depending upon the difference in their periods<sup>Δ</sup>. Maximal reinforcement occurs when the acrophase<sup>Δ</sup> difference approaches zero and maximal cancellation occurs when the acrophase difference is close to 180°.

Figure 1 shows a beat between two rhythms of the same amplitude expressed by the formula:

$$g(t) = \cos \omega t + \cos \frac{360\omega t}{360-k}$$

where 360° is equated to 24 hours and k is assigned the value of 40°. Referring to circadian<sup>Δ</sup> rhythms<sup>Δ</sup>, the difference in period between the two components shown in figure 1 would be 160 minutes. It can be seen that minimal and maximal amplitude will alternate in this particular case at intervals of 4 days. Such beats may be found in biodata, as shown in the chronogram<sup>Δ</sup> in figure 2, observed for excretion of water by subjects living in an isolated community in Spitzbergen, under conditions of relatively far-reaching though incomplete environmental lighting control. Analyses reveal that two circadian components of different period but similar amplitude indeed characterized a set of water excretion data analyzed. Mathematically, a beat such as that in figure 1 can be represented by:

$$g(t) = A \cos (2\pi f_1 t + \phi_1) + A \cos (2\pi f_2 t + \phi_2)$$

Using the superposition<sup>Δ</sup> property, and assuming for the sake of simplification that  $\phi_1 = \phi_2 = 0$ , the resulting function can also be written as:

$$g(t) = [2A \cos 2\pi \frac{f_1 - f_2}{2} t] \cos 2\pi \frac{f_1 + f_2}{2} t$$

The resultant function may then be considered to have a frequency equal to the mean frequency of the two components

$$f_s = \frac{f_1 + f_2}{2}$$

and a time-varying amplitude, given by the expression in brackets. Hence, the amplitude varies with time with a frequency

$$f_a = \frac{f_1 - f_2}{2}$$

BATTITO: sovrapposizione<sup>Δ</sup> di due funzioni<sup>Δ</sup> periodiche aventi frequenza<sup>Δ</sup> alquanto diversa.

*Nota:* alcune serie temporali<sup>Δ</sup> fisiologiche possono essere il risultato di due diverse componenti periodiche che sono funzioni additive. Se le due componenti di una serie di dati biologici differiscono alquanto per frequenza, esse daranno luogo a battiti. Le due componenti si rinforzeranno o cancelleranno reciprocamente in maniera periodica, a seconda della differenza fra i loro periodi<sup>Δ</sup>. Si ha il massimo rinforzo quando la differenza delle acrofasi<sup>Δ</sup> si avvicina a zero e la massima elisione quando la differenza delle acrofasi è vicina a 180°.

La figura 1 mostra un battito fra due ritmi della stessa ampiezza espresso dalla formula:

ove 360° sono uguali a 24 ore e k è il valore assegnato a 40°. Riferendosi a ritmi<sup>Δ</sup> circadiani<sup>Δ</sup>, la differenza in periodo fra i due componenti mostrati nella figura 1 sarebbe di 160 minuti. Si vede che l'ampiezza minima e massima si alterneranno, in questo caso particolare, ad intervalli di 4 giorni.

Tali tipi di battiti possono essere trovati nei dati biologici, come si vede nel cronogramma<sup>Δ</sup> della figura 2, osservati per l'escrezione dell'acqua in soggetti viventi in una comunità isolata a Spitzbergen, in condizioni di controllo ambientale di illuminazione abbastanza largamente applicabili, anche se incomplete. Le analisi dimostrano che due componenti circadiane aventi periodo diverso ma ampiezza simile caratterizzano realmente l'insieme dei dati analizzati riguardanti l'escrezione dell'acqua. Matematicamente un battito come quello della figura 1 può essere rappresentato da:

Usando la proprietà della sovrapposizione<sup>Δ</sup>, ed assumendo al fine di semplificare che  $\phi_1 = \phi_2 = 0$ , la funzione risultante può anche essere scritta nel modo seguente:

La funzione risultante può poi essere considerata come avente frequenza uguale alla frequenza media delle due componenti

ed una ampiezza variabile nel tempo, i cui valori sono dati dall'espressione tra parentesi. Da ciò si ricava che l'ampiezza varia col tempo, con la frequenza

or a period

o con il periodo

$$\tau_a = \left| \frac{2\tau_1 \tau_2}{\tau_2 - \tau_1} \right|$$

with

con

$$\tau_1 = 1/f_1$$

and

e

$$\tau_2 = 1/f_2$$

If  $f_1$  and  $f_2$  are nearly equal,  $f_a$  is small and the amplitude fluctuates slowly.

The difference existing between a beat and an amplitude modulation can more easily be seen in the spectral<sup>Δ</sup> domain: in the first case, the spectrum<sup>Δ</sup> contains two spectral lines of nearly the same amplitude, at frequencies  $f_1$  and  $f_2$ , whereas in the second case the spectrum usually contains three spectral lines at frequencies  $f_c - f_s$ ,  $f_c$  and  $f_c + f_s$ , where  $f_c$  is the frequency of the carrier and  $f_s$  the frequency of the signal used to modulate the amplitude of the carrier; the amplitude of  $f_c$  is generally different from the amplitudes of  $f_c \pm f_s$ .

Se  $f_1$  e  $f_2$  sono quasi uguali,  $f_a$  è piccolo e l'ampiezza varia lentamente.

La differenza esistente fra un battito e la modulazione dell'ampiezza può essere vista più facilmente nel campo spettrale<sup>Δ</sup>: nel primo caso, lo spettro<sup>Δ</sup> contiene due linee spettrali aventi quasi la stessa ampiezza, con frequenza  $f_1$  ed  $f_2$ , mentre nel secondo caso lo spettro contiene di solito tre linee spettrali con frequenza  $f_c - f_s$ ,  $f_c$  ed  $f_c + f_s$ , ove  $f_c$  è la frequenza del *carrier* e  $f_s$  la frequenza del segnale usato per modulare l'ampiezza del *carrier*; l'ampiezza di  $f_c$  è generalmente diversa dalle ampiezze di  $f_c \pm f_s$ .

HALBERG F.: Temporal coordination of physiologic function - Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol. 25, 289-310, 1960.

HALBERG F., LOEWENSON R., WINTER R., BEARMAN J., ADKINS G.H.: Physiologic circadian systems (differences in period of circadian rhythms or in their component frequencies; some methodologic implications to biology and medicine) - Proc. Minn. Acad. Sci. 28, 53-75, 1960.

LEWIS P. R., LOBBAN M. C.: Dissociation of diurnal rhythms in human subjects living on abnormal time routines - Quart. J. exp. Physiol. 42, 371-386, 1957.

LEWIS P. R., LOBBAN M. C.: The effect of prolonged periods of life on abnormal routines upon excretory rhythms in human subjects - Quart. J. exp. Physiol. 42, 356-371, 1957.

SIMPSON H. W., LOBBAN M. C., HALBERG F.: Near 24-hour rhythms in subjects living on a 21-hour routine in the arctic - Arctic Anthropology 7, 144-164, 1970.

macroscopic<sup>Δ</sup> or microscopic<sup>Δ</sup>) ambiguity or misrepresentation of the component(s) of period<sup>Δ</sup>  $\tau$  in a time<sup>Δ</sup> series associated with too long intervals between consecutive equally spaced samples ( $\Delta t > \tau/2$ ) and thus, e.g., simulation of a rhythm<sup>Δ</sup> or trend resulting from inappropriate sampling from an underlying rhythm with a higher frequency<sup>Δ</sup> and more broadly, all artifacts resulting from a sample density insufficient to detect (stationary or changing) rhythm characteristics - acrophase<sup>Δ</sup>, amplitude<sup>Δ</sup>, waveform<sup>Δ</sup> as well as frequency.

*Note:* in the analysis of time series the length of the intervals between observations may forestall a distinction between certain angular<sup>Δ</sup> frequencies. For instance, the chronobiologic *alias* of a freerunning<sup>Δ</sup> circadian<sup>Δ</sup> rhythm may be misinterpreted as an infradian<sup>Δ</sup>, e.g., circaseptan<sup>Δ</sup> (figure 1) or circatrigintan<sup>Δ</sup> (figure 2) rhythm.

Figure 1 illustrates the case of a free running period of 27.43 hours that is measured regularly once a day ( $\Delta t = 24h$ ). As  $24 > \frac{27.43}{2}$  (h), aliasing occurs and the component detected has a period of 8 days. In figure 2, the same phenomenon occurs; since this desynchronized circadian period is closer to 24 hours (24.8 h), the aliased period is longer (31 days).

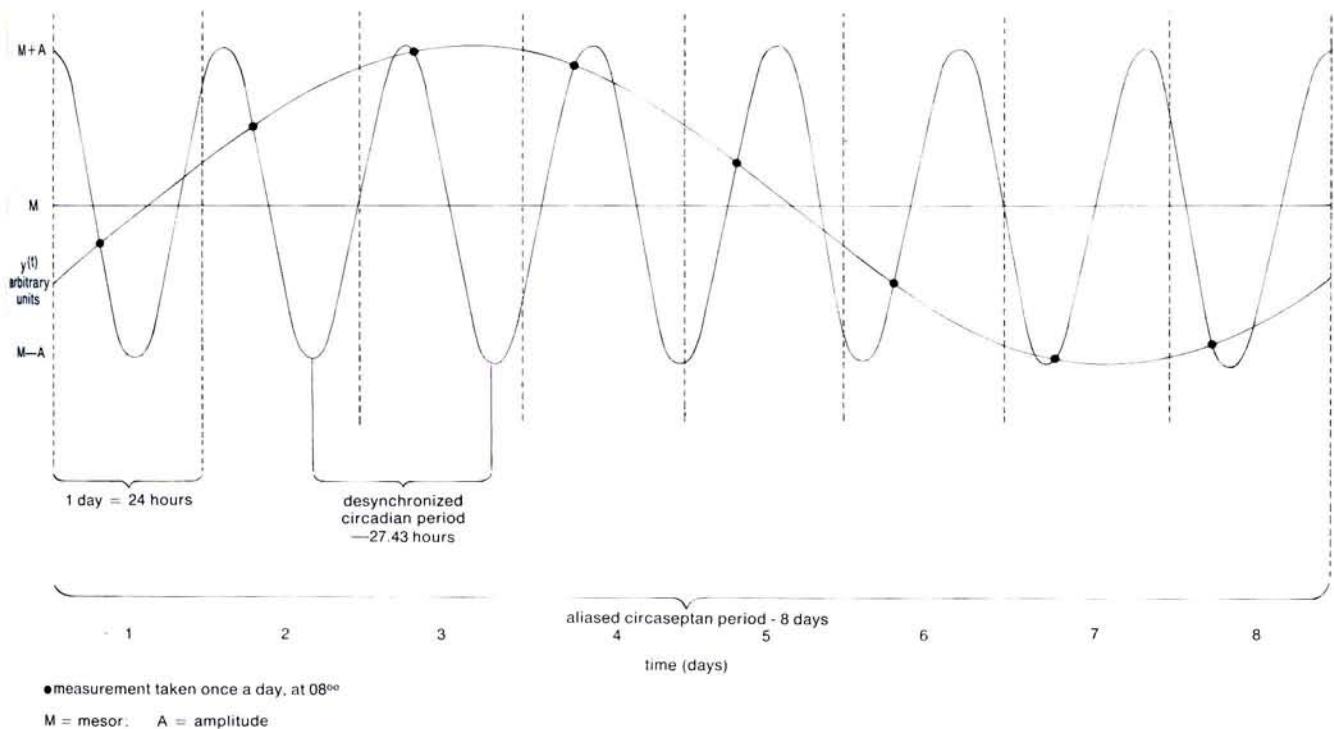


Fig. 1 - Aliasing of a desynchronized circadian period into a circaseptan period.

BIOALIASING: ambiguità od erronea interpretazione (di tipo macroscopico<sup>Δ</sup> o microscopico<sup>Δ</sup>) di uno o più componenti aventi periodo<sup>Δ</sup>  $\tau$  di una serie temporale<sup>Δ</sup> avente intervalli troppo lunghi fra osservazioni consecutive pur ripartite nel tempo in maniera regolare ( $\Delta t > \tau/2$ ); tale è, per esempio, la simulazione di un ritmo<sup>Δ</sup> o di un andamento, dovuto ad un campionamento inadeguato, da parte di un altro ritmo, avente frequenza<sup>Δ</sup> più alta, che risulta così nascosto; più generalmente si tratta di artefatti dovuti al tipo di campionamento, insufficiente per poter trovare cambiamenti o immutabilità delle caratteristiche del ritmo, vale a dire in acrofase<sup>Δ</sup>, ampiezza<sup>Δ</sup>, forma dell'onda<sup>Δ</sup> e frequenza.

*Nota:* nell'analisi delle serie temporali la lunghezza degli intervalli tra le osservazioni può anticipare una distinzione fra alcune frequenze angolari<sup>Δ</sup>. Per esempio, l'*alias* cronobiologico di un ritmo circadiano<sup>Δ</sup> a corsa libera<sup>Δ</sup> può essere scambiato per un ritmo infradiano<sup>Δ</sup>, per esempio circasettano<sup>Δ</sup> (figura 1) o circatrigintano<sup>Δ</sup> (figura 2).

La figura 1 illustra il caso di un periodo a corsa libera di 27,43 ore che viene misurato regolarmente una volta al giorno ( $\Delta t = 24h$ ). Poiché  $24 > \frac{27.43}{2}$  (h), si incappa nell'*aliasing* e la componente trovata ha un periodo di otto giorni. Nella figura 2 è illustrato lo stesso fenomeno. Quanto più il periodo circadiano desincronizzato è vicino alle 24 ore (24,8h), tanto più il periodo simulato è lungo (31 giorni).

Fig. 1 - Periodo circadiano desincronizzato che simula un periodo circasettano.

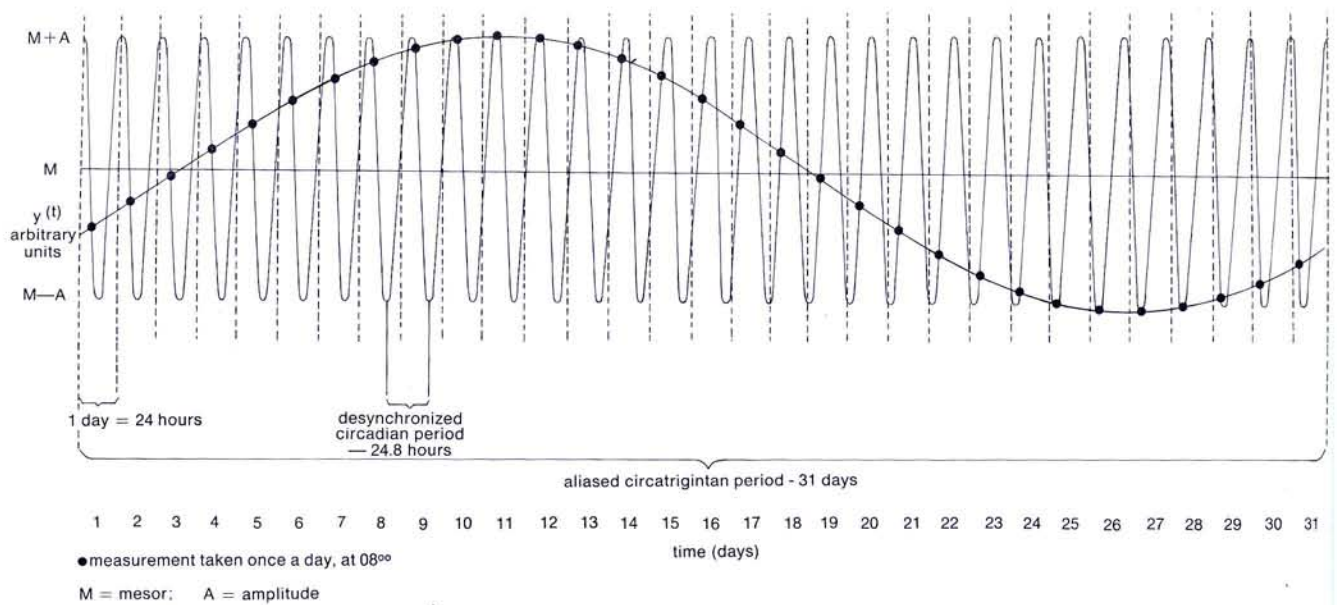


Fig. 2 - Aliasing of a desynchronized circadian period into a circatrigintan period.

Fig. 2 - Periodo circadiano desincronizzato che simula un periodo circatrigintano.

Though very often a drawback in time series analysis, bioaliasing can be advantageously considered as suggestive information. If a rhythm with a period that is not directly accountable on the basis of prior biologic knowledge is found in one variable, such as mood, by a macroscopic analysis and a rhythm with a period accountable by bioaliasing can be suspected on the basis of microscopic analysis, further investigation is warranted and should then be carried out with a more appropriate sampling scheme.

For instance, an infradian alias can constitute an indirect indication of circadian desynchronization. Thus, a drift in the temporal placement along the 24-hour scale of the circadian rhythm in numbers of circulating blood eosinophil cells, counted every 48 hours at a fixed clock hour, could result in a superficial infradian eosinophil rhythm; the latter is simply the alias of a desynchronized circadian rhythm, sampled with insufficient density. The desynchronized circadian eosinophil rhythm, in turn, may indicate that an underlying mechanism such as the adrenal cycle<sup>Δ</sup> may be free-running. A free-running adrenal cycle in turn may be transiently in antiphase<sup>Δ</sup> with all the functions that the adrenal regulates, including some neurohumors and at that time, among other consequences, depression might result. Thus, an infradian eosinophil rhythm may actually indicate a circadian desynchronization which, in turn, may underlie a true infradian mood cycle. This hypothesis has actually been postulated by Halberg in 1960, as an alternative to a homeostatic account for a clear-cut mood cycle of about 38 days in a young man affected by a manic-depressive illness (cyclic psychosis).

Benché molto spesso costituisca un ostacolo nell'analisi delle serie temporali, il *bioaliasing* può essere vantaggiosamente considerato come un'informazione utile. Se in una variabile, come l'umore, viene trovato un ritmo, con un periodo che non è direttamente calcolabile sulla base di conoscenze biologiche precedenti, con metodiche di analisi macroscopica, e sulla base di un tipo di analisi microscopica si può sospettare l'esistenza di un ritmo con periodo dovuto a *bioaliasing*, è giustificato ricorrere ad analisi supplementari da condursi con schemi di campionamento più appropriati.

Per esempio, un ritmo simulato infradiano può costituire una indicazione indiretta di desincronizzazione circadiana. Così, uno spostamento, nella posizione temporale lungo la scala delle 24 ore, del ritmo circadiano degli eosinofili circolanti contati ogni 48 ore, ad ore fisse, può dare origine ad un ritmo, superficiale, di tipo infradiano degli eosinofili; esso non è altro che la dissimulazione di un ritmo circadiano desincronizzato, in cui il campionamento è stato effettuato con densità insufficiente. Il ritmo circadiano desincronizzato degli eosinofili, al contrario, può indicare che un meccanismo sottostante, come il ciclo<sup>Δ</sup> surrenale, può essere soggetto a *corsa libera*. Un ciclo surrenale a corsa libera invece può essere temporaneamente in antifase<sup>Δ</sup> con tutte le funzioni controllate dai surreni, ivi comprese alcune funzioni neuroumorali, ed in tale situazione, fra le altre conseguenze, può insorgere uno stato depressivo. Così un ritmo infradiano degli eosinofili può in realtà indicare una desincronizzazione circadiana che, invece, può sottostare ad un ciclo dell'umore realmente infradiano. Questa ipotesi è stata postulata da Halberg nel 1960, come alternativa ad una considerazione omeostatica per un ciclo dell'umore di circa 38 giorni in un giovane affetto da sindrome maniaco-depressiva (psicosi ciclica).

BRILLOUIN L.: Science and Information Theory. Acad. Press Inc., N.Y. 1962.

HALBERG F., PANOFSKY H.: I. Thermo-variance spectra; method and clinical illustrations - Exp. Med. Surg. 19, 284-309, 1961.

individual and population consistency (within a specifiable range, for a specifiably homogeneous population) of the temporal and other characteristics of a process, usually characterized by biostationarity<sup>Δ</sup>.

*Note:* considerations under biostationarity, chronotherapy<sup>Δ</sup>, idiochronotherapy<sup>Δ</sup> and panchronotherapy<sup>Δ</sup> apply *mutatis mutandis*.

*Ergodicity* (a term relating to properties of stochastic processes) is here extended to biologic phenomena characterized by a spectrum<sup>Δ</sup> of rhythms which underlies biologic variability. Accordingly, bioergodicity applies to certain characteristics of rhythms<sup>Δ</sup> with a certain frequency<sup>Δ</sup>, such as the circadian<sup>Δ</sup> one, in some variables studied under certain conditions. When bioergodicity and biostationarity both prevail, a panchronotherapy can be advocated on the basis of a generally applicable schedule, validated previously. Indeed, when properties of a biologic process exhibit both biostationarity and bioergodicity, valid information can be obtained from samples:

- 1) for a sufficiently long yet finite time span on one individual of the population or
- 2) for a short span on a sufficiently large group of individuals or
- 3) for intermediate spans on intermediate group sizes.

The following table shows the agreement among such longitudinal, transverse and hybrid samples, respectively:

sampling	subjects		study duration: in days (& Δt: h)	mode of synchronization <sup>Δ</sup> L: span of light D: span of darkness	circadian		acrophase <sup>Δ</sup>	
	no. & sex	age (y)			mesor <sup>Δ</sup>	amplitude <sup>Δ</sup> "C(95% C.I.)	in hours & minutes reference: local 00 <sup>00</sup>	in degrees (360° ≡ 24 h) reference: middle of daily dark span
transverse	11 ♂	21-25	1 (~1.5)	L (07 <sup>30</sup> -23 <sup>30</sup> ) D (23 <sup>30</sup> -07 <sup>30</sup> )	36.6	0.4 (0.3-0.5)	16 <sup>49</sup> (15 <sup>34</sup> -18 <sup>13</sup> )	-200" (-181" to -221")
hybrid	3 ♂, 1 ♀	adults	3 (4)	L (07 <sup>22</sup> -23 <sup>00</sup> ) D (23 <sup>00</sup> -07 <sup>22</sup> )	36.5	0.3 (0.04-0.6)	17 <sup>12</sup> (15 <sup>44</sup> -20 <sup>00</sup> )	-210" (-188" to -252")
longitudinal	1 ♂	37	34 (~3.3)	L (06 <sup>45</sup> -23 <sup>15</sup> ) D (23 <sup>15</sup> -06 <sup>45</sup> )	36.7	0.33 (0.27-0.39)	15 <sup>44</sup> (15 <sup>12</sup> -16 <sup>17</sup> )	-191" (-183" to -199")

Cosinor<sup>Δ</sup> analyses of circadian rhythms in human oral temperature reveal *bioergodicity* in three kinds of samples (Δt = interval between consecutive observations).

BIOERGODICITÀ: accordo esistente, nell'ambito di un individuo o di una popolazione, fra le caratteristiche temporali e di altro tipo di un processo, di solito caratterizzato da biostazionarietà<sup>Δ</sup>. Tale accordo esiste entro un *range* specificabile per una data popolazione omogenea.

*Nota:* si applicano, con le dovute modifiche, le considerazioni fatte per biostazionarietà, cronoterapia<sup>Δ</sup>, idiocronoterapia<sup>Δ</sup> e pancronoterapia<sup>Δ</sup>.

*Ergodicità* (termine che si riferisce alle proprietà dei processi stocastici) viene qui esteso ai fenomeni biologici caratterizzati da uno spettro<sup>Δ</sup> di ritmi che sottosta alla variabilità biologica. Allo stesso modo il termine bioergodicità si applica a certe caratteristiche di ritmi<sup>Δ</sup> aventi talune frequenze<sup>Δ</sup>, come quella circadiana<sup>Δ</sup>, in alcune variabili studiate sotto particolari condizioni. Quando prevalgono sia la bioergodicità che la biostazionarietà, si può sostenere la pancronoterapia sulla base di un modello generalmente applicabile, precedentemente convalidato. In realtà, quando le caratteristiche di un processo biologico mostrano sia biostazionarietà che bioergodicità, si possono ottenere valide informazioni da campioni:

- 1) per un intervallo di tempo sufficientemente lungo anche se finito su un individuo della popolazione, oppure
- 2) per un intervallo di tempo corto su un gruppo di individui sufficientemente vasto, oppure
- 3) per intervalli di tempo di lunghezza intermedia su gruppi di individui di grandezza intermedia.

La tabella seguente mostra mediante esempi di campionamento longitudinale, trasversale ed ibrido, come è possibile rispettare le proporzioni necessarie fra le diverse caratteristiche temporali:

Analisi cosinor<sup>Δ</sup> di ritmi circadiani della temperatura orale nell'uomo rivelano *bioergodicità* in tre tipi di campioni (Δt è l'intervallo fra osservazioni consecutive).

BENDAT J.S., PIERSOL A.G.: Random data - Analysis and measurement procedures. Wiley Interscience, N.Y., 1971.

HALBERG F., REINBERG A.: Rythmes circadiens et rythmes de basses fréquences en physiologie humaine - J. Physiol. (Paris) 59, 117-200, 1967.

## BIOLOGIC NOISE

random or other (useless or uncontrollable) components of a signal, interfering with the useful part of the signal (e.g., rhythm<sup>Δ</sup>) to be evaluated.

*Units:* statistical dispersion measures, e.g., in original physiologic units or as percentages (see PERCENTAGE<sup>Δ</sup> ERROR).

*Note:* biologic noise from unidentified and identified sources, separately evaluated or unevaluated can be computed as the variability remaining after the (e.g., least<sup>Δ</sup>-squares) fit of a model used for approximating a rhythm. In this sense, *noise* equals the *error* term in a statistical model, and the relative contribution of noise as interference with the predictable (and thus useful) part of the signal is described as percentage error.

**RUMORE BIOLOGICO:** l'insieme delle componenti, casuali o non, (inutili od incontrollabili) che interferiscono con la parte utile del segnale che deve essere valutato. Il rumore biologico nel caso della valutazione di un ritmo<sup>Δ</sup> ne nasconde le caratteristiche ad un esame macroscopico dei dati.

*Unità:* misura della dispersione statistica, in unità fisiologiche originali o come percentuale (vedi ERRORE PERCENTUALE<sup>Δ</sup>).

*Nota:* il rumore biologico può avere origine da sorgenti identificate o non e può essere valutato o rimanere non valutato. Può essere calcolato come la frazione di variabilità che rimane, ad esempio, dopo l'adattamento col metodo dei minimi<sup>Δ</sup> quadrati di un modello usato per approssimare un ritmo. In questo senso *rumore* equivale al termine *errore* in un modello statistico ed il contributo relativo del rumore, come interferenza con la parte prevedibile ed utile del segnale, viene espresso come errore percentuale.

---

HALBERG F., KATINAS G. S., CHIBA Y., GARCIA SAINZ M., KOVACS T. G., KÜNDEL H., MONTALBETTI N., REINBERG A., SCHARF R., SIMPSON H.: Chronobiologic glossary of the International Society for the Study of Biologic Rhythms - Int. J. Chronobiol. 1, 31-63, 1973.



the sum of non-random and thus predictable time-dependent biologic changes, including, with growth, development and aging, a spectrum of rhythms<sup>Δ</sup> with different frequencies.

STRUTTURA TEMPORALE BIOLOGICA: somma delle variazioni biologiche, non casuali e quindi prevedibili, dipendenti dal tempo. Essa comprende uno spettro di ritmi<sup>Δ</sup> con diverse frequenze, considerati nelle diverse epoche della vita biologica: crescita, sviluppo, invecchiamento.

*Note:* time structure characterizes any biologic entity, including ecosystems and populations as well as individual or grouped organisms, organ systems, organs, tissues, cells and subcellular structures, exhibiting one or several of the frequencies listed in the following table:

*Nota:* la struttura temporale caratterizza qualsiasi entità biologica, compresi gli ecosistemi (insiemi di interazioni fra individui di specie diverse viventi nello stesso ambiente), le popolazioni (sia come individui che come gruppo di organismi), i sistemi di organi, gli organi, i tessuti, le cellule e le strutture subcellulari, che mostrano una o più delle frequenze elencate nella tabella seguente:

<u>domain; region</u>	<u>range</u>	<u>termine</u>
ultradian	$\tau < 20\text{-h}$	ultradiano
circadian	$20\text{-h} \leq \tau \leq 28\text{-h}$	circadiano
dian	$23.8\text{-h} \leq \tau \leq 24.2\text{-h}$	diano
infradian	$\tau > 28\text{-h}$	infradiano
circaseptan	$\tau = 7 \pm 3 \text{ d}$	circasettano
circadiseptan	$\tau = 14 \pm 3 \text{ d}$	circadisettano
circavigintan	$\tau = 21 \pm 3 \text{ d}$	circavigintano
circatrigintan	$\tau = 30 \pm 5 \text{ d}$	circatrigintano
circannual	$\tau = 1 \text{ y} \pm 2 \text{ m}$	circannuale

$\tau$  = period; h = hour; d = day; m = month; y = year.

Period ranges for terms describing biologic rhythms. Terms coined by analogy to usage in physics. Just as frequencies<sup>Δ</sup> higher than those audible or visible are called *ultrasound* and *ultraviolet*, frequencies<sup>Δ</sup> higher than 1 cycle per 20 h are designated as *ultradian*<sup>Δ</sup>. By the same token, as frequencies lower than the audible or visible are called *infrasound* and *infrared*, rhythms with a frequency lower than 1 cycle per 28 h are designated as *infradian*<sup>Δ</sup>.

Termini in uso per definire i diversi ritmi biologici; relative lunghezze dei periodi corrispondenti. Tali termini sono stati conosciuti per analogia con quelli in uso in fisica: come le frequenze<sup>Δ</sup> più alte di quelle udibili o visibili vengono definite *ultrasuoni* od *ultravioletti*, ritmi con frequenze<sup>Δ</sup> più alte di 1 ciclo per 20 h sono denominati *ultradiani*<sup>Δ</sup>. Ugualmente, come frequenze più basse di quelle udibili o visibili sono definite *infrasuoni* od *infrarossi*, ritmi con frequenze più basse di quella circadiana vengono denominati *infradiani*<sup>Δ</sup>.

Information on time<sup>Δ</sup> structure relates to many disciplines.

Le informazioni sulla struttura temporale<sup>Δ</sup> sono pertinenti a molte discipline.

ASCHOFF J.: Exogenous and endogenous components in circadian rhythms - Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol. 25, 11-28, 1960.  
 HALBERG F.: Temporal coordination of physiologic function - Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol. 25, 289-310, 1960.  
 HALBERG F.: Chronobiology - Ann. Rev. Physiol. 31, 675-725, 1969.

## BIOSTATIONARITY

consistency (within a specifiable range, for a specifiably homogeneous population) of the temporal and other characteristics of a biologic process such as a bioperiodicity.

*Note:* consistency here refers to a certain relative time-invariance; it means the statistical reproducibility of temporal or other characteristics at different times during a biosystem's specifiable stage.

Stationarity, as a term relating to properties of stochastic processes can be extended to biologic phenomena, if and only if (e.g., by the prefix *bio* added to it) several points are kept in mind. First, addition of the prefix *bio* should emphasize that stochastic variability in biology is at best a superstructure, superimposed upon a basic spectrum of rhythms<sup>Δ</sup> (with several frequencies) underlying biologic variability. Accordingly and second, biostationarity is not intended to refer necessarily or even primarily to some extent of consistency (if not time-invariance) of the stochastic component in biologic time series. Instead, biostationarity is intended to describe the extent of consistency of certain (deterministic) characteristics of rhythms with a certain frequency<sup>Δ</sup>, such as the circadian<sup>Δ</sup> one, in some variables studied and documented under certain specifiable conditions. In the absence of biostationarity, any chronotherapy<sup>Δ</sup> must be validated as-one-goes by the long-term monitoring of a marker<sup>Δ</sup> rhythm. When, in turn, biostationarity prevails under continued drug treatment, chronotherapy may be optimized for the given individual at the outset and may then be continued with a thus established and intermittently revalidated schedule of idiochronotherapy<sup>Δ</sup> (but not as a more generally advocated panchronotherapy<sup>Δ</sup>). When bioergodicity<sup>Δ</sup> and biostationarity both prevail, a panchronotherapy can be advocated as a previously validated generally applicable schedule.

BIOSTAZIONARIETÀ: accordo fra caratteristiche temporali e di altro tipo nell'ambito di un processo biologico, come, per esempio, un processo bioperiodico. Tale accordo avviene all'interno di un determinato *range* per una data popolazione omogenea.

*Nota:* tale accordo si riferisce a certe invarianze temporali relative, vale a dire la riproducibilità statistica di caratteristiche temporali, o di altro tipo, a tempi diversi durante un dato stadio di un biosistema.

La stazionarietà, come termine che si riferisce alla proprietà dei processi stocastici, può essere estesa ai fenomeni biologici, se e solo se si tengono presenti alcuni punti essenziali (per esempio, deve essere aggiunto il prefisso *bio*). Innanzi tutto, l'aggiunta del prefisso *bio* dovrebbe porre in evidenza che la variabilità stocastica in biologia è una sovrastruttura, sovrimposta su uno spettro di base di ritmi<sup>Δ</sup> (aventi diverse frequenze) che sottostanno a variabilità biologica. Secondariamente, la biostazionarietà non viene intesa come riferentesi necessariamente ed innanzi tutto ad un certo grado di accordo (o di invarianza temporale) della componente stocastica nelle serie temporali biologiche. Si intende invece che il termine biostazionarietà descriva il grado di accordo di talune caratteristiche di ritmi aventi una data frequenza<sup>Δ</sup> come quella circadiana<sup>Δ</sup>, in alcune variabili studiate e documentate a talune determinate condizioni. In assenza di biostazionarietà, qualsiasi cronoterapia<sup>Δ</sup> può essere valida solo nel caso che si tenga conto di un monitoraggio a lungo termine con un ritmo *marker*<sup>Δ</sup>. Quando, invece, prevale la biostazionarietà durante un trattamento continuato con farmaci, la cronoterapia può essere ottimizzata per un dato individuo fin dall'inizio e può essere proseguita con un programma di idiocronoterapia<sup>Δ</sup> stabilito e riconfermato di tanto in tanto (ma non come panchronoterapia<sup>Δ</sup> più generalmente applicata). Quando prevalgono sia la bioergodicità<sup>Δ</sup> che la biostazionarietà, si può applicare la panchronoterapia come programma generalmente applicabile qualora venga prima controllato.

HALBERG F., JOHNSON E. A., NELSON W., RUNGE W., SOTHERN R.: Autorhythmometry procedures for physiologic self-measurements and their analysis - Physiology Teacher 1, 1-11, 1972.

difference in one or several parameters<sup>Δ</sup>, such as frequency<sup>Δ</sup>, amplitude<sup>Δ</sup>, acrophase<sup>Δ</sup> and/or waveform<sup>Δ</sup> of two rhythms<sup>Δ</sup> being compared, recorded from two anatomically symmetrical sites: for instance, from corresponding quadrants of the two breasts (intermammary chronoasymmetry).

CRONOASIMMETRIA: differenza esistente fra uno o più parametri<sup>Δ</sup>, come la frequenza<sup>Δ</sup>, l'ampiezza<sup>Δ</sup>, l'acrofase<sup>Δ</sup> e/o la forma<sup>Δ</sup> dell'onda, di due ritmi<sup>Δ</sup> da confrontare, qualora essi siano registrati da due siti anatomici simmetrici; per esempio, da quadranti corrispondenti di due mammelle (cronoasimmetria intermammaria).

HALBERG E., HALBERG F., HAUS E., CORNELISSEN G., WALLACH L. A., GARCIA-SAINZ M., SIMPSON H. W., GAUTHERIE M., SHONS A. R., SMOLENSKY M., SCHEVING L. E.: Toward a chronopsy: a chronobiological case report and review - Chronobiologia (in press).

CHRONOAVAILABILITY

temporal aspects of bioavailability such as circadian<sup>Δ</sup> (or other) rhythmic or otherwise predictable changes.

CRONODISPONIBILITÀ: riguarda gli aspetti temporali della biodisponibilità come le modificazioni ritmiche circadiane<sup>Δ</sup> o di altro tipo o comunque altrimenti prevedibili.

Note: chronoavailability (shorter than chronobioavailability and hence preferred) of three erythromycin test preparations has been assessed by each of four indices: area under the bioavailability curve, peak value, time to peak<sup>Δ</sup> value and minimal value. A tabulated cosinor<sup>Δ</sup> summary of such data from 24 human volunteers follows:

Nota: la cronodisponibilità (termine più corto e quindi preferibile a cronobiodisponibilità) di tre preparazioni di prova a base di eritromicina è stata fissata mediante l'uso di quattro indici: area al di sotto della curva di biodisponibilità, valore del picco<sup>Δ</sup>, tempo del picco e valore minimo. La tabella seguente riassume i valori dedotti dall'analisi cosinor<sup>Δ</sup> di tali dati ottenuti da 24 volontari umani:

index summarized	percent rhythm <sup>Δ</sup>	mesor <sup>Δ</sup> ± SE	amplitude <sup>Δ</sup>	acrophase <sup>Δ</sup> (degrees) (95% confidence <sup>Δ</sup> int.)
time to peak (h)	11	3.4 ± .05	.68 ( .48, .89)	—127 (—127, —161)
peak (μg/ml)	8	1.6 ± .04	.42 ( .27, .57)	—173 (—152, —193)
area (μg/ml/h)	8	5.2 ± .14	1.41 ( .92, 1.91)	—180 (—159, —200)
nadir	22	.4 ± .01	.31 ( .25, .37)	—186 (—176, —152)

DiSANTO A., CHODOS D., HALBERG F.: Chronobioavailability of three erythromycin test preparations assessed by each of four indices: time to peak, peak, nadir and area - Chronobiologia 2, (Suppl. 1), 17, 1975.

HALBERG F.: Protection by timing treatment according to bodily rhythms - an analogy to protection by scrubbing before surgery - Chronobiologia, 1, (Suppl. 1), 27-68, 1974.

test of physiologic, pharmacologic, environmental polluting or other agents carried out to assess (preferably concomitantly two interdependent, yet distinguishable) rhythm-related phenomena: first, any effect of an agent tested upon circadian<sup>Δ</sup> or other rhythm<sup>Δ</sup> characteristics and second, any dependence of effect upon the stage of rhythm(s) at the time of agent administration.

*Note:* many practicable schemes are designed to assess the behavior of circadian rhythm characteristics by the study of responses to environmental changes, e.g., changes in lighting and feeding regimens, with or without drug administration, with or without exposure to (high or low) concentrations of environmental pollutants. Data collection may be automatic, e.g., by recorders of motor activity or by time lapse photography in a serially dependent (longitudinal) fashion, each animal being sampled repeatedly. Any other determinations (whatever may be pertinent for a given problem, such as chemical ones that might require killing the animal) can then be carried out in a serially independent (transverse) fashion, to cover, for instance, a full circadian cycle<sup>Δ</sup>, with data from separate groups of animals. The single (or a few such) cycle(s) covered may be picked on the basis of the longitudinally monitored reference<sup>Δ</sup> rhythms.

Chronobioassays carried out at critical times serve to explore rhythm characteristics under one, several, or all of the following conditions, among others:

- a) exposure to one or several (24-hour) synchronizers<sup>Δ</sup> such as the alternation of light and darkness and of the availability and unavailability of food (a design of interest in itself, in view of the demonstration that feeding schedules can be optimized themselves, for a better utilization of calories);
- b) behavior during and following one or several changes in the temporal placement along the 24-hour scale of one or several synchronizers, such as the schedules of lighting, meals, pollutants, or drugs. Such metarhythmometry<sup>Δ</sup> (involving the manipulation of one or more synchronizers) dissociates physiologic mechanisms in time just as chromatography dissociates compounds by travel in space;
- c) isolation of the organism in a presumably constant environment, compatible with a *self-selected* schedule (and thus with a *free-running*<sup>Δ</sup> period<sup>Δ</sup> of a rhythm);
- d) completion of study by resynchronization with a synchronizer for sampling, transversely, once on each organism from separate groups for a series of special,

SAGGIO CRONOBIOLOGICO: prova eseguita su agenti fisiologici, farmacologici, inquinanti ambientali o di altro tipo, allestita per stabilire fenomeni collegati a ritmi; preferibilmente due fenomeni interdipendenti, ma distinguibili, vengono studiati insieme: per il primo, qualsiasi effetto di un agente sottoposto a *tests* sulle caratteristiche circadiane<sup>Δ</sup> o di altro tipo di ritmo<sup>Δ</sup>, e per il secondo, qualsiasi conseguenza di tale effetto sullo stadio di uno o più ritmi al momento della somministrazione dell'agente.

*Nota:* diversi schemi di facile applicazione sono stati approntati per fissare il comportamento delle caratteristiche di un ritmo circadiano per mezzo dello studio delle risposte a cambiamenti ambientali, per esempio modificazioni del regime di illuminazione o del tipo di alimentazione, con o senza somministrazione di farmaci, con o senza esposizione a (alte o basse) concentrazioni di sostanze inquinanti ambientali. La raccolta di dati può essere automatica, per esempio usando registratori dell'attività motoria oppure fotografando in maniera seriata (studio di tipo longitudinale) nel tempo; in tal modo ogni animale viene esaminato ripetutamente. Qualsiasi altra determinazione, che possa rivelarsi pertinente per un dato problema (come quelle di tipo biochimico che necessitano dell'uccisione dell'animale), può essere realizzata in maniera serialmente indipendente (studio di tipo trasversale) per coprire, per esempio, un intero ciclo<sup>Δ</sup> circadiano, con dati provenienti da diversi gruppi di animali. Il singolo ciclo, od i pochi cicli così coperti possono essere tenuti sotto controllo per mezzo di un ritmo di riferimento<sup>Δ</sup> monitorato in maniera longitudinale.

Saggi cronobiologici, realizzati rispettando i tempi critici, servono per indagare le caratteristiche di ritmi in una, più di una o tutte le seguenti condizioni, fra le altre:

- a) esposizione ad uno o più sincronizzatori<sup>Δ</sup> (alle 24 ore) quali sono: alternanza di luce e buio, di disponibilità o meno del cibo (un progetto di grande interesse per se stesso, in vista della dimostrazione che i programmi di alimentazione possano essere ottimizzati per una migliore utilizzazione delle calorie);
- b) comportamento durante e dopo una o più modificazioni della posizione lungo la scala delle 24 ore di uno o più sincronizzatori, come i programmi di illuminazione, dei pasti, degli inquinanti o dei farmaci. Tale metaritmometria<sup>Δ</sup> (che comprende la manipolazione di uno o più sincronizzatori) scompone i meccanismi fisiologici nel tempo proprio come la cromatografia scompone composti con spostamenti nello spazio;
- c) isolamento dell'organismo in ambiente presumibilmente costante, compatibile con il programma di sincronizzazione non *determinato dall'esterno* e che non interferisca col periodo<sup>Δ</sup> a *corsa libera*<sup>Δ</sup> del ritmo che si viene così a determinare;
- d) completamento dello studio mediante risincronizzazione con un sincronizzatore per effettuare determinazioni su sangue e/o tessuti. Tali determinazioni spe-

e.g., biochemical, determinations on blood and/or tissues (the removal of which may require killing). This may be done after one has adjusted the timing of the animals to that of the investigator. For instance, one may test 14 groups of individuals, 7 control groups and 7 experimental ones. Each group could be tested at a different circadian stage yet at the same convenient clock hour – whenever one can manipulate environmental synchronizers by placing separate housing units on different schedules.

Two groups (serving as longitudinal control) could be monitored continuously, e.g., for oxygen consumption or locomotor activity. Actually during transverse sampling one of these two groups may again be monitored as the control and the other as the test group of an agent or condition – disease, drug, or pollutant.

The longitudinal data may be analyzed on a daily basis for rhythm characteristics, such as (I) a measure of timing – the acrophase $\Delta$ , (II) a measure of extent of change – the amplitude $\Delta$ , (III) the overall mean – the mesor $\Delta$  and (IV) the waveform. Once the mesor, amplitude, acrophase or waveform $\Delta$  change [and if the rhythm in different individuals remains (group-) synchronized], one can examine the possibility that these rhythms can be shifted in both the test and control groups. If such shifts also are possible, one can then institute a set of lighting regimens, that allow one to carry out certain tests at a fixed clock hour on one day or on consecutive days if some groups are being picked from a larger group to study what happens in consecutive cycles as the effect of a given condition tested.

Similar tests in human beings have yielded, already, chronotherapeutic results. Such results are particularly dramatic in the case of an experimental leukemia in mice where a comparison was made of equal doses of the antimetabolite arabinosyl cytosine (briefly ara-C) in a so-called *homeostatic treatment* with a *sinusoidal treatment*. The homeostatic treatment consists of four courses, every fourth day, with equal doses being administered in each course every 3 hours for 24 hours. The sinusoidal treatment consists of the same total dose per day, but with the doses rearranged so that more is given when the organism is resistant (in terms of toxic side effects) and less drug is given at the time when the organism is more susceptible. A study of 2,667 animals showed that the treatment of an experimental cancer can be optimized in the mouse. It seems possible that not only certain drug treatments but also the effect of food can be optimized. It matters whether a calorie is offered at the beginning or end of a light or dark span to mice kept on a regimen involving 12 hours of light alternating with 12 hours of darkness. The body weight change differs according to the timing of feeding schedules. In human beings of usual weight

ciali, per esempio biochimiche, richiedono l'uccisione dell'animale, perciò fanno parte di uno studio di tipo trasversale, cioè vengono effettuate una volta per ogni organismo proveniente da gruppi diversi. Questo può essere fatto dopo che la struttura temporale degli animali si sia riadattata a quella del sincronizzatore imposto dal ricercatore. Per esempio, si possono esaminare 14 gruppi di individui, 7 gruppi di controllo e 7 gruppi in esame. Ogni gruppo può essere controllato a diversi stadi circadiani, ma alla stessa ora attuale che sia comoda per il ricercatore, se è possibile modificare i sincronizzatori ambientali ponendo gli animali in unità di alloggio diverse che sottostanno a diversi programmi per quanto riguarda la sincronizzazione.

Due gruppi, utilizzati come controllo longitudinale, possono essere seguiti continuamente, per esempio per quanto riguarda il consumo di ossigeno o l'attività locomotoria. Così, durante il campionamento trasversale, uno di questi due gruppi può nuovamente essere monitorato come controllo e l'altro essere utilizzato come gruppo in esame per uno degli agenti o condizioni, siano essi una malattia, un farmaco od una sostanza inquinante.

I dati longitudinali possono essere analizzati, su base giornaliera, per quanto riguarda le caratteristiche del ritmo come 1) misura della struttura temporale: l'acrophase $\Delta$ , 2) misura del grado di modificazione: l'ampiezza $\Delta$ , 3) la media: il mesor $\Delta$  e 4) la forma $\Delta$  dell'onda. Qualora si modificano il mesor, l'ampiezza, l'acrophase o la forma dell'onda (e se il ritmo dei diversi individui resta sincronizzato per gruppi) si può esaminare la possibilità che questi ritmi possano aver subito spostamenti sia nel gruppo in esame che in quello di controllo. Se sono possibili anche questi spostamenti, si può poi allestire un insieme di programmi di illuminazione, che permetta di approntare alcuni *tests* ad ore fisse in un giorno oppure in giorni consecutivi, se alcuni gruppi sono stati estratti da gruppi più ampi per studiare quello che succede in cicli successivi, come effetto di una determinata condizione in esame. Studi simili eseguiti su esseri umani hanno dato origine già a risultati che consentono l'applicazione della cronoterapia.

Tali risultati sono particolarmente drammatici nel caso della leucemia sperimentale nel topo, ove è stato fatto un confronto fra il cosiddetto *trattamento omeostatico* con dosi uguali dell'antimetabolita arabinosil-citosina (abbreviato ara-C) ed il *trattamento di tipo sinusoidale*. Il trattamento omeostatico consiste in quattro somministrazioni, ogni quattro giorni, con dosi equivalenti date ogni 3 ore per 24 ore ogni volta. Il trattamento sinusoidale consiste nel somministrare la stessa dose totale per giorno, ma con la rielaborazione delle singole dosi durante l'arco della giornata in modo tale che viene somministrata la dose maggiore del farmaco quando l'organismo è più resistente (agli effetti tossici collaterali) e dosi minori quando l'organismo è più sensibile. Lo studio su 2.667 animali ha mostrato che il trattamento di un cancro sperimentale può essere ottimizzato nel topo. Pare che sia possibile ottimizzare non solo taluni trattamenti farmacologici, ma anche gli effetti del cibo. Infatti, si ottiene effetto diverso a seconda di quando viene somministrato l'apporto calorico, se all'inizio od alla fine del periodo di luce o di buio, a topi alloggiati in ambiente in cui si alternano 12 ore di luce a 12 ore di

as well there is a consistent relative body weight loss on a regimen of breakfast only as compared to one of dinner only.

In an energy poor world, wherein we search for food, it will be important for human beings to know when to consume their food. For those who produce the food, it will be important to know when, at any point in the food chain, one gets *most mileage* out of the calories offered to the animal. Thus, the questions as to *when to eat*, *when to treat* and *when to test* for a pollutant (among many other applications of chronobiology<sup>Δ</sup> to health and productivity) can be approached by chronobioassay in the laboratory and in the field.

buio. Si hanno modificazioni del peso corporeo in accordo con le modificazioni delle abitudini alimentari. In esseri umani di peso normale si è notata significativa perdita di peso quando assumevano il solo pasto del mattino rispetto a quando assumevano il solo pasto della sera. In un mondo povero di energie come il nostro, mentre si compiono ricerche per nuove fonti di alimentazione, potrà essere importante per gli esseri umani sapere quando è più conveniente che assumano il loro cibo. Per gli esperti di problemi dell'industria alimentare, sarà importante sapere quando, nel programma di alimentazione, si *ottiene di più* dalle calorie somministrate all'animale. Così le domande: *quando mangiare, quando somministrare un farmaco, quando allestire un test per una sostanza inquinante* (fra le molte altre applicazioni della cronobiologia<sup>Δ</sup> alla salute ed alla produttività) possono essere affrontate mediante saggi cronobiologici in laboratorio e nella pratica.

HALBERG F.: Chronobiology - Ann. Rev. Physiol. 31, 675-725, 1969.

HALBERG F., HAUS E., CARDOSO S. S., SCHEVING L. E., KÜHL J. F. W., SHIOTSUKA R., ROSENE G., PAULY J. E., RUNGE W., SPALDING J. F., LEE J. K., GOOD R. A.: Toward a chronotherapy of neoplasia: Tolerance of treatment depends upon host rhythms - *Experientia (Basel)* 29, 909-934, 1973.

HALBERG F., NELSON W., RUNGE W. J., SCHMITT O. H., PITTS G. C., TREMOR J., REYNOLDS O. E.: Plans for orbital study of rat bio-rhythms. Results of interest beyond the Biosatellite program - *Space Life Sci.* 2, 437-471, 1971.

NELSON W., SCHEVING L., HALBERG F.: Circadian rhythms in mice allowed single daily 'meal' at different stages of LD (12:12) lighting regimen - *J. Nutr.* 105, 171-184, 1975.

analytical results obtained by fitting a fixed-period<sup>Δ</sup> cosine curve to consecutive overlapping or non-overlapping data sections, called intervals, displaced in increments throughout a time series - - displayed with the original data as *moving* P-values (for rhythm description) and as moving point and interval estimates for mesor<sup>Δ</sup>, amplitude<sup>Δ</sup> and acrophase<sup>Δ</sup> of a rhythm<sup>Δ</sup>.

*Note:* a combined macroscopic<sup>Δ</sup> and microscopic<sup>Δ</sup> method. SS with consecutive overlapping sections are called *pergressive*, those with non-overlapping sections are called *fractionated*. The moving mesor complements the conventional moving average, also referred to as a rolling mean. Increments chosen for analysis can actually be much shorter than the interval analyzed, so long as *P-values* for analyses on non-overlapping intervals only are interpreted. As in the case of histologic serial sections, one may choose a *section-width* (interval) from prior experience. However, the chronobiologic serial section on one and the same time<sup>Δ</sup> series can be repeated with variations in the interval, the increment and even the period chosen for the fit (quite apart from the fact that the SS permits the examination of overlapping sections of a given time series).

SEZIONE SERIATA CRONOBIOLOGICA, SS: risultati analitici ottenuti adattando una curva cosinusoidale, a periodo<sup>Δ</sup> fisso, a gruppi di dati consecutivi, chiamati intervalli (che si sovrappongono in parte o no fra loro), disposti in successione temporale crescente. Quest'ultima è rappresentata per mezzo dei dati originali sia come valori di *P mobili* (per la descrizione del ritmo), sia come stime dei punti mobili ed intervalli relativi per il *mesor*<sup>Δ</sup>, l'*ampiezza*<sup>Δ</sup> e l'*acrofase*<sup>Δ</sup> del ritmo<sup>Δ</sup>.

*Nota:* si tratta di un metodo sia macroscopico<sup>Δ</sup> che microscopico<sup>Δ</sup>. Sezioni seriate con sezioni consecutive in parte sovrapposte sono dette *pergressive*, mentre se le sezioni non si sovrappongono sono dette *frazionate*. Il mesor mobile completa la media convenzionale mobile, a cui si può fare anche riferimento come *media rotolante*. Gli incrementi scelti per l'analisi possono in pratica essere molto più brevi dell'intervallo analizzato, purché si considerino solo i *valori di P* su intervalli non sovrapposti. Come nel caso delle sezioni seriate istologiche, si può scegliere l'*ampiezza della sezione* (intervallo) in base a precedenti esperienze. Comunque le sezioni seriate cronobiologiche sulla medesima serie temporale<sup>Δ</sup> possono essere ripetute variando l'intervallo, l'incremento e perfino il periodo scelto. Inoltre le sezioni seriate permettono lo studio di sezioni, sovrappontenti, di una serie temporale.

BARTTER F. C., DELEA C. S., BAKER W., HALBERG F., LEE J. K.: Chronobiology in the diagnosis and treatment of mesor-hypertension - *Chronobiologia* 3, 199-213, 1976.

HALBERG F., ENGELI M., HAMBURGER C., HILLMAN D.: Spectral resolution of low-frequency, small-amplitude rhythms in excreted 17-ketosteroid; probable androgen-induced circaseptan desynchronization - *Acta endocr. (Kbh.) Suppl.* 103, 5-54, 1965.

HALBERG F., JOHNSON E. A., NELSON W., RUNGE W., SOTHERN R.: Autorhythmometry procedures for physiologic self-measurements and their analysis - *Physiology Teacher* 1, 1-11, 1972.

HALBERG F., KATINAS G. S., CHIBA Y., GARCIA SAINZ M., KOVACS T. G., KÜNKEL H., MONTALBETTI N., REINBERG A., SCHARF R., SIMPSON H.: Chronobiologic glossary of the International Society for the Study of Biologic Rhythms - *Int. J. Chronobiol.* 1, 31-63, 1973.

## CHRONOBIOLOGIC TIME UNIT, CTU

unit of time expressed in conventional time units if a period<sup>Δ</sup> has been validated by rhythmometry<sup>Δ</sup> to characterize a system and/or in biologic time units, such as the interval elapsed between two corresponding stages of a cardiac cycle<sup>Δ</sup>, the time span from the onset of one menstruation to the onset of the next, or, if properly resolved, the time span elapsed from one hormonal *surge*, such as those in follicle-stimulating and luteinizing hormones, to the onset of the next *surge* in the same hormones if, and only if, all criteria such as onset are properly defined.

UNITÀ DI TEMPO CRONOBIOLOGICA, CTU: unità di tempo espressa in unità di tempo convenzionali se è stato dimostrato, mediante ritmometria<sup>Δ</sup>, l'esistenza di un solo periodo<sup>Δ</sup> del ritmo<sup>Δ</sup> in grado di caratterizzare un sistema. Viene invece espressa in unità di tempo biologiche, come l'intervallo di tempo trascorso tra due stadi corrispondenti di un ciclo<sup>Δ</sup> cardiaco, l'intervallo di tempo tra l'inizio di una mestruazione e l'inizio della successiva, oppure, se accuratamente indagato, lo spazio di tempo trascorso tra l'insorgere di un'*ondata* ormonale, come nel caso degli ormoni follicolo-stimolante e luteinizzante, e l'insorgere dell'*ondata* successiva degli stessi ormoni, se, e solo se, sono stati in precedenza ben definiti tutti i criteri che caratterizzano tali fenomeni.

---

HALBERG F.: Protection by timing treatment according to bodily rhythms - an analogy to protection by scrubbing before surgery  
Chronobiologia, 1, (Suppl. 1), 27-68, 1974.



estimation of any rhythm<sup>Δ</sup> characteristics as a function<sup>Δ</sup> of periods of interest in spectral<sup>Δ</sup> region(s) or spectral<sup>Δ</sup> domain(s) specified by range of trial periods and decrements between consecutive periods fitted in linear<sup>Δ</sup> least-squares rhythmometry<sup>Δ</sup> and by certain candidate periods thus obtained (each with an amplitude<sup>Δ</sup> and acrophase<sup>Δ</sup>) for linear<sup>Δ</sup>-nonlinear least-squares rhythmometry.

*Note:* this term also describes a specific display of:

- a) original data with best-fitting approximating function found by least-squares analysis to be associated with the minimal percent<sup>Δ</sup> error;
- b) other data characteristics, such as number of samples and span covered;
- c) P-value for rhythm description;
- d) point<sup>Δ</sup> and interval<sup>Δ</sup> estimates of rhythm parameters<sup>Δ</sup>, estimated at one or several frequencies<sup>Δ</sup>;
- e) amplitude and percent<sup>Δ</sup> error as a function of trial period<sup>Δ</sup> in the spectral<sup>Δ</sup> window investigated.

FINESTRA CRONOBIOLOGICA: valutazione di qualsiasi caratteristica di un ritmo<sup>Δ</sup> in funzione<sup>Δ</sup> dei periodi che interessa esaminare nell'ambito di una o più regioni o sezioni spettrali<sup>Δ</sup>; tale caratteristica viene specificata dal *range* dei periodi saggiati e dai decrementi fra i periodi consecutivi via via esaminati nella ritmometria<sup>Δ</sup> dei minimi quadrati lineare<sup>Δ</sup> e da alcuni periodi candidati così ottenuti (ciascuno con la sua ampiezza<sup>Δ</sup> e acrofase<sup>Δ</sup>) per la ritmometria dei minimi quadrati lineare<sup>Δ</sup>-non lineare.

*Nota:* questo termine descrive anche specificatamente:

- a) dati originali con la funzione che meglio approssima il ritmo secondo il metodo dei minimi quadrati associato all'errore percentuale<sup>Δ</sup> minimo;
- b) altre caratteristiche dei dati come il numero dei campioni e l'intervallo di tempo coperto;
- c) valore del P per la descrizione del ritmo;
- d) valutazione singola<sup>Δ</sup> o sottoforma di intervallo<sup>Δ</sup> dei parametri<sup>Δ</sup> del ritmo per una o più frequenze<sup>Δ</sup>;
- e) ampiezza ed errore percentuale<sup>Δ</sup> in funzione del periodo<sup>Δ</sup> saggiato nella regione spettrale<sup>Δ</sup> (finestra) considerata.

## CHRONOBIOLOGY

science objectively quantifying and investigating mechanisms of biologic<sup>Δ</sup> time structure, including rhythmic manifestations of life.

*Note:* rhythms<sup>Δ</sup> with different frequencies<sup>Δ</sup> are found at all levels of biologic integration: ecosystem, population, group, individual, organ-system, organ, tissue, cell and subcellular structure. Their ubiquity and their critical importance to the survival of both the individual and the species have prompted the development of a special methodology to study these temporal characteristics in the context of development, growth and aging, yet in a novel branch of biology separate from embryology, pediatrics and geriatrics.

In physiologic terms, chronobiology provides generally applicable concepts and techniques for resolving predictable cycles<sup>Δ</sup> in organisms and for isolating *environmental* effects from the underlying *endogenous* mechanisms. The basic properties of rhythms are important to education, ecology and medicine.

Among other subspecialties, chronobiology includes:

- a) *chronophysiology*;
- b) *chronopathology*;
- c) *chronopharmacology*<sup>Δ</sup> (including chronotoxicology and chronotherapy<sup>Δ</sup>).

*Chronophysiology* describes temporal manifestations of physiologic processes; it evaluates cyclic nervous, endocrine, metabolic and other interactions within the organism which underlie biologic temporal characteristics and their interactions with the environment;

*chronopathology* describes alterations in biologic temporal characteristics as determinants, resultants or concomitants of disease states (psychoses, cancers, endocrinopathies, ulcers, blood pressure disease, etc.);

*chronopharmacology* describes the results of a chronobiological approach to pharmacological phenomena; chronobiological methodology involves less risk of error and/or false information than the conventional homeostatic approach; chronopharmacology includes:

- *chronotoxicology* describing undesired or harmful effects from chemical, physical or other agents (including poisons, pollutants and overdoses of drugs) 1) upon biologic temporal characteristics and 2) as a function<sup>Δ</sup> of biologic timing;
- *chronotherapy* endeavoring to cure (or prevent) disease, with proper regard to temporal characteristics (e.g., corticosteroid therapy timed to simulate the adrenocortical cycle in Addison's disease).

Chronobiology also includes *chronology*, the review of past events which have to do with the development of environments and the parallel courses which animals have followed in their evolution. This field includes the subject matter of *paleochronology*, or the distribu-

CRONOBIOLOGIA: scienza che quantifica e studia obbiettivamente i meccanismi della struttura temporale biologica<sup>Δ</sup>, incluse le manifestazioni ritmiche della vita.

*Nota:* ritmi<sup>Δ</sup> con diverse frequenze<sup>Δ</sup> si trovano a tutti i livelli di integrazione biologica: ecosistemi, popolazioni, gruppi, individui, sistemi di organi, organi, tessuti, cellule e strutture subcellulari. La loro ubiquità e la loro importanza critica per la sopravvivenza, sia dell'individuo che della specie, hanno favorito lo sviluppo della speciale metodologia cronobiologica per studiare le caratteristiche temporali (per quanto concerne lo sviluppo, la crescita, l'invecchiamento) in una nuova branca della biologia, separata dall'embriologia, dalla pediatria e dalla geriatria.

In termini di fisiologia, la cronobiologia fornisce concetti di applicazione generale e tecniche per risolvere problemi inerenti lo studio dei cicli<sup>Δ</sup> prevedibili negli organismi e per isolare gli effetti *ambientali* dai meccanismi *endogeni* veri e propri, da essi mascherati. Le proprietà di base dei ritmi sono importanti nell'ambito dell'insegnamento, dell'ecologia e della medicina.

La cronobiologia include, fra le altre, le seguenti sottodiscipline:

- a) *cronofisiologia*;
- b) *cronopatologia*;
- c) *cronofarmacologia*<sup>Δ</sup> (che comprende anche la cronotossicologia e la cronoterapia<sup>Δ</sup>).

La *cronofisiologia* studia le manifestazioni temporali dei processi fisiologici; essa valuta le interazioni cicliche nervose, endocrine, metaboliche e di altra natura all'interno dell'organismo che sottostanno alle caratteristiche biologiche temporali e le loro interazioni nell'ambiente;

la *cronopatologia* studia le alterazioni delle caratteristiche biologiche temporali come cause determinanti o come risultanti o situazioni contemporanee a stati di malattia (psicosi, cancro, endocrinopatie, ulcere, ipertensione, ecc.);

per *cronofarmacologia* deve intendersi l'approccio cronobiologico ai fenomeni farmacologici; la metodologia cronobiologica comporta minor rischio di errore e/o di false informazioni che l'approccio convenzionale omeostatico; la cronofarmacologia comprende:

- la *cronotossicologia* che studia gli effetti indesiderati o dannosi di agenti chimici, fisici o di altra natura (compresi i veleni, le sostanze inquinanti ed i farmaci sovradosati) sulle caratteristiche biologiche temporali ed in funzione<sup>Δ</sup> della temporizzazione biologica;
- la *cronoterapia* che si prefigge di curare o prevenire la malattia, con particolare riguardo alle caratteristiche temporali (ad esempio la terapia corticosteroidica temporizzata in modo da simulare il ciclo corticosurrenale nel morbo di Addison).

La cronobiologia include anche la *cronologia*, cioè la rassegna degli eventi passati che hanno a che fare con lo sviluppo degli ambienti ed il corso parallelo che animali e piante hanno seguito nella loro evoluzione. Questo campo include la *paleocronologia*, vale a dire la

tion of (plants and) animals in past time where the evidence is not directly available to us, but has to be pieced together from fragmentary facts and conjecture; *neochronology*, or distribution in recent time, when facts are available both as to progress of the environment and the distribution of the groups of animals. Neochronology, or ecological succession in recent times, includes 1) ecological plant succession, as well as 2) ecological animal succession.

distribuzione delle piante e degli animali nei tempi passati, per i quali non sono disponibili prove dirette, ma ci si deve basare su fatti ed ipotesi frammentarie; comprende anche la *neocronologia* o distribuzione nei tempi recenti, per i quali sono disponibili dati di fatto diretti, sia sullo sviluppo dell'ambiente che sulla distribuzione degli agglomerati animali. La neocronologia, o successione ecologica nei tempi recenti, comprende la successione ecologica sia delle piante che degli animali.

ALLEE W. C. et al.: Principles of Animal Ecology. W. B. Saunders, Philadelphia, 1950.

CHAPMAN R. N.: Animal Ecology. McGraw-Hill, New York, 1931.

HALBERG F.: Some current research methods and results with special reference to the central nervous system; physiopathologic approach - Amer. J. ment. Defic. 65, 156-171, 1960.

HALBERG F.: Ritmos y corteza suprarrenal. Memorias del IV Simposio Panamericano de Farmacologia y Terapeutica, Mexico City, August 1967. Excerpta Med. Int. Congress Series 185, Amsterdam, 1969; pp. 7-39.

HALBERG F.: Chronobiologie; rythmes et physiologie statistique. In: Theoretical Physics and Biology, M. Marois, ed. North-Holland, Amsterdam, 1969; pp. 347-393. Discussion remarks pp. 339-341 and 394-411.

HALBERG F., HALBERG E., MONTALBETTI N.: Premesse e sviluppi della cronofarmacologia - Quad. med. quant. sperim. clin. contr. 7, 5-34, 1969.

HALBERG F., REINBERG A.: Rythmes circadiens et rythmes de basses fréquences en physiologie humaine - J. Physiol. (Paris) 59, 117-200, 1967.

KÜHL J. F. W., LEE J.-K., HALBERG F., GÜNTHER R., KNAPP E.: Circadian and lower-frequency rhythms in male grip strength and body weight. *Biorhythms and Human Reproduction*, Int. Inst. for the Study of human reproduction. Conference Proceedings, M. Ferin, F. Halberg, R. M. Richart and R. Vande Wiele, eds., John Wiley and Sons, Inc., New York, 1974; pp. 529-548.

SCHEVING L. E., PAULY J. E.: Chronopharmacology - its implication for clinical medicine - Ann. Rep. medicin. Chem. (in press). Ed. Frank H. Clarke, Academic Press, New York 1976; pp. 251-260.

SCHEVING L. E., BURNS E. R., PAULY J. E.: Can chronobiology be ignored when considering the cancer problem? Proc. 3rd Int. Symp. Detection and Prevention of Cancer, New York, Marcel Dekker (in press).

## CHRONOBIOPSY

one or a series of biopsies, qualified as a function of time, usually against the background of a separately assessed reference<sup>Δ</sup> rhythm<sup>Δ</sup>, determined i.a., on automatically collected or self-measured data.

*Note:* chronopsy<sup>Δ</sup>, as the broader term used to describe any data collection and examination for temporal phenomena, includes the chronobiopsy involving tissue removal and tissue as well as data (!) examination – microscopically<sup>Δ</sup> (in time as well as in space).

CRONOBIOPSIA: una oppure una serie di biopsie, inquadrate nel programma della ricerca in funzione del tempo, di solito in previsione di un ritmo<sup>Δ</sup> di riferimento<sup>Δ</sup> di fondo valutato separatamente e determinato in base a dati raccolti automaticamente o mediante automisurazioni.

*Nota:* la cronopsia<sup>Δ</sup>, intesa come termine di significato più ampio usato per descrivere qualsiasi raccolta di dati e valutazione di fenomeni temporali, include la cronobiopsia, comprendente asportazione di tessuto e l'esame microscopico<sup>Δ</sup> (in senso temporale e spaziale) sia del tessuto che dei dati.

GARCIA-SAINZ M., HALBERG F.: Mitotic rhythms in human cancer, reevaluated by electronic computer programs - Evidence for chronopathology - *J. nat. Cancer Inst.* 37, 279-292, 1966.

HALBERG E., HALBERG F., HAUS E., CORNELISSEN G., WALLACH L. A., GARCIA-SAINZ M., SIMPSON H. W., GAUTHERIE M., SHONS A. R., SMOLENSKY M., SCHEVING L. E.: Toward a chronopsy: a chronobiological case report and review. Submitted for publication.

TÄHTI E.: Studies of the effect of x-radiation on 24-hour variation in the mitotic activity in human malignant tumours - *Acta path. microbiol. scand. Suppl.* 117, 1-61, 1956.

VOUTILAINEN A.: Über die 24-Stunden-Rhythmik der Mitosenfrequenz in malignen Tumoren - *Acta path. microbiol. scand. Suppl.* 99, 1-104, 1953.

## CHRONODESM

time-qualified reference interval, e.g., time-qualified prediction or tolerance interval.

*Note:* a prediction interval is to contain a given number of future observations with a desired confidence while a tolerance interval is to contain a fixed proportion of a distribution with specified probability (confidence). Chronodesms are such intervals constructed at points along a time scale (e.g., of 24 hours for circadian chronodesms) and may be based on observations

CRONODESMO: intervallo di riferimento specificato nel tempo; per esempio un intervallo di previsione o di tolleranza specificato nel tempo.

*Nota:* un intervallo di previsione contiene un dato numero di osservazioni future nell'ambito dei limiti di confidenza desiderati, mentre un intervallo di tolleranza contiene una proporzione fissa di una distribuzione avente probabilità specificata (confidenza). I cronodesmi sono questi intervalli costruiti su punti lungo una scala temporale (per esempio di 24 ore per i cronode-

time (clock hour)	tolerance interval * (cells/mm <sup>3</sup> )
00 <sup>00</sup>	7709 - 14028
04 <sup>00</sup>	6504 - 12879
08 <sup>00</sup>	5324 - 11651
12 <sup>00</sup>	5320 - 11600
16 <sup>00</sup>	6492 - 12781
20 <sup>00</sup>	7701 - 13981

\* Interval including 90% of distribution with 95% confidence; computed about 24-hour cosine curve fitted by least-squares method.

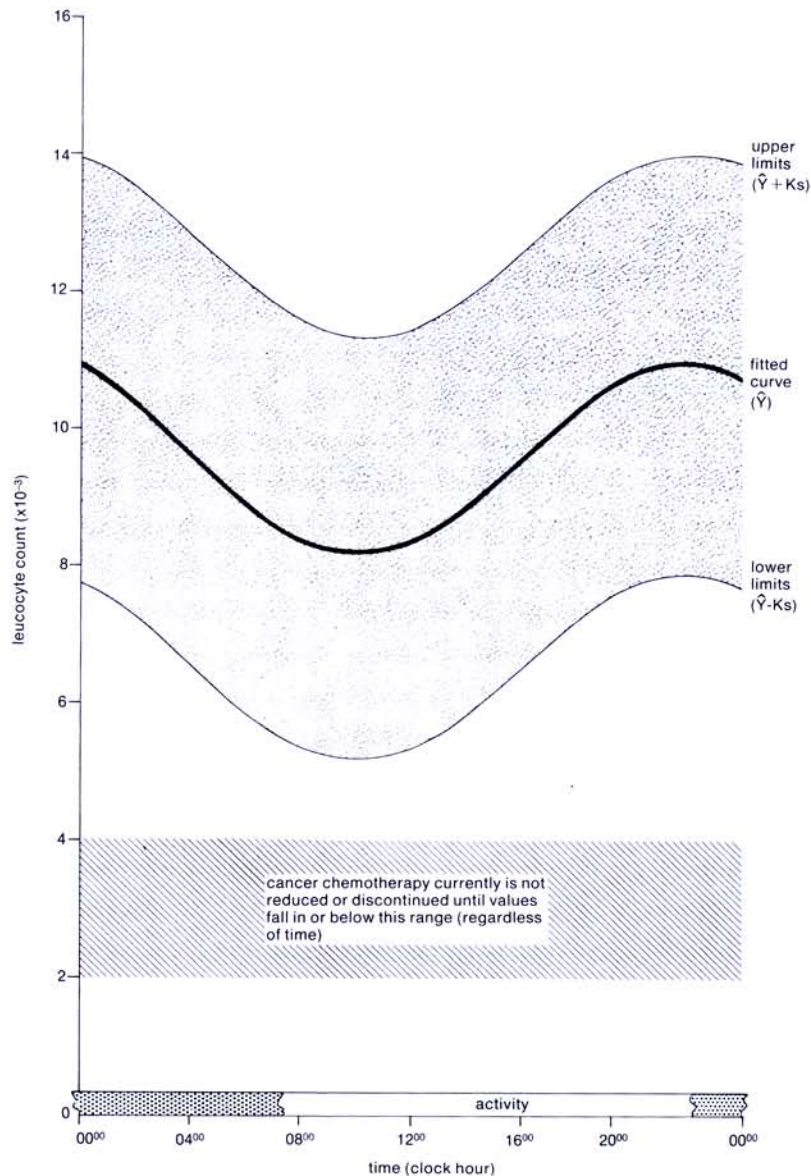
\* L'intervallo comprende il 90% della distribuzione con una confidenza del 95%; calcolato su una curva coseno di 24 ore costruita col metodo dei minimi quadrati.

Circadian chronodesms for blood total leucocyte count in a young woman.

Cronodesmi circadiani riferentisi al numero totale dei leucociti in giovane donna.

obtained at each timepoint only or on a model (e.g., single cosine curve) describing an entire time series. In the latter case, the computed reference limits at any number of timepoints may be connected to form a chronodesmic band about the fitted model. The computation of tolerance chronodesms is described under tolerance<sup>Δ</sup> limits. Circadian tolerance chronodesms for blood total leukocytes in a young woman (see table) were calculated to contain 90% of the distribution with 95% probability.

smi circadiani) e possono essere basati su osservazioni ottenute per ogni punto temporale da solo oppure su di un modello (per esempio una curva coseno singola) che descrive una serie temporale completa. In quest'ultimo caso i limiti di riferimento calcolati per ogni numero di punti temporali possono essere collegati in modo da formare una banda cronodesmica per la funzione calcolata. Il calcolo dei cronodesmi di tolleranza viene riportato sotto la voce limiti di tolleranza<sup>Δ</sup>. I cronodesmi di tolleranza circadiani, che si riferiscono al numero totale dei leucociti in una giovane donna (vedi tabella), sono stati calcolati in modo da contenere il 90% della distribuzione con una probabilità del 95%.

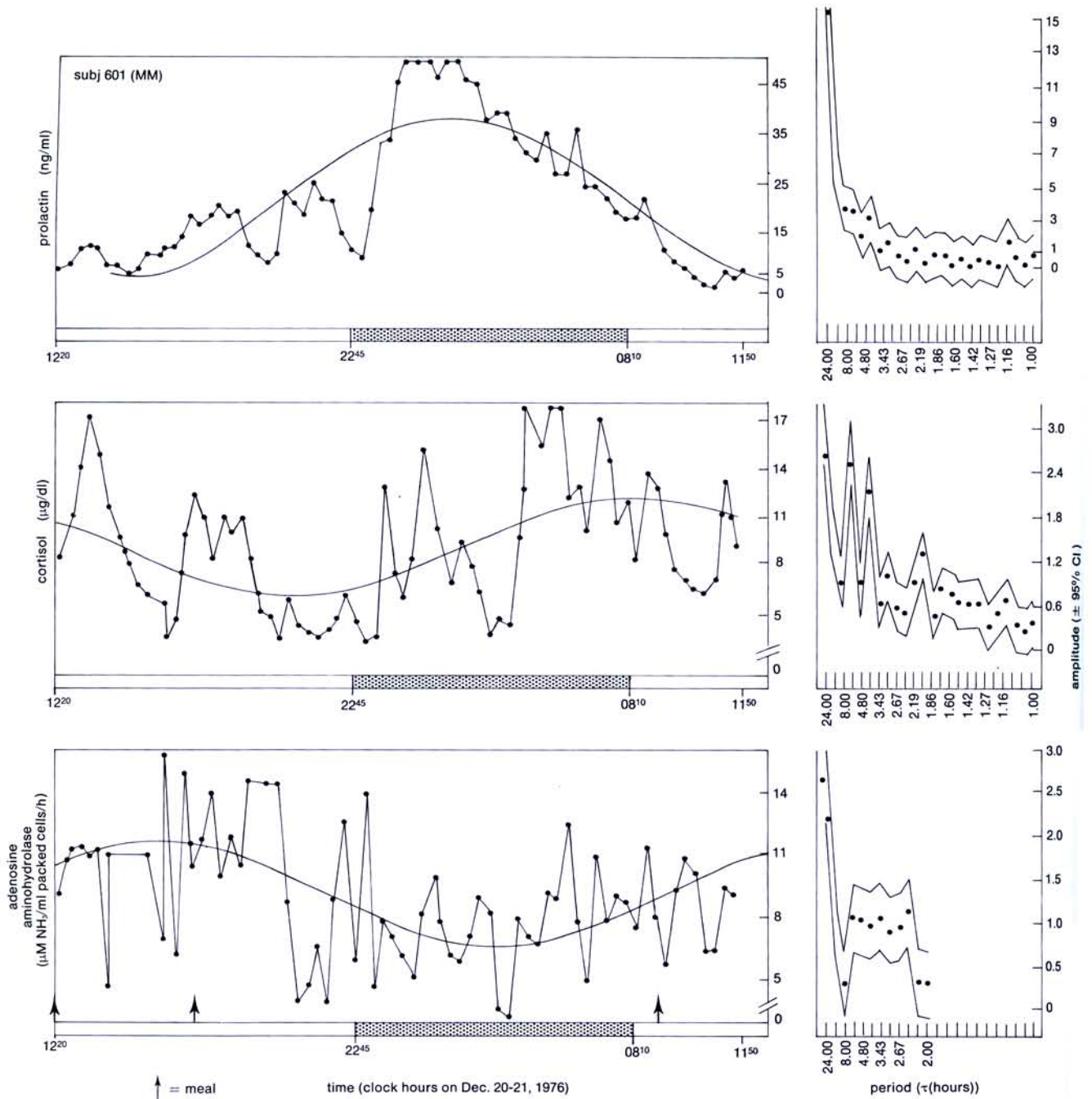


Individual circadian (cosinor-based) chronodesm for total leukocyte count in blood of a clinically healthy young woman.

**Chronodesm:** time-qualified tolerance interval - normal range or reference interval - based on fit of 24-hour cosine curve ( $\hat{Y}$ ) as model for circadian rhythm;  $s$  = standard deviation of data about fitted curve;  $K$  = tolerance factor such that interval  $\hat{Y} \pm Ks$  includes 90% of the distribution with 90% confidence.

Cronodesmo individuale circadiano (basato su cosinor) per il conteggio dei leucociti totali nel sangue di giovane donna clinicamente sana.

**Cronodesmo:** intervallo di tolleranza specificato nel tempo - range normale oppure intervallo di riferimento - basato sul calcolo di una curva coseno adattata alle 24h ( $\hat{Y}$ ), quale modello per ritmi circadiani;  $s$  = deviazione standard dei dati riguardo alla curva calcolata;  $K$  = fattore di tolleranza tale che l'intervallo  $\hat{Y} \pm Ks$  comprende il 90% della distribuzione con il 90% di confidenza.



variable	results of least-squares fit of 24-h cosine curve			
	n	mesor ± SE	amplitude ± SE	acrophase (95% CL)
prolactin	72	20.6 ± .5	15.4 ± .6	-34° (-25° -43°)
cortisol	72	9.4 ± .2	2.9 ± .3	-128° (-104° -152°)
adenosine aminohydrolase	71	9.7 ± .2	2.6 ± .3	-236° (-215° -257°)

Circadian rhythm in serum prolactin, cortisol and adenosine aminohydrolase revealed by 20-minute blood sampling in a post-menopausal woman.

Ritmo circadiano di prolattina, cortisolo e adenosina-amino-idrolasi sierici, rivelato dalla raccolta di campioni di sangue eseguita ogni 20 minuti in donna dopo menopausa.

individual or averaged display of data as a function<sup>Δ</sup> of time.

*Note:* a diachronogram displays original or averaged data in time order of collection along any scale of one or more time units-sec, min, h, days, months, years, or other. Diachronograms may be denoted simply as *chronograms*. By contrast, a *plexogram*<sup>Δ</sup> displays data covering spans longer than the period<sup>Δ</sup> of the rhythm<sup>Δ</sup> investigated along an abscissa of a single period only-irrespective of time order of collection, e.g., as a function of a single conventional or other time unit such as a day, irrespective of calendar date and/or subject.

In presenting a chronogram it is advisable to complement it by results of microscopic<sup>Δ</sup> information. In the figure, the chronograms of (changes in) two hormones and an enzyme are complemented by the fit of a 24-hour cosine curve and (in addition) by the results of a limited linear<sup>Δ</sup> least-squares rhythmometry<sup>Δ</sup>. It is noteworthy that by complementing a macroscopic<sup>Δ</sup> chronogram by such a microscopic analysis, a statistically significant inference can be drawn with respect to the rhythm in a given variable of the given individual.

CRONOGRAMMA: rappresentazione grafica dei dati, individuali o medi, in funzione<sup>Δ</sup> del tempo.

*Nota:* il diacronogramma mostra i dati originali o medi in ordine temporale di rilevazione, secondo qualunque scala di una o più unità di tempo (secondi, minuti, ore, giorni, mesi, anni od altre). Il diacronogramma può essere anche denominato più semplicemente *cronogramma*. Un *plexogramma*<sup>Δ</sup>, invece, presenta dati che coprono intervalli più lunghi del periodo<sup>Δ</sup> del ritmo<sup>Δ</sup> in studio e che vengono riportati lungo ascisse comprendenti un solo periodo, senza tener conto dell'ordine temporale della raccolta dei dati, cioè in funzione di una unità di tempo singola convenzionale (o di altro tipo) come il giorno, senza tener conto della data del calendario e/o del soggetto.

Quando si voglia presentare un cronogramma è consigliabile completarlo con i risultati ottenuti dall'esame microscopico<sup>Δ</sup> dei dati. Nella figura, i cronogrammi delle modificazioni di due ormoni ed un enzima sono completati dal grafico di una curva coseno avente periodo di 24 ore ed in più vengono anche presentati i risultati di ritmometria<sup>Δ</sup> limitata secondo il metodo dei minimi quadrati lineare<sup>Δ</sup>. Vi è da notare che per poter completare in tal modo un cronogramma macroscopico<sup>Δ</sup> con analisi microscopiche, deve essere eseguita un'analisi di tipo inferenziale, statisticamente significativa, riguardo al ritmo di una data variabile di un dato individuo.

TRITSCH G. L., WALLACH L. A., HALBERG F., HAUS E., LAKATUA D., HALBERG E., KRIPKE D., CARANDENTE F.: Circadian rhythm in erythrocyte adenosine aminohydrolase of clinically healthy women with high or low risk of breast cancer - Abstract of the XIII International Conference of the International Society for Chronobiology, Pavia - *Chronobiologia* 4, 158, 1977.

## CHRONOKINETICS

temporal aspects of kinetics.

*Note:* these aspects include rhythmic (e.g., circadian<sup>Δ</sup>) and any other predictable variation of:

- 1) drug (chronopharmacokinetics<sup>Δ</sup>), food (chronodietokinetics) or other agent's bioavailability, i.e., chronobioavailability<sup>Δ</sup> and of
- 2) the undesired or desired effects of agents tested.

CRONOCINETICA: aspetti temporali della cinetica.

*Nota:* tali aspetti comprendono le variazioni prevedibili e ritmiche (per esempio circadiane<sup>Δ</sup>) di:

- 1) biodisponibilità, cioè cronodisponibilità<sup>Δ</sup> relativa a farmaci (cronofarmacocinetica<sup>Δ</sup>), cibi (cronodietocinetica) od altri agenti fisici o chimici;
- 2) gli effetti indesiderati oppure ricercati degli agenti fisici o chimici esaminati.

HALBERG F.: Protection by timing treatment according to bodily rhythms - an analogy to protection by scrubbing before surgery - *Chronobiologia*, 1, (Suppl. 1), 27-68, 1974.

## CHRONOPHARMACOKINETICS

temporal aspects of pharmacokinetics.

*Note:* these aspects include rhythmic (e.g., circadian<sup>Δ</sup>) variation of drug bioavailability, excretion in urine, feces, sweat, saliva, etc., or in the undesired or desired drug effect. Statistically significant circadian rhythms<sup>Δ</sup> have been demonstrated for the several parameters used to characterize pharmacokinetics.

CRONOFARMACOCINETICA: aspetti temporali di farmacocinetica.

*Nota:* tali aspetti comprendono le variazioni ritmiche (per esempio circadiane<sup>Δ</sup>) della biodisponibilità nei confronti di farmaci per quanto riguarda la loro escrezione nelle urine, feci, sudore, saliva, eccetera, oppure per quanto riguarda i loro effetti indesiderati o ricercati. È stata dimostrata l'esistenza di ritmi<sup>Δ</sup> circadiani statisticamente significativi per diversi parametri usati per caratterizzare la farmacocinetica.

CROWLEY T. J., LUBANOVIC W., HALBERG F., HYDINGER M.: Methadone augments mesor and amplitude, advances acrophase and alters waveform of circadian rhythms in simian gross motor activity - *Chronobiologia* 2, (Suppl. 1), 15-16, 1975.

HALBERG F.: Protection by timing treatment according to bodily rhythms - an analogy to protection by scrubbing before surgery - *Chronobiologia*, 1, (Suppl. 1), 27-68, 1974.

REINBERG A., ZAGULA-MALLY Z. W., GHATA J., HALBERG F.: Circadian rhythm in duration of salicylate excretion referred to phase of excretory rhythms and routine. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 124, 826-832, 1967.

REINDL K., FALLIERS C., HALBERG F., CHAI H., HILLMAN D., NELSON W.: Circadian acrophases in peak expiratory flow rate and urinary electrolyte excretion of asthmatic children: phase-shifting of rhythms by prednisone given in different circadian system phases - *Rass. Neurol. veg.* 23, 5-26, 1969.



pharmacology implemented by a chronobiological approach.

*Note:* in the conventional approach of pharmacology and pharmacy, rhythms<sup>Δ</sup> are usually ignored and hardly ever rigorously quantified. Hence there is a real risk of error and of false information. By contrast, the recognition and quantification of rhythms avoids some fallacies; it may help forestall action based on spurious *monophasic* and *biphasic* responses that justify equally well therapeutic nihilism or polypragmasia (figure 1B).

Methods are available for a chronopharmacology that is applicable to several specialized areas. It is already documented that such a chronopharmacology can serve both:

- 1) for the optimization of known desired and the reduction of undesired effects and
- 2) in the search for new pharmacodynamic effects upon rhythms, from old and new molecules.

Hence, in addition to conventional parameters, such as sex, age, dose, mode of administration, etc., pharmacologic studies have to take into account:

a) *environmental factors*, e.g., above all the synchronization<sup>Δ</sup> and administration time of the drug, food and the routines of work, rest, sleep and other social schedules;

CRONOFARMACOLOGIA: farmacologia studiata con metodologia cronobiologica.

*Nota:* nell'approccio convenzionale alla farmacologia ed alla farmaceutica, i ritmi<sup>Δ</sup> sono di solito ignorati e comunque ben difficilmente vengono valutati in maniera rigorosa. Perciò vi è evidente possibilità di errore e di falsa informazione. Il riconoscimento e la valutazione quantitativa di ritmi evita, invece, alcuni errori; si può effettuare in tal modo utilmente la programmazione della ricerca, basata su risposte spurie di tipo *monofasico* e *bifasico* che escludano altrettanto bene sia lo scetticismo che l'eccessiva fiducia nel valore terapeutico di uno o più farmaci (figura 1B).

Sono disponibili diversi metodi per l'applicazione della metodica cronofarmacologica adatta a diversi campi di specializzazione. È già documentato che la metodologia cronofarmacologia può servire sia per l'ottimizzazione di effetti noti e desiderati e per il controllo di effetti non desiderati, sia nella ricerca di effetti farmacodinamici nuovi sui ritmi da parte di molecole già note oppure nuove. Perciò, oltre ai parametri convenzionali, come il sesso, l'età, la dose, il modo di somministrazione eccetera, gli studi farmacologici devono tener conto:

a) di *fattori ambientali*, per esempio soprattutto della sincronizzazione<sup>Δ</sup> e del momento di somministrazione del farmaco, del cibo e delle abitudini di lavoro, del riposo, del sonno e di tutte le altre abitudini di carattere sociale;

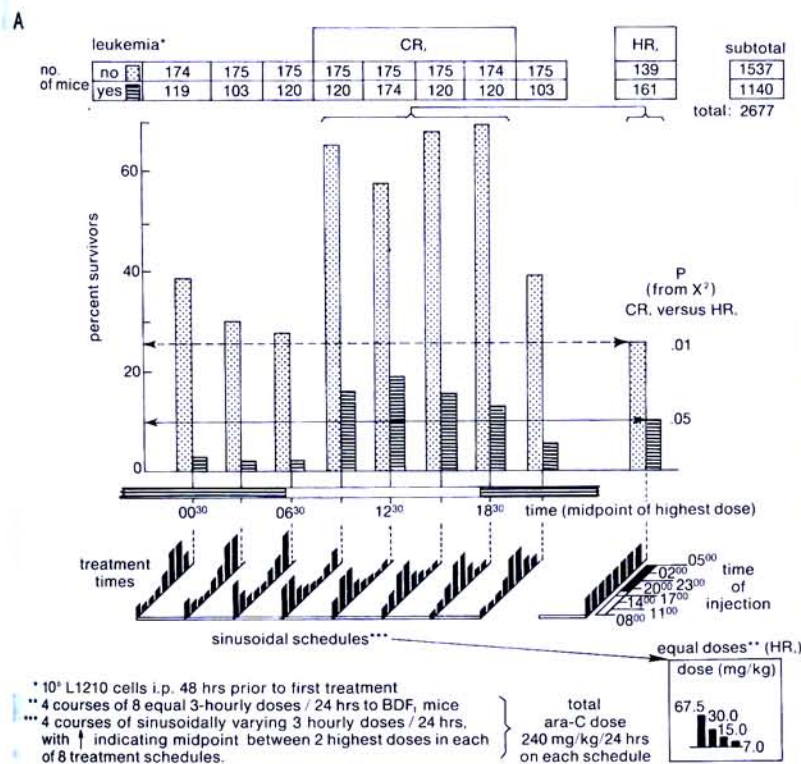


Fig. 1A - Survival of leukemic and non-leukemic mice treated with ara-C on different schedules: chrono-therapy (CR) versus homeostatic therapy (HR).

Fig. 1A - Sopravvivenza di topi leucemici e non leucemici trattati con ara-C, secondo diversi schemi di somministrazione: (CR) versus (HR) = cronoterapia versus terapia omeostatica.

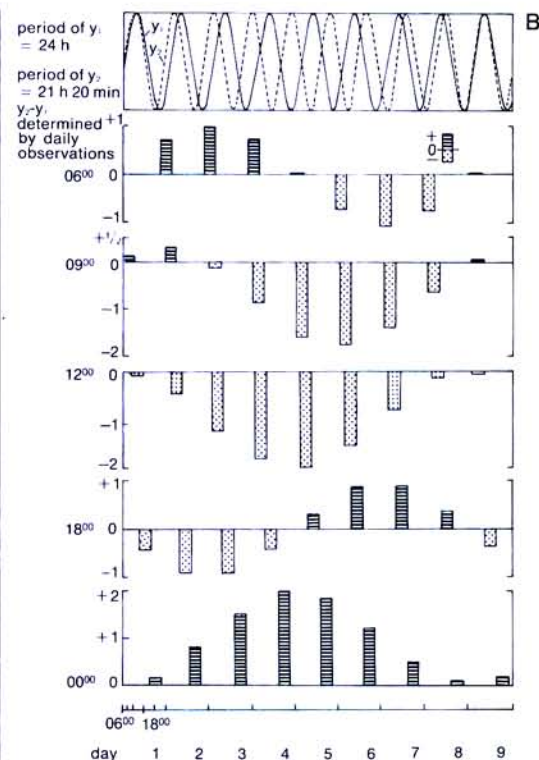


Fig. 1B - Spurious *monophasic* and *biphasic* responses. Study of the time-course of an inter-group difference between synchronized controls and desynchronized experimentals.

Fig. 1B - Risposte *monofasiche* e *bifasiche* spurie. Studio nel tempo della differenza, all'interno di un gruppo, tra soggetti di controllo sincronizzati e soggetti in esame desincronizzati.

b) *organismic bioperiodicity*, which involves rhythmic variations (e.g., circadian<sup>Δ</sup>) of the metabolic processes, including chronotolerance<sup>Δ</sup> of the biologic system, drug or food chronokinetics<sup>Δ</sup> and the time-dependent desired and undesired effects of agents.

The chronobiological approach to pharmacological phenomena has already proved to be superior to a conventional homeostatic treatment, e.g., in the ara-C administration of L 1210 leukemia of mice (figure 1A); timed plurichronocorticoid treatment has been realized in human beings (figures 2A and 2B) in order to respect the circadian adrenal cycle.

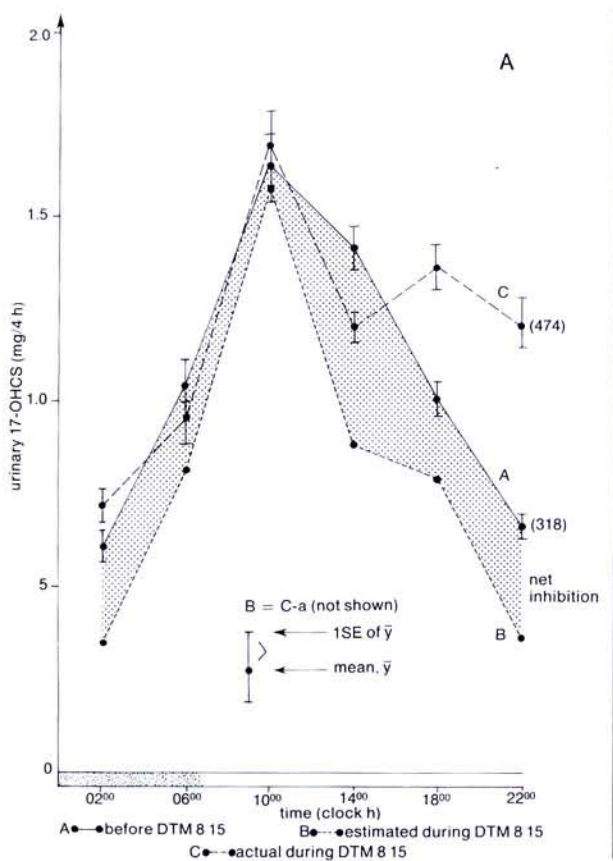


Fig. 2A - Circadian adrenal cycle persistence in human beings after plurichronocorticoid (Dutimelan 8 15) administration: endogenous circadian variation in urinary 17-OHCS excretion before (curve A) and during treatment (curve B).

Fig. 2A - Rispetto del ritmo circadiano della secrezione di ACTH nell'uomo dopo trattamento con plurichronocorticoide (Dutimelan 8 15): variazione circadiana endogena dell'escrezione urinaria dei 17-OHCS prima (curva A) e durante trattamento (curva B).

b) della *bioperiodicità dell'organismo* che implica variazioni ritmiche (per esempio circadiane<sup>Δ</sup>) di processi metabolici, che comprendono la cronotolleranza<sup>Δ</sup> del sistema biologico, la cronocinetica<sup>Δ</sup> del farmaco o del cibo e gli effetti tempo-dipendenti, sia desiderati che indesiderati, degli agenti in questione.

È già stato dimostrato che la utilizzazione della metodologia cronobiologica in farmacologia comporta risultati decisamente migliori rispetto all'applicazione convenzionale omeostatica del trattamento, ad esempio, con ara-C della leucemia L 1210 del topo (figura 1A); nell'uomo (figure 2A e 2B) è attuata la terapia plurichronocorticoidea temporizzata per il rispetto del ritmo circadiano della secrezione corticosurrenale.

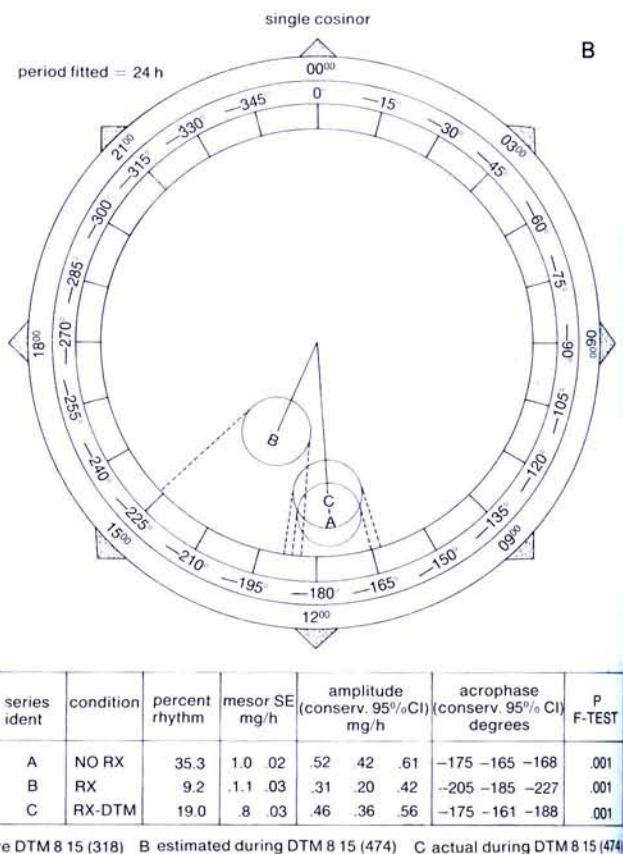


Fig. 2B - Endogenous circadian variation in urinary 17-OHCS excretion before and during Dutimelan 8 15 treatment - Total number of observations in brackets.

Fig. 2B - Variazione circadiana endogena dell'escrezione urinaria di 17-OHCS prima e durante il trattamento con Dutimelan 8 15. Il numero totale delle osservazioni è riportato tra parentesi.

ANGELI A.: Circadian ACTH-adrenal rhythms in man - *Chronobiologia* 1, (Suppl. 1), 253-268, 1974.

CERESA F.: Chronopharmacological attempt to avoid the inhibitory corticoid effect during long-term treatment - *Chronobiologia* 1, (Suppl. 1), 271-275, 1974.

HALBERG F.: Chronobiology - *Ann. Rev. Physiol.* 31, 675-725, 1969.

HALBERG F.: When to treat - *Indian J. Cancer* 12, 1-20, 1975.

HALBERG F.: Physiologic 24-hour rhythms: A determinant of response to environmental agents. In: *Man's dependence on the earthly atmosphere*, ed. Karl E. Schaefer, The MacMillan Company, New York, 1962; pp. 48-98.

HAUS E., HALBERG F., KÜHL J. F. W., LAKATUA D. J.: Chronopharmacology in animals - *Chronobiologia* 1, (Suppl. 1), 122-156, 1974.

REINBERG A.: Progressi in cronofarmacologia umana - *Clin. ter.* 78, (Suppl. 480), 3-20, 1976.

REINBERG A., HALBERG F.: Circadian chronopharmacology - *Ann. Rev. Pharmacol.* 2, 455-492, 1971.

earliest temporal parameter<sup>Δ</sup> alteration (e.g., of one or several rhythm<sup>Δ</sup> characteristics) in the presence of which, as compared to its absence, there is a statistically significantly higher chance ( $P < .05$ ) of progression toward overt disease.

*Note:* chronothermopathology may involve breast surface temperature rhythm alteration, occurring before the detection of a morphological *in situ* cancer. The alteration of the amplitude<sup>Δ</sup> in a circadian<sup>Δ</sup> blood pressure rhythm, seen prior to the appearance of mesor-hypertension<sup>Δ</sup>, constitutes chronotensiopathology.

CRONOPROPATOLOGIA: alterazione precoce di un parametro<sup>Δ</sup> temporale (per esempio di una o più caratteristiche di un ritmo<sup>Δ</sup>) in presenza della quale vi è una probabilità più alta ( $P < 0,05$ ), in maniera statisticamente significativa, di procedere verso la malattia conclamata.

*Nota:* esempio di cronotermopatologia può essere l'alterazione del ritmo della temperatura di superficie delle mammelle, che compare prima della scoperta del cancro morfologicamente detto *in situ*. L'alterazione dell'ampiezza<sup>Δ</sup> in un ritmo circadiano<sup>Δ</sup> della pressione arteriosa, che probabilmente precede la comparsa di mesor-ipertensione<sup>Δ</sup>, costituisce un esempio di cronotensiopatologia.

HALBERG F.: Lighting regimen and experimental method: light-synchronized periodicity analysis. 12th Annual Conf. on Elect. Tech. in Med. and Biol. Digest of Technical Papers., 1959; pp. 78-79.

HALBERG E., CONNOLLY M., HALBERG F., YUNIS E., BAILEY L., NELSON E., CARANDENTE F., CAGNONI M., SCARPELLI P., LAURO R., LEVINE H., DELEA C., BARTTER F.C., HAUS E.: Timely recognition (as well as timed treatment) of murine blood pressure elevation, as a model for the clinic - Chronobiologia 3, 72-73, 1976.

data collection and examination for temporal phenomena, notably for time-varying characteristics of biomedical interest or, more specifically, the collection and examination of biologic time<sup>Δ</sup> series for the multiple purposes of defining rhythms<sup>Δ</sup> in health, for screening and diagnosing disease or as a guide to chronotherapy<sup>Δ</sup>.

*Note:* the term is coined by analogy to *biopsy* from χρόνος = time and ὄψις = appearance. Chronopsy is preferred to *chronobiopsy* both because it is shorter and because biopsy implies the removal of tissue. For the latter reason, the term *chronobiopsy* is used (and restricted) to indicate a series of biopsies repeated as a function<sup>Δ</sup> of time to assess rhythms in tissues. Other time series collected for a chronopsy may consist of data on body fluids or tissues and/or of self-measurements or automatic measurements or observations of biophysical or other biologic variables. Data gathering and examination of temporal phenomena in body temperature series constitutes a *chronothermopsy*; a chronopsy on blood or urine constitutes a *chronohemopsy* or *chronouropsy* (briefly = *hemopsy* or *uropsy*).

The extent to which a *thermochronopsy* (involving, e.g., surface temperature rhythmometry<sup>Δ</sup>) on a host and on a breast cancer may be useful as a guide to chronotherapy (for optimizing treatment according to both host and tumor rhythms) with a view of both host and tumor sensitivity to a drug awaits clinical testing. In the A-mouse with breast cancer it has been possible to dramatically improve the therapeutic index by administering adriamycin at certain circadian times, identifiable under certain conditions by a *chronothermopsy*.

These as yet empirical findings await application to human beings, again, perhaps, on the basis of a *chronothermopsy*.

CRONOPSIA: raccolta ed esame di dati per quanto riguarda i fenomeni temporali, soprattutto le caratteristiche, che variano nel tempo, di interesse biomedico, oppure, più precisamente, la raccolta e l'esame di serie temporali<sup>Δ</sup> biologiche per diversi scopi come quello di definire i ritmi<sup>Δ</sup> di soggetti sani, per lo *screening* e la diagnosi di malattie, oppure come guida alla cronoterapia<sup>Δ</sup>.

*Nota:* il termine è stato coniato in analogia a *biopsia*, da χρόνος = tempo e ὄψις = comparsa. Cronopsia viene preferito a *cronobiopsia* sia perché è più corto sia perché il termine *biopsia* implica asportazione di tessuto. Per quest'ultima ragione il termine *cronobiopsia* viene usato restrittivamente per indicare una serie di biopsie ripetute in funzione<sup>Δ</sup> del tempo per stabilire i ritmi nei tessuti. Altri tipi di serie temporali raccolte per una cronopsia possono consistere in dati umorali o tessutali e/o automisurazioni o misurazioni automatiche oppure osservazioni di variabili biofisiche o altre variabili biologiche. La raccolta e l'esame di dati riguardanti fenomeni temporali in serie di temperature corporee costituisce *cronotermopsia*; cronopsia effettuata su sangue od urine costituisce *cronoemopsia* e *cronouropsia* (brevemente dette *emopsia* o *uropsia*). È ancora necessaria dimostrazione clinica per stabilire la misura in cui l'uso di *termocronopsia* (comprendente, per esempio, ritmometria<sup>Δ</sup> della temperatura di superficie) sia sull'ospite che sul cancro della mammella, possa essere utile come guida per la cronoterapia (in modo da ottimizzare il trattamento sia nei confronti dei ritmi dell'ospite che di quelli del tumore) in vista della sensibilità al farmaco, sia dell'ospite che del tumore. Nel topo A affetto da cancro della mammella è stato possibile migliorare drammaticamente l'indice terapeutico somministrando adriamicina a determinati tempi circadiani, che potevano essere identificati, a certe condizioni, mediante *termopsia* (*cronotermopsia*). Questi dati preliminari, per essere utilizzati, necessitano di applicazione sull'uomo, forse sempre sulla base di cronotermopsia.

GARCIA SAINZ M., HALBERG F.: Mitotic rhythm in human cancer, reevaluated by electronic computer programs-evidence for chronopathology - J. nat. Cancer Inst. 37, 279-292, 1966.

HALBERG F., HAUS E., CARDOSO S. S., SCHEVING L. E., KÜHL J. F. W., SHIOTSUKA R., ROSENE G., PAULY J. E., RUNGE W., SPALDING J. F., LEE J. K., GOOD R. A.: Toward a chronotherapy of neoplasia: Tolerance of treatment depends upon host rhythms - Experientia (Basel) 29, 909-934, 1973.

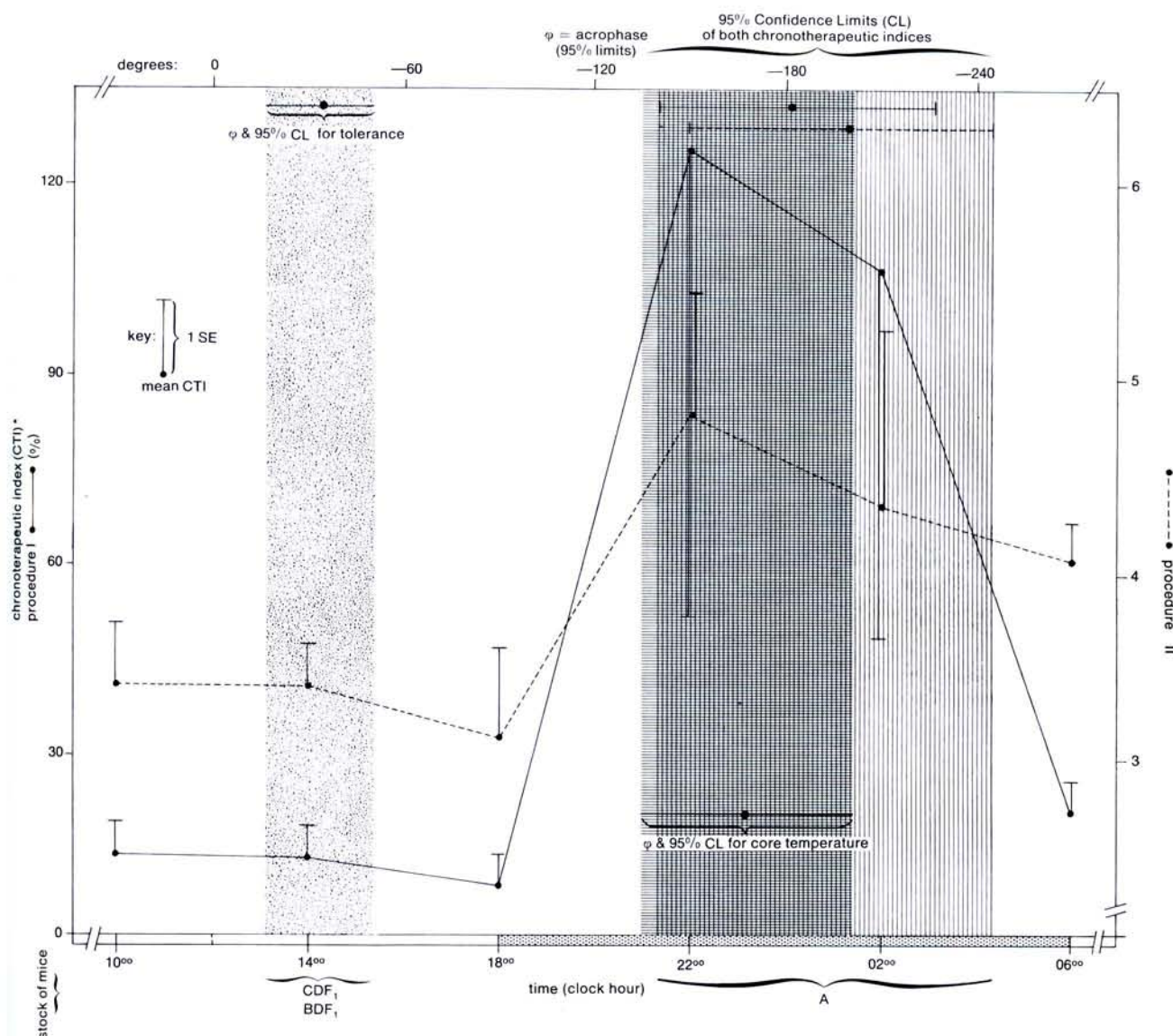
HALBERG E., HALBERG F., HAUS E., CORNELISSEN G., WALLACH L. A., GARCIA-SAINZ M., SIMPSON H. W., GAUTHERIE M., SHONK A. R., SMOLENSKY M., SCHEVING L. E.: Toward a chronopsy: a chronobiological case report and review - Chronobiologia (in press)

therapeutic index qualified as to one or several temporal parameters<sup>Δ</sup> such as a circadian<sup>Δ</sup> rhythm<sup>Δ</sup>.

INDICE CRONOTERAPEUTICO: indice terapeutico qualificato nei confronti di uno o più parametri<sup>Δ</sup> temporali, come per esempio un ritmo<sup>Δ</sup> circadiano<sup>Δ</sup>.

Note: the chronotherapeutic index in the figure was obtained by one of the two following procedures. Both procedures are regarded as tentative ones and so are the results based upon relatively small samples from a single inbred mouse strain. Follow up work is required

Nota: l'indice cronoterapeutico mostrato nella figura è stato ottenuto con uno dei seguenti due metodi. Entrambi i metodi sono da considerare dei tentativi poiché sono solo i risultati di studi su campioni relativamente piccoli da un singolo ceppo di topi selezionati



Circadian rhythm in therapeutic index computed by two procedures for adriamycin treatment of breast cancer in A-strain mice. Both procedures compute individual CTI from survival times (ST) and changes in tumor volume (TV). In procedure 1,  $CTI = TV \times PST$ , where  $PST = \text{individual ST as \% overall mean ST}$ ; in procedure 2,  $CTI = \log ST \times \log (PTV + 110)$ , where  $PTV = \text{tumor volume changes as \% mean pre-treatment volume, with 110 added to ensure positive values for all TI}$ .

Ritmo circadian dell'indice terapeutico (calcolato attraverso due diversi metodi) per il trattamento con adriamicina del cancro della mammella, in topolini di ceppo A; entrambi i procedimenti calcolano il CTI dal tempo di sopravvivenza (ST) e dalla variazione del volume del tumore (TV); col metodo 1,  $CTI = TV \times PST$ , dove  $PST = \text{ST individuale come percentuale della media totale di ST}$ ; nel metodo 2,  $CTI = \log ST \times \log (PTV + 110)$  dove  $PTV = \text{variazioni del volume del tumore come media della percentuale del volume iniziale prima del trattamento (110 viene aggiunto per garantire valori positivi per tutti i TI)}$ .

in an integrated fashion on experimental animals and in the clinic.

Chronotherapeutic Index (CTI)

Procedure 1

$$CTI = PST \times TVC$$

PST: individual's percent survival time relative to overall mean (= 100%) of all treated individuals irrespective of treatment time;  
range from 12 to 796%;

TVC: individual's extrapolated 47-h post-treatment tumor volume change (a) relative to individual's extrapolated 1-h pre-treatment tumor volume (b) [expressed as ratio (a/b)];  
range from 0.01 (equated to any increase in tumor volume) to 0.96 for maximal (96%) decrease in volume.

Procedure 2

$$CTI = \log_{10}ST \times \log_{10} (PTV + 110)$$

ST: individual's survival time;  
range from 22 to 1466 hours;

PTV: individual's extrapolated 47-h post-treatment percent change in tumor volume (a) relative to the 1-h pre-treatment tumor volume mean (b) (= 100%) of subgroup receiving timed treatment (extrapolated from earlier tumor volumes);

range from -108%\* for maximal (undesired) increase in tumor volume to maximal (desired) 98% decrease.

\* 110 (%) is added to PTV (canceling maximal increase) to obtain invariably positive values. Whereas the chronotherapeutic indices of adriamycin were mapped on mice of the A strain with breast cancer, the chronotolerance $\Delta$  of adriamycin was summarized at 50% overall mortality on 1072 noncancerous CDF<sub>1</sub> or BDF<sub>1</sub> mice, i.e., on mice of a completely different background. Genetic factors are important determinants, i.a., of the timing of rhythms in chronotolerance and in chronotherapeutic index.

(*inbred*). È necessario ulteriore studio in maniera da integrare risultati sugli animali e su pazienti.

Indice Cronoterapeutico (CTI)

Metodo 1

$$CTI = PST \times TVC$$

PST: tempo percentuale di sopravvivenza dell'individuo relativo alla media totale (= 100%) di tutti gli individui trattati senza tener conto del momento del trattamento;  
varia da 12 a 796%;

TVC: cambiamento individuale (a) di volume del tumore, estrapolato 47 ore dopo il trattamento rispetto a quello estrapolato 1 ora prima del trattamento (b) [espresso come rapporto (a/b)];  
varia da 0,01 (equivalente a qualsiasi aumento del volume del tumore) a 0,96 che equivale alla massima (96%) diminuzione di volume.

Metodo 2

$$CTI = \log_{10}ST \times \log_{10} (PTV + 110)$$

ST: tempo di sopravvivenza individuale;  
varia da 22 a 1466 ore;

PTV: cambiamento % individuale del volume (a) del tumore estrapolato 47 ore dopo il trattamento, in relazione al volume medio (b) dei tumori (= 100%), valutati 1 ora prima del trattamento, in sottogruppi di animali che ricevono trattamento temporizzato. Tali volumi medi vengono estrapolati dai precedenti volumi del tumore.  
Varia da -108%\* per il massimo (e non desiderato) aumento del volume tumorale, a 98% per la massima (desiderata) diminuzione.

\* al valore del PTV si aggiunge 110 (%), eliminando l'aumento massimo, per ottenere sempre valori positivi. Mentre gli indici cronoterapeutici dell'adriamicina sono stati tracciati per i topi del ceppo A affetti da cancro della mammella, la cronotolleranza $\Delta$  dell'adriamicina è stata fissata al 50% della mortalità totale su 1072 topi CDF<sub>1</sub> o BDF<sub>1</sub> non affetti da tumore, cioè su topi che si trovavano in una situazione di base completamente diversa. Fattori genetici sono determinanti importanti, fra l'altro, della struttura temporale di ritmi per quanto riguarda la cronotolleranza e l'indice cronoterapeutico.

HALBERG F., HAUS E., CARDOSO S. S., SCHEVING L. E., KÜHL J. F. W., SHIOTSUKA R., ROSENE G., PAULY J. E., RUNGE W., SPALDING J. F., LEE J. K., GOOD R. A.: Toward a chronotherapy of neoplasia: Tolerance of treatment depends upon host rhythms - *Experientia* (Basel) 29, 909-934, 1973.

ROSENE G., LEE J., KÜHL J. F. W., HALBERG F., GRACE T. B.: Circadian chronotherapeutic index: Product of Adriamycin-associated mouse breast-cancer shrinkage and survival time augmentation - *Int. J. Chronobiol.* 1, 354-355, 1973.

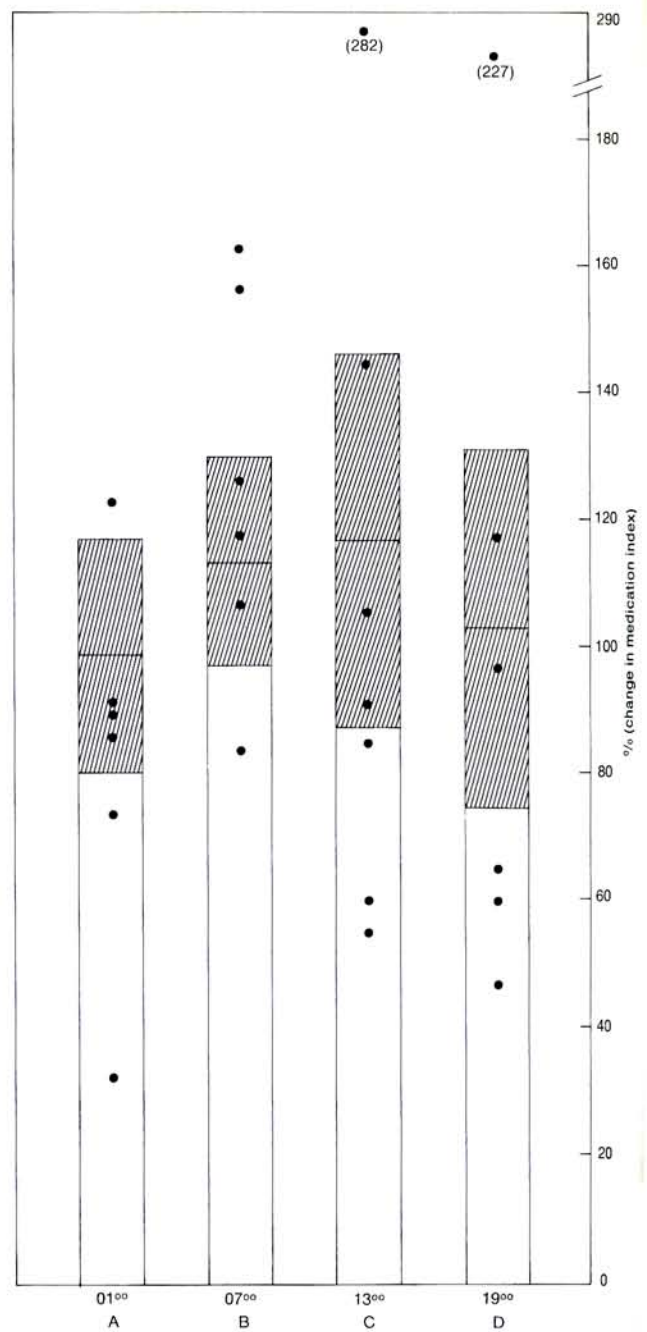
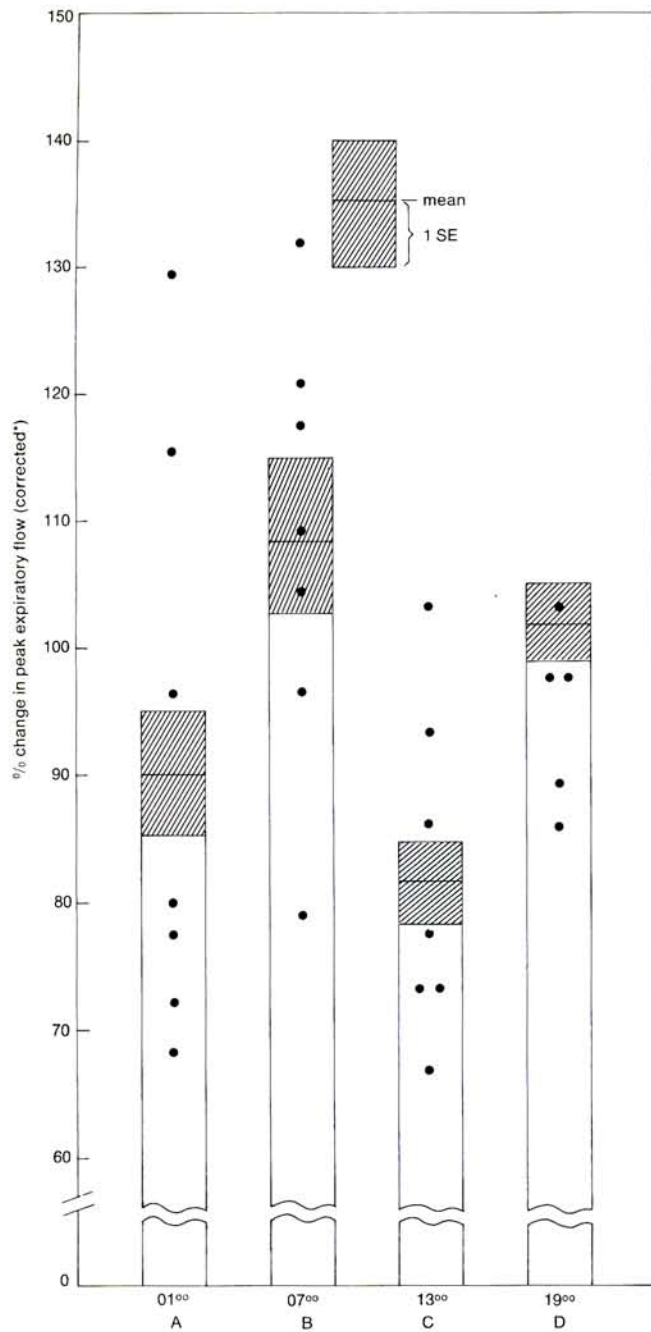
considered as a potential guide in chronotherapy<sup>Δ</sup>.

*Note:* a marker<sup>Δ</sup> rhythm<sup>Δ</sup> must be distinguished from a chronotherapeutic marker candidate, investigated as a guide in a treatment scheme timed accordingly. Results on tumor temperature suggest that it can serve as a chronotherapeutic marker for radiotherapy in the case of cancers of the oral cavity.

RITMO CANDIDATO A DIVENIRE MARCATORE CRONOTERAPEUTICO: viene considerato come la guida potenziale da adottarsi nel porre in atto la cronoterapia<sup>Δ</sup>.

*Nota:* un ritmo<sup>Δ</sup> marcatore<sup>Δ</sup> deve essere distinto dal ritmo candidato a divenire marcatore cronoterapeutico, usato come guida in uno schema di trattamento temporizzato. I risultati sulla temperatura del tumore suggeriscono che esso può essere usato come marcatore cronoterapeutico per la radio-terapia nel caso di tumori della cavità orale.

GUPTA B. D., DEKA A. C.: Application of chronobiology to radiotherapy of tumor of oral cavity - Abstracts of the XII International Conference of the International Society for Chronobiology, Washington, 1975 - Chronobiologia 2, (Suppl. 1), 25, 1975.



\*Means of observations after start of timed  $R_x$  are expressed as % of means for the same variable before timed  $R_x$  to obtain values shown as dots.

Timing of (synthetic) corticosteroid  $R_x$ . Effects of treatment times as to circadian system-stage in children with severe steroid-dependent asthma. Peak expiratory flow and a medication index after long-term administration of prednisone at different circadian system stages to diurnally active nocturnally resting subjects.

\*Le medie di osservazioni dopo l'inizio di un  $R_x$  temporizzato sono espresse come percentuali delle medie della stessa variabile prima dell' $R_x$  temporizzato ottenendo i valori qui espressi come punti.

Temporizzazione dell' $R_x$  di corticosteroidi di sintesi; effetto del trattamento distribuito nel tempo in modo da essere inserito nel sistema circadiano, in bambini affetti da grave asma steroide-dipendente; picco del flusso espiratorio ed indice terapeutico, dopo somministrazione a lungo termine di prednisone, a diversi stadi del sistema circadiano, in soggetti con attività diurna e riposo notturno.



treatment administered according to temporal factors, notably rhythms<sup>Δ</sup>.

Note: chronotherapy may be carried out with, i.a.:

- radiation (*chronoradiotherapy*);
- drugs (*chronochemotherapy*);
- one agent (*chronomonotherapy*);
- several agents (*chronopolytherapy*).

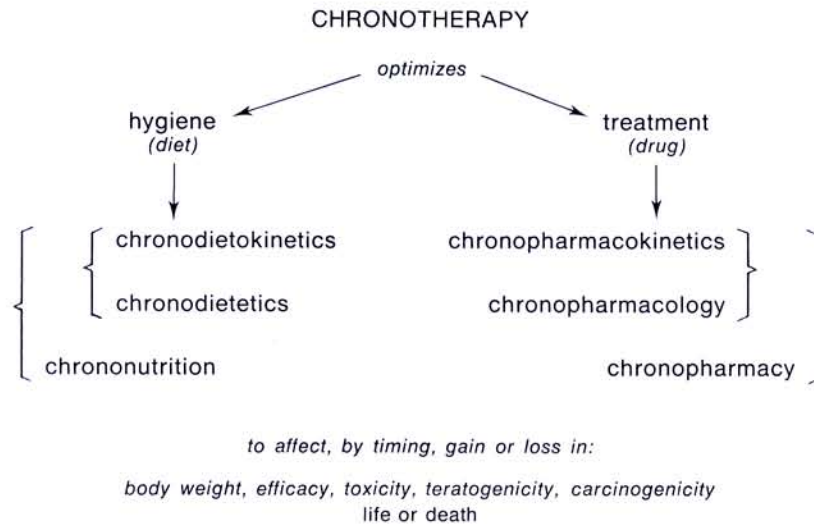
Marker<sup>Δ</sup> rhythm candidates remain to be investigated for a rigorous chronotherapy. Assessment of the effect of therapy must take into account any *competing* concurrently given medication(s) complicating the assessment of the effect under study. Accordingly (as in the figure) one must on occasion evaluate with (the per-

CRONOTERAPIA: trattamento terapeutico effettuato tenendo presente i fattori temporali, ed in particolare i ritmi<sup>Δ</sup>.

Nota: la cronoterapia può essere attuata con:

- radiazioni (*cronoradioterapia*);
- farmaci (*cronochemioterapia*);
- un solo agente (*cronomonoterapia*);
- più di un agente (*cronopoliterapia*).

Sono ancora allo studio vari ritmi candidati a fungere da guida (ritmi marcatori<sup>Δ</sup>) per applicare la cronoterapia in maniera veramente corretta. La valutazione dell'effetto della terapia deve tener conto di qualsiasi altro farmaco somministrato contemporaneamente, che possa avere azione *competitiva* e perciò complichì l'esa-



centage change in) a desired effect (left) also a medication index (on the right, in the figure) computed on the basis of (e.g., computer-executed) summaries of possibly complicating drugs.

Considerations under idiochronotherapy<sup>Δ</sup>, panchronotherapy<sup>Δ</sup>, biostationarity<sup>Δ</sup> and bioergodicity<sup>Δ</sup> apply *mutatis mutandis*.

me dell'effetto sotto studio. Come si può vedere dalla figura, è possibile, all'occasione, valutare, con la modificazione percentuale di un effetto ricercato (a sinistra), anche un indice terapeutico (a destra) calcolato sulla base della sommazione dei possibili effetti di farmaci interagenti. Tale calcolo può venire eseguito dal *computer*.

Al termine *cronoterapia* possono essere applicate, con le dovute modifiche, le considerazioni fatte per i termini: idiocronoterapia<sup>Δ</sup>, panchronoterapia<sup>Δ</sup>, biostazionarietà<sup>Δ</sup> e bioergodicità<sup>Δ</sup>.

HALBERG F.: When to treat - *Haematologica* 60, 1-30, 1975.

HALBERG F.: When to treat - *Indian J. Cancer* 12, 1-20, 1975.

HALBERG F., HAUS E., CARDOSO S. S., SCHEVING L. E., KÜHL J. F. W., SHIOTSUKA R., ROSENE G., PAULY J. E., RUNGE W., SPALDING J. F., LEE J. K., GOOD R. A.: Toward a chronotherapy of neoplasia: Tolerance of treatment depends upon host rhythms - *Experientia* (Basel) 29, 909-934, 1973.

REINDL K., FALLIERS C., HALBERG F., CHAI H., HILLMAN D., NELSON W.: Circadian acrophase in peak expiratory flow rate and urinary electrolyte excretion of asthmatic children: phase-shifting of rhythms by prednisone given in different circadian system phases - *Rass. Neurol. veg.* 23, 5-26, 1969.

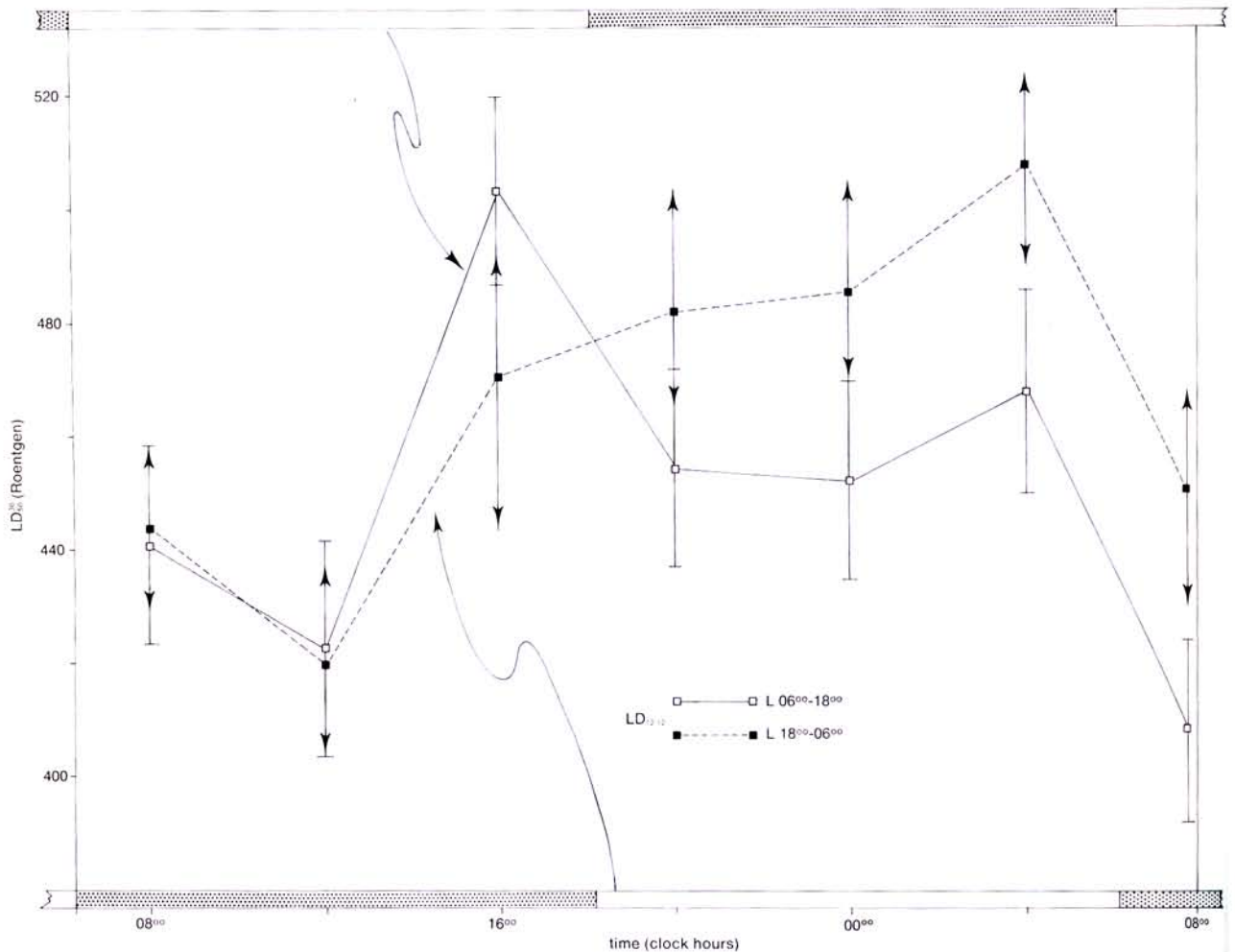
## CHRONOTOLERANCE

predictable times of statistically significantly higher-than-average resistance to certain physico-chemical or other treatments - including dramatic differences in response to potentially harmful treatments by the use of agents such as drugs and radiations.

*Note:* figure shows a difference of over 80 roentgens in the murine  $LD_{50}$  to whole body irradiation, a finding which has been extended to partial body irradiation.

CRONOTOLLERANZA: tempi prevedibili di resistenza, in maniera statisticamente significativa più alta della media, ad alcuni trattamenti fisico-chimici o di altro tipo, ivi comprese le drammatiche differenze di risposta a trattamenti potenzialmente pericolosi per l'uso di agenti di tipo farmacologico, oppure di radiazioni.

*Nota:* la figura mostra una differenza di più di 80 roentgens nella tolleranza  $DL_{50}$  in topi all'irradiazione dell'intera superficie corporea; tali dati sono stati estesi anche all'irradiazione parziale della superficie corporea.



Chronotolerance of whole body X-irradiation of C-mice in relation to circadian system stage at time of exposure to single dose.

Cronotolleranza al trattamento con raggi X dell'intero corpo di topolini di ceppo C, in relazione allo stadio del sistema circadiano al momento dell'esposizione ad una singola dose.

GARCIA-SAINZ M., HALBERG F., MOORE V.: Periodicidad en la respuesta biológica a la radiación bio-ensayo en roedores - Rev. mex. Radiol. 22, 131-146, 1968.

HALBERG F.: Temporal coordination of physiologic function - Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol. 25, 289-310, 1960.

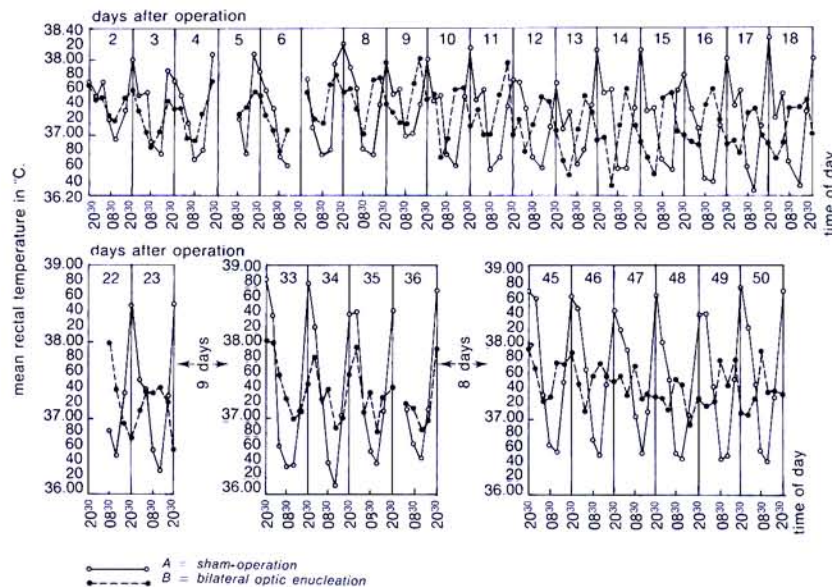
HAUS E., HALBERG F., LOKEN M.K.: Circadian susceptibility-resistance cycle of bone marrow cells to whole body X-irradiation in BALB/c mice. In: *Chronobiology*, Proc. Int. Soc. for the Study of Biological Rhythms, Little Rock, Ark. L. E. Scheving, F. Halberg and J. E. Pauly, eds. Igaku Shoin, Ltd., Tokyo, 1974; pp. 115-122.

relating to biologic variations or rhythms<sup>Δ</sup> with a frequency<sup>Δ</sup> of 1 cycle<sup>Δ</sup> in 24±4 h; *circa* (about, approximately) and *dies* (day or 24 h).

*Note:* term describes rhythms with an about 24-h cycle length, whether they are frequency-synchronized with (acceptable) environmental schedules (24-h periodic or other) or are *desynchronized* or *free-running*<sup>Δ</sup> from the local environmental time scale, with periods slightly yet consistently different from 24-h, e.g., 23.5-h periods in rectal temperature of mice after blinding, or longer-than-24-h periods (frequencies lower than precisely 1 cycle in 24-h) for rectal temperature or corticosteroid excretion of human beings isolated in caves.

CIRCADIANO: pertinente alle variazioni biologiche, o ritmi<sup>Δ</sup>, con frequenze<sup>Δ</sup> di 1 ciclo<sup>Δ</sup> in 24±4 ore; questo termine deriva dalle parole latine *circa* e *dies*.

*Nota:* si riferisce a ritmi con ciclo della lunghezza di circa 24 h che siano sincronizzati in frequenze con orari ambientali compatibili (con periodo di 24 ore o di altra lunghezza) o che siano *desincronizzati* oppure *free running*<sup>Δ</sup> (*a corsa libera*) dalla scala temporale ambientale, con periodi leggermente, ma evidentemente, diversi da 24 ore, per esempio periodi di 23,5 ore della temperatura rettale del topino dopo l'accecamento, oppure più lunghi di 24 ore (frequenza più bassa di 1 ciclo preciso in 24 ore) come nel caso della temperatura rettale o dell'escrezione di corticosteroidi in esseri umani isolati in caverne.



*Macroscopic*<sup>Δ</sup> circadian desynchronization<sup>Δ</sup> in mice after bilateral optic enucleation. Note transient antiphase at 22 and 23 days after blinding. Circadian desynchronization also characterizes congenitally blind ZRD mice.

Desincronizzazione<sup>Δ</sup> circadiana *macroscopica*<sup>Δ</sup> nel topo dopo asportazione bilaterale dei bulbi oculari. È da notare l'antifase transitoria 22 e 23 giorni dopo l'accecamento. La desincronizzazione circadiana caratterizza anche i topi ZRD congenitamente ciechi.

HALBERG F.: Beobachtungen über 24 Stunden-Periodik in standardisierter Versuchsanordnung vor und nach Epinephrektomie und bilateral optischer Enukleation, 20th meeting of the German Physiologic Society, Homburg/Saar, September, 1953. Ber. ges. Physiol. 162, 354-355, 1954.

HALBERG F.: Physiologic 24-hour periodicity; general and procedural consideration with reference to the adrenal cycle - Z. Vitamin-Hormon- u. Fermentforsch. 10, 225-296, 1959.

HALBERG F.: Body temperature, circadian rhythms and the eye. In: La Photoregulation de la Reproduction chez les Oiseaux et les Mammifères, J. Benoit and I. Assenmacher, eds. Paris, Centre National de la Recherche Scientifique No. 172, 1970; pp. 497-528. Discussion remarks pp. 520-528. (See additional discussion remarks on pp. 47, 51, 67, 69, 90, 113-116, 164-165, 187, 209, 380, 381, 382-383, 384, 406, 407, 408, 541, 542, 546.

HALBERG F., VISSCHER M. B., BITTNER J. J.: Relation of visual factors to eosinophil rhythm in mice - Amer. J. Physiol. 179, 229-235, 1954.

HAUS E., LAKATUA D., HALBERG F.: The internal timing of several circadian rhythms in the blinded mouse - Exp. Med. Surg. 55, 7-45, 1967.

PITTENDRIGH C. S.: Circadian rhythms and the circadian organization of living systems - Cold. Spr. Harb. Symp. quant. Biol. 25, 159-184, 1960.

## CIRCADIAN QUOTIENT, CQ

the (useful) part of the variance<sup>Δ</sup> attributable to the circadian<sup>Δ</sup> rhythm to be evaluated, expressed as percentage of total variance (e.g., in a power or variance *spectrum*).

*Note:* this quotient can be computed, *inter alia*, from a power (or variance) *spectrum*. A circaseptan<sup>Δ</sup>, circatriginan<sup>Δ</sup> or circannual<sup>Δ</sup> quotient may be computed on the same basis. The variance spectral estimate at a given circadian (or other) period and one-half of each of the two adjacent spectral estimates are divided by the total variance. The percentage<sup>Δ</sup> rhythm is related to the CQ.

QUOZIENTE CIRCADIANO, CQ: la parte utile della varianza<sup>Δ</sup> attribuibile al ritmo<sup>Δ</sup> circadiano da valutare, espresso come percentuale della varianza totale (per esempio in uno spettro di potenza o di varianza).

*Nota:* il quoziente può essere calcolato, fra l'altro, da uno *spettro* di potenza (o di varianza). Quozienti circaseptano<sup>Δ</sup>, circatriginano<sup>Δ</sup> o circannuale<sup>Δ</sup> possono essere calcolati sulla stessa base. La stima spettrale della varianza per un dato periodo circadiano (o di altro tipo) e la metà di ognuna delle due stime spettrali adiacenti vengono divise per la varianza totale. La percentuale<sup>Δ</sup> della varianza attribuibile al ritmo è collegabile al CQ.

---

HALBERG F., PANOFSKY H.: I. Thermo-variance spectra; method and clinical illustration - *Exp. Med. Surg.* 19, 284-309, 1961.

## CIRCADIAN SYSTEM

a biologic entity exhibiting a (set of) variable(s) with a frequency<sup>Δ</sup> of about 1 cycle<sup>Δ</sup> per day, or a (set of) circadian<sup>Δ</sup> rhythms<sup>Δ</sup> characterizing a biologic entity.

SISTEMA CIRCADIANO: entità biologica che presenta una o più variabili con una frequenza<sup>Δ</sup> di circa 1 ciclo<sup>Δ</sup> per giorno, oppure di ritmi<sup>Δ</sup> circadiani<sup>Δ</sup> che caratterizzano una entità biologica.

---

HALBERG F.: Temporal coordination of physiologic function - *Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol.* 25, 289-310, 1960.

HALBERG F., HALBERG E., BARNUM C.P., BITTNER J.J.: Physiologic 24-hour periodicity in human beings and mice, the lighting regimen and daily routine. In: *Photoperiodism and Related Phenomena in Plants and Animals*. Robert B. Withrow, ed., Ed. Publ. No. 55 of the Amer. Assoc. Adv. Sci. Washington, D. C., 1959; pp. 803-878.

HALBERG F., LOEWENSON R., WINTER R., BEARMAN J., ADKINS G.H.: Physiologic circadian systems (differences in period of circadian rhythms or in their component frequencies; some methodologic implications to biology and medicine) - *Proc. Minn. Acad. Sci.* 28, 53-75, 1960.

## CIRCANNUAL

relating to biologic variations or rhythms<sup>Δ</sup> with a frequency<sup>Δ</sup> of 1 cycle<sup>Δ</sup> in 1 year  $\pm$  2 months.

CIRCANNUALE: riferito a variazioni biologiche o ritmi<sup>Δ</sup> con frequenza<sup>Δ</sup> di 1 ciclo in 1 anno  $\pm$  2 mesi.

*Note:* rhythms with a frequency of about 1 year, synchronized with or desynchronized from the calendar year.

*Nota:* ritmi con frequenza di circa 1 anno, sincronizzati o desincronizzati rispetto all'anno del calendario.

---

HALBERG F., ENGELI M., HAMBURGER C., HILLMAN D.: Spectral resolution of low-frequency, small-amplitude rhythms in excreted 17-ketosteroid; probable androgen-induced circaseptan desynchronization - *Acta endocr. (Kbh.) Suppl.* 103, 5-54, 1965.

SMOLENSKY M., HALBERG F., SARGENT II F.: Chronobiology of the life sequence. In: *Advances in Climatic Physiology*. S. Itoh, K. Ogata and H. Yoshimura, eds. Igaku Shoin Ltd., Tokyo, 1972; pp. 281-318.

relating to biologic variations or rhythms<sup>Δ</sup> with a frequency<sup>Δ</sup> of 1 cycle<sup>Δ</sup> in  $7 \pm 3$  days.

CIRCASETTANO: riferito a variazioni biologiche o ritmi<sup>Δ</sup> con frequenza<sup>Δ</sup> di 1 ciclo<sup>Δ</sup> in  $7 \pm 3$  giorni.

*Note:* rhythms with a frequency of 1 cycle in 7 (4-10) days. Circadiseptan may be used to indicate rhythms with a frequency of 1 cycle in  $14 \pm 3$  days.

*Nota:* ritmi con frequenza di 1 ciclo in 7 (ovvero da 4 a 10) giorni. Il termine circadisettano può essere usato per indicare ritmi con frequenza di 1 ciclo in  $14 \pm 3$  giorni.

---

HALBERG F., ENGELI M., HAMBURGER C., HILLMAN D.: Spectral resolution of low-frequency, small-amplitude rhythms in excreted 17-ketosteroid; probable androgen-induced circaseptan desynchronization - Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 103, 5-54, 1965.

HALBERG F., RATTE J., KÜHL J. F. W., NAJARIAN J. S., POPOVICH V., SHIOTSUKA R., CHIBA Y., CUTKOMP L., HAUS E.: Rythmes circaseptidiens-environ 7 jours-synchronisés ou non avec la semaine sociale - C.R. Acad. Sci. (Paris) 278, 2675-2678, 1974.

## CIRCATRIGINTAN

relating to biologic variations or rhythms<sup>Δ</sup> with a frequency<sup>Δ</sup> of 1 cycle<sup>Δ</sup> in  $30 \pm 5$  days.

CIRCATRIGINTANO: riferito a variazioni biologiche o ritmi<sup>Δ</sup> con frequenza<sup>Δ</sup> di 1 ciclo<sup>Δ</sup> in  $30 \pm 5$  giorni.

---

HALBERG F., ENGELI M., HAMBURGER C., HILLMAN D.: Spectral resolution of low-frequency, small-amplitude rhythms in excreted 17-ketosteroid; probable androgen-induced circaseptan desynchronization - Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 103, 5-54, 1965.

## CIRCAVIGINTAN

relating to biologic variations or rhythms<sup>Δ</sup> with a frequency<sup>Δ</sup> of 1 cycle<sup>Δ</sup> in  $21 \pm 3$  days.

CIRCAVIGINTANO: riferito a variazioni biologiche o ritmi<sup>Δ</sup> con frequenza<sup>Δ</sup> di 1 ciclo<sup>Δ</sup> in  $21 \pm 3$  giorni.

---

HALBERG F., ENGELI M., HAMBURGER C., HILLMAN D.: Spectral resolution of low-frequency, small-amplitude rhythms in excreted 17-ketosteroid; probable androgen-induced circaseptan desynchronization - Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 103, 5-54, 1965.

## COMPUTATIVE ACROPHASE, $\phi$ (non-standard Greek phi)

acrophase<sup>Δ</sup> referred to a physiologically arbitrary date and clock hour (e.g., midnight local time before start of data collection).

*Units:* see ACROPHASE.

*Note:* microscopic<sup>Δ</sup> measure of timing serving preferably only as an intermediate step in computing (whenever possible) the biologically more meaningful external<sup>Δ</sup> and/or internal<sup>Δ</sup> acrophase.

ACROFASE COMPUTAZIONALE: acrofase<sup>Δ</sup> riferita a una data ed ora fisiologicamente arbitraria prima dell'inizio della raccolta dei dati (per esempio, la mezzanotte locale).

*Unità:* vedi ACROFASE.

*Nota:* misura microscopica<sup>Δ</sup> della correlazione temporale preferibilmente usata solo come passo intermedio nel calcolo (ogniqualevolta questo sia possibile) dell'acrofase esterna<sup>Δ</sup> e/o interna<sup>Δ</sup>, biologicamente più significativa.

see Confidence<sup>Δ</sup> region.

ELLISSE DI CONFIDENZA:  
vedi Regione di Confidenza<sup>Δ</sup>.

## CONFIDENCE INTERVAL, CI

inferential statistical interval for a given (single) parameter<sup>Δ</sup> investigated.

INTERVALLO DI CONFIDENZA, CI: stima dedotta statisticamente dell'intervallo per un singolo parametro<sup>Δ</sup> in studio.

*Note:* if two estimates  $E_1$  and  $E_2$  of the lower and upper limits of the parameter  $E$  satisfy the relation

*Nota:* se due stime  $E_1$  ed  $E_2$  degli estremi inferiore e superiore del parametro  $E$  soddisfano la relazione

$$P(E_1 < E < E_2) = 1 - \alpha$$

where  $\alpha$  is some fixed probability (e.g., 0.05), the interval between  $E_1$  and  $E_2$  is called *confidence interval* for the unknown parameter  $E$ . The assertion that  $E$  lies in this interval will be true, on the average, in a proportion  $1 - \alpha$  of the sampling cases on the basis of which the assertion is made.

ove  $\alpha$  è valore prefissato di probabilità (per es. 0,05), l'intervallo fra  $E_1$  ed  $E_2$  è chiamato *intervallo di confidenza* per il parametro sconosciuto  $E$ . L'asserzione che  $E$  si trovi in questo intervallo sarà vera, in media, in una proporzione  $1 - \alpha$  dei casi di campionamento per i quali viene fatta l'asserzione.

## CONFIDENCE LIMITS, CL

the values  $E_1$  and  $E_2$  which form the two limits of the confidence<sup>Δ</sup> interval.

LIMITI DI CONFIDENZA, CL: i valori  $E_1$  ed  $E_2$  che costituiscono i due estremi dell'intervallo di confidenza<sup>Δ</sup>.

## CONFIDENCE REGION

generalization of the confidence interval in the case where two or more parameters are being considered, i.e., the region in the parameter<sup>Δ</sup> space to which is assigned the probability  $1 - \alpha$  that the parameters lie within.

REGIONE DI CONFIDENZA: generalizzazione dell'intervallo di confidenza al caso in cui sono considerati due o più parametri, cioè la regione nello spazio dei parametri a cui corrisponde la probabilità  $1 - \alpha$  che i parametri<sup>Δ</sup> giacciono dentro di essa.

HALBERG F., JOHNSON E. A., NELSON W., RUNGE W., SOTHERN R.: Autorhythmometry procedures for physiologic self-measurements and their analysis - *Physiology Teacher* 1, 1-11, 1972.

HALBERG F., TONG Y. L., JOHNSON E. A.: Circadian system phase - an aspect of temporal morphology; procedures and illustrative examples. *Proc. International Congress of Anatomists*. In: *The Cellular Aspects of Biorhythms, Symposium on Biorhythms*, Springer-Verlag, 1967; pp. 20-48. Book Chapter.

SCHEVING L. E., HAUS E., KÜHL J. F. W., PAULY J. E., HALBERG F., CARDOSO S. S.: Close reproduction by different laboratories of characteristics of circadian rhythms of 1- $\beta$ -D-arabinofuranosylcytosine tolerance by mice - *Cancer Res.* 36, 1133, 1976.

statistical summary with display on polar coordinates of a biologic rhythm's amplitude<sup>Δ</sup> and acrophase<sup>Δ</sup> relations by means of the length and the angle of a directed line, respectively, shown with a bivariate statistical confidence<sup>Δ</sup> region computed (at chosen trial period<sup>Δ</sup>) 1) to detect a rhythm<sup>Δ</sup> (by a confidence<sup>Δ</sup>-region not overlapping the pole) and 2) to estimate confidence<sup>Δ</sup> intervals for the rhythm parameters.

*Note:* among procedures for the analysis, mostly, of short time<sup>Δ</sup> series, three kinds of cosinor have been designed in an integrated routine, each appropriate to a different analytical situation:

1) *Single cosinor*, cosinor-S: a cosinor procedure applicable to single biologic time series (from an individual or group, figure 1,a-b);

2) *Group mean-cosinor*, cosinor-G: a cosinor procedure applicable to data from 2 or more individuals for characterizing a rhythm in that particular group only;

3) *Population mean-cosinor*, cosinor-P: the original cosinor procedure applicable to parameter<sup>Δ</sup> estimates from 3 or more biologic series for assessing the rhythm characteristics of a population (figure 2,a-b).

All three cosinors use a cosine function:

$$g(t) = M + A \cos(\omega t + \phi)$$

as a model for rhythms, with  $g(t)$  the value at time  $t$  of the periodic function of angular<sup>Δ</sup> frequency  $\omega$  (in degrees per time unit, with  $360^\circ \equiv$  a complete cycle), defined by parameters  $M$  (mesor<sup>Δ</sup>),  $A$  (amplitude<sup>Δ</sup>) and  $\phi$  (acrophase<sup>Δ</sup>). The cycle<sup>Δ</sup> duration (and hence  $\omega$ ) is fixed for each fit (e.g., 24 hours).

Each observation  $y_i$  in a given time series is treated as a combination of the value of  $g(t)$  at time  $t_i$  and a random error  $e_i$ . After expressing the function in an equivalent linear form it is fitted to the data (using the least<sup>Δ</sup>-squares method) to derive a set of rhythm parameter estimates descriptive of that time series.

In the case of a single time series (single cosinor application), the residual<sup>Δ</sup> error term is used to estimate confidence<sup>Δ</sup> regions or intervals for the true parameters.

In the group mean-cosinor, the group parameter estimates are based on averages of estimates obtained from individual series, weighted either equally or by the number of observations in each series. Confidence regions or intervals for the group mean-cosinor are derived by pooling the error term from all individual fittings and may be drawn for several samples being

COSINOR: riassunto statistico con presentazione su coordinate polari delle relazioni di ampiezza<sup>Δ</sup> ed acrofase<sup>Δ</sup> di un ritmo<sup>Δ</sup> biologico mediante, rispettivamente, le medie della lunghezza e dell'angolo di un vettore orientato, con una regione di confidenza<sup>Δ</sup> statistico-bivariata, calcolata, per un determinato periodo<sup>Δ</sup>, sia per porre in evidenza l'esistenza del ritmo<sup>Δ</sup> (mediante la non sovrapposizione della regione di confidenza<sup>Δ</sup> sul polo) sia per valutare gli intervalli di confidenza<sup>Δ</sup> di parametri del ritmo.

*Nota:* fra i vari metodi possibili per l'analisi, in special modo, di serie<sup>Δ</sup> temporali brevi, sono stati prescelti tre tipi di cosinor, per un'analisi completa, ognuno dei quali si adatta a situazioni analitiche diverse:

1) *Cosinor singolo*, cosinor S: si tratta del metodo cosinor che si applica a serie temporali biologiche singole (ottenute da un individuo o da un gruppo, figura 1,a-b);

2) *Cosinor medio di gruppo*, cosinor G: si tratta del metodo cosinor che si applica a dati ottenuti da due o più individui, per la caratterizzazione di un ritmo riguardante solo un particolare gruppo;

3) *Cosinor medio di popolazione*, cosinor P: questo è il metodo cosinor originale, che può essere applicato ai valori di un parametro<sup>Δ</sup> ottenuti da tre o più serie biologiche per valutare le caratteristiche di un dato ritmo di una popolazione (figura 2,a e b).

Tutti questi tre cosinor utilizzano una funzione coseno:

come modello per i ritmi, ove  $g(t)$  è il valore al tempo  $t$  della funzione periodica della frequenza<sup>Δ</sup> angolare  $\omega$  (misurata in gradi per unità di tempo, con  $360^\circ \equiv$  un ciclo completo); la funzione viene definita dai parametri  $M$  (mesor<sup>Δ</sup>),  $A$  (ampiezza<sup>Δ</sup>), e  $\phi$  (acrofase<sup>Δ</sup>). La durata del ciclo<sup>Δ</sup> (e quindi di  $\omega$ ) viene fissata di volta in volta per ogni funzione calcolata (per esempio 24 ore).

Ogni osservazione  $y_i$  in una data serie temporale viene trattata come una combinazione del valore di  $g(t)$  al tempo  $t_i$  e dell'errore casuale  $e_i$ . La funzione, dopo essere stata espressa in una forma lineare equivalente, viene adattata ai dati (usando il metodo dei minimi<sup>Δ</sup> quadrati) per derivare un insieme di valori dei parametri del ritmo che sia rappresentativo di quella serie temporale.

Nel caso di una serie temporale singola (cui si applica il cosinor singolo) il termine errore residuo<sup>Δ</sup> viene usato per valutare le regioni o gli intervalli di confidenza<sup>Δ</sup> per i parametri veri.

Nel cosinor medio di gruppo, i valori di parametri di gruppo sono basati sulle medie dei valori ottenuti da serie individuali, ponderate o in maniera uguale oppure in base al numero delle osservazioni in ogni serie. Le regioni o gli intervalli di confidenza per il cosinor medio di gruppo vengono derivati associando i vari termini errore ottenuti calcolando le funzioni per tutti gli individui e possono essere tracciati per diversi cam-



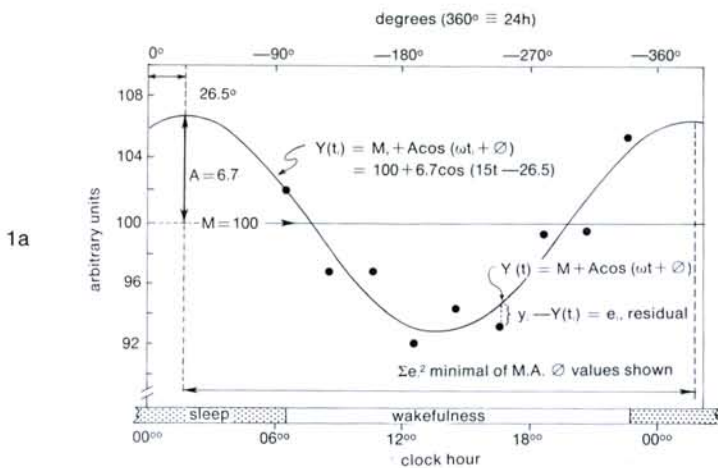


Fig 1a - Estimating rhythm parameters by least-squares fitting of cosine function\*. Abstract example with 24-h cosine function.  $Y(t)$  (continuous curve) fitted to 2-hourly data;  $y_i$  obtained during wakefulness span.

\*for single series of observations or of mean values.

Fig. 1a - Parametri per la valutazione del ritmo calcolati col metodo dei minimi quadrati della funzione\* coseno; esempio teorico con funzione coseno avente periodo di 24 h.  $Y(t)$ , curva continua, calcolato per mezzo di dati raccolti ogni due ore;  $y_i$  ottenuto durante l'intervallo di veglia.

\*funzione coseno calcolata per serie singole di osservazioni o di valori medi.

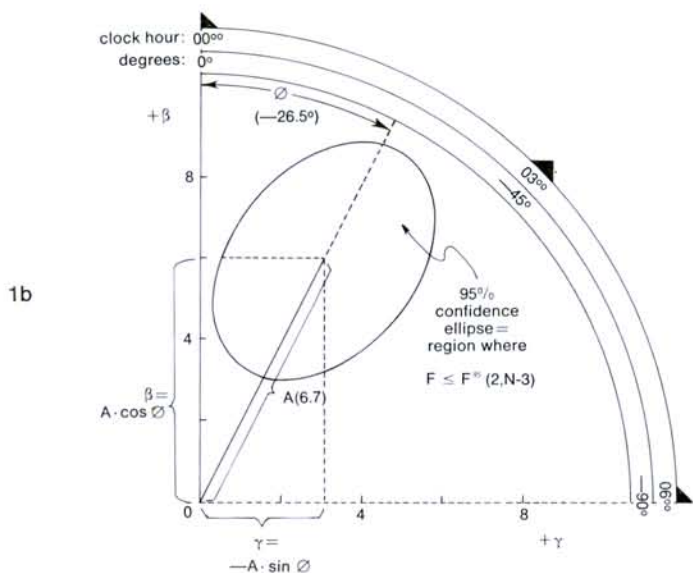


Fig. 1b - Rectangular ( $\beta, \gamma$ ) and polar ( $A, \Phi$ ) representation of circadian rhythm parameter estimates\* with joint confidence region (single series).

\*based on an abstract example with 24-h cosine function,  $Y(t) = M + A \cos(\omega t + \phi)$ , fitted by least-squares to 2-hourly data obtained during wakefulness span.

A = amplitude;  $\phi$  = acrophase (degrees from 00<sup>00</sup>); M = mesor;  $\omega$  = 15°/h; t = hours after 00<sup>00</sup>.

Fig. 1b - Rappresentazione rettangolare ( $\beta, \gamma$ ) e polare ( $A, \Phi$ ) di determinazioni di parametri di un ritmo circadiano e della corrispondente regione di confidenza (serie singole)\*.

\*le valutazioni sono basate sull'esempio teorico con funzione coseno avente periodo di 24 ore,  $Y(t) = M + A \cos(\omega t + \phi)$ , calcolato col metodo dei minimi quadrati, utilizzando dati raccolti ogni 2 ore durante l'intervallo di veglia.

A = ampiezza;  $\phi$  = acrofase (in gradi dalle 00<sup>00</sup>); M = mesor;  $\omega$  = 15°/h; t = ore dopo le 00<sup>00</sup>.

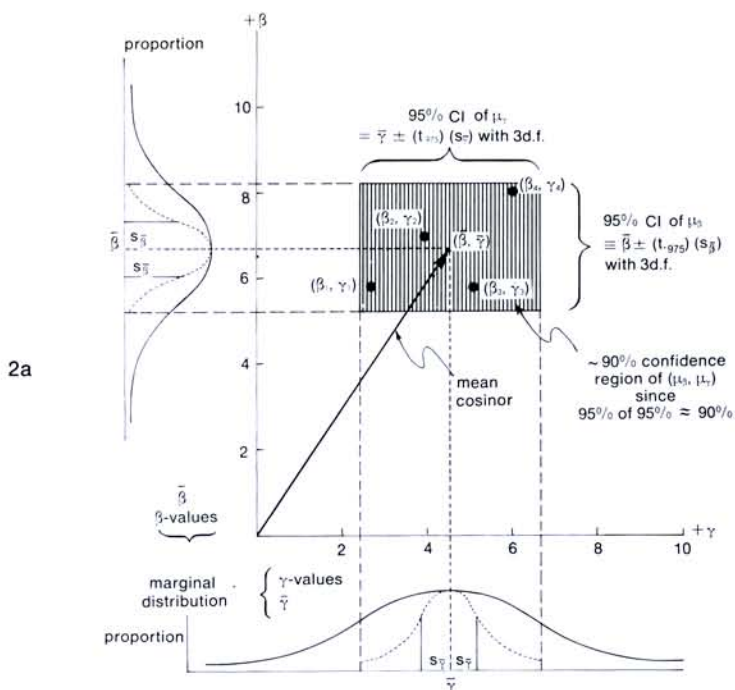


Fig. 2a - Estimating confidence region for true population mean-cosinor if  $\beta$  and  $\gamma$  were independent (incorrect assumption).

Fig. 2a - Regione di confidenza della determinazione di un cosinor medio per una popolazione reale, considerando  $\beta$  e  $\gamma$  indipendenti fra loro (presunzione non valida).

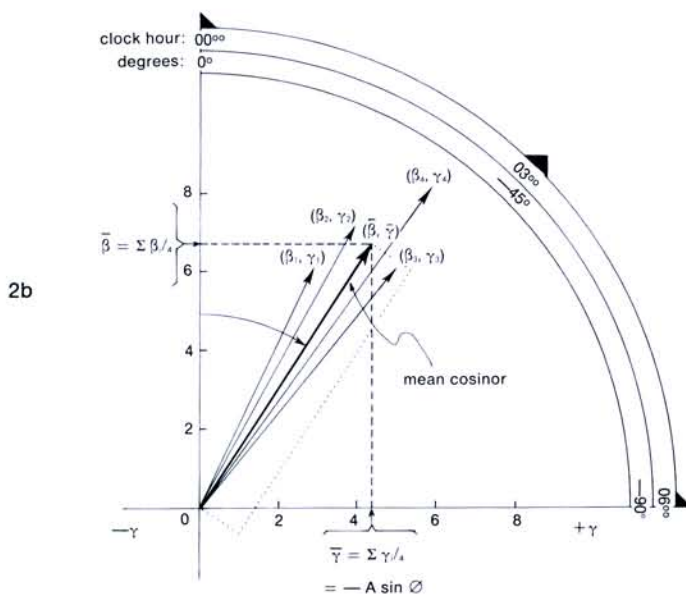


Fig. 2b - Computing population mean-cosinor (represented by  $\bar{\beta}$ ,  $\bar{\gamma}$  in rectangular, or by  $\bar{A}$ ,  $\bar{o}$  in polar, coordinates) for a set of four individual cosinors.

$A$  = amplitude,  $o$  = acrophase (degrees from  $00^{00}$ );  
 $\beta_i = + A_i \cos o_i$ ;  $\gamma_i = -A_i \sin o_i$ ;  $\bar{A} = \sqrt{\bar{\beta}^2 + \bar{\gamma}^2}$ ;  
 $\bar{o} = \arctan \frac{-\bar{\gamma}}{\bar{\beta}}$ .

Fig. 2b - Cosinor medio di popolazione (rappresentato da  $\bar{\beta}$ ,  $\bar{\gamma}$  in coordinate rettangolari oppure da  $\bar{A}$ ,  $\bar{o}$  in coordinate polari) calcolato per un gruppo di 4 cosinor individuali.

$A$  = ampiezza,  $o$  = acrofase (gradi dalle  $00^{00}$ );  
 $\beta_i = + A_i \cos o_i$ ;  $\gamma_i = -A_i \sin o_i$ ;  $\bar{A} = \sqrt{\bar{\beta}^2 + \bar{\gamma}^2}$ ;  
 $\bar{o} = \arctan \frac{-\bar{\gamma}}{\bar{\beta}}$ .

compared (figure 3a) and/or at different probability levels (figure 3b).

In the case of the population mean-cosinor, parameter estimates are also based on the means of estimates obtained from individuals in the sample, but confidence regions or intervals for the true parameters ordinarily depend only on the variability among individual parameter estimates.

pioni da confrontare (figura 3a) e/o a diversi livelli di probabilità (figura 3b).

Nel caso del cosinor medio di popolazione, i valori del parametro sono pure basati sulle medie di dati ottenuti da singoli individui nel campione, ma le regioni o gli intervalli di confidenza per i parametri veri di solito dipendono solo dalla variabilità dei valori del parametro individuale.

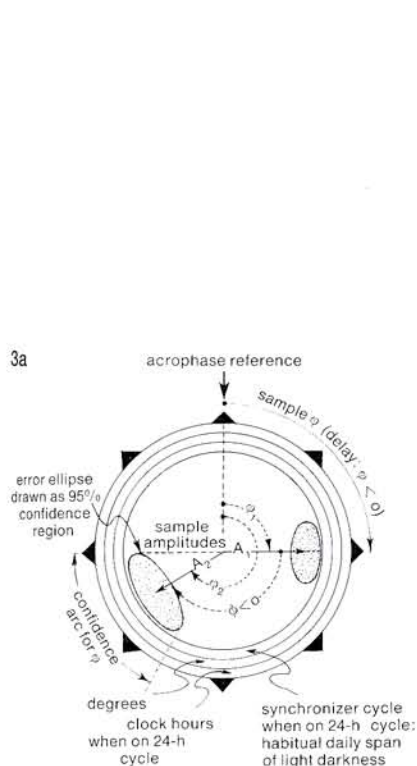


Fig. 3

a) Comparison of several samples in the same cosinor display.

b) Telemetered intraperitoneal temperature (mature, female, inbred MSD rats). Measurements preparatory to NASA BIOSATELLITE. Note elliptical confidence regions drawn at two probability levels. These tight error ellipses, remote from the pole, attest to the statistical significance of the rhythm investigated. By contrast, pole overlap by the elliptical confidence region (not shown here) does not permit the rejection of a *zero amplitude* assumption. In that case, no rhythm is detected by the cosinor method.

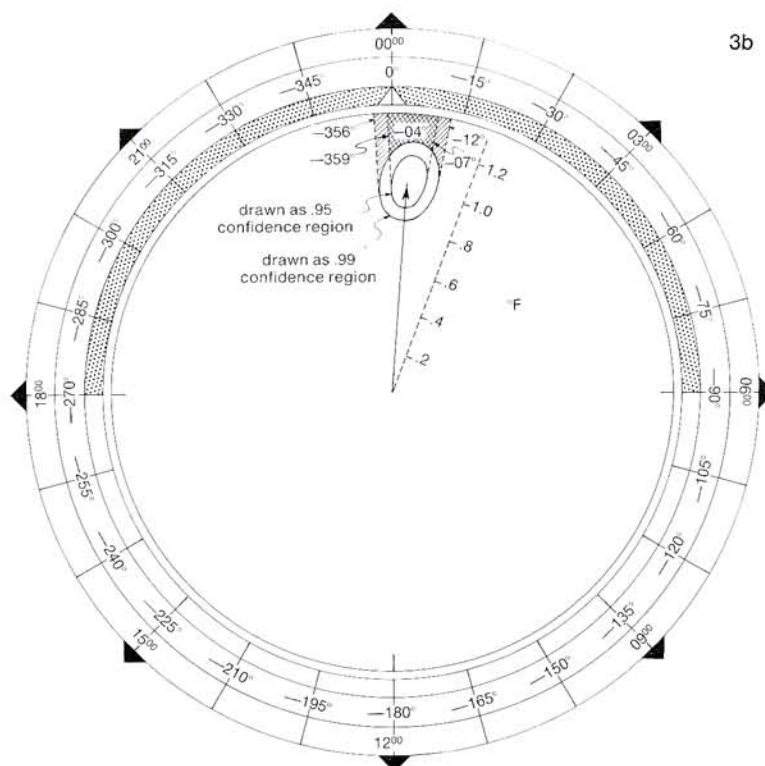


Fig. 3

a) Confronto di alcuni campioni nello stesso cosinor.

b) Temperatura intraperitoneale misurata con telemetria (ratti MSD *inbred*, femmine adulte). Misurazioni calcolate per conto della NASA BIOSATELLITE. Da notare le regioni di confidenza ellittiche tracciate a due livelli di probabilità. Queste ellissi d'errore strette, lontane dal polo, confermano la significatività statistica del ritmo ricercato. Invece la sovrapposizione (qui non esemplificata) da parte della regione di confidenza ellittica non permette il rifiuto dell'ipotesi *ampiezza zero*. In questo caso non viene rivelato alcun ritmo col metodo del cosinor.

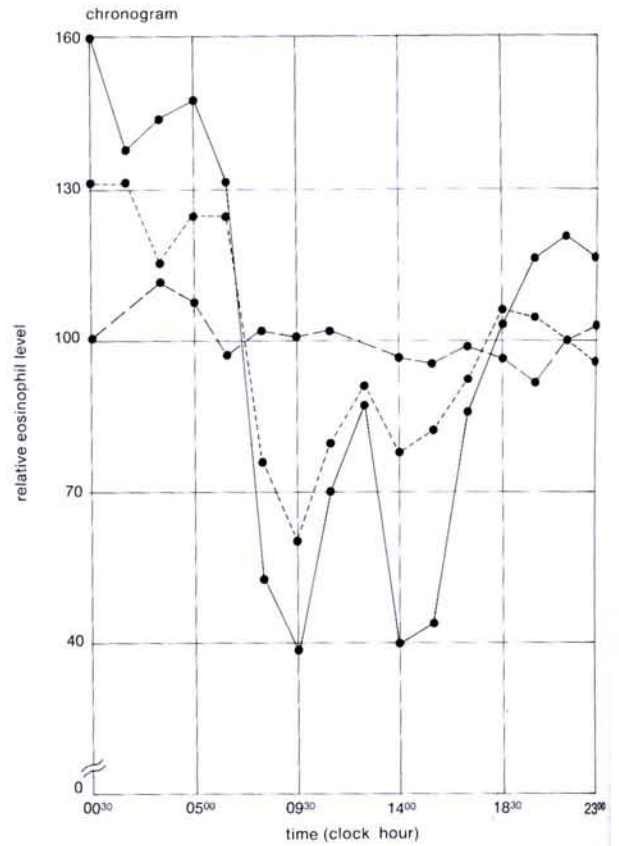
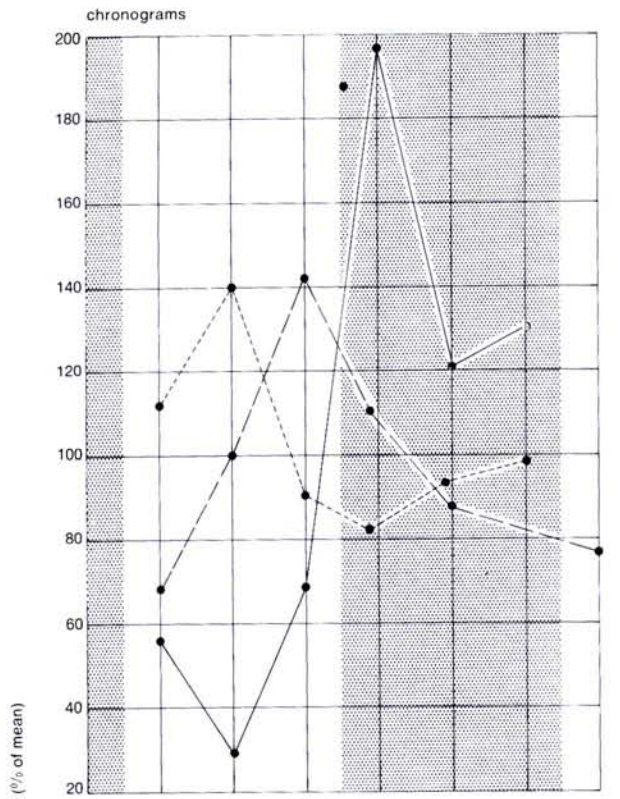
HALBERG F.: Resolving power of electronic computers in chronopathology - an analogy to microscopy - *Scientia* 101, 412-419, 1969.

HALBERG F., JOHNSON E. A., NELSON W., RUNGE W., SOTHERN R.: Autorhythmometry procedures for physiologic self-measurements and their analysis - *Physiology Teacher* 1, 1-11, 1972.

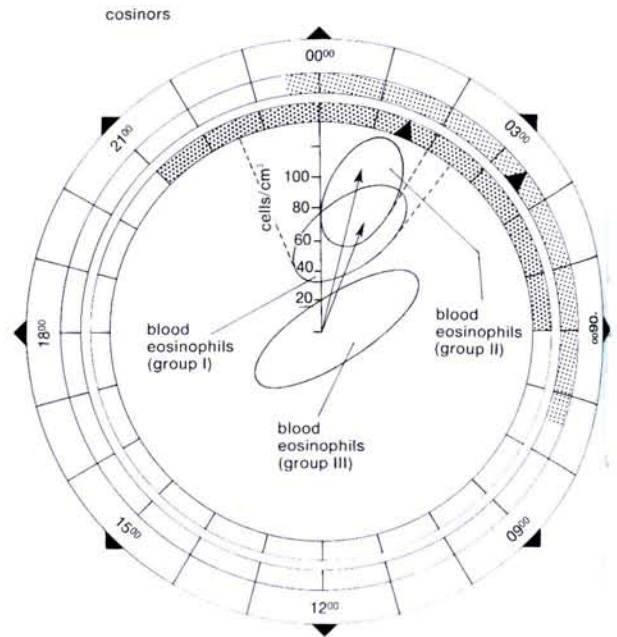
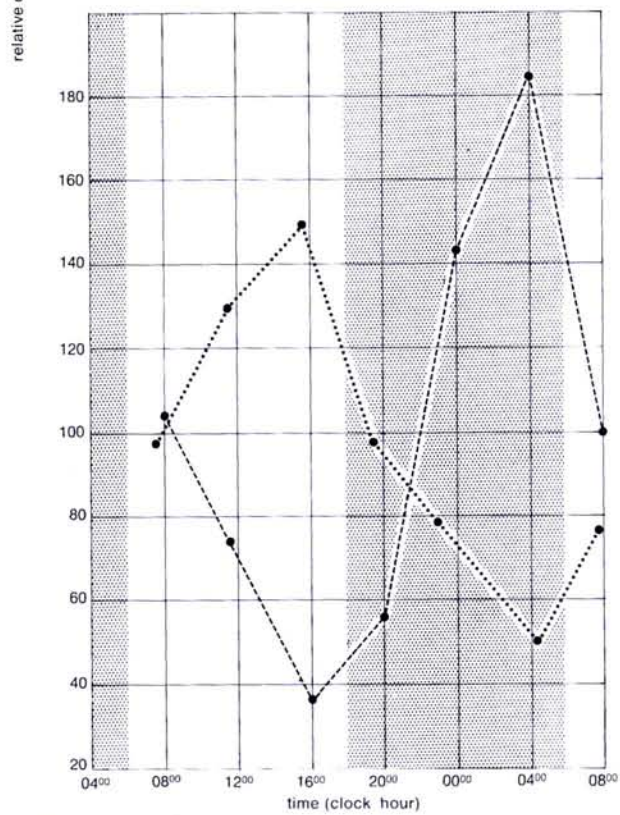
TONG Y. L., LEE J. K., HALBERG F.: Number-weighted mean cosinor technique resolves phase - and frequency - synchronized rhythms with differing mesors and amplitudes - *Int. J. Chronobiol.* 1, 365-366, 1973.

The Cellular Aspect of Biorhythms. H.v. Mayersbach Ed., Berlin, Springer-Verlag, 1967; pp. 20-48.

CYCLE



— healthy men controlled activity group I  
 - - - healthy men unlimited activity group II  
 ····· Addison's disease group III



— motor activity  
 - - - hypothalamic CRF  
 ····· pituitary ACTH  
 ····· serum corticosterone  
 - - - adrenocortical reactivity to ACTH

habitual sleep spans : [shaded area] group I and II [shaded area] group III

the whole of consecutive states and/or specifiable changes or events recurring in a physiologically integrated fashion with a recognizable frequency<sup>Δ</sup> or a recurring period<sup>Δ</sup> of time.

*Note:* the word *cycle* in the first definition is in keeping with usage involving organismic qualification as in adrenal cycle, cardiac cycle and estrus cycle. The usage of the same word *cycle* with environmental qualification, e.g., *light-dark* or *feed-starve* cycle, may be an appropriate term for environmental change showing a recurrent pattern, whenever the role of this cycle as synchronizer<sup>Δ</sup> is not clarified.

The word *cycle* is extensively used in many contexts in biology quite broadly. The definition of each cycle of interest to biologists, such as the Krebs cycle or the life cycle of various organisms - to cite but two examples - remains beyond the scope of this glossary (until such biochemical or zoological entities have also been mapped in chronobiologic terms). A few special cycles of already established interest to the chronobiologist are the following:

**ADRENAL CYCLE:** pacemaker<sup>Δ</sup> of circadian<sup>Δ</sup> rhythms, *inter alia*, in blood eosinophil counts of human beings and mice, exhibiting bioperiodicity *in vitro* and *in vivo* and integrated *in vivo* into a sequence of events carried out in preparation for each day's activity as an integrated sequence of neurohumoral, hormonal and other metabolic rhythms.

The aside figure shows on the left chronograms of some of the murine circadian rhythms reflecting the adrenocortical cycle, as does most directly serum corticosterone (shown in the left lower half) and the response of

◀ Murine and human adrenal cortical cycle. The time relations of the pituitary-adrenocortical rhythm have long been recognized; here they are demonstrated in Balb-C mice (activity - dark time; rest - light time). As graph shows, adrenocortical reactivity to ACTH is maximal about midway in activity span, while peaks in endocrine values precede onset of activity span. Spontaneous adrenocortical activation has been postulated as preparatory for everyday motor activity (Halberg, 1953). Time relationships of this cycle are similar in human beings and have a significant bearing on the effects of corticosteroid therapy.

Indirect demonstration of human adrenocortical cycle was provided (in 1951) by obliteration of a rhythm in the absence of a functioning gland. Graph, above left, of eosinophil counts in two groups of healthy men and in patients with Addison's disease, does not by itself quantify extent of changes from any peaks to troughs. Transferring the data to the cosinor format shows that, since for groups I and II the error ellipse does not (and for group III it does) overlap the pole of the diagram, counts of circulating eosinophil cells have a circadian rhythm in healthy people but not in persons with untreated Addison's disease.

**CICLO:** l'insieme di stati consecutivi e/o di modificazioni definibili, oppure di eventi ricorrenti in maniera fisiologicamente completa, aventi frequenza<sup>Δ</sup> riconoscibile, oppure un periodo<sup>Δ</sup> ricorrente nel tempo.

*Nota:* la parola *ciclo*, come prima definizione, viene usata con la specificazione dell'organo cui si riferisce, come nel caso del ciclo surrenale, ciclo cardiaco e ciclo estrale. L'uso dello stesso termine *ciclo* con specificazioni di tipo ambientale come, per esempio, ciclo *luce-buio* oppure ciclo della *somministrazione del cibo*, può essere appropriato per specificare modificazioni ambientali aventi andamento ricorrente, qualora il ruolo di tali dati come sincronizzatori<sup>Δ</sup> non sia chiarito. La parola *ciclo* viene usata ampiamente in vari contesti in biologia. La definizione di ogni ciclo di interesse biologico, come il ciclo di Krebs od il ciclo vitale di vari organismi, per citare due soli esempi, esula dallo scopo di questo glossario (almeno fino a che tali entità biochimiche o zoologiche non saranno ben definite in termini cronobiologici). Un piccolo numero di cicli tuttavia rientra già fra quelli di interesse cronobiologico, in quanto ne sono già state stabilite in gran parte le caratteristiche temporali, e sono i seguenti:

**CICLO SURRENALE:** segnapassi<sup>Δ</sup> di ritmi circadiani<sup>Δ</sup>, come, fra gli altri, il numero degli eosinofili nel sangue dell'uomo e del topo. Tale ciclo mostra bioperiodicità sia *in vitro* che *in vivo* e dà origine *in vivo* ad una sequenza di eventi, in vista dell'attività quotidiana, che non sono altro che una serie di ritmi interdipendenti neuroumorali, ormonali e metabolici.

La figura qui a lato mostra, a sinistra, i cronogrammi di alcuni ritmi circadiani nel topo che riflettono il ciclo corticosurrenale, come avviene in maniera diretta per il corticosterone sierico (a sinistra nella metà inferiore) e

Ciclo della ghiandola cortico-surrenale nel topo e nell'uomo; le relazioni temporali tra il ritmo ipofisario e corticosurrenale sono state riconosciute da tempo; qui sono mostrate nel topo di tipo Balb-C (attività-buio; riposo-luce); come dimostra il grafico, la reattività corticosurrenale all'ACTH è massima attorno alla metà della fase di attività, mentre i picchi dei valori endocrini precedono l'inizio del periodo di attività; l'attivazione spontanea corticosurrenale è stata ipotizzata essere l'evento preparatorio dell'attività motoria quotidiana (Halberg, 1953); a parte che per l'inversione del periodo luce-buio, le relazioni temporali di questo ritmo nell'uomo sono simili e possono avere un'influenza significativa sugli effetti della terapia corticosteroidica.

Dimostrazione indiretta del ciclo corticosurrenale nell'uomo è stata ottenuta nel 1951 con l'annullamento di un ritmo correlato in soggetti privi di ghiandole funzionanti; il grafico in alto a sinistra, che rappresenta il numero di eosinofili in due gruppi costituiti rispettivamente da soggetti sani e da pazienti con morbo di Addison, di per sé non permette di valutare quantitativamente differenze esistenti fra picchi ed avvallamenti; la elaborazione dei dati col metodo del cosinor evidenzia che gli eosinofili circolanti presentano un ritmo circadiano nei soggetti sani, ma non in quelli affetti da morbo di Addison e non sottoposti a trattamento, dal momento che nei gruppi I e II l'ellisse di errore non si sovrappone al polo del diagramma, mentre ciò avviene per il gruppo III.

the adrenal to ACTH from the pituitary. The chronogram<sup>Δ</sup> in the top half of the graph on the left shows a peak<sup>Δ</sup> in the pituitary ACTH preceding that in serum corticosterone whereas the serum corticosterone precedes that in motor activity. The effects of adrenal removal by surgery or disease upon the count of circulating blood eosinophils are apparent in macroscopic<sup>Δ</sup> form at the top and microscopic<sup>Δ</sup> analysis at the bottom.

**CARDIAC CYCLE:** the complete round of cardiac systole and diastole with the intervals between, or commencing with any event in the heart's action to the moment when that same event is repeated.

**ESTRUS CYCLE:** the series of physiologic uterine, ovarian, and other changes that occur in higher animals, consisting of proestrus, estrus, postestrus, and anestrus or diestrus.

per la risposta del surrene all'ACTH ipofisario. Il cronogramma<sup>Δ</sup>, a sinistra nella metà superiore del grafico, mostra il picco<sup>Δ</sup> dell'ACTH ipofisario che precede quello del corticosterone sierico, mentre quest'ultimo precede quello dell'attività motoria. Gli effetti dell'asportazione chirurgica dei surreni, o di una loro malattia che ne sopprime l'attività, sulla conta degli eosinofili circolanti nel sangue sono evidenziati in forma macroscopica<sup>Δ</sup> in alto nella figura mentre l'analisi microscopica<sup>Δ</sup> è riportata in basso.

**CICLO CARDIACO:** l'insieme completo di sistole, diastole cardiache e degli intervalli tra di esse; ed anche a cominciare da un qualsiasi evento dell'attività cardiaca, fino al momento in cui si ripete il medesimo evento.

**CICLO ESTRALE:** serie di modificazioni fisiologiche uterine, ovariche e di altro tipo che compaiono negli animali superiori, e che consistono in proestro, estro, postestro ed anestro o diestro.

<i>species</i>	<i>length (days)</i>	<i>estrus (days)</i>
horse	19-23	4 1/2 - 5 1/2
cow	18-24	1-2
sheep	14-20	2-4
goat	15-24	3-5
swine	18-24	1-5
dog	usually 2 cycles/year	4-13
cat	2 or 3 cycles/year	15-21

Estrus cycle of the common domesticated animals.

Ciclo estrale dei più comuni animali domestici.

**MENSTRUAL CYCLE:** series of uterine and ovarian changes and the associated phenomena due to hormonal influences occurring in certain primates from (and including) one menstrual period to the next.

**MITOTIC CYCLE:** complete sequence of biochemical and morphologic events from one time of predominance of reconstruction phases (telophases) to the next such time (assessed preferably by the acrophase) for a given tissue or cell exhibiting a rhythm in mitoses.

*Synonym:* recurring period<sup>Δ</sup>. The use of *period* for a recurring period of time is preferred. Thereby, the use of *cycle*, with environmental or organismic qualification is advocated.

**CICLO MESTRUALE:** serie di modificazioni uterine ed ovariche e dei fenomeni associati, dovuti ad influenze ormonali presenti in alcuni primati, e che vanno da un periodo mestruale al successivo.

**CICLO MITOTICO:** sequenza completa degli eventi biochimici e morfologici che vanno dal momento in cui predominano le fasi ricostruttive (telofase) al successivo momento dello stesso tipo (possibilmente stabilito mediante l'acrofase) in un dato tessuto o cellula in mitosi.

*Sinonimo:* periodo<sup>Δ</sup> ricorrente. Si preferisce l'uso del termine *periodo* nell'accezione di periodo ricorrente. Perciò è consigliabile usare il termine ciclo sempre con la specificazione ambientale oppure dell'organismo cui si riferisce.

HALBERG F.: Some physiological and clinical aspects of 24-hour periodicity - J. Lancet 73, 20-32, 1953.

HALBERG F.: Organisms as circadian systems; temporal analysis of their physiologic and pathologic responses, including injury and death. In: Walter Reed Army Institute of Research Symposium, Medical Aspects of Stress in the Military Climate, April 1964 pp. 1-36.

HALBERG F., HALBERG E., BARNUM C. P., BITTNER J. J.: Physiologic 24-hour periodicity in human beings and mice, the lighting regimen and daily routine. In: Photoperiodism and Related Phenomena in Plants and Animals. Robert B. Withrow, ed., Ed. Publ. No. 55 of the Amer. Assoc. Adv. Sci. Washington, D.C., 1959; pp. 803-878.

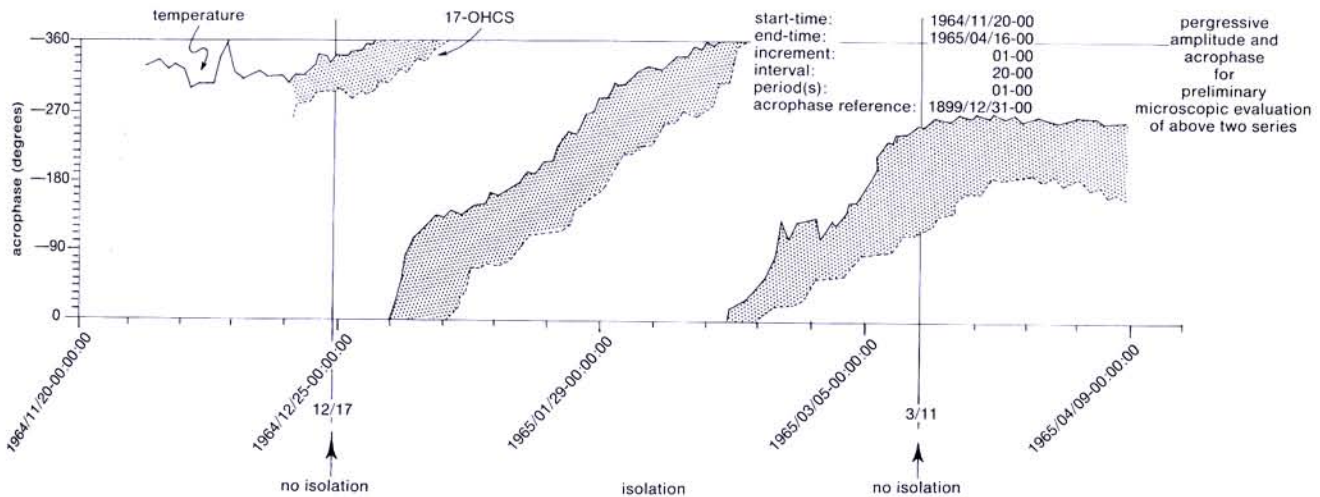
HALBERG F., VISSCHER M. B., FLINK E. B., BERGE K., BOCK F.: Diurnal rhythmic changes in blood eosinophil levels in health and in certain diseases - J. Lancet 71, 312-319, 1951.

state of two or more previously synchronized rhythmic variables that have ceased to exhibit the same frequency<sup>Δ</sup> and/or the same acrophase<sup>Δ</sup> relationships and show changing time relations.

*Note:* as a result of desynchronization among the rhythms<sup>Δ</sup> of separate individuals a group rhythm may disappear; individual rhythm obliteration then may falsely be inferred if individual rhythms are not separately monitored. Indeed, in many one-channel registrations of rhythmic processes in entities consisting of multiple rhythmically functioning subunits, the disappearance of rhythmicity may sometimes result from the desynchronization of single-unit (e.g., neuronal) functions which continue nevertheless in a rhythmic fashion. For circadian<sup>Δ</sup> body temperature rhythms, say at 90 days after the blinding of certain mice, a disappearance of within-day differences in mean values has been recognized as a group phenomenon attributable to circadian desynchronization among individuals. Spurious differences may be recorded in a fixed-clock-hour comparison of values from a synchronized and a desynchronized rhythm.

DESINCRONIZZAZIONE: lo stato di due o più variabili ritmiche, precedentemente sincronizzate, che abbiano cessato di avere lo stesso rapporto fra le frequenze<sup>Δ</sup> e/o le acrofasi<sup>Δ</sup> e mostrino un cambiamento fra le relazioni temporali.

*Nota:* qualora si studi l'andamento di un ritmo<sup>Δ</sup> in un gruppo di soggetti, la desincronizzazione del ritmo di ogni singolo individuo rispetto agli altri individui è la causa dell'apparente scomparsa del ritmo nel gruppo; si può cioè verificare una falsa oblitterazione del ritmo se i ritmi individuali non vengono monitorati separatamente. In realtà in molte registrazioni di processi ritmici effettuate su entità comprendenti diverse subunità che hanno andamento ritmico, la scomparsa della ritmicità può talora essere il risultato della desincronizzazione di una sola di tali subunità (per esempio neuronale), che continua tuttavia a mostrare un suo andamento ritmico. Per quanto riguarda il ritmo circadiano<sup>Δ</sup> della temperatura corporea, misurato 90 giorni dopo l'accecamento di alcuni topolini, la scomparsa di differenze nei valori medi registrati durante la giornata è un fenomeno di gruppo attribuibile alla desincronizzazione circadiana dei singoli individui. Differenze spurie possono essere registrate nella comparsa ad un'ora fissa di valori che fanno parte di un ritmo sincronizzato e di uno desincronizzato.



Microscopic<sup>Δ</sup> circadian desynchronization in human isolation. Relations among circadian rhythms in the urinary excretion of 17-hydroxycorticosteroids and in rectal temperature of a clinically healthy woman during isolation in a cave for about three months and following resynchronization with a 24-h cyclic societal routine for another month. The display of acrophase (°), above, part of the microscopic approach, indicates first that the rhythms of both functions changed their period during isolation only to be resynchronized with a 24-h cyclic routine thereafter; second, that the rectal temperature acrophase lagged behind that for 17-hydroxycorticosteroid excretion during isolation, as well as following resynchronization; and third, that resynchronization of body temperature occurred considerably faster than that of 17-hydroxycorticosteroid excretion. The latter finding may be related at least in part to the circumstance that on the day of emergence from the cave the  $\Phi$  of rectal temperature was nearer its usual temporal placement in relation to the synchronizer than was the  $\Phi$  of 17-OHCS.

Desincronizzazione circadiana microscopica<sup>Δ</sup> di un soggetto umano in isolamento; relazioni fra i ritmi circadiani dell'escrezione urinaria di 17-idrossicorticosteroidi e della temperatura rettale di una donna clinicamente sana durante un periodo di isolamento di tre mesi in grotta e la seguente resincronizzazione con un ciclo di abitudini sociali di 24 ore per un altro mese; il grafico delle acrofasi (°), in alto, è espressione di una parte del calcolo microscopico; esso indica: a) che innanzitutto i ritmi di entrambe le funzioni modificano il loro periodo durante l'isolamento e si resincronizzano in seguito ad un solo ciclo di attività routinarie di 24 ore; b) che l'acrofase della temperatura rettale ritarda rispetto a quella dell'escrezione dei 17-idrossicorticosteroidi durante l'isolamento come pure dopo la resincronizzazione; c) che la resincronizzazione della temperatura corporea avviene considerevolmente più in fretta di quella dell'escrezione dei 17-idrossicorticosteroidi; quest'ultimo fatto può essere dovuto almeno in parte alla circostanza che il giorno dell'uscita dall'isolamento l'acrofase della temperatura rettale era più vicina alla sua posizione temporale abituale, in relazione al sincronizzatore, di quanto non lo fosse quella dei 17-idrossicorticosteroidi.

Desynchronization with respect to local time has been observed in subjects isolated in caves without time-cues; some of their rhythms showed external circadian desynchronization while maintaining reasonably fixed time relations among themselves, i.e., continuing internal circadian synchronization that can differ, however, from the time relation of the same variable at the same frequency under certain conditions of external synchronization. The extent to which *external*<sup>Δ</sup> *desynchronization* (when a biologic rhythm becomes desynchronized from an environmental cycle) or *internal*<sup>Δ</sup> *desynchronization* (when two or more biologic rhythms in the same entity become desynchronized from each other) contributes to chronopathology<sup>Δ</sup> (CHRONOBIOLOGY<sup>Δ</sup>) remains to be scrutinized.

It is important to distinguish *desynchronization* from *disynchronization*; confusion may well be avoided by context.

La desincronizzazione rispetto all'ora locale è stata osservata in soggetti isolati in caverna senza collegamenti temporali con l'esterno; alcuni dei loro ritmi mostravano desincronizzazione circadiana rispetto al mondo esterno, mentre mantenevano relazioni temporali piuttosto fisse tra loro, cioè persisteva sincronizzazione circadiana interna, che può comunque differire dalla relazione temporale delle stesse variabili alla stessa frequenza ed a certe condizioni di sincronizzazione esterna. Rimane da indagare la misura in cui la *desincronizzazione esterna*<sup>Δ</sup> (quando un ritmo biologico appare desincronizzato rispetto ad un ciclo ambientale) o la *desincronizzazione interna*<sup>Δ</sup> (quando due o più ritmi biologici della stessa unità fisiologica si desincronizzano l'uno rispetto all'altro) contribuiscono alla cronopatologia<sup>Δ</sup> (vedi anche CRONOBIOLOGIA<sup>Δ</sup>).

È importante distinguere il termine *desincronizzazione* da *bisincronizzazione*; la differenza la si evince dalla lettura del testo.

HALBERG F.: Symposium on « Some current research methods and results with special reference to the central nervous system ». Physiopathologic approach - Amer. J. ment. Defic. 65, 156-171, 1960.

HALBERG F.: Physiologic considerations underlying rhythmometry, with special reference to emotional illness. Symposium on biological cycles and psychiatry. In: Symposium Bel-Air III, Genève, Masson et C<sup>ie</sup>, 1968; pp. 73-126.



relating to biologic variations or rhythms<sup>Δ</sup> with a frequency<sup>Δ</sup> of 1 cycle<sup>Δ</sup> in 23.8 to 24.2 h, if not in precisely 24 h.

*Note:* special case of a circadian<sup>Δ</sup> period<sup>Δ</sup> with an inferential statistical 95% confidence<sup>Δ</sup> interval for period length within 23.8 and 24.2 h. The period estimate may be based on longitudinal, transverse or other sampling. When the resolution of period length is not feasible within  $24 \pm 0.2$  h, one is not justified in speaking of a dian period. Since the term *dian* is more precisely defined than *24-hour* or nycthemeral and since the latter adjectives are often used loosely, without any inferential statistical period estimation, *24-hour* or nycthemeral are not synonyms for *dian* and their use is not recommended.

A gross documentation of dian periods - if not for an individual then for a group - was shown for 18 sham-operated CBC mice serving as control in a study of the effect of blinding (carried out in Minnesota in 1953). For the group, the individual periods of rectal temperature clustered between 23.95 and 24.02 h. For the group (but not for the individual in this case) one may speak of a dian group period and indeed the average ( $\pm$ S.E.) group period is  $23.990 \pm .004$ .

In turning to the telemetered i.p. temperature of Minnesotan inbred SD rats, the amplitude in a chronobiologic<sup>Δ</sup> window for 3 control rats peaks at 24.0 and has approached 0 at 24.2 or 23.8 hours.

For 3 human females, we find again peaks at 24.0 hours and a falling amplitude<sup>Δ</sup> (to about one-tenth or less of the peak amplitude) within .05 hours on either side of 24.0 in oral temperature.

*Synonym:* 24-h periodic and nycthemeral (not recommended since they are not defined in terms of allowed dispersion of period).

DIANO: relativo a variazioni biologiche od a ritmi<sup>Δ</sup> aventi frequenza<sup>Δ</sup> di 1 ciclo<sup>Δ</sup> in 23,8-24,2 ore, se non in 24 ore precise.

*Nota:* è un caso particolare di periodo<sup>Δ</sup> circadiano<sup>Δ</sup> con intervallo di confidenza<sup>Δ</sup>, calcolato con metodiche di statistica inferenziale, del 95% per un periodo di lunghezza compreso fra 23,8 e 24,2 ore. La stima del periodo può essere basata su campionamento longitudinale, trasversale o di altro tipo. Quando la risoluzione della lunghezza del periodo non è possibile nell'ambito delle  $24 \pm 0,2$  ore, non è lecito parlare di periodo diano. Poiché il termine *diano* è più precisamente definito che non periodo di 24 ore oppure *nictemerale* e poiché queste ultime espressioni vengono usate spesso in maniera imprecisa, senza far riferimento ad alcuna valutazione del periodo secondo le metodiche di statistica inferenziale, esse non devono essere considerate sinonimi di *diano* ed il loro uso è sconsigliato.

Una prima documentazione di periodi diani, per un gruppo ma non per i singoli individui, è stata dimostrata per 18 topolini CBC sottoposti ad operazione simulata, poiché servivano come controlli in uno studio sull'effetto dell'accecamento (esperimento allestito in Minnesota nel 1953). Per il gruppo i periodi individuali della temperatura rettale hanno lunghezze raggruppate tra 23,95 e 24,02 ore. Per il gruppo, ma non per i singoli individui in questo caso, si può parlare di un periodo diano di gruppo ed infatti la media ( $\pm$ S.E.) del periodo di gruppo è  $23,990 \pm 0,004$ .

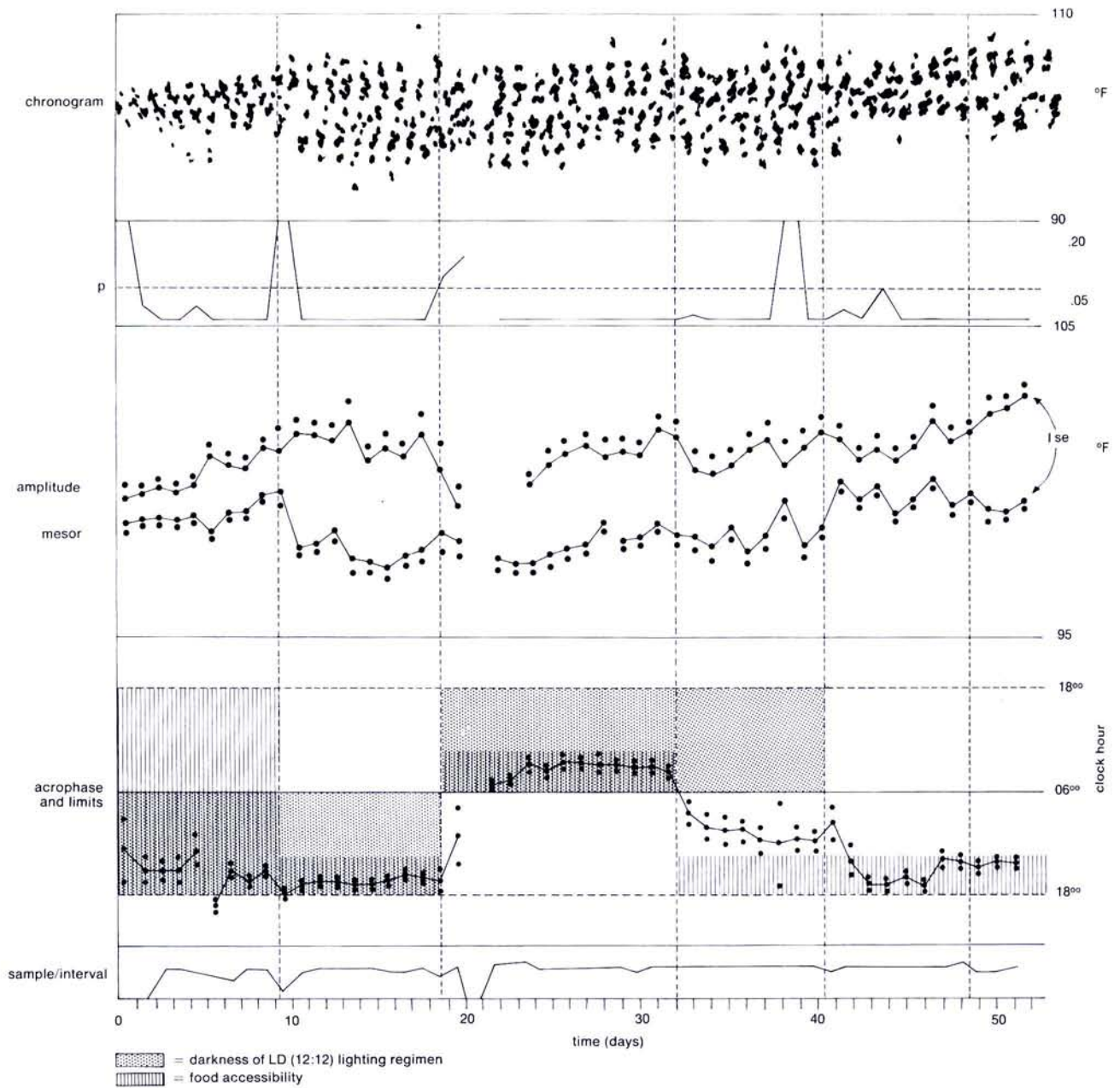
Per quanto riguarda la temperatura intra-peritoneale misurata mediante telemetria in ratti SD selezionati (*inbred*) del Minnesota, l'ampiezza in una finestra cronobiologica<sup>Δ</sup> per tre ratti di controllo raggiunge i valori più alti quando il periodo ha lunghezza di 24,0 ore e si avvicina a zero con periodi di 24,2 e 23,8 ore. È stato inoltre visto che l'ampiezza della temperatura orale, in tre donne, raggiunge i valori più alti, anche in questo caso, quando il periodo ha lunghezza di 24,0 ore, mentre tale ampiezza ha valori molto più bassi (intorno ad un decimo o meno di quella massima) quando la lunghezza del periodo si allontana di  $\pm 0,05$  da 24,0 ore.

*Sinonimo:* avente periodo di 24 ore e nictemerale. Di tali termini tuttavia si sconsiglia l'uso poiché non sono ben definiti per quanto riguardo la dispersione permessa del periodo.

HALBERG F.: Beobachtungen über 24 Stunden-Periodik in standardisierter Versuchsanordnung vor und nach Epinephrektomie und bilateraler optischer ENUKLEATION. 20th meeting of the German Physiologic Society, Homburg/Saar, September, 1953. - Ber. ges. Physiol. 162, 354-355, 1954.

HALBERG F., HALBERG E., MONTALBETTI N.: Premesse e sviluppi della cronofarmacologia - Quad. med. quant. sperim. clin. contr. 7, 5-34, 1969.

RUMMEL J. A., LEE J.-K., HALBERG F.: Combined linear-nonlinear chronobiologic windows by least-squares resolve neighboring components in a physiologic rhythm spectrum. *Biorhythms and Human Reproduction*, Int. Inst. for the Study of Human Reproduction. Conference Proceedings, M. Ferin, F. Halberg, R. M. Richart and R. Vande Wiele, eds., John Wiley and Sons, Inc., New York, 1974; pp. 53-82.



Circadian temperature rhythm of mouse affected by time-restricted food accessibility, interacting with lighting regimen. Each day's data (obtained by telemetry) analyzed by least-squares fitting of 24-hour cosine function to yield values plotted below chronogram.

Ritmo circadian della temperatura di un topolino, cui è stato limitato il tempo di accesso al cibo; tale fattore interagisce con lo schema di illuminazione; i dati quotidiani (ottenuti mediante telemetria) sono stati analizzati calcolando una funzione coseno avente periodo di 24 ore col metodo dei minimi quadrati.

synchronization<sup>Δ</sup> by two factors, e.g., by 2 environmental schedules, such as:

- 1) the alternation of light and darkness and
- 2) the availability and unavailability of food.

*Note:* by the same token, tri- or multisynchronization can denote synchronization by three or more factors (including, e.g., drugs), respectively. It is important to distinguish *desynchronization* from *disynchronization*; confusion may well be avoided by context.

BISINCRONIZZAZIONE: sincronizzazione<sup>Δ</sup>, legata a due fattori, per esempio due fattori ambientali ad andamento ritmico, come l'alternanza luce e buio e la disponibilità o meno del cibo.

*Nota:* allo stesso modo i termini trisinconizzazione o multisinconizzazione hanno significato di sincronizzazione legata rispettivamente a tre o più fattori (ivi compresa la somministrazione di farmaci). È importante distinguere la *desinconizzazione* dalla *bisinconizzazione*; comunque, ogni confusione viene evitata esaminando il contesto in cui i termini vengono citati.

HALBERG F., GEHRKE C. W., KUO K., NELSON W., SOTHERN R. B., CADOTTE L., HAUS E., SCHEVING L. E., ZINNEMAN H. H., GOOD R. A., BAZIN H.: Circadian rhythms in urinary excretion of  $\beta$ -aminoisobutyric acid,  $\beta$ -alanine, phenylalanine and tyrosine. Submitted for publication.

HALBERG F., HALBERG E., CARANDENTE F.: Chronobiology and metabolism in the broader context of timely intervention and timed treatment. In: Diabetes Research Today - Meeting of the Minkowski Prize-Winners, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1976; pp. 45-95.

HALBERG F., VISSCHER M. B., BITTNER J. J.: Eosinophil rhythm in mice: Range of occurrence; effects of illumination, feeding and adrenalectomy - Amer. J. Physiol. 174, 109-122, 1953.

NELSON W., SCHEVING L., HALBERG F.: Circadian rhythms in mice allowed single daily 'meal' at different stages of LD (12:12) lighting regimen - J. Nutr. 105, 171-184, 1975.

NELSON W., NICHOLS G., HALBERG F., KOTTKE G.: Interacting effects of lighting LD (12:12) and restricted feeding 4hr/24hr on circadian temperature rhythm of mice - Int. J. Chronobiol. 1, 347, 1973.

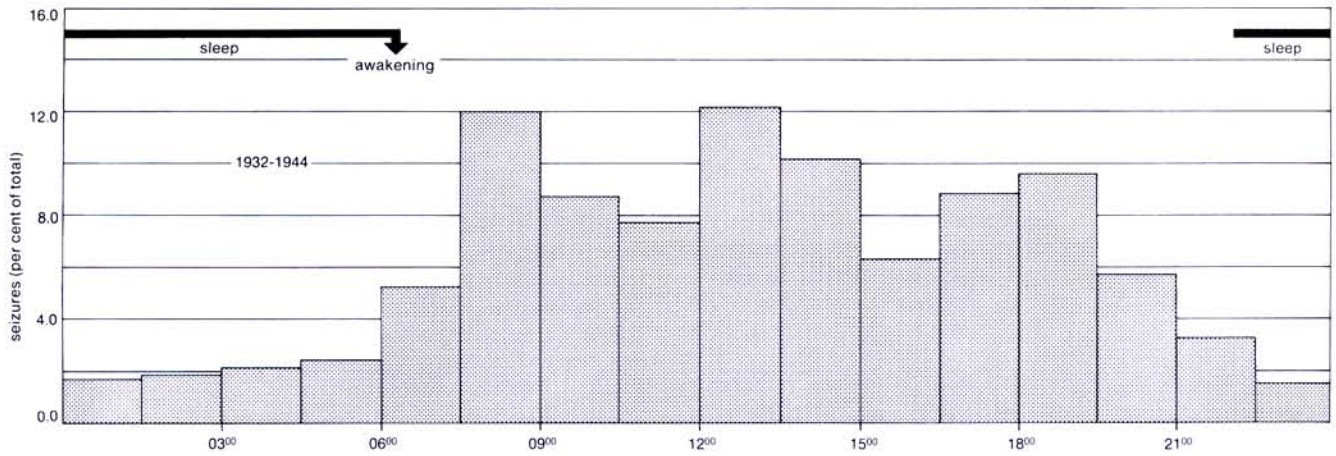


Fig. 1 - *Diurnal* epilepsy. Unequal distribution of convulsive seizures during the hours of the day.

Fig. 1 - *Epilessia diurna*. Distribuzione ineguale degli attacchi convulsivi durante le ore del giorno.

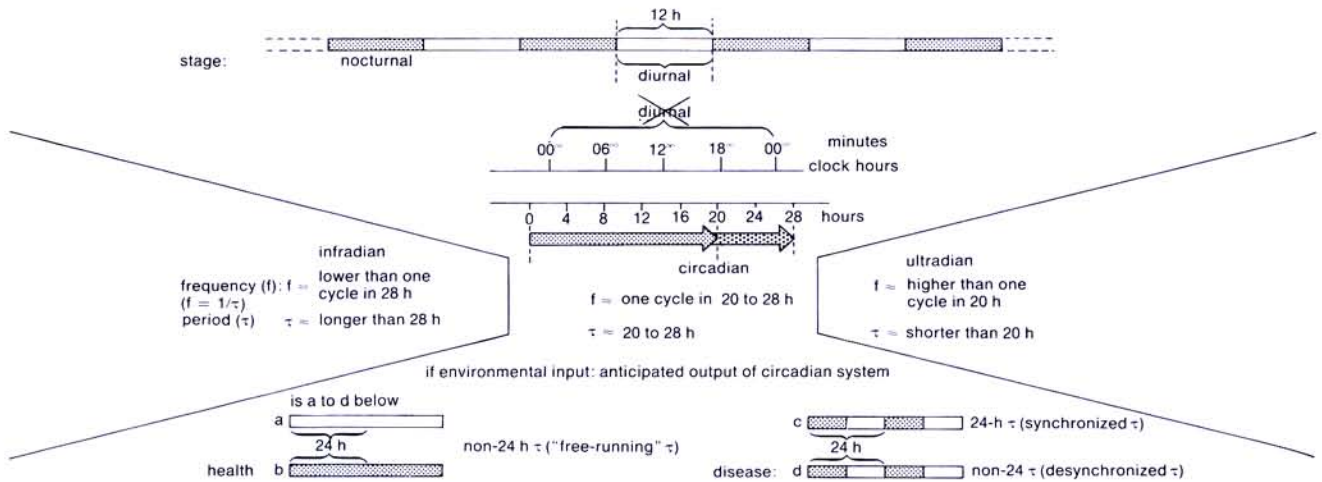


Fig. 2 - Definitions of some physiologic temporal characteristics.

Fig. 2 - Definizioni di alcune caratteristiche temporali fisiologiche.

relating to biologic variations or events occurring between sunrise and sunset or during the illuminated fraction of a near-daily schedule of alternating artificial light and darkness.

*Note:* this restriction in the meaning of *diurnal* is made for several reasons. First, the same term cannot be related to both a 24-h and 12-h period. Restricting diurnal to the illuminated fraction of a day emphasizes the difference between illuminated and darkened portions of the 24-hour span. By adjectives such as *diurnal* and *nocturnal* it becomes possible to characterize briefly certain general features of bioperiodicity in many phenomena. For example, *diurnal* serves to characterize the time patterns of convulsive seizures or of body activity occurring mainly by day-time, as opposed to events occurring mainly during other parts of the 24-hour span. Along the same line, the distinction between nocturnal and diurnal has been made for, among many other phenomena, the microfilarial periodicities of (nocturnal) *Wuchereria bancrofti* versus those of (diurnal) *Loa loa*, with high counts in blood by night or by day, respectively (CIRCADIAN<sup>Δ</sup>).

*Antonym:* nocturnal.

DIURNO: relativo a variazioni od eventi biologici che avvengono tra l'alba ed il tramonto oppure durante la porzione di tempo in cui l'ambiente è illuminato, quando si prenda in considerazione un programma di lavoro simil-giornaliero con alternanza artificiale di luce e buio, negli esperimenti effettuati in laboratorio.

*Nota:* tale restrizione nel significato del termine *diurno* è stata effettuata per varie ragioni. Innanzi tutto lo stesso termine non può essere posto in relazione sia con periodi di 24 ore che con periodi di 12 ore. Il fatto di restringere il significato di diurno alla porzione illuminata del giorno, pone in evidenza la differenza fra le parti illuminata e buia della giornata, intesa come intervallo di tempo della lunghezza di 24 ore. Usando aggettivi come *diurno* e *notturmo* diviene possibile caratterizzare brevemente alcune proprietà generali della bioperiodicità in molti fenomeni. Per esempio, il termine *diurno* serve a caratterizzare lo schema temporale degli attacchi convulsivi o dell'attività corporea limitata soprattutto alla frazione del giorno illuminata, in confronto ed in opposizione agli eventi limitati all'altra porzione delle 24 ore. Allo stesso modo la differenziazione fra notturno e diurno è stata utilizzata, fra l'altro, per le periodicità delle microfilarie, e più precisamente per la *Wuchereria bancrofti* (che è notturna) nei confronti della *Loa loa* (che è diurna). Nelle affezioni da tali organismi se ne sono rilevate alte percentuali in circolo durante la notte nel caso della *Wuchereria* e durante il giorno nel caso della *Loa loa* (CIRCADIANO<sup>Δ</sup>).

*Antinomico:* notturno.

HALBERG F., HOWARD R. B.: 24-hour periodicity and experimental medicine. Example and interpretation - Postgrad. Med. 24, 349-358, 1958.

## DYSCHRONISM

time structure (including rhythm<sup>Δ</sup>) alteration associated with demonstrable physical, physiological or mental *deficit*, if not disease.

*Note:* an altered time-structure element such as a rhythm, with one or more characteristics (frequency<sup>Δ</sup>, acrophase<sup>Δ</sup>, amplitude<sup>Δ</sup>, mesor<sup>Δ</sup>, waveform<sup>Δ</sup>) outside certain statistical reference<sup>Δ</sup> limits can be denoted as ecchronism (table 1). Dyschronism, a form of ecchronism, may be reserved for ecchronism demonstrated to be associated with a *deficit* in physical, physiologic or mental performance or with increased risk of disease or overt illness. Dyschronism is not necessarily a determinant of overt or occult disease.

Table 2 summarizes as yet tentative terms for different kinds of rhythm alteration. These conditions are viewed as objectively quantifiable-microscopic<sup>Δ</sup>-features of an organism's time structure, obtained by an inferential statistical analysis. The use of such terms does not imply that any or all rhythm alteration is pathologic (TRANSMERIDIAN<sup>Δ</sup> DYSCHRONISM).

DISCRONISMO: alterazione di strutture temporali (ritmi<sup>Δ</sup> compresi) associata a *deficit* dimostrabili di tipo fisico, fisiologico o mentale oppure con malattia vera e propria.

*Nota:* un elemento alterato della struttura temporale, come un ritmo, con una o più caratteristiche (frequenza<sup>Δ</sup>, acrofase<sup>Δ</sup>, ampiezza<sup>Δ</sup>, mesor<sup>Δ</sup>, forma dell'onda<sup>Δ</sup> che lo rappresenta) che sfugge da certi limiti statistici di riferimento<sup>Δ</sup> può essere classificato come ecchronismo (tabella 1). Il termine discronismo può essere riservato ad ecchronismi associati a *deficit* delle prestazioni fisiche, fisiologiche o mentali, ad aumentato rischio di malattia oppure a malattia vera e propria. Il discronismo non è necessariamente patognomonico di malattia vera e propria.

La tabella 2 riassume una proposta di definizioni per diversi tipi di alterazione dei ritmi. Queste condizioni sono considerate come caratteristiche obiettivamente quantizzabili, dal punto di vista microscopico<sup>Δ</sup>, della struttura temporale di un organismo, ottenute mediante deduzione di tipo statistico. L'uso di tali termini non comporta che alterazioni di qualcuno o di tutti i ritmi abbiano significato francamente patologico (vedi anche DISCRONISMO TRANSMERIDIANO<sup>Δ</sup>).

HALBERG F., KATINAS G. S., CHIBA Y., GARCIA SAINZ M., KOVACS T. G., KÜNDEL H., MONTALBETTI N., REINBERG A., SCHARF R., SIMPSON H.: Chronobiologic glossary of the International Society for the Study of Biologic Rhythms - Int. J. Chronobiol 1, 31-63, 1973.

HALBERG E., HALBERG F., HAUS E., CORNELISSEN G., WALLACH L. A., GARCIA SAINZ M., SIMPSON H., SMOLENSKY M., GAUTHIER M., SCHEVING L. E., SHONS A. R.: Asymmetrical circadian variation in surface temperature of human female breasts with asymmetrical epithelial proliferation - a case report. Submitted for publication.

detection of rhythm	parameter estimation of mesor (M), period(s) ( $\tau$ ) and at each $\tau$ of amplitude (A), acrophase ( $\phi$ , $\varphi$ or $\Phi$ ) and waveform	inference concerning rhythm with specified frequency**
$P > 0.05$	no estimation made	achronia
$P < 0.05$	within reference limits (WRL)	} for M, $\tau$ and at each $\tau$ for A and/or $\phi$ , $\varphi$ , $\Phi$ and for waveform
$P < 0.05$	outside reference limits (ORL)	
		euchronism ecchronism (dyschronism)

Tab. 1 - Inferences from linear<sup>Δ</sup>-non linear least-squares rhythmometry or cosinor<sup>Δ</sup> on data obtained under reference conditions investigated earlier on samples of similar size, compatible with rhythm description below the 5% level of statistical significance and thus with the establishment of tolerance or confidence<sup>Δ</sup> limits for a given parameter such as mesor, frequency<sup>Δ</sup> (or period), amplitude, acrophase (computative, external or internal) and waveform<sup>Δ</sup>.

For example circadian *euchronism* or *ecchronism*. *Dyschronism* may be reserved for ecchronism demonstrated to be at least a sign of disease, if not a determinant thereof, and/or an index of deficient performance.

Tab. 1 - Deduzioni derivate da ritmometria di minimi quadrati lineare<sup>Δ</sup>-non lineare oppure da cosinor<sup>Δ</sup> su dati ottenuti in condizioni di riferimento precedentemente indagate su campioni di dimensioni simili compatibili con evidenziazioni di un ritmo con livello di significatività statistica al di sotto del 5% e stabilendo limiti (di tolleranza o di confidenza<sup>Δ</sup>) per un dato parametro come il mesor, la frequenza<sup>Δ</sup> (o il periodo), l'ampiezza, l'acrofase (computazionale, esterna o interna) e la forma dell'onda<sup>Δ</sup>.

Per esempio, *euchronismo* od *ecchronismo* circadiani. Il termine *discronismo* può essere riservato ad un ecchronismo che sia dimostrato essere almeno segno di malattia, se non una determinante di questa e/o indice di scarso rendimento fisico.

characteristic	microscopic finding *	proposed term
frequency, f or period, $\tau$	WRL	eurhythmia
	ORL	eurhythmia
	increase above upper f limit (shortening of $\tau$ )	tachyrhythmia
	decrease below lower f limit (lengthening of $\tau$ ) appearance of an f **	bradyrhythmia
acrophase external ( $\varphi$ ) or internal ( $\Phi$ )	WRL	euphasia
	within confidence arc of reference	symphasia
	outside confidence arc of reference	allophasia
	advance in $\varphi$ (+ $\Delta\varphi$ )	protophasia
	advance in $\Phi$ (+ $\Delta\Phi$ )	external
		internal
	delay in $\varphi$ (- $\Delta\varphi$ )	epiphasia
	delay in $\Phi$ (- $\Delta\Phi$ )	external
		internal
	180° ( $\pm 15^\circ$ ) difference in $\varphi$ $\Phi$	antiphase
	external	
	internal	
amplitude, A	ORL	ecphasia
	for $\varphi$	external
	for $\Phi$	internal
	+ $\Delta\varphi$	tachyphasia
	+ $\Delta\Phi$	external
		internal
mesor, M	WRL	eukymia
	ORL	eckymia
amplitude, A	above upper limit	hyperkymia
	below lower limit	hypokymia
mesor, M	WRL	eumesor
	ORL	ecmesor
amplitude, A	above upper limit	hypermesor
	below lower limit	hypomesor

Tab. 2 - Tentative glossary of some rhythm characteristics, *normal* (euchronism) or *abnormal* (ecchroism, including dyschronism).

\* *Microscopic* $\Delta$  refers to inferential statistical rhythm resolution, quantification and display of characteristics by electronic computer methods. Data to be obtained under reference conditions investigated earlier on samples of similar size, compatible with rhythm description below the 5% level of statistical significance and thus with the establishment of tolerance or confidence limits for a given parameter such as mesor, frequency (or period), amplitude, acrophase (external or internal) and waveform. Inferences drawn thus relate to reference limits determined earlier under standardized conditions by *microscopic* rhythmometry $\Delta$ , i.e., by inferential statistical methods for the isolation of rhythms and the resolution of their parameters.

(WRL = within reference limits; ORL = outside such limits).

\*\* Where no rhythm is consistently found, as in the human intermammary surface temperature *difference* from symmetrical sites: *chronosymmetry* $\Delta$ .

Tab. 2 - Tentativo di schematizzazione per alcune caratteristiche dei ritmi: *normali* (euchronismi) od *anormali* (ecchroismi, compresi i discronismi).

\* Il termine *microscopico* $\Delta$  si riferisce alla risoluzione del ritmo con metodiche di tipo statistico deduttivo, con quantizzazione e costruzione del grafico delle caratteristiche per mezzo di *computers* elettronici. I dati devono essere ottenuti secondo condizioni di riferimento già precedentemente indagate, con campioni di grandezza simile compatibili con descrizione del ritmo al di sotto del livello di significatività statistica del 5% e con l'istituzione di limiti (di tolleranza o di confidenza) per un dato parametro come il mesor, la frequenza (od il periodo), l'ampiezza, l'acrofase (esterna od interna), e la forma dell'onda. Sono possibili così delle conclusioni relative ai limiti di riferimento determinati precedentemente, in condizioni *standard*, dalla ritmometria $\Delta$  *microscopica*, cioè con metodi statistici inferenziali, per l'isolamento dei ritmi e la risoluzione dei loro parametri.

WRL = entro i limiti di riferimento; ORL = al di fuori dei limiti di riferimento.

\*\* Qualora non venga dimostrato alcun ritmo, come nel caso della *differenza* di temperatura della superficie intermammaria fra *loci* simmetrici, si parla di *chronosimmetria* $\Delta$ .

## ENTRAINING AGENT

a forcing cycle<sup>Δ</sup> (such as lighting and/or meal schedule) impelling another cycle to assume synchronization<sup>Δ</sup>, i.e., its frequency<sup>Δ</sup>, or an integer multiple or submultiple of its frequency.

*Synonym:* *synchronizer*<sup>Δ</sup>, *Zeitgeber*. The latter term is not recommended in the biologic context, when physiologic time usually is not *given* (*gegeben*) but merely synchronized by an environmental forcing cycle. *Synchronizer* is shorter than *entraining agent* and it is hence preferred.

AGENTE DI TRASCINAMENTO: un ciclo<sup>Δ</sup> (come quello luce-buio oppure quello dei pasti) che costringe, trascinandolo, un altro ciclo a sincronizzarsi<sup>Δ</sup>, cioè ad assumere la stessa frequenza oppure frequenza<sup>Δ</sup> che sia multiplo intero o sottomultiplo della propria.

*Sinonimi:* *sincronizzatore*, *Zeitgeber*. L'uso di quest'ultimo (*Zeitgeber* = datore di tempo) non è raccomandabile, nel contesto biologico, in quanto il tempo fisiologico di solito non viene *dato* ma è soltanto sincronizzato da parte di un ciclo ambientale che lo trascina. Il termine *sincronizzatore* è più corto di *agente di trascinamento* ed è perciò preferito.

---

HALBERG F., HALBERG E., BARNUM C. P., BITTNER J. J.: Physiologic 24-hour periodicity in human beings and mice, the lighting regimen and daily routine. In: *Photoperiodism and Related Phenomena in Plants and Animals*. Robert B. Withrow, ed., Ed. Publ. No. 55 of the Amer. Assoc. Adv. Sci. Washington, D.C., 1959; pp. 803-878.



interaction between two or more organismic macroscopic<sup>Δ</sup> rhythms<sup>Δ</sup> or the effect upon rhythm(s) of an (external) synchronizer<sup>Δ</sup> resulting in identical frequencies among interactions or in frequencies constituting integral multiples of one another (frequency<sup>Δ</sup>-multiplication or demultiplication).

Entrainment (like synchronization) denotes both internal effects (e.g., those of a pacemaker<sup>Δ</sup>) occurring among an organism's rhythms themselves and the effects of an external entraining<sup>Δ</sup> agent. Entrainment occurs usually within a limited range of frequencies. Several ranges of internal as well as external entrainment may be considered. One then distinguishes external and internal entrainment, like cases of external and internal synchronization<sup>Δ</sup> respectively.

*Note:* *entrainment* is widely used as a synonym for *synchronization* by those not explicitly determining dispersion indices for rhythm parameters. *Entrainment* is less self-explanatory than *synchronization* and hence the latter term is preferred for exclusive use in microscopic<sup>Δ</sup> studies.

TRASCINAMENTO: interazione macroscopica<sup>Δ</sup> fra due o più ritmi<sup>Δ</sup> di un organismo, oppure l'effetto su uno o più ritmi di un sincronizzatore<sup>Δ</sup> esterno, il cui risultato sia la comparsa di frequenze identiche, nel caso di interazione, oppure di frequenze che siano multipli interi l'una dell'altra (moltiplicazione o demoltiplicazione delle frequenze<sup>Δ</sup>).

Trascinamento (come la sincronizzazione) esprime sia effetti interni (cioè di segnapassi<sup>Δ</sup>) che compaiono di per sè nei ritmi di un organismo, sia effetti di un agente di trascinamento<sup>Δ</sup> esterno. Il trascinamento avviene di solito in un ambito limitato di frequenze. Possono essere presi in considerazione diversi *ranges* sia di trascinamento interno che esterno. Si può così distinguere sia il trascinamento esterno che interno, come nel caso della sincronizzazione<sup>Δ</sup> esterna ed interna.

*Nota:* il termine *trascinamento* è ampiamente usato al posto di *sincronizzazione* in quei casi in cui gli indici di dispersione non sono esplicitamente determinati per i parametri del ritmo. *Trascinamento* è meno chiaro di *sincronizzazione* e perciò quest'ultimo è preferito in maniera assoluta negli studi di tipo microscopico<sup>Δ</sup>.

KLOTTER K.: General properties of oscillating systems - Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol. 25, 185-187, 1960.  
Rhythmic and Synthetic Process in Growth. Princeton University Press, 1968; pp. 75-109.

WEVER R.: Possibilities of phase-control, demonstrated by an electronic model - Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol. 25, 197-206, 1960.

## ERROR ELLIPSE

see Confidence<sup>Δ</sup> region.

ELLISSE D'ERRORE:  
vedi Regione di confidenza<sup>Δ</sup>.

## ERROR OR RESIDUAL SUM OF SQUARES, RSS

sum of squared deviations of observations ( $y_i$ ) from a fitted model ( $\hat{y}$ ) (i.e., function approximating a rhythm<sup>Δ</sup>).

SOMMA QUADRATICA DEGLI ERRORI (O RESIDUA), RSS: somma dei quadrati delle deviazioni dei valori osservati ( $y_i$ ) da quelli calcolati sul modello approssimante ( $\hat{y}$ ) (per esempio di una funzione che approssima un ritmo<sup>Δ</sup>).

$$RSS = \sum_i (y_i - \hat{y}_i)^2$$

*Note:* may be expressed in relation to overall variability as a variability<sup>Δ</sup> ratio (VR).

*Nota:* può essere espressa in relazione alla variabilità totale come rapporto di variabilità<sup>Δ</sup> (VR).

HALBERG F., KATINAS G. S., CHIBA Y., GARCIA SAINZ M., KOVACS T. G., KÜNKEL H., MONTALBETTI N., REINBERG A., SCHARF R., SIMPSON H.: Chronobiologic glossary of the International Society for the Study of Biologic Rhythms - Int. J. Chronobiol. 1, 31-63, 1973.

acrophase<sup>Δ</sup> referred to a point on a synchronizing environmental cycle (SYNCHRONIZER<sup>Δ</sup>).

*Units:* see ACROPHASE.

*Note:* the external acrophase shows the rhythm's time relation to an environmental cycle<sup>Δ</sup> known or presumed to act as (frequency<sup>Δ</sup>) synchronizer—such as the mid-point of the daily light-span for nocturnally active intact animals kept in light and darkness alternating, e.g., at 12-hour intervals and documented as being synchronized by this lighting<sup>Δ</sup> regimen.

ACROFASE ESTERNA,  $\varphi$  (phi greca minuscola): acrofase<sup>Δ</sup> riferita ad un punto del ciclo ambientale sincronizzante (SINCRONIZZATORE<sup>Δ</sup>).

*Unità:* vedi ACROFASE

*Nota:* l'acrofase esterna mostra le relazioni temporali del ritmo con un ciclo<sup>Δ</sup> ambientale che si sa o che si presume agisca come sincronizzatore (per quanto riguarda la frequenza<sup>Δ</sup>). Un esempio può essere il punto di mezzo dell'intervallo durante il quale gli animali di laboratorio intatti ed attivi di notte, vengono tenuti alla luce, quando vengono mantenuti in un regime di alternanza luce-buio, cioè ad intervalli di 12 ore, sincronizzati con questo regime di illuminazione<sup>Δ</sup>.

## EXTERNAL DESYNCHRONIZATION

desynchronization<sup>Δ</sup> of a biologic rhythm<sup>Δ</sup> from an environmental cycle<sup>Δ</sup>.

*Note:* the disappearance of 24-hour-synchronized circadian<sup>Δ</sup> periodicity in blinded mice with the rhythm in rectal temperature assuming *free-running*<sup>Δ</sup> frequencies with 1 cycle in 23.2-23.8 h, constitutes one of many examples. For another aspect of transient desynchronization, see SCHEDULE<sup>Δ</sup>-SHIFT.

DESINCRONIZZAZIONE ESTERNA: desincronizzazione<sup>Δ</sup> di un ritmo<sup>Δ</sup> biologico nei confronti di un ciclo<sup>Δ</sup> ambientale.

*Nota:* la scomparsa di periodicità circadiana<sup>Δ</sup> sincronizzata a 24 ore in topolini resi ciechi, in cui il ritmo della temperatura rettale assume andamento definito *free-running*<sup>Δ</sup> (a corsa libera) con frequenze di 1 ciclo in 23,2-23,8 ore, costituisce un esempio fra tanti. Per un altro aspetto di desincronizzazione transitoria vedi SLITTAMENTO<sup>Δ</sup> DI ORARIO.

HALBERG F.: Symposium on « Some current research methods and results with special reference to the central nervous system ». Physiopathologic approach - Amer. J. ment. Defic. 65, 156-171, 1960.

HALBERG F.: Temporal coordination of physiologic function - Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol. 25, 289-310, 1960.

HALBERG F.: Physiologic considerations underlying rhythmometry, with special reference to emotional illness. Symposium on biological cycles and psychiatry. In: Symposium Bel-Air III, Genève, Masson et C<sup>ie</sup>, 1968; pp. 73-126.

SIFFRE M., REINBERG A., HALBERG F., GHATA J., PERDRIEL G., SLIND R.: L'isolement souterrain prolongé. Etude de deux sujets adultes sains avant, pendant et après cet isolement - Presse méd. 74, 915-919, 1966.

continuance of bioperiodicity with a natural frequency<sup>Δ</sup> usually at least slightly different from any known environmental schedule.

*Note:* free running rhythms are usually desynchronized<sup>Δ</sup> in the sense of exhibiting a continually (and systematically) changing relation to habitual (known) external schedules e.g., following removal of synchronizing stimuli or of their organismic transducer(s) or other major interference with the signal or its reception. The deviation of a rhythm's period<sup>Δ</sup> from both a precise 24-h solar and a 24.8-h lunar day, such as the shortened period observed in the rectal temperature of mice after blinding, may illustrate the definition of free-running.

This statistically significant deviation from the known environmental period lengths, reported for many species, constitutes an argument for a partly endogenous time structure.

The alternative interpretation is cumbersome; it postpones but does not eliminate eventual concern with endogenous factors. Thus, non-24-h, non-24.8-h circadian cycle<sup>Δ</sup> lengths could reflect direct responses to hypothetical or known environmental cycles with corresponding frequencies; if so, different animals would have to respond selectively to the many environmental cycles (thus postulated) with different lengths (that in each case would have to be demonstrated). In adhering to this view, one implies nonetheless that each animal has special endogenous (selective) mechanisms for responding to a cycle with one given period in preference to another, and in this sense there is much auto-phasing, rather than solely hetero (exogenous) phasing.

It seems heuristically more rewarding to refrain from the sterile polemic of vague extrinsicity or endogenicity and to adhere explicitly to the notion of an *endogenous time structure represented by several loosely or tightly coupled biorhythmic circuits, specifiable in neural, endocrine and cellular terms*. Considering their importance in determining, *inter alia*, drug response, one may search for intrinsic mechanisms resulting in circadian<sup>Δ</sup> and other periods at these different levels of physiologic integration as well as for extrinsic factors that incessantly influence, modulate or synchronize<sup>Δ</sup> rhythms.

The figure shows on top behavior charts of sleep-wakefulness patterns of three subjects, each isolated in a cave for several months. From the macroscopic<sup>Δ</sup> inspection, it can already be seen on these behavior charts that the circadian rhythm<sup>Δ</sup> free runs. The bottom of the figure shows the results of the microscopic<sup>Δ</sup> spectral analysis performed on the same data: this figure clearly shows that the circadian rhythm is 24-h synchronized only on the surface. While a component with a precise 24-h period is no longer observed when the subjects are isolated in a cave, a free-running cir-

A CORSA LIBERA: continuità di bioperiodicità con frequenza<sup>Δ</sup> naturale di solito almeno lievemente diversa da qualsiasi fattore ambientale ad andamento ritmico.

*Nota:* i ritmi a corsa libera sono di solito desincronizzati<sup>Δ</sup> nel senso che mostrano un continuo e sistematico cambiamento dei rapporti con i fattori ambientali ad andamento ritmico, successivo, per esempio, all'eliminazione degli stimoli sincronizzanti oppure all'ablazione dei naturali recettori dell'organismo, od ancora ad altre importanti interferenze col segnale o con la sua recezione. La deviazione del periodo<sup>Δ</sup> di un ritmo sia dal giorno solare, che è di 24 ore precise, che dal giorno lunare, che è di 24,8 ore, come nel caso del periodo accorciato osservato nella temperatura rettale di topolini dopo l'accecamento, può illustrare il concetto di ritmo a corsa libera.

Questa deviazione statisticamente significativa dalle lunghezze dei periodi ambientali noti, che è stata riportata in studi su specie diverse, costituisce una prova per la presenza di strutture temporali parzialmente endogene. L'interpretazione alternativa risulta difficoltosa; pospone, ma non elimina un eventuale riferimento a fattori endogeni. Secondo tale ipotesi, né lunghezze del ciclo<sup>Δ</sup> circadiano<sup>Δ</sup> di 24 ore né di 24,8 ore rifletterebero la risposta diretta a cicli ambientali, ipotetici o noti, aventi frequenze corrispondenti; in questo caso animali diversi dovrebbero rispondere selettivamente ai molti (così postulati) cicli ambientali aventi diverse lunghezze (che dovrebbero essere dimostrate in ogni singolo caso). Se si accetta questo punto di vista, si deve anche ammettere che ogni singolo animale possiede uno speciale meccanismo endogeno selettivo per poter rispondere ad un ciclo avente un dato periodo piuttosto che un altro, ed in questo senso è più frequente l'autofase, piuttosto che la semplice fase esogena od eterofase.

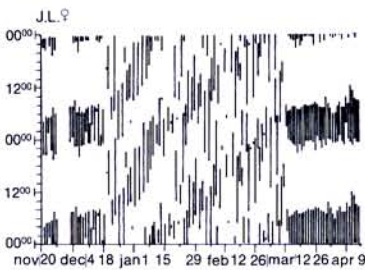
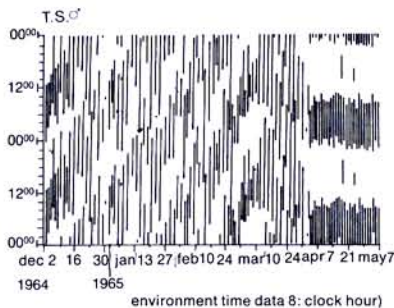
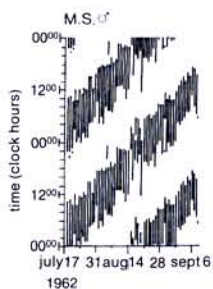
Sembra assai più utile e remunerativo ai fini della ricerca astenersi da questa sterile polemica fra gli assertori di una vaga estrinsecità o dell'endogenicità, ed aderire esplicitamente al concetto di *struttura temporale endogena rappresentata da diversi circuiti bioritmici, di tipo neurale, endocrino e cellulare, collegati fra loro in maniera più o meno stretta*.

Considerando la loro importanza nel determinare, fra l'altro, la risposta ai farmaci, si può indagare sia su quei meccanismi intrinseci che danno origine a periodi circadiani<sup>Δ</sup> a questi diversi livelli di integrazione fisiologica, sia su quei fattori estrinseci che, incessantemente, influenzano, modulano o sincronizzano<sup>Δ</sup> i ritmi.

La figura mostra, in alto, mappe comportamentali dell'andamento sonno-veglia di tre soggetti, isolati ognuno da solo in caverna per diversi mesi. Si può già vedere, ad un esame macroscopico<sup>Δ</sup> di tali mappe comportamentali, che il ritmo circadiano corre liberamente. In basso nella figura sono mostrati i risultati dell'analisi microscopica<sup>Δ</sup> spettrale effettuata sugli stessi dati: è chiaramente dimostrato che il ritmo<sup>Δ</sup> circadiano è sincronizzato alle 24 ore solo fuori dall'isolamento. Infatti, quando i soggetti sono isolati in caverna, non si può più evidenziare una componente con periodo di 24 ore esatte, ma si evidenzia, senza difficoltà, la com-

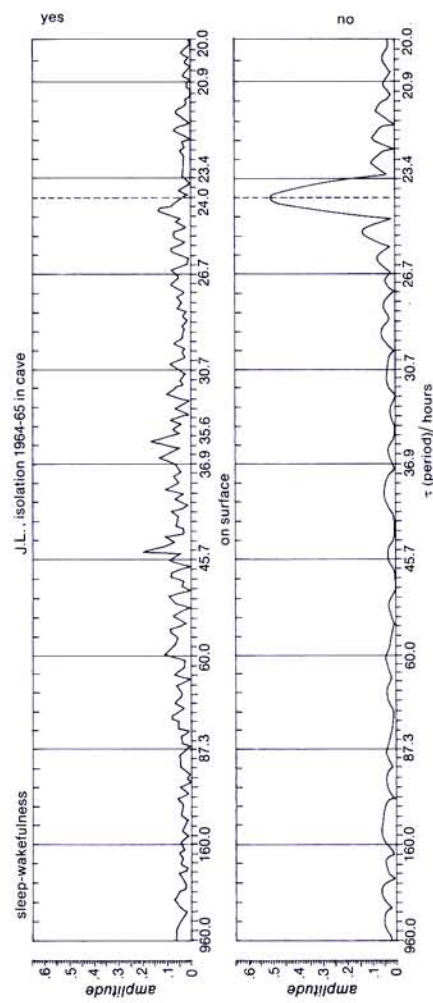
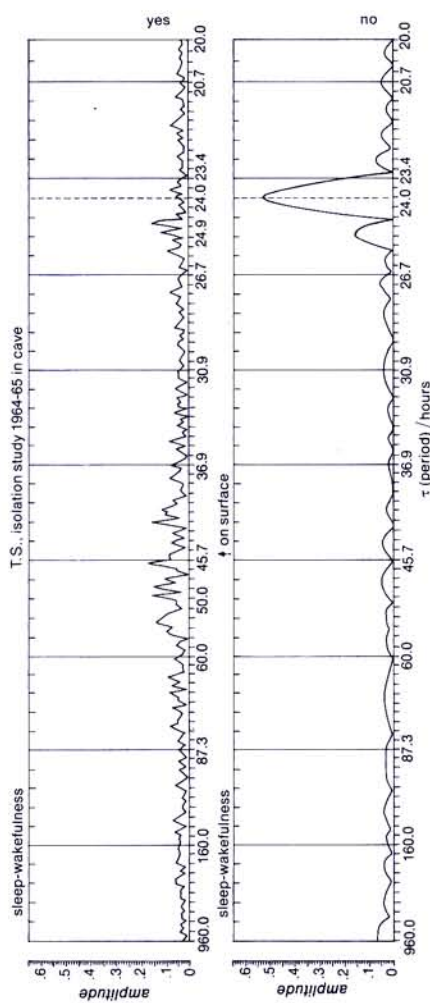
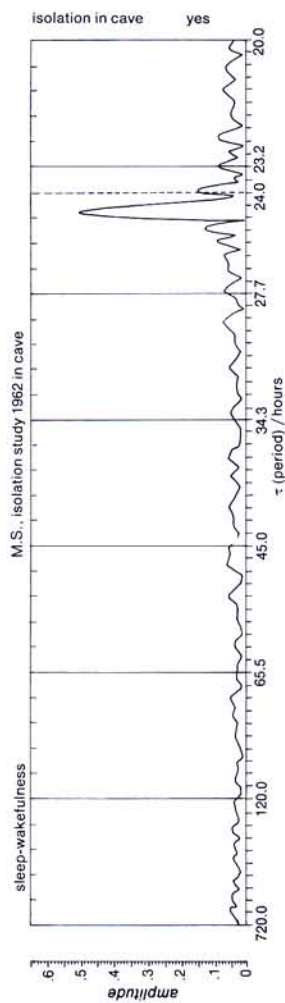
cadian component is readily apparent [at a period (or periods) different from precisely 24 hours]. Free-running circaseptan and circannual rhythms have also been demonstrated.

ponente circadian a corsa libera (avente uno o più periodi diversi da 24 ore esatte). Sono stati anche dimostrati ritmi *free-running* circasettani e circannuali.



Macroscopic<sup>Δ</sup> inspection; increasingly subjective.

Ispezione macroscopica<sup>Δ</sup>; soggettiva in grado crescente.



Microscopic<sup>Δ</sup> spectral analysis; consistently objective.

Analisi spettrale microscopica<sup>Δ</sup>; oggettiva consistentemente.

Sleep-wakefulness rhythm pattern of three subjects, isolated in a cave for several months (units arbitrary).

Andamento del ritmo sonno-veglia in tre soggetti isolati in caverna per diversi mesi (unità arbitrarie).

HALBERG F.: Temporal coordination of physiologic function - Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol. 25, 289-310, 1960.  
 HALBERG F., ENGELI M., HAMBURGER C., HILLMAN D.: Spectral resolution of low-frequency, small-amplitude rhythms in excreted 17-ketosteroid; probable androgen-induced circaseptan desynchronization - Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 103, 5-54, 1965.  
 HALBERG F., HALBERG E., BARNUM C. P., BITTNER J. J.: Physiologic 24-hour periodicity in human beings and mice, the lighting regimen and daily routine. In: Photoperiodism and Related Phenomena in Plants and Animals. Robert B. Withrow, ed., Publ. No. 55 of the Amer. Assoc. Adv. Sci. Washington, D.C., 1959; pp. 803-878.  
 SUNDARARAJ B. I., VASAL S., HALBERG F.: Circannual rhythmic ovarian recrudescence in the catfish, *Heteropneustes fossilis* - Int. J. Chronobiol. 1, 362-363, 1973.

the number of occurrences of a given type of event or the number of members of a population falling into a specified class.

*Note:* in the study of periodicity it is the number of cycles occurring per time unit, i.e.,  $f$  is the reciprocal of the period<sup>Δ</sup> ( $\tau$ ):

$$f = 1/\tau$$

More technically, a parameter<sup>Δ</sup> of a mathematical function<sup>Δ</sup> representing periodic variation over time; e.g.:

$$y = A \cos (2\pi ft)$$

This model might fit a set of data, even if actual repetitions of the event have not yet been observed.

(ANGULAR<sup>Δ</sup> FREQUENCY).

FREQUENZA,  $f$ : il numero delle volte in cui si verifica un dato tipo di evento od il numero dei membri di una popolazione che capitano in una data classe.

*Nota:* nello studio di moduli periodici indica il numero dei cicli nell'unità di tempo; vale a dire:  $f$  è il reciproco del periodo<sup>Δ</sup> ( $\tau$ ):

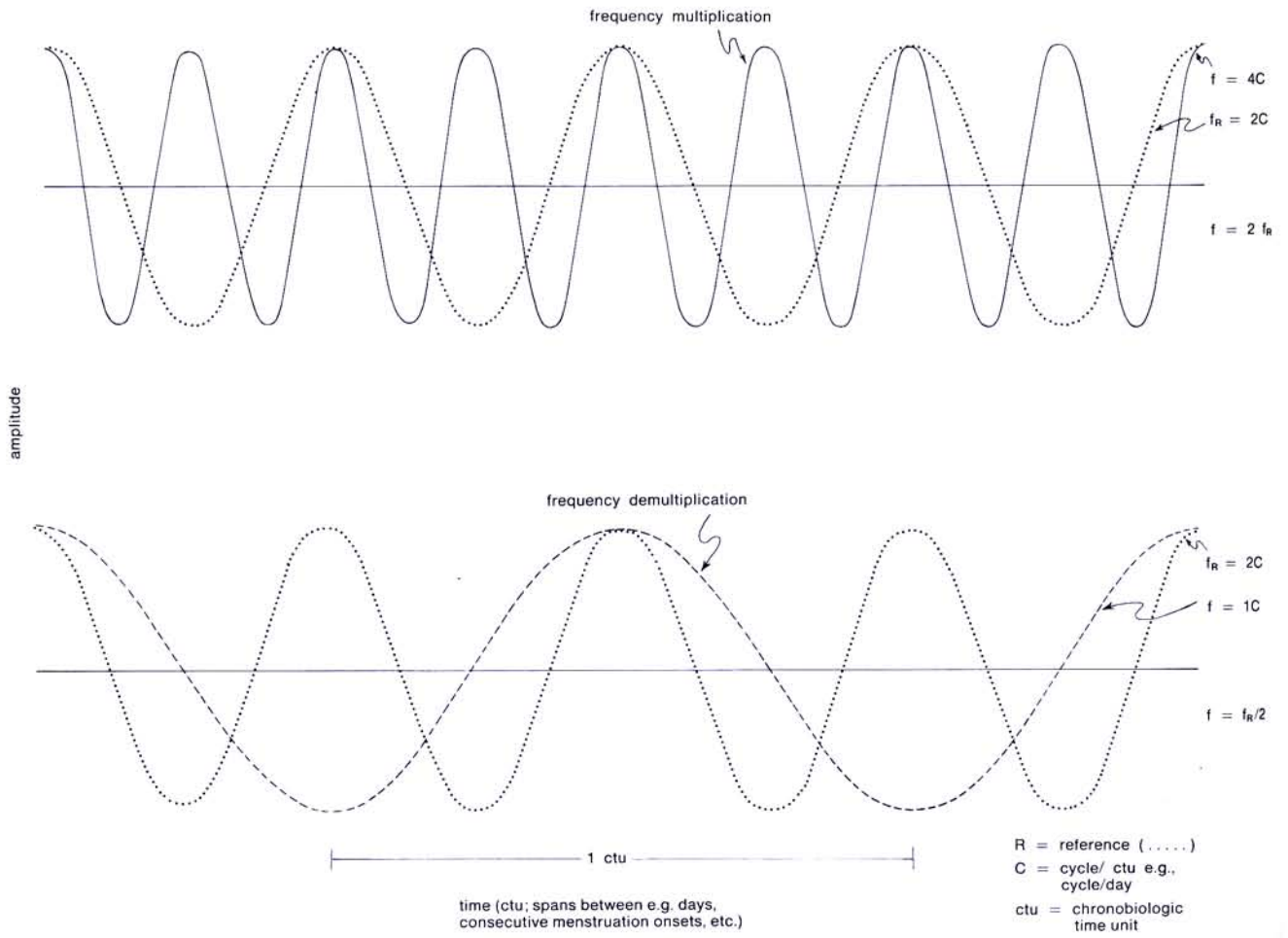
Più precisamente, un parametro<sup>Δ</sup> di una funzione<sup>Δ</sup> matematica che rappresenta una variazione periodica lungo il tempo. Cioè:

Questo modello potrebbe adattarsi a un gruppo di dati, anche se ripetizioni attuali dell'evento in questione non sono state ancora osservate.

(FREQUENZA ANGOLARE<sup>Δ</sup>).

HALBERG F., KATINAS G. S., CHIBA Y., GARCIA SAINZ M., KOVACS T. G., KÜNKEL H., MONTALBETTI N., REINBERG A., SCHARF R., SIMPSON H.: Chronobiologic glossary of the International Society for the Study of Biologic Rhythms - Int. J. Chronobiol. 1, 31-63, 1973.

FREQUENCY DEMULTIPLICATION





change in prominent component of a bioperiodicity such that this component is reduced in prominence or disappears while one or several components appear or increase in prominence with frequencies corresponding to integer submultiples of the original component considered.

*Note:* the change in prominence of the components of a bioperiodicity may be observed either macroscopically<sup>Δ</sup> or microscopically<sup>Δ</sup>. The figure shows such a frequency demultiplication along a time scale. As the prominent component changes from one frequency to one of its integer submultiples, the demultiplied period<sup>Δ</sup> is longer than the original one.

Frequency multiplication involves a change in prominence from a given frequency to one of its integer multiples.

DEMOLTIPLICAZIONE DI FREQUENZA: modificazione di una componente importante di un fenomeno bioperiodico, in modo tale che tale componente diminuisce d'importanza o scompare mentre compaiono, oppure aumentano di importanza, una o più altre componenti aventi frequenze corrispondenti a sottomultipli interi della frequenza della componente presa in considerazione in origine.

*Nota:* il cambiamento di preminenza delle componenti di un fenomeno bioperiodico può essere osservato sia macroscopicamente<sup>Δ</sup> che microscopicamente<sup>Δ</sup>. La figura mostra un esempio di demoltiplicazione di frequenza lungo una scala temporale. Quando una componente preminente assume frequenza che sia sottomultiplo intero di quella originaria, il periodo<sup>Δ</sup> demoltiplicato è più lungo di quello iniziale.

La moltiplicazione di frequenza implica un cambiamento di preminenza da una data frequenza ad un suo multiplo intero.

HALBERG F.: Physiologic considerations underlying rhythmometry, with special reference to emotional illness. Symposium on Biological cycles and psychiatry. In: Symposium Bel-Air III, Genève, Masson et C<sup>ie</sup>, 1968; pp. 73-126.

## FUNCTION

correspondence of an object from one set (range) with an object from another set (domain).

*Note:* mathematically, a function represents the correspondence associating a unique number represented symbolically by  $g(x, u, v, \dots)$  with every ordered set of numbers  $(x, u, v, \dots)$ .

In a regression line, which may be expressed by the formula:

$$g(t) \equiv y = at + b$$

one refers to  $t$  as the independent variable and to  $y$  as the dependent variable. In general, the values of the dependent variable are referred to as the values of the function. The function itself is not a number but rather a law describing the correspondence of each value of the independent variable to a value (or values) of the dependent variable. Thus, the correspondence, or the law of correspondence, in itself is the function.

FUNZIONE: corrispondenza tra un oggetto proveniente da un insieme (*range*) con un oggetto proveniente da un altro insieme (*domain*).

*Nota:* matematicamente una funzione rappresenta la relazione che associa un singolo numero, rappresentato simbolicamente da  $g(x, u, v, \dots)$  ad ogni insieme ordinato di numeri  $(x, u, v, \dots)$ .

In una linea di regressione, che può essere espressa dalla formula:

ci si riferisce a  $t$  come alla variabile indipendente ed a  $y$  come alla variabile dipendente. In generale i valori della variabile dipendente vengono riferiti come i valori della funzione. La funzione stessa non è un numero ma è piuttosto una legge che descrive la relazione di ogni valore della variabile indipendente con uno o più valori della variabile dipendente. Così la relazione, o la legge di relazione, è di per sé stessa la funzione.

univariate frequency<sup>Δ</sup> diagram; rectangles or vertical bars proportional in area to the frequency in a given class are shown along abscissa of class interval for a given variate.

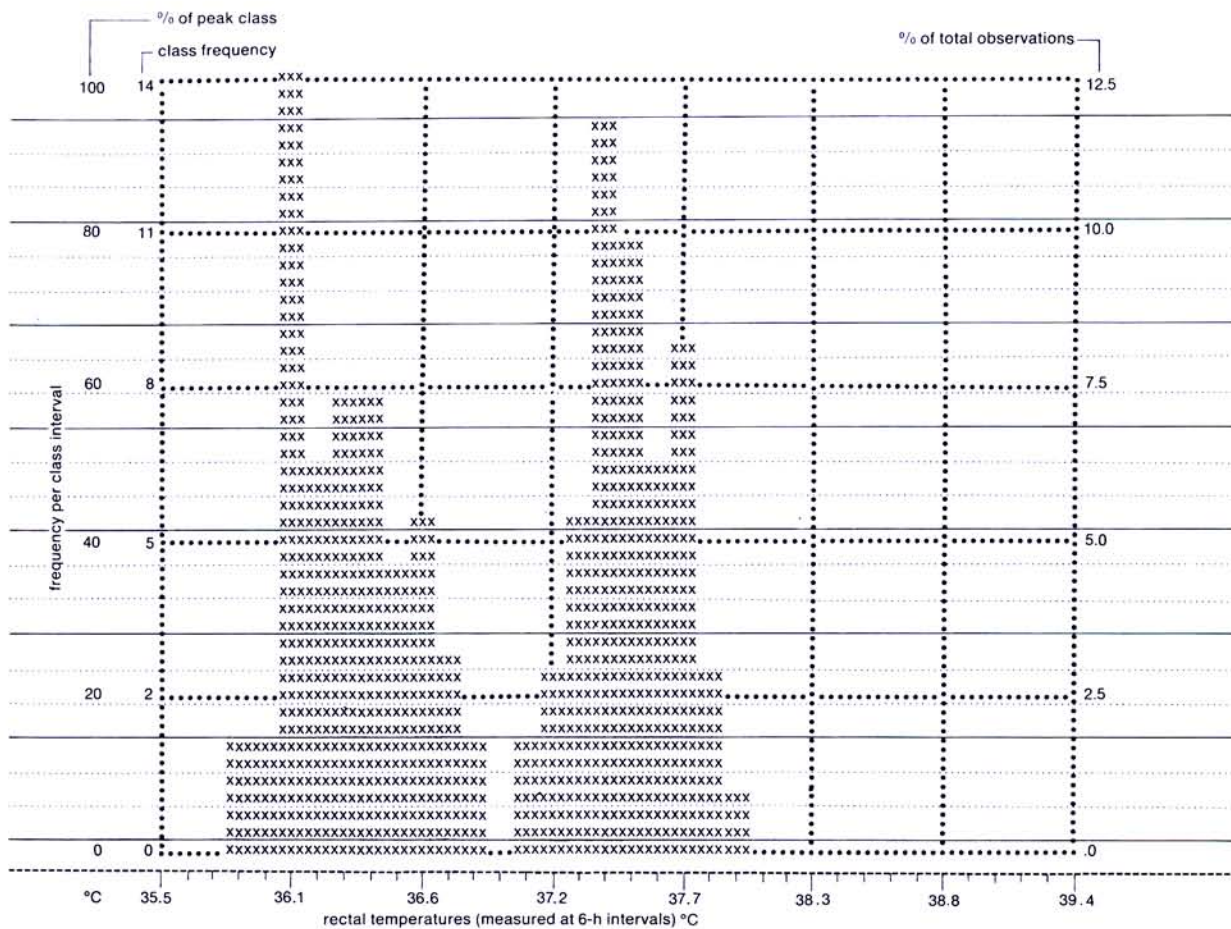
ISTOGRAMMA: diagramma che rappresenta una distribuzione di frequenza<sup>Δ</sup> mediante rettangoli o barre verticali le cui basi corrispondono ad una suddivisione in classi dell'intervallo di variabilità di una data grandezza e le cui aree sono proporzionali alla frequenza di appartenenza alla classe corrispondente.

Note: having obtained a data set as one of the initial steps in editing, it is convenient to arrange the values, even if they are time<sup>Δ</sup> series, simply as a frequency distribution ignoring the time structure. One then usually condenses the data by tabulating them (not for all possible values but) for certain intervals referred to as class intervals.

Nota: dopo aver ottenuto un insieme di dati, in una pubblicazione preliminare, è conveniente disporre i valori, anche se essi sono serie temporali<sup>Δ</sup>, semplicemente come una distribuzione di frequenza ignorando la struttura temporale. Di solito si raggruppano i dati tabulandoli, non per tutti i valori possibili ma almeno secondo alcuni intervalli detti *intervalli di classe*.

The histogram helps the experimenter to visualize the probability distribution, i.e., the probability that a random variable is less than or equal to a given value. The figure shows an example obtained from 112 ob-

L'istogramma aiuta il ricercatore a visualizzare la distribuzione di probabilità, cioè la probabilità che una variabile casuale sia minore o uguale ad un dato valore. La figura mostra un esempio ottenuto su 112 osserva-



Frequency distribution (measles study) D.R., female, pre vaccine 3/12/1962-4/8/1962. No. = 112; class interval = 0.40; mean = 36.92; SD = .64. Histogram of rectal temperatures measured at 6-h intervals for 23 days on a subject with a prominent circadian rhythm in this variable. Note that bimodality, rather than a bell-shape, characterizes the frequency distribution of the temperatures.

Distribuzione delle frequenze (studi sul morbillo) D.R., femmina, pre-vaccino 12/3/1962-8/4/1962. N. = 112; intervallo di classe = 0,40; media = 36,92; DS = 0,64. Istogramma delle temperature rettali misurate ad intervalli di 6 h per 23 giorni in soggetto con evidente ritmo circadiano in questa variabile. Si noti che la bimodalità, piuttosto che la forma a campana della curva, caratterizza la distribuzione di frequenza delle temperature.

servations, where it can be seen that the mean value was never encountered in actual measurements. Moreover, this mean corresponds to the value at which many thermometers show a special line indicating *normal* temperature (falsely presumed to be *constant*).

zioni, ove si può vedere che il valore medio non è mai stato veramente rilevato con le misurazioni. Per di più tale media corrisponde al valore al quale molti termometri presentano una linea che indica la temperatura *normale* (che si presume falsamente essere *costante*).

treatment organized according to temporal parameters<sup>Δ</sup> (such as those of marker<sup>Δ</sup> rhythms) assessed for the given individual.

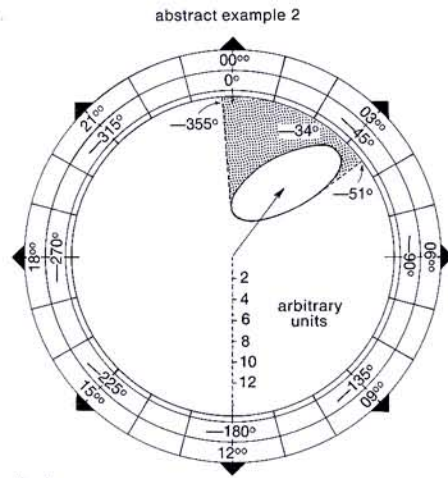
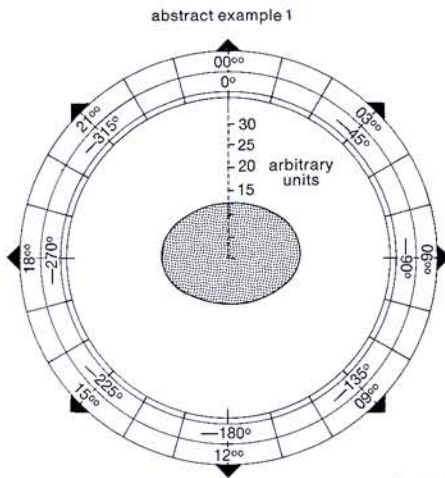
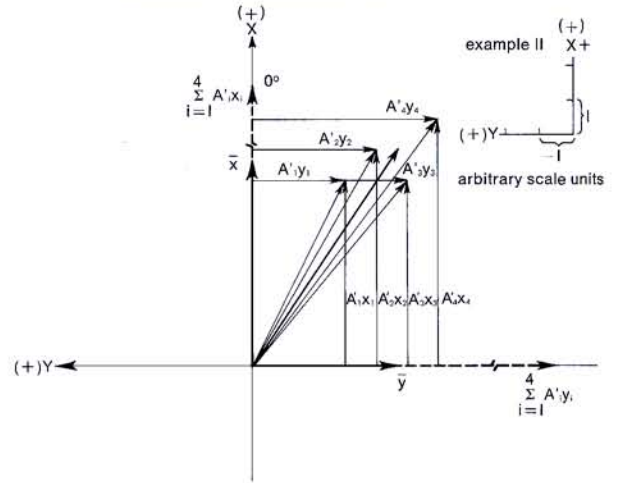
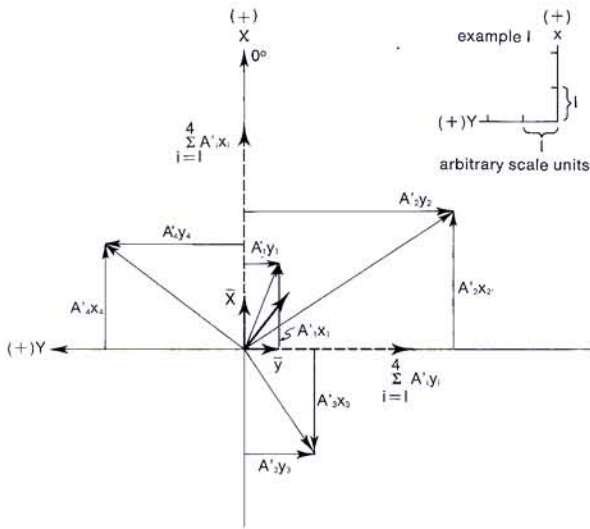
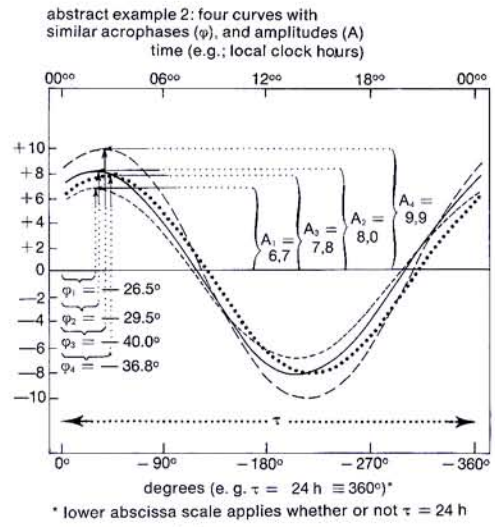
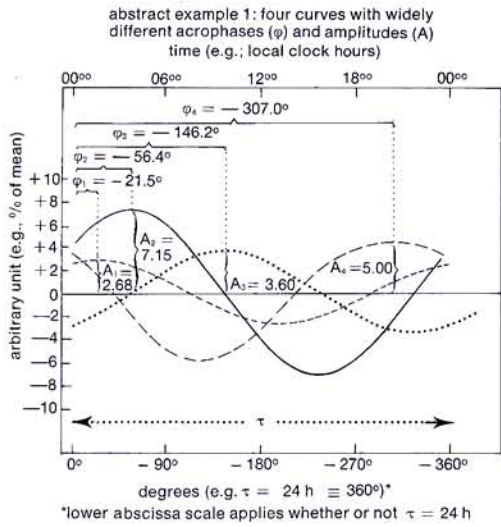
*Note:* considerations under chronotherapy<sup>Δ</sup>, biostationarity<sup>Δ</sup>, bioergodicity<sup>Δ</sup> and panchronotherapy<sup>Δ</sup> apply *mutatis mutandis*. Idiochronotherapy can be provided as the administration of a single agent or that of two or more agents. Accordingly, the treatment organized in time may be called idiocronomonotherapy, idiochronoditherapy or idiocronopolytherapy, respectively. When biostationarity<sup>Δ</sup> prevails under continued drug administration (following an initial marking span i.e. following the determination of optimal timing in an individualized fashion) the continued monitoring of a marker rhythm<sup>Δ</sup> may be dispensed with. Such marker rhythm monitoring remains critical in the absence of biostationarity, whenever a given treatment effect upon the marker on hand is unpredictable and thus optimal treatment time(s) must be determined *as-one-goes*.

IDIOCRONOTERAPIA: trattamento allestito in accordo coi parametri<sup>Δ</sup> temporali (come quelli dei ritmi *marker*<sup>Δ</sup> una volta che saranno stabiliti) per un dato individuo.

*Nota:* possono essere applicate, con le dovute modifiche, le considerazioni fatte a proposito di cronoterapia<sup>Δ</sup>, biostazionarietà<sup>Δ</sup>, bioergodicità<sup>Δ</sup> e pancronoterapia<sup>Δ</sup>. La idiocronoterapia può determinare la somministrazione di un solo agente, oppure due, o più. In tal modo il trattamento terapeutico organizzato in base al tempo può essere chiamato rispettivamente: idiocronomonoterapia, idiocronoditerapia o idiocronopolyterapia. Quando prevale la biostazionarietà<sup>Δ</sup>, in condizioni di somministrazione continua di un farmaco (successiva ad un iniziale intervallo di tempo guida, cioè dopo che sia stato stabilito quale sia la distribuzione ottimale nel tempo, per quel dato individuo) si può eliminare il monitoraggio continuo del ritmo<sup>Δ</sup> *marker*. Tale monitoraggio del ritmo *marker* rimane di enorme importanza in assenza di biostazionarietà, ogni volta che l'effetto di un dato trattamento terapeutico sul ritmo *marker* non sia prevedibile, ed in tali condizioni il momento o i momenti ottimali per il trattamento debbono essere determinati comunque *piuttosto empiricamente*.

HALBERG F.: When to treat - *Haematologica* 60, 1-30, 1975.

HALBERG F., HAUS E., CARDOSO S. S., SCHEVING L. E., KÜHL J. F. W., SHIOTSUKA R., ROSENE G., PAULY J. E., RUNGE W., SPALDING J. F., LEE J. K., GOOD R. A.: Toward a chronotherapy of neoplasia: Tolerance of treatment depends upon host rhythms - *Experientia* (Basel) 29, 909-934, 1973.



imputation for mean cosinor method

Abstract illustrations of mean cosinor procedure. Thus, the middle row of the figure prevents imputations for two sets of data shown in the top row. The original abstract data are shown as curves. The imputations are shown as directed lines and are summarized at the bottom in cosinor form.

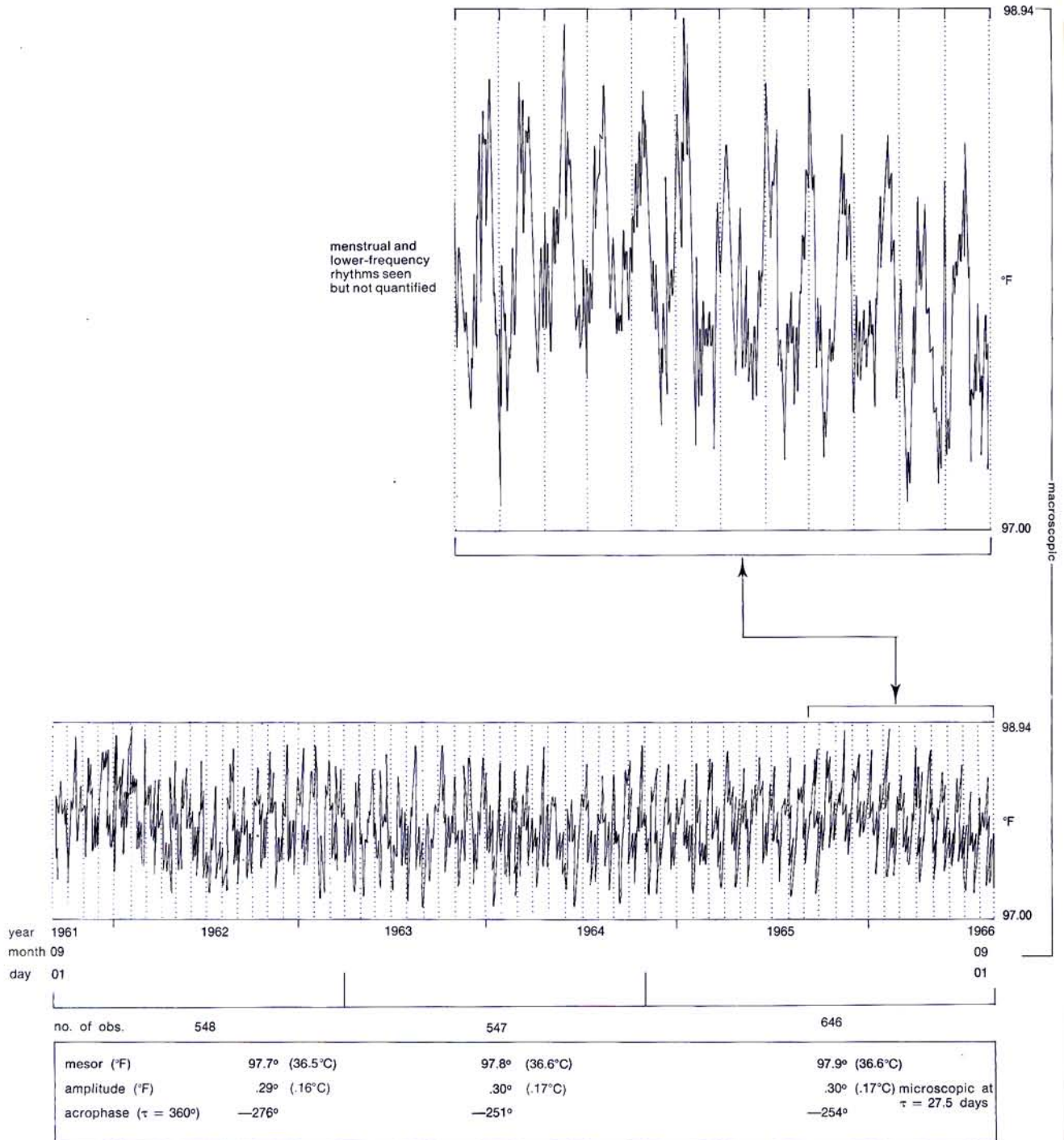
Illustrazione teorica del metodo del cosinor medio; la parte centrale della figura è esplicativa dei calcoli utilizzati per i due gruppi di dati posti in grafico nella parte superiore della stessa figura. I dati astratti originali sono mostrati sotto forma di curva. I calcoli sono rappresentati da rette e riassunti in basso sotto forma di cosinor.

tentative estimation from limited or insufficient evidence, such as a procedure for deriving from a short time<sup>Δ</sup> series (covering less than twice the period<sup>Δ</sup> of a rhythm<sup>Δ</sup> investigated) endpoints for use in further analyses such as a mean cosinor<sup>Δ</sup>; or a value for mesor<sup>Δ</sup>, amplitude<sup>Δ</sup> and acrophase<sup>Δ</sup> by the least-squares fit of an approximating function<sup>Δ</sup> such as a cosine curve with a period that may not have been anticipated on the basis of prior evidence.

*Note:* pairs of individual amplitudes (A) and acrophases ( $\phi$ ) obtained by curve fitting to single short series constitute imputations only at the outset of certain analyses, when directly pertinent evidence for the operation of a rhythm with the frequency<sup>Δ</sup> fitted or with a frequency near that fitted is unavailable. Retrospectively, on the basis of aggregate experience across several time series, the original (A,  $\phi$ ) values can become actual estimators of amplitude and acrophase.

ESTRAPOLAZIONE: valutazione per tentativi a partire da dati limitati od insufficienti, come metodo per derivare, da una successione temporale<sup>Δ</sup> breve (cioè che abbia lunghezza minore del doppio del periodo<sup>Δ</sup> del ritmo<sup>Δ</sup> da investigare), i punti finali da usarsi in analisi successive come il cosinor<sup>Δ</sup> medio; o valutazione del mesor<sup>Δ</sup>, dell'ampiezza<sup>Δ</sup> e dell'acrofase<sup>Δ</sup> mediante il metodo dei minimi quadrati con una funzione<sup>Δ</sup> cosinoidale approssimante, avente periodo che può non essere noto *a priori*.

*Nota:* coppie singole di ampiezza-acrofase (A- $\phi$ ) ottenute da una curva che si adatti a una sola breve successione costituiscono estrapolazione solo all'inizio di alcune analisi, quando non sia disponibile l'indicazione direttamente pertinente alla valutazione di un ritmo con la frequenza<sup>Δ</sup> in esame. Retrospectivamente, sulla base di esperienze simili su diverse serie temporali, i valori originali (A,  $\phi$ ) possono divenire effettivi estimatori attuali di ampiezza e acrofase.



Chronogram for oral temperature of a healthy mature woman.

Cronogramma della temperatura orale di donna adulta sana.



relating to certain biologic variations or rhythms<sup>Δ</sup> with a frequency<sup>Δ</sup> lower-than-circadian<sup>Δ</sup>.

*Note:* rhythms with a frequency less than 1 cycle<sup>Δ</sup> in 28 h such as those shown in the aside figure, demonstrating self-measurements by Mrs. Esther Kleitman, who continues with her invaluable series of self-measurements; chronobiologists owe her a lasting debt.

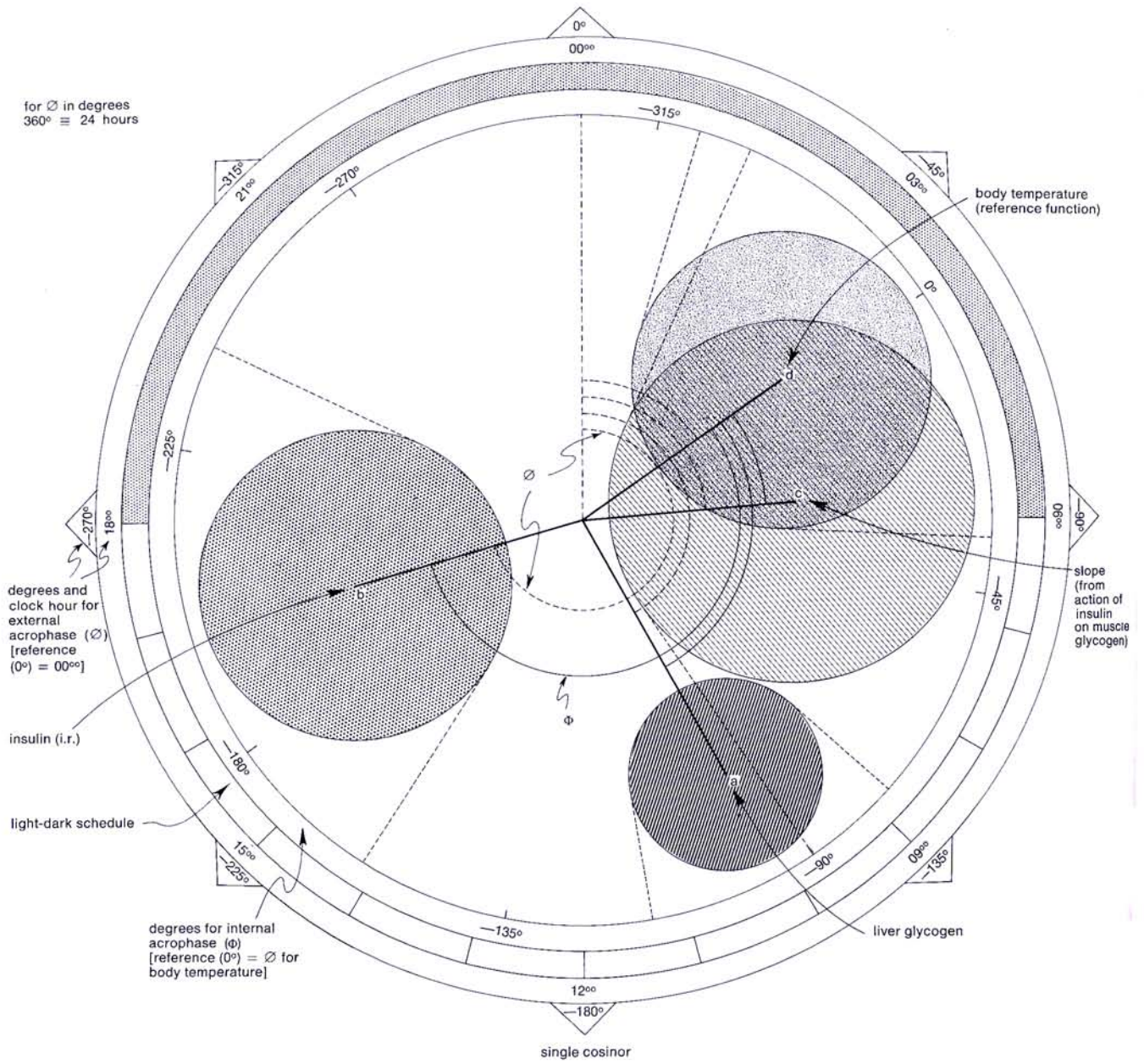
The aside figure shows in the chronogram<sup>Δ</sup> self-measurements of oral temperature carried out on awakening for a five year span and reveals a very prominent change as a function<sup>Δ</sup> largely of the menstrual cycle. Notably during the first few years, the naked eye also seems to detect superimposed rhythms with yet longer periods. The latter rhythmicity is more readily seen in the upper chronogram of temperatures measured during the last year span, plotted less densely than below. The naked eye thus recognizes some of the bioperiodicities characterizing the data. The fit of the 27.5 day period<sup>Δ</sup> (corresponding to the average length of this subject's menstrual cycle) allows a quantification of the circatriginan<sup>Δ</sup> change in temperature and its results are given at the bottom.

INFRADIANO: relativo a variazioni biologiche o ritmi<sup>Δ</sup> con frequenza<sup>Δ</sup> inferiore a quella circadiana<sup>Δ</sup>.

*Nota:* ritmi con frequenza inferiore ad 1 ciclo<sup>Δ</sup> in 28 ore, come si vede nella figura a lato, che mostra le automisurazioni della signora Esther Kleitmann, che continua tuttora nell'esecuzione delle sue inestimabili serie di rilevazioni; i cronobiologi le sono enormemente debitori.

La figura a lato mostra sotto forma di cronogramma<sup>Δ</sup> le automisurazioni della temperatura orale effettuate al risveglio per un periodo di cinque anni e rivela una modificazione molto evidente in funzione<sup>Δ</sup> di gran parte del ciclo mestruale. Soprattutto durante i primi anni, ad occhio nudo sembra di riscontrare ritmi sovrapposti aventi periodi più lunghi. Quest'ultimo tipo di ritmicità si vede (grafico in alto) più facilmente nel cronogramma della temperatura misurata durante l'ultimo anno, meno ricco di dati dell'altro. Ad occhio nudo si riconoscono alcune bioperiodicità che caratterizzano i dati. Il calcolo del periodo<sup>Δ</sup> di 27,5 giorni (corrispondente alla lunghezza media del ciclo mestruale di questo soggetto) permette la valutazione quantitativa della modificazione circatriginana<sup>Δ</sup> della temperatura; i risultati di tale calcolo sono riportati nella parte inferiore della figura.

HALBERG F., ENGELI M., HAMBURGER C., HILLMAN D.: Spectral resolution of low-frequency, small-amplitude rhythms in excreted 17-ketosteroid; probable androgen-induced circaseptan desynchronization - Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 103, 5-54, 1965.



Time relations among murine circadian rhythms in carbohydrate metabolism. Note antiphase between insulin and the reactivity of muscle glycogen to insulin. Original data on insulin and on responses to this hormone from Gagliardino and Pessacq (1974); other information from Chronobiology Laboratories, University of Minnesota.

Relazioni temporali tra i ritmi circadiani del metabolismo dei carboidrati nel topo; si noti l'antifase tra insulina e reattività del glicogeno muscolare all'insulina. I dati originali sull'insulina e sulle risposte a tale ormone sono stati ottenuti da Gagliardino e Pessacq (1974); le altre informazioni provengono dai Laboratori di Cronobiologia dell'Università del Minnesota.

acrophase<sup>Δ</sup> referred to the acrophase of another rhythm<sup>Δ</sup> with the same frequency<sup>Δ</sup> in the same entity.

*Units:* see ACROPHASE.

*Note:* the acrophase of body temperature (see figure) or of urinary potassium or corticoid excretion may serve as a (preferred) reference time marker<sup>Δ</sup>, but if these are not available, the midpoint of the habitual sleep-span may be substituted.

ACROFASE INTERNA,  $\Phi$  (phi greca maiuscola): acrofase<sup>Δ</sup> riferita all'acrofase di un altro ritmo<sup>Δ</sup> avente la stessa frequenza<sup>Δ</sup> e che riguardi una variabile dello stesso livello di organizzazione biologica (cioè cellula o tessuto o sistema di organi, od organismi, popolazioni, sistemi ecologici).

*Unità:* vedi ACROFASE

*Nota:* le acrofasi della temperatura corporea (vedi figura) oppure del potassio urinario o dell'escrezione di corticosteroidi possono servire come segnatempo<sup>Δ</sup> (preferenziale) di riferimento, ma qualora esse non siano disponibili, possono essere sostituite col punto di mezzo dell'abituale periodo di sonno.

GAGLIARDINO J. J., PESSACQ M. T.: Diurnal variations in the action of insulin on muscle glycogen synthesis - J. Endocr. 61, 171, 1974.  
 HALBERG F., HALBERG E., CARANDENTE F.: Chronobiology and Metabolism in the Broader Context of Timely Intervention and Timed Treatment - In: Diabetes Research Today - Meeting of the Minkowski Prize-Winners, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1976; pp. 45-95.

## INTERNAL DESYNCHRONIZATION

desynchronization<sup>Δ</sup> from each other of two or more rhythms<sup>Δ</sup> in the same entity by the appearance of a previously absent difference in frequency<sup>Δ</sup> and/or a change in time relation (e.g., in internal<sup>Δ</sup> acrophase) of two rhythms with the same frequency.

*Note:* DNA-formation rhythms desynchronize from other cellular circadian<sup>Δ</sup> rhythms in certain mice kept in continuous light. Different frequencies appear transiently for the circadian rhythms in urine volume and urinary potassium of a woman during several weeks of isolation from (known) external synchronizers<sup>Δ</sup>. Thereafter an acrophase<sup>Δ</sup> relation of these two rhythms becomes fixed at the same frequency; yet this internal circadian acrophase during several months of isolation at a frequency differing from precisely 1 cycle<sup>Δ</sup> in 24 hours differs from the internal acrophase of the same two circadian rhythms during synchronization<sup>Δ</sup> with a 24-hour periodic routine (see figure 1, page 18).

DESINCRONIZZAZIONE INTERNA: desincronizzazione<sup>Δ</sup> di due o più ritmi<sup>Δ</sup> fra loro, appartenenti alla stessa entità biologica, con la comparsa di differenza, prima inesistente, fra le due frequenze<sup>Δ</sup> e/o di modificazioni nelle relazioni temporali (per esempio nell'acrofase interna<sup>Δ</sup>) di due ritmi aventi la stessa frequenza.

*Nota:* i ritmi di formazione del DNA si desincronizzano nei confronti degli altri ritmi cellulari circadiani<sup>Δ</sup> in topolini tenuti in luce continua. Durante l'isolamento di diverse settimane da sincronizzatori<sup>Δ</sup> esterni noti, si nota la comparsa, transitoria, di frequenze diverse nei ritmi circadiani del volume urinario e del potassio urinario di donna. Successivamente, la relazione fra le acrofasi<sup>Δ</sup> di questi due ritmi è fissa alla medesima frequenza; l'acrofase circadiana interna, durante diversi mesi di isolamento, in due ritmi aventi frequenze che differiscono esattamente di 1 ciclo<sup>Δ</sup> in 24 ore, si differenzia dall'acrofase interna degli stessi due ritmi circadiani durante il periodo di sincronizzazione<sup>Δ</sup> durante il quale il soggetto è sottoposto ad una routine avente periodo di 24 ore (vedi figura 1 di pagina 18).

HALBERG F.: Physiologic considerations underlying rhythmometry, with special reference to emotional illness. Symposium on Biological Cycles and Psychiatry. In: Symposium Bel-Air III, Genève, Masson et C<sup>ie</sup>, 1968; pp. 73-126.

HALBERG F., BARNUM C. P.: Continuous light or darkness and circadian periodic mitosis and metabolism in C and D<sub>8</sub> mice - Amer. J. Physiol. 201, 227-230, 1961.

HALBERG F., REINBERG A.: Rythmes circadiens et rythmes de basses fréquences en physiologie humaine - J. Physiol. (Paris) 59, 117-200, 1967.

SIFFRE M., REINBERG A., HALBERG F., GHATA J., PERDRIEL G., SLIND R.: L'isolement souterrain prolongé. Etude de deux sujets adultes sains avant, pendant et après cet isolement - Presse méd. 74, 915-919, 1966.

specification of a lower and upper limit within which, e.g., a true unknown parameter<sup>Δ</sup> value is asserted to lie, given an *a priori* assigned confidence level, such as the interval delineated by the sample mean<sup>Δ</sup> of a normal population plus 3 standard<sup>Δ</sup> errors and that mean minus 3 standard errors for a 99% confidence interval.

*Note:* distinct from point estimation which assigns a single value to the true parameter (see also TOLERANCE<sup>Δ</sup> LIMITS and CONFIDENCE<sup>Δ</sup> INTERVAL).

VALUTAZIONE SOTTO FORMA DI INTERVALLO: specificazione dei limiti inferiore e superiore entro i quali si asserisce che giaccia il vero valore sconosciuto di un parametro<sup>Δ</sup>, una volta che sia stato fissato un livello di confidenza assegnato *a priori*, come l'intervallo delineato dalla media<sup>Δ</sup> di un campione di una popolazione normale più 3 errori *standard*<sup>Δ</sup> e dalla stessa media meno tre errori *standard* per un intervallo di confidenza del 99%.

*Nota:* da non confondere con la valutazione singola che assegna un unico valore al parametro (LIMITI DI TOLLERANZA<sup>Δ</sup> e INTERVALLO DI CONFIDENZA<sup>Δ</sup>).

---

HALBERG F., KATINAS G.S., CHIBA Y., GARCIA SAINZ M., KOVACS T.G., KÜNDEL H., MONTALBETTI N., REINBERG A., SCHARF R., SIMPSON H.: Chronobiologic glossary of the International Society for the Study of Biologic Rhythms - Int. J. Chronobiol. 1, 31-63, 1973.

## INVERSION (of rhythm)

180° change in timing of a rhythm<sup>Δ</sup> in relation to a reference timing, such as a microscopic<sup>Δ</sup> 180° acrophase<sup>Δ</sup>-shift or a macroscopically<sup>Δ</sup> apparent *reversed* temporal location of a (24-h synchronized) circadian<sup>Δ</sup> rhythm along the scale of local clock hours and/or calendar date.

*Note:* *inversion* is synonymous with the more precisely defined *antiphase*<sup>Δ</sup>. Both terms can be also applied to environmental cycles.

INVERSIONE (di un ritmo): spostamento di 180° delle relazioni temporali di un ritmo<sup>Δ</sup> in rapporto ad una situazione di riferimento; tale è uno slittamento dell'acrofase<sup>Δ</sup> di 180°, rivelato con metodi microscopici<sup>Δ</sup> oppure una posizione nel tempo di un ritmo circadiano<sup>Δ</sup> (sincronizzato con le 24 ore) che si riveli macroscopicamente<sup>Δ</sup> *rovesciata* nei confronti della scala temporale delle ore locali e/o della data del calendario.

*Nota:* il termine *inversione* è sinonimo del termine, più precisamente definito, *antifase*<sup>Δ</sup>. Entrambi possono essere usati per cicli ambientali.

---

HALBERG F., BITTNER J. J., SMITH D.: Belichtungswechsel und 24-Stundenperiodik von Mitosen im Hautepithel der Maus - Z. Vitamin-Hormon- u. Fermentforsch. 9, 69-73, 1957.

HALBERG F., HALBERG E., BARNUM C. P., BITTNER J. J.: Physiologic 24-hour periodicity in human beings and mice, the lighting regimen and daily routine. In: Photoperiodism and related phenomena in plants and animals. Robert B. Withrow, ed., Ed. Publ. No. 55 of the Amer. Assoc. Adv. Sci. Washington, D.C., 1959, pp. 803-878.

HALBERG F., VISSCHER M. B., BITTNER J. J.: Eosinophil rhythm in mice: Range of occurrence; effects of illumination, feeding and adrenalectomy - Amer. J. Physiol. 174, 109-122, 1953.

estimation technique for determining quantities by minimizing the error (or residual) sum of squares. In a linear model, this method produces the *best linear unbiased estimate* (b.l.u.e.) in terms of variance.

*Note:* two types of least-squares methods are considered: linear or nonlinear (see note in PARAMETER<sup>Δ</sup>).

METODO DEI MINIMI QUADRATI: tecnica di valutazione per determinare delle quantità, minimizzando la somma quadratica degli errori. In un modello lineare, con questo metodo si ottiene la migliore stima lineare assoluta in termini di varianza (*best linear unbiased estimate* = b.l.u.e.).

*Nota:* si considerano due diversi metodi dei minimi quadrati: quello lineare oppure quello non lineare (vedi la nota in PARAMETRO<sup>Δ</sup>).

---

HALBERG F., KATINAS G. S., CHIBA Y., GARCIA SAINZ M., KOVACS T. G., KÜNKELE H., MONTALBETTI N., REINBERG A., SCHARF R., SIMPSON H.: Chronobiologic glossary of the International Society for the Study of Biologic Rhythms - Int. J. Chronobiol. 1, 31-63, 1973.

## LIGHTING REGIMEN

schedule of light and/or darkness to which an organism is exposed.

*Note:* for many life-forms, lighting regimens are synchronizers<sup>Δ</sup> and hence they must be reported in pertinent experimental protocols. The following abbreviations are recommended: L = light; D = dark; LL = continuous light; DD = continuous darkness; L<sub>f</sub> = fluorescent light; L<sub>i</sub> = incandescent light. Ideally, spectral characteristics of the light source should be indicated [e.g., by defining bandwidth(s) in nanometers or by specifying the lamp type and color, temperature]. Figures in parentheses after L or D may be used to indicate light intensity at the level of the organism, preferably in absolute irradiance units (e.g., microwatts per cm<sup>2</sup>). The expression of intensity in units of lux or footcandles is meaningful when the organism's spectral sensitivity resembles that of the human eye. Figures in brackets after L or D may indicate either duration or span of clock hours in local time, e.g. L[12 h]: D[12 h] = a cycle<sup>Δ</sup> of 12 h of light alternating with 12 h of darkness; L<sub>i</sub>[06<sup>00</sup>-18<sup>00</sup>]: D[18<sup>00</sup>-06<sup>00</sup>] (50 : 0, lux) = a cycle of light at an intensity of 50 lux (incandescent source) from 06<sup>00</sup> to 18<sup>00</sup> alternating with complete darkness from 18<sup>00</sup> to 06<sup>00</sup>. More generally, in a fashion similar to suggestions by ASCHOFF, one may use the notation:

LD[x<sub>1</sub> : x<sub>2</sub>] (y<sub>1</sub> : y<sub>2</sub>) light-dark cycle

with

x<sub>1</sub> = the time span associated with brighter illumination (as compared to illumination or darkness during another fraction of the cycle), given as duration in hours or as span of clock hours in local time

x<sub>2</sub> = time span associated with the lesser illumination or darkness, as above

y<sub>1</sub> = intensity of illumination in L in lux

y<sub>2</sub> = intensity of illumination in D in lux.

It is pertinent that the intensity of *illumination* of D in LD needs not necessarily be unmeasurably low but can simply be lower than that in L. Thus, LD [16 : 8] (100 : 0.1, lux) denotes a cycle of light and less-light composed of 16 h light at 100 lux and 8 h less-light, at 0.1 lux.

Depending on the number of available separate rooms or controlled environmental units, different synchronizer<sup>Δ</sup> schedules can be concomitantly imposed to facilitate work on those rhythms<sup>Δ</sup> that are amenable to a manipulation of their timing by a given synchronizer regimen. Thus, for certain purposes in didactic student exercises on plants, the lighting regimen may be manipulated as the sole synchronizer. In rodents, as well,

REGIME DI ILLUMINAZIONE: schema o programma di luce e/o buio al quale è esposto un organismo.

*Nota:* per molte forme di vita i regimi di illuminazione sono sincronizzatori<sup>Δ</sup>, per tale motivo essi devono essere considerati e denunciati nei protocolli sperimentali. Si consiglia di attenersi alle seguenti abbreviazioni: L = luce; D = buio; LL = luce continua; DD = buio continuo; L<sub>f</sub> = lampade fluorescenti; L<sub>i</sub> = lampade a incandescenza. Idealmente, dovrebbero essere indicate anche le caratteristiche spettrali della sorgente di luce (cioè definendo le ampiezze delle bande in nanometri o specificando il tipo di lampada, colore e temperatura). Cifre tra parentesi dopo L o D possono essere usate per indicare l'intensità della luce a livello dell'organismo in esame, preferibilmente in unità assolute di irradianza (cioè in microwatts per cm<sup>2</sup>). L'espressione dell'intensità in unità di lux o in candele ha significato quando la sensibilità allo spettro luminoso dell'organismo in esame somiglia a quello dell'occhio umano. Le cifre tra parentesi quadrate dopo L o D possono indicare sia la durata che l'intervallo misurato in ore del tempo locale, cioè L [12 h] : D [12 h] = un ciclo<sup>Δ</sup> di 12 ore di luce alternata a 12 ore di buio; oppure L<sub>i</sub>[06<sup>00</sup>-18<sup>00</sup>] : D [18<sup>00</sup>-06<sup>00</sup>] (50 : 0, lux) = un ciclo di luce con intensità di 50 lux (sorgente ad incandescenza) dalle 06<sup>00</sup> alle 18<sup>00</sup> alternato a buio completo dalle 18<sup>00</sup> alle 06<sup>00</sup>. Più generalmente, in modo simile, come suggerito da ASCHOFF, si può usare l'abbreviazione:

LD[x<sub>1</sub> : x<sub>2</sub>] (y<sub>1</sub> : y<sub>2</sub>) ciclo luce-buio

in cui

x<sub>1</sub> = l'intervallo di tempo durante il quale si ha la maggiore illuminazione (in confronto all'illuminazione più bassa oppure al buio durante un'altra frazione del ciclo) espresso come durata in ore o come intervallo di tempo secondo l'ora locale.

x<sub>2</sub> = intervallo di tempo durante il quale si ha l'illuminazione più bassa, od il buio, come detto sopra.

y<sub>1</sub> = intensità dell'illuminazione, durante il periodo di maggiore illuminazione (L), espressa in lux.

y<sub>2</sub> = intensità dell'illuminazione, durante il periodo di minor illuminazione (D), espressa in lux.

È opportuno osservare che l'intensità di *illuminazione* di D in LD non deve necessariamente essere talmente bassa da non poter essere misurata, ma può semplicemente essere più bassa di quella in L. Così, LD [16 : 8] (100 : 0,1 lux) indica un ciclo di luce e luce meno intensa composto di 16 ore di luce a 100 lux e 8 ore di luce meno intensa a 0,1 lux.

A seconda del numero di stanze separate o di unità ambientali controllate disponibili, possono essere allestiti diversi programmi di sincronizzazione<sup>Δ</sup> per facilitare il lavoro su quei ritmi<sup>Δ</sup> su cui è possibile effettuare opportune modifiche della loro situazione temporale, variando il programma di un dato sincronizzatore. Così per certi scopi, nell'esecuzione di esercitazioni didattiche per gli studenti effettuate su piante, può essere modificato il programma di illuminazione come unico sincronizzatore. Allo stesso modo nei roditori il programma di illuminazione è il sincronizzatore dominante in condizioni di alimentazione *ad libitum*

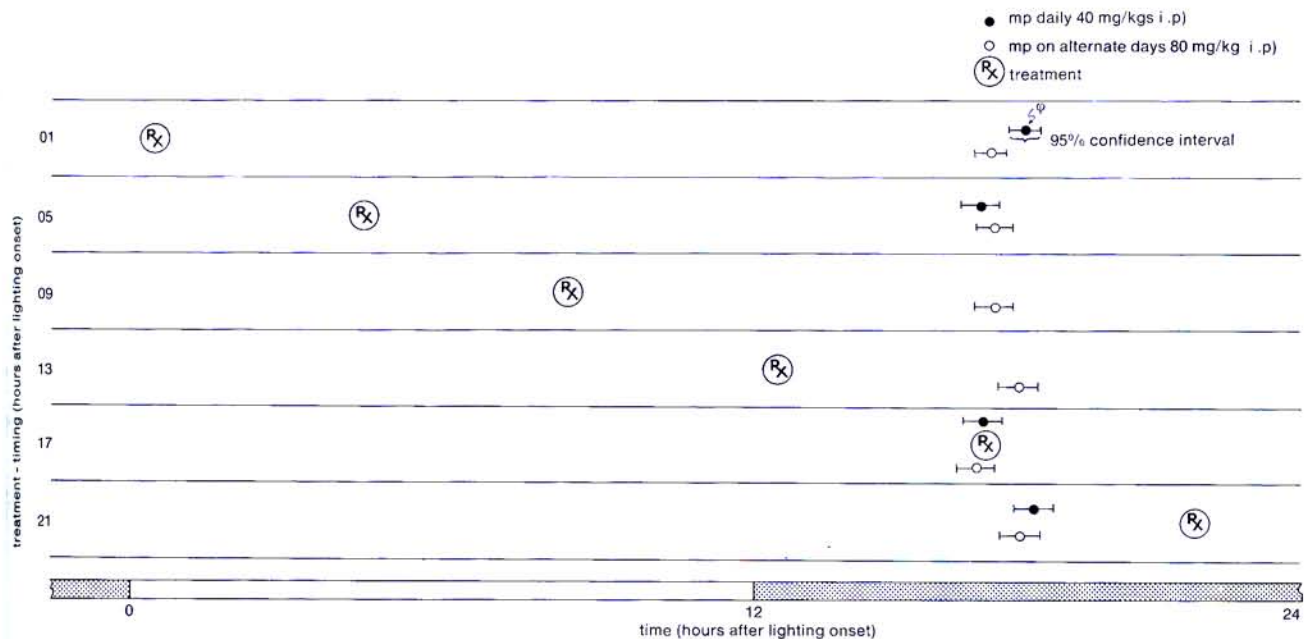


lighting is usually dominant under conditions of *ad libitum* feeding and several other precautions.

Thus, at three working times during the usual working hours, one may approximate six different circadian<sup>Δ</sup> times. Special sampling schemes serve for studies of circadian rhythms under conditions of synchronization with a 24-h periodic lighting regimen. The figure documents with actual data (namely with telemetered intraperitoneal temperatures summarized by acrophases<sup>Δ</sup> obtained with the fit of a 24-h cosine curve) that synchronization with six different lighting regimens is indeed possible (so that treatment at different times with respect to the circadian<sup>Δ</sup> temperature rhythm, as well as with respect to L [12 h]: D [12 h], can be administered at similar clock hours). The actual clock hours of light and darkness differ from chamber to chamber, i.e., in different chambers light spans were scheduled for 06<sup>00</sup>-18<sup>00</sup>, 10<sup>00</sup>-22<sup>00</sup>, 14<sup>00</sup>-02<sup>00</sup>, 18<sup>00</sup>-06<sup>00</sup>, 22<sup>00</sup>-10<sup>00</sup>, and 02<sup>00</sup>-14<sup>00</sup>.

degli animali e tenendo conto di diverse altre condizioni prefissate.

Così possono essere stabilite tre diverse ore durante la normale giornata lavorativa, in cui si possono indagare sei diversi momenti circadiani<sup>Δ</sup>. Speciali schemi di campionamento vengono utilizzati per gli studi di ritmi circadiani in condizioni di sincronizzazione con un programma di illuminazione avente periodo di 24 h. La figura evidenzia, con dati reali (per la precisione, si tratta di temperature intraperitoneali misurate con telemetri riassunte mediante le acrofasi<sup>Δ</sup> ottenute calcolando una curva coseno avente periodo di 24 h) che la sincronizzazione con sei diversi programmi di illuminazione è davvero possibile (in modo tale che si può praticare un trattamento farmacologico o di altro tipo, a momenti diversi rispetto al ritmo circadiano<sup>Δ</sup> della temperatura, come pure rispetto al regime L [12 h]: D [12 h], ma ad ore dell'orologio simili). Le ore dell'orologio reali di luce e buio differiscono da stanza a stanza, cioè in stanze diverse gli intervalli di luce erano così programmati: 06<sup>00</sup>-18<sup>00</sup>, 10<sup>00</sup>-22<sup>00</sup>, 14<sup>00</sup>-02<sup>00</sup>, 18<sup>00</sup>-06<sup>00</sup>, 22<sup>00</sup>-10<sup>00</sup> e 02<sup>00</sup>-14<sup>00</sup>.



Acrophase of circadian rhythm in body temperature of rats treated with methylprednisolone (mp) at different stages of LD 12:12 lighting regimen. Each point represents the acrophase ( $\varphi$ ) of one rat during a span of 12-24 days.

Acrofase del ritmo circadiano della temperatura corporea di ratti trattati con metilprednisolone (mp) a differenti stadi dello schema di illuminazione del tipo LD 12:12; ogni punto rappresenta l'acrofase ( $\varphi$ ) del ritmo di un singolo ratto durante un intervallo di 12-24 giorni.

ASCHOFF J.: Diurnal rhythms - Ann. Rev. Physiol. 25, 581-600, 1963.

FERNANDES G., HALBERG F., YUNIS E., GOOD R. A.: Circadian rhythmic plaque-forming cell response of spleens from mice immunized by SRBC - J. Immunol., in press.

HALBERG F.: Chronobiology - Ann. Rev. Physiol. 31, 675-725, 1969.

HALBERG F.: Physiologic 24-hour periodicity; general and procedural considerations with reference to the adrenal cycle - Z. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch. 10, 225-296, 1959.

HALBERG F., NELSON W., RUNGE W. J., SCHMITT O. H., PITTS G. C., TREMOR J., REYNOLDS O. E.: Plans for orbital study of rat biorhythms. Results of interest beyond the Biosatellite program - Space Life Sci. 2, 437-471, 1971.

KOUKKARI W. L., DUKE S. H., HALBERG F., LEE J. K.: Circadian rhythmic leaflet movements: student exercise - Chronobiologia 1, 281-304, 1974.

RUNGE W., LANGE K., HALBERG F.: Some instruments for chronobiologists developed at the University of Minnesota - Int. J. Chronobiol. 2, 327-341, 1974.

## LINEARITY

property representing a relationship between two variables  $y$  and  $x$  such as  $y = a + bx$ , where  $a$  and  $b$  are constants.

*Note:* a linear relationship between  $y$  and  $x$  does not involve any form of  $xy$  or powers of  $y$  or  $x$  other than the first.

From the statistical viewpoint, when a model is said to be linear, linearity in the parameters<sup>Δ</sup> is considered. The following regression model, for instance,

$$y(t) = \beta_0 + \beta_1 x(t) + \beta_2 x^2(t) + e(t)$$

whether or not it is second-order in the independent variable  $x(t)$ , is a multiple regression model linear in the parameters

$$\beta_i \quad (i = 0,1,2)$$

In chronobiology<sup>Δ</sup>, parameters of rhythms<sup>Δ</sup> may be estimated by fitting models to time<sup>Δ</sup> series using the method of least<sup>Δ</sup>-squares. The following model is often assumed:

$$y(t) = M + A \cos [(2\pi t/\tau) + \phi] + e(t)$$

where  $e(t)$  is a random error term and parameters  $M$ ,  $A$  and  $\phi$  are estimates of the rhythm's mesor<sup>Δ</sup>, amplitude<sup>Δ</sup> and acrophase<sup>Δ</sup>, respectively; (in nonlinear least-squares rhythmometry<sup>Δ</sup>, the period<sup>Δ</sup>  $\tau$  is also a parameter). This model may also be expressed as:

$$y(t) = M + A \cos \phi \cos (2\pi t/\tau) - A \sin \phi \sin (2\pi t/\tau) + e(t)$$

When the value of the period ( $\tau$ ) is *a priori* fixed (linear<sup>Δ</sup> least-squares rhythmometry), the original model may be expressed as a linear model in the unknown parameters  $M$ ,  $\beta$  and  $\gamma$ :

$$y(t) = M + \beta x_1(t) + \gamma x_2(t) + e(t)$$

where

$$\begin{aligned} x_1(t) &= \cos(2\pi t/\tau) \\ x_2(t) &= \sin(2\pi t/\tau) \\ \beta &= A \cos \phi \\ \gamma &= -A \sin \phi \end{aligned}$$

If the period ( $\tau$ ) is not *a priori* fixed (nonlinear<sup>Δ</sup> least-squares rhythmometry),  $x_1$  and  $x_2$  are unknown and the original model may no longer be expressed as a linear model.

LINEARITÀ: proprietà mostrata da una relazione tra due variabili  $y$  ed  $x$ , come nel caso della formula  $y = a + bx$ , ove  $a$  e  $b$  sono costanti.

*Nota:* una relazione lineare fra  $y$  ed  $x$  non comporta né prodotti  $xy$ , né potenze di  $y$  o di  $x$  all'infuori della prima.

Dal punto di vista statistico, quando si dice che un modello è lineare, si prende in considerazione la linearità del parametro<sup>Δ</sup>. La seguente formula di regressione, per esempio,

mentre è, o può non essere, di secondo ordine per quanto riguarda la variabile indipendente  $x(t)$ , è un modello multiplo di regressione lineare per i parametri

In cronobiologia<sup>Δ</sup> i parametri dei ritmi<sup>Δ</sup> possono essere valutati adattando il calcolo alle serie temporali<sup>Δ</sup> mediante l'uso del metodo dei minimi<sup>Δ</sup> quadrati. Spesso viene adottata la seguente formula:

ove  $e(t)$  è l'errore randomizzato ed i parametri  $M$ ,  $A$ , e  $\phi$  sono i valori del mesor<sup>Δ</sup>, dell'ampiezza<sup>Δ</sup> e dell'acrophase<sup>Δ</sup> del ritmo rispettivamente; nella ritmometria<sup>Δ</sup> dei minimi quadrati non lineare anche il periodo<sup>Δ</sup>  $\tau$  è un parametro. La formula precedente può essere espressa anche:

Se il valore del periodo ( $\tau$ ) è fissato *a priori* (ritmometria dei minimi quadrati lineare<sup>Δ</sup>), la formula originaria può essere espressa come un modello lineare per quanto riguarda i parametri sconosciuti  $M$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ :

ove

Se il periodo ( $\tau$ ) non è fissato *a priori* (ritmometria dei minimi quadrati non lineare<sup>Δ</sup>),  $x_1$  e  $x_2$  sono sconosciuti e la formula originale non può più essere espressa come modello lineare.

HALBERG F., JOHNSON E. A., NELSON W., RUNGE W., SOTHERN R.: Autorhythmometry procedures for physiologic self-measurements and their analysis - *Physiology Teacher* 1, 1-11, 1972.

RUMMEL J. A., LEE J.-K., HALBERG F.: Combined linear-nonlinear chronobiologic windows by least-squares resolve neighboring components in a physiologic rhythm spectrum. *Biorhythms and Human Reproduction*, Int. Inst. for the Study of Human Reproduction. Conference Proceedings, M. Ferin, F. Halberg, R. M. Richart and R. Vande Wiele, eds., John Wiley and Sons, Inc., New York, 1974; pp. 53-82.

computational procedure for assessing or imputing rhythm<sup>Δ</sup> characteristics, at one fixed frequency<sup>Δ</sup> at a time, in succession for a series of frequencies by the least<sup>Δ</sup>-squares method applied as a model, linear in parameters<sup>Δ</sup>.

*Note:* the single cosine model

$$y(t) = M + A \cos [(2\pi/\tau)t + \phi] + e(t)$$

exhibits linearity<sup>Δ</sup> in the parameters M, A and  $\phi$  if the period<sup>Δ</sup> is *a priori* fixed for analysis (whether or not it is known or unknown) in order to estimate the parameters M, A and  $\phi$ .

RITMOMETRIA DEI MINIMI QUADRATI LINEARE, LLS: metodo di calcolo per stabilire o attribuire le caratteristiche di un ritmo<sup>Δ</sup>, ad una frequenza<sup>Δ</sup> fissa alla volta, ma esaminando successivamente una serie di frequenze col metodo dei minimi<sup>Δ</sup> quadrati applicato come modello lineare per quanto riguarda i parametri<sup>Δ</sup>.

*Nota:* il modello ad un solo coseno:

mostra linearità<sup>Δ</sup> per quanto riguarda i parametri M, A e  $\phi$  se viene fissato *a priori* il periodo<sup>Δ</sup> secondo il quale viene effettuata l'analisi (sia esso noto o no) per la stima dei parametri M, A e  $\phi$ .

# LINEAR-NONLINEAR LEAST-SQUARES RHYTHMOMETRY, L-NLLS

computational procedure in two separate steps for assessing sets of rhythm<sup>Δ</sup> characteristics for several frequencies<sup>Δ</sup> (unknown, unfixed) characterizing the data, by applying first linear least-squares rhythmometry followed by non-linear least-squares rhythmometry, NLLS.

*Note:* LLS method provides a set of initial values, given in the table; NLLS yields final results, after an appropriate number of iterations (see following table):

RITMOMETRIA DEI MINIMI QUADRATI LINEARE-NON LINEARE, L-NLLS: procedimento di calcolo, in due tappe separate, per stimare gruppi di caratteristiche di ritmi<sup>Δ</sup> per diverse frequenze<sup>Δ</sup> (non note, non fissate) che caratterizzano i dati, applicando dapprima la ritmometria lineare dei minimi quadrati e poi la ritmometria non lineare dei minimi quadrati.

*Nota:* il metodo lineare dei minimi quadrati fornisce un gruppo iniziale di valori riportato in tabella; il metodo non lineare dei minimi quadrati dà origine ai risultati finali dopo un appropriato numero di iterazioni nella tabella seguente:

		mesor <sup>Δ</sup>	periods <sup>Δ</sup>	amplitudes <sup>Δ</sup>	acrophases <sup>Δ</sup>
Series 1	set of initial values from the linear least-squares method applied to input data <sup>a</sup>	$M = 100$	$\tau_1 = 7$ $\tau_2 = 17$ $\tau_3 = 24$ $\tau_4 = 27$ $\tau_5 = 50$	$A_1 = 2.0541$ $A_2 = 2.818$ $A_3 = 10.075$ $A_4 = 2.181$ $A_5 = 5.3232$	$\Phi_1 = -91^\circ$ $\Phi_2 = -92^\circ$ $\Phi_3 = -90^\circ$ $\Phi_4 = -346^\circ$ $\Phi_5 = -86^\circ$
	final estimates from the nonlinear method	$M = 100 (0.000)$	$\tau_1 = 7 (0.000)$ $\tau_2 = 17 (0.000)$ $\tau_3 = 24 (0.000)$ $\tau_4 = e1^b$ $\tau_5 = 50 (0.000)$	$A_1 = 2$ $A_2 = 3$ $A_3 = 10$ $A_4 = e1^b$ $A_5 = 5$	$\Phi_1 = -90^\circ$ $\Phi_2 = -90^\circ$ $\Phi_3 = -90^\circ$ $\Phi_4 = e1^b$ $\Phi_5 = -90^\circ$

Resolution of function by combined linear-nonlinear least-squares spectral analysis<sup>a</sup>.

Risoluzione di una funzione per mezzo di analisi spettrale combinata secondo il metodo dei minimi quadrati lineare-non lineare.

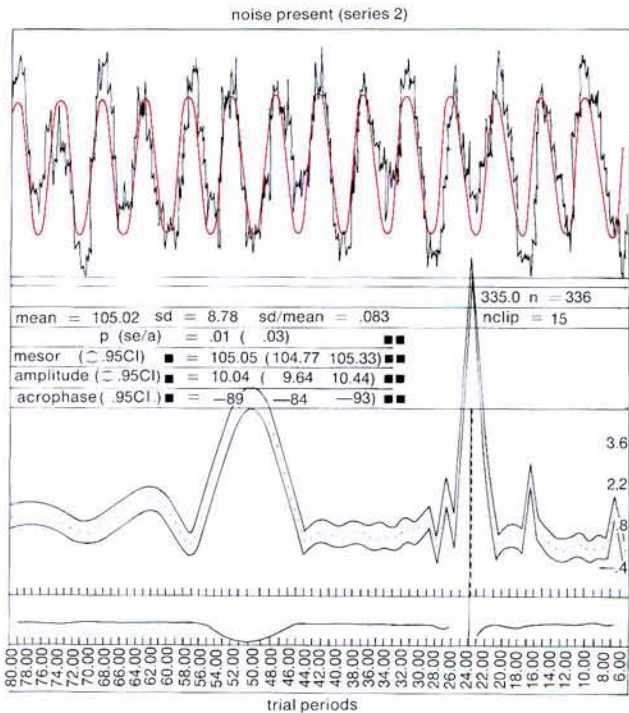
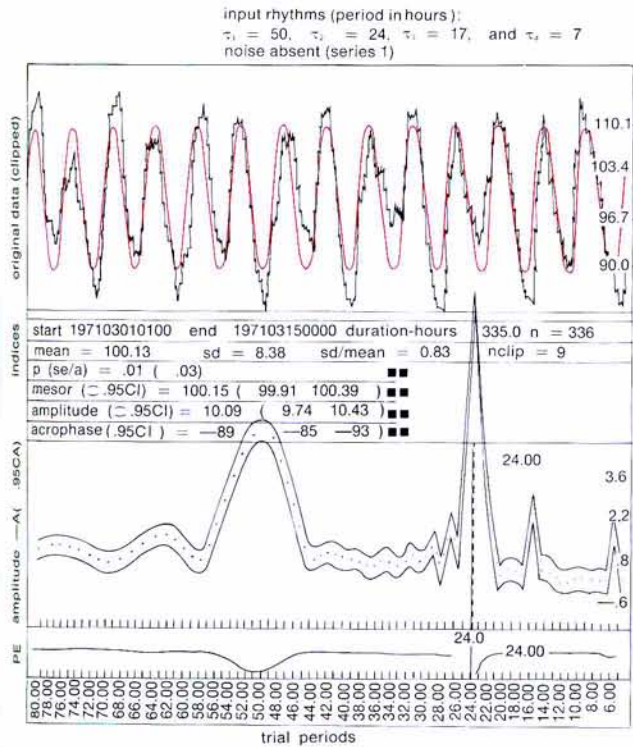
<sup>a</sup> Input: computer-generated time series (at 1-hour intervals) from combination of cosine functions without noise; 336 data points.  $Y_t = 100 + 2 \cos [-\pi/2 + (2\pi/7)t_t] + 3 \cos [-\pi/2 + (2\pi/17)t_t] + 10 \cos [-\pi/2 + (2\pi/24)t_t] + 5 \cos [-\pi/2 + (2\pi/50)t_t]$

<sup>b</sup> Eliminated by the procedure.

A further resolution can be obtained by iterative L-NLLS leading to a deviation spectrum, with the following steps:

Un'ulteriore risoluzione può essere ottenuta col metodo dei minimi quadrati lineare-non lineare (L-NLLS) che dà origine ad uno spettro di deviazione e che si applica procedendo secondo i seguenti passaggi:

- analyze data by Linear Least Squares (LLS) to estimate rhythm  $M$ ,  $A$ ,  $\phi$ , separately at each  $\tau$ ;
  - combine statistically-significant components in step 1 for concomitant estimation of overall mesor  $M$  and rhythms  $\tau$ , with corresponding  $A$  and  $\phi$  by Non-Linear Least Squares analysis, (NLLS), using as imputation parameters the values obtained in step 1;
  - repeat step 2 after elimination of the components corresponding to the periods that were not proved to be statistically significant;
  - subtract model, composed of all statistically-significant components in NLLS analysis, from data to yield *deviations*;
  - perform NLLS analysis on deviations using components that were statistically significant in step 1 but not in step 2;
  - if additional components are resolved by applying NLLS to the deviations, repeat steps 2 and 3 after changing the imputations for all parameters.
- analizzare i dati col metodo dei minimi quadrati lineare (LLS) per valutare mesor, ampiezza ed acrofase del ritmo separatamente per ogni periodo  $\tau$ ;
  - combinare i componenti statisticamente significativi, ottenuti col punto 1, per valutazioni contemporanee del mesor  $M$  e del periodo  $\tau$  del ritmo, con la corrispondente ampiezza  $A$  ed acrofase  $\phi$ , col metodo dei minimi quadrati non lineare (NLLS), usando come parametri i valori ottenuti col punto 1;
  - ripetere il punto 2 dopo avere eliminato i componenti corrispondenti ai periodi statisticamente non significativi;
  - sottrarre il modello, composto da tutti i componenti dimostratisi statisticamente significativi col metodo dei minimi quadrati non lineare (NLLS), dai dati per ottenere le *deviazioni*;
  - applicare il metodo dei minimi quadrati non lineare (NLLS) sulle deviazioni usando i componenti che erano statisticamente significativi nel punto 1 ma non nel punto 2;
  - se applicando il metodo dei minimi quadrati non lineare alle deviazioni vengono risolti nuovi componenti, ripetere i punti 2 e 3 dopo aver cambiato i parametri su cui eseguire i calcoli.



Chronobiologic windows display captions indicating (as sub-heading) (1) the period in hours of four input rhythms used to generate the time series and (2) the presence and absence of noise. At the top in each display of artificial time series, the input data are plotted as dots connected by black lines, and the best-fitting single cosine function determined by the linear least-squares analysis is shown as a superimposed red curve.

Next to the 'indices' (ordinate), a description of the time series and of some analytical results is provided. Thus start- and end-times are given as numbers in a sequence indicating year, month, day, hour, and minute (the year in four places and the others each in two places). Duration in hours indicates the actual number of hours from start to finish (here 335 hours) and  $n$  = total number of data points (here 336 at 1-hour intervals). In the second row the mean, standard deviation (SD) and coefficient of variation (SD/mean) are given along with the number of clipped data in this chronobiologic window (clipping means that data exceeding three standard deviations from the mean in either direction are equalized to the nearest limit). Below the second row are shown results from the best cosine fit (corresponding to the minimum percent error) of original data (not clipped for analysis):  $p$ -value, mesor, amplitude and acrophase. Below the indices, 95% confidence limits envelop the amplitudes plotted as dots as a function of trial periods [the percent error (PE) is shown below]. Vertical solid lines are used to indicate the trial periods attaining the maximal amplitude and minimal percent error, respectively, while the dotted lines indicate the precise 24-hour trial period.

At the bottom the range of trial periods, from 80 to 6 hours, is shown with 1-hour decrements between consecutive trial periods. The linear least squares method here applied precisely detects in both series the prominent 24-hour period and the other true periods of 7, 17, and 50 hours. Only for series 2 does a print-out (not shown) reveal that the 50-hour period has been changed to a 51-hour period. Such excellent agreement between input and output constitutes justification for considering all periods detected by the linear least-squares method as candidate periods to be checked for validity by other means. Nevertheless, we must not immediately accept all 'periods' yielded by the linear method, since it has also produced an arti-

Grafico esplicativo di finestre cronobiologiche con l'indicazione sottoforma di sottotitolo di periodo (1) in ore di quattro ritmi di prova su cui si adattano le serie temporali e (2) la presenza e l'assenza di rumore; in ogni grafico delle serie temporali artificiali, in alto, i dati non ancora elaborati sono segnati come punti collegati da una linea in nero, mentre la funzione coseno singola, che meglio si adatta ai dati, calcolata col metodo dei minimi quadrati, è rappresentata dalla curva in rosso. Più in basso, in corrispondenza della dicitura *indices*, è riportata una descrizione delle serie temporali e di qualche risultato dell'analisi compiuta sui dati; così dopo la dicitura *start* (momento d'inizio dell'esperimento) ed *end-times* (momento della fine dell'esperimento) sono riportati numeri che indicano l'anno, il mese, il giorno, l'ora ed il minuto (l'anno occupa quattro posti e gli altri, due); in corrispondenza a *duration in hours* (durata in ore) vi è il numero reale di ore dall'inizio alla fine dell'esperimento (qui 335 ore) ed  $n$  = il numero totale delle osservazioni (qui 336 con intervalli di 1 ora); nella seconda striscia sono riportati la media, la deviazione *standard* (SD), il coefficiente di variazione (SD/mean) ed il numero dei dati che, in questa finestra cronobiologica, mostravano più di 3 deviazioni *standard* dalla media in qualsiasi direzione e che sono stati uguagliati al limite ad essi più vicino; dalla terza striscia in poi sono riportati i risultati del calcolo della funzione coseno che meglio approssima i dati originali, senza eliminare quelli che presentano più di tre SD, e che corrisponde perciò al minimo errore percentuale: valore di  $p$ , mesor, ampiezza ed acrophase; sotto gli indici la linea punteggiata rappresenta le ampiezze come funzione di periodi di prova ed è racchiusa tra due linee continue che rappresentano gli intervalli di confidenza del 95% [l'errore percentuale (PE) è riportato sotto]; le linee continue verticali rappresentano i periodi di prova relativi alla massima ampiezza ed al minimo errore percentuale, rispettivamente, mentre le linee punteggiate indicano un periodo di prova di 24 ore precise.

Infine, ancora più in basso è indicato l'ambito dei periodi di prova da 80 a 6 ore, con decrementi di un'ora tra periodi di prova consecutivi; il metodo dei minimi quadrati lineare, qui applicato, rivela esattamente, in entrambe le serie, un periodo prevalente di 24 ore e gli altri periodi da considerare nell'analisi di 7, 17 e 50 ore; solo per la seconda serie di valori considerati il disegno rivela che il periodo di 50 ore è cambiato in un periodo di 51 ore; tale ottimo accordo, tra i dati considerati e le estrapolazioni ottenute, giustifica che tutti i periodi ottenuti col metodo dei minimi quadrati siano considerati periodi candidati per essere controllati e convalidati con altri mezzi; comunque non si devono accettare tutti i *periodi* ottenuti col me-

factual 'statistically significant' period (of 27 hours) in series 1 and two such pseudoperiods (of 27 and 63 hours) in series 2.

Such statistically significant pseudoperiods will be eliminated by closer scrutiny involving physiologic considerations and/or (as in the case of these artificial series) the concomitant fit in the NLLS program of the several periods obtained initially in the LLS method.

todo lineare, poiché è stato ottenuto un periodo artefatto di 27 ore *statisticamente significativo* nella prima serie e due di tali pseudoperiodi (di 27 e 63 ore) nella seconda serie.

Tali pseudoperiodi statisticamente significativi verranno eliminati utilizzando una analisi più accurata che comprenda considerazioni fisiologiche e/o (come nel caso di queste serie artificiali) il calcolo contemporaneo nel programma NLLS dei diversi periodi ottenuti inizialmente col metodo LLS.

RUMMEL J. A., LEE J.-K., HALBERG F.: Combined linear-nonlinear chronobiologic windows by least-squares resolve neighboring components in a physiologic rhythm spectrum. *Biorhythms and Human Reproduction*, Int. Inst. for the Study of Human Reproduction. Conference Proceedings, M. Ferin, F. Halberg, R. M. Richart and R. Vande Wiele, eds., John Wiley and Sons, Inc., New York, 1974; pp. 53-82.

## MACROSCOPIC (approach)

approach based solely upon:

- 1) inspection of original data or of averages and dispersion indices plotted as a function<sup>Δ</sup> of time and
- 2) analyses that do not provide inferential statistical point<sup>Δ</sup> and interval<sup>Δ</sup> estimation of rhythm<sup>Δ</sup> characteristics.

To be distinguished from microscopic<sup>Δ</sup> approach.

*Note:* by analogy, the macroscopic approach to a time<sup>Δ</sup> series is as important as is the inspection by the naked eye of a tissue prior to a biopsy. One may miss the cancer, by excision of the wrong tissue. However, sole reliance upon the macroscopic appearance of a time series often is unwarranted in 1977, just as sole reliance upon inspection of an excised tissue may not suffice for the distinction between benign and malignant tumors.

MACROSCOPICO (approccio): approccio basato unicamente su:

- 1) l'esame dei dati originali o delle medie e degli indici di dispersione, posti in grafico in funzione<sup>Δ</sup> del tempo, e
- 2) l'analisi che non comprende passaggi di statistica inferenziale né la valutazione degli intervalli<sup>Δ</sup> delle caratteristiche del ritmo<sup>Δ</sup>.

In opposizione all'approccio microscopico<sup>Δ</sup>.

*Nota:* l'approccio macroscopico ad una serie temporale<sup>Δ</sup> è altrettanto importante dell'esame ad occhio nudo di un tessuto prima di eseguire una biopsia. Asportando il tessuto sbagliato si potrebbe non individuare il tumore. Comunque non si è autorizzati, nel 1977, a fare affidamento soltanto sull'aspetto macroscopico di una serie temporale, proprio come può non essere sufficiente fare affidamento solamente sull'esame ad occhio nudo di un tessuto asportato per poter distinguere tumori benigni da quelli maligni.

HALBERG F., KATINAS G. S., CHIBA Y., GARCIA SAINZ M., KOVACS T. G., KÜNKEL H., MONTALBETTI N., REINBERG A., SCHARF R., SIMPSON H.: Chronobiologic glossary of the International Society for the Study of Biologic Rhythms - Int. J. Chronobiol. 1: 31-63, 1973.

complex multi-dimensional integration of experience, judgement and/or physiologic rhythmometric results (based upon behavior inventory, interview, rating scale and/or autorhythmometry<sup>Δ</sup>) according to which one's peak<sup>Δ</sup> in well-being and/or best performance occurs relatively early or late during each daily wakefulness span (as compared to a population mean).

*Note:* terms derived from *mane* (Latin) meaning *morning* and *sero* (Latin) meaning *late*.

Today subjective impressions or semi-quantitatively assessed experience and judgement, e.g. from questionnaires, according to which one's peaks in well-being and/or in psycho-physical performance occur relatively early (manility) or late (serality<sup>Δ</sup>) during one's habitual wakefulness span, by comparison to a population average, can be aligned with results of data analyses on objective (and preferably pertinent) marker<sup>Δ</sup> rhythm characteristics. References to earliness and lateness or morningness and eveningness or larkishness and owliness used interchangeably have failed to make certain important (now quantifiable) distinctions. Evidence to date does not support the notion of distinctive types, such as an *evening type* and a *morning type* (owls *versus* larks) along with perhaps an *in-between type*, but reveals a distribution of criterion measures along a continuum of *manility versus serality* even if only a single underlying dimension is considered. A person (and this varies with the individual as well as group, age and sex) might exhibit serality in terms of alertness, arousal and a measure of mood, yet no serality – or even manility – in terms of physical strength, absence of morning fatigue and meal timing habits. E.g., from a small group of longitudinally studied subjects, factor analysis of 22 questionnaire items revealed 3 independent dimensions tentatively labelled (F 1) *subjective evening type*, (F 2) *good rhythm adjustor/young* and (F 3) *late mood optimizer*, respectively. Among 9 male subjects the F 2 scores were positively related to the blood cortisol acrophases<sup>Δ</sup> ( $r = 0.84$ ); the more efficient in adjusting to new schedules (subjectively) and/or younger the individual, the later the cortisol acrophases. The same F 2 scores in 5 female subjects, however, could not be statistically significantly related to cortisol acrophases ( $r = -0.38$ ). With respect to pituitary growth hormone concentration in blood (STH), both male and female subjects in this population exhibited negative values with scores on F 1, with  $r = -0.39$  and  $-0.90$ , respectively. The more the subjects categorized themselves as *evening types* the *earlier* their STH acrophases occurred. It remains to be clarified which physiologic and behavioral multidimensionality of manility-serality is critical in practice, e.g. in determining suitability for shift work or variations in best time for treatment. Correlations with best treatment times are yet to be sought and could be valuable whenever an *ad hoc* decision

CONTINUITÀ TRA L'ESSERE MATTINIERO E L'ESSERE PREFERENZIALMENTE ATTIVO DI SERA: integrazione, complessa e dotata di vari aspetti, di esperienza, giudizio e/o risultati ritmometrici fisiologici (basati sull'esame del comportamento, su interviste, scale di giudizio e/o autoritmometria<sup>Δ</sup>) secondo la quale il picco<sup>Δ</sup> del benessere e/o del miglior rendimento cade relativamente presto, oppure tardi, durante il periodo di veglia giornaliero (in confronto alla media della popolazione).

*Nota:* il termine *manility* è stato fatto derivare dal latino *mane* che significa mattina, *serality* da *sero* che significa tardi.

Il corrente modo di valutare soggettivamente o le esperienze semi-quantitativamente stabilite ed i giudizi, ottenuti, per esempio, mediante questionari, secondo i quali i picchi del benessere e/o del rendimento psico-fisico capitano relativamente presto (*manility*) oppure tardi (*serality*<sup>Δ</sup>) durante il periodo di veglia abituale di un soggetto, in confronto alla media della popolazione, si accordano coi risultati delle analisi dei dati su caratteristiche oggettive (e preferibilmente pertinenti) di ritmi marker<sup>Δ</sup>. I riferimenti a termini diversi con varie sfumature di significato, riferentisi all'essere un soggetto mattiniero piuttosto che notturno, usati indifferentemente fra loro, non hanno permesso che venissero fissate alcune distinzioni importanti, ora valutabili quantitativamente. Non vi è dimostrazione fino ad oggi che l'umanità si divida in *tipi notturni* e *tipi mattinieri* (tipi cupi e tipi gai) e forse in *tipi di mezzo*, tuttavia si rivela una distribuzione di concetti diversi lungo quella continuità di modi di essere mattiniero od al contrario notturno, anche se viene presa in considerazione una sola dimensione. Una persona (e questo cambia con l'individuo, ed anche col gruppo, età e sesso) può essere un tipo notturno per quanto riguarda reattività, tipo di risveglio e valutazione dell'umore, ma non esserlo, ed essere addirittura mattiniero, per quanto riguarda la forza fisica, assenza di fatica al mattino ed abitudini alimentari. Per esempio, da un piccolo gruppo di soggetti studiati longitudinalmente, l'analisi fattoriale di 22 voci del questionario ha rivelato l'esistenza di tre dimensioni indipendenti che sono state tabulate come: (F1) *tipo notturno soggettivo*, (F2) *buon adattatore di ritmi, giovane* e (F3) *tardivo ottimizzatore dell'umore*, rispettivamente. In 9 soggetti maschi il punteggio F2 veniva posto positivamente in relazione con le acrofasi<sup>Δ</sup> del cortisolo plasmatico ( $r = 0,84$ ); quanto più l'individuo è efficiente nell'adattarsi soggettivamente a nuovi programmi e/o si tratta di un soggetto giovane, tanto più tardiva è l'acrofase del cortisolo. Lo stesso tipo di punteggio, F2, in 5 soggetti di sesso femminile, d'altra parte, non veniva posto significativamente in relazione alle acrofasi del cortisolo ( $r = -0,38$ ). Rispetto alla concentrazione ematica dell'ormone della crescita ipofisario (STH), sia i maschi che le femmine in questa popolazione mostravano valori negativi per i punteggi di F1, con  $r = -0,39$  e  $-0,90$  rispettivamente. Quanto più i soggetti si autodefiniscono *tipi notturni*, tanto prima ca-

must be reached without the opportunity for physiologic measurement but with time for administering a *factorized* brief behavior inventory, as yet to be developed.

de l'acrofase del loro STH. È ancora da chiarire quale insieme di caratteristiche fisiologiche e comportamentali, per la definizione di tipo mattiniero o notturno, sia realmente critico, per esempio per determinare se un soggetto sia adatto per il lavoro a turni, oppure per valutare le modifiche da apportare ad una terapia temporizzata. Le correlazioni per una terapia temporizzata in maniera ottimale devono ancora essere studiate e potrebbero essere preziose ogni volta che fosse necessario prendere una decisione *ad hoc* senza avere la possibilità di eseguire misurazioni di variabili fisiologiche, ma avendo il tempo di sottoporre il soggetto ad una breve indagine sul comportamento da analizzare fattorialmente, indagine che tuttavia deve essere ancora sviluppata.



rhythm<sup>Δ</sup> of use in practical monitoring and, where appropriate, decision-making - in applied or basic physiologic or pharmacologic work, in preventive health maintenance (prophylactic marker rhythm), risk monitoring (risk marker rhythm), for diagnostic purposes (diagnostic or screening marker rhythm), for timing therapy (chronotherapeutic marker rhythm) or for assessing therapeutic response (response marker rhythm) without any implication of necessarily causal relations between the process and its rhythmic marker.

*Note:* marker rhythm monitoring may be instituted, e.g., as an internal chronobioassay<sup>Δ</sup> whenever the information to be thus gained promises to be useful and is otherwise unattainable or at least more difficult and/or more expensive to obtain by other means. The marker rhythm monitors a phenomenon by one or more of its quantified characteristics. If the characteristic involved is a timepoint specifiable in relation to an acrophase<sup>Δ</sup> or orthophase<sup>Δ</sup>, the marker rhythm is a useful reference<sup>Δ</sup> rhythm. For example, one may find that in a certain disease the resistance to toxic effects of a particular agent(s) is higher if the treatment is administered near the acrophase of the patient's circadian<sup>Δ</sup> rhythm in core temperature than if administered at other times during a 24-hour span. The circadian rhythm in host temperature might then be used subsequently as a marker rhythm for timing treatment of that particular disease (without any causal implications).

In the chronotherapy<sup>Δ</sup> of cancer, one may use marker rhythms in both host and tumor, to indicate the likely times of the former's highest resistance and the latter's highest sensitivity. One may find that the treatment is most effective in bringing about tumor regression at a certain stage of the circadian rhythm in tumor temperature. In this case, the circadian rhythm in tumor temperature may be used as the marker rhythm for timing treatment (again without causal implication). In practice, multiple marker rhythms may have to be followed for identifying the best compromise, *inter alia*, between host sparing and tumor killing. In a laboratory model, the LOU rat with a transplantable immunocytoma, the circadian rhythm in intraperitoneal temperature is a potential marker rhythm for the host and the rhythm in excretion of light chains (the product of the tumor's metabolism and hence directly related to the cancer itself) is a potential marker rhythm for the tumor. Circadian rhythms in β-aminoisobutyric acid, phenylalanine, tyrosine and polyamines are other potential marker rhythms.

RITMO GUIDA: ritmo<sup>Δ</sup> usato per seguire nel tempo un soggetto per cui sia necessario prendere delle appropriate decisioni in tema di sperimentazione di tipo fisiologico o farmacologico, di osservazione preventiva dello stato di salute (*ritmo guida* profilattico), di controllo di determinate predisposizioni a malattie (*ritmo guida* di un rischio di malattia), per fini diagnostici (*ritmo guida* diagnostico o di *screening*), di terapia temporizzata (*ritmo guida* cronoterapeutico) o per stabilire una risposta terapeutica (*ritmo guida* di risposta); tutto ciò non implica necessariamente relazioni causali tra il processo in esame ed il suo *ritmo guida*.

*Nota:* il monitoraggio mediante un ritmo guida può essere istituito, per esempio, come saggio cronobiologico<sup>Δ</sup> interno ogni qualvolta che l'informazione, così ottenuta, sembri utile e sia altrimenti irraggiungibile od almeno più difficile e/o più costoso ottenerla con altri mezzi. Il ritmo guida segue nel tempo un fenomeno per mezzo di una o più di una delle sue caratteristiche valutate quantitativamente. Se la caratteristica in questione è un punto nel tempo specificabile in relazione ad un'acrofase<sup>Δ</sup> od ortofase<sup>Δ</sup>, il ritmo guida è un utile ritmo di riferimento<sup>Δ</sup>. Per esempio, può avvenire che in una certa malattia la resistenza agli effetti tossici di uno o più particolari agenti sia alta se tale trattamento è attuato in prossimità dell'acrofase del ritmo circadiano<sup>Δ</sup> della temperatura interna del paziente, piuttosto che quando viene praticato in altri momenti durante il periodo delle 24 ore. Il ritmo circadiano della temperatura del soggetto può così essere usato successivamente come ritmo guida per il trattamento temporizzato di quella data malattia (senza alcuna implicazione di tipo causale).

Nella cronoterapia<sup>Δ</sup> del cancro si possono usare ritmi guida presenti sia nell'ospite che nel tumore, per suggerire l'esistenza di momenti in cui è maggiore la resistenza dell'ospite e contemporaneamente è più alta la sensibilità del tumore alla terapia. Può avvenire che il trattamento terapeutico sia più efficace nell'indurre regressione del tumore a determinati stadi del ritmo circadiano della temperatura del tumore. In questo caso, il ritmo circadiano della temperatura del tumore può essere usato come ritmo guida per il trattamento temporizzato (sempre senza alcuna implicazione causale). In pratica dovrebbero essere seguiti un gran numero di ritmi guida per poter identificare il miglior compromesso, fra l'altro, tra il non danneggiare l'ospite e l'eliminare il tumore.

In un modello sperimentale, vale a dire in ratti LOU portatori di immunocitoma trapiantabile, il ritmo circadiano della temperatura intraperitoneale è ritmo guida potenziale per l'ospite ed il ritmo di escrezione delle catene leggere (che sono prodotti del metabolismo tumorale e perciò direttamente legati all'andamento del tumore stesso) è un potenziale ritmo guida per il tumore. I ritmi circadiani dell'acido β-aminoisobutirrico, della fenilalanina, della tirosina e delle poliamine sono altri potenziali ritmi guida.

Any rhythm in a variable serving as a classical marker renders that variable into a rhythmic marker, which may then be tested for potential use as a marker rhythm. In this sense, a given variable, such as tumor temperature, may be a less specific rhythmic marker with respect to a given tumor than say another rhythmic marker such as the Bence Jones protein excretion. However, if this less specific rhythmic marker could undergo, as perhaps does temperature, somewhat cancer-specific changes in one or several parameters<sup>Δ</sup> describing the rhythm (as, e.g., a shortening of the circadian period), it may serve as a marker for, say, cancer chronotherapy.

In some cases, the marker rhythms signal a desired treatment time. In other cases, the marker rhythms assess a response, desired or undesired. Thus, in a comparison of several treatment schedules, a decrease in the mesor<sup>Δ</sup> of a circadian rhythm in light chain excretion may signal a desirable tumor response marker, whereas a decrease in the mesor of a circadian rhythm in white blood cell count represents an undesirable response marker for the host, gauging myelotoxicity. Peripheral blood leucocyte counts as indirect gauges of myelosensitivity may seem to be more directly related to bone marrow function than host temperature. The latter variable, while *apparently* more remote from the bone marrow, may be amenable to more extensive and less noisy monitoring, as compared to the total leucocyte count, and hence may be a more conforming marker rhythm.

The circadian mesor of the total white count represents a practical marker rhythm (preferable to a single white count) cheaper than (but inferior to) the set of mesors of marker rhythms in various types of leukocytes in peripheral blood. The latter set of mesors is inferior to the much less practical set of mesors based upon a series of bone marrow punctures, even if the latter are more specific for myelotoxicity.

Blood pressure rhythms may also be tested for use in following the activity and thus perhaps the vulnerability of a neuroblastoma. In the same patient, candidate marker rhythms for the neuroblastoma may include those in the urinary excretion of certain polyamines and perhaps in the urinary excretion of catecholamines, that are contributed in part by the tumor. Should in a host with neuroblastoma circadian rhythms in urinary polyamines and blood pressure reveal the same frequency<sup>Δ</sup> (reflecting perhaps circadian changes in tumor vulnerability), the more readily and more speedily evaluated circadian rhythm in blood pressure appears to be, *ceteris paribus*, the more attractive marker rhythm.

The amplitude<sup>Δ</sup> of the blood pressure rhythm may increase as a harbinger of subsequent mesor<sup>Δ</sup>-hypertension and may prompt appropriate prophylactic measures. By the same token, the circadian rhythm in blood pressure, systolic and diastolic, of a patient with mesor-hypertension may be a risk marker of, e.g., cerebral and cardiovascular disease that may prompt intervention by treatment to lower the pressure (and thereby,

Qualsiasi ritmo di una variabile, già usata abitualmente come *marker*, la trasforma in *marker* ritmico, che può essere sottoposto alle opportune indagini per un potenziale uso come ritmo guida. In questo senso una data variabile, come la temperatura del tumore, può essere un ritmo guida meno specifico nei confronti di un dato tumore, di un altro ritmo guida, come per esempio la proteinuria di Bence Jones. Comunque se questo ritmo guida meno specifico subisse, come forse fa la temperatura, modificazioni, in qualche modo specifiche per il tumore, di uno o più parametri<sup>Δ</sup> del ritmo stesso (per esempio un accorciamento del periodo circadiano), potrebbe comunque essere usato come ritmo guida per la cronoterapia del tumore.

In qualche caso i ritmi guida indicano momenti preferenziali per il trattamento. In altri casi i ritmi guida stabiliscono un certo tipo di risposta, desiderata o non desiderata. Così, in un confronto di diversi programmi terapeutici, un abbassamento del mesor<sup>Δ</sup> del ritmo circadiano dell'escrezione delle catene leggere può indicare un *marker* della risposta desiderata del tumore, mentre un abbassamento del mesor del ritmo circadiano dei leucociti è un *marker* della risposta non desiderata per l'ospite, poiché indica mielotossicità. Il numero totale dei leucociti periferici come valutazione indiretta della mielosensibilità può sembrare più direttamente correlato alla funzione del midollo osseo che non la temperatura corporea dell'organismo ospite. Quest'ultima variabile, mentre *apparentemente* è più lontana dal midollo osseo, può tuttavia essere seguita in modo più completo e meno soggetta a *rumore biologico*, di quanto non sia possibile fare con la conta dei leucociti, e perciò può essere un ritmo guida più adatto.

Il mesor circadiano del numero totale dei leucociti rappresenta un ritmo guida pratico (preferibile ad una singola misurazione) meno costoso (anche se meno valido) di un insieme di mesor di ritmi guida dei vari tipi di leucociti presenti nel sangue periferico. Quest'ultimo gruppo di mesors è infine meno valido di un altro gruppo di mesors, assai meno pratico cioè di una serie di puntati midollari, anche se questi ultimi sono di gran lunga più specifici per indagare la mielotossicità.

Il ritmo della pressione arteriosa può essere preso in considerazione anche per seguire l'attività e forse la vulnerabilità del neuroblastoma. Nello stesso paziente, possono essere considerati come ritmi candidati a divenire guida per il neuroblastoma quello dell'escrezione urinaria di certe poliamine e forse quello dell'escrezione urinaria delle catecolamine, che vengono in parte escrete dal tumore. Quando in un soggetto con neuroblastoma il ritmo circadiano delle poliamine urinarie e quello della pressione arteriosa hanno la stessa frequenza<sup>Δ</sup> (che riflette forse le modificazioni circadiane della vulnerabilità del tumore), il ritmo guida più invitante è, *ceteris paribus*, quello della pressione arteriosa perché è valutabile più facilmente e più velocemente. L'ampiezza<sup>Δ</sup> del ritmo della pressione arteriosa può aumentare come precursore di una successiva mesor<sup>Δ</sup>-ipertensione e può suggerire misure profilattiche appropriate. Allo stesso modo il ritmo circadiano della pressione arteriosa, sistolica e diastolica, di un paziente affetto da mesor-ipertensione può essere un ritmo guida del rischio, per esempio, di complicazioni cerebrali e cardiovascolari, e può suggerire l'intervento terapeutico.

to reduce if not to abolish the risk of strokes, coronary, or other debilitating diseases).

Many conventional markers, such as spotchecks of blood pressure, are now used broadly (for the same purpose as marker rhythms). It must be proved from a cost-benefit viewpoint that the information from the marker rhythm justifies the added cost. The fact that odd-hour hypertension can be found is one of several such justifications for assessing blood pressure marker rhythm characteristics with measurement series rather than single samples.

The more biologically conforming the marker variable is to the monitored process, the more likely may be a more general and more reliable temporal relation, the less likely will be desynchronization<sup>Δ</sup> or other temporal alterations between the marker rhythm and the monitored process. In the choice of a marker rhythm, with the possible specificity of monitoring, ease of use, and relatively low cost, must all be weighed against noise (resulting in broad confidence<sup>Δ</sup> intervals of the estimates) and any associated uncertainties coupled with a lack of the necessary sensitivity.

Finally, every reference<sup>Δ</sup> rhythm is a marker rhythm but some marker rhythms signal relations other than temporal.

tico per abbassare la pressione (e ridurre così, se non abolire, il rischio di *ictus*, infarto, *angina pectoris* ed altre malattie debilitanti).

Molti *markers* convenzionali, come misurazioni occasionali della pressione arteriosa, sono oggi ampiamente usati per lo stesso scopo per il quale viene qui suggerito l'uso di ritmi guida. Deve essere provato, dal punto di vista dei costi in rapporto ai vantaggi, che le informazioni ottenute mediante ritmi guida giustificano una spesa aggiuntiva. Il fatto che possono venir scoperte ipertensioni che insorgono ad ore insolite, rispetto alle ore abituali di misurazione, è una delle varie giustificazioni che possono essere presentate per far adottare l'uso delle caratteristiche di un ritmo guida per la pressione arteriosa, con misurazioni seriate piuttosto che con campioni isolati.

Quanto più la variabile guida è vicina biologicamente al processo in esame, tanto più può essere generale ed applicabile la relazione temporale e tanto meno vi sarà possibilità di desincronizzazione<sup>Δ</sup> o di altre alterazioni temporali tra il ritmo guida ed il processo in esame. Nella scelta del ritmo guida deve essere preso in considerazione oltre alla maggior specificità possibile, alla facilità d'uso, ed al costo relativamente basso, anche il minor rumore biologico possibile (che può dare origine ad ampi intervalli di confidenza<sup>Δ</sup> dei valori) e qualsiasi incertezza associata che va di pari passo con la mancanza della necessaria sensibilità.

Infine, ogni ritmo di riferimento<sup>Δ</sup> è un ritmo guida, ma alcuni ritmi guida pongono anche in evidenza relazioni diverse da quelle temporali.

BARTTER F. C., DELEA C. S., BAKER W., HALBERG F., LEE J. K.: Chronobiology in the diagnosis and treatment of mesor-hypertension - *Chronobiologia* 3, 199-213, 1976.

GUPTA B. D., DEKA A. C.: Application of chronobiology to radiotherapy of tumor of oral cavity - Abstracts of the XII International Conference of the International Society for Chronobiology, Washington, 1975 - *Chronobiologia* 2, (Suppl. 1), 25, 1975.

HALBERG F., GEHRKE C. W., ZINNEMAN H. H., KUO K., NELSON W. L., DUBEY D. P., CADOTTE L. M., HAUS E., SCHEVING L. E., GOOD R. A., ROSENBERG A., SOONG L., BAZIN H., ABDEL-MONEM M. M.: Circadian rhythms in polyamine excretion by rats bearing an immunocytoma - *Chronobiologia* 3, 309-322, 1976.

HALBERG F., HAUS E., CARDOSO S. S., SCHEVING L. E., KÜHL J. F. W., SHIOTSUKA R., ROSENE G., PAULY J. E., RUNGE W., SPALDING J. F., LEE J. K., GOOD R. A.: Toward a chronotherapy of neoplasia: Tolerance of treatment depends upon host rhythms - *Experientia* (Basel) 29, 909-934, 1973.

HALBERG J., HALBERG E., HALBERG F., DELEA C. S., BARTTER F. C.: Development of blood pressure disease gauged by circadian rhythmometry of systolic blood pressure of Okamoto SH and SP rats on fixed or changing lighting schedules - *Fed. Proc.* 36, 548, 1977.

HALBERG F., VISSCHER M. B., BITTNER J. J.: Relation of visual factors to eosinophil rhythm in mice - *Amer. J. Physiol.* 179, 229-235, 1954.

## MAXIMUM (time of)

macroscopically<sup>Δ</sup>, any turning point(s) (e.g., on a chronogram<sup>Δ</sup>), at which an increasing time<sup>Δ</sup> series changes to a decreasing one.

*Note:* a curve representing data on a bioperiodic function<sup>Δ</sup> can show a number of minima and maxima. A maximum value of a function, as here defined, is not necessarily the greatest value of a function, nor is a minimum<sup>Δ</sup> the least value. Maxima and minima should properly be called relative maxima and minima and together they may be called extremes of functions of one variable<sup>Δ</sup>. For original data, the global maximum within a given time span is the *peak*<sup>Δ</sup> value, for fitted single cosine curve it is the value of the cosine function at the *acrophase*<sup>Δ</sup>.

Maxima or minima may be missed in time plots of data available at discrete time points (spaced too far apart) rather than continuously. Thus, a circadian<sup>Δ</sup> crest can be missed, even in the case of equidistant samples, the loss being the more likely the more a given rhythmic function deviates in its shape from a sinusoid, and the greater the interval between consecutive samples. See MINIMUM<sup>Δ</sup>.

MASSIMO (istante di): qualsiasi punto (per esempio in un cronogramma<sup>Δ</sup>) al quale, all'esame macroscopico<sup>Δ</sup>, una serie temporale<sup>Δ</sup> crescente diventa decrescente.

*Nota:* una curva che rappresenti i dati in funzione<sup>Δ</sup> bioperiodica può avere un certo numero di minimi e di massimi. Un valore massimo di una funzione, come viene qui definito, non è necessariamente il valore più grande di una funzione, come il minimo<sup>Δ</sup> non è il valore più piccolo. I massimi e i minimi dovrebbero, per correttezza, essere chiamati massimi e minimi relativi e formano nel loro insieme gli estremi delle funzioni di una variabile<sup>Δ</sup>. Per dati originali, il massimo, entro un dato intervallo di tempo, è il valore del *picco*<sup>Δ</sup>, per una curva coseno singola adattata è il valore della funzione coseno all'*acrofase*<sup>Δ</sup>.

I massimi od i minimi possono essere persi nei grafici in cui i dati disponibili siano discretizzati nel tempo (cioè troppo distanziati l'uno dall'altro) invece che continui. Così un picco circadiano<sup>Δ</sup> può essere perso anche nel caso di misure equidistanziate, e tale perdita sarà tanto più probabile quanto più una data funzione ritmica si allontana per la forma dalla sinusoidale, e quanto più grande è l'intervallo fra due osservazioni consecutive. Vedi anche MINIMO<sup>Δ</sup>.

HALBERG F., HOWARD R. B.: 24-hour periodicity and experimental medicine. Example and interpretations - Postgrad. Med. 24, 349-358, 1958.

HALBERG F., TONG Y. L., JOHNSON E. A.: Circadian system phase - an aspect of temporal morphology; procedures and illustrative examples. Proc. International Congress of Anatomists. In: The Cellular Aspects of Biorhythms, Symposium on Biorhythms, Springer-Verlag, 1967; pp. 20-48. Book Chapter.

average of sample computed as:

$$\bar{y} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i$$

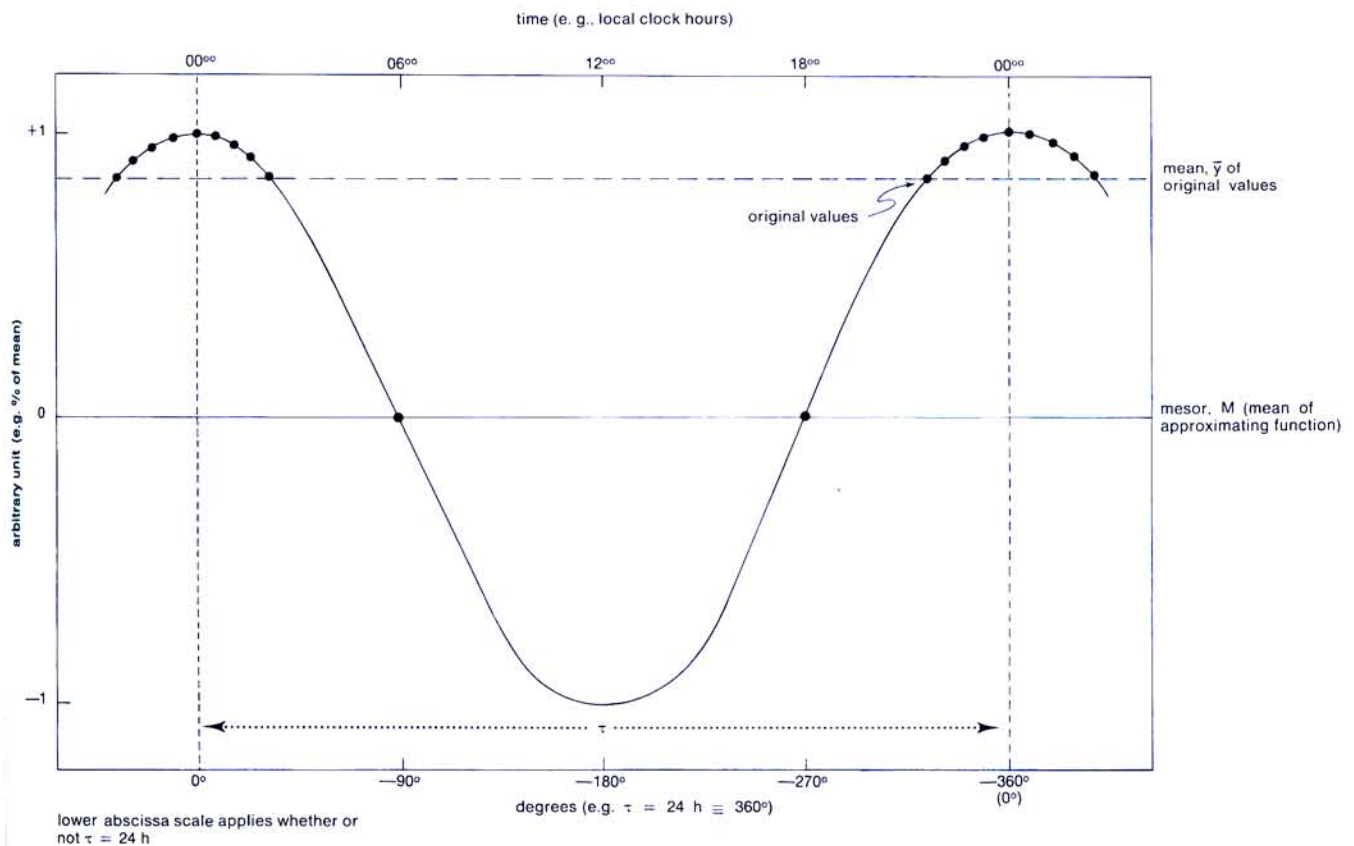
where  $n$  is the number of observations.

*Note:* the mean may or may not coincide with the mesor $\Delta$ . Distinguish from *mesor* and *average-line* $\Delta$ . By taking chronobiologic variation $\Delta$  into account, a more rigorous mesor can be rather close to the mean, even when sampling is not equidistant, as is the case often in the clinic. From this circumstance, one should not draw the inference that the mean is then the major final data summary, requiring no more than the addition of a (usually) time unqualified dispersion index, such as a standard $\Delta$  error. Even in such a case, the description of the variability $\Delta$  in the data can be greatly improved beyond the mesor and its standard error by the addition of a careful rhythmometric analysis.

MEDIA (di campione),  $\bar{y}$ : la media viene calcolata secondo la formula:

dove  $n$  è il numero delle osservazioni.

*Nota:* la media può coincidere o no col mesor $\Delta$ . Da distinguere dal *mesor* e dal *livello* $\Delta$  medio. Prendendo in considerazione le variazioni $\Delta$  cronobiologiche, un mesor più rigoroso può essere piuttosto vicino alla media, perfino quando il campionamento non è equidistante, come avviene spesso nei lavori clinici. Da ciò non si deve trarre la deduzione che la media sia il riassunto finale dei dati più importanti, che non richiede di solito niente di più che l'aggiunta di un indice di dispersione di tempo non meglio qualificato, come potrebbe essere l'errore *standard* $\Delta$ . Perfino in questo caso la descrizione della variabilità $\Delta$  dei dati può essere enormemente migliorata, al di là del mesor, e del suo errore *standard*, se si effettua anche un'accurata analisi ritmometrica.



Difference between ( $\bar{y}$ ), the arithmetic mean of the data and M, the mesor (mean of the function used for approximating the data, in this case a cosine curve).

Differenza fra la media aritmetica nei dati ( $\bar{y}$ ) ed il mesor (M), media della funzione usata per approssimare i dati, che è in questo caso una curva coseno.

HALBERG F.: Chronobiology - Ann. Rev. Physiol. 31, 675-725, 1969.

HALBERG F., VERMUND H., HALBERG E., BARNUM C.P.: Adrenal hormones and phospholipid metabolism in liver cytoplasm of adrenalectomized mice - Endocrinology 59, 364-368, 1956.

rhythm-determined average, e.g., in the case of a single cosine approximation, the value midway between the highest and lowest values of function<sup>Δ</sup> used to approximate a rhythm<sup>Δ</sup>.

*Units:* see AMPLITUDE.

*Note:* the M is equal to the arithmetic mean for equidistant data covering an integral number of cycles<sup>Δ</sup>. For macroscopic<sup>Δ</sup> average see AVERAGE<sup>Δ</sup> LINE and MEAN<sup>Δ</sup>.

Mesor can be combined with accepted medical terms for a redefinition of states satisfying rhythmometrical criteria. Thus, a rhythmometrically established increase or decrease in the mesor of blood pressure may be denoted by hypermesortension or hypomesortension, as opposed to hypertension and hypotension, denoting conditions diagnosed without rhythmometry<sup>Δ</sup> as a result of careful yet temporally unqualified measurement. For well over a decade, a number of chronobiologists engaged in quantifying the parameters of rhythmic variables have used the term *level* to denote the constant term in the fit of a cosine curve. It was emphasized that such a level, representative of the midline value of a rhythm as a whole, may differ from the *mean* of some time<sup>Δ</sup> series (e.g., consisting of unequidistant data and/or covering only a portion of a cycle). However, quite often a casual *level*, determined as a single value or as the mean of a few measurements unqualified as to time, was confused with the rhythm-adjusted or rhythm-determined level, and increases or decreases in a casual level were confused with corresponding changes in the rhythm-determined overall mean. The term *level* thus is ambiguous, even after a decade or more of chronobiologic use; its symbol,  $C_0$ , is cumbersome: a letter without a subscript appears preferable for this rhythm-determined *midline*.

It therefore seemed important to coin a new term and to introduce a new symbol to denote an overall measure of a rhythmic variable obtained, e.g., as a result of curve fitting. The word *mesor* would have been desirable for the middle of the rhythm (from  $\mu\acute{\epsilon}\sigma\sigma\acute{\iota}\varsigma$  meaning *middle*).

However, the term had been homesteaded for other purposes in physics. We then decided on the word *mesor*, replacing the «n» in *meson* by an «r» for rhythm. For example, a mesor can be obtained by cosine curve fitting to at least 4 points covering at nearly equal intervals at least two-thirds of the period of a rhythm demonstrated to be statistically significant by an inferential statistical approach. The coinage of *mesor* from *mesos* and *rhythmos* to denote the rhythm-adjusted *mean* has as precedent the coinage of *cosinor* from *cosine* and *vector*. Technically, we confront in each a portmanteau word with the advantage of brevity coupled with a lack of ambiguity that otherwise seems to be unavoidable when one pours new wine into old bottles, as we did for too long with the term *level*, used on the one hand for any casual value and, on the other, for the rhythm-determined mean.

In adopting *mesor*, there is the possibility also of coining, in combination with *hyper* and *hypo*, the compound terms *hypermesor* and *hypomesor* for (statistically significant) increases and decreases in mesor, thereby assuring the purely Greek lineage of these added terms.

In tentatively proposing *mesor*, abbreviated as M, for denoting the rhythm-adjusted mean, it may be helpful to point out an alternative derivation of mesor as an acronym: Midline Estimating Statistic of Rhythm.

We had also considered *metron* as a term denoting an overall measure of any variable, rhythmic or other, realizing again the possibilities for its combination with *hyper* and *hypo* to pro-

MESOR, M: livello medio valutato per un ritmo; per esempio, nel caso di un'approssimazione di coseno singolo, è il valore che si trova a mezza strada tra il valore più alto e quello più basso della funzione<sup>Δ</sup> usata per approssimare il ritmo<sup>Δ</sup>.

*Unità:* vedi AMPIEZZA.

*Nota:* il mesor è uguale alla media aritmetica, per dati equidistanti, che coprono un numero intero di cicli<sup>Δ</sup>. Per livello medio macroscopico<sup>Δ</sup> vedi LIVELLO MEDIO<sup>Δ</sup> e MEDIA<sup>Δ</sup> DI CAMPIONE.

*Mesor* può essere combinato con termini medici accettati per una redefinizione di situazioni che soddisfano criteri di ritmometria. Così aumento o riduzione, ritmometricamente stabiliti, del *mesor* della pressione arteriosa possono essere denominati ipermesortensione oppure ipomesortensione, in contrapposizione con ipertensione ed ipotensione, che denotano condizioni diagnosticate senza la ritmometria<sup>Δ</sup> come risultato di una misurazione per quanto accurata pur sempre non qualificata dal punto di vista temporale. Per più di 10 anni, un certo numero di cronobiologi occupati a quantificare i parametri delle variabili ritmiche, hanno usato il termine *livello* per indicare il termine costante nell'adattamento di una curva cosinusoidale. Era stato posto in evidenza che tale *livello*, che rappresenta il valore medio di un ritmo nel suo insieme, può differire dalla *media* di alcune successioni temporali<sup>Δ</sup> (per esempio quelle che consistono in dati non equidistanti e/o che comprendono solo una porzione del ciclo). Comunque molto spesso un *livello* casuale, determinato come valore singolo o come media di poche misurazioni non specificate riguardo al tempo, viene confuso con il livello adattato al ritmo o determinato in un ritmo, ed aumenti o diminuzioni in un livello casuale vengono confusi con i cambiamenti corrispondenti nel livello medio determinato in un ritmo. Il termine *livello* è perciò ambiguo, anche dopo dieci o più anni di uso in cronobiologia; il suo simbolo,  $C_0$ , non è comodo: si preferisce una semplice lettera senza lettere sottoscritte per questa *linea di mezzo* determinata in un ritmo.

Perciò sembrava importante coniare un nuovo termine ed introdurre un nuovo simbolo per indicare innanzitutto una misura della variabile ritmica ottenuta, per esempio, come risultato dell'adattamento di una curva. La parola *meson* sarebbe stata una buona soluzione per il livello medio del ritmo (da  $\mu\acute{\epsilon}\sigma\sigma\acute{\iota}\varsigma$ , che significa *intermedio*).

Comunque il termine era stato assegnato ad altri scopi in fisica. Così decidemmo per la parola *mesor*, sostituendo alla *n* finale una *r*, che simboleggia la parola ritmo. Per esempio un mesor può essere ottenuto adattando una curva cosinusoidale ad almeno 4 punti che coprono più o meno intervalli uguali e almeno due terzi del periodo di un ritmo che sia dimostrato essere statisticamente significativo col calcolo statistico inferenziale. L'invenzione del termine *mesor* dalle parole *mesos* e *rhythmos* per indicare una media adattata al ritmo ha come precedente l'invenzione di *cosinor* da *coseno* e *vettore*. Tecnicamente, in ogni parola doppia si unisce il vantaggio della brevità con quello della mancanza di ambiguità, che altrimenti è inevitabile quando si versa vino nuovo in vecchie botti, come avvenne per lungo tempo col termine *livello*, usato da una parte per qualsiasi valore casuale e dall'altra nel senso di livello medio determinato in un ritmo.

Adottando il termine *mesor*, c'è la possibilità anche di coniare in combinazione con *iper-* ed *ipo-*, i termini composti *ipermesor* ed *ipomesor* per aumenti e diminuzioni, statisticamente significativi, del mesor, assicurando l'allineamento alla derivazione greca di tali termini aggiunti.

Suggerendo il termine *mesor*, abbreviato con M, per indicare la media adattata al ritmo, può esser utile mettere in evidenza che *mesor* può avere una derivazione alternativa come acronimo da *Midline Estimating Statistic of Rhythm* (linea di mezzo della valutazione statistica del ritmo).

Prendemmo in considerazione anche *metron* come termine che indicava innanzitutto una misura di qualsiasi variabile, ritmica o no, pensando ancora alla possibilità di combinazione con

duce compound terms (that we had considered earlier for denoting increases and decreases in rhythm-adjusted mean), namely *hypermetria* and *hypometria*, again with the pure Greek lineage of the latter terms assured. However, since *metron* is a technical term employed in the field of metrics to designate a unit of verse, we reluctantly abandoned *metron* and its ambivalent usage in favor of considering its Latin equivalent, *metrum*. However, *metrum* fails to convey the concept of a midline; it will have to be rigorously defined to convey the concept of an overall measure. Whether or not *metrum* is eventually defined and adopted as the overall measure of any variable, *mesor* can be used for the specific case of a rhythm-determined mean. When the mesor is within specified tolerance limits, one may refer to an *eumesor*.

iper- ed ipo- per formare termini composti (come quelli che abbiamo considerato più sopra per indicare aumento e diminuzione in una media adattata per un ritmo), cioè *ipermetria* e *ipometria*, di diretta derivazione greca.

Comunque poiché *metron* è un termine tecnico usato nel campo della metrica per indicare una unità dei versi poetici, abbiamo abbandonato *metron* e il suo uso ambivalente in favore del suo equivalente latino *metrum*. Ad ogni modo *metrum* non dà affatto l'idea di linea di mezzo; dovrà essere rigorosamente definito come la misura da adottarsi per qualsiasi variabile. Sia che *metrum* sia definito ed adottato o no come misura universale per qualsiasi variabile, *mesor* può essere usato nel caso specifico di una media determinata per un ritmo. Quando il mesor si trova entro limiti di tolleranza specificati, può essere indicato come *eumesor*.

statistical test of mesor<sup>Δ</sup> similarity in two or more rhythms.

*Note:* a condition for a mesor test is the demonstration of the occurrence of a rhythm<sup>Δ</sup> in each series, established, for instance, by a zero amplitude<sup>Δ</sup> test. It is not necessary to assume that the frequency<sup>Δ</sup> of the rhythms being compared is the same. However, the test assumes comparable dispersions of the data around the mathematical function<sup>Δ</sup> used to approximate the rhythm in each series.

The test consists of computing residual variance<sup>Δ</sup> estimates under the null hypothesis H<sub>0</sub>: all rhythms have the same mesor and the alternative hypothesis H<sub>1</sub>: at least one mesor is different from the others. An F-ratio is then constructed and its statistical significance is determined by consulting an F-table. More specifically, assume that one has defined a rhythm in each of k ≥ 2 time series on the basis of a cosine model:

$$(1) \quad y_{ij} = M_i + A_i \cos(\omega_i t_{ij} + \phi_i) + e_{ij}$$

in which i = 1, 2, ..., k indicates the series number; j = 1, 2, ..., n<sub>i</sub>, the measurement number in the i<sup>th</sup> series; y<sub>ij</sub> = measurements obtained at times t<sub>ij</sub>; n<sub>i</sub> = the total number of measurements for the i<sup>th</sup> series. The e<sub>ij</sub> in model (1) are uncertain or uncontrollable or unobservable random errors assumed to be independent normal variables with mean zero and similar variance; M<sub>i</sub> = mesor, A<sub>i</sub> = amplitude, φ<sub>i</sub> = acrophase<sup>Δ</sup> and ω<sub>i</sub> = angular<sup>Δ</sup> frequency, defined as 2π/τ<sub>i</sub>, where τ<sub>i</sub> = period<sup>Δ</sup>. The model (1) can be rewritten in the following equivalent form:

$$(2) \quad y_{ij} = M_i + \beta_i x_{ij} + \gamma_i z_{ij} + e_{ij}$$

where

$$\begin{aligned} \beta_i &= A_i \cos \phi_i & \gamma_i &= -A_i \sin \phi_i \\ x_{ij} &= \cos \omega_i t_{ij} & z_{ij} &= \sin \omega_i t_{ij} \end{aligned}$$

The parameters<sup>Δ</sup> M<sub>i</sub>, β<sub>i</sub> and γ<sub>i</sub> can be estimated for each series by the least<sup>Δ</sup>-squares method. To test whether or not the k series have similar mesors, ignoring other parameters in regression model (2), the null hypothesis is set as follows:

$$H_0 : M_1 = M_2 = \dots = M_k = M$$

where M represents the common mesor.

Let

$$(3) \quad RSS_{H_0} = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} (y_{ij} - \hat{y}_{ij})^2$$

with

$$\left[ \sum_{i=1}^k (n_i - 2) \right] - 1$$

degrees of freedom

CONFRONTO FRA MESOR: *test* statistico della somiglianza dei mesor<sup>Δ</sup> in due o più ritmi.

*Nota:* una condizione perché possa essere eseguito un *test* dei mesor, è che venga dimostrata l'esistenza di un ritmo<sup>Δ</sup> per ogni serie temporale in esame, mediante, per esempio, un *test* dell'ampiezza<sup>Δ</sup> zero. Non è necessario presupporre che la frequenza<sup>Δ</sup> dei ritmi da confrontare sia la stessa. Comunque il *test* presuppone la presenza di dispersioni confrontabili dei dati attorno alla funzione<sup>Δ</sup> matematica usata per approssimare il ritmo in ogni serie temporale.

Il *test* consiste nel calcolare i valori residui della varianza<sup>Δ</sup> sotto l'ipotesi zero H<sub>0</sub>: tutti i ritmi hanno lo stesso mesor, e l'ipotesi alternativa H<sub>1</sub>: almeno un mesor è diverso dagli altri. Viene così costruito un rapporto-F la cui significatività statistica viene determinata consultando una tavola -F.

Più precisamente, si presume che un ritmo venga definito in ognuna delle serie temporali k ≥ 2, sulla base della funzione coseno:

nella quale i = 1, 2, ..., k indica il numero di serie; j = 1, 2, ..., n<sub>i</sub> il numero di misura nella serie i-esima; y<sub>ij</sub> = misura ottenuta ai tempi t<sub>ij</sub>; n<sub>i</sub> = il numero totale delle misurazioni per la serie i-esima. Gli e<sub>ij</sub> nella formula (1) sono errori casuali incerti o incontrollabili o non osservabili che si presuppongono essere variabili normali indipendenti con media zero e varianza simile; M<sub>i</sub> = mesor, A<sub>i</sub> = ampiezza, φ<sub>i</sub> = acrofase<sup>Δ</sup> e ω<sub>i</sub> = frequenza angolare<sup>Δ</sup>, definita come 2π/τ<sub>i</sub> ove τ<sub>i</sub> è il periodo<sup>Δ</sup>. La funzione (1) può essere scritta anche nella forma equivalente:

ove

I parametri<sup>Δ</sup> M<sub>i</sub>, β<sub>i</sub> e γ<sub>i</sub> possono essere valutati per ogni serie temporale col metodo dei minimi<sup>Δ</sup> quadrati. Per valutare se le serie k abbiano o no mesors simili, ignorando altri parametri nella funzione di regressione (2), l'ipotesi zero è fissata come segue:

ove M rappresenta il mesor comune.

Ammettiamo che

con

gradi di libertà



where

$$(4) \quad \hat{y}_{ij} = \hat{M} + \hat{\beta}_i x_{ij} + \hat{\gamma}_i z_{ij}$$

(the hats referring to the estimations of the parameters) be the pooled residual sum of squares (of differences between individual measurements and fitted model) under  $H_0$ , obtained by fitting to each series a model similar to (2) but where the mesor  $M$  is estimated from combined data of all  $k$  series.

Let

$$(5) \quad \text{RSS}_{H_1} = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} (y_{ij} - \hat{y}_{ij})^2$$

with

$$\sum_{i=1}^k (n_i - 3)$$

degrees of freedom

be the pooled residual sum of squares under the alternative hypothesis, in which model (2) is fitted to each series.

If the variance ratio

$$(6) \quad F = \left( \frac{\text{RSS}_{H_0} - \text{RSS}_{H_1}}{\text{RSS}_{H_1}} \right) \left( \frac{N - 3k}{k - 1} \right)$$

where

$$N = \sum_{i=1}^k n_i$$

(total number of measurements) is larger than

$$F(k-1, N-3k)$$

at a given significance level  $\alpha$ ,  $H_0$  is rejected.

The statistical significance in the given individual of an alleviation of mesor-hypertension<sup>Δ</sup> by treatment has been demonstrated with this procedure.

ove

(i sovrassegni si riferiscono alle valutazioni dei parametri) sia la somma residua di tutti i quadrati (delle differenze fra misurazioni individuali e la funzione calcolata) sotto l'ipotesi zero  $H_0$ , ottenuta calcolando per ogni serie una funzione simile alla (2) ma ove il mesor  $M$  sia valutato dai dati combinati di tutte le serie  $k$ .

Ammettiamo che

con

gradi di libertà

sia la somma residua di tutti i quadrati sotto l'ipotesi alternativa, nella quale la funzione (2) è calcolata per ogni serie.

Se il rapporto di varianza

ove

per un dato livello di significatività  $\alpha$ , l'ipotesi zero  $H_0$  viene rifiutata.

La significatività statistica del miglioramento della mesor-ipertensione<sup>Δ</sup> con la terapia in un dato individuo è stata dimostrata con questo metodo.

for systolic and/or diastolic blood pressure, a transient<sup>Δ</sup> or lasting elevation of the circadian<sup>Δ</sup> (about-24-h) rhythm-adjusted mean (mesor<sup>Δ</sup>) as validated statistically against the patient's own mesor at another time and/or against a peer reference standard.

*Note:* the qualifying use of mesor in this context presupposes the application of two inferential statistical tests. First, mesor implies, for each of two series being compared, the occurrence of a rhythm<sup>Δ</sup>, validated by the rejection of the zero-amplitude assumption; the time<sup>Δ</sup> series analyzed must be of sufficient density and length to allow such rejection. Second, the term hypertension in conjunction with mesor implies that during a given documented time span, the mesor is statistically significantly higher than the mesor of the same subject assessed at another time, or that of a peer reference standard. Unless otherwise qualified, the term mesor-hypertension will refer to the mesor of a circadian rhythm (with a frequency of one cycle<sup>Δ</sup> in 20 to 28 hours).

The number of rhythms to be assessed in considering changes in a blood pressure mesor for a proper demonstration of an elevated true overall rhythm-adjusted mean blood pressure (ultradian<sup>Δ</sup>-circadian-infradian<sup>Δ</sup> *panmesor*) depends heavily on sample size. One aspect of time series size is the density of measurements described by the interval between consecutive measurements,  $\Delta t$ . Practicality often requires that  $\Delta t$  be variable rather than fixed, as in the case of self-measurements by ambulatory subjects - whose schedules are not compatible with (or may be altered by) the taking of pressures at fixed intervals. Another critical aspect of time series size is the total length of the observation span,  $T$ . This should preferably be longer than the period of the rhythm with the lowest frequency<sup>Δ</sup> that can practically be assessed. For human blood pressure a circannual<sup>Δ</sup> rhythm may be the case in point. Quite clearly one needs a special sampling scheme in order to document a mesor more representative of multiple components than the circadian mesor. An *ambimesor* would take into account *two* components, a *polimesor* *more than two* components, and a *panmesor* may attempt to account for the *entire* spectrum<sup>Δ</sup> of rhythms with known frequencies.

In the individualized diagnosis of mesor-hypertension, mesor comparisons can be clinically applied, retrospectively, to data collected before and after initiation of treatment, table 1. Whether or not any treatment effect is apparent from a comparison (by inspection) of blood pressure ranges, table 1, the mesor-comparison can

MESOR-IPERTENSIONE: elevazione transitoria<sup>Δ</sup> o permanente della media circadiana<sup>Δ</sup> valutata per il ritmo (*mesor*<sup>Δ</sup>) della pressione arteriosa sistolica e/o diastolica. Il *mesor* dei valori pressori, valutati ad un certo tempo, permette la definizione di *mesor-ipertensione* qualora ne sia stata calcolata statisticamente valida la differenza nei confronti del *mesor* del paziente in un altro tempo, oppure nei confronti di uno *standard* di riferimento comparabile.

*Nota:* l'uso qualificante del termine *mesor* in questo contesto presuppone l'applicazione di due *tests* di statistica inferenziale. Innanzi tutto il termine *mesor* implica che per ognuna delle due serie da confrontare sia stato trovato un ritmo<sup>Δ</sup> convalidato dal rifiuto dell'ipotesi della presenza di ampiezza = 0; le serie temporali<sup>Δ</sup> analizzate devono essere abbastanza ricche di valori e lunghe, per permettere tale rifiuto. Secondariamente il termine *ipertensione* in unione con *mesor* implica che durante un dato e documentato intervallo di tempo il *mesor* è in maniera statisticamente significativa più alto del *mesor* dello stesso soggetto valutato in un altro momento, o di quello di uno *standard* di riferimento comparabile. Se non è altrimenti specificato, il termine *mesor-ipertensione* si riferisce al *mesor* di un ritmo circadiano (con ciclo<sup>Δ</sup> di frequenza tra le 20 e le 28 ore).

Il numero di ritmi da accertare considerando i cambiamenti del mesor della pressione arteriosa, per una corretta dimostrazione di un innalzamento della media, calcolata per il ritmo, della pressione arteriosa, reale ed assoluta (*panmesor* ultradiano<sup>Δ</sup>-circadiano-infradiano<sup>Δ</sup>) dipende in gran misura dalla consistenza del campione. Un aspetto delle dimensioni delle serie temporali è il numero delle misurazioni nel tempo, descritto dall'intervallo tra misurazioni consecutive,  $\Delta t$ . Per praticità spesso  $\Delta t$  è considerato variabile piuttosto che fisso, come nel caso delle automisurazioni in soggetti seguiti ambulatorialmente, le cui abitudini non sono compatibili (o comunque verrebbero modificate) col praticare misurazioni della pressione arteriosa ad intervalli fissi. Un altro aspetto critico delle dimensioni delle serie temporali è la lunghezza totale del tempo d'osservazione,  $T$ . Esso dovrebbe preferibilmente essere più lungo del periodo del ritmo avente la frequenza<sup>Δ</sup> più bassa che sia possibile accertare in pratica. Per la pressione arteriosa umana tale periodo può essere quello circannuale<sup>Δ</sup>. È piuttosto chiaro che è necessario uno speciale schema di campionamento per documentare un mesor che rappresenti meglio le molteplici componenti del ritmo in questione, di quanto non avvenga per il mesor circadiano. Un *ambimesor* tiene in considerazione *due* componenti, un *polimesor* ne tiene in considerazione *più di due* e un *panmesor* tiene in considerazione *l'intero* spettro<sup>Δ</sup> di ritmi aventi frequenze note.

Nella diagnosi individualizzata di mesor-ipertensione, deve essere clinicamente applicato un confronto fra mesor, retrospettivamente, sui dati raccolti prima e dopo l'inizio del trattamento terapeutico, tabella 1. Sia che compaia o no un qualsiasi effetto di tale trattamento, dal confronto (effettuato mediante il semplice

stage of study	treatment kind and timing			days (and number) of measurements	lowest & highest values		90% range	coefficient of variation
	06 <sup>00</sup>	14 <sup>00</sup>	22 <sup>00</sup>		mm Hg			
A	—	—	—	11 (61)	133	200	141 193	9.29
B	placebo	50 mg*	placebo	21 (117)	118	173	128 168	7.99
C	25 mg*	placebo	50 mg*	21 (124)	124	187	130 175	8.59

\*hydrochlorothiazide

Tab. 1 - Systolic blood pressure before (A) and after institution of two differently timed antihypertensive treatments (B+C).

Tab. 1 - Pressione arteriosa sistolica prima (A) e dopo la somministrazione di due terapie antiipertensive (B+C), diversamente distribuite nel tempo.

reveal any statistical significance of the difference attributable to the treatment as such (A *versus* B) or to the timing of treatment (B *versus* C), table 2. Moreover, one can thus test for statistical significance of any change in the given individual, instead of having to rely on a comparison of a given subject's pressure with those of peers.

esame) dei dati dei *ranges* della pressione arteriosa, tabella 1, il paragone fra mesor può rivelare la presenza di significatività statistica della differenza fra i risultati ottenuti col trattamento come tale (A contro B) oppure fra i tempi di somministrazione (B contro C), tabella 2. Inoltre si può sottoporre a *test* di significatività statistica qualsiasi cambiamento in un dato soggetto, invece di dover fare affidamento su un confronto delle pressioni di un dato soggetto con quelle di altri in condizioni confrontabili.

stage of study (percent rhythm)	mesor (S.E.) mm Hg	comparisons F-value	degrees of freedom	mesor comparison	
A (38)	163 (1.56)	104.5	(1,172)	P<.001	
B (35)	146 (.88)		9.2	(1,236)	* .001<P<.005
C (34)	150 (.94)				

\*zero amplitude test yields P<.001 in each case

Tab. 2 - Analysis of table 1 data including mesor comparison.

Tab. 2 - Analisi dei dati della tabella 1 comprendente un confronto fra mesor.

Without any test, the statistically trained observer can note from the standard errors in table 2 that the change from the mesor before treatment (A) to that after treatment (B) is an important one. However, in other cases the test may reveal what the naked eye or even the inspection of usual statistical location and dispersion indices, such as a mean and a standard<sup>Δ</sup> error, cannot detect. Practitioners of medicine will certainly refrain from drawing any conclusions from a comparison of two blood pressure mesors differing by less than 5 mm Hg, i.e., 146 *versus* 150 mm Hg in table 2, since a change of that magnitude easily occurs on repeated measurements. However, one must distinguish rigorously between a mean based on multiple samples covering more or less systematically a long span or the variation and a mean derived from repeated measurements in a single session covering several minutes. Changes of a few millimeters within the session, taken without qualification as to any rhythm stage, may be ignored as trivial ones. However, changes in mesors such as those in table 2, based on samples cov-

Senza eseguire alcun *test*, un osservatore esperto in statistica può notare dagli errori *standard* nella tabella 2 che il cambiamento avvenuto nel mesor prima del trattamento (A) a dopo (B) è piuttosto evidente. Comunque, in altri casi, il *test* può rivelare quello che l'esame ad occhio nudo o perfino l'esame con metodiche di statistica classica e la valutazione di indici di dispersione, come media ed errore *standard*<sup>Δ</sup>, non sono in grado di mettere in evidenza. I medici vorranno certo astenersi dal trarre conclusioni dal confronto tra due mesor che differiscono di meno di 5 mm di Hg, cioè 146 contro 150 mm di Hg nella tabella 2, poiché una modificazione di tale grandezza capita facilmente durante misurazioni ripetute. Comunque, si deve fare rigorosa distinzione fra la media basata su campionamento multiplo che copre più o meno sistematicamente un lungo periodo di tempo, o la variazione e la media ottenute da misurazioni ripetute durante un'unica seduta della durata di diversi minuti. Differenze di pochi millimetri nell'ambito di una seduta, prese senza alcuna qualificazione quanto allo stadio di un ritmo,

ering each 21 days, may become meaningful once one can establish their statistical significance by a mesor comparison. It then remains to be seen whether adherence to the treatment with the lower mesor is desirable for a given variable investigated, such as blood pressure, from the viewpoint of long term consequences.

Case reports also illustrate an individualized chronotherapy<sup>Δ</sup> of systolic and diastolic mesor-hypertension, diagnosed retrospectively from the tested effect of hydrochlorothiazide. Perhaps routinely, computer-analyzed self-measurements can serve:

- 1) to prescribe the right kind and amount, with the right timing, for a given therapy;
- 2) for diagnosis and what seems most important
- 3) for prevention as well.

possono essere ignorate in quanto banali. Comunque, modificazioni dei mesor come quelle della tabella 2, basate su campioni che coprono ciascuno 21 giorni, possono assumere significato una volta che possa essere stabilita la loro significatività statistica per mezzo di un confronto fra mesor. È ancora da vedere se è opportuno, dal punto di vista delle conseguenze a lungo termine, che per una data variabile in esame, come la pressione arteriosa, il trattamento terapeutico segua l'andamento del mesor più basso.

Con resoconti di casi clinici è stata illustrata la cronoterapia<sup>Δ</sup> individualizzata della mesor-ipertensione sistolica e diastolica, diagnosticata retrospettivamente, dopo aver valutato gli effetti della idroclorotiazide. Forse le auto-misurazioni, analizzate dal *computer*, potranno servire routinariamente:

- 1) a prescrivere l'esatto tipo, dose e tempo di assunzione per una data terapia;
- 2) per la diagnosi e soprattutto
- 3) per la prevenzione.

- 
- HALBERG E., CONNOLLY M., HALBERG F., YUNIS E., BAILEY L., NELSON E., CARANDENTE F., CAGNONI M., SCARPELLI P., LAURO R., LEVINE H., DELEA C., BARTTER F. C., HAUS E.: Timely recognition (as well as timed treatment) of murine blood pressure elevation, as a model for the clinic - *Chronobiologia* 3, 72-73, 1976.
- HALBERG F., HAUS E., AHLGREN A., HALBERG E., STROBEL H., ANGELLAR A., KÜHL J. F. W., LUCAS R., GEDGAUDAS E., LEONG J.: Blood pressure self-measurement for computer-monitored health assessment and the teaching of chronobiology in high schools - In: SCHEVING L. E., HALBERG F., PAULY J. E. (Eds): *Chronobiology. Proc. Int. Soc. for the Study of Biological Rhythms*, Little Rock, Ark., Nov. 1971, Igaku Shoin, Ltd, Tokyo, 1974; pp. 372-378.
- HALBERG F., JOHNSON E. A., NELSON W., RUNGE W., SOTHERN R.: Autorhythmometry procedures for physiologic self-measurements and their analysis - *Physiology Teacher* 1, 1-11, 1972.
- HALBERG F., KATINAS G. S., CHIBA Y., GARCIA SAINZ M., KOVACS T. G., KÜNDEL H., MONTALBETTI N., REINBERG A., SCHARF R., SIMPSON H.: Chronobiologic glossary of the International Society for the Study of Biologic Rhythms - *Int. J. Chronobiol.* 1, 31-63, 1973.
- HALBERG F., LAURO R., CARANDENTE F.: Autorhythmometry leads from single-sample medical check-ups toward a health science of time series - *La Ricerca Clin. Lab.* 6, 1-45, 1976.
- LEVINE H., HALBERG F.: Circadian rhythms of the circulatory system. Literature review, computerized case study of transmeridian flight and medication effects on mildly hypertensive subject - U.S. Air Force Report SAM-TR-72-3, April, 1972; pp. 64.

rhythmometry<sup>Δ</sup> before, during and after manipulation of synchronizers<sup>Δ</sup> and/or other factors potentially influencing rhythms<sup>Δ</sup>.

METARITMOMETRIA: ritmometria<sup>Δ</sup> prima, durante e dopo la modificazione di sincronizzatori<sup>Δ</sup>, da parte di un intervento esterno e volontario, e/o di altri fattori che, potenzialmente, sono in grado di influenzare i ritmi<sup>Δ</sup>.

Note: just as in chromatography one separates compounds by their rate of travel in space, mechanisms of rhythmic physiologic phenomena may be separated in metarhythmometry by their rate of *travel* (adjustment time or shift<sup>Δ</sup> span) after the manipulation of external factors. Differences in shift span, following a change in synchronizer<sup>Δ</sup> schedule, carried out as advance or delay, have been found for human beings, rats, mice and other forms of life, table 1.

Nota: come nella cromatografia si separano i composti mediante la differenza nella lunghezza del tragitto percorso, i meccanismi dei fenomeni ritmici fisiologici possono essere separati in metaritmometria mediante la differenza in *tragitto* (vale a dire nel tempo di adattamento o intervallo di slittamento<sup>Δ</sup>) dopo la modificazione di fattori esterni. Differenze nell'intervallo di slittamento, consecutive ad un cambiamento nel programma del sincronizzatore<sup>Δ</sup>, espresse come anticipo o ritardo, sono state trovate sia nell'uomo, ratti e topi che in altre forme di vita, tabella 1.

organism	variable	extent of shift in synchronizing lighting regimen		hours to adjust to regimen			reference
		hours (on a 24-hour cycle)	degrees	advance	delay	difference	
<i>Albizzia julibrissin</i> (silk tree)	pinnule angle	4 <sup>a</sup>	60	~24	~52	28	Koukkari and Halberg
<i>Fringilla coelebs</i> (chaffinch)	jumping activity	6	90	~60	~120	60	Aschoff and Wever
<i>Tribolium confusum</i> (flour Beetle)	O <sub>2</sub> consumption	6	90	>48	>24	24	Chiba et al.
Sprague-Dawley rat	intraperitoneal temperature	6	90	~312	~120	192	Halberg
monkey (several species)	axillary temperature	6	90	>120	~72	48	Halberg
man	oral temperature <sup>b</sup>	6	90	~312	~192	120	Halberg

<sup>a</sup>4 hours = 1/2 the dark span in *Albizzia*; 6 hours = 1/2 the dark span in rat, monkey, and chaffinch.

<sup>b</sup>In social setting. Studies by Aschoff on men isolated in a bunker reveal faster advance than delay.

Tab. 1 - Comparative physiologic studies on the manipulation of 24-h-synchronized circadian<sup>Δ</sup> rhythms reveal structured adjustment in the form of difference in rates of rhythm advance and delay.

Tab. 1 - Dati di fisiologia comparata sul riadattamento di ritmi circadiani<sup>Δ</sup>, sincronizzati alle 24 ore, rivelano un adattamento delle strutture sotto forma di differenza nei valori di avanzamento e ritardo del ritmo.

Such a polarity can be exploited in metarhythmometric studies on different species. Special test series, including metarhythmometry, e.g., implemented by a manipulation of the work/rest schedule, meal times and/or lighting regimens, have served for differential diag-

Una tale polarità può essere sfruttata in studi metaritmometrici su specie diverse. Speciali serie di *tests*, che comprendono metaritmometria, messi a punto mediante modificazione, per esempio, del programma lavoro-riposo, delle ore dei pasti e/o del regime di illumina-

nosis in human disease and may be particularly useful in the testing of certain drug effects upon rhythms as well as in the study of basic problems.

zione, sono serviti per la diagnosi differenziale di malattie nell'uomo e possono essere particolarmente utili nell'indagare gli effetti di alcuni farmaci sui ritmi, come pure nello studio di problemi di base.

- ASCHOFF J., WEVER R.: Resynchronization der Tagesperiodik von Vögeln nach Phasensprung des Zeitgebers - Z. vergl. Physiol. 46, 321-335, 1963.
- CHIBA Y., CUTKOMP L. K., HALBERG F.: Circadian oxygen consumption rhythm of the flour beetle, *Tribolium confusum*, with special reference to phase-shifting. Chronobiology. Proc. Int. Soc. for the Study of Biological Rhythms. Little Rock. Ark. L.E. SCHEVING F. HALBERG, J. E. PAULY, eds. Igaku Shoin, Ltd., Tokyo 1974; pp. 602-606.
- HALBERG F.: Chronobiology - Ann. Rev. Physiol. 31, 675-725, 1969.
- HALBERG F.: Circadian system of nonhuman primates: Summary of a Symposium in 1968 and of Earlier Work. Circadian rhythms in nonhuman primates. Bibl. No. 9. F. H. Rohles ed., Karger Basel, New York, 1969; pp. 106-126.
- HALBERG F.: Some aspects of chronobiology relation to the optimization of shift work. In: RENTOS P. G., SHEPARD R. D. (Eds): Shift Work and Health. Proc. Symp. NIOSH, Cincinnati, Ohio, 1975, HEW Publication No. 76-203, 1976; pp. 13-47.
- HALBERG F., NELSON W., RUNGE W. J., SCHMITT O. H., PITTS G. C., TREMOR J., REYNOLDS O. E.: Plans for horbital study of the biorhythms. Results of interest beyond the Biosatellite program - Space Life Sci. 2, 437-471, 1971.
- KOUKKARI W. L., HALBERG F.: Quantifying rhythmic movements of *Albizia julibrissin* pinnules - Plant Physiology. 51, 1084-1088, 1973.
- MEYER W. J., DELEA C. S., LEVINE H., HALBERG F., BARTTER F. C.: A study of periodicity in a patient with hypertension: relation of blood pressure, hormones and electrolytes. In: Chronobiology, Proc. Int. Soc. for the Study of Biological Rhythms, Little Rock Ark. L. E. Scheving, F. Halberg and J. E. Pauly, eds. Igaku Shoin, Ltd., Tokyo, 1974; pp. 100-107.

approach for objectively resolving quantitative temporal characteristics in biologic data (e.g., by testing the fit of mathematical models to time<sup>Δ</sup> series and estimating parameters<sup>Δ</sup> of fitting models).

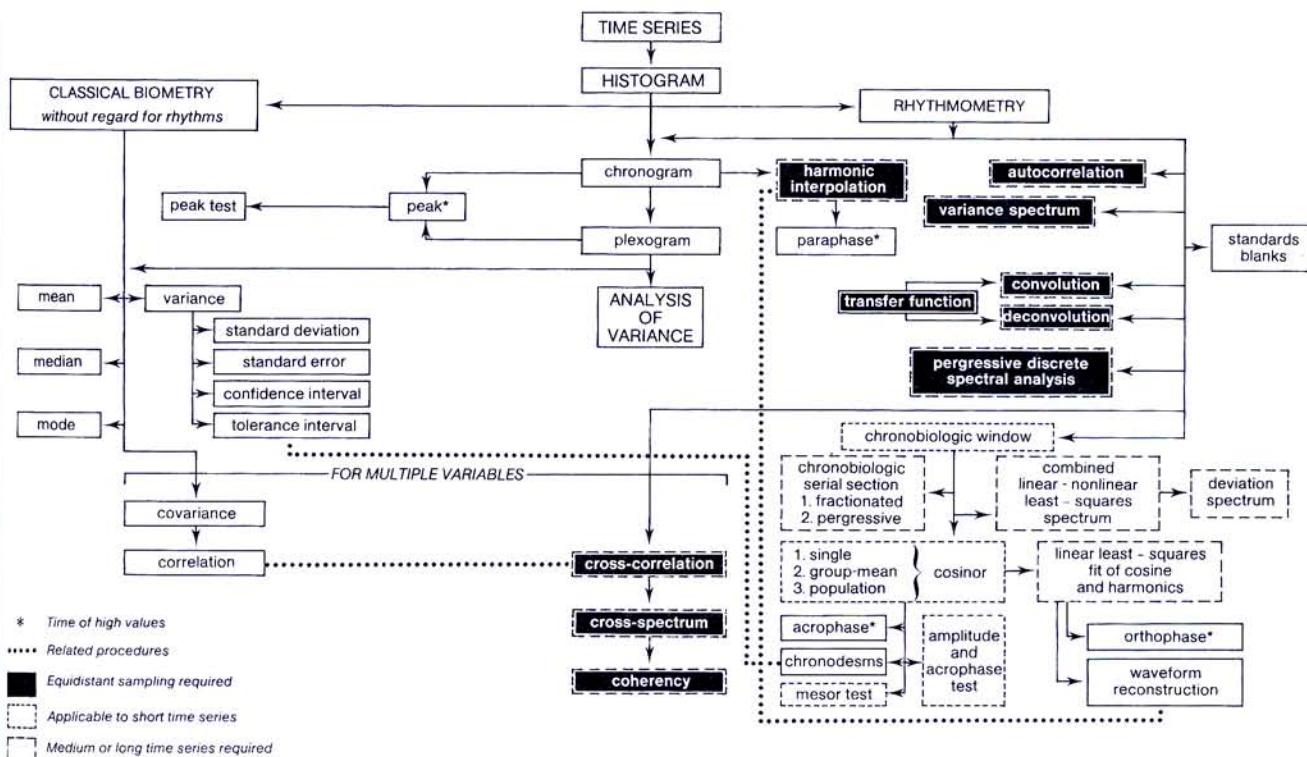
*Note:* in a biologic record, the difference between signal and noise may not be clear *a priori*. The record as a whole may first be regarded as the signal. The microscopic approach serves for detecting in a signal, e.g., in biologic time series (usually containing biologic<sup>Δ</sup> noise) any and all pertinent temporal characteristics (useful part of a signal) and for obtaining objective numerical point<sup>Δ</sup> and interval<sup>Δ</sup> estimates thereof.

Inferential statistical methodology for rhythmometry<sup>Δ</sup>, greatly aided in its application by electronic computers, has much higher resolving ability than the (macroscopic<sup>Δ</sup>) observation of data recorded as a function of time. Such techniques help to discover many important details of biologic time structure, just as the microscope serves to examine the spatial structure of tissues

MICROSCOPICO (approccio): approccio per la risoluzione quantitativa, obbiettiva delle caratteristiche temporali di dati biologici (per esempio mediante l'esame, con modelli matematici, delle serie temporali<sup>Δ</sup> e la valutazione dei loro parametri<sup>Δ</sup> una volta calcolati tali modelli).

*Nota:* in una registrazione biologica la differenza fra il segnale ed il rumore biologico può non essere chiara *a priori*. La registrazione nel suo insieme può essere a prima vista confusa col segnale. L'approccio microscopico viene utilizzato per svelare nell'ambito di un segnale, per esempio in serie temporali biologiche (che di solito contengono rumore biologico<sup>Δ</sup>), ogni caratteristica temporale pertinente (cioè la parte utile del segnale) e per ottenere punti numerici oggettivi e la valutazione degli intervalli<sup>Δ</sup>.

La metodologia statistica inferenziale per la ritmometria<sup>Δ</sup>, grandemente agevolata nella sua applicazione dai computers elettronici, ha una capacità di risoluzione molto più grande di quella dell'osservazione macroscopica<sup>Δ</sup> dei dati registrati e messi in grafico in funzione del tempo. Tali tecniche aiutano a scoprire un gran numero di dettagli importanti sulla struttura temporale



Classical *macroscopic* biometry of rhythms can be complemented by *microscopic* rhythmometry. Such methods for describing biologic time structure (with special emphasis on estimating the time of high values in rhythmic variables) supercede a time-unqualified biometry (even if the procedures used are computationally related). The choice of a given rhythmometric approach will depend 1) upon the length and density of the available time series and 2) upon the extent of available information external to the time series being analyzed (obtained concomitantly, e.g., from a reference<sup>Δ</sup> rhythm<sup>Δ</sup>, or, separately, e.g., from an acrophasogram<sup>Δ</sup>).

La biometria classica *macroscopica* può essere integrata con la ritmometria *microscopica*. Tali metodi per la descrizione della struttura temporale biologica (con particolare riguardo alla valutazione del momento in cui cadono i valori alti nelle variabili ritmiche) rappresentano il superamento della biometria non qualificata dal punto di vista temporale (anche se i procedimenti usati sono correlati per quanto riguarda la metodologia del calcolo). La scelta di un dato approccio ritmometrico dipenderà: 1) dalla lunghezza e dalla densità delle serie temporali disponibili e 2) dal grado di disponibilità delle informazioni esterne alle serie temporali da analizzare (ottenute, contemporaneamente, per esempio, dal ritmo<sup>Δ</sup> di riferimento<sup>Δ</sup> oppure, separatamente, altro esempio, da un acrofasogramma<sup>Δ</sup>).

and cells. The microscopic approach includes macroscopic displays, such as plexograms<sup>Δ</sup> and/or chronograms<sup>Δ</sup> (but the reverse does not hold). Some of the microscopic procedures for rhythmometry can be implemented by certain pocket-calculators.

biologica, allo stesso modo in cui il microscopio serve ad esaminare le strutture spaziali di tessuti e cellule. L'approccio microscopico comprende l'uso di grafici che utilizzano l'approccio macroscopico, come plexogrammi<sup>Δ</sup> e/o cronogrammi<sup>Δ</sup>, ma non avviene il contrario (vedi schema riportato nella pagina precedente). Alcune metodiche microscopiche di ritmometria possono essere allestite mediante l'uso di alcuni calcolatori portatili.

---

HALBERG F., TONG Y. L., JOHNSON E. A.: Circadian system phase—an aspect of temporal morphology; procedures and illustrative examples. In: *The Cellular Aspects of Biorhythms*. H. von Mayersbach, ed. Springer-Verlag, Berlin, 1967; pp. 20-48.

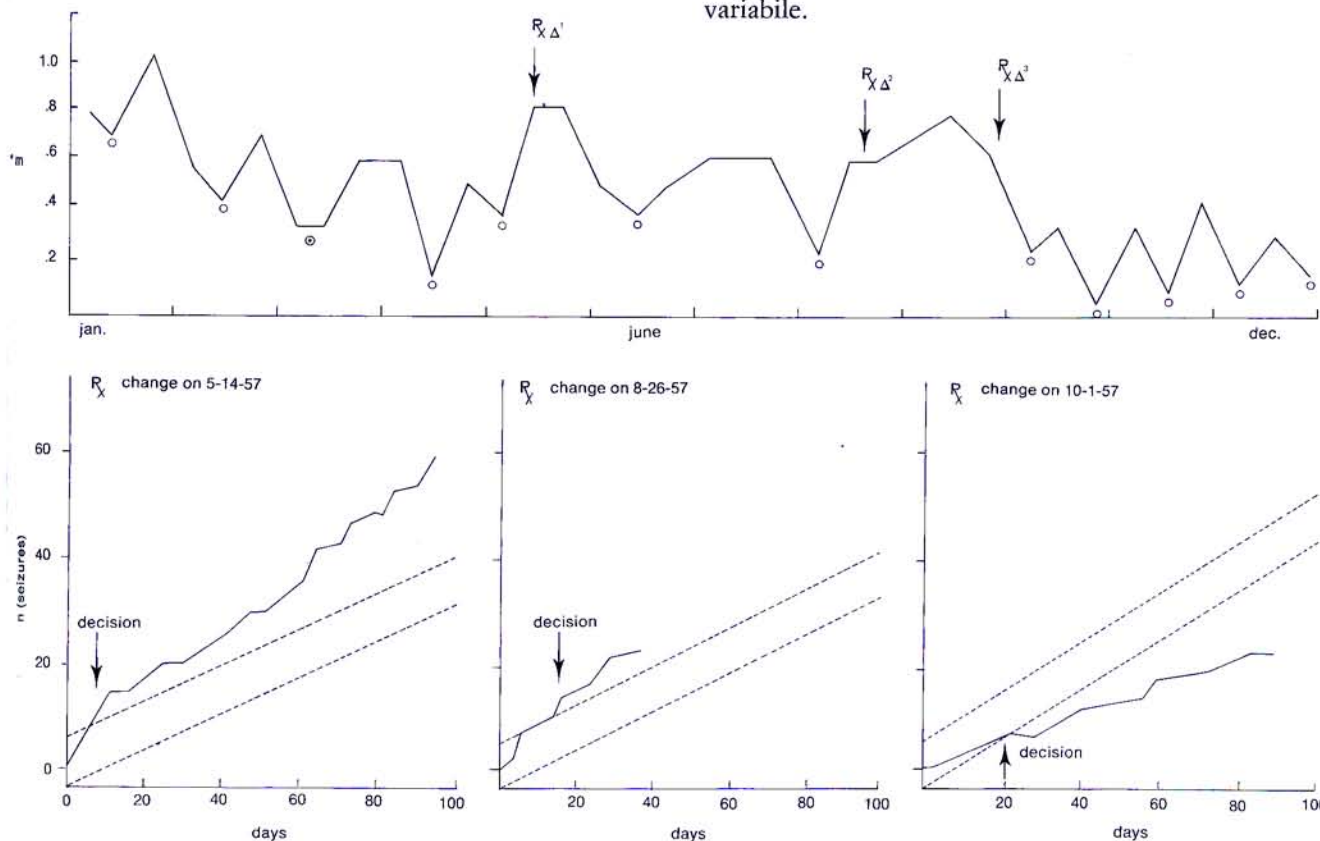


macroscopicamente<sup>Δ</sup>, any turning point(s) (e.g., on a chronogram<sup>Δ</sup>) at which a decreasing time<sup>Δ</sup> series changes to an increasing one.

Note: see MAXIMUM<sup>Δ</sup>. For the global minimum in original data within a given time span see *trough*<sup>Δ</sup>. For global minimum of a fitted single cosine curve see *bathypphase*<sup>Δ</sup>. Inspection of minima or maxima in original data usually should be a first step toward further analyses, as indicated in the figure. Action based solely on the inspection of minima and maxima may be wasteful. Thus, a patient may be left on a given medication for too long (top of figure) unless the record is tested sequentially (bottom). Note that the time spans elapsed between successive intuitive changes in medication (top) are much longer than the spans required if sequential testing would have been applied. Such sequential tests will be specially valuable when they account for effects assessed against a model accounting for the known spectrum of rhythms characterizing a given variable.

MINIMO (istante del): dal punto di vista macroscopico<sup>Δ</sup>, qualsiasi punto (per esempio in un cronogramma<sup>Δ</sup>) al quale una serie temporale<sup>Δ</sup> decrescente diventa crescente.

Nota: vedi MASSIMO<sup>Δ</sup>. Per il minimo globale, nei dati originali contenuti entro un dato intervallo di tempo, vedi *valle*<sup>Δ</sup>. Per il minimo globale di una curva coseno singola vedi *batifase*<sup>Δ</sup>. L'esame dei minimi o dei massimi nei dati originali dovrebbe essere, di solito, un primo passo verso ulteriori analisi, come indicato nella figura. La sola valutazione mediante l'esame dei minimi e dei massimi può essere una perdita di tempo. Infatti in tal modo ad un paziente può essere somministrato un dato farmaco troppo a lungo (in alto nella figura) a meno che la registrazione dei dati sia valutata in maniera sequenziale (in basso nella figura). Bisogna notare che gli intervalli di tempo trascorsi tra i cambiamenti successivi del farmaco eseguiti in base a semplici intuizioni (in alto) sono molto più lunghi di quelli necessari se vengono applicati gli opportuni *tests* sequenziali. Tali *tests* sequenziali sono particolarmente validi quando vengono presi in considerazione per gli effetti fissati nei confronti di un modello calcolato per lo spettro noto di ritmi che caratterizzano una data variabile.



Seizure record 1957.

\* m = average n of seizures/day.

St. M., 32 ♀

Key: (relative) minima recorded with a given resolution yielded by interval between consecutive samples.

○ time point    ⊙ time span

Rilevamento di dati del 1957.

\* m = numero medio di attacchi al giorno.

Paziente St. M., ♀ età 32 a.

Legenda: minimi (relativi) documentati con una data risoluzione ottenuta esaminando gli intervalli fra campioni consecutivi.

○ istante    ⊙ intervallo di tempo

## MODULATION

periodic or intermittent variation<sup>Δ</sup> in a signal's characteristic(s), such as a rhythm's<sup>Δ</sup> or an approximating function's amplitude<sup>Δ</sup>, frequency<sup>Δ</sup> or acrophase<sup>Δ</sup>, in a more restricted physical sense, variation with time in one of the characteristics of a cosine function<sup>Δ</sup>.

*Note:* figures show theoretical examples to help the experimenter to recognize modulated functions. Whereas they have similar characteristics, it has to be pointed out that amplitude modulation<sup>Δ</sup> (figure 1) is basically different from a beat<sup>Δ</sup>. Three types of modu-

MODULAZIONE: variazione<sup>Δ</sup> periodica od intermittente di una o più caratteristiche di un segnale, come l'ampiezza<sup>Δ</sup>, la frequenza<sup>Δ</sup> o l'acrofase<sup>Δ</sup> di un ritmo<sup>Δ</sup> o di una funzione che l'approssima; in senso fisico più ristretto è la variazione nel tempo di una delle caratteristiche di una funzione<sup>Δ</sup> coseno.

*Nota:* la figura mostra esempi teorici per aiutare lo sperimentatore a riconoscere funzioni modulate. Mentre hanno caratteristiche simili, deve essere messo in evidenza che la modulazione dell'ampiezza è sostanzialmente diversa dal battimento<sup>Δ</sup> (figura 1). Si distin-

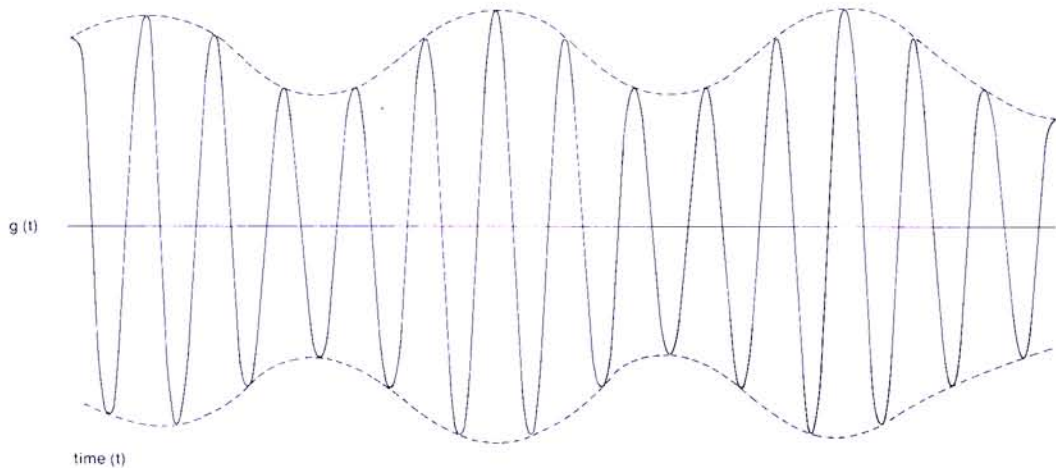


Fig. 1 - Amplitude modulation.

Fig. 1 - Modulazione di ampiezza.

lation can be distinguished: amplitude ( $A_c$ ), frequency ( $f_c$ ) and acrophase ( $\varnothing_c$ ,  $\varphi_c$  or  $\phi_c$ ) modulation, according to the three parameters<sup>Δ</sup> defining the cosine function.

guono tre tipi di modulazione: modulazione di ampiezza ( $A_c$ ), di frequenza ( $f_c$ ) e di acrofase ( $\varnothing_c$ ,  $\varphi_c$  oppure  $\phi_c$ ), che sono i tre parametri<sup>Δ</sup> che definiscono una funzione coseno.

$$g(t) = A_c \cos(2\pi f_c t + \varnothing_c)$$

In the case of an amplitude modulation (figure 1), the amplitude  $A_c$  is no longer constant, but varies with time, according to a cosine function of mesor  $A_s$ , amplitude  $B$ , frequency  $f_s$  and acrophase  $\varnothing_s$ :

Nel caso di modulazione di ampiezza (figura 1), l'ampiezza  $A_c$  non è più costante, ma varia col tempo, secondo la funzione coseno del mesor  $A_s$ , dell'ampiezza  $B$ , della frequenza  $f_s$  e dell'acrofase  $\varnothing_s$ :

$$\begin{aligned} A_c(t) &= A_s + B_s \cos(2\pi f_s t + \varnothing_s) \\ &= A_s [1 + m_A \cos(2\pi f_s t + \varnothing_s)] \end{aligned}$$

where  $A_s$  is the amplitude of the non-modulated signal,  $B_s$  is a constant and  $m_A$  is the coefficient of amplitude modulation.

ove  $A_s$  è l'ampiezza del segnale non modulato,  $B_s$  è una costante e  $m_A$  è il coefficiente di modulazione dell'ampiezza.

In the spectral<sup>Δ</sup> domain, a signal modulated in amplitude may be decomposed into a carrier of frequency  $f_c$  and two signals of frequency equal to

Nella regione spettrale<sup>Δ</sup> un segnale modulato in ampiezza può essere scomposto in un portatore di frequenza  $f_c$  ed in due segnali di frequenza uguale a

$$f_c \pm f_s$$

constituting the side bands.

che compongono le bande laterali.

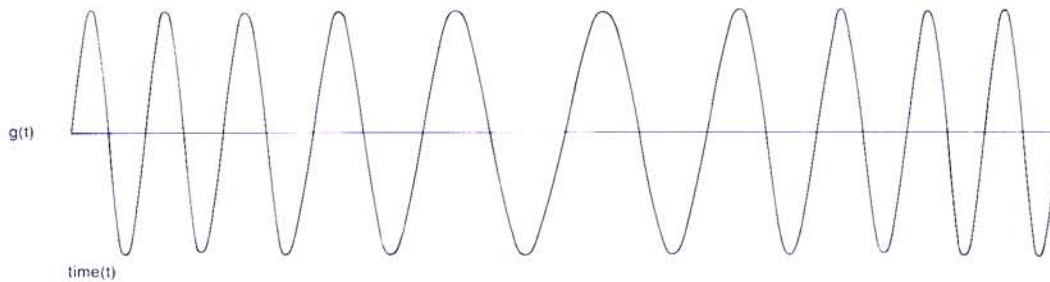


Fig. 2 - Acrophase (or frequency) modulation.

Fig. 2 - Modulazione di acrofase o di frequenza.

In the case of an acrophase modulation, the acrophase  $\phi_c$  ( $\varphi_c$  or  $\phi_c$ ) varies with time, according to a cosine function of amplitude  $m_\phi$  and frequency  $f_s$ .

$$\phi_c(t) = m_\phi \sin(2\pi f_s t)$$

$m_\phi$  is also called the coefficient of acrophase modulation.  $g(t)$  may then be written as

$$g(t) = A_c \cos [2\pi f_c t + m_\phi \sin 2\pi f_s t]$$

In this case, the decomposition into sinusoidal functions is more complex and requires the use of the trigonometric formulas, the Taylor series expansion and the Bessel functions. The spectrum will contain more than two side bands.

In the case of a frequency modulation, the angular frequency  $\omega_c$  varies with time, according to a sine function of amplitude  $kA_s$  and frequency  $f_s$ :

$$\omega_c(t) = 2\pi f_c(t) = 2\pi f_0 - kA_s \cos 2\pi f_s t$$

where  $f_0$  is a constant and  $g(t)$  may then be written as:

$$\begin{aligned} g(t) &= A_c \cos \left[ \int_{0}^{t} (2\pi f_0 - kA_s \cos 2\pi f_s t') dt' \right] \\ &= A_c \cos [2\pi f_0 t + \delta \sin 2\pi f_s t] \end{aligned}$$

where  $\delta = kA_s/2\pi f_s$  is called the coefficient of maximum deviation. Written in this form, one can easily see that the frequency modulation results in the same formula as the acrophase modulation, both these modulations being represented by the corresponding figures.

One can also define a *mesor modulation*; the mesor then becomes a cosine function with a given amplitude and acrophase. The resulting function  $g(t)$  is then equivalent to a superposition<sup>Δ</sup> of two cosine functions.

Nel caso di una modulazione di acrofase, l'acrofase  $\phi_c$  (o  $\varphi_c$  o  $\phi_c$ ) varia col tempo, secondo la funzione coseno dell'ampiezza  $m_\phi$  e della frequenza  $f_s$ .

$m_\phi$  viene anche chiamata coefficiente della modulazione dell'acrofase.  $g(t)$  può così essere espresso anche come segue:

In questo caso la scomposizione in funzioni sinusoidali è più complessa e richiede l'uso di formule trigonometriche, dell'espansione della serie di Taylor e delle funzioni di Bessel. Lo spettro conterrà più di due bande laterali.

Nel caso di modulazione di frequenza, la frequenza angolare  $\omega_c$  varia col tempo, secondo la funzione seno di ampiezza  $kA_s$  e frequenza  $f_s$ :

dove  $f_0$  è una costante e  $g(t)$  può essere espresso come:

ove  $\delta = kA_s/2\pi f_s$  viene detto coefficiente di deviazione massima. Scritta in questa forma si può facilmente vedere che la modulazione di frequenza viene espressa dalla stessa formula della modulazione di acrofase, ed entrambe sono esemplificate nelle corrispondenti figure.

Si può anche dare una definizione di *mesor-modulation*; il mesor diviene una funzione coseno con una data ampiezza ed una data acrofase. La funzione risultante  $g(t)$  è così equivalente ad una sovrapposizione<sup>Δ</sup> di due funzioni coseno.

## NINETY PERCENT RANGE

range bracketed by the highest and lowest value, after elimination of the highest and the lowest 5% of the values in a total sample.

AMBITO DEL NOVANTA PER CENTO: insieme di valori compresi tra il più alto ed il più basso dei valori, dopo l'eliminazione del 5% dei valori più alti e dei valori più bassi del totale in un campione.

relating to biologic variations or events occurring between sunset and sunrise or during dark fraction of a 24-h schedule of alternating light and darkness.

Note: nocturnal epilepsy, table 1, nocturnal asthma and nocturnal *filariasis* are examples of *nocturnal diseases* (as opposed to diurnal epilepsy or diurnal *filariasis*).

NOTTURNO: relativo a variazioni biologiche od avvenimenti che accadono tra il tramonto e l'alba oppure durante la porzione di tempo in cui l'ambiente è tenuto all'oscurità, quando si prenda in considerazione un programma di 24 ore con alternanza artificiale di luce e buio, negli esperimenti in laboratorio.

Nota: l'epilessia notturna, tabella 1, l'asma notturna e la filariosi notturna sono esempi di *malattie notturne* (in contrapposizione all'epilessia diurna o alla filariosi diurna).

Section I: breakdown into types by independent authors				
authors	Gowers	Langdon-Down	Patry	Griffiths-Fox
type				
diurnal	45	42.5	45.2	37.5
nocturnal	22	24.2	19.3	38.5
diffused	33	33.3	35.5	13.5
awakening	—	—	—	10.5

Section II: conversion of types during continuance of disease (Langdon-Down)			
type	duration of disease		
	10 years	10 to 20 years	20 years
diurnal	47	40	36
nocturnal	28	20	21.5
diffused	25	40	42.5

Tab. 1 - Classifications of epileptics according to time of day when most seizures occur (figures represent number of patients of a certain type, expressed as percent of cases examined).

Tab. 1 - Classificazione di stati epilettici in rapporto all'ora del giorno in cui avvengono la maggior parte degli attacchi (gli schemi rappresentano il numero di pazienti di un certo tipo, espressi come percentuale di casi esaminati).

ENGEL R., HALBERG F., DASSANAYAKE W.L.P., DE SILVA J.: Adrenal effects on time relations between rhythms of blood microfilariae and eosinophils in the blood - Amer. J. trop. Med. Hyg. 11, 653-663, 1962.

GOWERS W. R.: Epilepsy and Other Convulsive Diseases. 2nd Edition. Philadelphia, Blakiston, 1901.

GRIFFITHS G. M., FOX J. T.: Rhythm in epilepsy - Lancet 235, 409, 1938.

HALBERG F.: Some physiological and clinical aspects of 24-hour periodicity - J. Lancet 73, 20-32, 1953.

HALBERG F., HOWARD R. B.: 24-hour periodicity and experimental medicine. Example and interpretations - Postgrad. Med. 24, 349-358, 1958.

LANGDON-DOWN, M., W. R. BRAIN: Time of day in relation of convulsions in epilepsy. Lancet 1, 1029, 1929.

PATRY F. L.: The relation of time of day, sleep and other factors to the incidence of epileptic seizures - Amer. J. Psychiat. 10, 789, 1931.

## NORMAL RANGE

range of single biochemical, biophysical or other biologic (notably biomedical) values expected for a healthy population.

*Note: reference interval and usual values are preferably used synonyms for normal range. Such ranges require qualification and are of limited value in themselves. For use in conjunction with rhythmometry<sup>Δ</sup>, the entire range of values in the time<sup>Δ</sup> series and a 90% range usually are given in conjunction with the results of an analysis examining variability<sup>Δ</sup> within that range, table 1. Thus, one establishes an individualized normal range or reference interval.*

RANGE NORMALE: ambito nel quale si trovano i valori attesi, di tipo biochimico, biofisico o biologico in genere (soprattutto biomedico), per una popolazione in buone condizioni di salute.

*Nota: intervallo di riferimento e valori abituali sono le espressioni usate di solito come sinonimi per range normale. Tali ranges necessitano di specificazione ed hanno di per sè un valore limitato. Per quanto riguarda la ritmometria<sup>Δ</sup>, di solito si esprime, insieme ai risultati di un'analisi che esamini la variabilità<sup>Δ</sup> entro quel range, anche il range completo dei valori in una serie temporale<sup>Δ</sup> ed un range del 90%, tabella 1. Così si stabilisce un range normale, o intervallo di riferimento, individualizzato.*

self-measures of a healthy male (R.B.S. age 22) for 3 weeks; chronobiologic window from 28.0 to 20.0 hours																						
data summary					analysis summary using least-squares fit of single cosine at:																	
variable	lowest & highest values		90% range	coef var	24-hour period						best fit											
					mesor		amplitude		acrophase $\phi$		period	P	PR	A	$\phi$							
					P	PR	+	-	SE	+						-	SE	DEG	+SE	CK	HR	.95CI
1 urine temp.	96.7	99.7	97.1	99.3	.7	.009	.52	98.34	.05	.84	.07	-253	4	1653	1619	1726	23.0	.009	.13	.4	-.177	
2 mood rating	2.0	6.0	2.0	5.0	22.8	.009	.08	3.90	.08	.32	.09	-137	25	908	546	1231						
3 vigor rating	1.0	4.0	1.0	4.0	47.4	.009	.54	2.01	.07	1.23	.11	-192	4	1249	1211	1327						
4 two min t.e.	97.0	192.0	116.0	173.0	12.4	.009	.35	144.83	1.43	18.81	2.39	-62	5	410	330	450						
5 pulse/min	55.0	96.0	59.0	89.0	12.2	.029	.05	72.71	.91	3.09	1.23	-180	24	1202	849	1515	23.2	.009	.12	4.4	-.311	
6 systolic bp	103.0	142.0	110.0	136.0	6.5	.009	.08	122.88	.80	2.98	.90	-321	25	2124	1805	43	24.2	.009	.21	5.3	-.233	
7 dst 1-fades	60.0	89.0	71.0	87.0	5.9	.460	.01	78.34	.49	.58	.54	-141	67	926			24.4	.009	.10	2.3	-.176	
8 dst 2-dsprs	60.0	88.0	66.0	85.0	7.6	.009	.17	75.47	.56	3.39	.74	-177	13	1152	1003	1341	23.9	.009	.20	3.8	-.219	
9 fngt count	8.7	12.0	9.0	11.1	6.3	.009	.30	10.13	.05	.65	.09	-50	5	324	242	406						
10 adding speed	28.1	51.7	29.1	41.7	11.6	.009	.21	34.94	.36	3.39	.60	-53	6	334	239	428						
11 oral temp	96.3	99.1	97.1	99.0	.5	.009	.61	98.07	.03	.76	.05	-252	3	1651	1625	1717						
12 rt dyn	108.0	155.0	119.0	152.0	7.5	.009	.45	134.32	.80	11.41	1.22	-262	5	1730	1650	1810						
13 lft dyn	112.0	163.0	121.0	155.0	7.4	.009	.32	137.15	.88	9.78	1.36	-260	6	1721	1630	1812						
14 peak flow 1	655.0	634.0	683.0	626.0	2.2	.009	.07	601.26	1.34	6.60	2.16	-216	13	1425	1238	1611						
15 peak flow 2	647.0	635.0	674.0	631.0	2.9	.009	.09	699.81	1.75	7.38	2.27	-175	20	1144	905	1423	24.1	.009	.10	7.8	-.122	
16 peak flow 3	456.0	651.0	638.0	621.0	4.7	.169	.02	686.32	2.89	7.21	4.09	-188	31	1233			26.6	.028	.06	9.4	-.272	
17 highest pef	574.0	651.0	690.0	634.0	2.1	.009	.09	608.70	1.28	6.56	1.96	-202	14	1331	1140	1521	24.5	.009	.11	6.6	-.215	
[series no, n]	1, 120	2, 119	3, 120	4, 116	5, 119	6, 117	7, 117	8, 117	9, 120	10, 119	11, 117	12, 120										
	13, 120	14, 120	15, 120	16, 120	17, 120																	
start time for series 1969 531 08 <sup>00</sup>																						

Tab. 1 - Rhythmometric summary.

PR = variability ratio = fraction of total variability contributed fitted curve.  
= sum of squared deviations from means (SS) of values derived from fitted cosine curve at sampling times/SS of data themselves.

P = result of testing zero amplitude = probability of obtaining estimated parameters if sinusoidal rhythm with stated period were absent.

Tab. 1 - Scheda ritmometrica. Automisurazioni in soggetto sano di sesso maschile.

PR = rapporto di variabilità = porzione di variabilità totale ricavata da curva adattata.  
= somma delle deviazioni quadrate dalla media (SS) dei valori derivati da una curva coseno adattata ai tempi di campionamento/SS dei dati stessi.

P = risultato dell'ampiezza zero di test = probabilità di ottenere parametri stimati, se fosse assente il ritmo sinusoidale con periodo fissato.

Normal ranges for individuals, groups and populations all are needed and the pertinence of each for the provision of reference intervals depends on the extent and appropriateness of sampling. For inferences regarding an individual, his previously established individualized usual range is most useful so that comparisons for any purpose may be made with reference to a *personalized* own range, in addition to but not instead of reference also to the corresponding values of a compar-

I *ranges* normali per individui, gruppi e popolazioni, sono tutti necessari e l'adeguatezza di ciascuno di essi per stabilire gli intervalli di riferimento dipende dalle dimensioni e dall'accuratezza del campionamento. Per deduzioni riguardanti un individuo, è molto utile aver stabilito in precedenza il suo *range* abituale individualizzato, in modo tale che il confronto, per ogni scopo, può essere fatto in riferimento ad un proprio *range personalizzato*, in aggiunta, ma non in sostituzione

able group or population of peers. A reference interval based solely on a sampling on peers cannot fully substitute for a reference interval based on the assessment of variability (both predictable and random) in the given individual. It is preferred that changes as a function of time, e.g., as a function of aging, in the individual (as compared to his own past) and in the peers (as compared to their past) both be assessed and interpreted.

ne, del riferimento anche ai valori corrispondenti in un gruppo o popolazione simili di confronto. Un intervallo di riferimento basato unicamente su un campione di individui simili non può sostituire completamente un intervallo di riferimento basato sulla valutazione della variabilità (prevedibile e casuale) nell'individuo in questione. È preferibile invece valutare ed interpretare le modificazioni in funzione del tempo, per esempio in funzione dell'invecchiamento, che avvengono nell'individuo (in confronto al suo passato) e negli individui simili appartenenti allo stesso gruppo o popolazione (in confronto al loro passato).

## ORTHOPHASE

microscopic<sup>Δ</sup> estimate of a rhythm's timing - the lag from a defined reference timepoint (*orthophase reference*) of the crest time in the nonsinusoidal function<sup>Δ</sup> appropriately approximating a rhythm<sup>Δ</sup>; the phase<sup>Δ</sup> angle of the crest, in relation to the specified reference timepoint, of a model consisting of a combination of two or more harmonics.

*Note:* for an approximation, notably, of a nonsinusoidally shaped rhythm, the addition of higher order harmonics to a single cosine function is useful, whenever an appropriate time<sup>Δ</sup> series of sufficient density is available for this purpose. Since macroscopic<sup>Δ</sup> peaks in a time<sup>Δ</sup> series and acrophases need not coincide, by definition, the peak<sup>Δ</sup> indeed can occur at times appreciably different from those indicated by the acrophase<sup>Δ</sup> and its 95% confidence<sup>Δ</sup> limits.

ORTOFASE: valutazione di tipo microscopico<sup>Δ</sup> della struttura temporale di un ritmo; il ritardo da un punto di riferimento definito (*riferimento dell'ortofase*) del tempo del picco nella funzione<sup>Δ</sup> non sinusoidale che approssima un ritmo<sup>Δ</sup> in maniera appropriata; l'angolo di fase<sup>Δ</sup> del picco, in relazione ad un punto di riferimento specifico, di un modello che consiste nella combinazione di due o più funzioni armoniche.

*Nota:* per approssimare soprattutto un ritmo non sinusoidale, è utile l'unione di armoniche di grado più elevato e di una funzione coseno singola, ogni qualvolta che a tale scopo siano disponibili serie temporali<sup>Δ</sup> adatte, di sufficiente densità. Poiché non è necessario che i picchi macroscopici<sup>Δ</sup> delle serie temporali e le acrofasi<sup>Δ</sup> coincidano, per definizione, il picco<sup>Δ</sup> può cadere, in realtà, in momenti significativamente diversi da quelli indicati dall'acrofase e dai suoi limiti di confidenza<sup>Δ</sup> del 95%.

TONG Y. L., NELSON W. L., SOTHERN R. B., HALBERG F.: Estimation of the orthophase (timing of high values) on a non-sinusoidal rhythm, illustrated by the best timing for experimental cancer chronotherapy. In: Proceedings, XII International Conference, International Society for Chronobiology, Washington; Publishing House 'Il Ponte', Milan 1977; pp. 765-769.



organismic entity controlling or influencing rhythmic activity.

*Note:* most commonly, the term *pacemaker* refers to the heart's rhythmic centers, e.g., the sinus node. The meaning of the term has been broadened to include any mechanisms generating rhythms<sup>Δ</sup>. As technical devices become available to substitute for damaged body systems, artificial pacemakers must be added to natural ones—such as the artificial cardiac pacemakers maintaining the heart's rhythmic activity. In circadian<sup>Δ</sup> systems, the adrenals, *inter alia*, play the role of a pacemaker.

SEGNAPASSI: entità di un organismo che controlla od influenza le attività ritmiche.

*Nota:* più comunemente questo termine nella lingua inglese od americana si riferisce ai centri ritmici del cuore, per esempio al nodo del seno. Il significato del termine è stato ampliato fino a comprendere ogni meccanismo che genera ritmi<sup>Δ</sup>. È un valido espediente tecnico quello di usare, come surrogato per sistemi corporei danneggiati, *pacemakers* artificiali da aggiungere a quelli naturali, come i *pacemakers* artificiali cardiaci che mantengono l'attività ritmica del cuore. Nei sistemi circadiani<sup>Δ</sup> le ghiandole surrenali, ad esempio, giocano il ruolo di *segnapassi*.

HALBERG F.: Some physiological and clinical aspects of 24-hour periodicity - J. Lancet 73, 20-32, 1953.

HALBERG F.: Organisms as circadian systems; temporal analysis of their physiologic and pathologic responses, including injury and death. In: Walter Reed Army Institute of Research Symposium, Medical Aspects of Stress in the Military Climate, April 1964; pp. 1-36.

HALBERG F., HALBERG E., MONTALBETTI N.: Premesse e sviluppi della cronofarmacologia - Quad. med. quant. sperim. clin. contr. 7, 5-34, 1969.

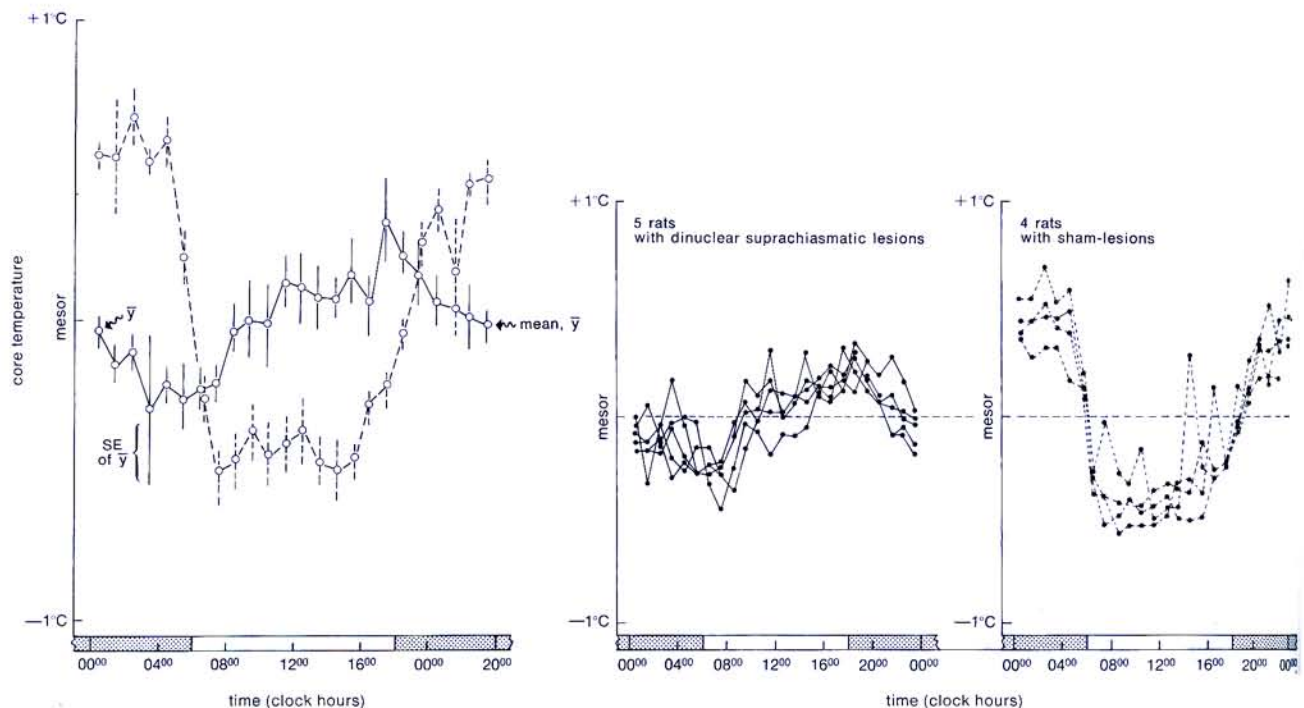
## PACE-RESETTER

organismic entity specifically resetting a rhythm's timing in response to one or several environmental synchronizers<sup>Δ</sup>.

*Note:* in the absence as compared to the presence of the suprachiasmatic nuclei in the rat, the circadian<sup>Δ</sup> rhythm in telemetered intraperitoneal temperature shows several statistically significant changes: 1) the acrophase<sup>Δ</sup> is displaced (the structure in the species investigated thus plays the role of a pace-resetter) and 2) the amplitude<sup>Δ</sup> and the percent<sup>Δ</sup> rhythm<sup>Δ</sup> decrease (the structure also is an amplifier and noise remover). A comparison of the preoperative and postoperative temporal placements of the rhythm in relation to the temporal placement along the 24-h scale of a regimen of light and darkness (alternating at 12-h intervals) suggests a role of the suprachiasmatic nuclei in the handling of phase information from an external source (such as that from the cycle of light and darkness) in the context of internal<sup>Δ</sup> phase information from neurogenic, hormonal and other humoral feedbacks. The loss of an apparent group rhythm in intraperitoneal temperature after a histologically validated bilateral suprachiasmatic lesion in male adult Fischer rats (not shown) suggests a role of this structure in the handling also

REGOLATORE DI ATTIVITÀ RITMICHE: entità che regola specificamente, nell'ambito di un organismo, la struttura temporale di un ritmo in risposta ad uno o più sincronizzatori<sup>Δ</sup> ambientali.

*Nota:* qualora nel ratto non sia presente il nucleo soprachiasmatico, il ritmo circadiano<sup>Δ</sup> della temperatura intraperitoneale, misurata mediante telemetria, mostra modificazioni statisticamente significative rispetto ai controlli: 1) l'acrofase<sup>Δ</sup> è spostata (la struttura soprachiasmatica nelle specie studiate gioca così il ruolo di regolatore delle attività ritmiche) e 2) l'ampiezza<sup>Δ</sup> ed il ritmo<sup>Δ</sup> percentuale<sup>Δ</sup> diminuiscono (la struttura è anche un amplificatore ed ha la proprietà di eliminare il rumore biologico). Un confronto delle posizioni temporali del ritmo (prima e dopo l'intervento, in relazione alla posizione temporale, lungo la scala delle 24 ore, di un programma di illuminazione in cui si ha l'alternanza di 12 ore di luce con 12 ore di buio) suggerisce che il nucleo soprachiasmatico abbia il compito di elaborare quelle informazioni riguardanti la fase, che provengono da una fonte esterna (come, ad esempio, il ciclo luce-buio); ciò avverrebbe nell'ambito delle informazioni riguardanti la fase interna<sup>Δ</sup>, che prendono origine da fenomeni di *feed-back* di natura neurogena, ormonale oppure umorale. La scomparsa di apparente ritmo di



Bilateral suprachiasmatic lesion in adult male Fischer rats changes circadian<sup>Δ</sup> timing of rhythm in telemetered intraperitoneal temperature (as compared to sham-operated animals); difference in location of acrophase (in relation to lighting regimen) between rats with and without histologically validated bilateral lesion of the suprachiasmatic nuclei is significant below the one percent level.

La lesione soprachiasmatica bilaterale, in ratti Fischer adulti maschi, modifica la temporizzazione circadiana<sup>Δ</sup> del ritmo della temperatura intraperitoneale, misurata mediante telemetria (in confronto con animali che hanno subito intervento simultaneo); la differenza nella posizione dell'acrofase (in rapporto al regime di illuminazione) tra ratti con o senza lesione bilaterale del nucleo soprachiasmatico, confermata istologicamente, è significativa al di sotto del limite di 1%.

of socio-ecologic phase information (in the context of a comparison with other external<sup>Δ</sup> and internal phase information).

gruppo della temperatura intraperitoneale dopo lesione soprachiasmatica bilaterale, confermata istologicamente, in ratti Fischer maschi adulti (qui non rappresentata in figura), suggerisce che questa struttura abbia anche compiti di elaborazione delle informazioni riguardanti la fase dipendente da fattori socio-ecologici (nell'ambito del confronto con altre informazioni riguardanti sia la fase esterna<sup>Δ</sup> che quella interna).

HALBERG F., HALBERG E., BARNUM C. P., BITTNER J. J.: Physiologic 24-hour periodicity in human beings and mice, the lighting regimen and daily routine. In: Photoperiodism and related phenomena in plants and animals - R. B. Withrow, Ed., Publ. 55 of the Amer. Assoc. Adv. Sci. Washington D.C. 1959; pp. 803-878.

HALBERG F., SOTHERN R. B., BROCKWAY B., LUBANOVIC W., POWELL E. W., PASLEY R. N., SCHEVING L. E.: Rhythmometric approach to the antidepressant drug Nomifensine - Chronobiologia, 1977, in press.

POWELL E. W., PASLEY J. N., BROCKWAY B., SCHEVING L. E., LUBANOVIC W., HALBERG F.: Suprachiasmatic dinuclear lesion alters temperature rhythm's amplitude and timing in light-dark synchronized rats - in press.

## PANCHRONOTHERAPY

generally applicable treatment, organized according to previously assessed temporal parameters<sup>Δ</sup> of presumably pertinent marker<sup>Δ</sup> rhythms of presumably comparable subjects, investigated under presumably comparable conditions (dependent upon biodata characterized by bioergodicity<sup>Δ</sup> as well as biostationarity<sup>Δ</sup>).

PANCRONOTERAPIA: trattamento terapeutico generalmente applicabile, organizzato secondo parametri<sup>Δ</sup> temporali, precedentemente fissati, di ritmi guida<sup>Δ</sup> presumibilmente pertinenti in soggetti presumibilmente confrontabili; tale trattamento terapeutico viene studiato in condizioni presumibilmente confrontabili, che dipendono da biodati caratterizzati da bioergodicità<sup>Δ</sup> e da biostazionarietà<sup>Δ</sup>.

*Note:* considerations under chronotherapy<sup>Δ</sup>, idiochronotherapy<sup>Δ</sup>, bioergodicity and biostationarity apply *mutatis mutandis*.

*Nota:* possono essere applicate, con le dovute modifiche, le considerazioni fatte per cronoterapia<sup>Δ</sup>, idiochronoterapia<sup>Δ</sup>, bioergodicità e biostazionarietà.

HALBERG F.: When to treat - Indian J. Cancer 12, 1-20, 1975.

HALBERG F., HAUS E., CARDOSO S. S., SCHEVING L. E., KÜHL J. F. W., SHIOTSUKA R., ROSENE G., PAULY J. E., RUNGE W., SPALDING J. F., LEE J. K., GOOD R. A.: Toward a chronotherapy of neoplasia: Tolerance of treatment depends upon host rhythms - Experimentia (Basel) 29, 909-934, 1973.

## PARAMETER

in statistics, a quantity characterizing a natural state or process, usually to be assumed or estimated from a sample.

*Note:* in a linear model for fitting a straight line

$$y_i = M + Bt_i + e_i$$

M and B are parameters, time,  $t_i$ , is an independent variable,  $y_i$  is an observation dependent on  $t_i$  and  $e_i$  denotes random error. The making of inferences about the state of nature (parameters) is called *statistical inference*. When we say that a model is linear or nonlinear, we are referring to the linearity<sup>Δ</sup> or nonlinearity of the parameters.

It follows that the cosine model

$$y(t) = M + A \cos(\omega t + \phi) + e(t)$$

also written as

$$y(t) = M + \beta \cos \omega t + \gamma \sin \omega t + e(t)$$

is a linear model (in the parameters M,  $\beta$  and  $\gamma$ ).

PARAMETRO: grandezza che caratterizza in statistica uno stato o situazione fisica; di solito o lo si sceglie come ipotesi o lo si deduce da una misura.

*Nota:* in un modello lineare in cui si cerchi una approssimazione data dalla retta

M e B sono parametri, il tempo  $t_i$  è una variabile indipendente,  $y_i$  è un'osservazione dipendente da  $t_i$ ,  $e_i$  invece l'errore casuale. Fare delle deduzioni per leggi fisiche (vale a dire per parametri) è detta *inferenza statistica*. Quando si dice che un modello è lineare o non lineare, ci si riferisce alla linearità<sup>Δ</sup> o non linearità rispetto ai parametri.

Ne consegue che la funzione coseno

scritta anche come

è un modello lineare (per quanto riguarda i parametri M,  $\beta$  e  $\gamma$ ).

## PEAK (time of)

instant where the highest point of a complete pattern occurs, given along a pertinent time scale.

*Note:* peak time is determined macroscopically<sup>Δ</sup> in a chronogram<sup>Δ</sup> as the time corresponding to a maximum or to the highest of several different within-single-period maxima in a bioperiodicity. Peak value is that recorded at peak time. The term should be qualified, e.g., as circadian<sup>Δ</sup> peak (see also: MICROSCOPIC<sup>Δ</sup> ANALYSIS and ACROPHASE<sup>Δ</sup>).

PICCO (istante del): istante in cui compare il punto più alto di un modello completo, dato lungo una scala temporale conveniente.

*Nota:* l'istante del picco è determinato macroscopicamente<sup>Δ</sup> in un cronogramma<sup>Δ</sup> come il tempo che corrisponde al massimo od al più alto dei vari e diversi punti massimi contenuti nell'ambito di un singolo periodo di una funzione bioperiodica. Il valore del picco è quello registrato al tempo del picco. Il termine dovrebbe essere meglio specificato, per esempio: picco circadiano<sup>Δ</sup> (vedi anche: ANALISI MICROSCOPICA<sup>Δ</sup> ed ACROFASE<sup>Δ</sup>).

HALBERG F.: Physiologic 24-hour periodicity; general and procedural considerations with reference to adrenal cycle - Z. Vitamin- u. Hormon- u. Fermentforsch. 10, 225-296, 1959.

HALBERG F.: Chronobiology - Ann. Rev. Physiol. 31, 675-725, 1969.

## PERCENTAGE ERROR, PE

percentage of variability not accounted for by a fitted function<sup>Δ</sup>.

ERRORE PERCENTUALE, PE: percentuale di variabilità non descritta dalla funzione<sup>Δ</sup> approssimante.

Note:

Nota:

$$PE = 100 - PR$$

or:

oppure:

$$PE = (1 - VR) \times 100$$

i.e.

cioè:

$$PE + PR = 100$$

thus:

così:

$$PR = VR \times 100$$

PR = percentage<sup>Δ</sup> rhythm

PR = ritmo percentuale<sup>Δ</sup>

VR = variability<sup>Δ</sup> ratio

VR = rapporto di variabilità<sup>Δ</sup>

HALBERG F., KATINAS G. S., CHIBA Y., GARCIA SAINZ M., KOVACS T. G., KÜNDEL H., MONTALBETTI N., REINBERG A., SCHARF R., SIMPSON H.: Chronobiologic glossary of the International Society for the Study of Biologic Rhythms - Int. J. Chronobiol. 1, 31-63, 1973.

## PERCENTAGE RHYTHM, PR

percentage of variability accounted for by a fitted model.

RITMO PERCENTUALE, PR: percentuale di variabilità descritta dalla funzione approssimante.

Note:

Nota:

$$PR = VR \times 100$$

VR = variability<sup>Δ</sup> ratio

VR = rapporto di variabilità<sup>Δ</sup>.

HALBERG F., KATINAS G. S., CHIBA Y., GARCIA SAINZ M., KOVACS T. G., KÜNDEL H., MONTALBETTI N., REINBERG A., SCHARF R., SIMPSON H.: Chronobiologic glossary of the International Society for the Study of Biologic Rhythms - Int. J. Chronobiol. 1, 31-63, 1973.

## PERIOD, $\tau$ (Greek tau)

duration of one complete cycle<sup>Δ</sup> in a rhythmic variation.

*Note:* biologic rhythms can be analyzed in terms of a *spectrum*<sup>Δ</sup> with statistically significant components in several spectral<sup>Δ</sup> domains. Period notation is customary within a given region or (e.g., circadian<sup>Δ</sup>) domain of the spectrum. Frequency<sup>Δ</sup> (defined as the inverse of the period  $f = 1/\tau$ ) notation facilitates discussions of phenomena involving several broad spectral domains.

PERIODO,  $\tau$  (tau greca): durata del ciclo<sup>Δ</sup> completo di una variazione ritmica.

*Nota:* i ritmi biologici possono essere analizzati in termini di uno spettro<sup>Δ</sup> con componenti statisticamente significative nell'ambito di diversi campi spettrali<sup>Δ</sup>. L'indicazione di periodo<sup>Δ</sup> si trova abitualmente entro un dato (per esempio, circadiano<sup>Δ</sup>) campo o regione dello spettro. Il termine *frequenza*<sup>Δ</sup> (definito come l'inverso del periodo  $f = 1/\tau$ ) rende più facili le discussioni su fenomeni che comprendono diversi ed ampi campi spettrali.

---

HALBERG F., KATINAS G. S., CHIBA Y., GARCIA SAINZ M., KOVACS T. G., KÜNKEL H., MONTALBETTI N., REINBERG A., SCHARF R., SIMPSON H.: Chronobiologic glossary of the International Society for the Study of Biologic Rhythms - Int. J. Chronobiol. 1, 31-63, 1973.

## PERIODIC FUNCTION, $g(t) = g(t + \tau)$ , for all values of $t$

function<sup>Δ</sup> whose values recur in regular (temporal or spatial) intervals corresponding to a period<sup>Δ</sup>,  $\tau$ .

*Note:* when  $g(t)$  is measured in real life, it is usually overlaid by more or less *noise* that may slightly or greatly distort  $g(t)$ . Linear<sup>Δ</sup>-nonlinear least-squares rhythmometry<sup>Δ</sup> can be applied to uncover the time function  $g(t)$ .

FUNZIONE PERIODICA,  $g(t) = g(t + \tau)$ , per tutti i valori di  $t$ : funzione<sup>Δ</sup> i cui valori ricorrono ad intervalli regolari, temporali o spaziali, che corrispondono ad un periodo<sup>Δ</sup>  $\tau$ .

*Nota:* allo  $g(t)$ , quando viene misurato nella vita di tutti i giorni, di solito si sovrappone una quantità maggiore o minore di *rumore* che lo può deformare in maniera più o meno grande. La ritmometria<sup>Δ</sup> dei minimi quadrati lineare<sup>Δ</sup>-non lineare può essere applicata per rivelare la funzione temporale  $g(t)$ .

---

HALBERG F., KATINAS G. S., CHIBA Y., GARCIA SAINZ M., KOVACS T. G., KÜNKEL H., MONTALBETTI N., REINBERG A., SCHARF R., SIMPSON H.: Chronobiologic glossary of the International Society for the Study of Biologic Rhythms - Int. J. Chronobiol. 1, 31-63, 1973.

regularly repetitive changes occurring in animate or inanimate nature, irrespective of inferential statistical considerations, waveform<sup>Δ</sup> or of underlying mechanisms.

*Note:* *periodicity* as a macroscopic<sup>Δ</sup> term has a broader sphere than *rhythmicity*<sup>Δ</sup>; it includes both the rhythmic (useful) part of a signal and the noise. By the same token *bioperiodicity* refers to the sum of a rhythm<sup>Δ</sup> and also noise, but the term is restricted to animate nature. Macroscopic periodicity is occasionally seen in several aspects of a patient's record, as a so-called bioperiodicity. Inferential statistical analyses are essential before one can discuss rhythmicity in this case.

PERIODICITÀ: cambiamenti regolari e ripetitivi che avvengono sia in soggetti animati che in soggetti inanimati, senza particolare riguardo alle considerazioni di statistica inferenziale, alla forma dell'onda<sup>Δ</sup> od a meccanismi da cui sono originati.

*Nota:* il termine *periodicità*, che ha carattere macroscopico<sup>Δ</sup>, copre una sfera più ampia del termine *ritmicità*<sup>Δ</sup>; include sia la parte ritmica (cioè utile) del segnale che il *rumore*. Allo stesso modo il termine *bioperiodicità* si riferisce all'insieme di un ritmo<sup>Δ</sup> e del rumore, ma questa parola viene usata solo per soggetti animati. La periodicità macroscopica viene osservata talora in diversi aspetti nella registrazione di dati di un paziente e viene denominata *bioperiodicità*. È necessario eseguire analisi di statistica inferenziale prima di poter parlare di ritmicità, in questo caso.

SIMPSON H. W., GJESSING L., FLECK A., KÜHL J. F. W., HALBERG F.: Phase analysis of the somatic and mental variables in Gjessing's case 2484 or intermittent catatonia. In: *Chronobiology*, Proc. Int. Soc. for the Study of Biological Rhythms, Little Rock, Ark. L. E. Scheving, F. Halberg and J. E. Pauly, eds. Igaku Shoin, Ltd., Tokyo, 1974; pp. 535-539.

## PHASE

instantaneous value of a biologic variable<sup>Δ</sup> at a fixed time.

*Note:* phase usually is considered only as an indication of time (e.g., within a cycle<sup>Δ</sup>), without indicating the actual value of the variable associated with a phase, i.e., as an abbreviation for phase<sup>Δ</sup> angle. Such an instantaneous phase within a cycle may be considered in relation to some (e.g., angular) transformation of time, with 1 cycle or period<sup>Δ</sup> equated to 360°. Phase also is used as a state of matter, in a different context.

FASE: valore istantaneo di una variabile<sup>Δ</sup> biologica in un dato momento.

*Nota:* la fase è di solito considerata solo come indicazione di tempo (per esempio entro un ciclo<sup>Δ</sup>) senza far riferimento al valore effettivo della variabile associata alla fase, cioè come abbreviazione di angolo di fase<sup>Δ</sup>. Tale fase istantanea nell'ambito di un ciclo può anche essere considerata in relazione a certi particolari modi per esprimere il tempo (per esempio, per mezzo di angoli misurati in gradi), con 1 ciclo o periodo<sup>Δ</sup> uguale a 360°. Il termine fase è anche usato, in contesti diversi, come espressione dello stato di materia.

## PHASE ANGLE

a time point in a periodicity considered in relation to another specified time point.

*Units:* see ACROPHASE.

*Note:* the acrophase is the phase angle referring to the crest time of the cosine curve fitting the data in relation to a specified reference time, such as local midnight or the middle of the rest span. In chronobiology<sup>Δ</sup>, a meaningful phase angle reference is essential, and the nature of this reference can be made obvious by the notation of one of several (computative<sup>Δ</sup>, external and internal) acrophases. Use of the term *phase angle* in biology may thus be limited at best to consideration of macroscopic<sup>Δ</sup> data. Since the term is unspecific with respect to reference point, it should be replaced by *acrophase* in any discussion of microscopic<sup>Δ</sup> analyses. In composite words such as acrophase, the component phase actually denotes phase angle (the word *angle* being omitted for the sake of brevity when the prefix *acro* is used).

ANGOLO DI FASE: istante in una periodicità, che viene preso in considerazione in relazione ad un altro istante specificato.

*Unità:* vedi ACROFASE

*Nota:* l'acrofase è l'angolo di fase che si riferisce al tempo del picco della curva coseno calcolata per i dati, in relazione ad un tempo di riferimento specificato, come la mezzanotte locale oppure il punto di mezzo del periodo di riposo. In cronobiologia<sup>Δ</sup> è essenziale un riferimento significativo ad un angolo di fase, e la natura di tale riferimento può essere resa evidente mediante l'indicazione e la specificazione, caso per caso, dei diversi tipi di acrofase (computativa<sup>Δ</sup>, esterna ed interna). L'uso del termine *angolo di fase* in biologia può così essere limitato al massimo alla valutazione macroscopica<sup>Δ</sup> dei dati. Poiché il termine non è specifico rispetto al punto di riferimento, dovrebbe essere sostituito da *acrofase* in ogni discussione di analisi di tipo microscopico<sup>Δ</sup>. In parole composte come acrofase, la porzione *fase* indica da sola l'angolo di fase (la parola *angolo* viene omessa per brevità quando si usa il prefisso *acro*).

HALBERG F., KATINAS G. S., CHIBA Y., GARCIA SAINZ M., KOVACS T. G., KÜNKEL H., MONTALBETTI N., REINBERG A., SCHARF R., SIMPSON H.: Chronobiologic glossary of the International Society for the Study of Biologic Rhythms - Int. J. Chronobiol. 1, 31-63, 1973.

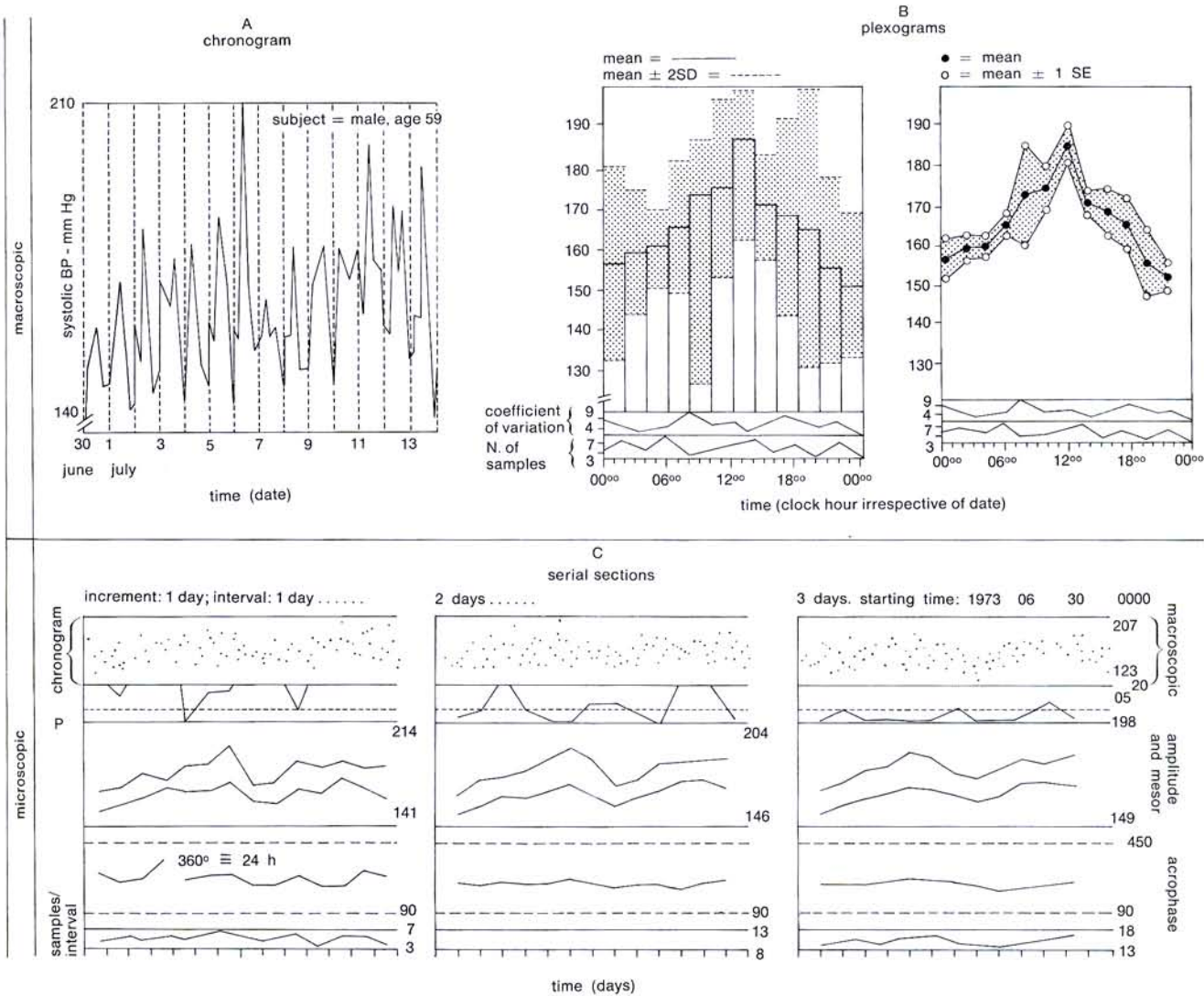


display of original data covering spans longer than the period<sup>Δ</sup> of a rhythm<sup>Δ</sup> investigated along an abscissa of a single period, irrespective of time order of collections, e.g., as a function of a single conventional or other time unit, such as a day, irrespective of calendar date and/or subject.

PLEXOGRAMMA: grafico di dati originali che coprono intervalli più lunghi del periodo<sup>Δ</sup> del ritmo<sup>Δ</sup> in esame lungo un'ascissa che comprende un singolo periodo, in cui non si tiene conto nè dell'ordine temporale delle raccolte, che potrebbe avvenire ad esempio in funzione di una unità di tempo singola convenzionale o di altro tipo, come il giorno, nè della data del calendario e/o del soggetto.

Note: the time<sup>Δ</sup> series on top on the left (A) in the figure is folded into plexograms shown on top in the middle and on the right of this figure, with standard<sup>Δ</sup> deviations or standard<sup>Δ</sup> errors, to display the likely individual and group variabilities respectively. A complementary microscopic<sup>Δ</sup> analysis is shown at the bottom.

Nota: la serie temporale<sup>Δ</sup> in alto a sinistra (A) nella figura è riportata nei plexogrammi visibili in alto in mezzo e a destra, con le deviazioni standard<sup>Δ</sup> o gli errori standard<sup>Δ</sup> che esprimono rispettivamente le probabili variabilità individuali e di gruppo. In basso è riportata l'analisi microscopica<sup>Δ</sup> complementare.



## POINT ESTIMATION

specification of a single value for an unknown parameter<sup>Δ</sup>.

VALUTAZIONE SINGOLA: specificazione di un unico valore per un parametro<sup>Δ</sup> sconosciuto.

## PSEUDOCRONISM

(macroscopic<sup>Δ</sup> or microscopic<sup>Δ</sup>) misrepresentation of the component(s) in a time<sup>Δ</sup> series, as apparent in data plots or analyses - including with the misleading or confusing result of too low a data sampling rate (bioaliasing<sup>Δ</sup>) the ambiguities resulting from too short a data sampling span (alteraliasing<sup>Δ</sup>).

*Note:* actual examples are given under *bioaliasing* and *alteraliasing*. It should be emphasized that much spurious information in medicine and biology, more broadly results from pseudochronism whether one investigates continuous changes or responses to certain provocation tests. Quite often variables known to have a rhythm<sup>Δ</sup> are dealt with as if they varied at random and usually one then deals with pseudochronism.

PSEUDOCRONISMO: rappresentazione erronea (macroscopica<sup>Δ</sup> o microscopica<sup>Δ</sup>) di uno o più componenti di una serie temporale<sup>Δ</sup>, in un grafico dei dati in questione o in un'analisi; tale definizione comprende il risultato errato, o comunque ingenerante confusione, dovuto ad un numero di campionamenti troppo scarso (*bioaliasing<sup>Δ</sup>*) e le confusioni dovute all'eccessiva brevità dell'intervallo di tempo durante il quale viene eseguita la raccolta dei dati (*alteraliasing<sup>Δ</sup>*).

*Nota:* a proposito dei termini *bioaliasing* ed *alteraliasing* sono stati forniti esempi reali. Dovrebbe essere posto in evidenza che quanto più le informazioni in medicina e biologia sono errate ed incomplete tanto più vi è probabilità di cadere in pseudocronismi, se si valutano modificazioni continue o risposte ad alcuni *tests* di provocazione. Piuttosto spesso variabili note per essere ritmiche<sup>Δ</sup> si comportano come se variassero casualmente e di solito ci si trova di fronte a pseudocronismo.

## RANGE OF ENTRAINMENT

range of frequencies wherein a rhythm<sup>Δ</sup> can be entrained or, rather, synchronized.

*Note:* see ENTRAINMENT<sup>Δ</sup> or, preferably, SYNCHRONIZATION<sup>Δ</sup>.

AMBITO DI TRASCINAMENTO: ambito delle frequenze entro le quali un ritmo<sup>Δ</sup> può essere trascinato o, preferibilmente, sincronizzato.

*Nota:* vedi TRASCINAMENTO<sup>Δ</sup> oppure, preferibilmente, SINCRONIZZAZIONE<sup>Δ</sup>.

## RANGE OF SYNCHRONIZATION

range of frequencies<sup>Δ</sup> wherein a rhythm<sup>Δ</sup> can be synchronized.

*Note:* see SYNCHRONIZATION<sup>Δ</sup>.

AMBITO DI SINCRONIZZAZIONE: ambito delle frequenze<sup>Δ</sup> entro il quale un ritmo<sup>Δ</sup> può essere sincronizzato.

*Nota:* vedi SINCRONIZZAZIONE<sup>Δ</sup>.

## RANGE OF VALUES

range bracketed by the highest and the lowest values in a sample.

AMBITO DEI VALORI: insieme di valori compresi fra il più alto ed il più basso dei valori in un campione.

## REFERENCE RHYTHM

a rhythm<sup>Δ</sup> in one variable<sup>Δ</sup> used as a time reference for other rhythms, events or actions.

*Note:* in work on circadian<sup>Δ</sup> rhythms in blood and tissue, without any causal implications, the more readily measured circadian rhythm in rectal temperature served as reference or (physiologic) marker<sup>Δ</sup> rhythm for the timing of macroscopic<sup>Δ</sup> antiphase<sup>Δ</sup> tests that clarified confusing earlier results. In microscopic<sup>Δ</sup> studies, the computational acrophase<sup>Δ</sup> of the reference<sup>Δ</sup> rhythm may be subtracted from computational acrophases of other rhythms to obtain internal acrophases. See also MARKER RHYTHM.

RITMO DI RIFERIMENTO: ritmo<sup>Δ</sup> di una variabile<sup>Δ</sup> usato come riferimento di tempo per altri ritmi, eventi od azioni.

*Nota:* in molti studi su ritmi circadiani<sup>Δ</sup> nel sange ed in tessuti, è stato usato, senza alcuna implicazione causale, il ritmo circadiano della temperatura rettale, che è facilmente misurabile, come ritmo di riferimento o guida (fisiologica), per la valutazione della struttura temporale, in *tests* di antifase<sup>Δ</sup> macroscopica<sup>Δ</sup> al fine di chiarire precedenti risultati ingeneranti confusione. In studi microscopici<sup>Δ</sup> l'acrofase<sup>Δ</sup> computazionale del ritmo di riferimento<sup>Δ</sup> può essere sottratta dalle acrofasi computazionali di altri ritmi al fine di ottenere le acrofasi interne. Vedi anche RITMO GUIDA.

HALBERG F.: Chronobiology - Ann. Rev. Physiol. 31, 675-725, 1969.

HALBERG F., BITTNER J. J., GULLY R. J., ALBRECHT P. G., BRACKNEY E. L.: 24-hour periodicity and audiogenic convulsions in I mice of various ages - Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 88, 169-173, 1955.

HALBERG F., HALBERG E., BARNUM C. P., BITTNER J. J.: Physiologic 24-hour periodicity in human beings and mice, the lighting regimen and daily routine. In: Photoperiodism and Related Phenomena in Plants and Animals. Robert B. Withrow, ed., Ed. Publ. No. 55 of the Amer. Assoc. Adv. Sci. Washington, D.C. 1959; pp. 803-878.

HALBERG F., VISSCHER M. B., BITTNER J. J.: Relation of visual factors to eosinophil rhythm in mice - Amer. J. Physiol. 179, 229-235, 1954.

HAUS E., LAKATUA D., HALBERG F.: The internal timing of several circadian rhythms in the blinded mouse - Exp. Med. Surg. 25, 7-45, 1967.

execution of the same survey or experimental design at different points in space and/or time.

*Note:* repetition may or may not be part of a coordinated plan involving one or several teams of experimenters, as shown in figures. It differs from replication $\Delta$ .

RIPETIZIONE: esecuzione della stessa osservazione od esperimento in punti diversi dello spazio e/o del tempo.

*Nota:* la ripetizione può essere parte o no di un programma coordinato che coinvolge uno o più gruppi di sperimentatori, come indicato nelle figure. Da distinguere dalla replicazione $\Delta$ .

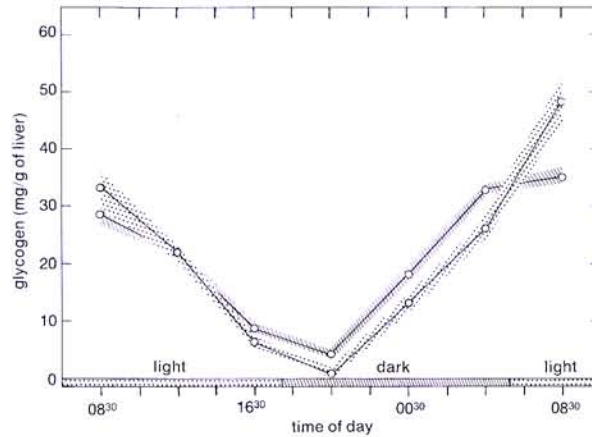


Fig. 1 - Rhythm in hepatic glycogen revealed by 2 independent experiments, in the Chronobiology Laboratories at the University of Minnesota.

Fig. 1 - Ritmi del glicogeno epatico rivelati da due esperimenti indipendenti nei Laboratori di Cronobiologia dell'Università del Minnesota.

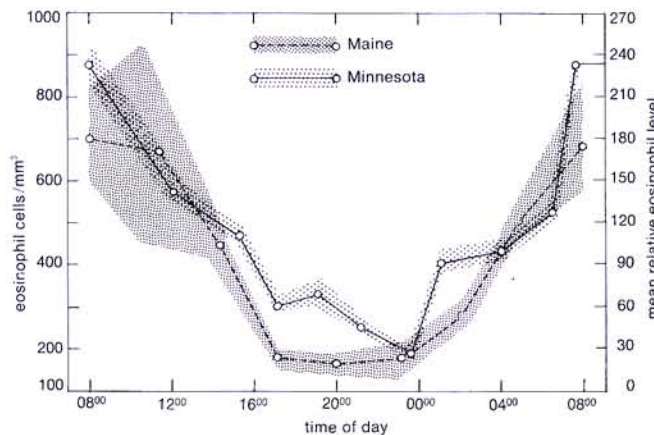


Fig. 2 - Eosinophil rhythm in the mouse - obtained in different laboratories - in Minnesota and Maine.

Fig. 2 - Ritmo degli eosinofili nel topo dimostrato in differenti laboratori nel Minnesota e nel Maine.

HALBERG F.: Physiologic 24-hour periodicity; general and procedural considerations with reference to the adrenal cycle - *Z. Vitamin-Hormon - u. Fermentforsch.* 10, 225-296, 1959.

HALBERG F., VISSCHER M.B., BITTNER J.J.: Eosinophil rhythm in mice: Range of occurrence; effects of illumination, feeding and adrenalectomy - *Amer. J. Physiol.* 174, 109-122, 1953.

PANZENHAGEN H., SPEIRS R.: Effect of horse serum, adrenal hormones and histamine on the number of eosinophils in the blood and peritoneal fluid of mice - *Blood*, 8, 536-544, 1953.

## REPLICATION

execution of the same survey or experiment more than once at the same site and/or time, by one or several teams of experimenters, to increase precision and estimate sampling error more closely.

*Note:* differs from repetition<sup>Δ</sup> in that it constitutes part of a coordinated plan.

REPLICAZIONE: esecuzione delle stesse osservazioni od esperimenti più di una volta nello stesso luogo e/o tempo, da parte di uno o più gruppi di sperimentatori, per aumentare la precisione e valutare errori di campionamento in maniera più esatta.

*Nota:* da distinguere dalla ripetizione<sup>Δ</sup> nel senso che la replicazione è parte integrante di un piano di ricerca coordinato.

---

HALBERG F., NELSON W., RUNGE W. J., SCHMITT O. H., PITTS G. C., TREMOR J., REYNOLDS O. E.: Plans for orbital study of rat biorhythms. Results of interest beyond the Biosatellite program - Space Life Sci. 2, 437-471, 1971.

SCHEVING L. E., HAUS E., KÜHL J. F. W., PAULY J. E., HALBERG F., CARDOSO S.: Close reproduction by different laboratories of characteristics of circadian rhythm in 1-D-arabinofuranosylcytosine tolerance by mice - Cancer Res., 36, 1133-1137, 1976.

## RESIDUAL ERROR

error remaining after subtracting the fitted model from observations.

*Note:* percentage error usually concerns squared residual error.

ERRORE RESIDUO: errore che rimane dopo aver sottratto il valore calcolato, in base al modello approssimante, da quello osservato.

*Nota:* errore percentuale riguarda di solito l'errore residuo quadrato.

---

HALBERG F., KATINAS G. S., CHIBA Y., GARCIA SAINZ M., KOVACS T. G., KÜNDEL H., MONTALBETTI N., REINBERG A., SCHARF R., SIMPSON H.: Chronobiologic glossary of the International Society for the Study of Biologic Rhythms - Int. J. Chronobiol. 1, 31-63, 1973.

property of a system oscillating (or capable of oscillating) with some natural frequency<sup>Δ</sup> (or rhythm<sup>Δ</sup>) to exhibit an increased amplitude (or to begin oscillating) when subjected to an external periodic influence or force with a frequency similar to that of the system, the amplitude of the resonant frequency increasing as the outside periodic influence approaches the natural frequency of the system.

*Note:* if a periodic external influence forces oscillation in an otherwise non-oscillating system, the frequency of the resonating system is that of the external force and not the natural frequency of the system. In any case, the response of the system depends on the relation between its natural frequency and the frequency of the external force. A properly-timed small external force can produce a large effect on the (resonant) system. The phenomenon of resonance can be described in terms of the solutions of a simple ordinary differential equation, as will be described with an example representing some prototype of resonance. If physiological systems should be described by ordinary differential equations, such equations would probably be far more complicated. Nevertheless the basic characteristics of resonance might remain similar. The differential equation

$$(1) \quad u'' + u = F(t)$$

describes an oscillation with no damping, in which  $F(t)$  is a function<sup>Δ</sup> describing some outside influence or force,  $u$  is the variable investigated and  $u''$  is the second derivative of this variable with respect to time. First, if  $F(t) = K$ , a constant, i.e., some constant outside influence is imposed, then the general solution of equation (1) is:

$$c_1 \cos t + c_2 \sin t + K$$

where  $c_1$  and  $c_2$  are undetermined coefficients. That is, in the presence of a constant outside influence  $K$ , the system oscillates with its *natural frequency* (here equated to 1) according to  $c_1 \cos t + c_2 \sin t + K$ . The coefficients  $c_1$  and  $c_2$  are determined by the initial conditions.

If  $F(t) = K \cos \omega t$  where  $K$  is a non-zero constant and  $\omega \neq 1$ , then the general solution of equation (1) is:

$$c_1 \cos t + c_2 \sin t + \frac{K}{1-\omega^2} \cos \omega t$$

Again there is an oscillatory term with the natural frequency 1. But if the number  $\omega$  is close to 1 so that  $1-\omega^2$  is very small, then the term

$$\frac{K}{1-\omega^2} \cos \omega t$$

RISONANZA: proprietà di un sistema oscillante (o in grado di oscillare), avente una frequenza<sup>Δ</sup> naturale (o ritmo<sup>Δ</sup>), di mostrare un aumento di ampiezza (oppure di porsi in oscillazione) quando venga sottoposto ad un'influenza oppure una forza periodica esterna avente frequenza simile a quella del sistema; l'ampiezza della frequenza risonante aumenta quando l'influenza periodica esterna si avvicina alla frequenza naturale del sistema.

*Nota:* se l'oscillazione viene provocata forzatamente da un'entità influenzante periodica esterna in un sistema che altrimenti non oscillerebbe, la frequenza del sistema risonante è quella della forza esterna e non la frequenza naturale del sistema. Ad ogni modo, la risposta del sistema dipende dalla relazione tra la sua frequenza naturale e la frequenza della forza esterna. Una forza esterna modesta avente un'appropriata struttura temporale può produrre un ampio effetto sul sistema risonante. Il fenomeno della risonanza può essere descritto in termini di soluzioni di un'equazione ordinaria differenziale semplice, e viene qui descritto con un esempio che rappresenta alcuni prototipi di risonanza. Se i sistemi fisiologici fossero descritti per mezzo di equazioni ordinarie differenziali, tali equazioni sarebbero probabilmente molto più complicate. Nonostante ciò, le caratteristiche di base della risonanza potrebbero rimanere simili.

L'equazione differenziale

descrive un'oscillazione senza smorzamento, nella quale  $F(t)$  è una funzione<sup>Δ</sup> che descrive un'influenza o forza esterna,  $u$  è la variabile ricercata e  $u''$  è la seconda derivata di questa variabile rispetto al tempo. Innanzi tutto se  $F(t) = K$ , una costante, cioè se viene imposta un'influenza esterna costante, la soluzione generale dell'equazione (1) è:

ove  $c_1$  e  $c_2$  sono coefficienti non precisati. Cioè in presenza di un'influenza costante esterna  $K$ , il sistema oscilla con la sua *frequenza naturale* (qui uguagliata ad 1) secondo la formula  $c_1 \cos t + c_2 \sin t + K$ . I coefficienti  $c_1$  e  $c_2$  sono determinati secondo le condizioni iniziali.

Se  $F(t) = K \cos \omega t$  ove  $K$  è una costante diversa da zero e  $\omega \neq 1$ , allora la soluzione generale dell'equazione (1) è:

Di nuovo compare un termine oscillatorio con la frequenza naturale 1. Ma se il numero  $\omega$  è vicino a 1, in modo tale che  $1-\omega^2$  è molto piccolo, allora il termine

is very large. Thus even if  $K$  (and consequently also  $K \cos \omega t$ ) is not large, the effect of imposing the periodic outside influence  $K \cos \omega t$  may be very large if  $\omega$  is close to 1, the natural frequency.

Finally if  $F(t) = K \cos t$ , i.e., if we take  $\omega = 1$ , then the general solution is

$$c_1 \cos t + c_2 \sin t + \frac{K}{2} t \sin t$$

If  $K \neq 0$ , the term

$$\frac{K}{2} t \sin t$$

describes an oscillation whose amplitude<sup>Δ</sup> increases without bound as  $t$  increases without bound. Thus even though the periodic outside influence  $K \cos t$  may be small, the result of applying it is very large. In an actual biological system, the amplitudes of the oscillations cannot increase without bound. What actually happens is that when the amplitudes of the oscillations become sufficiently large, other effects, usually nonlinear, which are not taken into account in the differential equation, come into play and prevent the amplitudes from increasing any further.

diviene molto grande. Così anche se  $K$  (e di conseguenza anche  $K \cos \omega t$ ) non è grande, l'effetto dell'imposizione dell'influenza esterna periodica  $K \cos \omega t$  può essere molto grande se  $\omega$  è vicino a 1, che è la frequenza naturale.

Infine se  $F(t) = K \cos t$ , cioè se prendiamo  $\omega = 1$ , allora la soluzione generale è:

Se  $K \neq 0$ , il termine

descrive un'oscillazione la cui ampiezza<sup>Δ</sup> aumenta senza limite come  $t$  aumenta senza limite. Così anche se l'influenza periodica esterna  $K \cos t$  può essere piccola, il risultato della sua applicazione è molto grande.

In un sistema biologico reale le ampiezze delle oscillazioni non possono aumentare senza limite. Quello che succede di solito è che quando le ampiezze delle oscillazioni superano una certa grandezza, entrano in gioco altri effetti, di solito non lineari, che non vengono tenuti in considerazione nell'equazione differenziale, e che fanno in modo che le ampiezze non aumentino ulteriormente.



graphic summary of levels of response (and, thus, usually, of differences in response) of a variable as a function<sup>Δ</sup> of several different (circadian<sup>Δ</sup> or other) system stages chosen for testing (e.g., the effect(s) of a single *stimulus*).

*Note:* chronobiologic response curves complement other biologic response curves by a time dimension. Classical dose-response curves can thus be complemented by time-response curves or briefly response curves, such as susceptibility rhythms presenting responses preferably at several doses or more broadly at several stimulus intensities. Furthermore, response-curves can be obtained for any or all rhythm<sup>Δ</sup> characteristics including microscopic<sup>Δ</sup> ones (acrophase<sup>Δ</sup>, amplitude<sup>Δ</sup>, mesor<sup>Δ</sup>, etc.) as well as for, *inter alia*, endpoints such as death from a fixed dose of a drug or poison. In a macroscopic<sup>Δ</sup> approach, the meaning of *response curve* was taken to mean a curve showing how the amount and the sign of a phase-shift induced by a single stimulus depend on the phase<sup>Δ</sup> in which the *stimulus* is applied. In this instance it also was proposed that the method of measurement of the phase-shifts should always be stated, e.g., by using *the first measurable phase after the stimulus or the final steady state*.

CURVA DI RISPOSTA: riassunto grafico di livelli di risposta (e poi usualmente delle differenze nelle risposte) di una variabile in funzione<sup>Δ</sup> di varie e diverse fasi di un sistema (circadiano<sup>Δ</sup> o di altro tipo), scelte per l'esperimento (per esempio, per valutare gli effetti di un singolo stimolo).

*Nota:* le curve di risposta cronobiologiche integrano con la dimensione temporale altre curve di risposta biologiche. Le classiche curve dose-risposta possono così essere integrate con curve tempo-risposta o semplicemente con curve di risposta, quali i ritmi di sensibilità che mostrano preferibilmente risposte a dosi diverse o più ampiamente a diverse intensità di stimolo. Inoltre, le curve di risposta possono essere ottenute per qualsiasi o tutte le caratteristiche del ritmo<sup>Δ</sup>, comprese quelle microscopiche<sup>Δ</sup> (acrofase<sup>Δ</sup>, ampiezza<sup>Δ</sup>, mesor<sup>Δ</sup>, ecc.) come pure, fra l'altro, per i punti finali come la morte dovuta a una dose fissa di un farmaco o veleno. Nell'approccio macroscopico<sup>Δ</sup>, il significato di *curva di risposta* era quello di una curva che mostra in che modo la quantità ed il segno di uno slittamento di fase, dovuto ad uno stimolo singolo, dipendano dalla fase in cui lo stimolo è applicato. A questo proposito è stato anche proposto che il metodo di misurazione degli slittamenti di fase dovrebbe essere sempre stabilito, per esempio usando *la prima fase misurabile dopo lo stimolo oppure lo stato finale stabile*.

HALBERG F.: Some aspects of biologic data analysis; longitudinal and transverse profiles of rhythms. In: Circadian Clocks. Proceedings of the Feldafing Summer School, Sept. 1964, J. Aschoff ed. North-Holland Publishing Company Amsterdam 1965; pp. 13-22.

HALBERG F., JOHNSON E. A., BROWN B. W., BITTNER J. J.: Susceptibility rhythm to *E. coli* endotoxin and bioassay - Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 103, 142-144, 1960.

PITTENDRIGH C. In: Circadian Clocks. North Holland Publishing Company, Amsterdam 1965; pp. 277-297.

## RHYTHM

a periodic component of (biologic) time<sup>Δ</sup> series, demonstrated by inferential statistical means, preferably with objectively quantified characteristics (i.e., frequency<sup>Δ</sup>  $f$ , acrophase<sup>Δ</sup>  $\phi$ , amplitude<sup>Δ</sup>  $A$ , mesor<sup>Δ</sup>  $M$ , and/or waveform<sup>Δ</sup>  $W$ ).

*Note:* rhythms thus include any set of biologic changes recurring systematically according to an (algorithmically) formulatable pattern or waveform which is validated in inferential statistical terms. Mathematically, more or less sinusoidal rhythms can be described by the use of approximating functions such as those of a form:

$$f(t) = M + A \cos(\omega t + \phi)$$

where  $\omega$  is the angular<sup>Δ</sup> frequency and  $t =$  time. Confidence<sup>Δ</sup> intervals also should be estimated for rhythm parameters<sup>Δ</sup>.

The frequent use of a cosine function<sup>Δ</sup>, as the first step in a check of rhythmicity, does not imply more than that this function<sup>Δ</sup> approximates the data better than does a horizontal line.

In other words, the microscopic<sup>Δ</sup> fit of a cosine does not imply that the data are truly sinusoidal in shape, just as the use of a microscope in histology does not imply that the nucleus and cytoplasm are modeled by an objective and ocular.

RITMO: componente periodica di serie temporali<sup>Δ</sup> biologiche, dimostrata con metodiche di statistica inferenziale, preferibilmente avente caratteristiche obbiettivamente quantificate (cioè frequenza<sup>Δ</sup>  $f$ , acrofase<sup>Δ</sup>  $\phi$ , ampiezza<sup>Δ</sup>  $A$ , mesor<sup>Δ</sup>  $M$  e/o forma dell'onda<sup>Δ</sup>  $W$ ).

*Nota:* i ritmi includono così ogni insieme di modificazioni biologiche che capitano sistematicamente secondo uno schema formulabile algoritmicamente oppure un tipo di onda che è confermata in termini di statistica inferenziale. Matematicamente, ritmi più o meno sinusoidali possono venir descritti usando funzioni approssimanti come:

dove  $\omega$  è la frequenza angolare<sup>Δ</sup> e  $t$  il tempo. Bisognerebbe valutare anche gli intervalli di confidenza<sup>Δ</sup> per i parametri<sup>Δ</sup> del ritmo.

L'uso frequente della funzione<sup>Δ</sup> coseno è il primo passo nella verifica della ritmicità, e non implica se non il fatto che questa funzione approssima i dati meglio di una linea retta.

In altre parole il calcolo microscopico<sup>Δ</sup> di un coseno non comporta che i dati siano veramente disposti su una sinusoide, proprio come l'uso del microscopio, in istologia, non comporta che il nucleo ed il citoplasma siano fatti secondo le esigenze di un obbiettivo e di un oculare.

HALBERG F.: Resolving power of electronic computers in chronopathology - an analogy to microscopy - *Scientia* 101, 412-419, 1966. (Fr. translation 172-179 in Supplement).

HALBERG F., JOHNSON E. A., NELSON W., RUNGE W., SOTHERN R.: Autorhythmometry procedures for physiologic self-measurements and their analysis - *Physiology Teacher* 1, 1-11, 1972.

inferential statistical test of amplitude<sup>Δ</sup> and/or acrophase<sup>Δ</sup> similarity in two or more rhythms.

Note: this test is similar to that used in mesor-comparison<sup>Δ</sup>. As in that test, it is assumed that a rhythm<sup>Δ</sup> (in this case with a fixed period) has been described in each of  $k \geq 2$  time<sup>Δ</sup> series using a cosine model:

$$(1) \quad y_{ij} = M_i + A_i \cos(\omega t_{ij} + \phi_i) + e_{ij}$$

in which  $i = 1, 2, \dots, k$  indicates the series number;  $j = 1, 2, \dots, n_i$  the measurement number in the  $i^{\text{th}}$  series;  $y_{ij}$  = measurements obtained at times  $t_{ij}$ ;  $n_i$  = the total number of measurements for the  $i^{\text{th}}$  series. The  $e_{ij}$  in model (1) are uncertain or uncontrollable or unobservable random errors assumed to be independent normal variables with mean zero and similar variance;  $M_i$  = mesor<sup>Δ</sup>,  $A_i$  = amplitude,  $\phi_i$  = acrophase and  $\omega$  = angular<sup>Δ</sup> frequency<sup>Δ</sup>, defined as  $2\pi/\tau$ , where  $\tau$  = period<sup>Δ</sup>.

The model (1) can be rewritten in the following equivalent form:

$$(2) \quad y_{ij} = M_i + \beta_i x_{ij} + \gamma_i z_{ij} + e_{ij}$$

where

$$\beta_i = A_i \cos \phi_i \quad \gamma_i = -A_i \sin \phi_i$$

$$x_{ij} = \cos \omega t_{ij} \quad z_{ij} = \sin \omega t_{ij}$$

The parameters

I parametri

$M_i, \beta_i$

and

e

$\gamma_i$

can be estimated for each series by the least<sup>Δ</sup>-squares method.

To test whether or not the  $k$  series reveal rhythms with similar amplitude and acrophase, the null hypothesis is formulated as the equality of  $\beta_i$  and  $\gamma_i$  in the  $k$  series.

$$H_0: (\beta_1, \gamma_1) = (\beta_2, \gamma_2) = \dots = (\beta_k, \gamma_k) = (\beta, \gamma)$$

where  $(\beta, \gamma)$  represents the common  $(\beta_i, \gamma_i)$ . Let  $RSS_{H_0}$  be the pooled residual sum of squares under  $H_0$ , obtained by fitting the model:

$$(3) \quad y_{ij} = M_i + \beta x_{ij} + \gamma z_{ij} + e_{ij}$$

to each series, the common  $(\beta, \gamma)$  having first been estimated by fitting a single cosine curve to combined data from all  $k$  series. Let  $RSS_{H_1}$  be the pooled residual sum of squares under the alternative hypothesis in which model (2) is fitted to each series.

Then the ratio

$$F = \left( \frac{RSS_{H_0} - RSS_{H_1}}{RSS_{H_1}} \right) \left( \frac{N - 3k}{2k - 2} \right)$$

is distributed as  $F$  with  $2k-2$  and  $N-3k$  degrees of freedom and can be used to test whether or not the rhythms exhibited by the  $k$  series have different amplitudes and/or acrophases.

CONFRONTO DI RITMI: *test* di statistica inferenziale di somiglianza dell'ampiezza<sup>Δ</sup> e/o dell'acrofase<sup>Δ</sup> in due o più ritmi.

Nota: questo *test* è simile a quello usato nel confronto<sup>Δ</sup> di mesor. Come in quello, si presuppone che un ritmo<sup>Δ</sup> (in questo caso avente periodo fisso) sia stato descritto in ognuna di  $K \geq 2$  serie temporali<sup>Δ</sup>, usando una funzione coseno:

nella quale  $i = 1, 2, \dots, k$  indica il numero di serie;  $j = 1, 2, \dots, n_i$  il numero di misurazioni nella serie  $i$ -esima;  $y_{ij}$  = misurazioni ottenute ai tempi  $t_{ij}$ ;  $n_i$  = numero totale delle misurazioni per la serie  $i$ -esima. Nella funzione (1)  $e_{ij}$  sono errori casuali incerti o incontrollabili o non osservabili che si presuppone siano variabili normali indipendenti aventi media zero e varianza simile;  $M_i$  = mesor<sup>Δ</sup>,  $A_i$  = ampiezza;  $\phi_i$  = acrofase;  $\omega$  = frequenza<sup>Δ</sup> angolare<sup>Δ</sup>, definite come  $2\pi/\tau$ , ove  $\tau$  = periodo<sup>Δ</sup>. La funzione (1) può essere espressa anche nella forma seguente:

ove

possono essere valutati per ogni serie col metodo dei minimi<sup>Δ</sup> quadrati.

Per valutare se le serie  $k$  rivelino o meno ritmi con ampiezza ed acrofase simili, l'ipotesi zero viene formulata come uguaglianza di  $\beta_i$  e  $\gamma_i$  nelle serie  $k$ .

ove  $(\beta, \gamma)$  rappresentano le comuni  $(\beta_i$  e  $\gamma_i)$ . Ammettiamo che  $RSS_{H_0}$  siano le somme totali residue di quadrati sotto l'ipotesi zero  $H_0$ , ottenute calcolando la funzione:

per ciascuna serie, i parametri comuni  $(\beta, \gamma)$  sono stati in precedenza valutati adattando una curva coseno singola ai dati combinati provenienti da tutte le serie  $k$ . Ammettiamo che  $RSS_{H_1}$  siano le somme residue totali di quadrati secondo l'ipotesi alternativa  $H_1$ , nella quale la funzione (2) viene calcolata per ogni serie.

Allora il rapporto:

viene distribuito come  $F$  con  $2k-2$  e  $N-3k$  gradi di libertà, e può essere usato per valutare se i ritmi delle serie  $k$  abbiano o no ampiezze e/o acrofasi diverse.

*Applications:* a rhythm comparison presumes that for all the kinds of series being compared, a statistically significant rhythm has been demonstrated at a reasonable probability level, commensurate with the sampling conditions in the light of prior experience. With this admittedly arbitrary empirical approach, the table 1 values are regarded as compatible with rhythm description and hence an amplitude-acrophase comparison can be carried out. The table reveals not only that a circadian<sup>Δ</sup> rhythm characterizes the response of mice to pentobarbital, the drug tested, but also that this rhythmic response exhibits a dose-dependent extent of change and/or timing.

*Applicazioni:* un confronto di ritmi presuppone che, per tutti i tipi di serie confrontate, debba essere stato dimostrato, in maniera statisticamente significativa, un ritmo con un livello di probabilità ragionevole, compatibilmente con le condizioni di campionamento, alla luce delle esperienze precedenti. Secondo questo approccio, che per ammissione *a priori* è arbitrario ed empirico, nella tabella 1 i valori sono ammessi essere compatibili con la descrizione del ritmo, e così si può eseguire un confronto di ampiezza ed acrofase. La tabella evidenzia non solo che la risposta dei topi al pentobarbital, il farmaco preso in esame, è caratterizzata dalla presenza di un ritmo, ma anche che questa risposta ritmica mostra un grado di modificazione e/o una struttura temporale dose-dipendente.

dose (mg/kg)	circadian parameter* (units)			significance test for individual cosine		
	mesor (minutes asleep)	amplitude	acrophase (clock hour)	F	D.F.	P <sup>o</sup>
86.5	174.1	27.7	12.19	5.00	2,43	0.010
78.7	146.8	17.3	05.50	2.89	2,41	0.066
71.5	113.0	21.3	06.59	4.75	2,43	0.013
65.0	93.6	13.6	07.05	6.97	2,45	0.009

Comparison:  $F = 2.748$  (6, 172 D.F.);  $P_f = 0.014$ .

\* Based on least-squares fitting of 24-h cosine function.

<sup>o</sup>  $P$  = probability of obtaining  $F$  equal to or exceeding observed  $F$  if there was no 24-h sinusoidal variation.

$f P$  = probability of obtaining  $F$  equal to or exceeding observed  $F$  if true differences were zero.

Tab. 1 - Amplitude and/or acrophase differ significantly among rhythms at different doses.

Tab. 1 - L'ampiezza e/o l'acrofase differiscono significativamente tra i ritmi a differenti dosi.

Rhythm comparisons apply to clinical as well as basic problems, such as the comparison of systolic blood pressures, before and after institution of antimesorhypertensive treatments. The treatment in table 2, administered during 21 days, consists of 50 mg of hydrochlorothiazide, every day at 14<sup>00</sup>. In this particular example, it can be seen by the naked eye that the 95% confidence<sup>Δ</sup> intervals for the acrophases of the two series do not overlap. A special test, then, is not necessary to examine any difference in acrophase.

Il confronto di ritmi si applica a problemi clinici e di base, come il confronto fra pressioni arteriose sistoliche, prima e dopo l'istituzione di trattamenti terapeutici anti-mesoripertensivi. Nella tabella 2 viene attuata per 21 giorni una terapia con 50 mg di idroclorotiazide, ogni giorno alle 14<sup>00</sup>. In questo esempio particolare si può vedere ad occhio nudo che gli intervalli<sup>Δ</sup> di confidenza del 95% per le acrofasi delle due serie non si sovrappongono. Perciò non è necessario un *test* speciale per valutare le differenze nell'acrofase.

stage	amplitude ± S.E. (mm Hg)	acrophase (95% confidence interval) *	comparisons F (DF)
A	13.8 ± 2.3	12 <sup>45</sup> (11 <sup>36</sup> ; 13 <sup>54</sup> )	5.04 (2.172) .01 < P < .05
B	9.8 ± 1.3	10 <sup>38</sup> (09 <sup>41</sup> ; 11 <sup>35</sup> )	

\* hours and minutes

Tab. 2 - rhythm comparison of systolic blood pressures obtained before (A) and after (B) treatment.

Tab. 2 - confronto di ritmi, di pressioni arteriose sistoliche, prima (A) e dopo (B) la terapia.

In any event, after completion of rhythm comparisons, one may test separately for any difference in amplitude and in acrophase, eventually by fixing one of the two parameters<sup>Δ</sup> and letting only the other one vary. Thus, one may apply a time shift to the  $k$  time<sup>Δ</sup> series such that all acrophases are zero, for a comparison of amplitudes. One may also normalize the time series according to the amplitudes, by equating for each particular series the amplitude to unity, for a comparison of acrophases.

Ad ogni modo, dopo aver completato un confronto di ritmi, si può valutare separatamente qualsiasi differenza in ampiezza ed in acrofase, eventualmente fissando uno dei due parametri<sup>Δ</sup> e lasciando variare solo l'altro. Così si può applicare uno slittamento di tempo alle serie temporali<sup>Δ</sup>  $k$  in modo tale che tutte le acrofasi siano uguali a zero, per un confronto delle ampiezze. Si possono anche normalizzare le serie temporali secondo le ampiezze, eguagliando l'ampiezza all'unità per ogni particolare serie, per un confronto di acrofasi.

---

BARTTER F. C., DELEA C. S., BAKER W., HALBERG F., LEE J. K.: Chronobiology in the diagnosis and treatment of mesor-hypertension - *Chronobiologia* 3, 199-213, 1976.

NELSON W., HALBERG F.: An evaluation of time-dependent changes in susceptibility of mice to pentobarbital injection - *Neuropharmacology* 12, 509-524, 1973.

## RHYTHMICITY

state of being rhythmic or of responding rhythmically.

*Note:* an appropriate inferential statistical test result is required before, at the microscopic<sup>Δ</sup> level, a variation qualifies as a rhythm<sup>Δ</sup>.

RITMICITÀ: stato dell'essere ritmico o dell'aver risposte di tipo ritmico.

*Nota:* per definire ritmo<sup>Δ</sup> una variazione è necessario prima eseguire un appropriato *test* di statistica inferenziale, di tipo microscopico<sup>Δ</sup>.

---

HALBERG F., NELSON W., RUNGE W. J., SCHMITT O. H., PITTS G. C., TREMOR J., REYNOLDS O. E.: Plans for orbital study of rat biorhythms. Results of interest beyond the Biosatellite program - Space Life Sci. 2, 437-471, 1971.

## RHYTHMOMETRY

description of rhythm<sup>Δ</sup> by inferential statistical hypothesis testing and (when indicated point-and-interval) estimation of characteristics such as mesor<sup>Δ</sup>, amplitude<sup>Δ</sup>, acrophase<sup>Δ</sup>, orthophase<sup>Δ</sup>, period (or frequency<sup>Δ</sup>) and/or waveform<sup>Δ</sup>.

*Note:* data for rhythmometry may be automatically collected and/or self-measured. The ensuing analysis by fit of mathematical function(s)<sup>Δ</sup> approximating rhythm(s) and/or other temporal parameters<sup>Δ</sup> can be rapidly done in many cases by a small electronic computer or even by pocket calculators as well as other (e.g., mechanical or optical) means. Computations by hand also can be practiced, as a microscopic<sup>Δ</sup> approach.

RITMOMETRIA: descrizione di un ritmo<sup>Δ</sup> eseguita valutando ipotesi di statistica inferenziale e, quando viene indicato, mediante la stima dei punti e degli intervalli di caratteristiche come il mesor<sup>Δ</sup>, l'ampiezza<sup>Δ</sup>, l'acrofase<sup>Δ</sup>, l'ortofase<sup>Δ</sup>, il periodo<sup>Δ</sup> (o la frequenza<sup>Δ</sup>) e/o la forma dell'onda<sup>Δ</sup>.

*Nota:* i dati per la ritmometria possono essere raccolti automaticamente e/o automisurati. La successiva analisi effettuata adattando funzioni<sup>Δ</sup> matematiche, che approssimano il ritmo e/o altri parametri temporali, può essere fatta rapidamente in molti casi mediante l'uso di un piccolo *computer* o perfino con calcolatori portatili come pure con altri mezzi (meccanici od ottici per esempio). Come approccio microscopico<sup>Δ</sup> possono essere anche considerati i calcoli manuali.

---

HALBERG F., JOHNSON E. A., NELSON W., RUNGE W., SOTHERN R.: Autorhythmometry procedures for physiologic self-measurements and their analysis - Physiology Teacher 1, 1-11, 1972.

HALBERG F., LAURO R., CARANDENTE F.: Autorhythmometry leads from single-sample medical check-ups toward a health science of time series - La Ricerca Clin. Lab. 6, 207-250, 1976.

KOUKKARI W. L., DUKE S. H., HALBERG F., LEE J. K.: Circadian rhythmic leaflet movements: student exercise - Chronobiologia 1, 281-304, 1974.

single abrupt or gradual displacement of one or several events constituting a schedule (e.g., one or several meal times) along the time scale of a period<sup>Δ</sup>, with which a given event recurs.

SLITTAMENTO DI ORARIO: spostamento singolo improvviso o graduale di uno o più eventi che costituiscono un orario o programma di attività in genere (per esempio uno o più orari dei pasti) lungo la scala temporale del periodo<sup>Δ</sup> col quale un dato evento si manifesta.

RENTOS P. G., SHEPARD R. D. (Eds): Shift Work and Health. Proc. Symp. NIOSH, Cincinnati, Ohio, 1975, HEW Publication No. 76-203, 1976.

## SERALITY

complex multi-dimensional integration of experience, judgement and/or physiologic rhythmometric results (based upon behavior inventory, interview, rating scale and/or autorhythmometry<sup>Δ</sup>) according to which one's well being and/or best performance occurs relatively late during each wakefulness span as compared to a population mean, proposed as part of a manility<sup>Δ</sup>-serality *continuum*.

ATTITUDINE AD ESSERE PIÙ ATTIVO DI SERA: integrazione, complessa e dotata di vari aspetti, di esperienza, giudizio e/o risultati ritmometrici fisiologici (basati sull'esame del comportamento, su interviste, scale di giudizio e/o autoritmometria<sup>Δ</sup>) secondo la quale il momento di maggior benessere, e/o del miglior rendimento, cade relativamente tardi durante il periodo di veglia giornaliero, in confronto alla media della popolazione. Tale termine è stato proposto come parte integrante della voce: continuità tra l'essere mattiniero<sup>Δ</sup> e l'essere preferenzialmente attivo di sera.

\*Note: term derived from Latin (*sero*=late). A note under manility<sup>Δ</sup> applies *mutatis mutandis*.

Nota: il termine deriva dal latino (*sero*=tardi). Può essere applicata, con le dovute modifiche, la nota sotto la voce: continuità tra l'essere mattiniero<sup>Δ</sup> e l'essere preferenzialmente attivo di sera.

HALBERG F., WENDT H. W., HAUS E., LAKATUA D.: Steps toward physiologically validated manility (earliness) versus serality (lateness) for use in specific applications - shift work and treatment schedule. Abstract of the XIII International Conference of the International Society for Chronobiology, Pavia - Chronobiologia 4, 115, 1977.

SHIFT-SPAN (of a rhythm),  $T(\Delta\phi_R) = [t(\Delta\phi_R) - t(\Delta\phi_S)]$

the time elapsed between the onset of a (usually sudden) shift in a synchronizer<sup>Δ</sup> schedule,  $t(\Delta\phi_S)$ , and completion of the resulting shift in a rhythm's acrophase<sup>Δ</sup> at  $t(\Delta\phi_R)$ .

*Units:* see ACROPHASE.

*Note:* along with the duration of a rhythm's shift one should specify the extent of shift ( $\Delta\theta$ ) in both synchronizer (S) and rhythm<sup>Δ</sup> (R);  $\Delta\theta$  can be expressed in degrees (e.g., 90°-shift). If the shift is of 180°, one may refer to an *inversion*<sup>Δ</sup> time.

The shift-span constitutes a criterion assessed in metarhythmometry<sup>Δ</sup>.

INTERVALLO DI SLITTAMENTO (di un ritmo): tempo che intercorre tra l'inizio, di solito improvviso, del cambiamento nello schema di un sincronizzatore<sup>Δ</sup>  $t(\Delta\phi_S)$  ed il compimento dello slittamento risultante nell'acrofase<sup>Δ</sup> del ritmo a  $t(\Delta\phi_R)$ .

*Unità:* vedi ACROFASE.

*Nota:* insieme alla durata dello slittamento del ritmo bisognerebbe specificare il grado di slittamento ( $\Delta\theta$ ) sia del sincronizzatore (S) che del ritmo<sup>Δ</sup> (R);  $\Delta\theta$  può essere espresso in gradi (per esempio 90° di *shift*). Se lo slittamento è di 180°, può essere chiamato tempo di *inversione*<sup>Δ</sup>.

L'intervallo di slittamento costituisce un criterio stabilito in metaritmometria<sup>Δ</sup>.



the entire variability of a time<sup>Δ</sup> series, including both the (useful) part of the signal to be evaluated (e.g., rhythm<sup>Δ</sup>) and other components (biologic<sup>Δ</sup> noise).

*Note:* in communication theory one refers, e.g., to a *signal containing a message pulse plus unwanted contamination, tending to interfere with our recognition of the message*. The theory also recognizes *random signals* corresponding to noise. This use is preferred, for practical reasons, to the earlier restriction of the term *signal* to the useful part of a message (e.g., rhythm), in terms such as signal-to-noise ratio (previously used in the conceptual context of the same term in physics).

Many chronograms<sup>Δ</sup> contain rhythms (as documented by analyses; not here shown) and biologic noise; in this sense, the signals as a whole consist, e.g., of recorded telemetered intraperitoneal temperature, gross body movement and feeding activity, including a varying extent of noise and time structural components.

SEGNALE: l'intera variabilità di una serie temporale<sup>Δ</sup>, che comprende sia la parte utile del segnale che deve essere valutata (cioè il ritmo<sup>Δ</sup>) che le altre componenti (rumore biologico<sup>Δ</sup>).

*Nota:* nelle teorie che riguardano problemi di comunicazione, per esempio, ci si riferisce all'esistenza di *un segnale che contiene un messaggio pulsante più una contaminazione indesiderata che tende ad interferire con il riconoscimento del messaggio*. La teoria riconosce anche l'esistenza di *segnali casuali* che corrispondono al rumore. Questo uso è preferito, per ragioni pratiche, alla precedente restrizione del termine *segnale*, per la quale tale termine veniva definito come la parte utile del messaggio (per esempio il ritmo), nel rapporto segnale-rumore (precedentemente usato in fisica in maniera restrittiva).

Molti cronogrammi<sup>Δ</sup> contengono ritmi (come vengono documentati dalle analisi; qui non ne vengono mostrati) e rumore biologico; in questo senso i segnali nel loro insieme comprendono, per esempio, la temperatura intraperitoneale misurata e registrata mediante telemetria, i movimenti grossolani del corpo e la distribuzione dell'alimentazione nel tempo, ivi compresi, in varia misura, il rumore biologico ed i componenti strutturali di tempo.

HALBERG F.: Organisms as circadian systems; temporal analysis of their physiologic and pathologic responses, including injury and death. In: Walter Reed Army Institute of Research Symposium. Medical aspects of stress in the military climate, 1964; pp. 1-36.

HALBERG F.: Physiologic considerations underlying rhythmometry, with special reference to emotional illness. Symposium on Biological Cycles and Psychiatry. In: Symposium Bel-Air III, Genève, Masson et C<sup>ie</sup>, 1968, pp. 73-126.

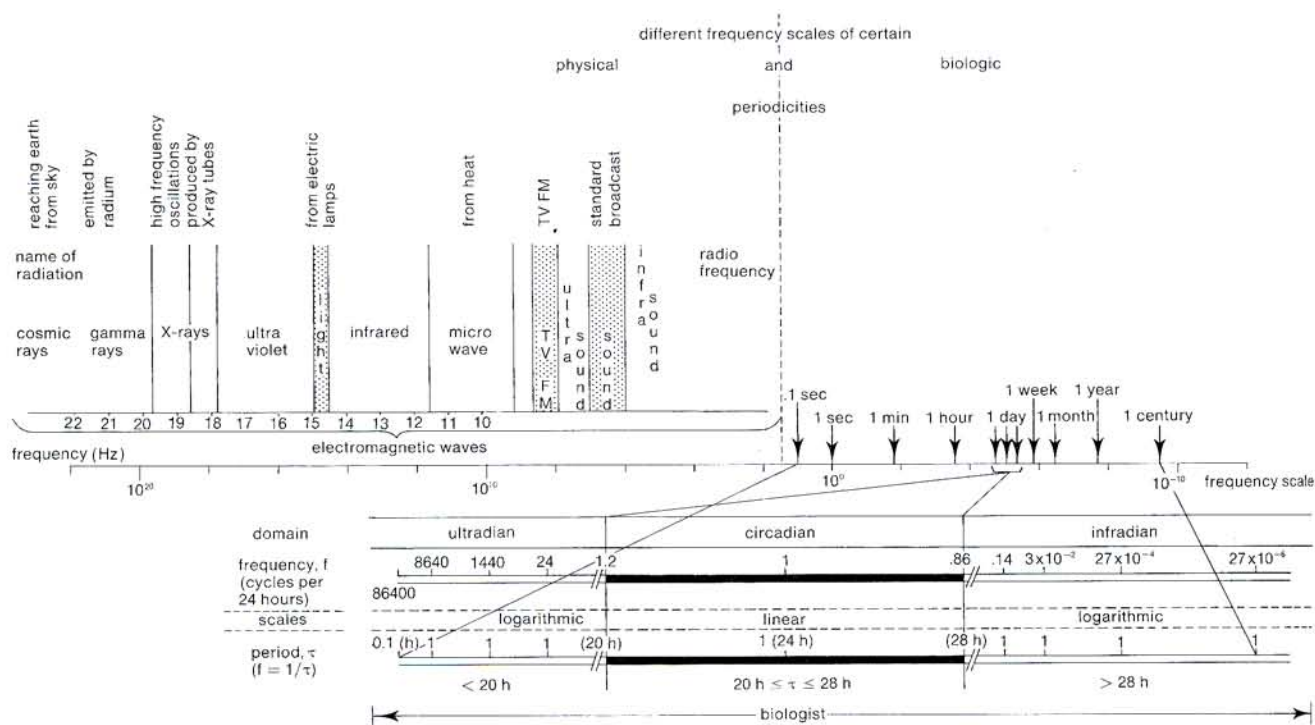
## SPECTRAL DOMAIN (physiologic)

subdivision of broad spectrum of physiologic rhythms<sup>Δ</sup> (ultradian<sup>Δ</sup>, circadian<sup>Δ</sup> or infradian<sup>Δ</sup>) or display of characteristics along a scale of frequencies (rather than along a time scale).

*Note:* as in physics, in chronobiologic use for interpreting results of microscopic<sup>Δ</sup> analyses, *spectral domain* (not qualified by the adjectives *physiologic*, *ultradian*, *circadian* or *infradian*) usually indicates the whole documented frequency<sup>Δ</sup> scale, wherever it may be located in the yet broader spectrum<sup>Δ</sup> of biologic rhythms. The biologist's *high frequency* impresses the physicist as low frequency. Hence, it may be appropriate for the biologist with broader perspective to refrain from the use of so-called delineated high and low frequency domains. One can still speak in biology as in physics of high and low frequencies in the frequency domain investigated (whatever it may be).

CAMPO SPETTRALE (fisiologico): suddivisione di un ampio spettro di ritmi<sup>Δ</sup> fisiologici (ultradiani<sup>Δ</sup>, circadiani<sup>Δ</sup> o infradiani<sup>Δ</sup>) o grafico di caratteristiche lungo una scala di frequenze (invece che lungo una scala temporale).

*Nota:* come in fisica, anche in cronobiologia si usa, per interpretare i risultati di analisi microscopiche<sup>Δ</sup>, un *campo spettrale* (non specificato mediante gli aggettivi *fisiologico*, *ultradiano*, *circadiano* o *infradiano*) che di solito indica l'intera scala di frequenza<sup>Δ</sup> documentata, ovunque possa essere collocata nel già ampio spettro<sup>Δ</sup> dei ritmi biologici. Quelle che sono *alte frequenze* per i biologi sorprendono i fisici per la loro bassa frequenza. Perciò, può essere appropriato per il biologo dalle ampie vedute l'astenersi dall'uso dei cosiddetti campi delineati di alta e bassa frequenza. Si può ancora parlare in biologia, come in fisica, di alte e basse frequenze, nell'ambito del campo di frequenze studiato (qualunque esso sia).



Different frequency scales of certain physical and biologic periodicities.

Differenti scale di frequenza della periodicità in fisica e in biologia.

## SPECTRAL REGION (physiologic)

subdivision of a physiologic spectral<sup>Δ</sup> domain.

REGIONE SPETTRALE (fisiologica): suddivisione del campo spettrale<sup>Δ</sup> fisiologico.

## SPECTRAL WINDOW (chronobiologic)

tabulation or display, as function<sup>Δ</sup> of an abscissa (covering part of the spectrum) linear in frequency<sup>Δ</sup>, of amplitude<sup>Δ</sup>, residual<sup>Δ</sup> error, variance<sup>Δ</sup> or some other characteristic investigated by harmonic or other analysis.

*Note:* the periodogram is one of many kinds of spectral windows used by chronobiologists as displays of results of various kinds, not limited to amplitudes as a function of trial period.

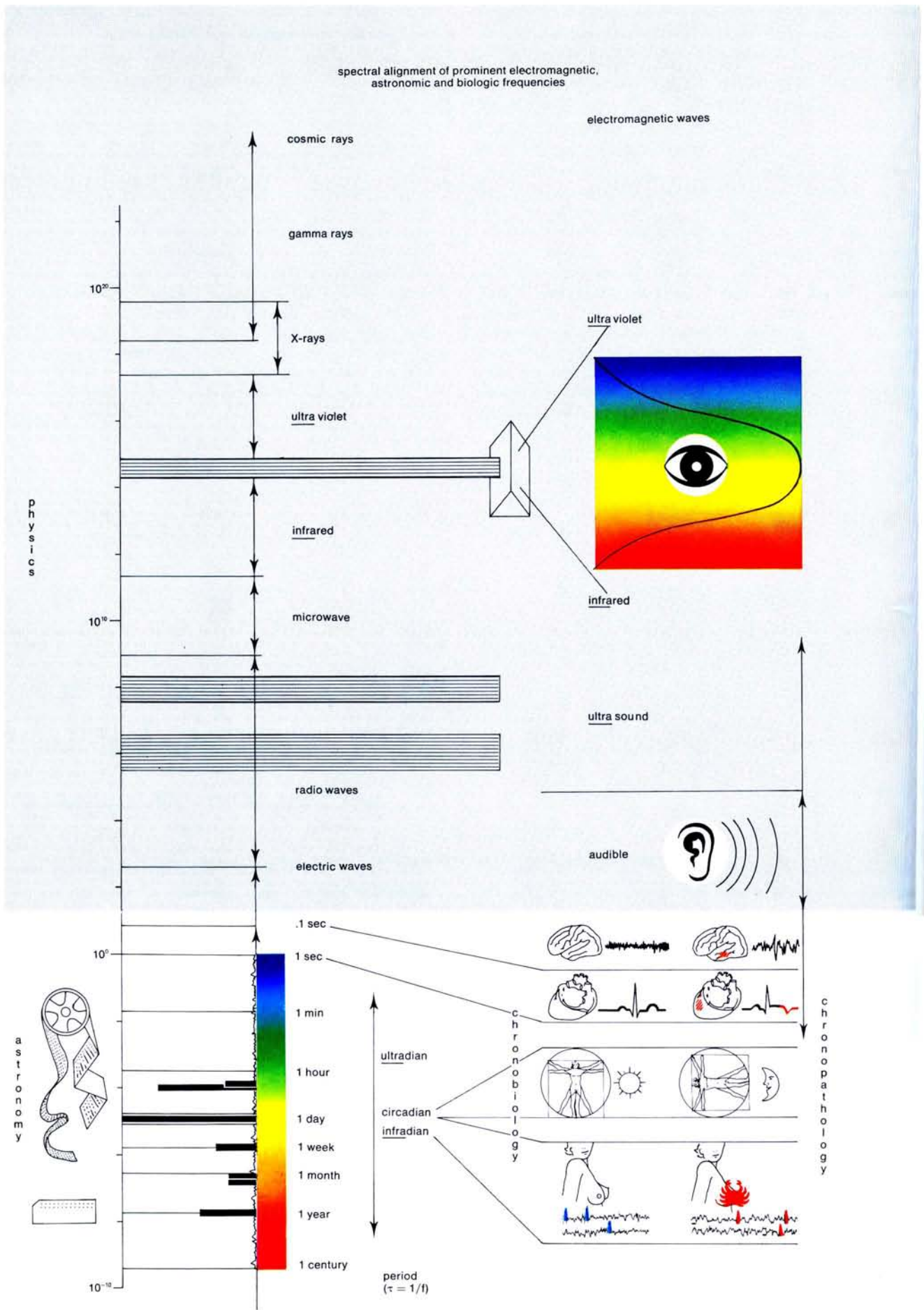
From the viewpoint of spectral analysis, a spectral window is more specifically defined as a smoothing procedure used to obtain a consistent estimate of the power spectrum<sup>Δ</sup> (or of the periodogram).

FINESTRA SPETTRALE (cronobiologica): tabulazione o grafico, in funzione<sup>Δ</sup> di un'ascissa (che copra parte dello spettro) lineare in frequenza<sup>Δ</sup>, di ampiezza<sup>Δ</sup>, errore residuo<sup>Δ</sup>, varianza<sup>Δ</sup> od altre caratteristiche indagate da alcuni tipi di analisi armonica o di altro genere.

*Nota:* il periodogramma è uno dei tanti tipi di finestre spettrali usate dai cronobiologi come grafico di risultati di vario tipo, non limitati alle ampiezze come funzione di un periodo di prova.

Dal punto di vista dell'analisi spettrale, una finestra spettrale è definita più specificamente come un facile metodo usato per ottenere una valutazione concreta dello spettro<sup>Δ</sup> di potenza (o del periodogramma).

HALBERG F., KATINAS G. S., CHIBA Y., GARCIA SAINZ M., KOVACS T. G., KÜNDEL H., MONTALBETTI N., REINBERG A., SCHARF R., SIMPSON H.: Chronobiologic glossary of the International Society for the Study of Biologic Rhythms - *Int. J. Chronobiol.* 1, 31-63, 1973.



the entirety of biologic rhythms with different frequencies ranging from extremely high-frequency events (e.g., certain 1000 cycles/sec discharges of electric fishes) to low-frequency population rhythms (with 1 cycle<sup>Δ</sup> in many years).

*Note:* the biologic rhythm<sup>Δ</sup> spectrum may be subdivided into three spectral<sup>Δ</sup> domains and the latter into a number of regions.

While cognizant of frequency<sup>Δ</sup> ranges, in fields ranging from chronobiology<sup>Δ</sup> to astronomy and more broadly to physics, the chronobiologist establishes *differences* as well as similarities between organismic and extrinsic frequencies as one criterion of endogenicity for biorhythms and uses results of metarhythmometry<sup>Δ</sup> (revealing polarity in rhythm shifting) as another criterion. However, whenever possible, chronobiologists use a manipulative approach, such as that by *remove and replace* to document the role of anatomical structures and biochemical compounds in certain physiologic phenomena such as those relating to the adrenal or menstrual cycles.

ⓄThe figure aligns *frequencies* of interest in fields as divergent as physics, astronomy and biology, but without implication of causal relations. However, it is emphasized that the computer card and magnetic tape (also sketched in the figure as means for rhythmometry by computer) eventually can complement the current uses of encephalography and electrocardiography in medical practice.

SPETTRO DI RITMI BIOLOGICI: complesso di ritmi biologici aventi frequenze differenti, che spaziano da eventi con frequenza estremamente alta (per esempio le scariche elettriche di 1000 cicli al secondo emanate da alcuni pesci) fino a ritmi di popolazione a bassa frequenza (con 1 ciclo<sup>Δ</sup> in diversi anni).

*Nota:* lo spettro di un ritmo<sup>Δ</sup> biologico può essere suddiviso in tre sezioni (*domain*) spettrali e queste ultime in un certo numero di regioni.

Il cronobiologo, essendo esperto per quanto riguarda i *ranges* di frequenza<sup>Δ</sup>, nei campi che vanno dalla cronobiologia<sup>Δ</sup> all'astronomia e, in senso più lato, alla fisica, stabilisce *le differenze* e le somiglianze tra le frequenze dell'organismo e quelle estrinseche come criterio per stabilire l'endogenicità dei bioritmi ed usa i risultati della metaritmometria<sup>Δ</sup> (che rivela la polarità negli slittamenti dei ritmi) come altro criterio per lo stesso fine. Comunque, ogni qualvolta sia possibile, i cronobiologi usano un approccio che implica alcuni passaggi, come quello secondo il quale *si asporta e si rimette* un qualcosa per documentare il ruolo di strutture anatomiche o di composti biochimici in alcuni fenomeni fisiologici come quelli collegati ai cicli surrenali o mestruali.

La figura esemplifica *frequenze* che interessano campi diversi come la fisica, l'astronomia e la biologia, ma senza implicazioni di relazioni causali. Comunque, si pone in evidenza che le schede perforate ed i nastri magnetici (anch'essi sono rappresentati nella figura come mezzi utilizzati dal *computer* per la ritmometria) possono integrare, nella pratica medica, mezzi correntemente usati quali l'elettroencefalografia e l'elettrocardiografia.

HALBERG F.: Chronobiology - Ann. Rev. Physiol. 31, 675-725, 1969.

HALBERG F., VISSCHER M. B., FLINK E. B., BERGE K., BOCK F.: Diurnal rhythmic changes in blood eosinophil levels in health and in certain diseases - J. Lancet 71, 312-319, 1951.

## STANDARD DEVIATION, $s$ (sample)

a measure of dispersion; the positive square root of sample variance<sup>Δ</sup>.

DEVIAZIONE STANDARD,  $s$  (del campione): misura di dispersione; la radice quadrata positiva della varianza<sup>Δ</sup> del campione.

## STANDARD ERROR, SE

standard<sup>Δ</sup> deviation of a parameter<sup>Δ</sup> estimate; e.g., standard error of arithmetic mean =  $s/\sqrt{n}$ , where  $s$  = standard deviation of sample values and  $n$  = number of values in a random sample.

ERRORE STANDARD, SE: deviazione *standard*<sup>Δ</sup> di una stima del parametro<sup>Δ</sup>, per esempio l'errore *standard* di una media aritmetica è uguale a  $s/\sqrt{n}$ , dove  $s$  = deviazione *standard* dei valori del campione ed  $n$  = il numero dei valori in un campione casuale.

---

OSTLE B.: Statistics in research; basic concepts and techniques for research workers, Iowa State University Press, Ames, Iowa, 1963.

act or process of causing to occupy the same position or to coexist with another or, more specifically, the vectorial addition of periodic and/or other effects that may be performed if two or more physiological factors are vectorially additive and if the effects are proportional to the factors.

*Note:* the superposition property (linearity of combination), the process of vector addition of the changes in the factors varying and acting independently of one another and contributing to the variation of the observed function<sup>Δ</sup>, is expressed mathematically by a linear equation. It follows that superposition fails when the equations governing the phenomenon are not linear. The importance of the superposition principle is that it makes it possible to analyze a complicated bioperiodic function as a combination of simple periodic functions (see also WAVEFORM<sup>Δ</sup>).

SOVRAPPOSIZIONE: azione o processo che causano l'occupazione della stessa posizione o la coesistenza con un'altra oppure, più specificamente, la somma vettoriale di effetti periodici, e/o di altro tipo, che possono comparire se due o più fattori fisiologici sono il risultato di somme vettoriali e se gli effetti sono proporzionali ai fattori.

*Nota:* la proprietà di sovrapposizione (linearità di combinazione), cioè il processo di somma vettoriale delle modificazioni nei fattori che variano e agiscono indipendentemente l'uno dall'altro e che contribuiscono alla variazione della funzione<sup>Δ</sup> osservata, è espressa matematicamente con una equazione lineare. Ne consegue che la sovrapposizione non avviene quando le equazioni che governano il fenomeno non sono lineari. L'importanza del principio di sovrapposizione è quella di far in modo che sia possibile analizzare una complicata funzione bioperiodica come combinazione di funzioni periodiche semplici (vedi anche FORMA DELL'ONDA<sup>Δ</sup>).

## SYNCHRONIZATION

state of system when two or more variables exhibit periodicity with the same frequency<sup>Δ</sup> and specifiable acrophase<sup>Δ</sup> and/or with frequencies that are integer multiples or submultiples of one another.

*Note:* synchronization is possible among physiologic processes in the absence or presence of environmental cycles acting upon them. Synchronization requires the operation of a primary periodic agent, called a synchronizer<sup>Δ</sup> when it is an environmental factor, or a pacemaker<sup>Δ</sup> or pace-resetter<sup>Δ</sup> when it consists of an organismic mechanism, such as the circadian<sup>Δ</sup> adrenal cycle<sup>Δ</sup> or suprachiasmatic function, respectively.

**SINCRONIZZAZIONE:** stato del sistema quando due o più variabili mostrano periodicità con la stessa frequenza<sup>Δ</sup> ed acrofase<sup>Δ</sup> specificabile e/c con frequenze che sono multipli interi, o sottomultipli.

*Nota:* la sincronizzazione è possibile tra processi fisiologici, in assenza o presenza di cicli ambientali che agiscono su di essi. La sincronizzazione richiede l'azione di un agente periodico primario, chiamato sincronizzatore<sup>Δ</sup> quando è un fattore ambientale, oppure *pacemaker*<sup>Δ</sup> (segnapassi) o *pace-resetter*<sup>Δ</sup> (regolatore di attività ritmiche), quando si tratta di un meccanismo presente nell'organismo, come il ciclo<sup>Δ</sup> circadiano<sup>Δ</sup> surrenale o, rispettivamente, la funzione soprachiasmatic

---

HALBERG F.: Chronobiology - Ann. Rev. Physiol. 31, 675-725, 1969.

HALBERG F., VISSCHER M.B., BITTNER J.J.: Relation of visual factors to eosinophil rhythm in mice - Amer. J. Physiol. 179, 235, 1954.



environmental periodicity determining the temporal placement of a given biologic rhythm<sup>Δ</sup> along an appropriate time scale, by impelling the rhythm to assume synchronization, i.e., its frequency<sup>Δ</sup> or an integer multiple or submultiple of its frequency and a specifiable acrophase<sup>Δ</sup>.

*Note:* also called *Zeitgeber*, time-giver, entraining agent, clue or cue. Adjectives *primary*, *dominant* and *secondary* describe relative roles played by different environmental synchronizers. In several strains of inbred mice fed *ad libitum*, the lighting<sup>Δ</sup> regimen is the primary synchronizer of the blood eosinophil rhythm. The adjectives *dominant* and *modifying* also can be used to describe the effect of a given environmental factor in relation to a given rhythm. Under unusual circumstances a secondary synchronizer may become dominant. Thus in C<sub>3</sub>H (Minnesota) mice subjected to a 50 per cent restriction in dietary calories, the feeding time may be dominant over the lighting regimen. Moreover, under conditions of time-restricted access to food, synchronization by the lighting regimen may be largely though not fully overridden by meal-timing. Thus, limited access time to food can be largely but not entirely dominant over the lighting regimen with respect to the synchronization of the rhythm in telemetered intraperitoneal temperature. A secondary effect of the lighting regimen remains apparent as the result of interference between synchronizers. Finally, a rhythm can be influenced by secondary synchronizers and other modifying factors, modulators, or, more generally, influencers.

SINCRONIZZATORE, sy: periodicità ambientale (o meglio: fattore ambientale ad andamento periodico) che determina la posizione di un dato ritmo<sup>Δ</sup> biologico lungo un'appropriata scala temporale, spingendo il ritmo a sincronizzarsi, cioè ad assumere la stessa sua frequenza<sup>Δ</sup> oppure un multiplo intero o un sottomultiplo della sua frequenza ed una acrofase<sup>Δ</sup> specificabile.

*Nota:* chiamato anche *Zeitgeber*, datore di tempo, agente di trascinarsi, guida o via da seguire. Gli aggettivi *primario*, *dominante* e *secondario* descrivono i relativi ruoli giocati dai differenti sincronizzatori ambientali. In diversi ceppi di topolini alimentati *ad libitum*, il regime di illuminazione<sup>Δ</sup> è il sincronizzatore principale per il ritmo degli eosinofili nel sangue. Gli aggettivi *dominante* e *modificante* possono anche essere usati per descrivere l'effetto di un dato fattore ambientale in relazione ad un dato ritmo. In circostanze insolite un sincronizzatore secondario può divenire dominante. Così nei topi del Minnesota C<sub>3</sub>H sottoposti alla restrizione del 50 per cento delle calorie della dieta, il tempo in cui viene somministrata l'alimentazione può divenire dominante sul regime d'illuminazione. Inoltre in condizioni di restrizione temporale all'accesso al cibo, la sincronizzazione dovuta al regime d'illuminazione può essere, in gran parte anche se non del tutto, prevaricata dal regime, variato nel tempo, della somministrazione del cibo. Così un tempo limitato di accesso al cibo può essere in gran misura, ma non completamente, dominante sul regime di illuminazione nei confronti della sincronizzazione del ritmo della temperatura intraperitoneale, misurata mediante telemetria. Un effetto secondario del regime di illuminazione rimane come risultante dell'interferenza tra sincronizzatori. Infine un ritmo può essere influenzato da sincronizzatori secondari ed altri fattori che lo modificano, detti modulatori o, più genericamente, influenzatori.

HALBERG F., HALBERG E., CARANDENTE F.: Chronobiology and metabolism in the broader context of timely intervention and timed treatment - In: Diabetes Research Today - Meeting of the Minkowski Prize-Winners, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1976; pp. 45-95.

HALBERG F., KATINAS G. S., CHIBA Y., GARCIA SAINZ M., KOVACS T. G., KÜNDEL H., MONTALBETTI N., REINBERG A., SCHARF R., SIMPSON H.: Chronobiologic glossary of the International Society for the Study of Biologic Rhythms - Int. J. Chronobiol. 1, 31-63, 1973.

HALBERG F., VISSCHER M. B., BITTNER J. J.: Relation of visual factors to eosinophil rhythm in mice - Amer. J. Physiol. 179, 229-235, 1954.

NELSON W., SCHEVING L., HALBERG F.: Circadian rhythms in mice allowed single daily 'meal' at different stages of LD (12:12) lighting regimen - J. Nutr. 105, 171-184, 1975.

## TIME FUNCTION, $y = g(t)$

function<sup>Δ</sup> with the time,  $t$ , as its domain of definition (i.e., with  $t$  as the independent variable).

*Note:* the value of the function depends upon time. A special case of the time function is a periodic<sup>Δ</sup> function.

FUNZIONE DI TEMPO,  $y = g(t)$ : funzione<sup>Δ</sup> avente il tempo,  $t$ , come dominante nella sua definizione (cioè con  $t$  come variabile indipendente).

*Nota:* i valori della funzione dipendono dal tempo. La funzione periodica<sup>Δ</sup> è un caso speciale di funzione di tempo.

---

HALBERG F., KATINAS G. S., CHIBA Y., GARCIA SAINZ M., KOVACS T. G., KÜNDEL H., MONTALBETTI N., REINBERG A., SCHARF R., SIMPSON H.: Chronobiologic glossary of the International Society for the Study of Biologic Rhythms - Int. J. Chronobiol. 1, 31-63, 1973.

## TIME SERIES, $(y_i, t_i)$

chronologic sequence of paired values, one of which is time ( $t_i$ ), the other a quantitative characteristic of an individual or population ( $y_i$ ) at the time  $t_i$ .

*Note:* biologic time series may or may not consist of observations equidistant in time. Physiologic time series may be regarded as short, medial or long, according to whether they cover 2 or less, more than 2 but less than 30 or over 30 periods<sup>Δ</sup> of the rhythm<sup>Δ</sup> being investigated.

SUCCESSIONE O SERIE TEMPORALE  $(y_i, t_i)$ : sequenza cronologica di valori appaiati, uno dei quali è il tempo ( $t_i$ ), l'altro una caratteristica quantitativa di un individuo o di una popolazione ( $y_i$ ) al tempo  $t_i$ .

*Nota:* le successioni biologiche temporali possono consistere o non in osservazioni equidistanti nel tempo. Le successioni fisiologiche temporali possono essere considerate corte, medie o lunghe secondo se esse coprono 2 o meno, più di due ma meno di 30, oppure più di 30 periodi<sup>Δ</sup> del ritmo<sup>Δ</sup> in esame.

---

HALBERG F.: Chronobiology - Ann. Rev. Physiol. 31, 675-725, 1969.

as compared to confidence<sup>Δ</sup> limits, tolerance limits are the limiting values within which a *specified proportion* (p) of a *distribution* will lie with a fixed probability (1 -α). Such limits can be used to decide whether particular observations are from the same population as a previous sample, used to determine the limits. In quality control, the acceptability of measurements may depend on whether they lie within such limits.

*Note:* tolerance limits differ from *usual ranges* that extend from the highest to the lowest value in a sample, without reference to sample size and/or underlying distribution. Tolerance limits qualified chronobiologically may be called *chronodesms*<sup>Δ</sup>, a term that can be used more broadly for any and all time-qualified reference intervals.

Given a set of normally-distributed data consisting of single samples at a given time point, a tolerance chronodesm specific for that time point can be computed as:

$$\bar{y} \pm Ks$$

where  $\bar{y}$  = mean value  
 s = standard deviation  
 K = factor determined by p, 1 -α and sample size, n

LIMITI DI TOLLERANZA: al contrario dei limiti di confidenza<sup>Δ</sup>, i limiti di tolleranza sono valori limitanti entro i quali giace, con probabilità (1 -α) fissa, una *proporzione* (p) *specifica* di una distribuzione. Tali limiti possono essere usati per decidere se osservazioni particolari provengono dalla stessa popolazione del campione precedente, usato per determinare i limiti. Nei controlli di qualità, l'accettabilità delle misurazioni può dipendere dal fatto che esse giacciono entro tali limiti.

*Nota:* i limiti di tolleranza si distinguono dai *ranges normali* che, indipendentemente dalla grandezza del campione e/o dalla distribuzione che vi sottosta, vanno dal valore più alto a quello più basso. I limiti di tolleranza qualificati cronobiologicamente possono essere chiamati *cronodesmi*<sup>Δ</sup>, termine che può essere usato più ampiamente per qualsiasi intervallo di riferimento specificato dal punto di vista temporale. Dato un insieme di dati normalmente distribuiti consistenti in campioni singoli raccolti a determinati istanti, un cronodesmo di tolleranza specifico per quell'istante può essere calcolato come:

ove  $\bar{y}$  = valore medio  
 s = deviazione *standard*  
 K = fattore determinato da p, 1 -α e dalla grandezza n del campione

Alternatively, if one has a time series of data to which an appropriate mathematical model can be applied to demonstrate a statistically significant rhythm, the dispersion of all data about the fitted model can be used to construct tolerance chronodesms at any desired time point. The single cosine model:

$$(1) \quad y_i = M + A \cos \left( \frac{2\pi}{\tau} t_i + O \right) + e_i$$

is often used to define a rhythm. (Terms are defined under *cosinor*<sup>Δ</sup>). This equation can be rewritten as:

$$(2) \quad y_i = M + \beta x_i + \gamma z_i + e_i$$

where

$$\beta = A \cos O \quad x_i = \cos \omega t_i \quad \gamma = -A \sin O \quad z_i = \sin \omega t_i$$

and

$$\omega = 2\pi/\tau$$

Applying the least<sup>Δ</sup>-squares method to this linear model, one can estimate parameters M, β and γ and obtain the predicted value,  $\hat{Y}_i$  at time  $t_i$  as:

$$(3) \quad \hat{Y}_i = \hat{M} + \hat{\beta}x_i + \hat{\gamma}z_i$$

where hats (^) are used to denote estimates of corresponding parameters.

Altrimenti, se si ha una serie temporale di dati a cui applicare un'appropriata funzione matematica per dimostrare un ritmo statisticamente significativo, la dispersione di tutti i dati riguardo quella funzione può essere usata per costruire cronodesmi di tolleranza ad ogni istante desiderato. La funzione coseno singola:

è spesso usata per definire un ritmo. (È stata meglio definita sotto il termine *cosinor*<sup>Δ</sup>). Tale equazione può essere riscritta come:

ove

e

Applicando il metodo dei minimi<sup>Δ</sup> quadrati a questo modello lineare, si possono valutare i parametri M, β e γ ed ottenere i valori previsti,  $\hat{Y}_i$  al tempo  $t_i$  come:

ove gli accenti circonflessi (^) vengono usati per indicare i valori dei parametri corrispondenti.

Equivalently, one can write equation (3) as:

L'equazione (3) può essere scritta anche:

$$(4) \quad \hat{Y}_i = \bar{y} + \hat{\beta}(x_i - \bar{x}) + \hat{\gamma}(z_i - \bar{z}),$$

where

ove

$$\bar{y} = \sum_{i=1}^n y_i/n \quad \bar{x} = \sum_{i=1}^n x_i/n \quad \bar{z} = \sum_{i=1}^n z_i/n$$

and  $n$  = total number of values in the time series.

ed  $n$  = numero totale dei valori nelle serie temporali.

The construction of a tolerance interval for  $\hat{Y}_i$  at time  $t_i$  consists of finding an interval:

La costruzione di un intervallo di tolleranza per  $\hat{Y}_i$  al tempo  $t_i$  consiste nel trovare un intervallo:

$$(5) \quad (\hat{Y}_i - Ks, \hat{Y}_i + Ks)$$

in which the factor  $K$  is determined such that:

nel quale il fattore  $K$  è determinato in modo che:

$$(6) \quad P[W_i \geq p] = 1 - \alpha$$

where:

ove

$$(7) \quad W_i = P[\hat{Y}_i - Ks \leq y_i \leq \hat{Y}_i + Ks]$$

and:

e

$$(8) \quad s = \left[ \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{Y}_i)^2 / (n-3) \right]^{1/2}$$

To determine  $K$ , one first computes the variance of  $\hat{Y}_i$  from (4) at each time point for which a tolerance interval is to be computed:

Per determinare  $K$ , si deve prima calcolare la varianza di  $\hat{Y}_i$  dall'equazione (4) per ogni istante per il quale sia necessario calcolare un intervallo di tolleranza:

$$(9) \quad \text{Var } \hat{Y}_i = \text{Var } \bar{y} + (x_i - \bar{x})^2 \text{Var } \hat{\beta} + (z_i - \bar{z})^2 \text{Var } \hat{\gamma} + 2(x_i - \bar{x})(z_i - \bar{z}) \text{cov}(\hat{\beta}, \hat{\gamma}).$$

One next defines a so-called effective number of observations,  $n^*$ , that depends on  $\text{Var } \hat{Y}_i$  (and hence on time,  $t_i$ ):

Successivamente si definisce un cosiddetto numero effettivo di osservazioni,  $n^*$ , che dipende dalla varianza di  $\hat{Y}_i$  (e perciò dal tempo  $t_i$ ):

$$(10) \quad n^* = s^2 / \text{Var } \hat{Y}_i$$

The factor  $K$  (equation 5) is then approximated as:

Il fattore  $K$  (equazione 5) viene poi approssimato a:

$$(11) \quad K = Z \left( 1 + \frac{1}{2n^*} - \frac{2Z^2 - 3}{24n^{*2}} \right) \left( \frac{n-3}{\chi_{1-\alpha}^2(n-3)} \right)^{1/2}$$

Where  $\chi_{1-\alpha}^2(n-3)$  is the chi-square value at probability  $(1-\alpha)$  and  $(n-3)$  degrees of freedom and  $Z$  is determined (from tables of areas under the normal curve) for a standard normal variate  $y^*$  such that:

ove  $\chi_{1-\alpha}^2(n-3)$  è il valore del chi quadrato per la probabilità  $(1-\alpha)$  e  $(n-3)$  gradi di libertà e  $Z$  è determinata (secondo le tabelle delle aree sottese alla curva normale), per una variabile  $y^*$  standard normale, in modo che:

$$(12) \quad P[|y^*| \geq Z] = 1 - p$$

Tolerance intervals (chronodesms) are then computed at desired timepoints according to equation (5), using the value of  $s$  calculated with equation (8) and the value of  $K$  determined (separately at each timepoint) with equation (11). Tolerance limits thus computed at any number of different timepoints may be connected by lines to form a chronodesmic tolerance band (about the fitted model).

Gli intervalli di tolleranza (cronodesmi) vengono poi calcolati agli istanti desiderati secondo l'equazione (5), usando il valore di  $s$  calcolato con l'equazione (8) ed il valore di  $K$  determinato (separatamente per ogni istante) con l'equazione (11). I limiti di tolleranza così calcolati per qualsiasi numero di diversi istanti possono esser collegati con linea per formare una banda di tolleranza cronodesmica (per la funzione calcolata).

WALLIS W.: Tolerance intervals for linear regression. Second Berkeley Symposium on Probability and Statistics. Univ. of California Press, 1950.

temporary state of rhythm<sup>Δ</sup> during response to a change in synchronization<sup>Δ</sup>, modulation<sup>Δ</sup> or influencing.

*Note:* the change can be environmental, such as a shift in synchronizer<sup>Δ</sup> (e.g., living) schedule, or the institution of constancy with respect to a prior synchronizer, i.e., the removal of a synchronizer.

TRANSITORIO: stato temporaneo di un ritmo<sup>Δ</sup> durante la risposta ad un cambiamento della sincronizzazione<sup>Δ</sup>, della modulazione<sup>Δ</sup> o dei fattori che lo influenzano.

*Nota:* il cambiamento può essere ambientale, come uno slittamento dell'andamento del sincronizzatore<sup>Δ</sup> (per esempio se si tratta di un sincronizzatore vivente), oppure l'istaurazione di costanza rispetto ad un precedente sincronizzatore, cioè eliminazione di un sincronizzatore.

---

HALBERG F.: Physiologic considerations underlying rhythmometry, with special reference to emotional illness. Symposium on Biological Cycles and Psychiatry. In: Symposium Bel-Air III, Genève, Masson et C<sup>o</sup>, 1968, pp. 73-126.

HALBERG F., ALBRECHT P. G., BARNUM C. P. Jr.: Phase shifting of liver-glycogen rhythm in intact mice - Amer. J. Physiol. 199, 400-402, 1960.

## TRANSIENT ANTIPHASE

transient  $180 \pm 15^\circ$  difference in timing, e.g., in acrophase<sup>Δ</sup> of two rhythms with similar frequency<sup>Δ</sup>.

*Note:* from a macroscopic<sup>Δ</sup> viewpoint, term indicates that peak<sup>Δ</sup> of one rhythm<sup>Δ</sup> transiently more or less coincides with trough<sup>Δ</sup> in another.

In microscopic<sup>Δ</sup> estimation, this term indicates that transiently, true acrophases are  $\sim 180 \pm 15^\circ$  apart. The transiency of an antiphase must be demonstrable by data covering a number of periods<sup>Δ</sup> of the rhythms investigated sufficient to demonstrate a consistent change in timing, e.g., in the difference between two acrophases.

The times corresponding to the mesor<sup>Δ</sup> crossing in both rhythms transiently coincide, but as one rhythm crosses the mesor by *decreasing* in value, the other crosses the mesor by *increasing* in value.

A transient-antiphase-test on a desynchronized individual or group validates a difference in the rhythm's period predicted by limited sampling in a comparison with a synchronized control.

*Synonym:* temporary antiphase.

ANTIFASE TRANSITORIA: differenza transitoria di circa  $180 \pm 15^\circ$  della localizzazione temporale, per esempio dell'acrofase<sup>Δ</sup>, di due ritmi aventi frequenze<sup>Δ</sup> simili.

*Nota:* da un punto di vista macroscopico<sup>Δ</sup> il termine indica che il picco<sup>Δ</sup> di un ritmo<sup>Δ</sup> coincide più o meno, transitoriamente, con la valle<sup>Δ</sup> di un altro. Secondo la valutazione microscopica<sup>Δ</sup>, questo termine indica che le vere acrofasi sono sfasate, transitoriamente, di circa  $180 \pm 15^\circ$ . La transitorietà di un'antifase deve essere dimostrabile da dati che comprendono un numero di periodi<sup>Δ</sup> del ritmo in esame sufficiente a dimostrare un cambiamento della localizzazione temporale di una certa importanza, per esempio della differenza tra due acrofasi.

Gli istanti che corrispondono al punto di incontro di ciascun mesor<sup>Δ</sup> con la curva che esprime il rispettivo ritmo coincidono temporaneamente per i due ritmi, ma mentre un ritmo incrocia il mesor quando la curva è *decescente*, l'altro incrocia il mesor quando la curva è *crecente*.

Un *test* di antifase transitoria eseguito su un individuo od un gruppo desincronizzati, convalida una differenza fra il periodo dei ritmi, predetto da un precedente campionamento limitato, in confronto con un individuo o gruppo di controllo sincronizzati.

*Sinonimo:* antifase temporanea.

HALBERG F.: Beobachtungen über 24 Stunden-Periodik in standardisierter Versuchsanordnung vor und nach Epinephrektomie und bilateraler optischer Eukleation, 20th meeting of the German Physiologic Society, Homburg/Saar, September, 1953 - Ber. ges. Physiol. 162, 354-355, 1954.

HALBERG F.: Body temperature, circadian rhythms and the eye. In: La photorégulation de la reproduction chez les oiseaux et les mammifères J. Benoit and I. Assenmacher, eds. Paris, Centre National de la Recherche Scientifique No. 172, 1970, pp. 497-528. Discussion remarks pp. 520-528. (See additional discussion remarks on pp. 47, 51, 67, 69, 90, 113-116, 164-165, 187, 209, 380, 381, 382-383, 384, 406, 407, 408, 541, 542, 546).

HALBERG F., HALBERG E., BARNUM C. P., BITTNER J. J.: Physiologic 24-hour periodicity in human beings and mice, the lighting regimen and daily routine. In: Photoperiodism and related phenomena in plants and animals. Robert B. Withrow, ed., Ed. Publ. No. 55 of the Amer. Assoc. Adv. Sci. Washington, D.C., 1959; pp. 396-398.

HALBERG F., VISSCHER M. B.: Some physiologic effects of lighting. Proceedings of the First International Photobiological Congress (4th International Light Congress) Amsterdam (August) 1954; pp. 396-398.

HAUS E., LAKATUA D., HALBERG F.: The internal timing of several circadian rhythms in the blinded mouse - Exp. Med. Surg. 25, 7-45, 1967.

rhythm<sup>Δ</sup> alteration following transmeridian travel, if associated with malaise and/or performance decrement.

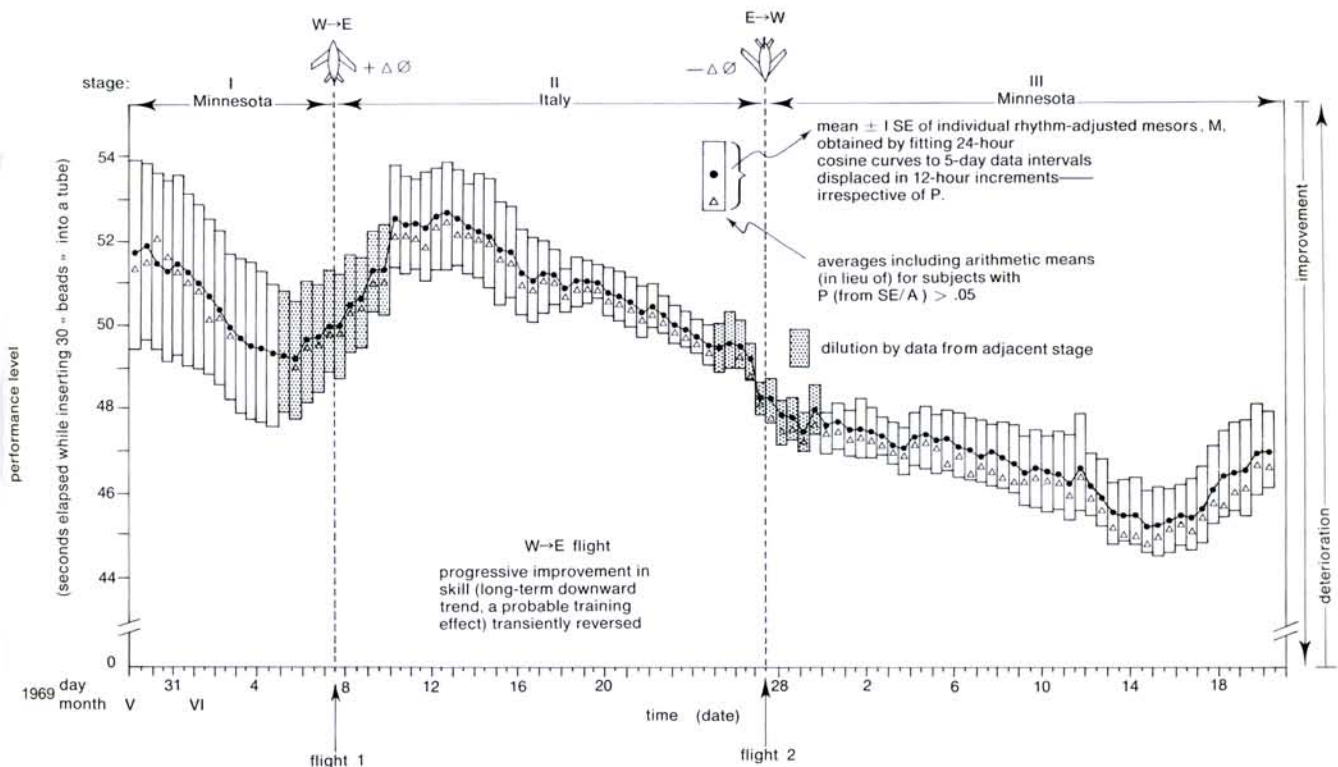
*Note:* term restricted to condition with subjectively or objectively reported decrement noted after actual transmeridian travel. Rhythm alteration without malaise or loss of performance is denoted as ecchroism.

Colloquial term *jet-lag* is restrictive; TMD may occur following the crossing of time zones by means other than jets and it may be absent in the case of rapid round-trip flights by jet. Another term, *desynchronosis*, seems unfortunate, since in medical usage the suffix *osis* refers to a degenerative condition. In the figure TMD occurs, on the average, after a flight from west to east but not after a flight from east to west in a small sample of seven subjects flying from Minneapolis to Florence.

DISCRONISMO TRANSMERIDIANO, TMD: alterazione del ritmo<sup>Δ</sup> che comporta malessere e/o diminuzione del rendimento, susseguente ad un viaggio transmeridiano.

*Nota:* il termine va ristretto allo stato in cui si trova il soggetto che mostri diminuzione soggettiva od obiettiva del rendimento dopo un viaggio transmeridiano. Qualora si abbia una alterazione di ritmi senza malessere o perdita di rendimento, questo stato viene denominato ecchroismo.

Il termine colloquiale americano *jet-lag*, letteralmente "ritardo da jet", è restrittivo; il discronismo transmeridiano può essere susseguente all'attraversamento di fusi orari con mezzi di trasporto diversi dai *jets* e può non presentarsi in caso di voli rapidi intorno al mondo effettuati su *jets*. L'altro termine proposto, *desincronosi*, è infelice in quanto in medicina il suffisso *osi* si riferisce a condizioni degenerative. Come si vede nella figura, il TMD si manifesta in media dopo un volo da Ovest ad Est ma non dopo un volo da Est ad Ovest; in questo caso sono riportati i dati di un piccolo campione di 7 soggetti durante un volo da Minneapolis a Firenze.



Post-transmeridian dyschronism (PTMD). Eye-hand skill of 7 healthy subjects deteriorates following West-to-East flight (advance of rhythms); similar decrement is not detected after East-to-West flight (delay of rhythms).

Discronismo post-transmeridiano (PTMD). La coordinazione motoria di 7 soggetti, in buona salute, peggiora dopo un volo Ovest-Est (anticipo dei ritmi); analogo decremento non si verifica dopo volo Est-Ovest (ritardo dei ritmi).

## TROUGH (time of)

lowest point of a complete recurrent pattern.

*Note:* trough time is determined macroscopically<sup>Δ</sup> in a chronogram<sup>Δ</sup> (or microscopically<sup>Δ</sup>) as the time corresponding to a minimum or to the lowest of several minima within one portion of a bioperiodicity. Trough value is that recorded at trough time. Term should be qualified, e.g., as circadian<sup>Δ</sup> trough.

*Synonym:* nadir.

VALLE (punto, istante di): minimo assoluto in un periodo completo nel grafico di una variabile ricorrente.

*Nota:* l'istante di valle è determinato macroscopicamente<sup>Δ</sup> in un cronogramma<sup>Δ</sup> (o microscopicamente<sup>Δ</sup>) come l'istante che corrisponde al minimo od al punto più basso dei diversi minimi che si trovano nell'ambito di una parte di una funzione bioperiodica. Il valore di valle è quello registrato all'istante di valle. Il termine dovrebbe essere sempre specificato, ad esempio: avvallamento circadiano<sup>Δ</sup>.

*Sinonimo:* nadir.



relating to biologic variations or rhythms<sup>Δ</sup> with a frequency<sup>Δ</sup> higher-than-circadian<sup>Δ</sup>.

*Note:* specifically, rhythms with frequencies greater than 1 cycle<sup>Δ</sup> in 20 h (*ultra* = beyond; here, certain frequencies higher than circadian). The term *ultradian* was coined with reference to frequency, by analogy to (ultrasound or ultraviolet in) physics. It is admittedly arbitrary to set the low frequency limit of the ultradian range at 1 cycle in 20 hours. A dividing line based on frequency considerations may eventually be drawn at a higher frequency, yet the spectral location of a more definitive dividing line should depend on more data than are currently available.

ULTRADIANO: relativo a variazioni biologiche o ritmi<sup>Δ</sup> con frequenza<sup>Δ</sup> più alta di quella circadiana<sup>Δ</sup>.

*Nota:* più precisamente si tratta di ritmi aventi frequenze maggiori di 1 ciclo<sup>Δ</sup> ogni 20 ore (*ultra* = oltre; in questo caso si intendono quelle frequenze che sono più alte di quella circadiana). Il termine *ultradiano* è stato coniato in riferimento alla frequenza, per analogia con i termini ultrasuono ed ultravioletto usati in fisica. Si ammette arbitrariamente che il limite per la frequenza più bassa del *range* ultradiano sia di 1 ciclo in 20 ore. Una linea divisoria, basata su considerazioni di frequenza, può in realtà essere tracciata ad un livello di frequenza più alto, anche se la posizione spettrale di una linea divisoria più definita dovrebbe dipendere da un numero di dati più ampio di quello di solito disponibile.

HALBERG F.: Organism as circadian systems; temporal analysis of their physiologic and pathologic responses, including injury and death. In: Walter Reed Army Institute of Research Symposium. Medical Aspects of Stress in the Military Climate, April (1964); 1-36.

## VARIABILITY RATIO, VR

the (useful) part of the signal (e.g., rhythm<sup>Δ</sup>) evaluated as the fraction of the total variability contributed by fitted curve.

*Note:* circadian<sup>Δ</sup> (CdVR), circannual<sup>Δ</sup> (CaVR) or other VR's can be derived by the least<sup>Δ</sup>-squares fit of an approximating function. The VR of a rhythm [which may be converted to a PR (percentage<sup>Δ</sup> rhythm) by multiplying by 100] can be computed as the sum of squares, about the mean<sup>Δ</sup>, of values derived from the fitted function at each sampling time, divided by the total sum of squares of actual data,  $y_i$ , about the mean, i.e.

$$VR = \frac{\sum_i (\hat{y}_i - \bar{y})^2}{\sum_i (y_i - \bar{y})^2}$$

where  $y_i$  are the observed values at times  $t_i$ ,  $\hat{y}_i$  are values of the fitted function at times  $t_i$ , and  $\bar{y}$  is the mean of all observed values.

RAPPORTO DI VARIABILITÀ, VR: la parte utile del segnale (per esempio del ritmo<sup>Δ</sup>) valutata come rapporto tra la variabilità calcolata sulla curva approssimante e la variabilità totale.

*Nota:* rapporti di variabilità circadiana<sup>Δ</sup> (CdVR), circannuale<sup>Δ</sup> (CaVR) o di altro tipo vengono ottenuti col metodo dei minimi<sup>Δ</sup> quadrati. Il VR di un ritmo (che può essere convertito in ritmo percentuale<sup>Δ</sup> moltiplicandolo per 100) può essere calcolato come la somma dei quadrati, degli scostamenti dalla media<sup>Δ</sup>, dei valori calcolati, mediante la funzione adattata ad ogni punto di misurazione, divisa per la somma totale dei quadrati degli scostamenti dalla media dei dati effettivi,  $y_i$ , cioè:

ove  $y_i$  sono i valori osservati ai tempi  $t_i$ ,  $\hat{y}_i$  sono i valori calcolati ai tempi  $t_i$ , e  $\bar{y}$  è la media di tutti i valori osservati.

---

HALBERG F., KATINAS G.S., CHIBA Y., GARCIA SAINZ M., KOVACS T.G., KÜNDEL H., MONTALBETTI N., REINBERG A., SCHARF R., SIMPSON H.: Chronobiologic glossary of the International Society for the Study of Biologic Rhythms - Int. J. Chronobiol. 1, 31-63, 1973.

## VARIABLE

quantity which may take any of the values in a specified set.

*Note:* random variables may be called *variates*.

VARIABLE: termine o proposizione il cui significato può assumere qualsiasi valore in una data serie.

*Nota:* le variabili randomizzate possono essere chiamate *variate*.

---

HALBERG F., KATINAS G.S., CHIBA Y., GARCIA SAINZ M., KOVACS T.G., KÜNDEL H., MONTALBETTI N., REINBERG A., SCHARF R., SIMPSON H.: Chronobiologic glossary of the International Society for the Study of Biologic Rhythms - Int. J. Chronobiol. 1, 31-63, 1973.

a measure of dispersion in a sample, e.g., the sum of squared deviations from the sample mean<sup>Δ</sup> divided by  $n-1$

VARIANZA (di un campione),  $s^2$ : misura di dispersione in un campione, per esempio, la somma del quadrato delle deviazioni dalla media<sup>Δ</sup> dei campioni diviso per  $n-1$

$$s^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2$$

where  $y_i$  = datum,  $n$  = sample size and  $\bar{y}$  = sample mean.

ove  $y_i$  = il dato;  $n$  = dimensioni del campione;  $\bar{y}$  = media dei campioni.

Note: population variance ( $\sigma^2$ ) is the second central moment of a random variable i.e.,

Nota: la varianza di popolazione ( $\sigma^2$ ) è il secondo momento centrale di una variabile randomizzata, cioè:

$$\sigma^2 = \text{Var } Y = E [(Y - E(Y))^2]$$

where  $Y$  is a random variable,  $E$  the notation of mathematical expectation and  $E(Y)$  is the expected value of  $Y$ . The standard<sup>Δ</sup> deviation,  $s$ , of a sample is obtained by taking the positive square root of the variance. The two intervals

ove  $Y$  è la variabile randomizzata,  $E$  è la lettera che simbolizza la speranza matematica ed  $E(Y)$  il valore atteso di  $Y$ . La deviazione *standard*<sup>Δ</sup>,  $s$ , di un campione viene ottenuta calcolando la radice quadrata positiva della varianza. I due intervalli

$$(\bar{y} - s, \bar{y} + s)$$

and

e

$$(\bar{y} - 2s, \bar{y} + 2s)$$

usually include about 68% and 95% of observations if the underlying population is normal.

di solito comprendono tra il 68% e il 95% delle osservazioni se la popolazione in esame è normale.

HALBERG F., KATINAS G.S., CHIBA Y., GARCIA SAINZ M., KOVACS T.G., KÜNKEL H., MONTALBETTI N., REINBERG A., SCHARF R., SIMPSON H.: Chronobiologic glossary of the International Society for the Study of Biologic Rhythms - Int. J. Chronobiol. 1, 31-63, 1973.

## VARIATE

quantity which may take any of the values in a specified set with a specified frequency<sup>Δ</sup> (or probability).

*Note:* as compared to a variable<sup>Δ</sup>, a variate or random variable is defined in addition to a set of permissible values like those for an ordinary mathematical variable, by an associated frequency (or probability) function expressing how often those values appear in a given situation.

VARIATA (VARIABILE RANDOMIZZATA): grandezza che può assumere uno qualsiasi dei valori di un insieme assegnato con una frequenza<sup>Δ</sup> o probabilità prefissate.

*Nota:* in confronto alla variabile<sup>Δ</sup>, una variata o variabile randomizzata è definita assegnando oltre ad un insieme di valori permessi, come per una variabile matematica ordinaria, una funzione di frequenza (o di probabilità) associata che esprime quanto spesso questi valori compaiono in una data situazione.

## VARIATION (coefficient of)

standard<sup>Δ</sup> deviation of a distribution divided by the arithmetic mean (sometimes multiplied by 100).

*Unit:* dimensionless.

*Note:* serves to compare, without any consideration of timing, variabilities of samples or populations and is independent of units and magnitudes of means, but is sensitive to errors in the means. Physiologic variables with large values, such as blood eosinophil counts in patients with allergy, may tend to vary more widely than the corresponding counts in presumably healthy subjects, exhibiting numerically smaller variations. To afford a valid comparison of the variation among large and small values, the variation may be expressed as a fraction of the mean<sup>Δ</sup>, or as a percentage, and it is in this sense that the coefficient of variation has extensively been used in biology, as in other fields. However, this archaic index does not account for the predictable portion of the variability, and hence is much less useful than the rhythm<sup>Δ</sup> parameters<sup>Δ</sup> obtained by approximating functions. Moreover, ambiguities arise if two data sets are measured in different units for the same variable, as for the case of temperature expressed in different kinds of degrees. By contrast, different units for different phenomena, such as the comparison of variations in weight and height, are acceptable for the calculation of the coefficient of variation with the already noted provision that, justly or, rather, unjustly any predictable changes such as bioperiodicity are being neglected.

VARIAZIONE (coefficiente di): deviazione *standard*<sup>Δ</sup> di una distribuzione divisa per la media aritmetica (talvolta moltiplicata per 100).

*Unità:* senza dimensioni.

*Nota:* viene utilizzata per confrontare, senza alcuna considerazione della struttura temporale, le variabilità di campioni o popolazioni ed è indipendente da unità e grandezze di medie, ma è sensibile ad errori nelle medie. Variabili fisiologiche aventi valori ampi, come gli eosinofili nel sangue circolante di pazienti allergici, possono avere la tendenza a variare più ampiamente di quanto non avvenga in soggetti presumibilmente sani, che mostrano variazioni numeriche più piccole. Per poter fare un confronto valido della variazione in valori grandi e piccoli, la variazione stessa può essere espressa come frazione della media<sup>Δ</sup> o come percentuale, ed è in questo senso che il coefficiente di variazione è stato usato ampiamente in biologia ed in altri campi. Comunque questo vecchio indice non deve essere tenuto in considerazione per la porzione prevedibile della variabilità, e perciò è molto meno utile di quanto non siano i parametri<sup>Δ</sup> del ritmo<sup>Δ</sup> ottenuti con funzioni approssimanti. Inoltre sorgono confusioni se si misurano due gruppi di dati in unità diverse per la stessa variabile, come nel caso della temperatura espressa per mezzo di diversi tipi di gradi. Invece per il calcolo del coefficiente di variazione sono accettabili unità diverse per differenti fenomeni, come il confronto di variazioni in peso e altezza, tenendo sempre conto che, giustamente o ingiustamente, qualsiasi modificazione prevedibile, come la bioperiodicità, viene trascurata.

HALBERG F., KATINAS G. S., CHIBA Y., GARCIA SAINZ M., KOVACS T. G., KÜNKEL H., MONTALBETTI N., REINBERG A., SCHARF R., SIMPSON H.: Chronobiologic glossary of the International Society for the Study of Biologic Rhythms - Int. J. Chronobiol. 1, 31-63, 1973.

the complete pattern of a periodic variation.

*Note:* one possible way to determine the waveform of a periodic function<sup>Δ</sup> buried in noise is to proceed with a Fourier analysis. Waveform (W) can then microscopically<sup>Δ</sup> be represented, e.g., by multiple cosine terms. In this case

$$W = g(A_1, \varnothing_1; \dots; A_n, \varnothing_n)$$

where A and  $\varnothing$  are amplitudes<sup>Δ</sup> and acrophases<sup>Δ</sup>, respectively. It has to be noted that cosines need not be in harmonic order. *Inter alia*, analyses including mathematical splines may also serve for approximating W.

Once the different simple periodic components are fully characterized, one can use the superposition<sup>Δ</sup> principle to reconstruct the shape of the complex periodic function.

Another way to determine the waveform when the fundamental period<sup>Δ</sup> is known *a priori* is to fold all consecutive periods on the first one. By so doing, the *signal-to-noise ratio* is increased, i.e., the signal may be more easily extracted from the underlying noise.

FORMA D'ONDA, w: configurazione completa di una variazione periodica.

*Nota:* uno dei modi secondo i quali è possibile determinare la forma dell'onda di una funzione<sup>Δ</sup> periodica nascosta dal rumore biologico, è di procedere ad un'analisi di Fourier. La forma dell'onda W può così essere rappresentata microscopicamente<sup>Δ</sup>, per esempio, da termini coseno multipli. In questo caso si avrà:

dove A e  $\varnothing$  sono le ampiezze<sup>Δ</sup> e le acrofasi<sup>Δ</sup>, rispettivamente. Si noti che non è necessario che i coseni siano in ordine armonico. Anche analisi che comprendano *splines* matematici, fra l'altro, possono essere utilizzate per approssimare W.

Una volta che siano caratterizzati completamente i diversi componenti periodici semplici, si può usare il principio di sovrapposizione<sup>Δ</sup> per ricostruire la forma della funzione periodica complessa.

Un altro modo per determinare la forma dell'onda, quando sia noto *a priori* il periodo<sup>Δ</sup> fondamentale, è quello di riferire tutti i periodi consecutivi al primo. Così facendo si aumenta il *rapporto segnale-rumore biologico*, cioè il segnale può essere estratto più facilmente dal rumore di sottofondo.

HALBERG F., KATINAS G. S., CHIBA Y., GARCIA SAINZ M., KOVACS T. G., KÜNKEL H., MONTALBETTI N., REINBERG A., SCHARF R., SIMPSON H.: Chronobiologic glossary of the International Society for the Study of Biologic Rhythms - *Int. J. Chronobiol.* 1, 31-63, 1973.

SMOLENSKY M., HALBERG F., SARGENT II F.: Chronobiology of the life sequence. In: *Advances in Climatic Physiology*. S. Itoh, K. Ogata and H. Yoshimura, eds. Igaku Shoin Ltd., Tokyo, 1972; pp. 281-318.