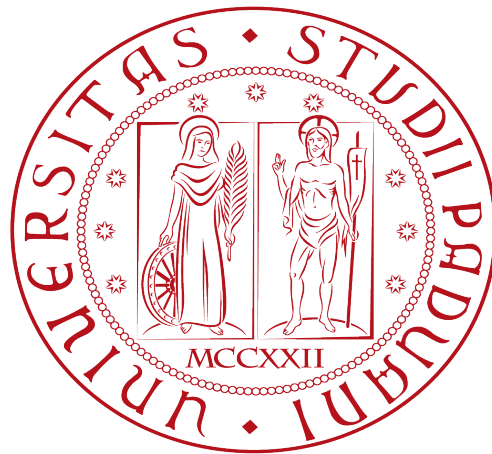


UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA



FACOLTA' DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale in  
Ingegneria dell' Informazione

# **Il modello lineare di Stark del sistema di controllo pupillare**

Relatrice : Prof.ssa Gianna Maria Toffolo

Laureanda : Giulia Berto'

Padova, 24 luglio 2012



*“Non basta guardare,  
occorre guardare con occhi che vogliono vedere,  
che credono in quello che vedono.”*

*Galileo Galilei*



# Indice

<b>Introduzione</b>	<b>7</b>
<b>Sommario</b>	<b>8</b>
<b>1 Cenni di anatomia e fisiologia del controllo pupillare</b>	<b>9</b>
1.1 La struttura dell'occhio . . . . .	9
1.2 Il sistema nervoso autonomo : sistema simpatico e parasimpatico . . . . .	10
1.3 Il controllo del diametro della pupilla . . . . .	12
1.4 I riflessi pupillari . . . . .	13
<b>2 Modello a catena chiusa del sistema e protocollo sperimentale</b>	<b>15</b>
2.1 Definizione di servosistema . . . . .	15
2.2 Descrizione dell'esperimento : approssimazioni e semplificazioni . . . . .	16
2.3 Il sistema a catena aperta . . . . .	19
2.4 I dati sperimentali . . . . .	20
<b>3 Analisi di stabilità del sistema</b>	<b>23</b>
3.1 Stima della funzione di trasferimento dai dati sperimentali . . . . .	23
3.2 Analisi della stabilità tramite i criteri di Bode e di Nyquist . . . . .	25
3.3 Aumento del guadagno : un esempio di instabilità. . . . .	27
<b>4 Conclusioni</b>	<b>31</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>33</b>



# Introduzione

Il sistema di controllo pupillare umano è sempre stato oggetto di notevole interesse di biologi e ingegneri e lo studio delle sue proprietà in determinate condizioni ha portato al conseguimento di considerevoli risultati sia in ambito clinico che ingegneristico. In medicina, l'analisi delle variazioni del diametro pupillare riveste un ruolo fondamentale sia nella diagnosi di patologie legate ai propri meccanismi di controllo, sia soprattutto come indice secondario di patologie neurologiche a carico di altri centri nervosi, ad essi funzionalmente o anatomicamente connessi. L'esame della pupilla è ritenuto infatti una misura oggettiva dell'integrità dei percorsi visivi afferenti e dell'innervazione dell'occhio, nonché di stati mentali di stress, di affaticamento e di concentrazione.

Le prime ricerche riguardanti la pupilla risalgono a più di 50 anni fa: nel lavoro pionieristico di Lawrence W. Stark<sup>1</sup> del 1957 [1], la pupilla viene trattata come un sistema di servocontrollo e analizzata utilizzando un approccio servo-analitico lineare. In particolare sono state oggetto di studio le fluttuazioni spontanee del diametro pupillare e le caratteristiche della risposta pupillare a variazioni dell'illuminazione ambientale e alla somministrazione di farmaci. I risultati ottenuti suggeriscono che la pupillometria potrebbe fornire informazioni importanti per un numero elevato di patologie come la depressione, il morbo di Alzheimer, il diabete, l'alcolismo, la sclerosi multipla. Per quanto riguarda lo studio del sistema nervoso autonomo, l'analisi delle fluttuazioni del diametro pupillare potrebbe assumere un'importanza rilevante nell'identificazione dei meccanismi di funzionamento del sistema neurovegetativo e nella definizione di indici di attività autonoma.

---

<sup>1</sup> **Lawrence W. Stark** (1926 - 2004), emerito professore di ottica fisiologica e ingegneria presso l'Università di Berkeley, California, riconosciuto a livello mondiale come pioniere nell'uso del controllo e della teoria dell'informazione allo scopo di caratterizzare i sistemi neurologici.

# Sommario

Lo scopo del presente elaborato è quello di analizzare il servosistema pupillare umano secondo il modello lineare proposto da L. W. Stark focalizzando in particolar modo l'attenzione sullo studio della sua stabilità in diverse condizioni operative.

Nel *capitolo 1*, per meglio comprendere i meccanismi che regolano il controllo pupillare, viene fornita una breve spiegazione riguardo all'anatomia dell'occhio umano e alla funzione del sistema nervoso autonomo, direttamente collegato ad esso.

Nel *capitolo 2* viene introdotto il modello linearizzato del sistema e viene descritto l'esperimento messo in pratica per ottenere i dati da analizzare.

Nel *capitolo 3* viene ricavata la funzione di trasferimento del sistema e viene studiata la sua stabilità tramite i criteri di Bode e di Nyquist.

Nel *capitolo 4* vengono presentati ulteriori modelli del servosistema pupillare che sono stati sviluppati successivamente al lavoro di L. W. Stark.



# Capitolo 1

## Cenni di anatomia e fisiologia del controllo pupillare

### 1.1 La struttura dell'occhio

Anche se di dimensioni limitate, l'occhio ha una struttura complessa formata da tessuti di diversa natura: epiteliale, nervoso, connettivale, muscolare, oltre a vasi e nervi. La sua funzione è quella di trasformare i segnali luminosi in impulsi nervosi; tale compito può essere svolto perché l'occhio è strutturato come un sistema ottico centrato su una membrana fotosensibile, la retina. Questa provvede ad una prima elaborazione delle immagini, trasformandole in impulsi che sono inviati al cervello attraverso le fibre del nervo ottico. Il risultato finale di questi processi, oltre alla produzione di immagini, è la stimolazione di movimenti riflessi come la messa a fuoco e la convergenza degli assi visivi.

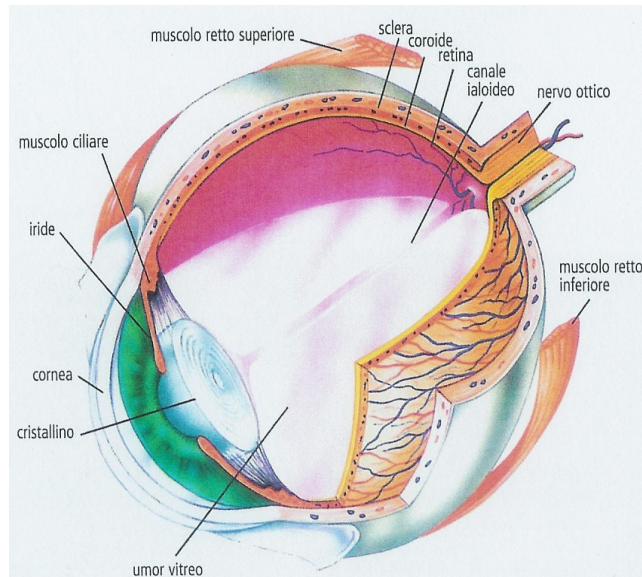


Fig. 1.1 : Sezione dell'occhio.

L'occhio è composto da tre membrane: la membrana più esterna è detta *sclera*, la membrana intermedia è detta *uvea* ed è suddivisa in *coroide*, *iride* e *muscolo ciliare*, mentre la membrana più interna è la *retina*. Esso è vascolarizzato dai vasi centrali della retina, ed è

innervato dal *nervo ottico* per quanto riguarda la sensibilità sensoriale specifica della visione.

Nella retina sono contenuti i recettori per la luce, distribuiti in tre strati di cellule: *coni*, *bastoncelli* e *cellule bipolari*; queste ultime assicurano il collegamento tra lo strato di cellule sensoriali e quello di cellule ganglionari, atte al trasferimento degli impulsi nervosi verso il sistema nervoso centrale.

L'iride presenta nel suo mezzo un orificio rotondo, la pupilla. La funzione fondamentale dell'iride è quella di regolare la quantità di luce che penetra nell'occhio per fare in modo che esso funzioni sempre da camera oscura perfetta. A ciò provvedono i cambiamenti del foro pupillare, che conseguono alle variazioni del tono di due muscoli siti nell'iride: il muscolo *sfintere* (o costrittore) ad innervazione parasimpatica, e il muscolo *dilatatore*, ad innervazione simpatica. I termini "simpatico" e "parasimpatico" fanno riferimento alle due parti in cui si suddivide il più ampio e complesso sistema nervoso autonomo.

## **1.2 Il sistema nervoso autonomo: sistema simpatico e parasimpatico**

Il sistema nervoso autonomo (o vegetativo) è quella parte del sistema nervoso che si occupa del controllo delle cosiddette funzioni vegetative, ossia delle azioni svolte automaticamente dal nostro organismo che non possiamo influenzare con la nostra volontà, come la circolazione, la respirazione, la temperatura corporea, il metabolismo, ecc... Esso è preposto all'innervazione della muscolatura liscia, delle ghiandole e del miocardio e il suo compito è quello di mantenere costanti le nostre funzioni vitali anche in situazioni di emergenza.

Come precedentemente accennato, il sistema nervoso autonomo si compone di due parti, il sistema simpatico e il sistema parasimpatico, le quali producono effetti opposti sull'organismo.

Il *sistema nervoso simpatico* ha sede in gangli posti lungo il midollo spinale e in generale viene attivato nelle condizioni di emergenza. Esso agisce in tutto il corpo e mette l'organismo nelle condizioni migliori per fronteggiare situazioni di stress e di difesa, ovvero aumenta la frequenza cardiaca, dilata le pupille e i bronchioli, provoca sudorazioni ed erezione dei peli, inibisce la motilità gastrointestinale.

Il *sistema nervoso parasimpatico* invece ha sede nel tronco encefalico e la sua distribuzione è meno estesa di quella del simpatico. Esso determina risposte localizzate e

presiede essenzialmente a funzioni vegetative volte alla ricostituzione delle riserve di energia dell'organismo: la sua funzione si contrappone a quella del sistema simpatico, ovvero rallenta il ritmo cardiaco, restringe le pupille, abbassa la pressione arteriosa, favorisce le diverse attività dell'apparato digerente.

I due sistemi hanno funzioni varie e complesse, ma si può dire che svolgono un ruolo antagonista e agiscono sui visceri in modo da ottenere risposte opposte. L'equilibrio funzionale dipende quindi da entrambi i sistemi: vi sono casi in cui l'uno deve prevalere sull'altro, ma in generale essi devono essere in equilibrio.

In particolare, il sistema autonomo oculare innerva i muscoli dilatatore e costrittore della pupilla e controlla il muscolo ciliare, responsabile dell'accomodazione, e la ghiandola lacrimale, cioè tutte quelle azioni muscolari e quelle funzioni legate all'apparato visivo che sono sottratte al controllo della volontà.

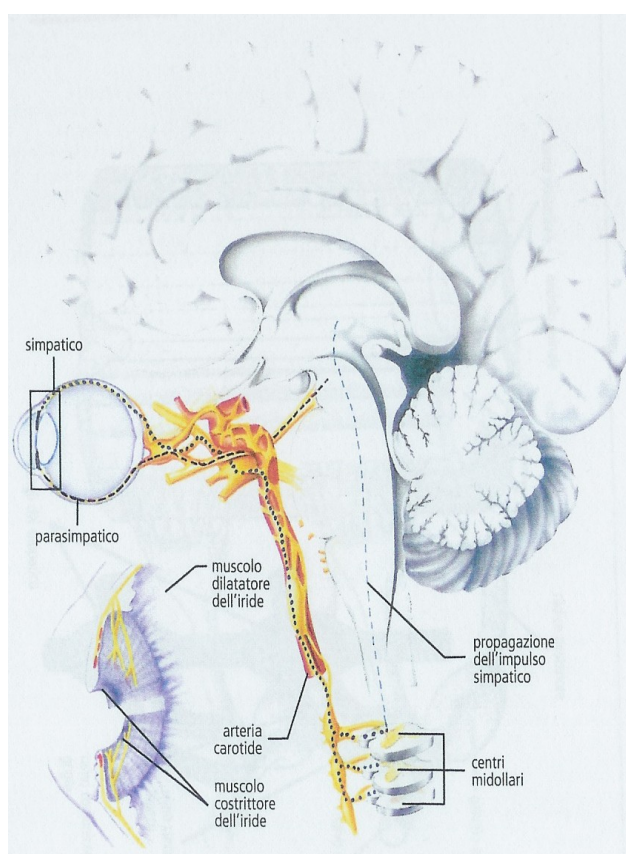


Fig. 1.2 : Sezione schematica dell'encefalo e del midollo spinale che mostra le strutture e il meccanismo di controllo del sistema autonomo (simpatico e parasimpatico) sulla motilità pupillare.

### 1.3 Il controllo del diametro della pupilla

La funzione della pupilla, esclusivamente ottica, è quella di regolare la quantità di luce che raggiunge la retina al fine di produrre immagini chiare su di essa in qualunque condizione. Tale quantità è proporzionale all'area della pupilla, ovvero al quadrato del suo diametro. Nell'uomo il diametro della pupilla può ridursi fino a circa 1.5 mm e aumentare fino a 8 mm. Grazie a questa variabilità dell'apertura pupillare, la quantità di luce che entra nell'occhio e che impressiona la retina può variare di circa trenta volte. Il diametro pupillare nei soggetti svegli è la risultante delle condizioni di illuminazione ambientale e dell'adattamento a questa, degli stimoli emotivi e dell'affaticamento muscolare. Nei soggetti normali di età media, adattati al buio, in riposo ed in silenzio, il diametro pupillare è di circa 7 mm. Inoltre le pupille dei miopi sono in genere più larghe di quelle degli ipermetropi, come pure quelle delle persone con iridi chiare rispetto a quelle con iridi scuri.

L'ampiezza della pupilla è regolata dai muscoli *costrittore* e *dilatatore*, siti nell'iride, che esercitano azioni antagoniste.

Il costrittore è costituito da fibre muscolari lisce che si raccolgono in una banda anulare lunga 0.7 mm e spessa 0.1-0.2 mm intorno al bordo pupillare. Esso ha quindi una disposizione circolare ed un'innervazione prevalentemente parasimpatica.

Il dilatatore invece è costituito da elementi mioepiteliali, aventi cioè una struttura in parte di tipo epiteliale ed in parte di tipo muscolare. Questi elementi sono situati negli strati profondi dell'iride, con una disposizione radiale per cui dalla parte più esterna dell'iride si portano verso il bordo pupillare che tuttavia non raggiungono. Questo muscolo è molto più sottile (3-4  $\mu\text{m}$ ) e più esteso del costrittore ed ha un'innervazione simpatica.

Variando il suo diametro in relazione alla quantità di luce che cade sulla retina, la pupilla ha la funzione di mantenere un' illuminazione costante della retina. I movimenti pupillari sono atti riflessi involontari e incoscienti: i muscoli circolari si contraggono per restringere la pupilla mentre i muscoli radiali si contraggono per allargarla.

La pupilla si restringe in via riflessa (*miosi*) quando si eccita la retina facendo penetrare la luce nell'occhio, tanto più fortemente quanto più intensa è la luce e più estesa la superficie retinica illuminata (inoltre si restringe anche quando si accomoda l'occhio per la visione degli oggetti da vicino, quando si convergono all'interno i bulbi oculari e durante il sonno profondo).

La pupilla si dilata in via riflessa (*midriasi*) quando si passa dalla luce all'oscurità, o

quando diminuisce l'intensità della luce (oppure anche quando si accomoda l'occhio alla visione a distanza, durante le sensazioni dolorose e durante gli eccitamenti psichici emotivi come la paura o la sorpresa).

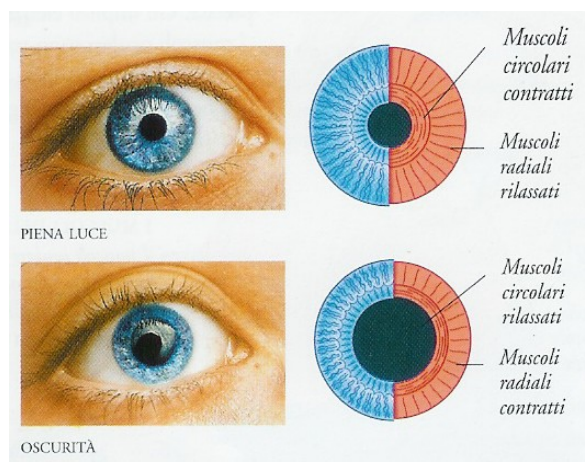


Fig. 1.3 : La pupilla può allargarsi o restringersi per far entrare nell'occhio la giusta quantità di luce. Si rimpicciolisce in piena luce e si allarga nell'oscurità.

L'ampiezza del foro pupillare è dunque la risultante dell'equilibrio, o dello squilibrio, esistente tra l'attività simpatica e quella parasimpatica. A causa delle connessioni centrali e del decorso periferico delle fibre preposte alla sua innervazione, la pupilla, pur avendo funzione solamente ottica, si comporta da vera e propria spia della reattività vegetativa sia a livello centrale che periferico. Un elemento studiato con attenzione dai medici è il *riflesso pupillare* poichè le sue anomalie sono talora un sintomo di malattie interne, specialmente di natura nervosa.

## 1.4 I riflessi pupillari

La risposta neurovegetativa pupillare comprende cinque distinti riflessi :

- 1) Il *riflesso fotomotore diretto* e quello *consensuale* : consistono nel restringimento bilaterale delle pupille che si verifica quando si proietta in un occhio luce di sufficiente intensità. Il restringimento della pupilla direttamente interessata costituisce il riflesso diretto, quello dell'altra il riflesso consensuale (o indiretto). Nell'uomo l'intensità di contrazione della pupilla è uguale nei due riflessi, ed è condizionata dallo stato di adattamento retinico e dalla parte di retina che subisce la stimolazione. La latenza del riflesso è di 0.2 secondi in caso di intensa illuminazione e di 0.5 secondi se

lo stimolo è più debole. La contrazione pupillare alla luce è costituita da una fase primaria rapida, parasimpatica, e da due successive fasi più lente, dipendenti dal simpatico.

- 2) Il *riflesso pupillare all'oscurità* : consiste nella dilatazione pupillare che consegue ad una breve interruzione dell'illuminazione che si era mantenuta costante per un tempo sufficientemente lungo da aver permesso all'occhio di adattarsi. Perché lo stimolo sia evidente è necessario che l'occhio sia adattato ad una luce intensa e che lo stimolo al buio abbia una durata di almeno 0.3 secondi.
- 3) Il *riflesso pupillare per vicino* : consiste nella costrizione bilaterale delle pupille nella visione da vicino, quando cioè si passa dall'osservazione all'infinito all'osservazione a una distanza di 30-40 cm.
- 4) Il *riflesso pupillare agli stimoli emotivi e sensoriali* : le emozioni sono provocate da determinati stati d'animo quali i pensieri spontanei e la paura, oppure conseguono a sensazioni quali il dolore. Esse provocano eccitazione del simpatico e inibizione del parasimpatico: a livello pupillare ciò si traduce in una midriasi bilaterale che spesso è associata ad un lieve sbarramento delle palpebre.
- 5) Il *riflesso pupillare alla chiusura delle palpebre* : consiste in una breve costrizione e ridilatazione della pupilla per la chiusura spontanea o intenzionale delle palpebre.

Nella trattazione seguente viene analizzato in dettaglio il riflesso pupillare in risposta agli stimoli di luce: viene quindi fatto riferimento in particolare ai primi due fra i tipi di riflessi elencati sopra.

## Capitolo 2

# Modello a catena chiusa del sistema e protocollo sperimentale

### 2.1 Definizione di servosistema

Molti processi biologici, specialmente quelli riguardanti il funzionamento del sistema nervoso centrale, si comportano come “dispositivi autoregolanti” o “servosistemi” : il riflesso pupillare alla luce è un esempio di questo tipo di processo. Un *servosistema* è quindi un sistema di regolazione automatica che si basa sulla differenza (o errore) tra una quantità di riferimento in ingresso e l'effettivo valore dell'uscita. Una quantità controllata è mantenuta dipendente dall'ingresso di riferimento (nonostante i disturbi presenti all'interno e all'esterno del sistema) e attraverso un “anello”, detto “anello di retroazione” (o “feedback loop”), essa viene ritrasmessa all'ingresso del sistema.

In Fig. 2.1 è mostrato un diagramma a blocchi di un semplice servosistema che assomiglia a quello del controllo pupillare. La quantità del flusso di luce che colpisce la retina, cioè la quantità controllata ( $L_C$ ), viene confrontata con la quantità del flusso di luce di riferimento ( $L_{REF}$ ). Ogni differenza o errore ( $L_C - L_{REF}$ ) viene misurata ed è proprio tale quantità che mette in atto il controllo del sistema: al variare della dimensione della pupilla cambia la quantità controllata ( $L_C$ ) in modo tale da ridurre l'errore.

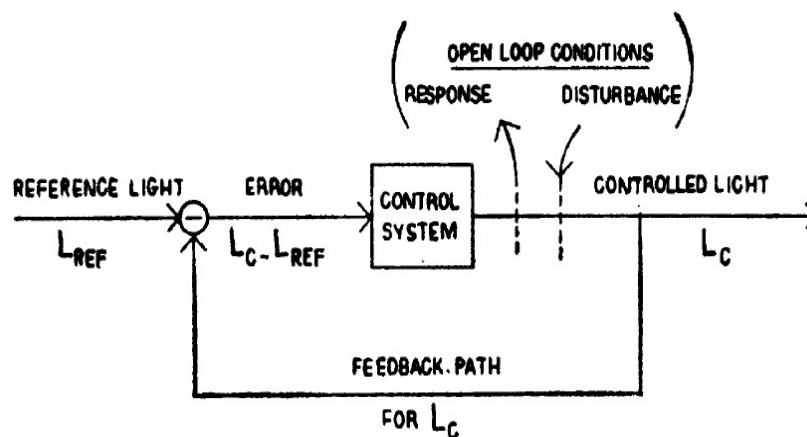


Fig. 2.1 : Schema a blocchi di un semplice servosistema.

Fra i numerosi esempi di servosistemi biologici, quello del controllo pupillare è stato ampiamente studiato per molteplici ragioni. Il vantaggio principale è che il riflesso della pupilla alla luce è un dato direttamente accessibile nell'organismo umano, per cui non sono necessarie né manipolazioni chirurgiche né anestesie sul soggetto dell'esperimento per visualizzare la risposta del sistema. In secondo luogo, con l'impiego di tecniche fotografiche a raggi infrarossi invisibili, le misurazioni possono essere rilevate senza disturbare il sistema, poichè la sua sensibilità è limitata (per definizione) allo spettro di luce visibile. Il sistema può essere disturbato cambiando l'intensità della luce visibile, la quale si presenta come una forma di energia facilmente controllabile e inoltre, se viene diretta sulla pupilla del soggetto, non provoca alcun tipo di dolore. Infine, poichè il sistema risponde con un movimento avente un solo grado di libertà (la variazione dell'area della pupilla), l'analisi delle equazioni del sistema risulta semplificata.

## **2.2 Descrizione dell'esperimento : approssimazioni e semplificazioni**

Al fine di ottenere dati accurati e quantitativi dal sistema pupillare umano al variare delle condizioni sperimentali, risulta difficile utilizzare le tecniche fotografiche a raggi infrarossi nominate precedentemente e quindi viene adottata una procedura semplificata. La metodica pupillografica più usata consiste nel registrare un flusso di raggi infrarossi riflessi dall'occhio, sfruttando la caratteristica della pupilla di avere una riflessione molto minore rispetto alle altre parti visibili dell'occhio (iride e sclera). Infatti generalmente la pupilla è nera poichè la maggior parte della luce che passa attraverso la pupilla nell'occhio è assorbita dagli strati di pigmento dietro la retina. In questo modo, l'area della pupilla è continuamente misurata dalla riflessione della luce infrarossa dell'iride sulla fotocellula: quando la pupilla è più larga (e l'iride più piccolo) sulla fotocellula viene riflessa meno luce, mentre quando la pupilla è più piccola (e l'iride più grande) ne viene riflessa di più. Si ottiene così una comoda e continua misurazione della risposta del sistema.



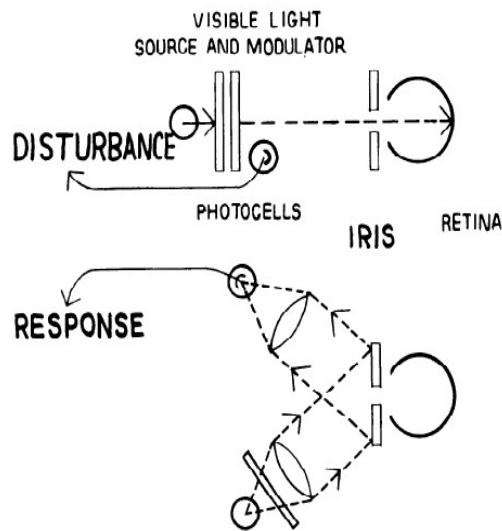


Fig. 2.2.1 : Arrangiamento dell'esperimento.

Al fine di convertire la corrente della fotocellula nella misura dell'area della pupilla è necessario calibrare lo strumento. Ciò si ottiene scattando dei flash fotografici della pupilla e annotando allo stesso tempo l'ammontare della corrente della fotocellula. Naturalmente, i flash di luce producono una risposta pupillare nel soggetto, ma le misurazioni fotografiche sono finite e complete prima che la pupilla abbia il tempo di rispondere. E' stata trovata una relazione abbastanza proporzionale tra l'area della pupilla e la corrente della fotocellula, ma in Fig. 2.2.2 si può notare che c'è una leggera divergenza dalla linearità. Tuttavia tale divergenza è piccola e insignificante per la maggior parte degli esperimenti e quindi non è necessario correggerla.

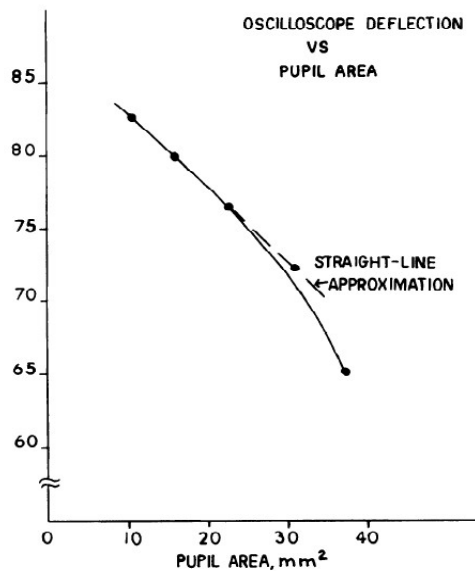


Fig. 2.2.2 : Risposta di calibrazione. La corrente della fotocellula è mostrata in un'unità di misura arbitraria. L'area della pupilla è determinata dalla misura del suo diametro, da ingrandimenti fotografici. Ogni punto è la media di due o tre flash fotografici scattati con la stessa intensità di luce.

L'esperimento è eseguito nel seguente modo. Una sorgente di luce visibile è diretta sulla retina di un soggetto umano, il quale tiene il mento fermo su un appoggio e guarda verso un debole e distante punto fisso. Non è meccanicamente fattibile arrangiare tutto l'apparato di fronte ad un solo occhio, perciò con questo metodo viene studiato il riflesso consensuale. L'intensità della sorgente di luce viene modulata sinusoidalmente per mezzo di due filtri in reciproca oscillazione l'uno rispetto all'altro. Una porzione del fascio dello stimolo di luce viene continuamente campionata da una fotocellula, calibrata in termini dell'attuale intensità di luce che colpisce la cornea. Ci sono tre ragioni per le quali si utilizzano stimoli sinusoidali:

- i) le tecniche sperimentali per ottenere un certo livello di accuratezza sono semplici;
- ii) l'analisi matematica è comprensibile e relativamente facile da manipolare;
- iii) la progettazione del sistema e le prestazioni si possono valutare senza difficoltà.

Quando l'intensità cresce, la pupilla si contrae; l'effetto risultante del flusso di luce che colpisce la retina si può distinguere in due fattori. Il *primo* è un incremento del flusso di luce dovuto ad un incremento dell'intensità dello stimolo, mentre il *secondo* è un decremento del flusso di luce dovuto a un decremento dell'area della pupilla. Il guadagno del sistema è definito come il rapporto del secondo sul primo: esso è adimensionale poichè entrambi i fattori sono espressi sotto forma di flusso di luce. Nel calcolare il primo fattore, la variazione dello stimolo che passa attraverso la pupilla è moltiplicato per l'area della pupilla. Essendo le fluttuazioni dell'area piccole se confrontate con l'area totale, si può fare un'approssimazione utilizzando il valore medio dell'area. Similmente, nel calcolo del secondo fattore, la variazione dell'area della pupilla è moltiplicata per l'intensità di luce. Di nuovo, essendo le fluttuazioni dell'intensità piccole se confrontate con l'intensità totale, si può fare un'approssimazione utilizzando il valore dell'intensità totale. Queste due approssimazioni semplificano enormemente l'analisi quantitativa e mostrano il valore dell'approccio ai piccoli segnali.

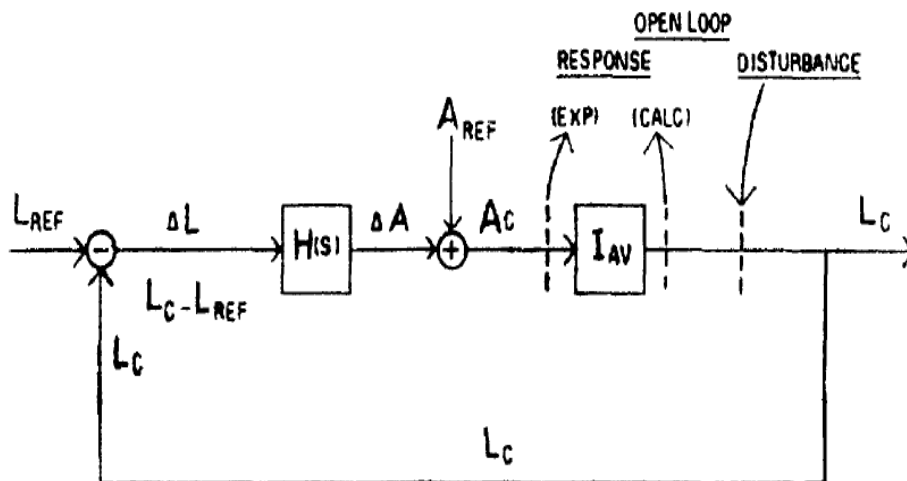


Fig. 2.2.3 : Approssimazione linearizzata del servosistema pupillare.  $A_{REF}$  è l'area di riferimento,  $A_C$  è l'area controllata,  $\Delta A$  è la variazione dell'area generata dal sistema di controllo la cui funzione di trasferimento è  $H(s)$ ,  $I_{AV}$  è il valore dell'intensità media utilizzato per moltiplicare l'area controllata per ottenere il flusso di luce controllato.

L'approccio ai piccoli segnali permette di avere un'approssimazione linearizzata del servosistema pupillare. In realtà il sistema pupillare è più complicato di quello che appare in Fig. 2.2.3. Tuttavia, si può linearizzare utilizzando piccole variazioni attorno a un punto di lavoro fissato in modo tale da semplificare i calcoli e poter applicare il metodo servoanalitico lineare. In questo modo si ottiene il valore del guadagno assoluto e la risposta del sistema diventa completamente riproducibile.

### 2.3 Il sistema a catena aperta

Un' importante tecnica di scomposizione largamente utilizzata dagli ingegneri è quella di studiare il sistema in condizioni di “catena aperta” (o “open loop”). Questo metodo è indicato nelle Fig. 2.1 e 2.2.3 con delle linee tratteggiate che rappresentano un'interruzione nell'anello di retroazione. Un disturbo è iniettato, trasmesso attraverso la catena e misurato nel punto di interruzione: così la risposta del sistema non influenza il disturbo, il quale rimane interamente sotto il controllo dello sperimentatore. Ciò semplifica la relazione ingresso-uscita, ovvero la funzione di trasferimento. Per questa ragione, un importante aspetto dell'approccio sperimentale al riflesso pupillare è lo sviluppo di un metodo per studiare il sistema a catena aperta.

L'arrangiamento ottico dello stimolo di luce è molto importante: in Fig. 2.3 sono illustrati tre diversi casi operativi.

- A) *closed loop* : sotto le normali condizioni a “catena chiusa” (o “closed loop”) la luce è diffusa in modo tale che i cambiamenti dell'area della pupilla possano influenzare la quantità del flusso di luce che colpisce la retina.
- B) *open loop* : il provvedimento adottato è quello di focalizzare attentamente lo stimolo di luce in modo tale che l'intero fascio di luce che entra nella pupilla nella forma di un'immagine di un piccolo disco abbia un diametro più piccolo del più piccolo diametro della pupilla. Il cambiamento dell'area della pupilla non ha così alcun effetto sul flusso di luce che colpisce la retina.

C) *high gain* : il piccolo disco di luce focalizzato usato nelle condizioni di catena aperta è situato in un angolo della pupilla. Sotto entrambe queste condizioni, piccoli movimenti del muscolo dell'iride causano un grande cambiamento dell'illuminazione della retina. Questa è una condizione di “alto guadagno” (“high gain”) e la pupilla sviluppa oscillazioni.

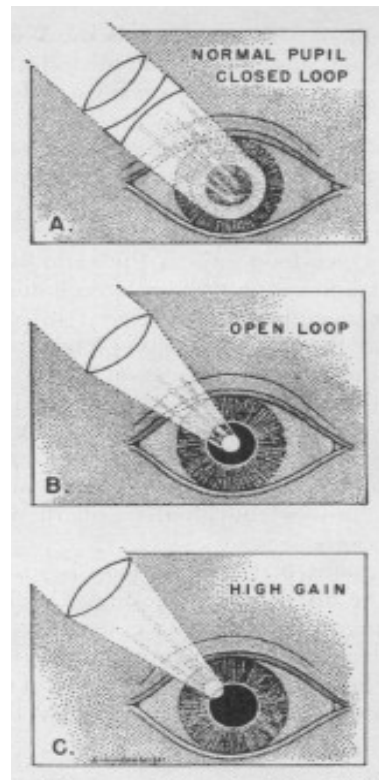


Fig. 2.3 : Tre diverse tecniche di stimolazione.

## 2.4 I dati sperimentali

Un esperimento campione è mostrato in Fig. 2.4. Le due tracce oscillatorie rappresentano il diagramma ottenuto su un oscilloscopio a doppio raggio catodico delle fluttuazioni della corrente della fotocellula in funzione del tempo. La traccia più in alto (A) rappresenta l'intensità di luce dello stimolo che varia sinusoidalmente ad una frequenza di 1.3 c./sec. e le deflessioni verso l'alto indicano una diminuzione dell'intensità. La traccia più in basso (B) rappresenta invece le variazioni dell'area della pupilla alla stessa frequenza, ma approssimativamente sfasate di  $180^\circ$  rispetto alle fluttuazioni dello stimolo, cioè le deflessioni verso l'alto in questo caso indicano un aumento della dimensione della pupilla. Da queste tracce e dalla calibrazione descritta precedentemente si determinano l'ampiezza relativa dello stimolo e della risposta, oltre che al loro sfasamento. Le distorsioni armoniche, ulteriori segni

della non-linearità del sistema, introducono un errore del 10% nella misurazione dello sfasamento, il quale è misurato in gradi.

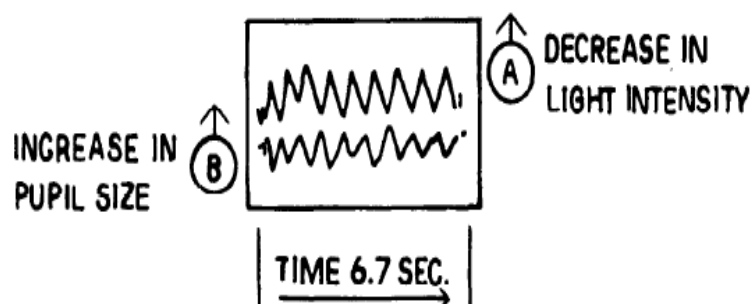


Fig. 2.4 : Tipici dati sperimentali.

In sintesi, la procedura sperimentale è progettata per adattare il metodo servoanalitico allo studio del riflesso pupillare. Vengono applicati piccoli stimoli sinusoidali di luce di varie frequenze, viene misurata la risposta sinusoidale e viene determinata la sua relazione con lo stimolo tramite il calcolo del guadagno e della fase. I dati sono ottenuti sia in condizioni di catena aperta che chiusa. Nella Tab. 1 sono raccolti i risultati di una serie di esperimenti effettuati su un singolo individuo in tempi diversi sotto simili condizioni di catena aperta.

Frequency in c./sec.	Gain (dimensionless)	Phase angle in degrees
0.14	0.16	60
0.7	0.15	90
0.9	0.12	140
1.3	0.13	190
1.34	0.11	190
2.1	0.06	320
2.3	0.07	380
2.4	0.05	420
2.7	0.05	470
3.0	0.02	510
3.4	0.02	530
0.4	—	50
1.0	—	180
1.4	—	200
1.6	—	270
1.7	—	270

Tab. 1 : Guadagno e fase della risposta in frequenza.



## Capitolo 3

### Analisi di stabilità del sistema

#### 3.1 Stima della funzione di trasferimento dai dati sperimentali

Per avere una completa ma concisa descrizione matematica del comportamento del sistema, si rende a questo punto opportuno ricavare l'espressione esplicita della funzione di trasferimento  $G(s)$ , la quale esprime la relazione algebrica tra ingresso e uscita nel dominio di Laplace.

Come precedentemente menzionato, il guadagno del sistema a catena aperta definisce la relazione tra segnale iniettato e risposta del sistema ed è dato dal rapporto tra due flussi di luce. Il denominatore rappresenta la variazione del flusso di luce che colpisce la retina causata dalla variazione dell'intensità dello stimolo, la quale deve essere moltiplicata per l'area media del disco di luce.

$$F_e(f) = A_{AV} \cdot \Delta I$$

Il numeratore rappresenta invece la variazione del flusso di luce che colpisce la retina causata dalla variazione dell'area della pupilla, la quale deve essere moltiplicata per l'intensità media del flusso di luce considerando come se fosse distribuito sull'intera area della pupilla (ciò significa che la retina non riesce a distinguere le varie distribuzioni dell'intensità di luce sul piano della pupilla).

$$F_i(f) = I_{AV} \cdot \Delta A$$

Quindi, utilizzando l'approssimazione ai piccoli segnali, possiamo calcolare il guadagno come segue:

$$G(f) = \frac{F_i(f)}{F_e(f)} = \frac{I_{AV} \cdot \Delta A}{A_{AV} \cdot \Delta I} = \frac{\Delta A / A_{AV}}{\Delta I / I_{AV}}$$

A partire dai dati raccolti nella Tab.1 si può perciò ottenere il grafico della risposta in frequenza a catena aperta, che in Fig. 3.1 è visualizzato tramite il digramma di Bode. La risposta in frequenza si ottiene direttamente dalla funzione di trasferimento nella variabile di Laplace sostituendo alla variabile complessa  $s = \sigma + j2\pi f$  la variabile  $j2\pi f$ , ovvero prendendo la sola parte immaginaria.

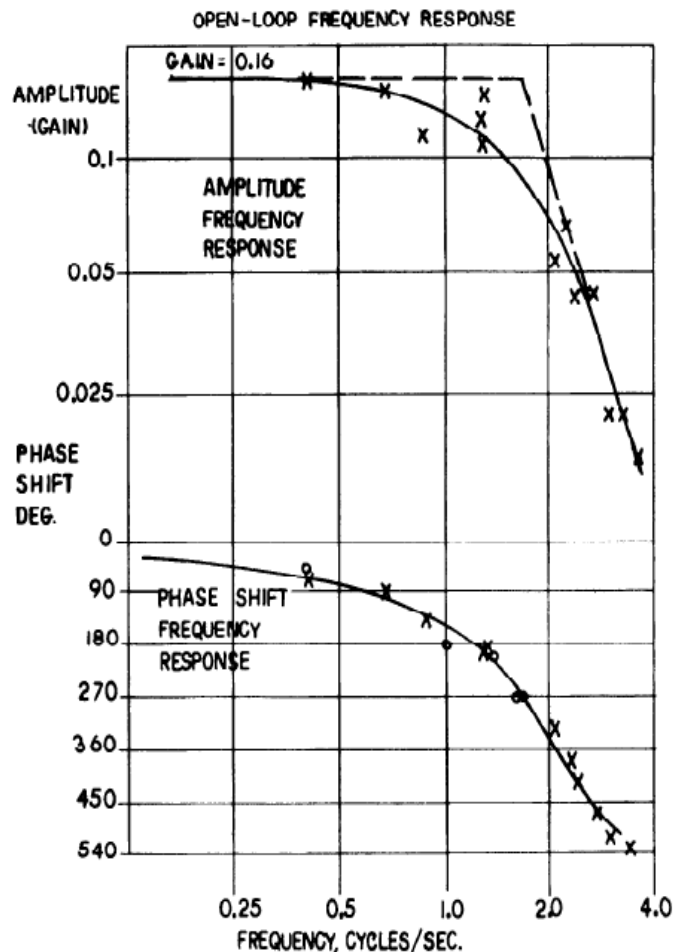


Fig. 3.1 : Risposta in frequenza a catena aperta. L'ampiezza è visualizzata su scala logaritmica - logaritmica, mentre la fase su scala logaritmica - lineare. Le crocette rappresentano i dati della Tab.1, le linee continue i grafici della funzione ottenuta sperimentalmente e le linee tratteggiate i grafici asintotici.

Dal grafico superiore si può notare che il guadagno a bassa frequenza risulta essere 0.16 e che l'attenuazione della curva, oltre alla frequenza di spezzamento, risulta avere una pendenza asintotica di 18 decibel per ottava. Tale pendenza può essere rappresentata da un polo di ordine tre. Gli effettivi valori delle costanti di tempo sono difficili da determinare dai presenti dati sperimentali, ma apparentemente, osservando il grafico, la frequenza di spezzamento risulta essere  $f \approx 1,6 \text{ c./sec.}$ , il che corrisponde ad una pulsazione di spezzamento  $\omega \approx 2\pi f \approx 10 \text{ rad/sec.}$  In prima approssimazione le costanti di tempo vengono



tutte impostate a 0,1 sec., essendo  $T = \frac{1}{\omega} = 0.1 \text{ sec.}$ . Quindi i tre poli risultano essere  $s_{1,2,3} = -10$ , i quali comportano uno “sfasamento minimo” di  $270^\circ$  alle alte frequenze (ad esempio per  $f = 4 \text{ c./sec.}$ ). Tuttavia, dal grafico inferiore si può vedere che l'effettivo sfasamento a tale frequenza è di  $540^\circ$ : l'ulteriore “sfasamento non-minimo” di  $270^\circ$  è infatti da attribuirsi alla presenza di un ritardo di 0.18 sec., espresso dal termine  $e^{-0.18s}$ . A partire da queste considerazioni si è ora in grado di scrivere esplicitamente la funzione di trasferimento a catena aperta nel dominio di Laplace:

$$G(s) = \frac{0.16 e^{-0.18s}}{(1+0.1s)^3}$$

Diversi parametri di tale funzione di trasferimento possono essere confrontati con i dati ottenuti dagli esperimenti a catena chiusa. La funzione di trasferimento a catena chiusa è collegata alla precedente espressione tramite la seguente relazione:

$$F(s) = \frac{G(s)}{1+G(s)}$$

Il guadagno a bassa frequenza a catena chiusa risulta essere 0.14 e quello determinato sperimentalmente in più punti di lavoro 0.15. Anche in questo caso il ritardo calcolato è di 0.18 sec. La concordanza tra i risultati è soddisfacente, specialmente considerando la difficoltà di ottenere sperimentalmente una buona approssimazione ai piccoli segnali.

### 3.2 Analisi della stabilità tramite i criteri di Bode e di Nyquist

Il criterio di stabilità di Bode permette di analizzare la stabilità di un sistema retroazionato a partire dal diagramma di Bode della funzione di trasferimento a catena aperta. Dal diagramma in Fig. 3.1 si notano immediatamente alcune caratteristiche fondamentali del sistema: basso guadagno, ripida attenuazione e grande sfasamento. Si può quindi concludere che il servosistema pupillare a causa del basso guadagno risulta essere stabile nonostante il grande sfasamento. Questo significa che il sistema non deve oscillare eccessivamente in quanto tenta di correggere gli errori. Ciò si poteva dedurre anche tramite un'analisi diretta dell'espressione della funzione di trasferimento: la stabilità del sistema è garantita grazie alla presenza di soli poli a parte reale negativa.

Un ulteriore metodo per analizzare il comportamento di un sistema è il criterio di Nyquist. Tale metodo si basa sul tracciamento dell'omonimo diagramma, il quale rappresenta su un grafico in coordinate polari l'ampiezza e la fase della funzione di trasferimento al variare della frequenza: esso combina in un solo piano di riferimento i due grafici che compongono il diagramma di Bode. In Fig. 3.2 è raffigurato il diagramma di Nyquist del servosistema pupillare in questione, ottenuto a partire dai dati sperimentali.

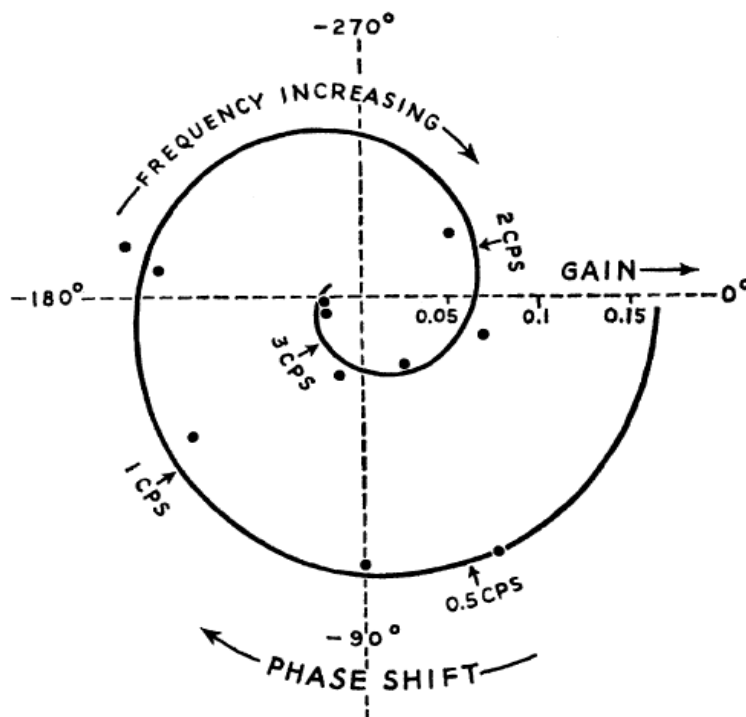


Fig. 3.2 : Diagramma di Nyquist della funzione di trasferimento. La scala dell' ampiezza è adimensionale e sono indicate alcune frequenze. La curva è stata derivata dal diagramma di Bode corrispondente e i punti neri rappresentano i dati sperimentali.

Il criterio di Nyquist ha un fondamentale significato matematico basato sull' analisi della funzione caratteristica del sistema e della distribuzione delle sue radici. Se le radici dell'equazione caratteristica non hanno componenti a parte reale positiva, allora la risposta del sistema ad un ingresso limitato tenderà a zero ad un certo tempo finito: il sistema perciò risulta stabile. Quando invece le radici dell'equazione caratteristica hanno componenti a parte reale positiva, il sistema risulta instabile e risponde ad un ingresso limitato con una risposta illimitata all'aumentare del tempo. Sebbene il criterio di Nyquist sia basato su tali considerazioni matematiche, ci permette di analizzare la stabilità del sistema senza risolvere l'equazione caratteristica, ma semplicemente utilizzando una rappresentazione grafica della risposta in frequenza a catena aperta determinata sperimentalmente. Inoltre, a differenza dell'analisi della distribuzione delle radici, in questo modo si ottiene anche un'indicazione

visiva riguardo al grado di stabilità e quindi vengono suggeriti dei metodi per correggere l'eventuale instabilità nella progettazione del sistema di controllo.

In pratica, secondo il criterio di Nyquist, se la curva racchiude il punto critico che ha uno sfasamento di  $180^\circ$  e guadagno unitario, allora il sistema è instabile e predice oscillazioni divergenti o prolungate in risposta a qualsiasi disturbo. Dalla figura si vede facilmente che in questo caso tale condizione non è soddisfatta e quindi si può concludere anche in questo modo che il servosistema pupillare è stabile. Inoltre, il grado di stabilità del sistema può essere determinato dalla distanza della curva dal punto critico: poichè quando la fase è di  $180^\circ$  il guadagno è pari a 0.12, questo sistema risulta chiaramente molto stabile.

### **3.3 Aumento del guadagno : un esempio di instabilità**

Ci sono certe proprietà come la stabilità e la presenza di oscillazioni che non possono essere attribuite ad una singola componente del sistema, ma riguardano l'intero sistema. La stabilità è una proprietà fondamentale di un servosistema ed è strettamente correlata ad altre importanti caratteristiche come il guadagno e lo sfasamento. Talvolta sono quindi necessari molti sforzi per eliminare l'instabilità nella progettazione di un utile servosistema, anche a costo di ridurre la velocità della risposta. La caratteristica di “fallimento” di un sistema instabile è provocata dalla presenza di oscillazioni permanenti o crescenti. Come precedentemente analizzato, il servosistema pupillare risulta essere stabile a causa del basso guadagno: facendo aumentare il guadagno, il sistema viene modificato sostanzialmente e i risultati ottenuti in precedenza riguardo alla stabilità non sono più validi.

Il guadagno può essere aumentato sperimentalmente in vari modi: di seguito viene riportata l'analisi del nuovo sistema ad “alto guadagno” ottenuto tramite

- i) l'utilizzo della tecnica illustrata precedentemente in Fig. 2.3 caso C;
- ii) l'applicazione locale all'interno dell'occhio di un farmaco.

Aumentando il guadagno del servosistema pupillare tramite il primo metodo, ovvero focalizzando un piccolo disco di luce in un angolo della pupilla, e mantenendo l'intensità del fascio di luce costante, si verificano delle oscillazioni spontanee dell'area della pupilla, come si può vedere in Fig. 3.3.1.

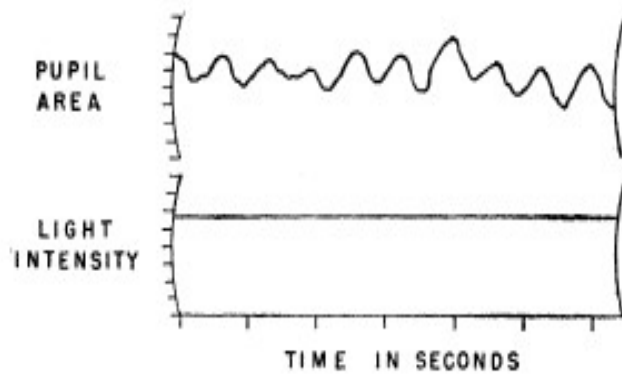


Fig. 3.3.1 : Esempio di oscillazioni spontanee dell'area della pupilla ottenute con uno stimolo di luce costante in condizioni di “alto guadagno”.

Questo tipo di oscillazioni è molto diverso dalle oscillazioni forzate in base a cui si sono ottenuti i dati per ottenere la risposta in frequenza. Le frequenze delle oscillazioni ad “alto guadagno” sono state determinate facendo una media fra più onde ed è stato notato che la frequenza alla quale si ottiene uno sfasamento di  $180^\circ$  è pressochè la stessa ottenuta nelle normali condizioni di “basso guadagno”. In questo caso quindi non cambia nessun'altra caratteristica del sistema, se non appunto il guadagno.

Al fine di ottenere una diversa frequenza per cui la fase è pari a  $180^\circ$ , si rende necessario alterare il sistema pupillare tramite il secondo metodo, ovvero drogando la pupilla. L'esperimento è stato svolto nel seguente modo: è stata applicata un 1% di soluzione di idrossido-anfetamina inserendo nell'occhio 5 gocce, una ogni 2 minuti. Approssimativamente dopo 5-10 minuti la pupilla risulta vistosamente dilatata. Successivamente viene somministrata una goccia di uno 0.1% di soluzione di eserina: ciò produce l'effetto di ridurre il diametro della pupilla riportandolo grosso modo alla condizione normale, ovvero dai 3 ai 4 mm. In questo modo molti parametri del sistema pupillare, come ad esempio l'area media della pupilla, rimangono costanti. Questi studi farmacologici sono stati utilizzati principalmente come uno strumento per poter illustrare chiaramente la correlazione tra la frequenza delle oscillazioni ad “alto guadagno” e la frequenza alla quale si ottiene una fase di  $180^\circ$ .

Nella Fig. 3.3.2 vengono messi a confronto i risultati del “sistema normale” e del “sistema drogato”.

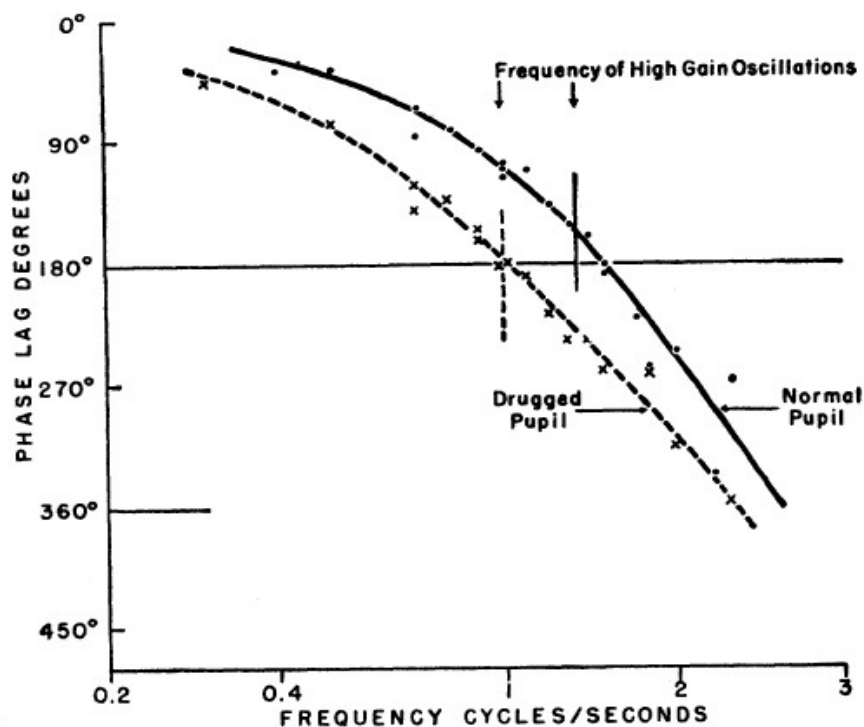


Fig. 3.3.2 : Diagrammi di Bode delle fasi del sistema “normale” e di quello “drogato” in corrispondenza dell' attraversamento a 180°.

Per il sistema “normale”, la curva continua rappresenta il diagramma delle fasi del sistema pupillare normale in condizioni di “basso guadagno”, mentre la linea continua verticale indica la frequenza delle oscillazioni spontanee in condizioni di “alto guadagno” che corrisponde ad una fase di 180°.

Per in sistema “drogato”, la curva tratteggiata rappresenta il diagramma delle fasi del sistema pupillare sotto l'effetto del farmaco (dai 30 ai 60 minuti dopo l'applicazione) in condizioni di “basso guadagno”, mentre la linea tratteggiata verticale indica la frequenza delle oscillazioni spontanee in condizioni di “alto guadagno” che corrisponde ad una fase di 180°.

Si può notare che, quando la pupilla è drogata, la frequenza di attraversamento a 180° in condizioni di “alto guadagno” risulta traslata in modo parallelo rispetto al caso in cui la pupilla non è drogata.

Anche in questa situazione, il metodo più immediato per analizzare la stabilità del sistema è il tracciamento del diagramma di Nyquist, mostrato in Fig. 3.3.3.

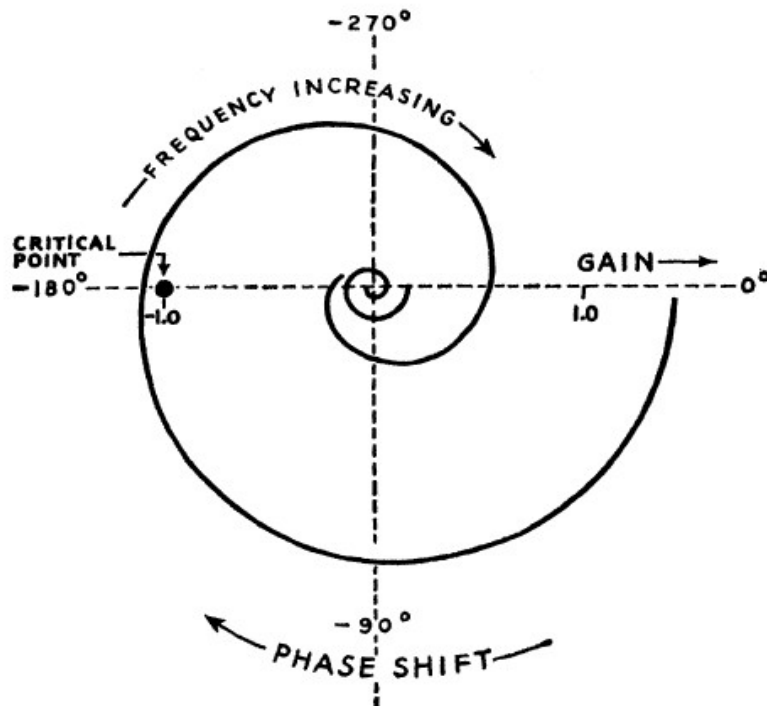


Fig. 3.3.3 : Diagramma di Nyquist del “sistema normale” (curva interna) e del “sistema drogato” (curva esterna).

Dal grafico è immediato visualizzare che, a differenza della curva del sistema non alterato, quella del sistema drogato racchiude il punto critico che ha uno sfasamento di  $180^\circ$  e guadagno unitario: per il criterio di Nyquist tale sistema risulta perciò instabile. Qualsiasi errore viene aggiunto e ampliato ogni volta che il segnale passa attorno all'anello poiché, in corrispondenza dello sfasamento di  $180^\circ$ , il dispositivo di controllo sta operando nella direzione opposta rispetto a quella richiesta per annullare l'errore. Questo “feedback positivo” o “rigenerativo” causa l'instabilità del sistema e produce oscillazioni. Inoltre, poiché la frequenza è una funzione monotona crescente attorno alla curva, passando dalle condizioni di “basso guadagno” ad “alto guadagno” secondo un' approssimazione al primo ordine solamente la scala delle ampiezze dei guadagni viene modificata: come confermato sperimentalmente, la frequenza di attraversamento a  $180^\circ$  è quindi la stessa in entrambi i casi.

## Capitolo 4

### Conclusioni

Il fine di questa tesina è stato quello di analizzare il servosistema pupillare umano sulla base delle ricerche e degli esperimenti condotti da L.W. Stark [1] [2]. Prima di tutto, dopo aver fornito qualche breve cenno riguardo all'anatomia dell'occhio umano, è stato descritto l'esperimento effettuato sulla pupilla di un soggetto umano e sono stati riportati i dati ricavati. In seguito è stata eseguita l'analisi della stabilità tramite i criteri di Bode e di Nyquist giungendo alla conclusione che il sistema in esame risulta essere stabile. Infine è stato riportato un caso di instabilità del servosistema pupillare che è stato ottenuto ripetendo l'esperimento dopo l'applicazione locale all'interno dell'occhio di un farmaco, il cui effetto è stato quello di aumentare il guadagno del sistema e di conseguenza la sua funzione di trasferimento. Tutte queste considerazioni sono state svolte sulla base del modello lineare "classico" proposto nel lavoro pionieristico di Stark del 1957.

Negli anni successivi sono stati proposti ulteriori validi modelli del sistema pupillare umano. Lo stesso Stark, tra il 1983 e il 1985, sviluppò anche un modello non-lineare della risposta pupillare utilizzando un approccio basato sulla teoria del controllo simile a quello utilizzato per il modello lineare [5] [6]. Sebbene tale modello abbia fornito preziose intuizioni riguardo alle potenzialità del circuito neurale che governa il riflesso della pupilla alla luce, risultò difficile convertire le funzioni di trasferimento associate in equazioni in forma chiusa ed inoltre esse hanno limitate applicazioni nell'interpretazione del comportamento pupillare.

Alla fine degli anni '80, A. Longtin e J. G. Milton proposero invece un'equazione differenziale non-lineare del primo ordine con ritardo per generare le oscillazioni autonome sotto condizioni di "alto guadagno" con retroazione negativa [7] [8]. Successivamente questo modello venne migliorato in primo luogo, considerando anche la membrana potenziale delle cellule gangliari della retina per perfezionare il calcolo della risposta pupillare agli stimoli sinusoidali [9] e in secondo luogo, incorporando una funzione empirica che descrivesse la dipendenza della dimensione media della pupilla dall'illuminazione ambientale [10]. Tuttavia,

nessun modello basato su equazioni differenziali del primo ordine riesce a produrre un profilo realistico del riflesso pupillare alla luce causato da un breve stimolo ottico.

Pochi anni dopo, S. Usui e Y. Hirata presentarono un modello interamente nuovo per il sistema pupillare basato su un omeomorfo modello biomeccanico dell'impianto muscolare pupillare [11]. Tale modello produsse risultati coerenti con i dati osservati e venne utilizzato per monitorare l'attività nervosa autonoma. Tuttavia esso è eccessivamente complicato (in totale è composto da 19 equazioni) e non è facile costruire un robusto algoritmo inverso per ottenere i parametri del modello a partire dai dati sperimentali.

Inoltre, agli inizi del XXI secolo, venne sviluppato un ulteriore modello innovativo da X. Fan e G. Yao, i quali considerarono le proprietà viscoelastiche dell'iride e il contributo del sistema nervoso centrale provocato da uno stimolo di luce [12]. Esso descrive molto bene la risposta sperimentale del riflesso pupillare alla luce provocata da piccoli flash di varie intensità e, poichè è composto da una sola equazione differenziale del secondo ordine, si possono utilizzare algoritmi di ottimizzazione per adattarlo ai dati sperimentali.

Uno dei principali obiettivi di questi modelli è senza dubbio quello di individuare la relazione esistente tra le variazioni del diametro pupillare e l'azione svolta dal sistema nervoso autonomo. In particolare, l'analisi delle loro caratteristiche si rende utile per determinare le differenze tra i contributi apportati dall'attività simpatica e da quella parasimpatica. Si è scoperto infatti che attività simpatiche o parasimpatiche anormali possono essere sintomo di svariati disturbi, come ad esempio panico, emicrania, morbo di Parkinson, morbo di Alzheimer e autismo. La capacità di estrarre specifici parametri correlati a questi tipi di attività dalle misurazioni del riflesso pupillare alla luce può fornire informazioni diagnostiche molto accurate riguardo alle funzioni del sistema nervoso autonomo e di conseguenza l'analisi pupillare potrebbe diventare uno strumento sempre più funzionale per la diagnosi di numerose malattie.



## Bibliografia

- [1] L. W. Stark e P. M. Sherman , “A servoanalytic study of consensual pupil reflex to light”, *J. Neurophysiol.*, vol. 20, pp. 17–26, 1957.
- [2] L. W. Stark , “ Stability, oscillations, and noise in the human pupil servomechanism ” , *Proc. IRE*, vol. 47, pp. 1925–1939, 1959.
- [3] V. Barbaro, P. Bertolini, G. Calcagnini e F. Censi, “ Pupillometria digitale: problematiche, soluzioni tecnologiche e prospettive”, *Istituto Superiore di Sanità*, pp. 1–19, 2000.
- [4] *dir.* P. Mieli, “Salute”, vol. 7, pp. 424–426, vol. 18, pp. 180–191, 2006.
- [5] F. Sun, W. C. Krenz e L. W. Stark, “A systems model for the pupil size effect: I. Transient data”, *Biol. Cybern.*, vol. 48, pp. 101–108, 1983.
- [6] W. C. Krenz e L. W. Stark , “ Systems model for pupil size effect. II. Feedback model ” , *Biol. Cybern.*, vol. 51, pp. 391–397, 1985.
- [7] A. Longtin e J. G. Milton , “Insight into the transfer function , gain , and oscillation onset for the pupil light reflex using nonlinear delay-differential equations”, *Biol. Cybern.*, vol. 61, pp. 51–58, 1989.
- [8] A. Longtin e 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.
- [9] P. C. Bressloff , C.V. Wood e P. A. Howarth , “Nonlinear shunting model of the pupil light reflex”, *Proc. R. Soc. Lond. B.*, vol. 263, pp. 953–960, 1996.

- [10] V. F. Pamplona , M. M. Oliveira e G. V. G. Baranoski , “ Photorealistic models for pupil light reflex and iridal pattern deformation”, *ACM Trans. Graph.*, vol. 28, pp. 106-1-106-12, 2009.
- [11] S.Usui e Y. Hirata, “Estimation of autonomic nervous activity using the inverse dynamic model of the pupil muscle plant”, *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 23, pp. 375–387, 1995.
- [12] X. Fan e G. Yao , “ Modeling transient pupillary light reflex induced by a short light flash ”, *IEEE transactions on biomedical engineering* , vol. 58, pp. 36-42, 2011.
- [13] E. Carson e C. Cobelli , “ Introduction to modeling in physiology and medicine ”, *Academic Press* , 2007.