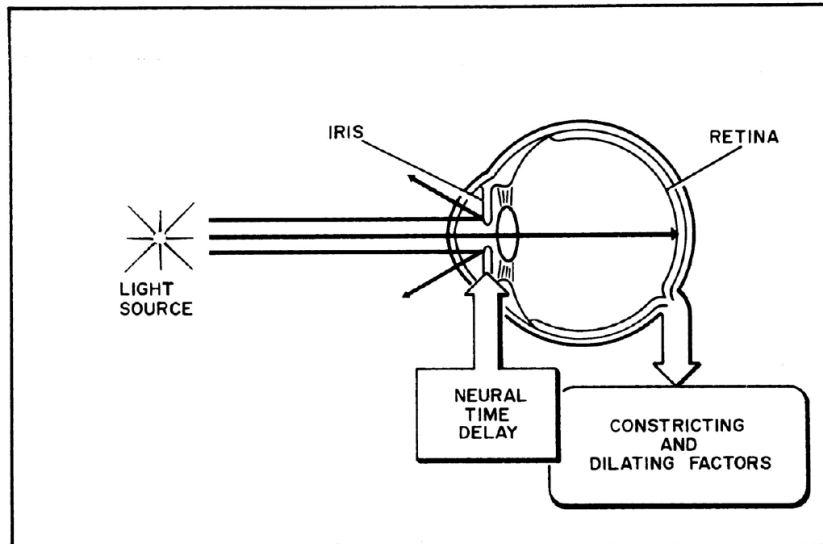


Progetto ODE 53: Riflesso pupillare alla luce

Modellazione del riflesso pupillare alla luce attraverso un'equazione differenziale non lineare con ritardo

Libro Comincioli pag 27



1. INTRODUZIONE AL PROBLEMA

Il riflesso pupillare alla luce è il meccanismo a feedback negativo con il quale l'occhio riesce ad adattarsi ai vari livelli di intensità della luce. Quando lo stimolo luminoso raggiunge la retina, la pupilla modifica la sua apertura; ciò non avviene istantaneamente ma con un ritardo, tempo di latenza, stimato sperimentalmente, di circa 200-500 ms.

La combinazione tra feedback negativo e ritardo può portare ad oscillazioni nell'ampiezza della pupilla in corrispondenza di stimolo luminoso costante. Un evento del genere è stato verificato, ad esempio, focalizzando uno stretto fascio di luce sul margine della pupilla.

Il modello proposto da Longtin e Milton alla fine degli anni '80 riesce a riprodurre questo comportamento basandosi su un'equazione differenziale non lineare con ritardo. Questo modello non è solo importante per lo studio delle oscillazioni della pupilla, ma rappresenta un paradigma per i sistemi di controllo a feedback negativo non lineari, che ritroviamo ad esempio nel sistema circolatorio ed in quello cardiaco. Sarà possibile verificare come i cambiamenti nella dinamica del sistema (insorgenza di "biforcazioni") avvengano al variare di certi parametri, con conseguente comparsa delle oscillazioni. [1]

2. DESCRIZIONE DEL MODELLO MATEMATICO

La variabile controllata dal riflesso pupillare alla luce è il flusso retinale di luce Φ (misurato in lumens) che corrisponde all'illuminazione I (flusso luminoso per unità di superficie, lumens mm^{-2}) moltiplicato per l'area della pupilla A (mm^2):

$$\Phi = IA \quad (1)$$

Il flusso Φ viene poi trasformato, dopo un ritardo τ_r , in un potenziale d'azione nervoso che si muove lungo il nervo ottico. La relazione tra la frequenza dei potenziali d'azione generati, ovvero $N(t)$ =numero di potenziali d'azione per unità di tempo, e Φ è data da:

$$N(t) = \eta \ln[\phi(t - \tau_r) / \bar{\Phi}] \quad (2)$$

dove η è una costante di velocità e $\bar{\Phi}$ è il valore di soglia del flusso luminoso sotto il quale non si ha risposta.

La frequenza di potenziali d'azione efferenti, $N(t)$, dà origine, dopo un ulteriore ritardo τ_t , ad una risposta nervosa efferente, prodotta dal nucleo di Edinger-Westphal, appartenente al mesencefalo. Questo segnale $E(t)$, sempre misurato come numero di potenziali d'azione per unità di tempo, esce dal mesencefalo

attraverso le fibre della via parasimpatica per poi arrivare ai muscoli costrittori della pupilla. Viene assunto quindi:

$$E(t) = \gamma' \ln[\phi(t - (\tau_r + \tau_t)/\bar{\Phi})] \quad (3)$$

dove γ' è una costante di velocità.

Una volta arrivato alla giunzione neuromuscolare, il segnale nervoso $E(t)$ comporta il rilascio di un neurotrasmettitore con la conseguente generazione di potenziali d'azione nei muscoli e la successiva contrazione. Questi eventi richiedono un ritardo τ_m . La relazione tra i potenziali $E(t)$ e l'attività muscolare dell'iride, indicata dalla variabile x , non è nota, ma è approssimabile dalla seguente espressione:

$$E(t) \cong k(dx/dt + \alpha x) \quad (4)$$

da cui risulta:

$$dx/dt + \alpha x = \gamma \ln[\phi(t - \tau)/\bar{\Phi}] \quad (5)$$

dove α è una costante di velocità, k è un fattore di proporzionalità, $\tau = \tau_r + \tau_t + \tau_m$ e $\gamma = \gamma'/k$.

Essendo d'interesse l'area A della pupilla, parametro più facilmente misurabile sperimentalmente, è necessario fare un ultimo passaggio, che leghi quest'ultima all'attività muscolare dell'iride. In questo caso viene utilizzata l'*equazione di Hill* che soddisfa due requisiti principali, ovvero che A sia positiva e con valori limite finiti, e che venga considerato il ruolo svolto dalle proprietà elasto-meccaniche dell'iride:

$$A = f(x) = \Lambda \theta^n / (\theta^n + x^n) + \Lambda' \quad (6)$$

dove $\Lambda + \Lambda'$, Λ' sono rispettivamente il massimo e il minimo valore dell'area della pupilla e θ è il valore per il quale l'area assume il suo valor medio.

Questo modello, il cui grafico è mostrato in figura 1, riflette le proprietà meccaniche non lineari dell'iride.

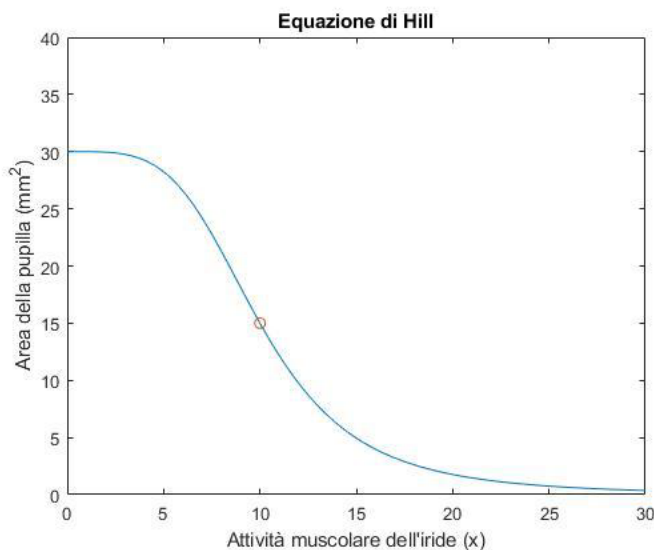


Fig. 1 Equazione di Hill calcolata per $\Lambda=30 \text{ mm}^2$, $\Lambda'=0 \text{ mm}^2$, $\theta=10 \text{ mm}^2$, $n=4$. In rosso è indicato il valore della funzione in corrispondenza di $x=\theta$.

Utilizzando l'equazione (6) è possibile riscrivere (5) in termini di A:

$$\frac{dg}{dA} \frac{dA}{dt} + \alpha g(A) = \gamma \ln \left[\frac{\phi(t-\tau)}{\bar{\Phi}} \right] = \gamma \ln \left[\frac{I(t-\tau)A(t-\tau)}{\bar{I}\bar{A}} \right] \quad (7)$$

dove $g(A) \equiv f^{-1}(A) = x$.

Per illustrare il comportamento dinamico, verrà considerato il caso speciale di condizione ad "alto guadagno", la cui generalizzazione può essere espressa così:

$$\frac{dA}{dt} + \alpha A = \frac{c \theta^n}{\theta^n + A(t-\tau)^n} \quad (8)$$

dove c è una costante.

In questo modo, l'equazione si riduce alla stessa forma di un modello empirico, per lo studio delle oscillazioni della pupilla, che è noto avere soluzioni in buon accordo con le osservazioni sperimentali. [1]

Per la soluzione di equazioni differenziali con ritardo (Delay Differential Equations, DDEs) del tipo:

$$y'(t) = f(t, y(t), y(t-\tau_1), y(t-\tau_2), \dots, y(t-\tau_k)), a \leq t \leq b$$

con ritardi costanti tali che $\tau = \min(\tau_1, \dots, \tau_k) > 0$, MATLAB fornisce un'apposita funzione:

dde23. Questa nasce come estensione della funzione *ode23*, utilizzata per la soluzione di equazioni differenziali ordinarie (Ordinary Differential Equations, ODEs). A differenza delle ODEs, nelle quali le derivate dipendono dalla soluzione al valore presente della variabile indipendente, nelle DDEs le derivate dipendono anche dalla soluzione agli istanti precedenti. Per risolvere equazioni del genere non basta quindi fornire solamente il valore iniziale della soluzione, ma occorre fornire la sua *storia*: $y(t) = S(t), t \leq a$. [2]

L'idea di base che permette di estendere il metodo di Runge-Kutta 2,3 esplicito, quello utilizzato in *ode23*, alla risoluzione delle DDEs, è la stessa del cosiddetto "metodo dei passi". Questo consente di ridurre una DDE ad una successione di IVP (Initial Value Problems) così da poter poi applicare i comuni metodi per la risoluzione delle ODEs.

L'estensione risulta semplificata quando il massimo passo di discretizzazione h è minore del ritardo τ ; infatti, in questo caso, le formule risultanti sono esplicite. Lo stesso non accade quando il passo è maggiore di τ , dal momento che le formule risultanti sono implicite. [2][3]

La funzione *dde23* presenta la seguente sintassi:

```
sol = dde23(ddefun,lags,history,tspan) sol =  
dde23(ddefun,lags,history,tspan,options,parameters)
```

che, per la risoluzione del modello (8), riceve in ingresso un unico ritardo costante $\tau=300\text{ ms}$ (lags), una storia $A(t)=15\text{ mm}^2$ per $t\leq 0$, un intervallo di integrazione $[0\ 5]$ (tspan) ed un parametro variabile n.

Dde23 approssima $A(t)$ con una funzione polinomiale $S(t)$ costante a tratti, $S(t)\in C^1[a,b]$, e pone nell'output *sol* (structure array) le informazioni per poterla valutare attraverso *deval*.

La funzione *ddefun* dovrà invece essere nella forma:

```
function [dAdt] = funz(t,A,Z,n)
```

dove A è un'approssimazione di $A(t)$ e Z è l'approssimazione dei termini che presentano ritardo, $A(t-\tau)$.

Bibliografia:

- [1] A. Longtin and J. G. Milton, "Modelling autonomous oscillations in the human pupil light reflex using non-linear delay-differential equations", Bull. Math. Biol., vol. 51, pp. 605– 624, 1989.
- [2] Kierzenka, J., L.F. Shampine and S. Thompson, "Solving Delay Differential Equations with dde23".
- [3] Shampine, L.F. and S. Thompson, "Solving DDEs in MATLAB", Applied Numerical Mathematics, Vol. 37, 2001, pp. 441-458.