

Análisis de sensibilidad del Modelo de Bahill Aplicado a movimientos sacádicos en pacientes atáxicos

Sensitivity analysis of the Bahill model applied to saccadic movements in ataxic patients

Camilo Mora Batista^{1*}, Rafael M. Ávila Ávila¹, Rosa Isabel Urquiza Salgado², Éfren Vázquez Silva³

Resumen El análisis de los movimientos oculares es de utilidad para estudiar varias enfermedades neurológicas, entre ellas la ataxia hereditaria de tipo 2 (SCA2). A. T. Bahill estudió tales movimientos en personas sanas y propuso un modelo de seis ecuaciones diferenciales para describirlos. En este artículo, teniendo en cuenta dicho modelo, se simulan los movimientos sacádicos considerando como entradas datos procedentes de personas sanas y pacientes que padecen la enfermedad antes mencionada. Los objetivos principales consisten en contrastar el comportamiento de las magnitudes sacádicas según el modelo, con el comportamiento observado de acuerdo a datos experimentales extraídos de los registros electrooculográficos y en consecuencia, realizar un análisis de sensibilidad de la solución obtenida. La búsqueda de la misma requirió de la aplicación SIMULINK incorporada al asistente matemático MATLAB. Se concluye que las entradas en forma de pulso-escalón permiten obtener resultados similares a los reportados por Bahill aunque no hay correspondencia entre éstos y otros de carácter experimental que excluyen la forma referida de las entradas. El sistema exhibe sensibilidad ante parámetros tales como el ancho y la altura del pulso.

Abstract The analysis of ocular movements is useful in order to study several neurological diseases, including hereditary ataxia type 2 (SCA2). A.T. Bahill studied such movements in healthy persons and proposed a model of six differential equations to describe these. In this paper and taking into account that model, the saccadic movements are simulated considering as inputs, data of healthy persons and sick patients with the mentioned disease. The principal objectives consist of to contrast the behaviour of saccadic magnitudes according to the model with the observed behaviour in accordance with experimental data extracted from the electrooculographic records and consequently, to perform a sensitivity analysis of the obtained solution. The search of this required of SIMULINK application incorporated to the mathematical assistant MATLAB. From the research is concluded that the inputs of pulse-step shape allow to obtain similar results to those obtained by Bahill, although there is not a correspondence between these and others of experimental character excluding the shapes of inputs above referred. The system shows sensitivity in front of parameters like pulse width and pulse height.

Palabras Clave

Modelo Matemático, Ataxia Hereditaria, Simulación, Sistema de Ecuaciones Diferenciales, Análisis de Sensibilidad

Keywords

Mathematical Model, Hereditary Ataxia, Simulation, System of Differential Equations, Sensitivity Analysis

¹ Departamento de Licenciatura en Matemática, Universidad de Holguín, Holguín, Cuba, cmorab@uho.edu.cu, ravilaa@uho.edu.cu

² Departamento de Matemática, Universidad de Holguín, Holguín, Cuba, rurquiza@uho.edu.cu

³ Universidad Politécnica Salesiana, Sede Cuenca. Carrera de Ingeniería Mecánica. Campus El Vecino. Calle Vieja, 12-30 y Elia Liut, Cuenca, Ecuador. evazquez@ups.edu.ec

*Autor para Correspondencia

Introducción

El término ataxia refiere a un estado patológico de la coordinación de los movimientos; se utiliza para describir un

trastorno de la marcha que se manifiesta por inestabilidad, incoordinación y aumento de la base de sustentación. Dicho trastorno resulta de una disfunción a nivel del cerebelo y/o sus

vías, así como de alteraciones en la médula espinal, nervios periféricos o una combinación de estas tres condiciones [12].

En la actualidad se conocen más de cincuenta tipos de ataxias hereditarias; las autosómicas dominantes han sido las más estudiadas, identificándose 30 formas moleculares. Dentro de éstas, la ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2 por sus siglas en inglés) es la segunda más frecuente a nivel internacional y en Cuba representa la de mayor prevalencia. Las tasas de tal enfermedad en la provincia de Holguín no han sido superadas por ninguna otra región o país [12]. Se caracteriza molecularmente por una expansión del número de repeticiones del trinucleótido CAG por encima de 32 unidades, en el gen respectivo que se localiza en el brazo largo del cromosoma 12 [14].

Una de las vías para diagnosticar la enfermedad consiste en la observación de los movimientos oculares de los posibles enfermos [14]. La elaboración de los modelos que describen dichos movimientos es tarea complicada debido a la dinámica inherente asociada a la distribución de fuerzas ejercidas por los músculos y a la variedad de movimientos tales como las sácadas, los de fijación y los de tipo persecución suave. La intervención de determinadas componentes musculares implica que sobre cada músculo se ejerza inervación y ello constituye un hecho relevante en el planteamiento de modelos para describir la posición de los ojos mediante funciones dependientes del tiempo.

No obstante, los modelos más conocidos sobre movimientos oculares han sido elaborados para personas sanas. Los objetivos principales de la investigación consisten en contrastar el comportamiento de las magnitudes sacádicas según el modelo de Bahill [4], con el comportamiento observado de acuerdo a datos experimentales extraídos de los registros electrooculográficos y en consecuencia, realizar un análisis de sensibilidad de la solución obtenida.

Materiales y Métodos

1. Movimientos oculares sacádicos en pacientes atáxicos

Las sácadas constituyen movimientos oculares rápidos y balísticos, que permiten al ser humano tener información sobre los objetos del entorno. Dichos movimientos se modifican por determinados parámetros fisiológicos tales como la edad, el grado de desplazamiento de los objetos en el medio, la atención visual y el estado de conciencia, entre otros. Sin embargo, la localización de los sitios generadores de estos movimientos no se modifica por factores externos, compresivos o traumáticos como ocurre con las estructuras nerviosas periféricas. Estos movimientos oculares pueden alterarse en un número considerable de patologías del sistema nervioso como las enfermedades de Parkinson o Alzheimer [16].

Las alteraciones de los movimientos oculares en general constituyen un síntoma frecuente en los pacientes con SCA2; varios estudios clínicos reportan dichas alteraciones en los

de naturaleza sacádica. En pacientes cubanos se presentan en más del 60 % mientras que la exploración electrofisiológica demostró su presencia en un 98 %. Las más frecuentes son: la disminución de la velocidad máxima de sácada, la prolongación de la latencia y la reducción de la desviación sacádica. Estas anomalías se detectaron para todos los grados de estimulación explorados (10, 20, 30 y 60 grados) [16].

Los mecanismos patológicos que pudieran explicar el decremento del pico de velocidad sacádica están dados por una lesión directa en las redes neurales del tallo cerebral que generan los pulsos sacádicos, ya sea por trastornos intrínsecos de los impulsos neuronales o debido a un fallo para reclutar una porción de estos impulsos.

Las lesiones del vermis superior causan hipermetría hacia el mismo lado de la lesión, mientras que las lesiones del núcleo fastigio produce una hipermetría sacádica ipsilateral. En los pacientes cubanos con SCA2 la lesión degenerativa más severa y responsable de las principales manifestaciones clínicas está en las neuronas de Purkinje del cerebelo [12].

Un acercamiento en el enfoque biomecánico de la ataxia SCA2 consiste en disponer de modelos matemáticos con el fin de simular los movimientos sacádicos en enfermos. Tales modelos pueden servir de orientación predictiva así como para la detección de la enfermedad en sus primeros estadios y con ello evaluar el estado neurodegenerativo del paciente. Ello contribuye al desarrollo temprano de acciones de rehabilitación y regulación de los tratamientos y por ende contribuir a la calidad de vida el paciente.

2. Modelo para los movimientos oculares

Varios modelos han sido desarrollados para la descripción de los movimientos oculares en un plano horizontal [4, 3, 9]. Las ideas pioneras datan del siglo XVII y son atribuidas a René Descartes, si bien G. Westheimer propuso el primer modelo en 1954. El mismo es análogo al de un cuerpo que oscila en un medio viscoso que le ejerce una fuerza proporcional a la primera potencia de la velocidad, además de estar sometido a la acción de una fuerza elástica. La segunda ley de Newton posibilita el planteamiento de la siguiente ecuación diferencial de segundo orden:

$$I\ddot{\theta}(t) + B\dot{\theta}(t) + K\theta(t) = \tau(t) \quad (1)$$

donde: I : momento de inercia del globo ocular; B : coeficiente de viscosidad de la cavidad ocular; K : constante elástica asociada a la fuerza muscular.

Este modelo describe correctamente las sácadas de 10 grados o menores, pero no es útil para movimientos con valores de amplitudes de sácadas por encima de los referidos. Un segundo hito en la modelación biomecánica de los movimientos del ojo se debe a D.A. Robinson [8].

Otros investigadores, como G. Cook, L. Stark y M.L. Clark [6, 7], basaron sus estudios en el modelo de Robinson. Estos hicieron varias contribuciones en lo referido a las magnitudes velocidad y aceleración sacádicas, a partir de la

aplicación de dicho modelo, incorporando datos obtenidos de mediciones clínicas y observaciones de movimientos oculares.

Un nuevo modelo más completo, representado por un sistema de seis ecuaciones diferenciales, fue propuesto por A.T. Bahill en 1980. La forma del mismo es la siguiente:

$$\dot{x}_1 = x_4 \quad (2)$$

$$\dot{x}_2 = \frac{K_{SE}^2}{(K_{LT} + K_{SE})B_{AG}}x_1 - \frac{K_{SE}}{B_{AG}}x_2 + \frac{K_{SE}}{(K_{LT} + K_{SE})B_{AG}}x_5 \quad (3)$$

$$\dot{x}_3 = \frac{K_{SE}^2}{(K_{LT} + K_{SE})B_{ANT}}x_1 - \frac{K_{SE}}{B_{ANT}}x_3 - \frac{K_{SE}}{(K_{LT} + K_{SE})B_{ANT}}x_6 \quad (4)$$

$$\dot{x}_4 = \frac{-2K_{SE} - K_p}{I}x_1 + \frac{K_{SE}}{I}x_2 + \frac{K_{SE}}{I}x_3 - \frac{B_p}{I}x_4 \quad (5)$$

$$\dot{x}_5 = \frac{cN_{AG} - x_5}{\tau_{AG}} \quad (6)$$

$$\dot{x}_6 = \frac{cN_{ANT} - x_6}{\tau_{ANT}} \quad (7)$$

donde x_1 : posición de los ojos; x_2, x_3 : nodos asociados a los músculos que funcionan como agonista y antagonista respectivamente; x_4 : velocidad angular; x_5, x_6 : tensiones de los estados activos; K_{SE} : coeficiente de elasticidad asociado a la fuerza elástica en serie; K_{LT} : coeficiente de elasticidad inherente a la fuerza elástica debida a la relación existente entre la tensión y la longitud; B_{AG} y B_{ANT} : coeficientes de viscosidad; K_p y B_p : coeficientes de elasticidad pasiva y de viscosidad de la planta oculomotora; I : momento de inercia del globo ocular; c : factor de conversión con un valor de 0.004 N-s por pico; N_{AG} y N_{ANT} : entradas al modelo en forma de señales de control neuronal; τ_{AG} y τ_{ANT} : tiempo de activación y desactivación del movimiento sacádico. Los subíndices AG y ANT, de ahora en adelante, denotan el carácter agonista o antagonista en el funcionamiento de los músculos.

La adopción de este modelo lineal y homeomórfico de Bahill en los marcos de esta investigación, responde al hecho de que: se considera el más completo y adecuado tanto por sus características como por los parámetros que tiene en cuenta en la dinámica sacádica; se adecua más a las condiciones reales del movimiento del ojo y permite modelar sácad con valores angulares de hasta 65 grados de amplitud. El mismo se ajusta muy bien al funcionamiento biomecánico del aparato ocular, pues tiene en cuenta la innervación de los músculos en la que intervienen señales eléctricas como parte de un mecanismo de regulación y control del movimiento. Por otra parte, no se ha podido encontrar, hasta donde lo han permitido las indagaciones realizadas, un modelo para la descripción de los movimientos oculares en pacientes enfermos de SCA2.

3. Entorno de programación visual Simulink

MATLAB constituye un programa de gran aceptación en ingeniería. En él se integran operaciones de cálculo, visualización y programación que propician la interacción con el usuario mediante el empleo de una notación matemática clásica. La gestión de complementos del MATLAB se realiza mediante paquetes de herramientas o conjuntos de funciones y algoritmos de cálculo especializados en un área de conocimiento como el tratamiento de señales y la teoría de sistemas, entre otros.

Simulink, una de las aplicaciones del MATLAB, permite construir y simular modelos de sistemas físicos y de control. El estudio del comportamiento de dichos sistemas se realiza mediante funciones de transferencia, operaciones matemáticas, elementos propios del programa y señales predefinidas. Dicha aplicación dispone de una serie de utilidades que facilitan la visualización, análisis y preservación de los resultados de simulación; está creada para resolver ecuaciones y sistemas de ecuaciones diferenciales por diferentes métodos numéricos y permite representar el proceso de su integración mediante diagramas.

La propuesta de empleo de Simulink para el análisis del comportamiento de los movimientos oculares descritos por el modelo dado por las ecuaciones (2-7), se sustenta en la dificultad para resolver dicho sistema empleando una vía analítica. La aplicación referida posibilita la obtención de soluciones numéricas con muy buenas aproximaciones mediante el uso de las funciones o comandos ode15i, ode23, ode45, ode113, ode15s, ode23s, ode23t, ode23tb y bloques que describen la ecuación o el sistema. En el comando ecuación diferencial ordinaria (ode), el valor que sigue simplemente especifica el método numérico utilizado.

En la búsqueda de la solución del sistema que se investiga se utilizó el ode45, correspondiente al método de Runge Kutta con errores de cuarto y quinto orden. Dicho orden presenta una dependencia del paso h , ajustando de forma automática tal orden en el error, lo cual favorece encontrar una mejor solución del sistema implementado.

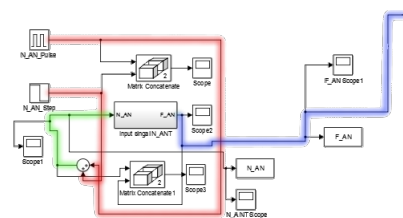


Figura 1. Diagrama representativo de la ecuación 7

La Figura 1 constituye una representación esquemática, realizada con ayuda del Simulink, de la ecuación (7). Del mismo modo se implementa un diagrama para la ecuación (6). La opción de permitir interactuar modelos con sub-modelos, se refleja en la figura 2. La misma representa el modelo completo con 3 sub-modelos. A la izquierda se tienen representadas

las ecuaciones (6) y (7), que a su vez son sub-modelos y su contenido corresponde a la figura 1.

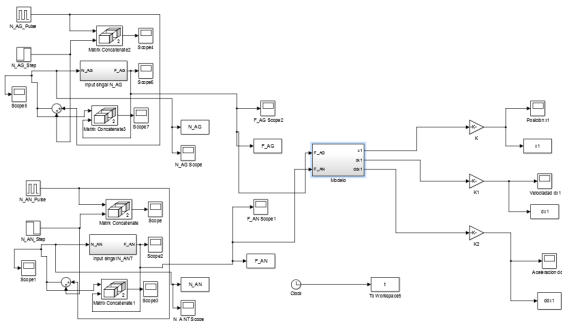


Figura 2. Modelo de Bahill implementado en Simulink

El tercer sub-modelo situado en la parte central, representa las ecuaciones (2-5). Su estructura interior corresponde a la mostrada en la Figura 3.

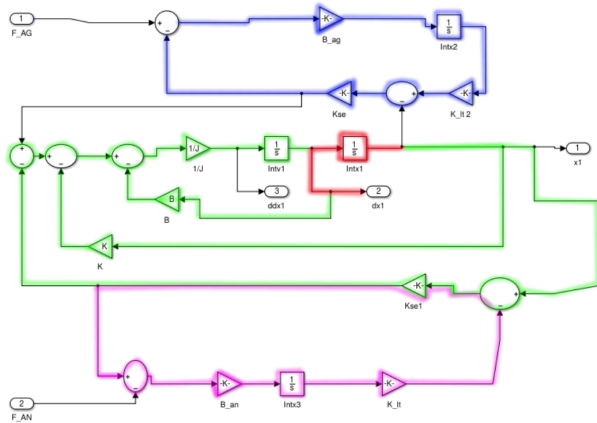


Figura 3. Diagrama en bloque que representan las ecuaciones (2-5)

Tal y como se estableció en la sección anterior, el modelo contiene varias magnitudes o coeficientes asociados a los procesos de amortiguamiento y fricción viscosa de los músculos. Los valores de los mismos proceden de estudios anatómicos y fisiológicos usados en los trabajos de A. T. Bahill, D. McDonald, M.B. Friedman, A.B. Scott, D. A. Robinson, D. O'meara y J. D. Enderle [3, 4, 9, 8].

Las entradas al modelo son los estados de tensión activa F_{AG} y F_{ANT} que se modifican por las señales de control neuronal N_{AG} y N_{ANT} que inervan el músculo. Estas son bien detalladas en forma de pulso y escalón para los músculos agonista y antagonista, con los respectivos tiempos de activación y desactivación de la sácada. Las ecuaciones 6 y 7 filtran las señales N_{AG} y N_{ANT} para introducirlas en el modelo y conocer cómo se están comportando la posición, la velocidad y la aceleración respecto al tiempo. Estas entradas se denotan en el sistema de ecuaciones diferenciales por x_5 , x_6 .

En la figura 4 se muestran el pulso y escalón obtenidos usando algoritmos implementados en MATLAB.

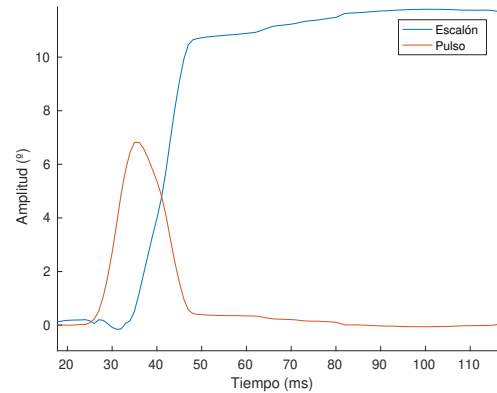


Figura 4. Pulso y escalón para generar el movimiento sacádico

La obtención de las señales mostradas requirió de la aplicación del Análisis de Componentes Independientes (ICA) [ver Sección 4] a los registros electro-oculográficos. Dicho análisis contempló la implementación de cierto código fuente para extraerlas a partir de una serie de los referidos registros. Consta de estructuras de datos en forma de arreglos (arrays) en el lenguaje de programación del software MATLAB. Sin embargo, el modelo desarrollado en Simulink acepta solo las señales eléctricas, lo cual exigió el desarrollo de un archivo de procesamiento por lotes (script) en aras de calcular el ancho del pulso PW (pulse width), alto del pulso PH (pulse height) y el tamaño del escalón. Éstos constituyen los valores principales para construir las señales de entrada.

La obtención de los resultados a partir de los datos incorporados, requiere cargar los ficheros punto mat (files.mat) de pulso-escalón, ejecutar el script y luego compilar el modelo desarrollado.

4. Análisis de Componentes Independientes

El Análisis de Componentes Independientes (ICA) es una técnica estadística que revela factores ocultos que subyacen en un grupo de variables aleatorias, mediciones o señales. ICA define un modelo generativo para los datos observados, que típicamente se encuentran como un registro con varias muestras [17].

En tal modelo, las variables representadas por los datos son asumidas como lineales o mezclas no lineales (sistemas híbridos) de algunas variables latentes desconocidas; el sistema de mezclado también es desconocido. Las variables latentes son asumidas como no gaussianas y estadísticamente independientes; se denominan componentes independientes de los datos observados o factores.

El ICA puede ser interpretado como una extensión del Análisis de Componentes Principales (PCA) y del Análisis de Factores (FA). Es una técnica mucho más poderosa, capaz de encontrar los factores subyacentes cuando algunos de los métodos usuales empleados para tales propósitos, fallan.

El análisis ICA, en los marcos de la investigación que se presenta, ofrece solo la captura de las señales que procesa el modelo de Bahill. Una vez utilizadas las señales de entrada pulso-escalón, capturadas de los pacientes enfermos y procesadas con el modelo matemático en Simulink, se obtienen entre las salidas, las representaciones gráficas de las sácadas, sus velocidades sacádicas y las aceleraciones en función del tiempo.

5. Ecuaciones de sensibilidad

5.1 Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad constituye una herramienta de utilidad para examinar cuán sensible es la respuesta de un modelo matemático ante los cambios que experimentan las variables de entrada. Dicho análisis se emplea, con el fin de: ofrecer información local acerca del impacto de las variaciones infinitesimales de un parámetro sobre la conducta de un sistema, incluyendo las funciones que constituyen las salidas del modelo que lo describe [1] así como determinar sistemáticamente el efecto de los parámetros inciertos en las soluciones del sistema.

La necesidad de un análisis de sensibilidad sistemático de los grandes modelos computacionales es cada vez más evidente. Ella emerge en la medida en que se aplican modelos numéricos complejos para la resolución de problemas en diversas áreas.

En el análisis de sensibilidad se distinguen dos enfoques: el local y el global. El primero permite investigar la respuesta del modelo cuando sólo un parámetro es variado mientras los restantes permanecen constantes para cierto valor. En el caso del análisis global, se investiga la respuesta ante la variación de todos los parámetros y por ende, se cuantifican todos los efectos en los parámetros de salida ante la perturbación de los que constituyen las entradas del modelo [13].

En el análisis local, la sensibilidad de las salidas del modelo es cuantificada mediante los coeficientes de sensibilidad. Los mismos están dados por las primeras derivadas parciales de las funciones que constituyen dichas salidas, respecto al parámetro considerado.

Existen varias vías para efectuar el cálculo de las derivadas. Una de ellas es la aproximación por diferencias finitas. Aquí la esencia del análisis consiste en comenzar con una pequeña perturbación del parámetro de entrada respecto a un valor nominal y luego cambiar el paso de la misma en aras de comparar los resultados de sensibilidad. Si estos no cambian significativamente, el análisis es robusto y confiable [18].

Otra vía para calcular los coeficientes de sensibilidad la constituye el método directo al cual está dedicada la siguiente subsección.

5.1.1 Método diferencial directo

El método directo para calcular los coeficientes de sensibilidad consiste en resolver un sistema de ecuaciones diferenciales. Estas constituyen las salidas diferenciales con respecto a los parámetros de entrada del modelo.

El sistema de n ecuaciones con m parámetros se resuelve junto al que está constituido por las n ecuaciones adicionales o ecuaciones de sensibilidad, obtenidas para cada uno de los parámetros y que describen la sensibilidad del sistema original. La solución simultánea la integran los coeficientes de sensibilidad como funciones del parámetro [15]. El tratamiento cuantitativo que contempla el método se sintetiza a continuación.

Sea el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) que tienen soluciones que dependen de cierto parámetro β y de las condiciones iniciales $x_i(0)$:

$$\dot{x}_i = f_i(x_1, x_2, \dots, x_n, t, c) \quad i = 1, \dots, n \quad (8)$$

En aras de simplificar la notación, el miembro derecho de la ecuación (8) se puede describir como $f_i(x, t, c)$, donde x puede considerarse como un vector de n componentes (x_i). Las soluciones de (8) pueden considerarse como funciones de dos variables t, c , es decir, $x_i(c, t)$. Las condiciones iniciales, $x_i(0)$, también se tratarán en lo sucesivo como parámetros al igual que c , en $x_i(c, t)$.

Un parámetro es llamado sensible si pequeños cambios en su valor producen grandes cambios en la solución del problema. Sean S_i , n nuevas variables o coeficientes de sensibilidad, que cuantifican la medida en que el sistema (8) es sensible a los cambios del parámetro β y dadas por:

$$S_i = \frac{\partial x_i}{\partial \beta} \quad i = 1, \dots, n \quad (9)$$

Las nuevas variables se determinan como las soluciones para el nuevo conjunto de n ecuaciones diferenciales, que se deduce a continuación. Dicho sistema planteado para las variables S_i se resuelve simultáneamente con las ecuaciones (8). En consecuencia, se obtiene:

$$\dot{S}_i = \frac{\partial}{\partial t}(S_i) = \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial x_i}{\partial \beta} \right) = \frac{\partial}{\partial \beta} \left(\frac{\partial x_i}{\partial t} \right) \quad (10)$$

Sustituyendo (8), en la expresión anterior, se obtiene:

$$\dot{S}_i = \frac{\partial f_i}{\partial \beta} + \sum_{i=1}^n \frac{\partial f_i}{\partial x_i} \frac{\partial x_i}{\partial \beta} \quad (11)$$

Y finalmente:

$$\dot{S}_i = \frac{\partial f_i}{\partial \beta} + \sum_{i=1}^n \frac{\partial f_i}{\partial x_i} S_i \quad (12)$$

El término $\frac{\partial f_i}{\partial x_i}$ de la ecuación (12) constituye un elemento del Jacobiano J correspondiente al sistema de EDO original dado por ecuaciones (8). Por tanto J es una matriz ($n \times n$) en la cual el símbolo (i, j) denota el elemento $J_{i,j}$ y está dado por $\frac{\partial f_i}{\partial x_j}$. En notación vectorial las ecuaciones (12) adoptan la siguiente forma compacta:

$$\dot{S}_i = f_\beta + JS \quad (13)$$

donde f_β es un vector de longitud n cuyas componentes son $\frac{\partial f_i}{\partial \beta}$.

Si el parámetro β no aparece explícitamente en el sistema de ecuaciones (8), la expresión (13) se reduce a $\dot{S}_i = JS$.

La resolución de sistemas de ecuaciones de sensibilidad es posible mediante la ampliación de los algoritmos de solución disponibles para las ecuaciones (8). De esa manera (8) y (13) constituyen un sistema de $2n$ ecuaciones dado por:

$$\dot{x}_i = f_i(x, t, \beta) \quad (14)$$

$$\dot{S}_i = f_\beta + JS \quad (15)$$

Dichas ecuaciones pueden resolverse simultáneamente y viabilizan el análisis de sensibilidad.

6. Ecuaciones de sensibilidad para el modelo y empleo del simulink

Un análisis de sensibilidad para modelos de movimientos oculares, incluidos los sacádicos, fue realizado por F.K. Hsu, A.T. Bahill y L. Stark [10] y A.T. Bahill [4, 2] en la década del ochenta del siglo pasado. Los datos empleado fueron obtenidos de pacientes sanos. En dicho análisis se empleó un método empírico que incluyó perturbaciones de los parámetros de entrada entre 20 y 200 %. Sin embargo, advirtieron tempranamente las dificultades de emplear el método analítico directo para analizar la sensibilidad del modelo no lineal.

El modelo homeomórfico lineal, del que se hace uso en el presente artículo, contiene once parámetros. Puesto que por cada uno de ellos se duplica el número de ecuaciones, el sistema a resolver y que posibilita obtener los coeficientes de sensibilidad, consta de 72 ecuaciones. La solución del modelo resulta una tarea analítica y computacionalmente compleja. No obstante la selección de los parámetros de entrada más relevantes, reduce el número de ecuaciones y facilita el proceso de cálculo.

6.1 Parámetros a considerar en el análisis de sensibilidad

La evaluación de la posibilidad de aplicar el modelo lineal de A.T. Bahill para la descripción de los movimientos oculares sacádicos de pacientes aquejados de ataxia SCA2, requiere también de la realización del análisis de sensibilidad. Se conoce que parámetros tales como el momento de inercia del globo ocular, los coeficientes de viscosidad (excepto B_{AG} asociado al músculo agonista) y las constantes elásticas (con excepción de K_p , vinculada a la fuerza de elasticidad pasiva de la planta oculomotora) no causan variaciones apreciables en las salidas de dicho modelo, a saber, en el desplazamiento, la velocidad y la aceleración sacádicas [4].

La ataxia SCA2 se asocia a disfunciones del cerebelo, que juega un papel importante en el control de los movimientos sacádicos. De manera más específica, las lesiones del vermis o del núcleo fastigio y en las redes neuronales del tallo cerebral,

son causas también de alteraciones sacádicas. El cerebelo envía al punto de inervación del músculo, una descarga de impulsos neuronales que se puede describir como una señal de determinada frecuencia. Tal señal constituye las entradas del modelo de Bahill y se traduce en los valores de N_{ANT} y N_{AG} , que varían entre pacientes sanos y enfermos [11].

Las ecuaciones (6,7) contienen a N_{ANT} y N_{AG} así como a τ_{AG} y τ_{ANT} que son los tiempos de activación y desactivación de los músculos agonistas y antagonistas respectivamente. Los valores que se utilizan para estos parámetros fueron obtenidos experimentalmente a partir de mediciones de movimientos oculares tal y como reporta la literatura al respecto [4, 9]. También es conocido que las variabilidades observadas en las trayectorias sacádicas tienen un origen neural y no muscular [5].

En el caso de la magnitud τ_{AG} , si se supone que su valor es distinto para pacientes sanos y enfermos, se puede seleccionar como uno de los parámetros de entrada al modelo. De esta forma, la aplicación del método facilita el análisis de la sensibilidad de la solución del sistema respecto a tal parámetro.

A partir de los presupuestos teóricos de la sección 5 y en particular de la expresión 12, el sistema de ecuaciones para realizar el análisis de sensibilidad adopta la siguiente forma:

$$\dot{S}_1 = S_4 \quad (16)$$

$$\dot{S}_2 = \frac{K_{se}^2}{(K_{lt} + K_{se})B_{AG}} S_1 + \frac{K_{se}}{B_{AG}} S_2 + \frac{K_{se}}{(K_{lt} + K_{se})B_{AG}} S_5 \quad (17)$$

$$\dot{S}_3 = \frac{K_{se}^2}{(K_{lt} + K_{se})B_{ANT}} S_1 - \frac{K_{se}}{B_{ANT}} S_3 - \frac{K_{se}}{(K_{lt} + K_{se})B_{ANT}} S_6 \quad (18)$$

$$\dot{S}_4 = \frac{-2K_{se} - K_p}{I} S_1 + \frac{K_{se}}{I} S_2 + \frac{K_{se}}{I} S_3 - \frac{B_p}{I} S_4 \quad (19)$$

$$\dot{S}_5 = -\frac{cN_{AG} - x_5}{\tau_{AG}^2} - \frac{1}{\tau_{AG}} S_5 \quad (20)$$

$$\dot{S}_6 = \frac{1}{\tau_{ANT}} S_6 \quad (21)$$

La solución simultánea del sistema obtenido a partir del correspondiente modelo original de A.T. Bahill y empleando Matlab, requiere una modificación al usar Simulink. Ello se refleja en el diagrama representativo de las ecuaciones de sensibilidad que aparece en la figura 5.

El bloque correspondiente a las referidas ecuaciones de sensibilidad, debe ser configurado con el algoritmo adaptativo para el método resolutor y activar la opción de cruce por cero. Esto último evita que el compilador de Simulink pare por discontinuidades que puedan aparecer en las soluciones de sensibilidad. En la Figura 6 se muestra la configuración de los diagramas en bloques para las ecuaciones de sensibilidad.

Los restantes parámetros tenidos en cuenta para el análisis de sensibilidad son el alto y el ancho del pulso, considerando que estos fueron también empleados por F.K. Hsu, L. Stark y A.T. Bahill [10], [4, 2]

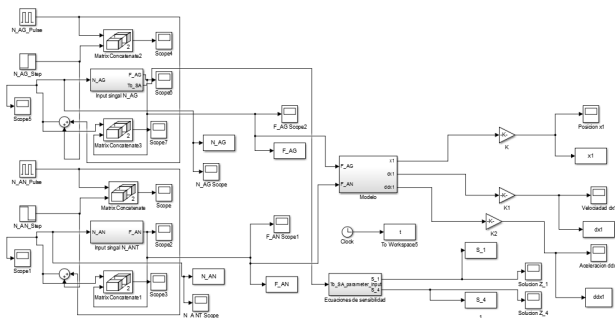


Figura 5. Nuevo diagrama con el bloque que incluye las ecuaciones de sensibilidad

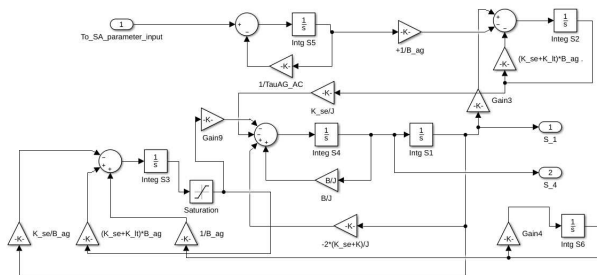


Figura 6. Bloque correspondiente a las ecuaciones de sensibilidad del modelo

7. Resultados

Los gráficos de las figuras 7, 8, 9 representan la dependencia funcional de la posición angular, la velocidad y la aceleración sacádicas en el caso de pacientes sanos y sácadas de 10 grados con entradas de tipo pulso-escalón. El comportamiento de las variables referidas, con el tiempo, es similar al reportado en [10], [4, 2]. Se tuvo en cuenta el valor de 10 grados de amplitud en aras de tener un nivel de referencia para comparar los resultados y debido a que, tal y como consideran los autores referidos, es un valor normal de acuerdo a la fisiología de una persona sana y se dispone de abundantes datos que viabilizan el análisis. La corrida del modelo con las entradas de los restantes pacientes ofreció resultados similares, incluyendo sácadas de 20 y 30 grados.

Las figuras 10 y 11 permiten comparar los perfiles de las magnitudes sacádicas antes referidas, para una amplitud de 30 grados, según la corrida del modelo de A.T. Bahill con datos de pacientes enfermos y señales de control neuronal de tipo pulso-escalón. El criterio de selección de la amplitud responde a argumentos semejantes a los expuestos, con la salvedad que se trata de pacientes aquejados de la enfermedad, cuyos movimientos oculares han contemplado estudios frecuentes para valores de la posición angular de 30 grados.

La comparación de los perfiles sugiere que, si bien el modelo describe correctamente el movimiento sacádico cuando las entradas son de tipo pulso-escalón, el comportamiento experimental tanto de la posición como de la velocidad se aparta del resultado simulado. Comportamientos similares se obtienen teniendo en cuenta los datos registrados en el caso

de los restantes pacientes enfermos.

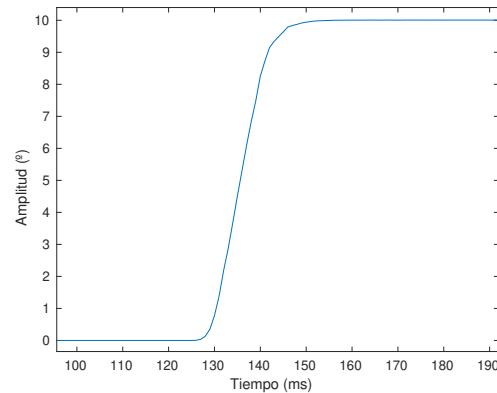


Figura 7. Dependencia con el tiempo de la posición angular para una sácada de 10 grados (paciente sano).

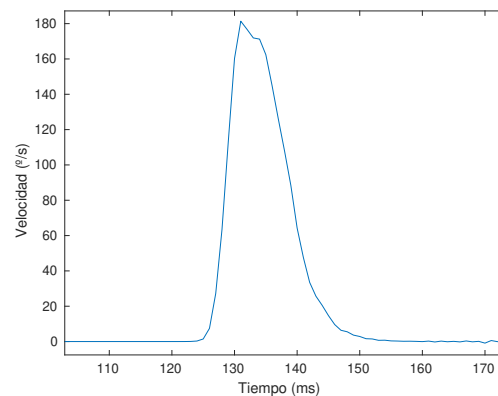


Figura 8. Dependencia con el tiempo de la velocidad para una sácada de 10 grados (paciente sano)

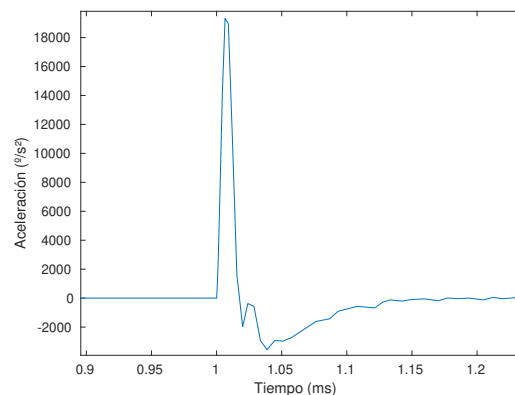


Figura 9. Variación con el tiempo de la aceleración para una sácada de 10 grados (paciente sano)

7.1 Análisis de sensibilidad

Las figuras 12 y 13 muestran la representación gráfica de los coeficientes de sensibilidad para la posición y velocidad

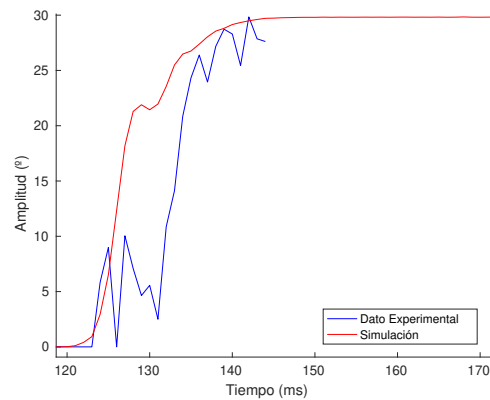


Figura 10. Perfiles de la posición angular para una sácada de 30 grados (paciente enfermo)

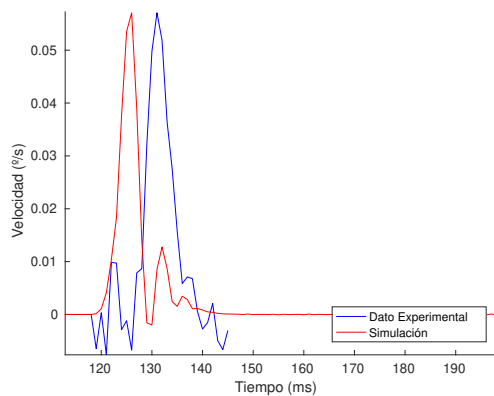


Figura 11. Perfiles de velocidad para una sácada de 30 grados (paciente enfermo)

sacádicas, obtenidos mediante el empleo del método directo.

En las figuras 14, 15 se observan los resultados del análisis empírico según A.T. Bahill y F.K. Hsu. Los gráficos sugieren que las salidas antes mencionadas del modelo no son sensibles a los cambios en el parámetro tiempo de activación τ_{AG} .

Los resultados del análisis de sensibilidad con respecto al ancho del pulso, se presentan en las figuras 16 y 17. Se puede apreciar como las variaciones de este parámetro afectan fuertemente los perfiles de posición y velocidad. No es extraño esa gran sensibilidad para ancho del pulso pues el mismo constituye información en las entradas al modelo, en forma de N_{AG}, N_{ANT} .

8. Conclusiones

El empleo del método directo constituye una herramienta de utilidad para el análisis de sensibilidad en el caso de modelos lineales empleados en la descripción de movimientos oculares. Con su ayuda se dedujo el sistema de ecuaciones diferenciales para el análisis con respecto al parámetro (τ_{AG}). Se implementó la solución mediante el empleo de Simulink, aplicación incorporada al asistente matemático Matlab, que

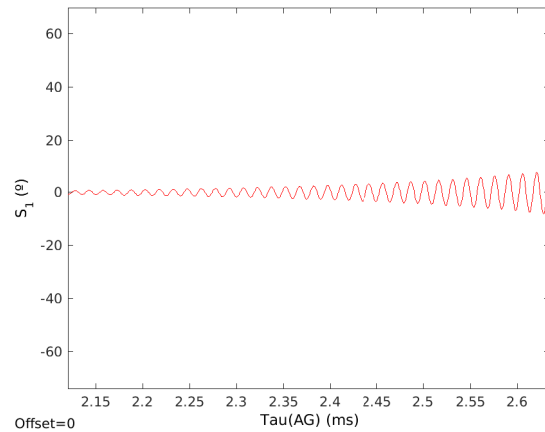


Figura 12. Coeficiente de sensibilidad $S_1 = \frac{\partial x_1}{\partial t_{AG}}$

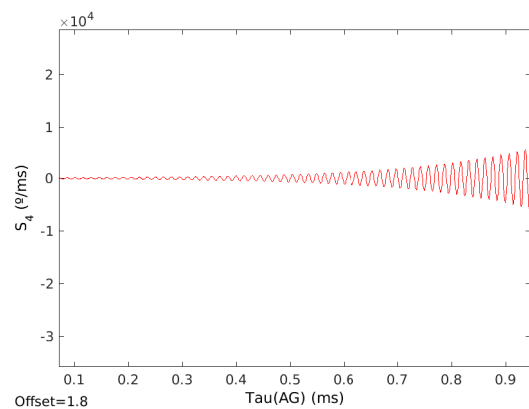


Figura 13. Coeficiente de sensibilidad $S_4 = \frac{\partial x_4}{\partial t_{AG}}$

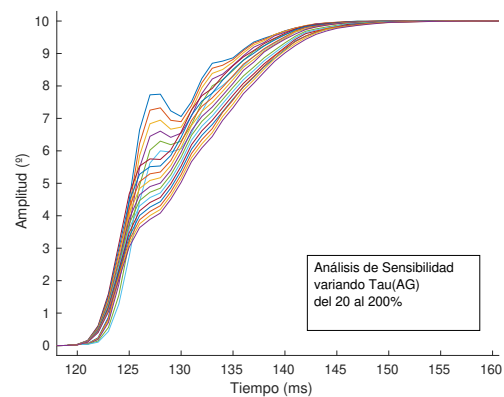


Figura 14. Posición del ojo para un sácada de 10° variando el τ_{AG}

posibilitó también la integración numérica del sistema en los casos considerados.

El modelo diferencial lineal homeomórfico aplicado en la descripción de los movimientos oculares sacádicos de pacientes sanos, permite obtener resultados de simulación para las magnitudes sacádicas, que están en correspondencia con los

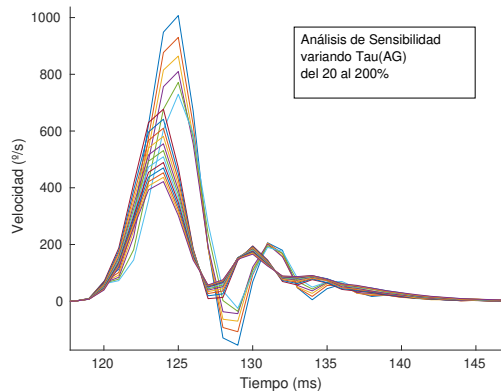


Figura 15. Perfil de velocidad de una sácada de 10° variando el τ_{AG}

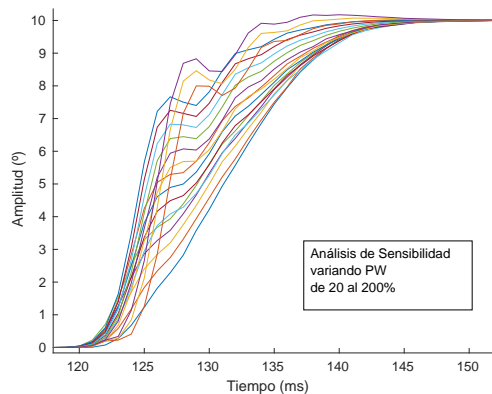


Figura 16. Posición del ojo para una sácada de 10° variando el PW

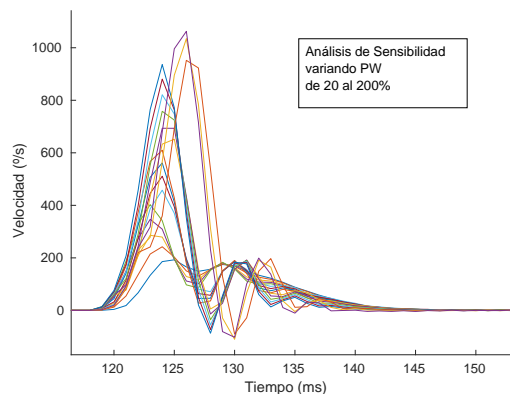


Figura 17. Perfil de velocidad de una sácada de 10° variando el PW

reportados por la literatura.

La respuesta del modelo corrido con datos de pacientes enfermos se corresponde con el resultado obtenido por A.T. Bahill, al tener en cuenta las entradas en la forma pulso-escalón. Sin embargo, la posición, la velocidad y la aceleración sacádicas tienen un comportamiento experimental que

se aparta de los simulados, cuando los datos proceden de pacientes enfermos de la ataxia SCA2.

La realización del análisis de sensibilidad de la solución del sistema de ecuaciones diferenciales empleado, sugiere que las salidas representadas por la posición y velocidad no se alteran apreciablemente ante las variaciones del parámetro tiempo de activación (τ_{AG}). No obstante, estas son más sensibles ante el ancho del pulso.

Referencias

- [1] J. White P. I. Barton. A . Katharina, B. Tidor. Sensitivity Analysis for Oscilating Dynamical Systems. *SIAM J.SCI.COMP.*, 31(4):2706–2732, 2009.
- [2] B. Tood Trost A. T. Bahill, J. R. Latimer. Sensitivity Analysis for Linear Homeomorphic Model for Human Movements. *IEEE Transaction on Systems, Man and Cybenetics*, 10(12):924–929, 1980.
- [3] IEEE A. Terry Bahill Senior member IEEE ACK D. McDonald, memeber and Mark B. Friedman. An Adaptive Control Model For Human Head and Eye Movements While Walking. 1983. VOL. SMC-13, NO. 3, MAR-CH/APRIL 1983.
- [4] A. T. Bahill. Development, Validation, and Sensitivity Analysis of Human Eye Movement Models. 1980. *CRC PRESS*, 1980.
- [5] A.T. Bahill. Linear Homeomorphic Model for Human Movement. 1980. *CRC PRESS*, 1980.
- [6] M. R. Clark and L. Stark. Control of human eye movements: I. Modelling of extraocular muscles; II. A model for the extraocular plant mechanism; III. Dynamic characteristics of the eye tracking mechanism. *Mathematical Biosciences*, Vol. 20:pp. 91–265, 1974.
- [7] G. Cook and L. Stark. Derivation of a Model for the Human Eye-positioning Mechanism. *Bull. Math. Biophys*, Vol. 29:pp. 153–174, 1967.
- [8] A. B. Scott D. A. Robinson, D. O'meara. Mechanical Components of Human Eye Movements. 1096. *CRC PRESS*, 1969.
- [9] John D. Enderle. *Models of Horizontal Eye Movements, Part I: Early Models of Saccades and Smooth Pursuit*. Copyright © 2010 by Morgan & Claypool, 2010.
- [10] L. Stark F. K. Hsu, A. T. Bahill. Parametric Sensitivity Analysis of Homeomorphic Model For Saccadic and Vergence Eye Movements. *Computer Programs in Biomedicine*, (6):108–116, 1976.
- [11] C. Mora, C. Velázquez, R. Urquiza, R. Becerra, and E. Vázquez. A Model Based on Ordinary Differential Equations for Studies of Saccadic Movements in Patients

- With Spinocerebelar Ataxy Type 2 (SCA2). *Revista Cubana de Física*, 35(1E):38–39, 2018.
- [12] Luis C. Velázquez Pérez. *Ataxia spinocerebelosa tipo 2, Diagnóstico, Pronóstico y Evolución 2012*.
- [13] S. Bregaglio M. Donatelli M. Acutis. R. Confalonieri, G. Bellocchi. Comparison of Sensitivity Analysis Techniques: a case study with the rice model WARM. *Ecological Modelling*, 221(16):1897–1906, 2010.
- [14] Marileydis Verdecia Ramírez. *Ataxia Espinocerebelosa Tipo 2. Estudio longitudinal de los movimientos oculares sacádicos*. 2010.
- [15] Robert J. Gelinas Robert P. Dickinson. Sensitivity Analysis of Ordinary Differential Equation Systems A Direct Method. *Journal of Computational Physics*, 21:123–143, 1976.
- [16] C. Velázquez Rodríguez. *Modelación de registros oculares sacádicos basada en el modelo pulso-escalón*. Tesis de Ingeniero en Informática. 2014.
- [17] C. Velázquez Rodríguez. *Perfeccionamiento del proceso de investigación sobre movimientos oculares en el GPDB a través de la simulación de señales sacádicas*. Tesis de Maestría. Universidad de Holguín . 2016.
- [18] Z. Zi. Sensitivity Analisis Approaches Applied to Systems Biology Models. *IET Syst. Biol.*, 5(6):336–346, 2011.