

POLITECNICO DI TORINO

Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica

Tesi di Laurea Magistrale

**Studio e sviluppo di un sistema di
eye-tracking basato su
pupillometria per pazienti affetti
da Sclerosi Laterale Amiotrofica**



Relatori:

prof. Santa Di Cataldo
prof. Silvestro Roatta
prof. Elisa Ficarra

Candidato:

Antonella GODDI
matricola: 228211

Aprile 2018

Indice

Ringraziamenti	IX
1 Introduzione e finalità della tesi	1
2 Background	5
2.1 Sclerosi laterale amiotrofica	5
2.2 Il sistema visivo	9
2.2.1 Bulbo oculare	9
2.2.2 Apparato muscolare dell’occhio	11
2.2.3 Le vie ottiche	14
2.2.4 Corteccia visiva	15
2.3 Movimenti oculari	16
2.3.1 Movimenti oculari volontari	16
2.3.2 Movimenti oculari involontari	20
2.4 Eye-tracking	28
2.4.1 Elettro-Oculografia	28
2.4.2 Video-Oculografia	29
3 Sistema di pupillometria	33
3.1 Componenti del sistema	34
3.2 Acquisizione immagini	37
3.2.1 Immagini	37
3.2.2 Protocollo di comunicazione wireless	38
3.3 Elaborazione delle immagini	41
3.3.1 Segmentazione delle immagini	42
3.3.2 Analisi dei componenti connessi	47

3.4	Riconoscimento evento	48
4	Verifiche sperimentali	53
4.1	Metriche di analisi	53
4.2	Tecniche di analisi: Segmentazione	56
4.2.1	Set-up dell'esperimento	56
4.2.2	Analisi risultati: Classificazione corretta dei pixel	57
4.2.3	Confronto con L'EyeTribe	61
4.2.4	Conclusioni	63
4.3	Tecniche di analisi: Riconoscimento evento	63
4.3.1	Scelta dei parametri	64
4.3.2	Set-up dell'esperimento	65
4.3.3	Analisi dei risultati: Riconoscimento Evento	67
4.3.4	Conclusioni	70
5	Test su pazienti	71
5.1	Set-up esperimento	71
5.2	Risultati e Discussione	72
6	Conclusioni e Lavori futuri	79
	Bibliografia	83

Elenco delle tabelle

- 3.1 Tabella riassuntiva delle caratteristiche del Raspberry Pi e delle sue possibili alternative 35
- 4.1 Tabella riassuntiva degli indici statistici calcolati per ciascuno dei test eseguiti. 59

Elenco delle figure

1.1	Modello schematico del funzionamento della triade accomodativa: La risposta pupillare è guidata sia dall'accomodazione che dalla convergenza [23]	2
2.1	Prevalenza(numero di pazienti che convive con la SLA) e incidenza (numero di nuovi casi diagnosticati in un anno) della SLA nelle diverse regioni (dati forniti dall'EURALS Consortium, Consorzio Europeo Sclerosi Laterale Amiotrofica)	6
2.2	Processo di degenerazione dei motoneuroni nella SLA: Nella prima fase l'assone del neuromotore si ritrae dalla giunzione neuromuscolare fino a che non muore del tutto. La fessura sinaptica a livello della fibra muscolare si dissolve gradualmente così come i recettori di aceticolina. [8]	7
2.3	Anatomia e struttura dell'occhio umano [41]	10
2.4	Rappresentazione dei muscoli extraoculari [42]	11
2.5	Confronto tra motoneuroni e unità oculomotorie: I neuroni oculomotori sono più piccoli rispetto ai motoneuroni, e innervano diverse tipologie di fibre motorie. Il motoneurone innerva solitamente un solo tipo di fibra motoria. Il muscolo extraoculare risulta essere molto più complesso perchè è formato da diversi tipi di fibre, oltre la miosina del muscolo scheletrico. [8]	12
2.6	Le vie ottiche [42]	15
2.7	Possibili movimenti oculari permessi dai muscoli extraoculari [29]	17

2.8	Rappresentazione del processo di dilatazione della pupilla in base alla luce. Maggiore è la dimensione della pupilla, maggiore è la porzione di retina colpita dalla luce [9]	22
2.9	Rappresentazione delle vie neurali interessate nel processo di accomodazione. Nello specifico: in rosso innervazione ortosimatica che porta alla dilatazione della pupilla, in blu la via efferente parasimpatica che causa la contrazione del muscolo ciliare e dello sfintere della pupilla con conseguente sua costrizione	25
2.10	Rappresentazione del processo di accomodazione: in alto la visione di un oggetto lontano, in basso la visione di un oggetto vicino	26
2.11	Modello schematico del funzionamento della triade accomodativa: La risposta pupillare è guidata sia dall'accomodazione che dalla convergenza [23]	27
2.12	Posizionamento degli elettrodi per il rilevamento di movimenti verticali e orizzontali [45]	29
2.13	Posizione del riflesso corneale in base ai movimenti oculari [50]	31
3.1	Architettura del sistema.	34
3.2	Descrizione delle componenti presenti in un Raspberry Pi 3 Model B	36
3.3	Immagini in toni di grigio ritagliate sull'occhio con dimensione 100x80	38
3.4	Flow-chart del protocollo di comunicazione socket	39
3.5	Flow-chart dell'algoritmo di segmentazione della pupilla sviluppato	41
3.6	Istogramma di esempio di un'immagine: A) visualizzazione dell'istogramma completo; B) Visualizzazione dell'istogramma utilizzato per il calcolo della soglia, e della soglia stessa	44
3.7	Esempio di funzionamento dell'algoritmo di rilevamento eventi: in Nero il segnale, in verde l'intervallo di dispersione, in blu la media della distribuzione. In rosso il segnale di output, in corrispondenza del gradino c'è stato un evento.	49
3.8	Flowchart dell'algoritmo di riconoscimento degli eventi nelle finestre di osservazione.	51

4.1	Confusion Matrix: Rappresentazione sintetica della classificazione tra target e output dell'algoritmo.	54
4.2	Box-plot: strumento grafico che riassume le proprietà statistiche di gruppi di dati numerici.	56
4.3	Confusion Matrix relativa al Test1, in cui la distanza webcam-soggetto è di 5cm.	58
4.4	Confusion Matrix relativa al Test2, in cui la distanza webcam-soggetto è di 10 cm.	58
4.5	Confusion Matrix relativa al Test3, in cui la distanza webcam-soggetto è di 15 cm.	59
4.6	Box plot relativo al calcolo del raggio nei tre test.	59
4.7	Box plot relativo al calcolo dell'ascissa della pupilla nei tre test.	60
4.8	Box plot relativo al calcolo dell'ordinata della pupilla nei tre test.	60
4.9	Esempio di segnale acquisito con il pupillometro e l'EyeTribe. I due segnali sono acquisiti a frequenze diverse, ma risultano comunque maggiori i numeri di zeri nel segnale dell'EyeTribe.	62
4.10	Porzione di frame in cui non è stata rilevata la pupilla utilizzando il pupillometro in 3 diverse posizioni, e l'EyeTribe in posizione fissa.	62
4.11	Surface plot: Precisione del rilevamento degli eventi al variare del valore di deviazione standard e della lunghezza della finestra.	65
4.12	Surface plot: Sensibilità del rilevamento degli eventi al variare del valore di deviazione standard e della lunghezza della finestra.	65
4.13	Surface plot: F1-score del rilevamento degli eventi al variare del valore di deviazione standard e della lunghezza della finestra.	66
4.14	Confusion matrix: Riconoscimento delle risposte	67

4.15	Grafico del segnale di risposta accomodativa caratterizzato da un mancato riconoscimento dell'evento. In corrispondenza delle finestre di osservazione(delimitate dalle linee verdi) viene posta una domanda al soggetto, e si osserva la presenza dell'evento. La risposta predetta viene visualizzata sullo schermo dell'operatore. In questo caso la risposta relativa alla seconda domanda non è stata rilevata.	68
4.16	I segnali di risposta accomodativa della pupilla possono essere caratterizzati da un trend, che può essere dovuto a spostamenti del soggetto rispetto alla webcam, a livelli di attenzione diversi, o stati cognitivi differenti.	69
4.17	Grafico del segnale di risposta accomodativa caratterizzato da un trend.	69
5.1	Targets utilizzati per compiere il meccanismo di accomodazione	72
5.2	Set-up dell'esperimento: La webcam è posizionata a circa 5cm dall'occhio del paziente, il target vicino è posizionato a circa 40 cm dal paziente, un secondo target è posizionato sulla parete. Il computer elabora le immagini, e analizza il segnale della risposta pupillare. In caso di presenza dell'evento di accomodazione si ha una risposta positiva.	72
5.3	Grafico del segnale di risposta accomodativa del paziente1 . .	73
5.4	Grafico del segnale di risposta accomodativa del paziente2 . .	74
5.5	Grafico del segnale di risposta accomodativa del paziente3 . .	75
5.6	Grafico del segnale di risposta accomodativa del paziente4 . .	75
5.7	Grafico del segnale di risposta accomodativa del paziente5 . .	76
5.8	Grafico del segnale di risposta accomodativa del paziente6 . .	77

Ringraziamenti

Alla fine di questo lavoro di tesi mi sembra doveroso ringraziare tutte le persone che ne hanno permesso la realizzazione, aiutandomi costantemente.

Vorrei ringraziare i miei relatori: la Professoressa Di Cataldo e la Professoressa Ficarra per avermi dato la possibilità di lavorare nel loro gruppo di ricerca, per i loro consigli, la disponibilità e la cortesia mostrata, il Professor Roatta per avermi coinvolto in questo meraviglioso progetto, per avermi trasmesso la passione e la sensibilità necessaria per affrontarlo, per avermi guidato e consigliato in ogni fase del lavoro.

Un doveroso e sentito ringraziamento va a Francesco, per la costante presenza, i consigli e il fondamentale aiuto che mi ha fornito in questi mesi. Questo lavoro senza il suo aiuto non sarebbe stato lo stesso.

Un ringraziamento ad Andres per avermi aiutato durante le acquisizioni, per l'ottimismo e la pazienza che mi ha sempre dimostrato.

Ringrazio tutti i ragazzi del laboratorio di Neuroscienze e il gruppo EDA per avermi accolto tra di loro e per la disponibilità che mi hanno sempre mostrato per fare i test.

Infine, vorrei ringraziare con il cuore i pazienti che si sono prestati al test, per la loro immensa forza e per l'emozione che mi hanno trasmesso. Sembra scontato dirlo ma porterò il loro sguardo nel cuore per sempre.

https://www.youtube.com/watch?v=AO3di jr_KoA

Capitolo 1

Introduzione e finalità della tesi

Negli ultimi anni, l'attenzione degli studiosi e dei media si è focalizzata sulla diffusione della Sclerosi Laterale Amiotrofica [1], che colpisce oggi circa 200 mila persone in tutto il mondo. Questa malattia, di cui non si conoscono ancora cause e cura, provoca la paralisi della muscolatura volontaria causando la perdita progressiva e rapida della capacità di muoversi, deglutire, parlare e respirare. La perdita della possibilità di comunicare rende ancora più problematica la vita del paziente e dei familiari.

Solitamente la motilità oculare rimane intatta fino agli stadi finali della malattia. Per questa ragione sono nati dei dispositivi a controllo oculare che, grazie ad una telecamera connessa ad un computer, tracciano la posizione della pupilla e risalendo al punto fissato sullo schermo consentono al paziente di comunicare con il mondo esterno grazie all'utilizzo di software appositi.

Tuttavia, con il progredire della malattia, si ha un interessamento anche dei muscoli extraoculari, che causa la completa paralisi dello sguardo e l'impossibilità di utilizzare i dispositivi in commercio. I pazienti CLIS (*completely locked-in state*), anche se hanno perso del tutto il controllo dei muscoli, possono essere consci e vigili [6]. Non esistono però dispositivi che permettano loro di comunicare.

Nuovi studi [7] sono orientati all'utilizzo delle Brain Computer Interfaces che utilizzano il segnale elettroencefalografico, prelevato mediante l'utilizzo di elettrodi, per comunicare con un computer. Tuttavia questa metodologia

richiede ancora lo sviluppo di un protocollo di comunicazione stabile, un lungo e difficile allenamento per il paziente, che spesso non riesce comunque ad avere controllo del segnale EEG [2].

Altri approcci invece si sono focalizzati sull'utilizzo di stimoli relativi al sistema nervoso autonomo, che risulta essere in buon misura risparmiato dall'evoluzione della malattia, come ad esempio lo sviluppo di un protocollo di comunicazione utilizzando il Ph della saliva [3].

In quest'ottica, il progetto di ricerca (dell'Università di Torino e il Politecnico di Torino, finanziato dall'Intesa San Paolo), in cui si inserisce questa tesi, nasce con lo scopo di sviluppare una possibilità di comunicazione per i pazienti CLIS, sfruttando il riflesso pupillare. Infatti i movimenti pupillari sono involontari e inconsci, e governati da un'innervazione simpatica e parasimpatica, e non dovrebbero essere coinvolti nella malattia [4].

In particolare, si vuole sfruttare il riflesso dovuto al processo di accomodazione visiva, in cui l'osservazione di oggetti posti a distanza diversa causa un cambiamento della dimensione della pupilla.

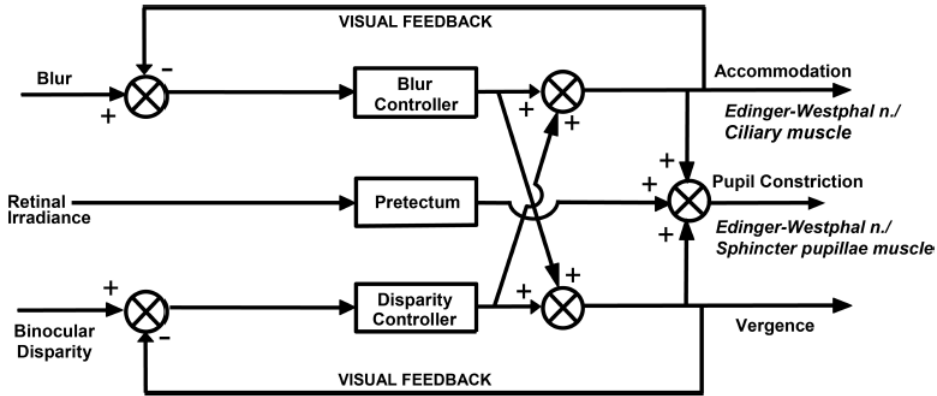


Figura 1.1. Modello schematico del funzionamento della triade accomodativa: La risposta pupillare è guidata sia dall'accomodazione che dalla convergenza [23]

Il modello presentato da McDougal et al. (2015) sottolinea la presenza di due percorsi neurali distinti: uno che controlla gli stimoli che causano l'accomodazione (come ad esempio la visione sfuocata dell'oggetto) e uno che controlla gli stimoli che causano la convergenza (ovvero la disparità

dell'immagine sulla retina negli occhi). La risposta pupillare è data dall'interazione dei due meccanismi, e viaggia su un percorso neurale diverso dai precedenti.

Uno studio preliminare si sta attualmente svolgendo con l'utilizzo di un eye-tracker non più in commercio (Eye-tribe), che fornisce la dimensione della pupilla nel tempo, con una frequenza di campionamento di 30 Hz. Lo studio ha lo scopo di accompagnare il paziente dalla diagnosi fino agli stadi finali della malattia, per comprendere i meccanismi di evoluzione della malattia e soprattutto per verificare se il riflesso di accomodazione viene risparmiato nella condizione CLIS. Questo dà la possibilità al paziente di avere dimistichezza con il task di accomodazione, in modo da poter usare il segnale come nuovo input per un software per la comunicazione.

L'utilizzo dell'EyeTribe presenta diversi problemi, dovuti al fatto che lo strumento è un modello black box, quindi il funzionamento è ignoto e non è possibile conoscere le fasi di elaborazione delle immagini e comprendere al pieno anomalie o errori nel segnale di output.

L'obiettivo della tesi è sviluppare un'alternativa all' EyeTribe attualmente in uso, da poter affiancare durante le acquisizioni. Per la realizzazione del progetto è stato sviluppato un semplice pupillometro a basso costo che ricava il segnale di risposta pupillare attraverso l'elaborazione di immagini infrarossi. Il segnale ricavato può essere utilizzato per lo sviluppo di un canale di comunicazione per pazienti completamente paralizzati che ancora possiedono funzioni visive e riflessi involontari.

Il sistema è composto da un Raspberry Pi connesso a una camera infrarossa via USB. Le immagini acquisite dal raspberry vengono inviate, mediante un protocollo di comunicazione wireless, a un sistema Ubuntu installato su una pennina. Le immagini acquisite vengono processate in real-time, in modo da avere in uscita il segnale di risposta accomodativa della pupilla, ovvero la variazione della dimensione della pupilla quando si osserva oggetti posti a diverse distanze.

Questo sistema, a differenza dei dispositivi in commercio, ha un costo veramente basso (intorno ai 100 euro), permette di verificare le diverse fasi di elaborazione dei dati real-time e offline, dall'acquisizione dell'immagine fino all'interpretazione del segnale.

Il protocollo di comunicazione, nella versione più semplice, permette al paziente di rispondere a domande con risposte binarie. Il soggetto ha inizialmente lo sguardo rivolto verso un oggetto posto a distanza lontana.

All'interno di una specifica finestra temporale viene rivolta la domanda al paziente. Nel momento in cui il paziente vuole dare una risposta positiva a una domanda, deve focalizzare il target vicino. Al contrario tenendo lo sguardo sul target lontano si ha l'interpretazione di risposta negativa.

Il dispositivo è stato testato per ora su 6 pazienti, a diversi stadi della malattia .

L'originalità della ricerca non permette di fare previsioni, in quanto non esistono studi correlati, tuttavia nasce e si svolge con la speranza di trovare una soluzione che possa dare voce a queste persone.

Capitolo 2

Background

2.1 Sclerosi laterale amiotrofica

La sclerosi laterale amiotrofica (o SLA) è una malattia neurodegenerativa a rapida evoluzione clinica, caratterizzata dalla perdita dei motoneuroni spinali e corticali. La malattia si sviluppa con la progressiva atrofia dei muscoli volontari e la paralisi dei movimenti volontari.

L'incidenza, ovvero il numero di nuovi casi diagnosticati in un anno, è di circa 1-3 casi ogni 100'000 abitanti. Mentre la prevalenza, ovvero il numero di pazienti che convive con la SLA è in media 4-8 casi ogni 100'000 abitanti. In Italia si stimano almeno 6'000 malati e 1'000 nuovi casi ogni anno (dati presi da AriSLA: Fondazione Italiana di Ricerca per la Sclerosi Laterale Amiotrofica).

Il numero di casi presenti sulla popolazione è in aumento grazie alle cure che permettono di allungare la vita del malato. Tuttavia non esistono cure in grado di arrestare la malattia.

La durata media della malattia è intorno ai 3-4 anni, solo il 10% dei pazienti sopravvive oltre i 10 anni.

In base alle caratteristiche del suo esordio si possono distinguere due forme di SLA:

- Forma bulbare: colpisce nell'esordio della malattia i motoneuroni della regione bulbare, ovvero la muscolatura che si occupa del controllo della masticazione, deglutizione e fonazione. Negli stadi successivi, la



Figura 2.1. Prevalenza (numero di pazienti che convive con la SLA) e incidenza (numero di nuovi casi diagnosticati in un anno) della SLA nelle diverse regioni (dati forniti dall'EURALS Consortium, Consorzio Europeo Sclerosi Laterale Amiotrofica)

malattia si manifesta con perdita di forza e atrofia degli arti inferiori e superiori.

- Forma pseudo-polinevritica: si manifesta con la perdita della forza degli arti inferiori e superiori, a causa di alterazioni del tono muscolare, presenza di crampi muscolari e ipotrofia.

Il decorso clinico è estremamente variabile tra i diversi pazienti ma è sempre caratterizzato da una progressiva perdita di forza che può interessare tutti i movimenti volontari a carico degli arti superiori, inferiori,

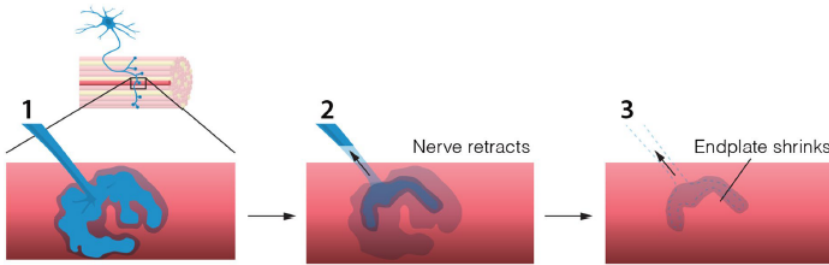


Figura 2.2. Processo di degenerazione dei motoneuroni nella SLA: Nella prima fase l'assone del neuromotore si ritrae dalla giunzione neuromuscolare fino a che non muore del tutto. La fessura sinaptica a livello della fibra muscolare si dissolve gradualmente così come i recettori di acetilcolina. [8]

muscolatura bulbare e respiratoria.

Solitamente la SLA non si associa a disturbi sfinterici e sensitivi.

Studi recenti [37][38] dimostrano che in alcuni casi, i pazienti con SLA sviluppano un deterioramento cognitivo del tipo demenza fronto-temporale.

La motilità oculare è solitamente risparmiata [32] in quanto l'anatomia e i modelli di innervazione del sistema oculomotore risultano diversi rispetto a quelli dei motoneuroni [40]. In molti pazienti con SLA sporadica si verificano delle anomalie nei movimenti oculari come un aumento della latenza di antisaccadi con conseguenti errori, una diminuzione della velocità nei *smooth pursuit* e un aumento dell'ampiezza delle intrusioni saccadiche. Queste anomalie potrebbero essere dovute a delle complicanze a carico del lobo frontale [36].

Con il progredire della malattia, e soprattutto nei pazienti tracheostomizzati per un lungo periodo, possono comparire deficit dell'oculomozione fino ad una paralisi completa dello sguardo e oftalmoplegia esterna completa (che colpisce i muscoli estrinseci) [33][39]. I pazienti CLIS (Completely Locked-In State) perdono anche la motilità oculare volontaria [35].

Sistemi di ausilio

Nonostante l'attenzione della ricerca si sia focalizzata nel capire la fisiologia della SLA, ad oggi non esiste una cura efficace. Per questa ragione, l'obiettivo delle cure è focalizzato a migliorare la qualità della vita dei

pazienti, aiutare i pazienti ad avere una propria autonomia e prolungare l'aspettativa di vita.

Dal punto di vista farmaceutico, l'unico farmaco approvato è il riluzolo, che ha il compito di ritardare l'uso della ventilazione meccanica assistita. Le complicanze della malattia, che richiedono un monitoraggio attivo, comprendono i problemi respiratori e i problemi di deglutizione. Durante l'evoluzione della malattia è importante monitorare il quadro respiratorio del paziente, valutare l'utilizzo di una ventilazione non invasiva se necessario, anche in via preventiva.

Nel corso della malattia possono insorgere difficoltà nel deglutire, che possono portare ad una scarsa alimentazione ed ad un dimagrimento del paziente. Qualora la deglutizione peggiori ulteriormente, non consentendo al paziente di alimentarsi ed idratarsi a sufficienza, sarà necessario ricorrere alla nutrizione per via enterale tramite gastrotomia percutanea endoscopica.

Il progressivo deterioramento dei motoneuroni coinvolge anche il distretto pneumo-fono-articolatorio che porta alla disartria in circa l'80% dei pazienti, causando difficoltà comunicative nei pazienti. La disartria colpisce più precocemente i pazienti con esordio bulbare della malattia, che possono diventare anartrici dopo pochi mesi.

Il deterioramento delle funzioni linguistiche causa nel paziente un peggioramento della qualità di vita e rende difficoltoso il suo management. Per questa ragione, si sono diffusi sempre più ausili per la comunicazione a bassa, media ed alta tecnologia [31].

I sistemi di comunicazione aumentativa alternativa consentono al paziente di comunicare nelle diverse fasi della malattia. Nel caso in cui sono possibili piccoli movimenti residui, è possibile utilizzare sistemi basati su un metodo di scansione delle lettere. In questo caso possono essere comandati con un unico pulsante attraverso i movimenti corporei residui, fino a quando essi permangono.

Nella fasi più avanzate della malattia spesso, i movimenti oculari rappresentano l'unico modo che ha il paziente per esprimersi. I sistemi a bassa tecnologia sono quelli che non includono un output vocale, ma consistono in tabelle di comunicazione alfabetiche, pannelli trasparenti per la comunicazione attraverso lo sguardo utilizzabili con l'aiuto di un caregiver.

Gli ausili ad elevata tecnologia utilizzano una telecamera ad alta risoluzione in grado di rilevare in tempo reale i movimenti delle pupille e attraverso un software risalgono all'area dello schermo che si sta guardando con

una straordinaria precisione. Sono equipaggiati con PC portatili e software sofisticati che presentano diverse possibilità di configurazione e flessibilità in base al grado di disabilità e di richieste comunicative. Il costo dei sistemi più sofisticati attualmente supera i 20.000-24.000 euro, anche se ultimamente sono apparsi sul mercato dei sistemi meno costosi, circa 3.000-7.000 euro (come ad esempio i dispositivi Tobii [63]).

Mentre per i pazienti CLIS, che perdono via via la motilità oculare, sono in via di sperimentazione le *Brain Computer Interfaces* dove il computer riceve i comandi direttamente da segnali derivanti dall'attività cerebrale [55].

2.2 Il sistema visivo

L'apparato visivo è un sistema complesso di strutture con proprietà e funzionalità differenti che hanno come comune obiettivo la visione. L'organo principale del sistema visivo è l'occhio che è protetto da agenti esterni dagli annessi che comprendono l'orbita, le palpebre, l'apparato lacrimale e il sopracciglio. Il sistema visivo è costituito inoltre dai nervi ottici, il chiasma ottico, i tratti ottici, il corpo genicolato laterale e la corteccia striata.

2.2.1 Bulbo oculare

L'organo principale del sistema visivo è l'occhio, noto anche come bulbo oculare, il quale è posizionato in una cavità ossea del cranio denominata orbita, di dimensione adeguata da ospitare il globo oculare, i vasi sanguigni, i nervi, il grasso periorbitale e i muscoli estrinseci.

L'occhio ha il compito di ricavare le informazioni visive circostanti raccogliendo l'energia luminosa, che viene regolata dall'iride e focalizzata attraverso un sistema di lenti per formare un'immagine sulla retina. Quest'ultima ha il compito di trasformare l'immagine in una serie di impulsi elettrici che, attraverso le vie ottiche, vengono trasmessi al centro di elaborazione, ovvero la corteccia visiva primaria.

Dal punto di vista anatomico, il bulbo oculare è rivestito esternamente da una tonaca fibrosa che consta di due parti: la cornea e la sclera. La sclera è un rivestimento di tessuto connettivo denso che protegge il bulbo oculare e le parti più interne, mentre la cornea è un rivestimento fibroso trasparente che copre l'iride e grazie alla sua forma curva contribuisce a mettere a fuoco

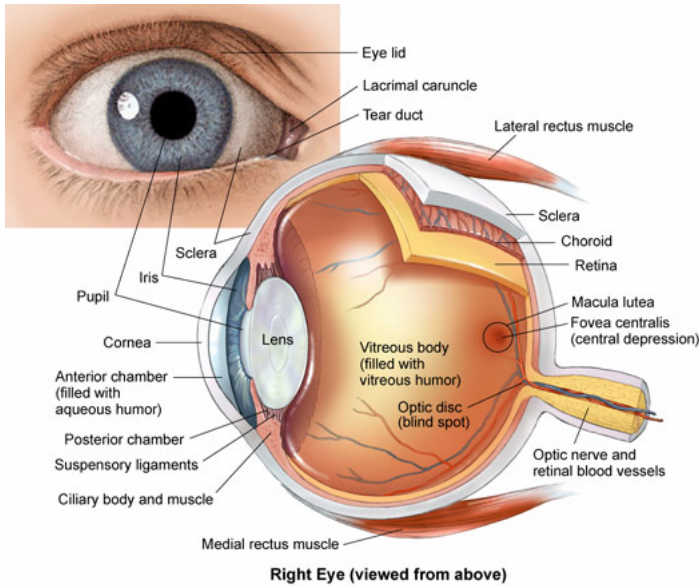


Figura 2.3. Anatomia e struttura dell'occhio umano [41]

i raggi luminosi sulla retina. Lo strato più interno aderente alla sclera, la coroide, è una sottile membrana che contiene i vasi sanguigni che nutrono le strutture del globo oculare. Anteriormente ad essa è presente l'iride, che è una struttura opaca e pigmentata di colore variabile da persona a persona. L'iride contiene fibre muscolari circolari che restringono la pupilla e fibre muscolari radiali che la dilatano consentendo di variare la quantità di luce entrante.

Subito dietro la pupilla, vi è una piccola massa di tessuto gelatinoso trasparente a forma di lente biconvessa asimmetrica detta cristallino. La struttura del cristallino è complessa, a strati più o meno concentrici, sospeso ad una raggiera di filamenti ('zonula di Zinn') che si aggancia ad un anello ingrossato ricco di fibre muscolari, detto corpo ciliare. Il cristallino, insieme alla cornea, permette di mettere a fuoco i raggi luminosi sulla retina. Infatti, ha la proprietà di cambiare la propria forma e quindi modificare il suo potere ottico in modo tale da mettere a fuoco gli oggetti posizionati a diverse distanze.

La componente più interna del bulbo oculare è la retina. La retina è

una struttura neurosensoriale costituita da diversi strati di cellule, il cui più interno contiene fotorecettori come i coni e i bastoncelli. Essi hanno il compito di ricevere l'informazione la quale, passando per diversi strati di cellule nervose, viene trasportata fino al cervello sotto forma di segnale elettrico. I coni sono responsabili della percezione dei colori, ma sono sensibili a luci piuttosto intense, mentre i bastoncelli consentono la visione in condizioni di scarsa luminosità ma non percepiscono i colori. Nella parte posteriore dell'occhio, in una piccola area detta macula, si trova la fovea centrale che è la porzione della retina più sottile totalmente priva di bastoncelli ma con molti coni, dove si ha acuità massima. Nella periferia retinica sono invece predominanti i bastoncelli.

Lo spazio compreso tra il cristallino e la retina è riempito da una sostanza gelatinosa e incolore detta umor vitreo, che aiuta a mantenere la forma dell'occhio. La camera anteriore dell'occhio è riempita dall'umor acqueo, una sostanza con la funzione di nutrire la cornea e il cristallino e mantenere costante la pressione all'interno dell'occhio. [9]

2.2.2 Apparato muscolare dell'occhio

L'apparato muscolare dell'occhio è costituito da una muscolatura estrinseca e una muscolatura intrinseca.

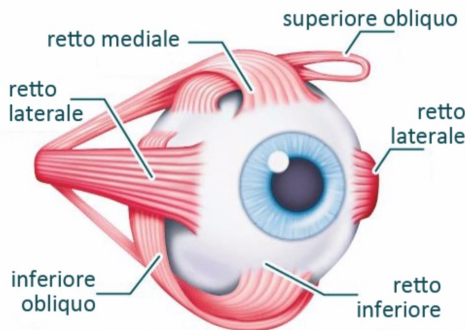


Figura 2.4. Rappresentazione dei muscoli extraoculari [42]

I muscoli oculari estrinseci sono muscoli striati che rendono possibili i movimenti del bulbo oculare sui piani orizzontale, verticale e frontale e sono contenuti sulla cavità orbitaria.

I muscoli extraoculari hanno caratteristiche anatomiche, fisiologiche ed immunologiche uniche che li differenziano dai muscoli degli altri arti. L'unità motoria dei muscoli extraoculari è costituita da 10-20 fibre muscolari per ciascun motoneurone, ed è considerata la più piccola unità motoria studiata. I muscoli extraoculari contengono sia fibre contrattili che non contrattili, le prime possono generare potenziali d'azione mentre le seconde generano solo contrazioni graduali. [10] [11]

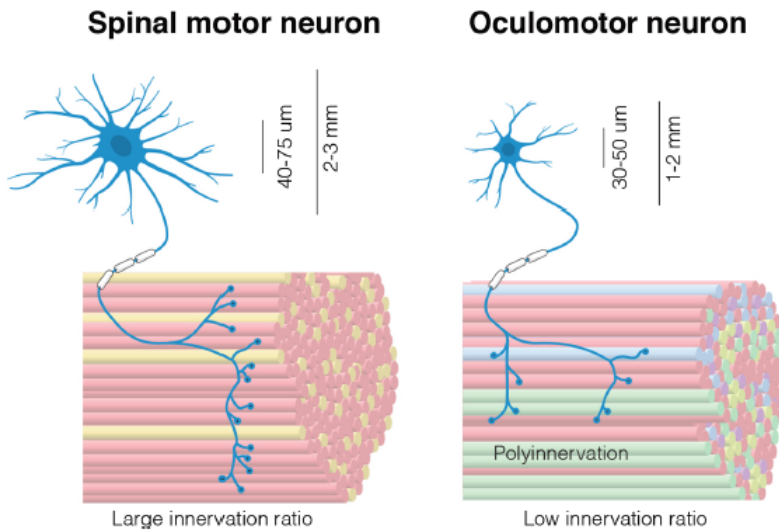


Figura 2.5. Confronto tra motoneuroni e unità oculomotorie: I neuroni oculomotori sono più piccoli rispetto ai motoneuroni, e innervano diverse tipologie di fibre motorie. Il motoneurone innerva solitamente un solo tipo di fibra motoria. Il muscolo extraoculare risulta essere molto più complesso perchè è formato da diversi tipi di fibre, oltre la miosina del muscolo scheletrico. [8]

I muscoli estrinseci vengono classificati in due gruppi: muscoli retti (superiore, inferiore, laterale e mediale) e muscoli obliqui (superiore ed inferiore). I primi, sono allungati e nastriformi e hanno origine da un'unica formazione tendinea posta sul fondo dell'orbita e si allungano in avanti

divergendo fino all'equatore dell'occhio, poi si incurvano sul segmento anteriore dell'occhio e per mezzo di un tendine si attaccano alla sclera. Il retto mediale e il retto inferiore sono innervati dal nervo oculomotore e in posizione primaria agiscono rispettivamente come adduttore puro, mentre il secondo abbassa, estorce e adduce il bulbo. Il retto laterale è innervato dal nervo abducente e in posizione primaria agisce come abducente puro. Infine, il retto superiore è innervato dal nervo oculomotore comune e in posizione primaria eleva, intorce e adduce il bulbo.

Il muscolo obliquo superiore è il muscolo più lungo dell'orbita, ed è situato nella parte superiore e interna dell'orbita. Decorre dall'anello di Zinn fino alla troclea in prossimità del quale diventa tendineo. Esso si estende fino alla parte interna e superiore e si dirige verso la parte posteriore ed esterna del globo dell'occhio. L'obliquo superiore è innervato dal nervo trocleare e in posizione primaria è in prevalenza incicloduttore, ma anche abbassatore ed abduttore.

Il muscolo obliquo inferiore è invece posizionato nella parte antero-mediale dell'orbita e si estende fino alla parte più anteriore e inferiore della fossa raggiungendo la parte esterna posteriore dell'occhio. Esso è innervato dal nervo oculomotore comune e in posizione primaria è in prevalenza excicloduttore, ma anche elevatore ed abduttore. [12]

I muscoli oculari intrinseci sono muscoli lisci e presiedono alla regolazione del diametro pupillare e dei meccanismi dei riflessi di accomodazione. I muscoli oculari intrinseci sono: il muscolo ciliare, lo sfintere dell'iride ed il dilatatore della pupilla.

Il muscolo ciliare è il muscolo intrinseco dell'occhio, situato all'interno del corpo ciliare, responsabile del controllo dell'accomodazione a distanza. Lo sfintere dell'iride è costituito da fibre muscolari lisce disposte in una banda anulare lunga 0.7 mm e spessa 0.1-0.2 mm intorno al bordo pupillare. Il dilatatore è invece costituito da elementi mioepiteliali, ovvero hanno una struttura mista di tipo epiteliale e muscolare. Questi sono situati negli strati più interni dell'iride, e hanno una disposizione di tipo radiale. Il suo spessore è più sottile ma è più esteso rispetto al precedente. I nervi del simpatico innervano i muscoli dilatatori della pupilla, mentre le fibre nervose del parasimpatico innervano lo sfintere dell'iride.

2.2.3 Le vie ottiche

Le vie ottiche sono quell'insieme di strutture che, partendo dalla retina collegano il bulbo oculare al cervello nella sua porzione occipitale. Rappresentano strutture sensoriali e percettive che permettono la visione delle immagini grazie alla ricezione di un impulso luminoso, il suo trasferimento sotto forma di impulso elettrico e la formazione della sensazione visiva con conseguente interpretazione. Sono formate da: nervo ottico, chiasma ottico, tratto ottico, corpo genicolato laterale.

Il nervo ottico è il II paio di nervi cranici ed è considerato morfologicamente e funzionalmente una proiezione encefalica. Dal punto di vista anatomico il nervo ottico è suddiviso in 4 porzioni: la parte intraoculare, intraorbitaria, intracanalicolare e intracranica.

Il segmento intraoculare è il segmento più breve (circa 1 mm) ed è costituito da fibre nervose non ancora mielinizzate che originano da ogni punto della retina e convergono a formare la testa del nervo ottico. Il segmento intraorbitario è lungo 25-30 mm e si estende dal bulbo oculare fino al forame ottico. Il nervo è circondato dall'anello di Zinn da cui originano i quattro muscoli retti. Il segmento intracanalicolare attraversa il canale ottico e ha una lunghezza di circa 6 mm. Infine, il segmento intracranico si conclude nel chiasma ottico e ha una lunghezza variabile, in media 10 mm.

I nervi ottici di entrambi gli occhi decorrono internamente fino ad incontrarsi a livello del chiasma ottico dove circa metà delle fibre si incrociano per dirigersi verso la parte controlaterale dell'occhio di provenienza. Nella maggior parte dei casi il chiasma ottico giace al di sopra del diaframma della sella turcica, nella quale è situata l'ipofisi, e forma una porzione del pavimento del terzo ventricolo.

Dal chiasma ottico originano due prolungamenti centrali, definiti tratti ottici, e grazie alla disposizione ad 'X' delle fibre, ciascun tratto ottico contiene le informazioni visive che provengono dallo spazio visivo controlaterale. In altre parole, posteriormente al chiasma ottico, l'informazione viene trasportata dal campo visivo sinistro al tratto ottico destro, mentre l'informazione dal campo visivo destro viene trasportata al tratto ottico sinistro. I tratti ottici sono costituiti da fibre pupillo-motorie e visive, che dal chiasma ottico giungono in prevalenza al corpo genicolato laterale.

Il corpo genicolato laterale è una zona cerebrale ed è costituito da sei strati nei quali si alternano informazioni derivanti dai due occhi. I due

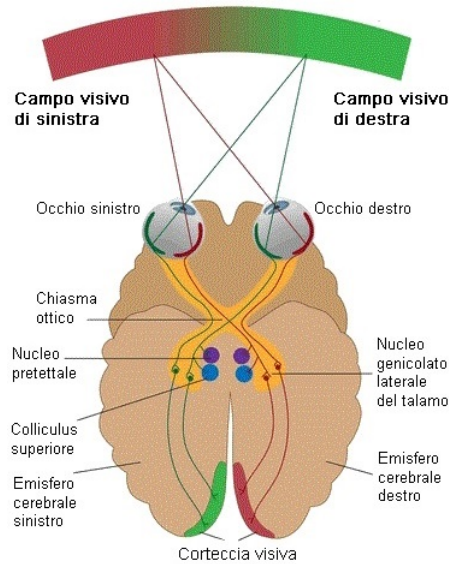


Figura 2.6. Le vie ottiche [42]

strati più ventrali, detti strati magnocellulari, contengono cellule di grandi dimensioni responsabili della trasmissione di informazioni relative al riconoscimento dei movimenti, alla stereopsi e alla sensibilità al contrasto. I quattro strati più dorsali sono detti strati parvicellulari, in cui sono presenti cellule più piccole che hanno la funzione di analizzare forme e colori. Le fibre in uscita dai sei strati si uniscono a formare le radiazioni ottiche che si dirigono verso il lobo occipitale, in dettaglio raggiungono l'area visiva primaria.

2.2.4 Corteccia visiva

La corteccia visiva rappresenta il punto di arrivo delle vie ottiche e ha sede nel lobo occipitale del cervello. Il lobo occipitale è composto da una zona posteriore, molto estesa, nella quale arrivano le fibre nervose che originano nelle due fovee retiniche, e una zona anteriore, di dimensione ridotta, nella quale si imprime le fibre nervose provenienti dalle restanti emiretine.

La corteccia visiva primaria è la regione incaricata all'elaborazione delle informazioni sugli oggetti statici e in movimento. Essa contiene le fibre che

giungono dal nucleo genicolato laterale ed è la prima stazione del sistema visivo in cui compaiono cellule che ricevono informazioni da entrambi gli occhi. L'area visiva primaria invia le informazioni alle aree visive secondarie. Esse sono definite come aree associative della visione in quanto sono responsabili dell'analisi, riconoscimento e interpretazione delle immagini elaborate nella corteccia visiva primaria.

2.3 Movimenti oculari

I movimenti oculari possono essere volontari o involontari e hanno l'obiettivo di mantenere una fissazione stabile con entrambi gli occhi e prevenire lo slittamento delle immagini sulla retina. Il campo visivo orizzontale, dato da entrambi gli occhi, ricopre circa 180° , tenendo ferma la testa è possibile vedere complessivamente una panoramica di 270° , in quanto il campo di mobilità dell'occhio umano è di circa 90° . La visione è definita binoculare o stereoscopica in quanto è resa possibile dal lavoro congiunto di occhio destro e sinistro che partecipano alla formazione di un'unica percezione visiva.

La funzione motoria dell'occhio viene differenziata in oculomozione intrinseca e in oculomozione estrinseca. L'oculomozione estrinseca comprende tutti i movimenti possibili dell'occhio nelle varie direzioni, sia in verso analogo che in verso opposto rispetto il controlaterale. Tali movimenti consentono di proiettare sull'area maculare l'immagine e sono comandati da centri cerebrali superiori e rispondono principalmente a stimoli volontari o riflessi. L'oculomozione intrinseca è sotto il controllo del sistema nervoso autonomo e dei muscoli oculari intrinseci e rendono possibili i processi di accomodazione e motilità pupillare.

2.3.1 Movimenti oculari volontari

I movimenti del bulbo oculare si effettuano mediante l'azione combinata dei 6 muscoli estrinseci e si svolgono in maniera solidale e perfettamente sincroni tra i due bulbi, in modo da assicurare una normale visione. Questa proprietà è assicurata dall'azione combinata di un determinato muscolo con quella di 3 muscoli: l'antagonista omolaterale, del sinergista controlaterale e dell'antagonista controlaterale.

I movimenti volontari sono controllati dal centro oculomotore frontale, il quale comunica attraverso il nervo trocleare e l'abducente, controllando i movimenti verticali, obliqui e di convergenza.

L'occhio compie i suoi movimenti di rotazione intorno a tre assi principali, detti assi di Fick: l'orizzontale (o asse X), il verticale (o asse Z), il torsionale (o asse Y), tali assi si intersecano nel centro di rotazione.

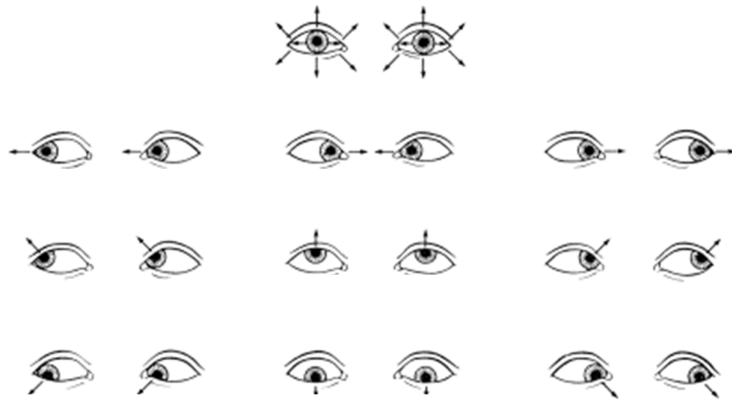


Figura 2.7. Possibili movimenti oculari permessi dai muscoli extraoculari [29]

Duzioni

I movimenti monoculari di rotazione attorno a uno degli assi di Fick vengono chiamati di duzione e vengono classificati in [13]:

- Adduzione: quando il bulbo ruota medialmente e la pupilla è diretta verso il naso;
- Abduzione: quando il bulbo ruota verso l'esterno e la pupilla è diretta lateralmente;
- Di supra ed infraduzione: se il bulbo ruota rispettivamente in alto o in basso;
- Incicloduzione: se il bulbo ruota sul suo asse ateroposteriore spostando in direzione nasale il polo superiore della cornea;

- Extorsione: se il polo superiore della cornea è diretto in maniera opposta al naso.

I movimenti di rotazione semplici attorno a un asse si hanno quando il piano muscolare è perpendicolare a tale asse, se invece il piano muscolare non è perpendicolare all'asse di Fick di interesse, si avranno movimenti più complessi.

Vergenze

Le vergenze sono movimenti binoculari, volontari, disgiuntivi nei quali i due occhi si muovono in modo sincrono e simmetrico ma in direzione opposta. I due occhi possono ruotare verso l'interno (convergenza) per mantenere lo sguardo su un oggetto che si avvicina, oppure si muovono verso l'esterno (divergenza) quando l'oggetto si allontana.

Questa tipologia di movimenti si unisce ai processi di accomodazione e miosi a formare la triade accomodativa.

Movimenti saccadici

I movimenti saccadici, o saccadi, sono movimenti volontari e normali dell'occhio che hanno la funzione di spostare nella zona retinica di massima sensibilità, cioè nella fovea, i vari punti importanti dell'ambiente esterno che si osserva. In media vengono eseguite 3-4 saccadi al secondo.

A seconda della zona cerebrale nella quale vengono generate, le saccadi possono essere suddivise in volontarie e riflesse; quelle volontarie originano prevalentemente dalla corteccia frontale che si collega direttamente ai collicoli superiori grazie alla presenza dei gangli della base; quelle riflesse invece sono generate nelle aree parietali connesse direttamente ai gangli della base.

Durante un movimento saccadico si ha una riduzione notevole delle capacità visive (soppressione saccadica), in modo da evitare la percezione di offuscamento visivo causato dal rapido movimento del mondo visivo sulla retina. Questa proprietà permette di percepire il mondo esterno in maniera stazionaria nonostante si abbia il continuo succedersi di movimenti oculari. La durata e la profondità della soppressione saccadica dipendono da diversi fattori che caratterizzano il movimento che viene compiuto. Essa ha inizio circa 40 ms prima che cominci il movimento vero e proprio dell'occhio. La quantità di soppressione visiva aumenta fino a diventare totale durante il

movimento saccadico e non viene ripristinata fino a che il movimento non viene completato.

Le saccadi mostrano una relazione tra ampiezza, velocità e durata. Infatti la velocità e la durata sono calcolate automaticamente dal meccanismo di generazione delle saccadi in base all'ampiezza voluta. Le saccadi possono avere un'ampiezza compresa fra 0.1° e quasi 90° . Per saccadi di ampiezza inferiore a 20° , si ha una relazione lineare tra ampiezza, velocità massima e durata della saccade [15]. Normalmente l'ampiezza delle saccadi è inferiore a $20\text{-}25^\circ$, quando si hanno escursioni dello sguardo più ampie si ha un movimento combinato tra testa e occhi. Saccadi molto ampie possono arrivare ad avere una velocità massima di $900^\circ/\text{s}$ e durare fino a 200 ms.

Il movimento saccadico è rapido e di tipo balistico, ovvero non è possibile correggerlo in fase di esecuzione, quindi se il bersaglio viene spostato quando il movimento è già iniziato, gli occhi raggiungono la posizione originale e poi iniziano un nuovo saccadico per raggiungere la nuova posizione. È definita latenza saccadica media il tempo che intercorre tra la comparsa dello stimolo e l'inizio del movimento. Assume dei valori tipici compresi tra i 100-150ms per le saccadi riflesse, mentre arriva a 400ms per quelle volontarie.

Movimenti ad inseguimento lento

I movimenti ad inseguimento lento sono chiamati anche *smooth pursuit* e sono dei movimenti volontari che consentono la visione chiara e distinta di oggetti in movimento. Questi movimenti si originano ogni volta che il bersaglio si muove e l'osservatore resta fermo, o quando il bersaglio è fermo e la testa dell'osservatore si muove, ma anche con testa e bersaglio in movimento.

L'esecuzione di un movimento di inseguimento lento è caratterizzata da una latenza (intervallo che intercorre dall'inizio del movimento del bersaglio all'inizio del movimento oculare) di circa 100 millisecondi.

Lo *Smooth pursuit* ha un comportamento di tipo riflesso ovvero è fortemente dipendente dallo stimolo. Infatti, se lo stimolo accelera anche il movimento diventa più veloce, se il bersaglio cambia direzione l'occhio tenderà a seguirlo.

Si possono distinguere due tipologie di inseguimento lento: il passivo, quando si segue uno stimolo in movimento in maniera distratta e quindi si avrà un guadagno basso, e un inseguimento attivo, in cui si è concentrati

sullo stimolo con conseguente guadagno alto. Dove per guadagno si intende il rapporto tra la velocità di movimento dello sguardo e la velocità del bersaglio.

Fissazione visiva

Il sistema di fissazione permette una visione distinta degli oggetti fermi, mantendoli stabili sulla fovea. Il controllo è operato dalla porzione più rostrale del collicolo superiore, che è molto attiva durante la fissazione intenzionale ed inibisce le restanti porzioni del collicolo superiore, che presiedono ai movimenti saccadici dell'occhio.

Le fissazioni si hanno nei periodi di pausa tra un movimento oculare e il successivo. Hanno una durata variabile che dipende da diversi fattori, tra cui le caratteristiche dell'oggetto osservato e lo stato mentale dell'osservatore.

La stabilizzazione dello sguardo è garantita dalla collaborazione del sistema di inseguimento lento, dai riflessi vestibolo-oculare e optocinetico, al fine di evitare il fenomeno di adattamento locale. Questi movimenti si suddividono in:

- microsaccadi: movimenti saccadici di piccolissima ampiezza (0.1°);
- movimenti di deriva o *drift*: movimenti lenti che si verificano tra una microsaccade e l'altra. Hanno il compito di muovere la fovea sull'immagine dell'oggetto.
- tremore: oscillazioni rapide e minuscole sovrapposte ai movimenti di deriva. fissato.

2.3.2 Movimenti oculari involontari

Riflesso vestibolo oculare

Il riflesso vestibolo oculare, detto anche nistagmo vestibolare, è un movimento involontario degli occhi che interviene in seguito ai movimenti della testa.

Il sistema vestibolare rileva l'accelerazione lineare e angolare dei movimenti della testa e di riflesso regola la tensione dei movimenti oculari, in modo tale da tenere lo sguardo sul punto osservato.

Il riflesso vestibolo-oculare ha una latenza di circa 15 millisecondi ed è capace di compensare la velocità di rotazione angolare. Dopo 30-45 secondi dopo l'inizio del movimento uniforme la risposta del sistema vestibolare si estingue [12].

Movimenti optocinetici

I movimenti optocinetici, o nistagmo optocinetico, sono dei movimenti involontari del bulbo oculare, che si manifestano quando si effettuano movimenti rotatori del capo, in combinazione con il riflesso vestibolo-oculare. Questi movimenti sono innescati dalle traslazioni sulla retina di gran parte del campo visivo, e in base alla sua velocità di traslazione si produce un movimento nella stessa direzione e con medesima velocità.

La latenza è di 80-120 millisecondi, ma la risposta del sistema non si esaurisce come nel caso precedente [12].

Movimenti pupillari

La pupilla è uno strumento ottico che permette di controllare la quantità di luce che entra nel bulbo oculare e che raggiunge la retina modificando la sua dimensione. In condizioni normali la pupilla può variare dagli 8 ai 1.5 mm [23] e tende a diminuire con l'avanzare dell'età [24].

I movimenti pupillari sono involontari e inconsci; la dimensione della pupilla dipende dall'equilibrio fra innervazione parasimpatica (che innerva lo sfintere della pupilla) e simpatica (che controlla il dilatatore della pupilla) ed è regolata per via riflessa. La contrazione dello sfintere, accompagnata dal rilassamento del dilatatore, produce la costrizione della pupilla (miosi); mentre la contrazione del dilatatore, accompagnata al rilassamento dello sfintere, produce la dilatazione della pupilla (midriasi).

La pupilla cambia la sua dimensione in base a:

- **Riflesso della luce:** si ha in seguito all'illuminazione improvvisa dell'occhio e determina miosi. La quantità di luce che colpisce l'iride è proporzionale all'area della pupilla. Quando una persona si trova in una stanza buia la sua pupilla ha una dimensione maggiore (circa 8 mm). Quando la stanza viene illuminata, si ha un'immediata

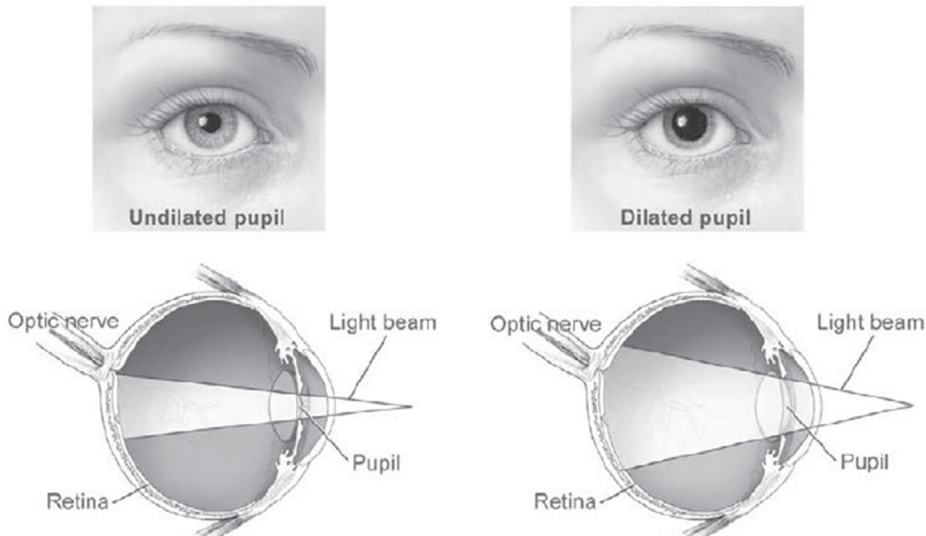


Figura 2.8. Rappresentazione del processo di dilatazione della pupilla in base alla luce. Maggiore è la dimensione della pupilla, maggiore è la porzione di retina colpita dalla luce [9]

costrizione bilaterale della pupilla. Dopo un certo tempo in cui l'illuminazione si è tenuta costante, la pupilla si dilata in quanto l'occhio si è adattato.

- Riflesso dell'accomodazione: dovuto al processo di fissazione di un bersaglio posto a diverse distanze. Il diametro della pupilla diminuisce quando si sposta lo sguardo da un obiettivo lontano a un obiettivo vicino, mentre aumenta quando lo sguardo passa da un bersaglio vicino a uno lontano. La latenza del processo di accomodazione risulta più breve rispetto al processo di costrizione di circa 3 volte [25].
- Riflesso ciliospinale dovuto a stimoli dolorosi nella regione cervicale e consistono in una debole miopia.
- Reattività farmacologica: usata per stabilire la funzionalità dell'innervazione vegetativa mediante la somministrazione di colliri.

Esistono anche movimenti pupillari che si verificano in seguito alla chiusura volontaria o spontanea degli occhi, che consistono in una breve costrizione della pupilla e una consecutiva dilatazione. La reazione alla chiusura dell'occhio dipende da diversi fattori, come l'intensità dell'illuminazione presente, la durata della chiusura degli occhi e la presenza di stimoli psicosensoriale associato [16].

In condizioni di illuminazione e accomodazione costante la dimensione della pupilla può variare in base a fattori fisiologici e psicologici, e in base al carico mentale a cui è sottoposto il soggetto. Ricerche hanno dimostrato che, dilatazioni della pupilla si verificano con latenza breve in seguito a uno specifico task cognitivo e la dimensione tende a diminuire una volta terminato il compito [26].

Il riflesso fotomotore e il riflesso di accomodazione presentano delle differenze. La reazione dovuta all'accomodazione insorge più lentamente e persiste per tutta la durata della fissazione ravvicinata; quando poi l'oggetto si allontana la pupilla si dilata lentamente. Mentre la reazione alla luce avviene in maniera repentina. Inoltre, esistono delle differenze anche sotto il profilo muscolare, in quanto in condizioni fisiologiche la miosi sinergica all'accomodazione e convergenza si realizza con un movimento globale di tutta l'iride, mentre quando si ha il riflesso fotomotore si ha solo un movimento limitato alla parte pupillare dell'iride.

Accomodazione

Il processo accomodativo, è il meccanismo autonomo dell'apparato visivo che garantisce di mettere a fuoco oggetti posti a distanza diversa e avere un'immagine nitida sul piano retinico. La principale struttura anatomica che permette di mettere a fuoco è il cristallino, che mediante l'azione del muscolo ciliare può variare la curvatura della sua faccia anteriore aumentando il suo potere refrattivo. La contrazione del muscolo ciliare è mediata da un'innervazione parasimpatica.

Nel corso degli anni sono stati presentati diversi modelli di funzionamento del sistema accomodativo e ancora oggi rimangono dubbi sul reale funzionamento. Il modello più diffuso è quello introdotto da Helmholtz nel 1855, secondo cui il cristallino presenta una particolare conformazione e proprietà viscoelastiche che possono essere modulate dall'azione del muscolo ciliare. Infatti, quando il muscolo è in stato di riposto (durante la

visione da lontano) esercita una tensione sul cristallino. La contrazione del muscolo ciliare causa il suo spostamento verso l'equatore del cristallino e il conseguente rilassamento delle fibre zonulari e l'incurvamento del cristallino. Questo si traduce con un aumento del potere rifrattivo del cristallino. Al contrario, durante la disaccomodazione si ha il rilassamento del muscolo ciliare che causa una trazione passiva sulla zonula di Zinn e l'appiattimento del cristallino.

Dall'altra parte, Tscherning (nel 1975) ipotizzò che, durante l'accomodazione, le fibre zonulari diventano tese causando una pressione sulle pareti periferiche del cristallino e un aumento della sua curvatura. Nel 1970, Coleman propose una teoria diversa secondo cui il cambiamento della forma del cristallino sia dovuta alla differenza di pressione che si instaura tra l'umor vitreo e l'umor acqueo, che causa un effetto idraulico sulla lente [16].

Accomodazione e disaccomodazione presentano caratteristiche dinamiche differenti dovute alle diverse strategie di controllo neurale che vengono attivate al fine di aumentare o diminuire l'azione sul muscolo ciliare e quindi il cambiamento del potere rifrattivo del cristallino [17]. La dinamica dell'accomodazione e disaccomodazione è fortemente influenzata dal punto di inizio della risposta [18].

Nello specifico il processo accomodativo consta di tre vie del riflesso: La via afferente permette di trasportare l'informazione ai centri visivi di elaborazione corticale attraverso le vie ottiche. Quindi prende origine dalle cellule gangliari della retina per proseguire lungo il nervo ottico, fino al chiasma continuando poi lungo i tratti ottici. Le fibre della radiazione ottica decorrono poi dal corpo genicolato laterale alle aree visive corticali.

Gli stimoli dalla corteccia visiva viaggiano lungo la via cortico-tettale in cui ha inizio la via efferente, che può essere distinta in parasimpatica e ortosimpatica. La via efferente parasimpatica ha inizio a livello del mesencefalo, in corrispondenza del nucleo Edigher-Westphal. Da qui gli assoni decorrono nel quadrante superiore del 3° nervo, posizione che li rende sensibili alle compressioni estrinseche, e raggiungono il ganglio ciliare. Le fibre post-gangliari raggiungono, attraverso i nervi ciliari brevi, il bulbo oculare terminando sulle fibre circolari del muscolo ciliare e dello sfintere della pupilla.

La via efferente ortosimpatica ha inizio nell'ipotalamo e discende fino al centro ciliospinale di Budge (a livello di C8-T1 e T2). Le fibre pregangliari raggiungono poi il ganglio cervicale superiore e seguendo il percorso della

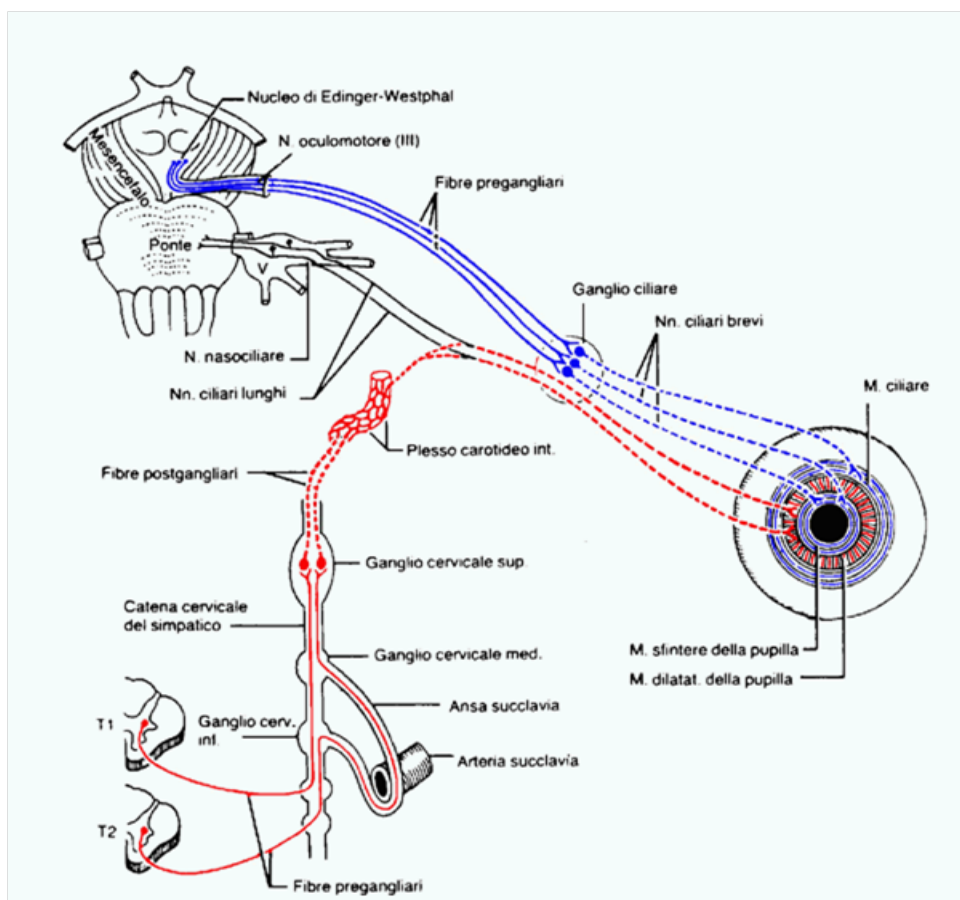


Figura 2.9. Rappresentazione delle vie neurali interessate nel processo di accomodazione. Nello specifico: in rosso innervazione ortosimatica che porta alla dilatazione della pupilla, in blu la via efferente parasimpatica che causa la contrazione del muscolo ciliare e dello sfintere della pupilla con conseguente sua costrizione

carotide interna raggiungono la fossa cerebrale media e penetrano nell'orbita attraverso la fessura sfenoidale superiore. A questo punto si distribuiscono al muscolo dilatatore dell'iride e alle fibre radiali del muscolo ciliare.

Quando l'oggetto dall'infinito si avvicina progressivamente all'osservatore o viceversa, devono essere contemporaneamente attuati tre meccanismi

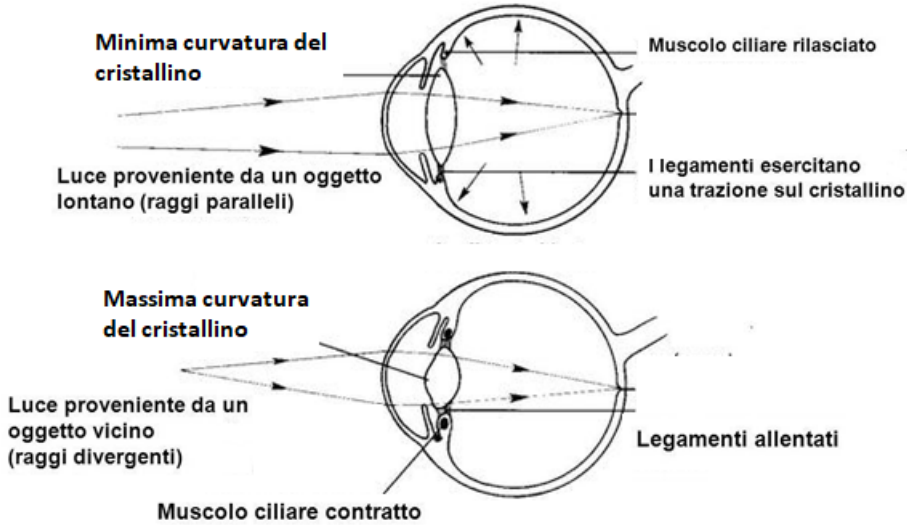


Figura 2.10. Rappresentazione del processo di accomodazione: in alto la visione di un oggetto lontano, in basso la visione di un oggetto vicino

(che insieme prendono il nome di *triade accomodativa*) che configurano il complesso fenomeno della visione per vicino:

- Accomodazione: che modifica il potere rifrattivo del cristallino;
- Convergenza: gli assi visivi modificano la posizione in modo che l'immagine cada sulla fovea di entrambi gli occhi;
- Miosi: costrizione della pupilla al fine di aumentare la profondità di campo, con miglioramento dell'immagine.

I tre meccanismi vengono evocati da un impulso centrale della visione da vicino, che è causato da uno sfuocamento dell'immagine retino-corticale. I meccanismi di accomodazione, miosi e convergenza sono concomitanti ma non interdipendenti, ovvero si possono manifestare in assenza degli altri. Essi vengono controllati, sincronizzati e associati alle connessioni soprannucleari, ma gli impulsi che causano la loro formazione provengono da gruppi

di cellule diverse all'interno del nucleo oculomotore e viaggiano in fibre separate per raggiungere poi il muscolo effettore corrispondente.

Quando si passa dall'osservazione di un punto lontano a uno vicino si crea una disparità dell'immagine sulla retina che porta all'attivazione del processo di vergenza che ha il compito di riallineare l'immagine dell'oggetto sulla retina. Mentre, la percezione di un'immagine sfuocata innesca l'attivazione del processo di accomodazione. L'accomodazione e la convergenza non sono interdipendenti ma sono legati tra di loro, infatti esiste una sincinesia tra lo stimolo nervoso che determina la variazione di potere del cristallino, per focalizzare un oggetto a distanza finita, e lo stimolo che attiva la contrazione dei retti interni, al fine di cercare l'ortoposizione degli occhi sul punto di interesse visivo. Viene definito rapporto AC/C, la quantità di risposta in convergenza in diottrie prismatiche ad unità di stimolazione accomodativa, variabile da soggetto a soggetto.

La regolazione del riflesso pupillare e il suo circuito neuronale rimangono ancora poco chiari. Per questa ragione sono tanti gli studi che vengono svolti in diverse condizioni, con l'utilizzo di prismi o lenti per dissociare i tre meccanismi, al fine di valutare le cause che scatenano la variazione del diametro pupillare.

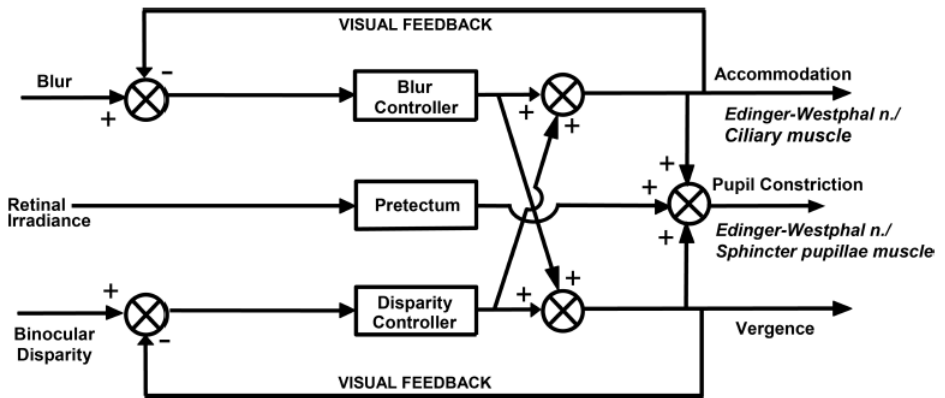


Figura 2.11. Modello schematico del funzionamento della triade accomodativa: La risposta pupillare è guidata sia dall'accomodazione che dalla convergenza [23]

McDougal et al. (2015) propongono un modello di interazione duale (Figura 2.11), in cui la risposta pupillare rappresenta un canale di output che si origina dall'interazione dei percorsi neurali che causano l'accomodazione e la convergenza.

Alcuni studi [17] indicano che la costrizione della pupilla sia dovuta al solo processo di accomodazione, e che permetta di avere una buona qualità dell'immagine sulla retina anche in assenza di una perfetta accomodazione e ne aumenti il valore di ampiezza [19]. Altri invece riportano che il solo processo di accomodazione porta a una variazione del diametro pupillare nulla [20] o inferiore rispetto a quella indotta in condizioni di sola convergenza, che viene considerata come causa scatenante del processo di miosi [21].

I tre riflessi, mostrano una risposta temporale più veloce in condizioni di visione binoculare rispetto alla visione monoculare. La rotazione dei due occhi avviene in maniera simultanea e sincronizzata come risposta al processo di accomodazione. Nella visione monoculare, i processi di accomodazione e convergenza sono più lenti e possono variare da soggetto a soggetto [22].

2.4 Eye-tracking

L' *Eye tracking* è una tecnica di registrazione e analisi della posizione della pupilla, usata al fine di studiare i movimenti oculari, stimare la direzione dello sguardo e misurare il punto di fissazione visiva.

Il progresso tecnologico ha reso possibile lo sviluppo e la diffusione di diversi sistemi di tracciamento. Infatti, allo stato attuale l'eye-tracking è diventato utile in diverse applicazioni che possono essere divise in diagnostiche e in interattive [47]. In campo diagnostico, gli eye-tracker sono utilizzati per estrapolare informazioni riguardo le capacità visive, percettive e attentive del soggetto o anche informazioni neurologiche, psicologiche e patologie visive. Le più recenti applicazioni utilizzano i movimenti oculari come input di sistemi d'interazione uomo-macchina, diffondendosi come strumenti di supporto per persone con disabilità motorie.

2.4.1 Elettro-Oculografia

L'Elettro-Oculografia è una tecnica che utilizza elettrodi posizionati intorno all'occhio, per rilevare la differenza di potenziale tra la cornea e la retina.

La variazione di potenziale è correlata al movimento del bulbo oculare; nello specifico gli elettrodi posizionati all'esterno dell'occhio permettono di misurare i movimenti orizzontali, mentre se gli elettrodi sono posizionati sopra e al di sotto delle palpebre si rilevano i movimenti verticali. La registrazione può essere monoculare oppure binoculare.

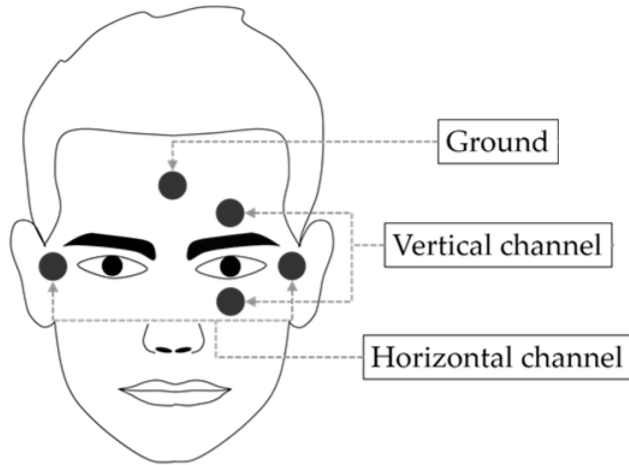


Figura 2.12. Posizionamento degli elettrodi per il rilevamento di movimenti verticali e orizzontali [45]

Lo svantaggio principale di questa tecnica è che permette di misurare i soli movimenti verticali e orizzontali dell'occhio, tralasciando i movimenti torsionali. Inoltre il segnale rilevato risulta essere molto rumoroso e influenzato da artefatti dovuti ai potenziali muscolari e da piccole oscillazioni elettromagnetiche.

Per risolvere questi problemi, sono state proposte diverse soluzioni che prevedono l'utilizzo di diversi protocolli di posizionamento degli elettrodi [44], algoritmi di elaborazione del segnale più sofisticati [43] e algoritmi di analisi usati per la realizzazione di sistemi di comunicazione alternativa per persone con disabilità motorie [45].

2.4.2 Video-Oculografia

La maggior parte dei sistemi di eye-tracking, presenti oggi in commercio, si basano sull'utilizzo di tecniche di Video-oculografia. Questa tecnica utilizza

l'elaborazione delle immagine ottenute da una o più telecamere puntate sull'occhio, e sull'analisi di caratteristiche oculari (limbo o pupilla), in modo da risalire alla posizione dell'occhio, ai suoi movimenti e alla direzione dello sguardo [48].

Gli eye-tracker sviluppati possono essere remoti, quando i componenti che lo costituiscono non necessitano di essere messi in contatto con il soggetto, quindi i monitor e le telecamere sono posizionati a distanza; oppure possono essere *head-mounted* quando le componenti sono posizionate sul capo tramite l'utilizzo di occhiali o caschetti.

Le tecniche di Video-Oculografia possono essere suddivise a seconda che si operi nel visibile, sfruttando la luce naturale o un led per illuminare l'occhio, o nello spettro infrarosso, ovvero utilizzando sorgenti di luce IR. Utilizzando una sorgente di luce naturale, è possibile andare a studiare il contorno fra iride e sclera e studiando il riflesso corneale si può andare a ricavare la direzione dello sguardo. Lo studio della pupilla in questo caso, richiede un'attenta pre-elaborazione dell'immagine che permetta di aumentare il contrasto tra la pupilla stessa e l'iride.

La sorgente IR permette di utilizzare algoritmi di rilevamento della pupilla con risultati più soddisfacenti. Infatti, i raggi infrarossi permettono di avere un'immagine con l'iride che appare più chiara, indipendentemente dal colore degli occhi del soggetto e con maggiore contrasto rispetto alla pupilla.

Sono diversi i metodi utilizzati per la determinazione dello sguardo [49].

1. Video-Oculografia con riflesso corneale:

Questa tecnica utilizza la posizione della pupilla e del riflesso corneale per determinare la direzione dello sguardo. Il sistema è costituito da un illuminatore e da una fotocamera sensibile all'infrarosso, che devono avere una posizione fissa per la durata del test.

Il riflesso corneale è dato dall'illuminazione del bulbo oculare tramite una luce fissa, la cui posizione non cambia nonostante la rotazione dell'occhio. Per questa ragione, viene utilizzato come un punto di riferimento per determinare la nuova posizione della pupilla e quindi la direzione dello sguardo. Quando lo sguardo è diretto verso la sorgente luminosa, il riflesso corneale sarà molto vicino al centro della pupilla; man mano che lo sguardo si sposta, la distanza tra queste due caratteristiche aumenta.

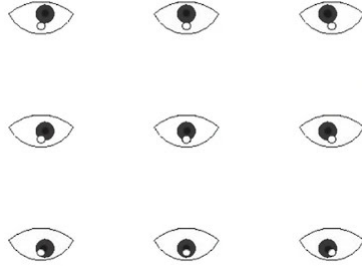


Figura 2.13. Posizione del riflesso corneale in base ai movimenti oculari [50]

In questa tecnica, i movimenti della testa sono consentiti all'interno del piano di fissazione, al di fuori di esso è necessario procedere alla calibrazione dello strumento e al calcolo dei nuovi parametri. Il processo di calibrazione consente di avere una maggiore accuratezza dei dati ottenuti.

2. Video-Oculografia utilizzando solo la pupilla: Questa tecnica utilizza la segmentazione della pupilla. In questo caso, è preferibile utilizzare camere sensibili all'infrarosso che permettono di avere immagini della pupilla a maggior contrasto. Per rendere il dispositivo indipendente dai movimenti della testa, si rende il sistema indossabile, montando la telecamera su occhiali oppure su un caschetto.

I parametri che si possono studiare sono il diametro della pupilla, e il tempo di fissazione. Infatti,.

Gli algoritmi sviluppati, per segmentare in maniera automatica la pupilla, utilizzano la trasformata circolare di Hough [54] oppure delle reti neurali allenare [53].

Le soluzioni oggi presenti per i pazienti di SLA si basano sull'utilizzo di eye-tracking, i quali utilizzano la posizione della pupilla per fare una predizione sulla posizione dello sguardo sullo schermo.

Questa tesi, nasce invece con l'obiettivo di utilizzare il segnale relativo alla dimensione della pupilla come input ad un protocollo di comunicazione. Non è quindi necessario conoscere la posizione della pupilla ma solo la dimensione. In quest'ottica il dispositivo non è un vero e proprio eye-tracking

come quelli che sono presenti in commercio, ma è un pupillometro. Non esistono dispositivi che utilizzano il processo di accomodazione per predire la posizione dello sguardo.

Esistono però studi che valutano la dimensione della pupilla in base alla luce incidente, in risposta a diversi *task* cognitivi [65], a stimoli e emozioni [51].

Capitolo 3

Sistema di pupillometria

Come è possibile vedere dalla figura 3.1 l'architettura del sistema consiste in una Web-Cam ad infrarossi, un Raspberry Pi 3 (Model B) e un calcolatore. La WebCam, collegata tramite Usb al Raspberry Pi, acquisisce le immagini in maniera continua con un frame rate di 25 immagini al secondo. Il Raspberry funge anche da server, e invia tramite un protocollo di comunicazione wireless le immagini a un sistema Ubuntu 16.04 installato su una pennina usb che funge da Client. Le immagini ricevute vengono analizzate da un algoritmo di thresholding, che segmenta la pupilla e fornisce come output il segnale della risposta accomodativa della pupilla. Per la segmentazione delle immagini è stata utilizzata la libreria OpenCV (Open Source Computer Vision Library).

Il segnale della risposta della pupilla è usato come input a un protocollo di comunicazione, che prevede il riconoscimento dell'evento corrispondente alla costrizione della pupilla (focus su un target vicino) come una risposta positiva, mentre l'assenza di accomodazione viene interpretato come risposta negativa.

Questo sistema si adatta bene alle esigenze del problema, perchè i suoi componenti sono facilmente reperibili e sono a basso costo. Le sorgenti per sviluppare l'algoritmo sono tutte open source.

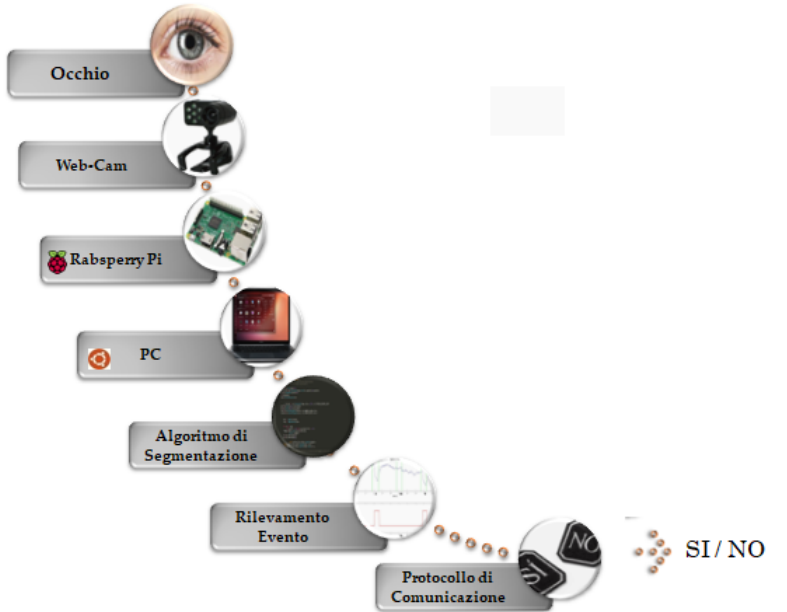


Figura 3.1. Architettura del sistema.

3.1 Componenti del sistema

Web-Cam ad infrarossi

La web-cam scelta per questo progetto presenta un sensore CMOS ad alta intensità con 3.14 milioni di pixel, dotata di 6 led a infrarossi e 1 led bianco. Questa configurazione permette di avere una ripresa nitida in ambienti bui, ma soprattutto permette di avere una perfetta differenziazione tra iride e pupilla, indipendentemente dal colore degli occhi del soggetto. La camera presenta una risoluzione massima di 2048x1536 pixel e un frame rate massimo di 30 immagini al secondo. L'utilizzo della camera è facilitato, infatti essa presenta un connettore UVC (USB Video Class), che permette di utilizzarla senza l'installazione di particolari driver ma semplicemente collegando al connettore USB del computer. La webcam è compatibile inoltre con diverse librerie su Matlab o OpenCV, con la possibilità di settare i parametri.

Il prezzo della webcam è abbastanza ridotto e si aggira intorno ai 40 euro.

Raspberry Pi 3

Il sistema di acquisizione e invio delle immagini al calcolatore è gestito da un Raspberry Pi 3. Il Raspberry Pi [59], realizzato da Raspberry Pi Foundation (UK), è un single-board-computer, ovvero un mini computer che può essere utilizzato per tutte quelle attività che necessitano delle prestazioni di un PC, ma con dimensioni e costi più ridotti. Infatti ha le dimensioni di una carta di credito, e può essere utilizzato con monitor dotati di ingresso HDMI o RCA, mouse e tastiere USB standard ed è stato concepito per motivare persone di tutte le età ad esplorare il mondo della programmazione.

È capace di assolvere a tutte le principali funzioni richieste ad un PC desktop anche se le prestazioni sono comunque limitate.

Proprio per come è stato concepito il Raspberry Pi viene molto utilizzato per progetti dove il rapporto costo-prestazioni è importante. Infatti è stato scelto per questo progetto per le dimensioni, il costo basso e la flessibilità nell'impiego. Nella figura 3.2 sono state riportate le componenti del Raspberry Pi3B.

Rispetto ai modelli precedenti, il Raspberry Pi 3 model B presenta l'antenna Wifi che è fondamentale per la realizzazione del protocollo di comunicazione con il PC. Esistono alternative valide al raspberry che presentano più o meno le stesse caratteristiche, a prezzi più o meno contenuti. La scelta comunque è virata al Raspberry Pi in quando la tecnologia risulta più accessibile per la presenza di una community di supporto e per la più vasta scelta di sistemi operativi standard user-friendly.

	Raspberry Pi Model B	Banana Pi M3	NanoPi M3	Cubieboard5
CPU	Quad Core 1.2GHz	Octa Core 1.8 GHz	Octa Core 1.4 GHz	Octa Core 2.0 GHz
RAM	1GB	2 GB	1 GB	2 GB
WiFi	SI	SI	SI	SI
Bluetooth	SI	SI	SI	SI
Porte USB	4	2	4	2
Consumo Energetico	Micro USB	Micro USB	Micro USB DC 5V/2A	DC 5V/2,5A Batteria
Dimensioni	93x63.5 mm	92 x 60 mm	64 x 60 mm	112 x 82 mm
Prezzo	40	90	40	100

Tabella 3.1. Tabella riassuntiva delle caratteristiche del Raspberry Pi e delle sue possibili alternative

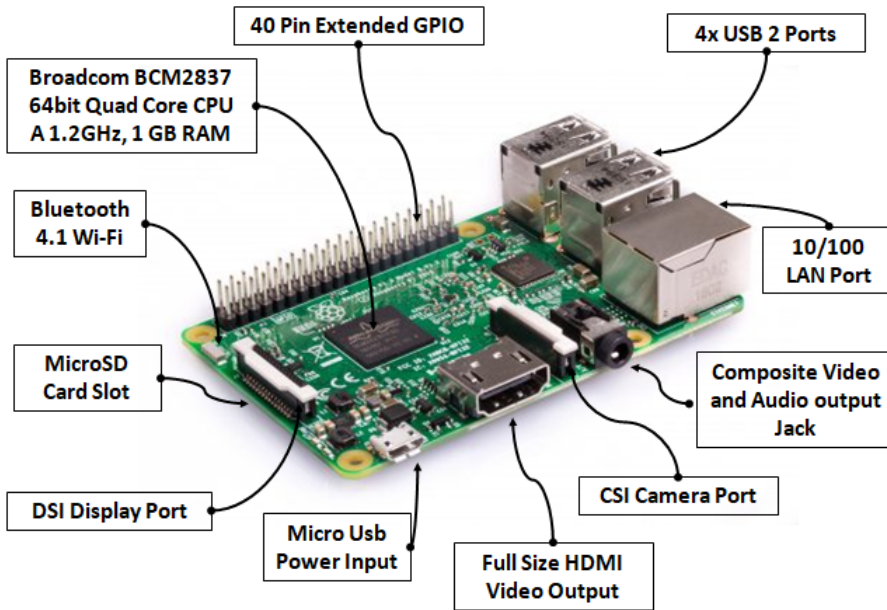


Figura 3.2. Descrizione delle componenti presenti in un Raspberry Pi 3 Model B

PC

Il calcolatore gestisce la parte di elaborazione delle immagini e visualizzazione dei risultati. Il sistema operativo è Ubuntu [60] nato nel 2004 focalizzato sulla facilità di utilizzo. È prevalentemente composto da software libero proveniente dal ramo Debian GNU/Linux ed è distribuito gratuitamente con licenza GNU GPL. La scelta di utilizzare Ubuntu è legata al fatto che i sorgenti devono essere crosscompilabili per una piattaforma linux embedded come Raspberry, quindi con struttura e librerie quasi identiche.

OpenCV [58] (Open Computer Vision) è una libreria software multi-piattaforma, che ha come utilizzo primario quello collegato alla visione artificiale, ovvero ha l'obiettivo di estrarre dalle immagini dati significativi e trattabili in maniera automatica. Tale campo di studio trova le sue applicazioni più comuni nella robotica, nei sistemi di videosorveglianza evoluti, sistemi di monitoraggio e sicurezza e sistemi di archiviazione automatica di

informazioni visive.

Attualmente OpenCV supporta diversi linguaggi di programmazione come C/C++, Python, Java ed è utilizzabile in diverse piattaforme come Windows, Linux, OS X, Android, iOS etc. L'utilizzo di Python come linguaggio di programmazione permette di avere la velocità di un codice C/C++ ma la semplicità nella stesura del codice.

Questa libreria è orientata soprattutto alla visione in tempo reale, utilizzando routine ad alte prestazioni con basso spreco di memoria. Oltre che essere gratuita, i codici possono essere facilmente riutilizzati ed eseguiti in qualsiasi macchina.

3.2 Acquisizione immagini

La webcam è collegata al Raspberry Pi mediante connettore USB che si occupa dell'acquisizione delle immagini. La libreria OpenCV permette di acquisire il video da camera in maniera semplice, creando un oggetto corrispondente alla camera che si vuole utilizzare e acquisendo il video frame per frame. Il raspberry Pi a sua volta, invia le immagini sottoforma di pacchetti a un computer via wireless.

3.2.1 Immagini

Un'immagine digitale è una rappresentazione discreta dell'intensità della luce nello spazio ed è rappresentata come una matrice di m righe e n colonne. Ogni elemento appartenente alla matrice è chiamato pixel, ed assume un valore all'interno di un ben preciso insieme discreto di numeri o vettori. Se i valori degli elementi della matrice sono valori scalari si ha un'immagine monocromatica, mentre se la matrice è formata da vettori si hanno immagini a colori.

Le immagini sono rappresentate utilizzando solo numeri interi positivi, in cui lo zero per convenzione rappresenta il nero. L'intervallo di rappresentabilità dell'immagine è l'intervallo di numeri interi che il pixel può assumere e dipende dal numero di bit che si utilizza per codificare l'immagine. La risoluzione spaziale è una misura del più piccolo dettaglio che può essere distinto in un'immagine. Essa è legata alla dimensione e al numero di pixel che compongono l'immagine. Nel caso di un'immagine dinamica, la risoluzione temporale ci dà un'informazione riguardo la capacità del dispositivo

di seguire un fenomeno. Si definisce frame rate, il numero di immagini al secondo che vengono scattate. Il contrasto è una valutazione di tipo relativo che consente di quantificare quanto un oggetto è massimamente diverso rispetto lo sfondo. Nel caso del sistema sviluppato le immagini vengono acquisite con un frame rate di 25 immagini al secondo. Le immagini acquisite presentano una risoluzione di 100x80 pixel e sono immagini a toni di grigio.

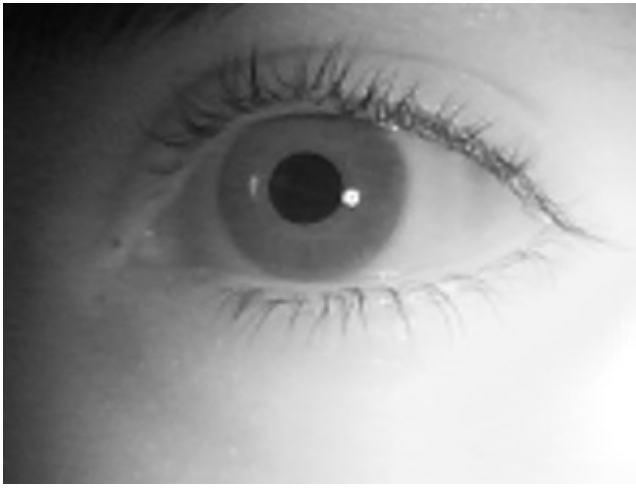


Figura 3.3. Immagini in toni di grigio ritagliate sull'occhio con dimensione 100x80

3.2.2 Protocollo di comunicazione wireless

Il sistema di pupillometria presenta due componenti che comunicano in maniera bidirezionale mediante l'utilizzo di un protocollo di comunicazione wireless. Da una parte è presente il Raspberry che funge da server del sistema, mentre il sistema Ubuntu su pennina funge da client. Per la realizzazione del protocollo è stato utilizzato il modulo `socket` [57].

Un socket indica un'astrazione python che permette l'invio e la ricezione di dati, tra host remoti tramite una rete o tra processi locali. Il server, come tale, ha il compito di svolgere tutte le operazioni necessarie per realizzare il servizio; in questo caso invia le immagini al client acquisendole dalla camera

collegata. Il Client gestisce invece la porzione di interfaccia utente, e invia richieste al server.

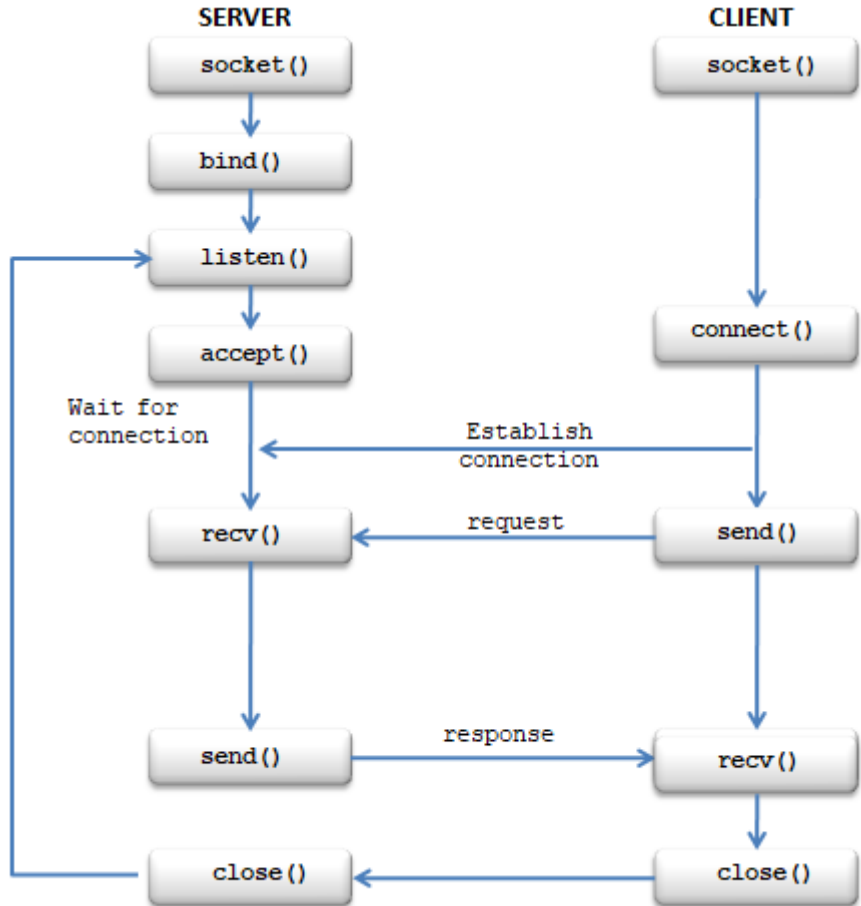


Figura 3.4. Flow-chart del protocollo di comunicazione socket

In prima istanza, il server crea un socket TCP/IP, in cui viene specificato il protocollo TCP/IP con indirizzo ip (IPv4) ed il tipo di socket utilizzato. Il protocollo TCP fornisce un servizio di consegna di pacchetti affidabile e orientato alla connessione (Connection-Oriented Acknowledged Transport Protocol), in quanto viene realizzata una connessione tra i due host ed i dati

vengono suddivisi in tanti segmenti numerati che vengono passati attraverso uno stream di byte. I principali vantaggi di questo protocollo sono dati dalla possibilità di trasferire con sicurezza una grande quantità di dati; inoltre, in presenza di una rete congestionata, questo protocollo garantisce il corretto instradamento dei pacchetti. Per poter indirizzare il processo tra le due parti viene specificato anche il numero di porta.

Una volta definiti l'indirizzo e la porta si aggiorna il socket dallo stato iniziale *closed* allo stato *listen*, quindi lo rende attivo ad accettare richieste di inizio connessione, accodandole in delle code, e si specifica quante richieste di inizio connessione può accodare al massimo per quel socket.

Il server è pronto quindi ad accettare le connessioni da parte dei client. Il socket valuta in maniera continua la presenza di richieste di connessione e rende possibile dei tentativi di connessione. Quando si stabilizza una connessione aperta tra server e client, essa viene stabilita in una porta temporanea per dare modo alla precedente di accettare eventuali altri connessioni.

Dal lato client, il socket viene impostato in maniera diversa. Infatti una volta creato il socket lato client, si fanno dei tentativi per allacciare il socket direttamente all'indirizzo remoto, che in questo caso sarà l'indirizzo del Raspberry (168.192.1.2) e la porta prima creata.

Una volta che la connessione si è stabilizzata, può avere inizio lo scambio di messaggi tra client e server.

Nel caso specifico del sistema sviluppato, il client ha la possibilità di inviare due tipi di messaggi.

- *roi*: il client richiede l'invio di 8 immagini al server per poter procedere alla selezione della ROI (*Region Of Interest*). Il server riceve le coordinate della ROI, che vengono salvate in una variabile globale e riutilizzata nelle successive acquisizioni come nuova dimensione delle immagini da inviare.
- *go*: il client invia il messaggio "go" quando è pronto per ricevere le immagini acquisite dal raspberry e che verranno poi processate.

Quando si è conclusa l'interazione bisogna comunicare al livello sottostante di interrompere la comunicazione e deallocare le risorse.

Prima di essere ricevute dal Client le immagini vengono sottoposte a due operazioni. Ogni immagine viene ritagliata nel punto scelto dall'utente, in

modo che ogni immagine abbia la stessa dimensione [100,80]. La seconda operazione consiste nella conversione dell'immagine a colori in una a toni di grigio. Il numero di immagini da analizzare può essere scelto dall'utente.

3.3 Elaborazione delle immagini

In questo paragrafo verranno discusse le tecniche di elaborazione che sono state applicate alle immagini al fine di riconoscere la pupilla e ricavare la sua dimensione e la sua posizione.

La figura 3.5 mostra gli stadi dell'algoritmo sviluppato a partire dall'acquisizione delle immagini fino alla visualizzazione del segnale che rappresenta l'andamento della risposta accomodativa della pupilla nel tempo.

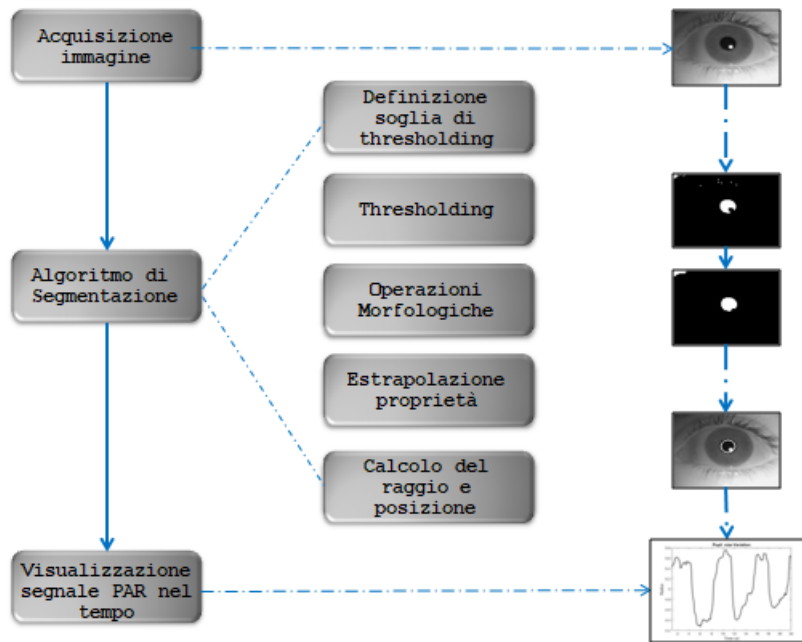


Figura 3.5. Flow-chart dell'algoritmo di segmentazione della pupilla sviluppato

Nell'elaborazione delle immagini è importante studiare le informazioni presenti in un'immagine, quindi si parte con l'analisi dell'istogramma.

L'istogramma è la rappresentazione grafica della quantità di pixel presenti nell'immagine per ciascun livello di grigio, quindi presenta nell'asse delle ordinate la frequenza, ossia il numero di volte in cui il livello di grigio x appare nell'immagine.

L'istogramma di un'immagine è unico, ma non è vero il contrario in quanto lo stesso istogramma può fare riferimento a due immagini diverse. Infatti, fornisce una raffigurazione sintetica delle caratteristiche sulla luminosità dell'immagine trascurando le informazioni riguardo la posizione dei singoli pixel. Nel caso in cui l'istogramma dell'immagine non copra tutta la gamma dinamica dei livelli di grigio, si procede all'espansione dell'istogramma in modo che occupi tutto l'intero intervallo. L'operazione ha come effetto di aumentare il contrasto.

L'istogramma viene quindi usato per progettare le strategie di processing e per controllare l'effetto di determinate tecniche che vengono applicate all'immagine.

3.3.1 Segmentazione delle immagini

La segmentazione delle immagini è una delle aree di ricerca più diffuse nell'ambito dell'elaborazione delle immagini e nella computer vision. Questa tecnica consiste nella suddivisione dell'immagine in diverse parti, e viene utilizzata per identificare un oggetto o altre informazioni rilevanti all'interno di un'immagine. La procedura di segmentazione automatica non è facile, in quanto le regioni da segmentare possono variare da immagine a immagine. Esistono diversi metodi per segmentare le immagini, come ad esempio il thresholding, l'edge detection, il metodo di clustering, il metodo di region-growing.

Nel caso del sistema sviluppato sono state eseguite alcune prove utilizzando diversi metodi di segmentazione della pupilla:

- Trasformata circolare di Hough: permette di riconoscere cerchi all'interno di un'immagine. Si basa sul concetto di "validazione delle ipotesi". Si definisce la parametrizzazione che permette di descrivere una circonferenza nel piano come:

$$(x - a)^2 + (y - b)^2 = r^2$$

dove a e b sono il centro della circonferenza, mentre r è il raggio. Ogni punto appartenente allo spazio immagine può essere trasformato in una superficie nel piano dei parametri. Ogni volta che viene trovata una nuova curva si incrementa la cella di un accumulatore tridimensionale. Il risultato che si ottiene sarà costituito dai massimi della funzione di accumulazione.

Questa soluzione è stata scartata a causa dell'elevata complessità computazionale che causava una perdita in termini di frequenza di acquisizione. Inoltre, i risultati presentavano un'alta variabilità e un'elevata porzione di errori.

- Algoritmo di Canny: usato per il riconoscimento di contorni all'interno di un'immagine, e si basa sull'utilizzo di operatori differenziali. Infatti i contorni corrispondono a punti con grande variazione di intensità.

I limiti di quest'approccio sono dovuti al fatto che sono necessari diverse operazioni di pre-processing e risulta oneroso la scelta dei parametri da inserire all'interno dell'algoritmo.

Dopo aver valutato questi due algoritmi si è preferito applicare un semplice algoritmo di thresholding che permette di avere migliori risultati rispetto ai precedenti in tempi computazionali più bassi.

Thresholding

Il thresholding è un semplice metodo di segmentazione di regioni di interesse e regioni di sfondo, sulla base del valore dell'intensità luminosa. Nello specifico, è un'operazione non lineare che converte un'immagine in scala di grigi in un'immagine binaria, in cui i due livelli sono assegnati ai pixel dell'immagine in base a una data soglia:

$$f(x, y) = \begin{cases} 0 & f(x, y) > T \\ 1 & f(x, y) \leq T \end{cases}$$

L'esito della segmentazione è fortemente influenzato dal valore di soglia scelto, che può essere definita come:

$$T = M[x, y, p(x, y), f(x, y)]$$

dove T sta per la soglia di thresholding, $f(x,y)$ è il valore del punto (x,y) in toni di grigio, e $p(x,y)$ indica eventuali proprietà locali del punto applicata per trovare la soglia. Infatti, esistono due tipologie di thresholding:

- Global Thresholding: quando la soglia T dipende solo dal valore di $f(x,y)$. Il valore scelto è costante per tutta l'immagine.
- Local Thresholding: quando la soglia T dipende sia da $f(x,y)$ che da $p(x,y)$. Il metodo divide l'immagine originale in diverse sotto regioni e per ciascuna di essa si calcola un valore di soglia diverso in base alle proprietà dei pixel connessi.

L'obiettivo è avere una maschera dell'immagine, in cui i pixel che appartengono alla pupilla hanno valore 1 (bianco), mentre i pixel dello sfondo hanno valore pari a 0 (nero).

Le immagini da analizzare, essendo immagini a infrarossi, presentano una differenziazione netta tra iride e pupilla facilitando il processo di scelta della soglia di thresholding. Tuttavia, se si osserva l'istogramma A della figura 3.6 si può notare che il numero di pixel che appartengono alla pupilla si trovano nella prima parte dell'istogramma e sono in minoranza rispetto al numero di pixel dello sfondo. Per questa ragione la tecnica di *global thresholding* non può essere applicata a tutto l'istogramma.

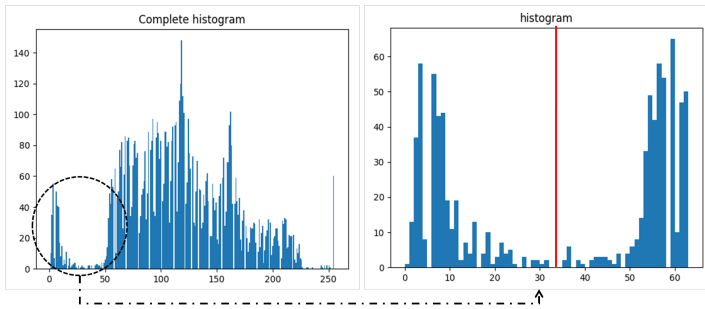


Figura 3.6. Istogramma di esempio di un'immagine: A) visualizzazione dell'istogramma completo; B) Visualizzazione dell'istogramma utilizzato per il calcolo della soglia, e della soglia stessa

In generale si è notato che nella prima parte dell'istogramma si ha un andamento bimodale, in cui è possibile applicare il metodo di Otsu [56] per la scelta del valore della soglia. Per cui si estraggono dall'immagine

originale i soli pixel che hanno un valore di intensità inferiore a una prima soglia, calcolata in base al minimo valore di intensità. Quello che si ottiene è l'istogramma B della figura 3.6, a cui viene applicato il metodo di Otsu.

L'algoritmo di Otsu si applica alle immagini il cui istogramma presenta una distribuzione bimodale, quindi separabili tra di loro. La binarizzazione di Otsu applica un'analisi statistica discriminante per ottenere in maniera automatica il valore di soglia che minimizza la varianza intra-classe. La varianza intra-classe è definita come somma pesata delle varianze delle due classi:

$$\sigma_{\omega}^2(T) = \omega_1(T) \cdot \sigma_1^2(T) + \omega_2(T) \cdot \sigma_2^2(T)$$

dove ω_i indica la probabilità che le due classi siano separate dalla soglia T scelta, e σ_i la varianza della classe i .

Otsu ha dimostrato che minimizzare la varianza intra-classe coincide con massimizzare la varianza inter-classe, definita come:

$$\sigma_b^2(T) = \omega_1(T) \cdot \omega_2(T) [\mu_1(T) - \mu_2(T)]^2$$

dove ω_i è la probabilità di appartenere alla classe i -esima, e μ_i è la media della classe, che viene aggiornato in maniera iterativa.

L'algoritmo lavora sull'istogramma dell'immagine, calcolando le probabilità per ciascun livello di intensità e testando tutte le possibili soglie da 1 fino al massimo livello di intensità. Alla fine delle iterazioni, la soglia scelta corrisponde al massimo di $\sigma_b^2(T)$.

Operatori morfologici

Gli operatori morfologici sono operazioni non lineari che studiano la struttura geometrica dell'immagine. L'analisi dell'immagine avviene mediante l'utilizzo di un elemento strutturante, di dimensione e struttura settabile dall'utente. L'elemento strutturante è posizionato in tutte le possibili posizioni all'interno dell'immagine, e viene confrontato con i pixel che sono posizionati nel suo intorno.

L'elemento strutturante è una piccola immagine binaria, ovvero una matrice di pixel con valore 1 e 0. La dimensione della matrice indica la dimensione dell'elemento strutturante; la posizione degli 1 e degli 0 all'interno della matrice ci specifica la forma dell'elemento strutturante.

Le operazioni morfologiche consistono in una convoluzione tra l'immagine e il kernel. Vengono definiti 4 operatori principali: *Dilatation*, *Erosion*, *Opening*, *Closing*, dove Erosione e Dilatazione sono i due operatori elementari, mentre operatori più complessi sono dati dalla combinazione di quest'ultimi.

L'operatore di dilatazione viene usato per accrescere o ispessire l'oggetto in un'immagine binaria. L'elemento strutturale scorre sull'immagine e sostituisce il pixel centrale con il massimo valore dei pixel coperti dal kernel. Matematicamente, la dilatazione ($A \oplus B$) è definita:

$$A \oplus B = \{z | \hat{B}_z \cap A \neq \emptyset\}$$

Dove B è l'elemento strutturale. L'operazione è commutativa, ma per convenzione si indica con il primo termine l'immagine, mentre con il secondo l'elemento strutturale che è solitamente di dimensioni minori rispetto all'immagine.

L'operatore di erosione, al contrario, causa un assottigliamento dei contorni dell'oggetto. L'elemento strutturale scorre sull'immagine e sostituisce il pixel centrale con il minimo valore dei pixel coperti dal kernel. Matematicamente, l'operazione di erosione ($A \ominus B$) è definita:

$$A \ominus B = \{z | B_z \cap A' \neq \emptyset\}$$

L'operatore di apertura, consiste in un operatore complesso costituito dalla combinazione di un erosione seguita da dilatazione.

Matematicamente, l'operazione di apertura ($A \circ B$) è definita:

$$A \circ B = (A \ominus B) \oplus B$$

Essa rimuove completamente le regioni dell'oggetto che non contengono l'elemento strutturale, smussando i contorni, rimuovendo piccoli oggetti o piccole zone di connessione tra due oggetti.

L'operazione di chiusura è data dalla combinazione dell'operatore di dilatazione seguita dall'erosione. Matematicamente, l'operazione di chiusura ($A \bullet B$) è definita come:

$$A \bullet B = (A \oplus B) \ominus B$$

Viene utilizzato per chiudere piccoli buchi all'interno dell'oggetto di interesse.

Le operazioni di thresholding, apertura e chiusura permettono di avere alla fine del processo un'immagine binaria che è la maschera della pupilla. Nello specifico si avrà un'immagine in cui i pixel dello sfondo sono a 0, mentre i pixel della pupilla sono pari a 1.

3.3.2 Analisi dei componenti connessi

Per poter individuare oggetti all'interno di una immagine e le sue relative proprietà si procede ad un'analisi dei componenti connessi all'interno dell'immagine. Due pixel P e Q in un'immagine I sono connessi tra di loro se esiste tra P e Q un percorso che li collega; più pixel connessi tra di loro vanno a formare un componente connesso.

Dopo aver etichettato le componenti connesse dell'immagine è possibile andare a caratterizzare gli oggetti in termini di forma, dimensioni, posizione e orientamento. Queste proprietà vengono chiamate *features*. Le caratteristiche morfologiche delle regioni possono essere calcolate attraverso l'uso dei momenti [64], che di norma è una variabile tipica della statistica. Per poter descrivere tutte le informazioni contenute all'interno di un'immagine sono richiesti un numero infinito di momenti. Ma solitamente un numero ridotto di momenti permette di avere una descrizione adeguata dell'oggetto.

L'immagine può essere interpretata come una funzione di distribuzione in un piano, e i momenti di ordine p e q di un'immagine I di dimensione $n \times m$ possono essere calcolati come:

$$m_{p,q} := \sum_{y=0}^m \sum_{x=0}^n x^p y^q I(x, y)$$

Il momento di ordine zero :

$$m_{0,0} = \sum_x \sum_y f(x, y)$$

rappresenta la massa o il volume totale della funzione di distribuzione.

Nel caso di un'immagine binaria il momento di ordine zero è l'area dell'oggetto contenuto all'interno dell'immagine.

I due momenti di ordine primo, permettono di individuare il centro di massa o il centroide della zona di interesse $C_{de} = (c_x, c_y)$ dove:

$$c_x = \frac{m_{1,0}}{m_{0,0}}$$

$$c_y = \frac{m_{0,1}}{m_{0,0}}$$

Per caratterizzare la pupilla sono usati i due momenti sopra descritti, in modo tale da avere un'informazione riguardo la variazione della dimensione della pupilla nel tempo e la sua posizione.

$$Centro = \left(\frac{m_{1,0}}{m_{0,0}}, \frac{m_{0,1}}{m_{0,0}} \right)$$

3.4 Riconoscimento evento

L'algoritmo di segmentazione, sopra descritto, permette di avere il segnale nel tempo della dimensione della pupilla. Il segnale sarà caratterizzato da delle piccole oscillazioni (dovute alla segmentazione, ma anche ai diversi fattori che causano il cambiamento della dimensione della pupilla) per tutta la lunghezza dell'acquisizione. Quando il soggetto sposta lo sguardo da un oggetto lontano a uno vicino, si ha la costrizione della pupilla, che si visualizza come un fronte di discesa del segnale nel tempo.

L'obiettivo di questa parte dell'algoritmo è il rilevamento automatico dell'evento di accomodazione della pupilla real time.

L'algoritmo di rilevazione di eventi si basa sul concetto statistico di dispersione, che permette di descrivere in maniera sintetica una distribuzione quantitativa. La funzione sviluppata, utilizza una finestra di dimensione fissa (N) che slitta sulla distribuzione e calcola la media e la deviazione standard sui punti che vi appartengono. Definita la distribuzione come $R(t)$, è possibile definire la media della distribuzione su una finestra di lunghezza N come :

$$\mu = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N R_i(t)$$

mentre la deviazione standard da una misura sull'indice di dispersione di una distribuzione intorno a un indice di posizione, che può essere la media. Essa è definita come:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (R_i(t) - \mu)^2}{N}}$$

Questi indicatori permettono di individuare i soli punti della distribuzione che si trovano al di fuori di un intervallo di dispersione definito, ignorando eventuali oscillazioni del segnale dovuto al rumore. Nello specifico vengono indicati come possibili punti appartenenti all'evento, i punti che rispettano la condizione:

$$abs(R_i(t) - \mu) > THR \cdot \sigma$$

dove THR è una soglia impostata, che permette di delimitare l'intervallo di dispersione.

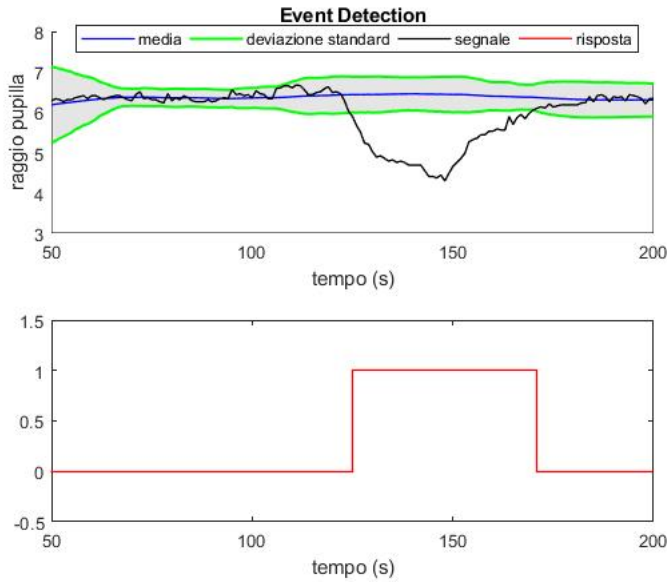


Figura 3.7. Esempio di funzionamento dell'algoritmo di rilevamento eventi: in Nero il segnale, in verde l'intervallo di dispersione, in blu la media della distribuzione. In rosso il segnale di output, in corrispondenza del gradino c'è stato un evento.

Il risultato che si ottiene è un'onda quadra che avrà :

$$e(t, y) = \begin{cases} 1 & R_i(t) < \mu \\ 0 & otherwise \end{cases}$$

L'algoritmo di rilevamento degli eventi è stato usato per sviluppare il protocollo di comunicazione binario. Durante le acquisizioni è possibile definire degli intervalli di lunghezza DT, in cui è possibile fare al soggetto una domanda a risposta binaria. All'interno dell'intervallo il soggetto ha la possibilità di rispondere in due modi:

- NO: il soggetto tiene lo sguardo su un target posizionato lontano.
- SI: il soggetto focalizza il target vicino per qualche secondo per poi tornare a fissare il target lontano.

Al termine dell'intervallo DT, l'algoritmo verifica la presenza dell'evento, se il segnale EVENT è formato da più di quattro punti consecutivi, la risposta viene classificata come positiva, altrimenti la risposta è negativa.

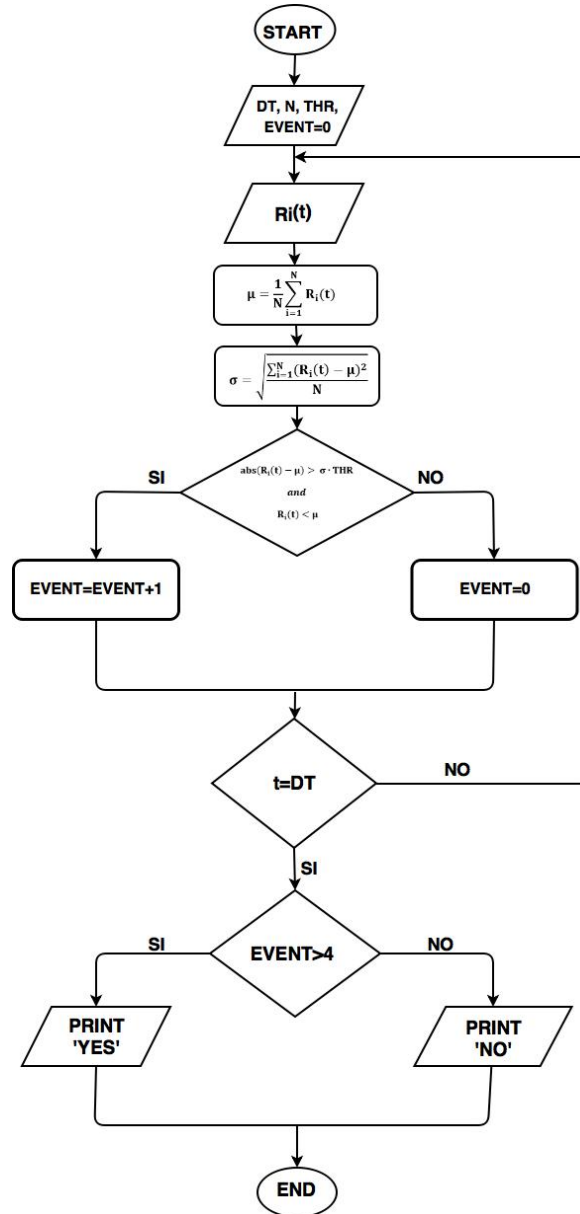


Figura 3.8. Flowchart dell'algoritmo di riconoscimento degli eventi nelle finestre di osservazione.

Capitolo 4

Verifiche sperimentali

Il risultato finale dell'algoritmo è un'immagine binaria da cui viene estratto il raggio e il centro dell'oggetto classificato come pupilla. Questa procedura viene ripetuta su tutti i frame di un filmato, permettendo di ottenere il decorso temporale della dimensione pupillare e della sua posizione.

Per poter dare una valutazione dell'algoritmo sviluppato si è svolta una statistica sulle immagini in modo da valutare quanto bene l'algoritmo riesce ad identificare la pupilla e quanto la sua misura si differenzia rispetto a una misura manuale. In un secondo momento si è analizzato il segnale della risposta accomodativa della pupilla, e la capacità dell'algoritmo di riconoscere l'evento da poter usare come input per un protocollo di comunicazione.

4.1 Metriche di analisi

Per valutare la bontà dei risultati ottenuti dall'algoritmo, si è confrontato l'immagine ottenuta automaticamente, con l'immagine la cui segmentazione della pupilla è stata identificata manualmente da un operatore. Gli strumenti utilizzati per rappresentare i dati sono le confusion matrix e i box plot.

Confusion Matrix

La matrice di confusione (o Confusion Matrix) è una matrice che indica per ogni classe del problema il numero di esempi classificati correttamente

(posizionati sulla sua diagonale maggiore) e quelli classificati in modo errato.

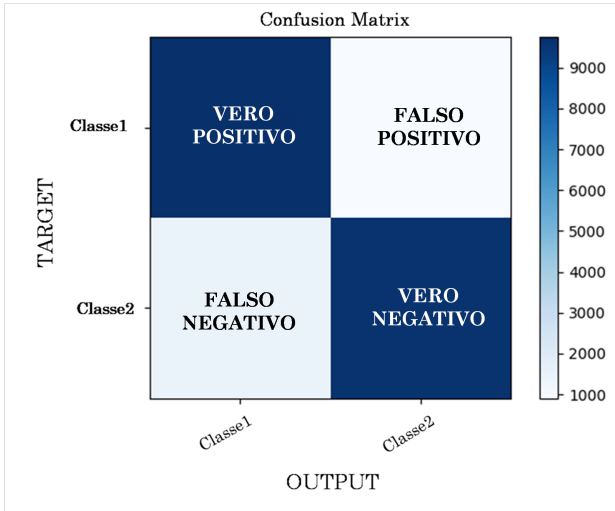


Figura 4.1. Confusion Matrix: Rappresentazione sintetica della classificazione tra target e output dell'algoritmo.

Come è possibile vedere dall'immagine 4.1 si possono definire 4 possibili casi.

- Vero positivo: l'evento di valore 0 viene classificato in maniera corretta nella prima classe
- Vero negativo: l'evento di valore 1 viene classificato in maniera corretta nella seconda classe
- Falso positivo: l'evento di valore 0 viene classificato in maniera errata nella seconda classe
- Falso negativo: l'evento di valore 1 viene classificato in maniera errata nella prima classe.

Partendo dalla definizione dei 4 casi possibili, si possono calcolare una serie di indici. L'accuratezza fa riferimento al numero di campioni che sono stati classificati correttamente rispetto al numero totale di campioni analizzati:

$$ACC = \frac{VP + VN}{VP + FP + FN + VN}$$

Viene definita sensibilità la frazione dei casi positivi che sono stati classificati correttamente come positivi:

$$SENS = \frac{VP}{VP + FN}$$

La sensibilità viene chiamata anche recupero.

Viene definito come specificità indica a frazione di negativi che sono stati identificati correttamente come tali:

$$SPEC = \frac{VN}{VN + FP}$$

Viene definita precisione il numero di veri positivi diviso il numero di tutti i risultati positivi:

$$PREC = \frac{VP}{VP + FP}$$

Infine, F1-score è una misura di accuratezza del test. F1 viene calcolato tramite la media armonica di precisione e recupero:

$$F1score = 2 \cdot \left(\frac{PREC \cdot REC}{REC + PREC} \right)$$

Box-plot

I box-plot sono strumenti grafici che permettono di esaminare le proprietà statistiche di gruppi di dati numerici. La linea interna alla scatola indica la mediana della distribuzione, mentre le linee estreme del box rappresentano il primo e il terzo quartile. La distanza tra il terzo e il primo quartile, danno una misura sulla dispersione della distribuzione. Solitamente il 50% della distribuzione si trova all'interno di questa distanza.

La distanza tra ciascun quartile e la mediana forniscono informazioni relative alla forma della distribuzione. Se una distanza è diversa dall'altra si ha una distribuzione asimmetrica.

Le linee che si allungano dal box, individuano gli intervalli in cui si posizionano i valori minori e maggiori della distribuzione. I valori che si

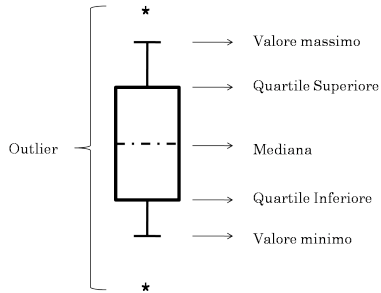


Figura 4.2. Box-plot: strumento grafico che riassume le proprietà statistiche di gruppi di dati numerici.

trovano all'esterno di questi limiti (indicati con un asterisco) sono identificati in maniera differente perchè rappresentano un'anomalia all'interno della distribuzione. Permettono quindi di analizzare le caratteristiche e le eventuali cause che li hanno determinati.

4.2 Tecniche di analisi: Segmentazione

In questa sezione sono stati riportati dei test svolti posizionando la webcam a diverse distanze rispetto al soggetto, con l'obiettivo di trovare il posizionamento che permette di avere i risultati migliori in termini di pixel correttamente classificati e in termini di numero di frame in cui la pupilla è stata riconosciuta.

4.2.1 Set-up dell'esperimento

L'esperimento consiste in 3 test effettuati posizionando la webcam a tre distanze differenti, in modo tale da valutare anche la distanza ideale tra webcam e soggetto.

- Test1: La webcam è posizionata a 5 cm dal soggetto.
- Test2: La webcam è posizionata a 10 cm dal soggetto.
- Test3: la webcam è posizionata a 15 cm dal soggetto.

Nei tre test la webcam è stata posizionata ad altezza dell'asse visivo del soggetto, con un angolo orizzontale compreso tra 30° e 45° gradi in modo da evitare il più possibile la presenza del riflesso corneale all'interno della pupilla, e permettere al soggetto di avere la visuale libera. Durante i test i soggetti eseguono il task di accomodazione, portando lo sguardo da un oggetto lontano (posto sulla parete della stanza a una distanza di 3 metri dal soggetto) a un oggetto vicino posizionato a circa 30 cm dal soggetto per poi riportarlo nel target lontano. Questo protocollo permette di avere informazioni anche riguardo la variazione della dimensione pupillare su diversi soggetti.

Sono stati testati 6 soggetti totali, per un totale di 18 acquisizioni.

4.2.2 Analisi risultati: Classificazione corretta dei pixel

In questa sezione si andrà a valutare l'algoritmo in termini di pixel correttamente classificati nelle due classi di appartenenza: pupilla o sfondo.

Per ciascun test sono state analizzate 172 immagini. Per rendere l'analisi statistica più attendibile, le immagini sono state ritagliate in modo tale da avere un numero di pixel confrontabile tra sfondo e pupilla.

I risultati sono stati riportati utilizzando le confusion matrix normalizzate, ovvero andando a dividere ciascun blocco per il numero totale di pixel che appartengono alla classe relativa nel gruppo di target.

Test1

Nel test1 la telecamera è posizionata a 5 cm dal soggetto. La confusion matrix relativa all'analisi è illustrata nella figura [4.3](#).

Test2

Nel test2 la telecamera è posizionata a 10 cm dal soggetto. La confusion matrix relativa all'analisi è illustrata nella figura [4.4](#).

Test3

Nel test3 la telecamera è posizionata a 15 cm dal soggetto. La confusion matrix relativa all'analisi è illustrata nella figura [4.5](#).

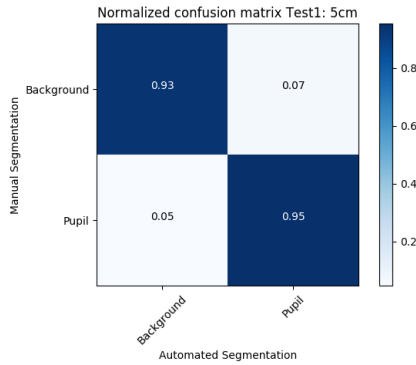


Figura 4.3. Confusion Matrix relativa al Test1, in cui la distanza webcam-soggetto è di 5cm.

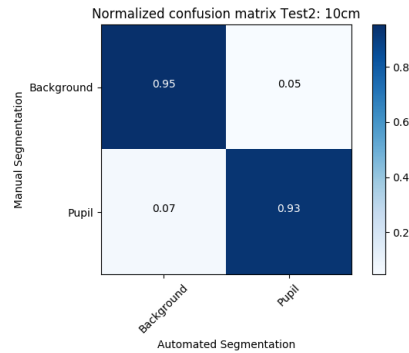


Figura 4.4. Confusion Matrix relativa al Test2, in cui la distanza webcam-soggetto è di 10 cm.

Nella tabella 4.1 sono riassunti gli indici calcolati in base alle confusion matrix dei tre test. I risultati ottenuti sono buoni per ciascun test, si registra un calo dell'accuratezza nel caso del test 3. Questo aspetto era prevedibile, per il fatto che a una distanza di 15 cm, le immagini ottenute presentano una risoluzione più bassa e quindi risulta più difficile la segmentazione.

La specificità, ci fornisce informazioni riguardo ai pixel della pupilla che sono stati classificati in maniera corretta, per cui risulta l'indice a cui viene prestata maggiore attenzione. Il valore più alto si ha nel test con webcam posizionata a 5 cm.

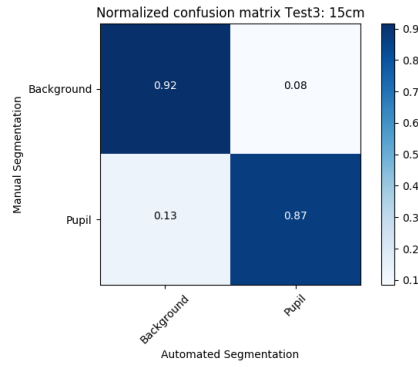


Figura 4.5. Confusion Matrix relativa al Test3, in cui la distanza webcam-soggetto è di 15 cm.

	Accuratezza	Specificità	Sensibilità
Test1: 5 cm	94,3%	95,3%	93,3%
Test2: 10 cm	94,3%	93,3%	95,4%
Test3: 15 cm	89,1%	86,7%	91,5%

Tabella 4.1. Tabella riassuntiva degli indici statistici calcolati per ciascuno dei test eseguiti.

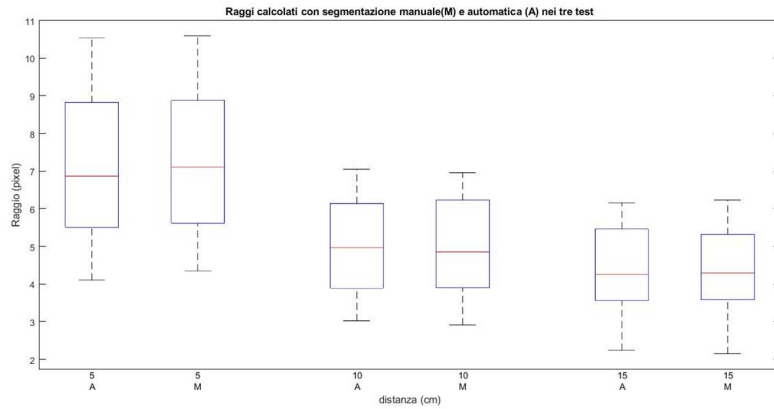


Figura 4.6. Box plot relativo al calcolo del raggio nei tre test.

Sulla base delle immagini segmentate in questo esperimento, si sono calcolati anche il raggio e le coordinate del centro della pupilla nei due differenti metodi, al fine di valutare quanto l'errore di segmentazione influisce sul valore finale calcolato. Per illustrare i risultati sono stati utilizzati i box-plot.

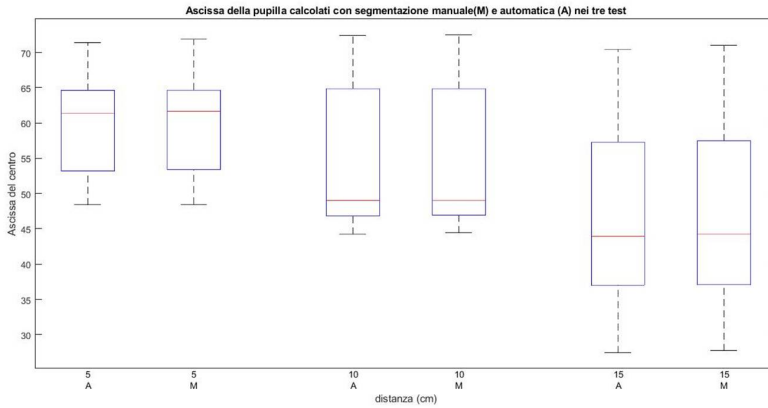


Figura 4.7. Box plot relativo al calcolo dell'ascissa della pupilla nei tre test.

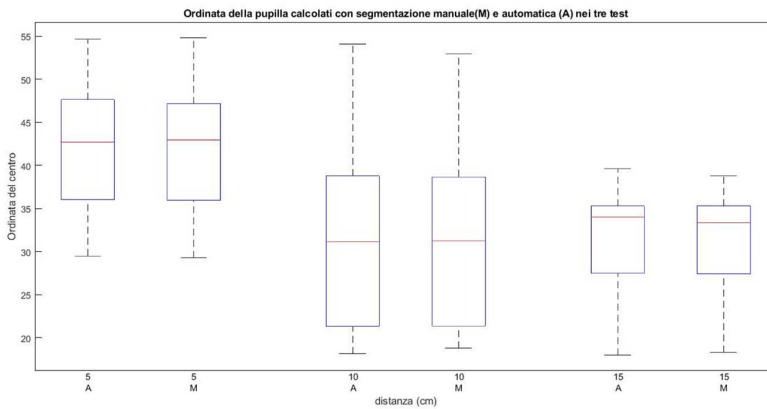


Figura 4.8. Box plot relativo al calcolo dell'ordinata della pupilla nei tre test.

E' possibile subito notare dalla figura 4.6 che il raggio calcolato diminuisce all'aumentare della distanza tra soggetto e webcam.

Nei tre test, la differenza tra i valori ottenuti mediante segmentazione manuale e segmentazione automatica è minima, per cui possono ritenersi trascurabili gli errori di classificazione analizzati nella parte precedente.

4.2.3 Confronto con L'EyeTribe

Attualmente lo studio di ricerca si sta svolgendo con l'utilizzo di un eye-tracking non più in commercio (L'eyetribe) che fornisce all'utente diversi parametri, tra i quali anche la dimensione della pupilla di entrambi gli occhi e la sua posizione. Lo strumento è una black box, per cui non si conosce il funzionamento del dispositivo e non essendo più in commercio non è possibile chiedere chiarimenti alla ditta che l'ha prodotto. Sono stati riscontrati diversi problemi dovuti soprattutto al fatto che non si può accedere a tutte le fasi di elaborazione.

In primis non è nota la tipologia di misura che il dispositivo esegue, in quanto i dati non sono corredati da unità di misura. Un altro problema importante è che spesso il dispositivo fornisce un segnale con diversi zeri, probabilmente in corrispondenza di acquisizioni in cui non è stato rilevato l'occhio e la pupilla. Come è possibile vedere dalla figura 4.9 la frequenza di comparsa degli zeri è abbastanza elevata e quindi non possono essere dovuti alla fisiologica chiusura degli occhi.

Per questa ragione le acquisizioni del test precedenti sono state fatte in concomitanza all'eyetribe. L'eyetribe è stato invece lasciato nella stessa posizione durante tutti e tre i test. I segnali acquisiti con i due metodi sono visivamente molto simili.

Nella figura 4.10 sono state riportate le percentuali di eventi persi sul numero totale di punti acquisiti per ciascun metodo sui diversi test. Si può notare che gli eventi persi dall'eye-tribe sono maggiori rispetto agli eventi in tutti e tre i test. E' possibile notare anche, che nel test1 i frame in cui il pupillometro non è riuscito a segmentare la pupilla è solo l'1% di tutte le acquisizioni, che possono essere frame in cui il soggetto chiude le palpebre.

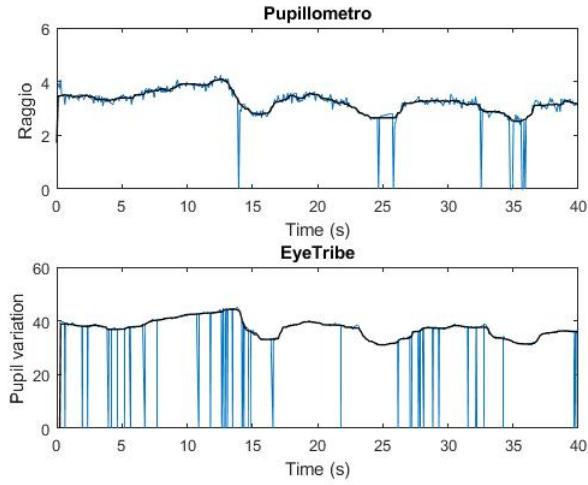


Figura 4.9. Esempio di segnale acquisito con il pupillometro e l'EyeTribe. I due segnali sono acquisiti a frequenze diverse, ma risultano comunque maggiori i numeri di zeri nel segnale dell'EyeTribe.

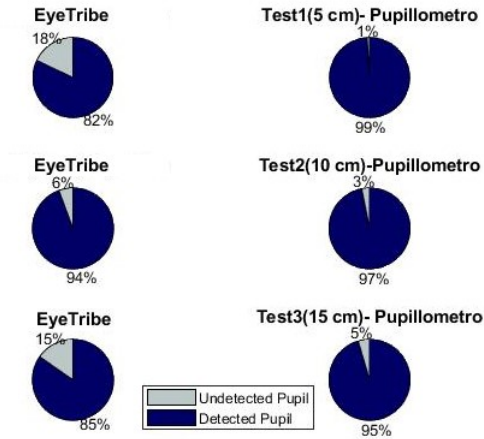


Figura 4.10. Porzione di frame in cui non è stato rilevata la pupilla utilizzando il pupillometro in 3 diverse posizioni, e l'EyeTribe in posizione fissa.

4.2.4 Conclusioni

Sulla base dei risultati ottenuti, le prestazioni dell'algoritmo si possono considerare buone. Le prestazioni migliorano al diminuire della distanza tra soggetto e webcam, in quanto diminuiscono gli errori di classificazione dei pixel e gli errori dovuti al riconoscimento errato della pupilla. I valori di raggio e centro della pupilla sono abbastanza coerenti con i valori ottenuti con la segmentazione manuale.

In questa parte di verifica si sono analizzate solo immagini in cui l'algoritmo ha segmentato la pupilla in maniera corretta. Tuttavia, durante le acquisizioni si possono verificare errori dovuti a una segmentazione errata come ad esempio la segmentazione di parti di sopracciglio o delle ciglia, oppure in caso di scarsa qualità dell'immagine anche dell'intera iride. Al contrario si può verificare l'assenza di segmentazione, se si ha la parziale chiusura della palpebra.

La posizione ideale della webcam è quella compresa tra 5 e 10 cm, con un angolo di circa 45° , in quanto risulta maggiore l'accuratezza nella segmentazione e il numero di frame in cui la pupilla è stata rilevata. Questa posizione sembra adatta anche alla possibile scelta futura di installare la webcam su un occhiale.

Nonostante a volte ci sia ancora qualche problema di disturbi o riflessi la qualità dell'immagine della camera IR è molto migliore di quella di una normale webcam. La qualità del monitoraggio pupillare risulta migliore anche rispetto ad un prodotto commerciale come l'eytribe, perchè si ha la possibilità di controllare in tempo reale la qualità dell'immagine, il posizionamento della webcam e gestire le varie fasi che permettono di ricavare le informazioni. Questo ci permette di correggere gli eventuali problemi, e migliorare via via l'algoritmo di riconoscimento pupillare, cosa che non è possibile fare con l'eytribe. L'algoritmo permette anche di fare un'analisi offline dei dati, dato che permette il salvataggio delle immagini acquisite.

4.3 Tecniche di analisi: Riconoscimento evento

L'obiettivo di questa sezione è testare il segnale di accomodazione della pupilla come strumento di comunicazione. Per fare ciò è stato utilizzato l'algoritmo di rilevamento dell'evento descritto nel paragrafo 3.4.

4.3.1 Scelta dei parametri

Il segnale della dimensione della pupilla nel tempo, è caratterizzato da delle piccole oscillazioni dovute a reazioni fisiologiche e emotive del soggetto. Nel momento in cui si mette a fuoco un target vicino, la pupilla si costringe di una data soglia. Quest costrizione viene riconosciuta tramite attraversamento da parte della traccia del diametro pupillare della soglia.

Per deterimanare la soglia è stato definito un intervallo di dispersione che viene calcolato utilizzando una media mobile e la deviazione standard della distribuzione all'interno di una finestra di lunghezza N . Nello specifico la soglia è data dalla deviazione standard moltiplicata per un fattore (THR).

Per settare i parametri di THR , e la lunghezza della finestra usati nell'algoritmo di rilevamento degli eventi, sono stati utilizzate le 18 acquisizioni fatte nel test precedente.

Le simulazioni sono state svolte, andando a variare la soglia THR tra 1 e 10, e la lunghezza della finestra N tra 10 e 50. Per ciascun set-up sono stati calcolati i valori di precisione, recupero e F1-score al fine di scegliere la combinazione migliore.

La figura 4.11 ci illustra come varia la precisione dell'algoritmo al variare della soglia di deviazione standard e della lunghezza della finestra usata. I blocchi che presentano un colore rosso sono quelli che presentano maggiore precisione, al contrario i blocchi blu presentano bassi valori di precisione. Al diminuire della soglia, la precisione del test diminuisce, perchè il test è massimamente influenzato dalla presenza di errori e la soglia è simile all'intervallo di dispersione dei dati.

La figura 4.12 ci illustra come varia la sensibilità del test al variare della soglia e della lunghezza della finestra di media mobile impostata. In questo caso la sensibilità è dipendente dal valore di soglia scelto, infatti la sensibilità diminuisce all'aumentare della soglia scelta. Infatti l'algoritmo diventa maggiormente sensibile alla variabilità del segnale, ergo si avrà maggiore classificazione di eventi sbagliati.

La figura 4.13 sintetizza le informazioni prima calcolate. Infatti il grafico illustra la media armonica tra la precisione e la sensibilità del test. Anche in questo caso i blocchi che presentano colori sul blu presentano una misura di F-score bassa, mentre i blocchi con colori che tendono al rosso hanno un F-score crescente.

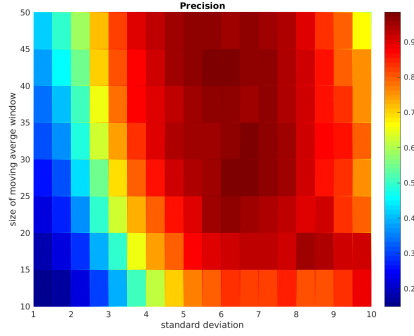


Figura 4.11. Surface plot: Precisione del rilevamento degli eventi al variare del valore di deviazione standard e della lunghezza della finestra.

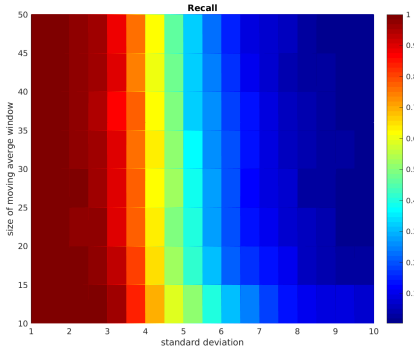


Figura 4.12. Surface plot: Sensibilità del rilevamento degli eventi al variare del valore di deviazione standard e della lunghezza della finestra.

In base all'analisi, si ha che i risultati migliori si ottengono con una lunghezza della finestra compresa tra 40 e 50 punti precedenti, e una soglia di deviazione standard compresa tra 3 e 3,5. Per questa ragione sono stati scelti come parametri ideali, una finestra di lunghezza pari a 45 e un fattore moltiplicativo di deviazione standard pari a 3,5.

4.3.2 Set-up dell'esperimento

L'obiettivo di questo esperimento è usare il segnale di accomodazione come canale di comunicazione. In questo esperimento si è scelto di lavorare con la

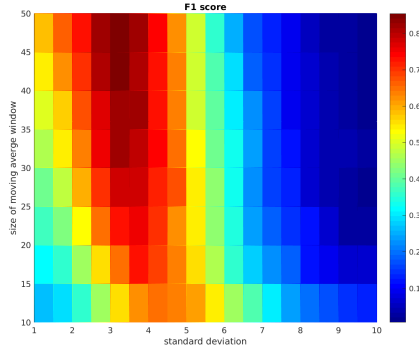


Figura 4.13. Surface plot: F1-score del rilevamento degli eventi al variare del valore di deviazione standard e della lunghezza della finestra.

webcam disposta a una distanza compresa tra 5-10 cm, in quanto secondo l'analisi precedente l'accuratezza della misura è migliore. Un target per l'osservazione da vicino è stato posizionato a circa 30 cm dal soggetto, allineato a un target (posizionato a 3 m) per l'osservazione da lontano. I due target risultano allineati alla direzione dello sguardo del l'occhio dominante, per simulare la condizione dei pazienti che non possono avere movimenti oculari orizzontali.

Nella fase iniziale il soggetto tiene lo sguardo fisso sul target lontano. Durante l'acquisizione, vengono poste al soggetto tre domande, con risposta binaria, in intervalli diversi. Le domande hanno una risposta ovvia, nota all'operatore.

Il soggetto ha la possibilità di rispondere entro una finestra temporale di 5 secondi:

- NO: il soggetto tiene lo sguardo su un target posizionato lontano.
- SI: il soggetto focalizza il target vicino per qualche secondo per poi tornare a fissare il target lontano.

In questa fase sono stati acquisiti i segnali di 13 soggetti per un totale di 39 risposte binarie.

4.3.3 Analisi dei risultati: Riconoscimento Evento

Per valutare l'algoritmo di rilevamento degli eventi sono stati calcolati i valori di specificità e sensibilità che possono essere visualizzati nella confusion matrix nella figura 4.14. L'accuratezza dell'algoritmo è del 95%.

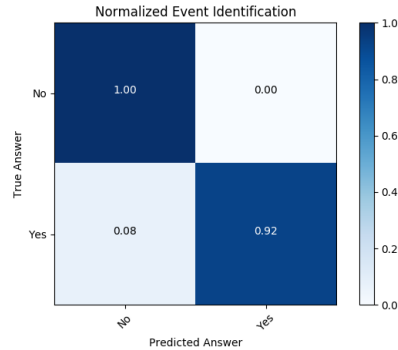


Figura 4.14. Confusion matrix: Riconoscimento delle risposte

Sulla base delle acquisizioni fatte, si è riscontrato che la bontà dell'algoritmo è strettamente legata alla variabilità del segnale.

Infatti maggiori sono le oscillazioni maggiori sono le probabilità di perdita dell'evento. Ad esempio nella figura 4.15 la risposta relativa alla seconda domanda non è stata riconosciuta in quanto l'evento è preceduto da un segnale anomalo caratterizzato da una elevata deviazione standard.

Sono diverse le cause che portano a delle variazioni del diametro pupillare, tra cui spostamenti del busto, oppure a uno shift dello sguardo, indecisione nella risposta, ma anche sorpresa o aumento dell'attenzione da parte del soggetto. Il segnale in alto rappresenta la variazione del raggio della pupilla al variare del tempo, le linee verdi verticali delimitano la finestra temporale in cui viene posta la domanda al soggetto e si attende la risposta. Il segnale rosso in basso invece rappresenta il segnale della risposta, il gradino corrisponde al riconoscimento di una risposta positiva da parte del dispositivo.

Dall'analisi del segnale si è inoltre notato che la linea di base del segnale, può subire oscillazioni lente anche abbastanza ampie di natura incognita, per questa ragione si è preferito utilizzare una media mobile. Nella figura 4.16,

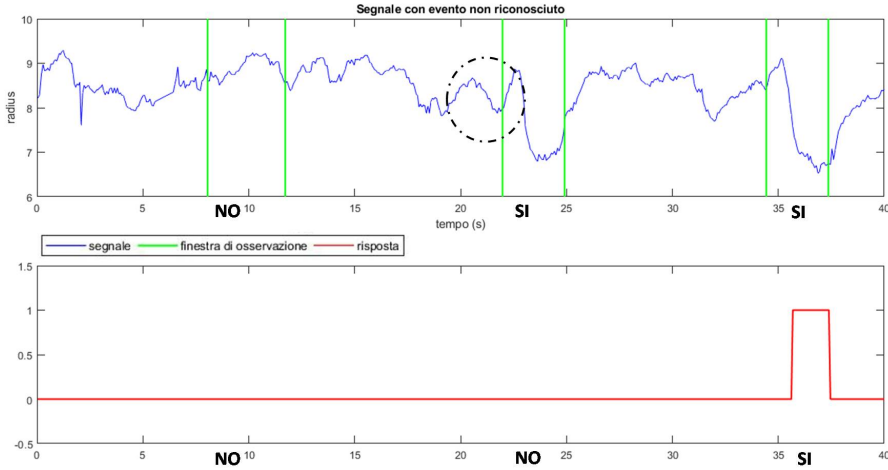


Figura 4.15. Grafico del segnale di risposta accomodativa caratterizzato da un mancato riconoscimento dell'evento. In corrispondenza delle finestre di osservazione (delimitate dalle linee verdi) viene posta una domanda al soggetto, e si osserva la presenza dell'evento. La risposta predetta viene visualizzata sullo schermo dell'operatore. In questo caso la risposta relativa alla seconda domanda non è stata rilevata.

sono stati riportati una serie di acquisizioni appartenenti a soggetti diversi con trend.

In seguito al primo evento di costrizione pupillare, il diametro della pupilla non ritorna alla baseline della dimensione iniziale, in alcuni segnali come quello in figura 4.17, si continua a registrare una lieve diminuzione della dimensione nel tempo.

Questo comportamento del segnale potrebbe essere dovuto a uno spostamento del soggetto rispetto alla posizione di partenza, ma anche a livelli cognitivi diversi. Infatti si suppone che all'inizio del test il soggetto sia più attento, man mano che il tempo passa il livello di attenzione del soggetto può scendere, questo si traduce con una diminuzione della dimensione della pupilla.

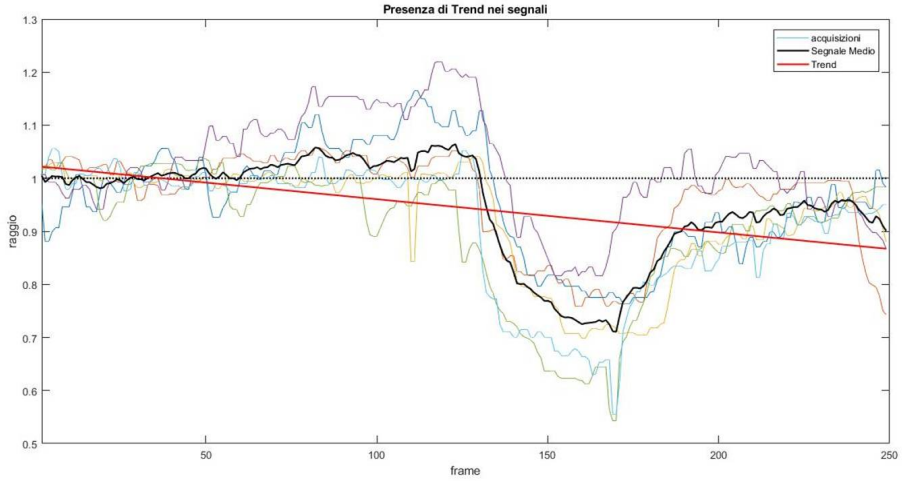


Figura 4.16. I segnali di risposta accomodativa della pupilla possono essere caratterizzati da un trend, che può essere dovuto a spostamenti del soggetto rispetto alla webcam, a livelli di attenzione diversi, o stati cognitivi differenti.

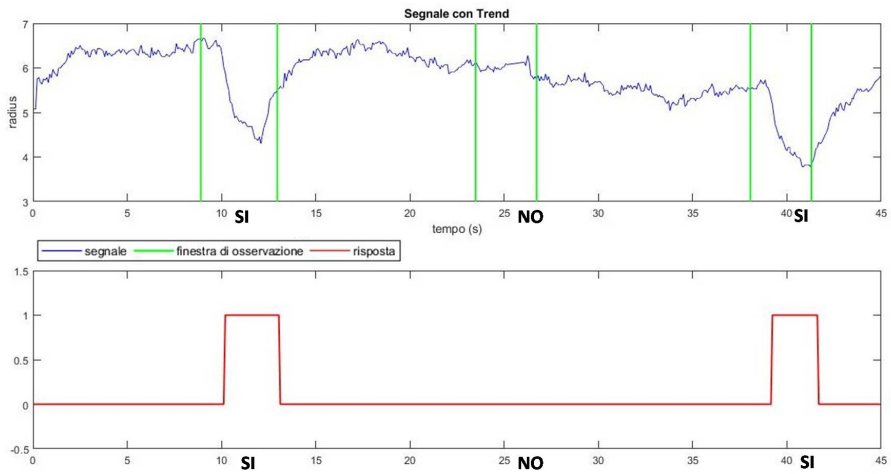


Figura 4.17. Grafico del segnale di risposta accomodativa caratterizzato da un trend.

4.3.4 Conclusioni

L'algoritmo sviluppato rappresenta un primo prototipo di algoritmo di rilevamento dell'evento di accomodazione, e come tale presenta già dei buoni risultati. L'algoritmo lavora in real time e fornisce la risposta predetta all'interlocutore, che può verificare subito la presenza o meno dell'evento sul grafico realtime.

L'algoritmo, in questa versione, è stato sviluppato per riconoscere la risposta entro intervalli ben specifici, che corrispondono agli intervalli in cui vengono poste le domande al soggetto.

In queste condizioni i risultati ottenuti sono buoni, tuttavia esistono delle criticità. Risulta infatti fondamentale il corretto posizionamento della webcam rispetto al soggetto, ai fini di avere un segnale buono. Si dovrebbe evitare anche la presenza di rumore (come il trend) dovuto agli spostamenti del soggetto rispetto la webcam.

Per questa ragione si è valutata la possibilità di installare la webcam in un occhiale o caschetto, in questo modo la webcam sarebbe solidale ai movimenti del soggetto. A tal proposito si può pensare di sviluppare un sistema di calibrazione che imposti i parametri degli algoritmi in base al soggetto.

Un altro aspetto importante risulta essere la spiegazione del task da eseguire. Nonostante il task sia semplice, non sempre viene eseguito in maniera corretta dal soggetto. Sono per queste necessarie alcune prove per capire al meglio l'esperimento e per avere un posizionamento corretto del target, e della webcam.

Capitolo 5

Test su pazienti

L'obiettivo di questa sezione è testare il dispositivo sviluppato su pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica, verificare la presenza del segnale di accomodazione, e interpretare in maniera corretta la risposta data dal paziente.

A tal scopo sei pazienti si sono sottoposti al test. I pazienti presentano la SLA a diversi stadi della malattia.

5.1 Set-up esperimento

Il test è stato eseguito posizionando la telecamera su un supporto, ad altezza occhi a circa 5 cm dal paziente con un angolo di 45° . Sono stati posizionati due target, uno per facilitare l'osservazione da vicino e uno per l'osservazione da lontano. Per il primo è stato usato una tavoletta in plexiglass trasparente con una griglia disegnata, ed è stata posizionata a circa 40 cm dal soggetto. Il secondo è un poster posizionato sulla parete opposta della stanza (a circa tre metri di distanza). L'utilizzo della tavoletta trasparente permette di allineare permettamente i due obiettivi, per simulare la condizione di CLIS.

Durante le acquisizioni sono state poste al paziente due o tre domande con risposta nota. Il paziente, qualora volesse dare una risposta affermativa focalizza il target vicino, altrimenti si ha una risposta negativa.

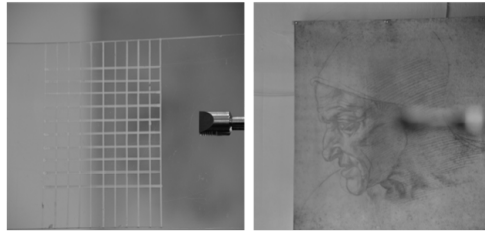


Figura 5.1. Targets utilizzati per compiere il meccanismo di accomodazione

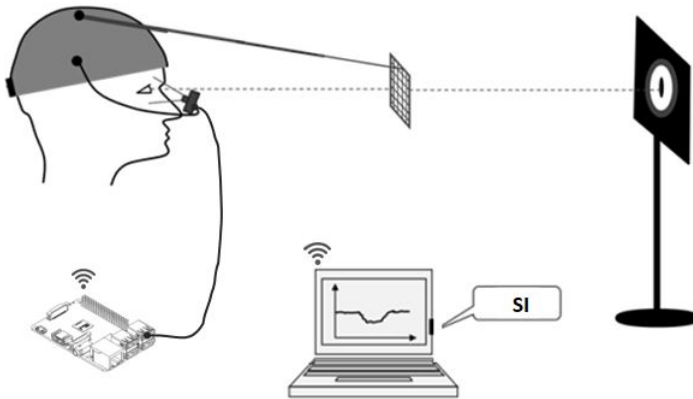


Figura 5.2. Set-up dell'esperimento: La webcam è posizionata a circa 5cm dall'occhio del paziente, il target vicino è posizionato a circa 40 cm dal paziente, un secondo target è posizionato sulla parete. Il computer elabora le immagini, e analizza il segnale della risposta pupillare. In caso di presenza dell'evento di accomodazione si ha una risposta positiva.

5.2 Risultati e Discussione

Il dispositivo è stato testato su 6 pazienti affetti da SLA a diversi stadi della malattia. In seguito sono riportati i risultati delle acquisizioni. Il segnale in blu rappresenta la risposta accomodativa del paziente, le linee verdi verticali delimitano la finestra temporale in cui viene posta la domanda al paziente e si attende la risposta. Viene classificata come risposta positiva, l'evento di

accomodazione con una lunghezza di almeno 4. In rosso è invece riportato il grafico della risposta predetta dall'algoritmo, dove il gradino rappresenta la risposta affermativa. I due segnali in nero e magenta sono le coordinate del centro della pupilla al variare del tempo.

Paziente1

Il primo paziente è un uomo di 50 anni, allo stato LIS della malattia. Il paziente si trova a letto paralizzato, ma ancora permangono movimenti oculari, con cui utilizza un macchinario per la comunicazione alternativa. La sua risposta accomodativa è riportata nella figura 5.3, in cui è possibile vedere che il paziente presenta una buona risposta pupillare. L'algoritmo per il riconoscimento dell'evento ha riconosciuto in maniera corretta le due risposte.

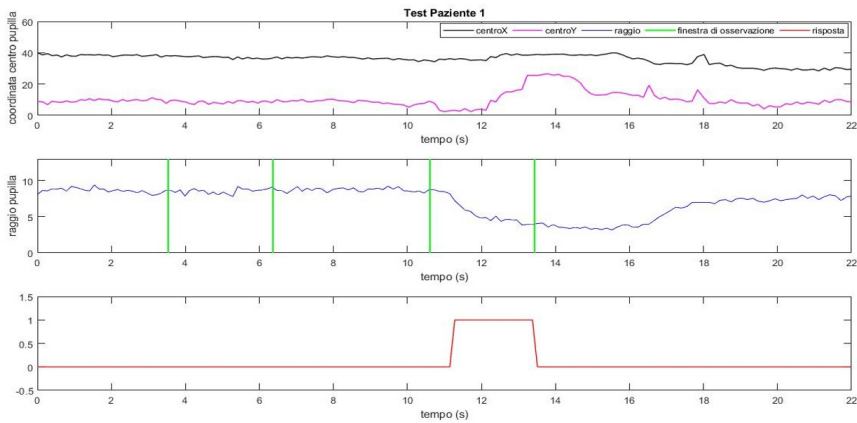


Figura 5.3. Grafico del segnale di risposta accomodativa del paziente1

Paziente2

Il secondo paziente è una donna di 60 anni, allo stato LIS della malattia. Il paziente si trova a letto paralizzato, ma ancora permangono movimenti oculari, con cui utilizza un macchinario per la comunicazione alternativa. La sua risposta accomodativa è riportata nella figura 5.4, in cui è possibile

vedere che il paziente presenta una buona risposta pupillare. L'algoritmo per il riconoscimento dell'evento ha riconosciuto in maniera corretta le due risposte.

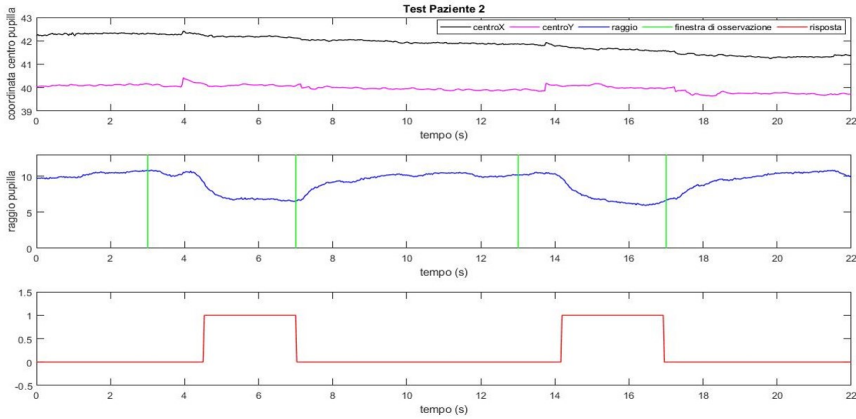


Figura 5.4. Grafico del segnale di risposta accomodativa del paziente2

Paziente3

Il terzo paziente è un uomo di 45 anni, a uno stato avanzato della malattia. Il paziente si trova nella sedia a rotelle, ma ancora permangono dei movimenti del busto, e della mano destra. I movimenti oculari sono buoni. La sua risposta accomodativa è riportata nella figura 5.5, in cui è possibile vedere che il paziente presenta una buona risposta pupillare. L'algoritmo per il riconoscimento dell'evento ha riconosciuto in maniera corretta le tre risposte.

In questa acquisizione non è stato possibile posizionare la webcam nella posizione ideale di 5-10 cm. Questo ha causato la presenza di elevata variabilità nella segmentazione della pupilla e la perdita di campioni.

Paziente4

Il quarto paziente è una donna di 46 anni, che presenta una delle varianti delle patologie che colpiscono il motoneurone (che causerà la paralisi del

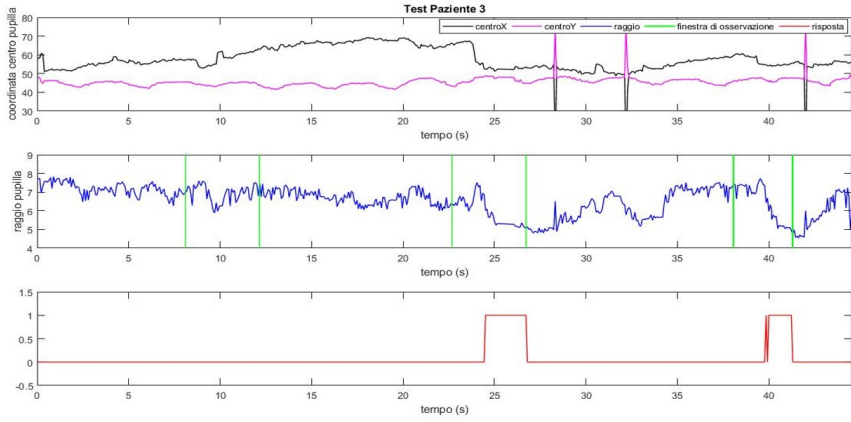


Figura 5.5. Grafico del segnale di risposta accomodativa del paziente3

paziente). Il paziente presenta evidenti problemi di deambulazione. I movimenti oculari sono buoni. La sua risposta accomodativa è riportata nella figura 5.6, in cui è possibile vedere che il paziente presenta una buona risposta pupillare. L'algoritmo per il riconoscimento dell'evento ha riconosciuto in maniera corretta le tre risposte.

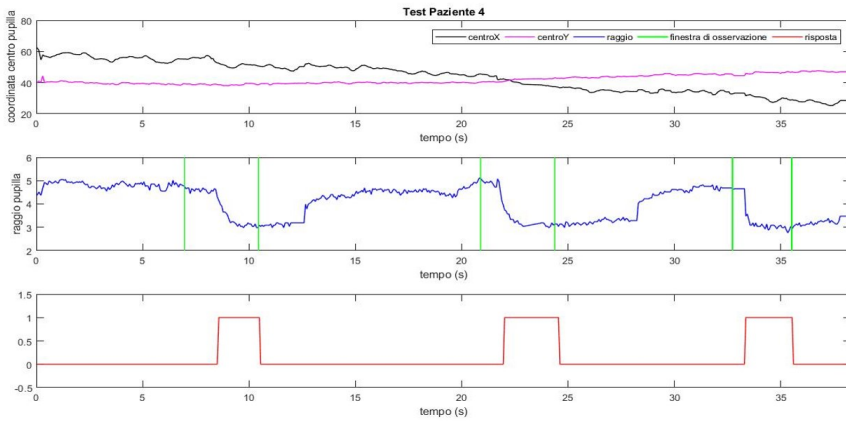


Figura 5.6. Grafico del segnale di risposta accomodativa del paziente4

Paziente5

Il quinto paziente è una uomo di 45 anni, a cui è stata diagnosticata la SLA nel 1994. Il paziente è allo stadio LIS della malattia, quindi è paralizzato e allettato. Il paziente presenta ancora movimenti oculari, che utilizza per comunicare con l'aiuto di un eye-tracker. La sua risposta accomodativa è riportata nella figura 5.7, in cui è possibile vedere che il paziente presenta una buona risposta pupillare. L'algoritmo per il riconoscimento dell'evento ha riconosciuto in maniera corretta le due risposte.

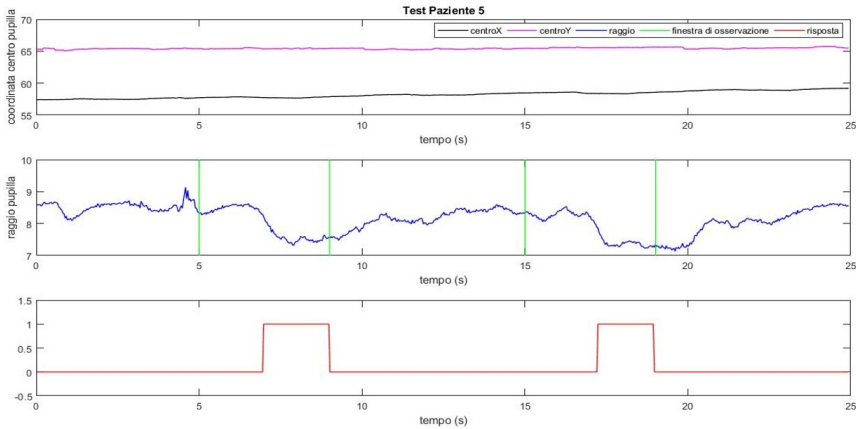


Figura 5.7. Grafico del segnale di risposta accomodativa del paziente5

Paziente6

Il sesto paziente è una donna di 85 anni, a cui è stata diagnosticata la SLA 6 mesi fa. Il paziente presenta disartria. I movimenti oculari sono buoni. La sua risposta accomodativa è riportata nella figura 5.8, in cui è possibile vedere che il paziente presenta una buona risposta pupillare. L'algoritmo per il riconoscimento dell'evento ha riconosciuto in maniera corretta le tre risposte.

In tutti i pazienti si ha una risposta di accomodazione della pupilla molto buona, questo aspetto fa ben sperare sulla possibilità di poter usare

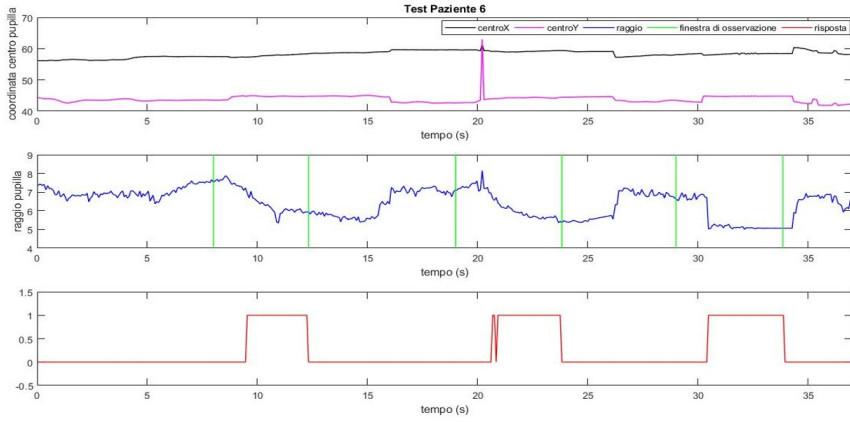


Figura 5.8. Grafico del segnale di risposta accomodativa del paziente6

questo meccanismo anche in stadi più avanzati. L'algoritmo ha predetto in maniera corretta le risposte.

Il sistema così sviluppato presenta dei limiti dovuti in primis al posizionamento della webcam, considerato che i pazienti sono sul letto in posizione supina. Anche per i pazienti in sedia rotelle è difficile posizionare la webcam a una distanza così ravvicinata.

Capitolo 6

Conclusioni e Lavori futuri

In questa tesi è stato sviluppato un sistema di eye-tracking basato sullo studio della variazione della dimensione della pupilla durante accomodazione, ovvero quando lo sguardo viene spostato da un target lontano a uno posto vicino. L'obiettivo è trovare una possibilità di comunicazione adatta a pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica in stato avanzato che vanno incontro a perdita della motilità oculare.

Il sistema realizzato comprende una webcam a infrarossi a bassissimo costo (40 euro) collegata a un Raspberry Pi. Il Raspberry Pi ha il compito di acquisire le immagini, ritagliare le immagini sull'occhio e inviarle al computer mediante un protocollo wireless. Il computer si occupa dell'elaborazione delle immagini e del segnale ricavato.

Sono state eseguite alcune prove su soggetti diversi (sani), al fine di ricavare le condizioni ideali di lavoro. Nello specifico si è verificato che un posizionamento della webcam a una distanza di 5-10 cm dall'occhio dominante del soggetto, permette di avere un'accuratezza sulla misura del 94%. Le misure di raggio della pupilla confrontate con le misure di una segmentazione manuale risultano essere coerenti.

L'algoritmo permette di visualizzare in realtime il segnale relativo alla variazione della dimensione della pupilla nel tempo, e l'immagine corrispondente. Questo permette di avere un feedback sul corretto funzionamento dell'algoritmo e sul corretto posizionamento della webcam. In questa fase questa possibilità è risultata essere molto utile. Tuttavia causa una netta diminuzione della frequenza di acquisizione delle immagini.

La possibilità di monitorare i dati real-time e accedere a tutte le fasi del processo, dall'acquisizione dell'immagine fino all'ottenimento del raggio della pupilla, risulta essere vantaggioso in confronto all'utilizzo di dispositivi in commercio. Infatti spesso questi dispositivi sono delle black box che non permettono di capire e correggere eventuali problemi, o adattare il dispositivo alle esigenze dello studio.

La costrizione pupillare che accompagna lo spostamento volontario dello sguardo da un oggetto lontano a un oggetto vicino è qui utilizzato come segnale di comunicazione binario.

Il protocollo prevede di riconoscere come risposta positiva un evento di accomodazione. L'accuratezza dell'algoritmo è buona (95%).

La performance dell'algoritmo risulta essere fortemente legata al posizionamento della webcam. Questo è dovuto principalmente al fatto che la webcam utilizzata presenta delle caratteristiche tecniche limitate che richiedono il posizionamento della webcam a una distanza ravvicinata.

Nonostante a volte ci siano dei problemi, la qualità dell'immagine della camera IR è migliore di una webcam normale, che invece necessita di un oneroso pre-processing.

Tra gli sviluppi futuri si può pensare alla miniaturizzazione della telecamera e l'installazione su un occhiale o un caschetto. Questo permetterebbe di avere delle misure indipendenti da eventuali movimenti del soggetto e soprattutto di avere un sistema fisso che non richieda il continuo riposizionamento della webcam rispetto al soggetto.

Si può inoltre prevedere di trasferire il processing delle immagini sul raspberry, automatizzare il riconoscimento e l'analisi della pupilla, limitando il trasferimento wireless del solo valore di diametro pupillare.

Lo sviluppo futuro più interessante è senz'altro lo sviluppo di un'interfaccia software controllata tramite il segnale di accomodazione. Tuttavia, può risultare prematuro sviluppare una soluzione generale, dato che i pazienti (soprattutto a questo stadio della malattia) possono avere delle problematiche diverse che devono essere affrontate su base individuale.

Il basso costo del sistema sviluppato (100 euro) però potrebbe permettere di pensare alla realizzazione di prototipi da lasciare in uso al paziente, anche per verificare se l'uso continuativo del meccanismo possa portare ad un miglioramento delle risposte in termini di ampiezza, precisione e sostenibilità.

Sono necessarie sicuramente altre prove su altri pazienti per capire la fattibilità dello studio e soprattutto verificare se negli stadi più avanzati della malattia il riflesso di accomodazione permane.

Bibliografia

- [1] Wijesekera, Lokesh C., and P. Nigel Leigh. *Amyotrophic lateral sclerosis*. Orphanet journal of rare diseases 4.1 (2009)
- [2] Hinterberger, Thilo, et al. *A device for the detection of cognitive brain functions in completely paralyzed or unresponsive patients*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering 52.2 (2005): 211-220.
- [3] Wilhelm, B., M. Jordan, and N. Birbaumer. *Communication in locked-in syndrome: effects of imagery on salivary pH*. Neurology 67.3 (2006): 534-535.
- [4] Bogucki A, Salvesen R. *Sympathetic iris function in amyotrophic lateral sclerosis*. J Neurol 1987; 234:185-186
- [5] Murguialday, A. Ramos, et al. *Transition from the locked in to the completely locked-in state: a physiological analysis*. Clinical Neurophysiology 122.5 (2011): 925-933.
- [6] Kotchoubey B, Lang S, Winter S, Birbaumer N. *Cognitive processing in completely paralyzed patients with amyotrophic lateral sclerosis*. Eur J Neurol 2003;10:551-558.
- [7] Marchetti, M., and K. Priftis. *Brain-computer interfaces in amyotrophic lateral sclerosis: A metanalysis*. Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology 126.6 (2015): 1255-1263.
- [8] Nijssen, Jik, Laura H. Comley, and Eva Hedlund. *Motor neuron vulnerability and resistance in amyotrophic lateral sclerosis*. Acta neuropathologica 133.6 (2017): 863-885.
- [9] Kara Rogers, *The Eye, the Physiology of Human Perception*, Britannica Educational Publishing, 2011
- [10] John D. Porter, *Extraocular Muscle: Cellular Adaptations for a Diverse Functional Repertoire*, Ann N Y Acad Sci 956:7 16, 2002

- [11] Yu Wai Man CY, Chinnery PF, Griffiths PG. *Extraocular muscles have fundamentally distinct properties that make them selectively vulnerable to certain disorders*, Neuromuscul Disord 15, 17-23, 2005
- [12] Berardelli, Cruccu, *La Neurologia della Sapienza*, pp 57:79
- [13] <https://de.scribd.com/document/176220565/Cap-1-3-I-Movimenti-Oculari-Al-Servizio-Della-Visione-Binoculare>
- [14] <http://win.pisavisionlab.org/teaching/burr/MOVIMENTIOCULARI.pdf>, 1991
- [15] Bahill, A. Terry; Clark, Michael R.; Stark, Lawrence, *The Main Sequence, A Tool for Studying Human Eye Movements*. Mathematical Biosciences. 24 (3-4): 191, 1975
- [16] Kardon, Randy. *Anatomy and physiology of the autonomic nervous system*. Wash and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology (6th ed.), ed. Miller, NR, Newman, NJ, Bioussé, V. Kerrison, JB (2005): 649-714.
- [17] Schor, Clifton M., and Shrikant R. Bharadwaj. *Pulse-step models of control strategies for dynamic ocular accommodation and disaccommodation*. Vision research 46.1-2 (2006): 242-258.
- [18] Kasthurirangan, Sanjeev, and Adrian Glasser. *Influence of amplitude and starting point on accommodative dynamics in humans*. Investigative ophthalmology and visual science 46.9 (2005): 3463-3472.
- [19] Suryakumar, Rajaraman, and Robert Allison. *Accommodation and pupil responses to random-dot stereograms*. Journal of optometry 9.1 (2016): 40-46.
- [20] Marg E, Morgan MW (1949) *The pupillary near reflex; the relation of pupillary diameter to accommodation and the various components of convergence*. Am J Optom Arch Am Acad Optom 26:183-198
- [21] Feil, Moritz, Barbara Moser, and Mathias Abegg. *The interaction of pupil response with the vergence system*. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 255.11 (2017): 2247-2253.
- [22] Chirre, Emmanuel, Pedro Prieto, and Pablo Artal. *Dynamics of the near response under natural viewing conditions with an open-view sensor*, Biomedical optics express 6.10: 4200-4211, 2015
- [23] David H. McDougal, Paul D. Gamlin *Autonomic control of the eye*, Compr Physiol. 2015 January
- [24] James E. Birren, Roland C. Casperson, *Age changes in pupil size*, Journal of Gerontology, Volume 5, Issue 3, Pages 216-221, 1950.

- [25] Sanjeev Kasthurirangan and Adrian Glasser, *Characteristics of pupil responses during far-to-near and near-to-far accommodation*, College of Optometry, University of Houston, Houston, TX, 77204, USA, 2005
- [26] Iqbal, Shamsi T., Xianjun Sam Zheng, and Brian P. Bailey. *Task-evoked pupillary response to mental workload in human-computer interaction*. CH'04 extended abstracts on Human factors in computing systems. ACM, 2004
- [27] Andriola M. *Neurofisiologia dell'occhio umano: organo periferico della visione*, Neuroscienze.net
- [28] Di R. John Leigh, David S. Zee, M.D. *The Neurology of Eye Movements*, Fifth edition, Oxford, 2015
- [29] https://www.dartmouth.edu/~dons/part_1/chapter_4.html
- [30] Matteo Lisi, *L'analisi dei movimenti oculari come strumento di indagine dei processi cognitivi*, Department of Optometry and Visual Science City, University of London
- [31] Gesperini Marcella, *Puntatori oculari: valutazione del percorso prescrittivo e dell'outcome in pazienti neurologici* Fondazione Don Carlo Gnocchi, Università Cattolica del Sacro Cuor, 2009.
- [32] Adams RD, Victor M. *Principles of neurology* 5th ed. New York, McCraw-Hill, 1993
- [33] Mizutani T, Aki M, Shiozawa R, et al. *Development of ophthalmoplegia in amyotrophic lateral sclerosis during long-term use of respirators*, J Neurol Sci, 1990.
- [34] Phillips NJ, Winn B, Gilmartin B (1992) *Absence of pupil response to blur-driven accommodation*. Vis Res 32:1775-1779
- [35] Hideaki Hayashi and Shuichi Kato, *Total manifestations of amyotrophic lateral sclerosis, ALS in the totally locked-in state*, Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, Tokyo (Japan), 1989.
- [36] Colette Donaghy, Matthew J Thurtell, *Eye movements in amyotrophic lateral sclerosis and its mimics: a review with illustrative cases*, J Neurol Neurosurg Psychiatry 82: 110-116, 2011.
- [37] Beeldman, E., Raaphorst, J., Klein Twennaar, de Visser, M., Schmand, B. A., de Haan, R. J. *The cognitive profile of ALS: a systematic review and meta-analysis update*, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2015.
- [38] Paola Alberti, Silvia Fermi, *Demenza e sclerosi laterale amiotrofica: da associazione insolita a continuum*, PSICOGERIATRIA 24-32, 2010.

- [39] Hayashi H, Kato S. *Total manifestations of amyotrophic lateral sclerosis: ALS in totally locked-in state*, J Neurol Sci 93:19-35, 1989
- [40] Jik Nijssen, Laura H. Comley, Eva Hedlund, *Motor neuron vulnerability and resistance in amyotrophic lateral sclerosis*, Acta Neuropathol 133:863-885, 2017.
- [41] <https://www.carlsonstockart.com/photo/human-eye-eyeball-anatomy-illustration-2>
- [42] <https://www.dreamstime.com/royalty-free-stock-photo-visual-projection-pathway-image19746175>
- [43] Zhao Lv, Zhao Lv, *Design and implementation of an eye gesture perception system based on electrooculography*, Expert Systems with Applications, Volume 91, pp. 310-321, 2018.
- [44] Jeong Heo, Heenam Yoon and Kwang Suk Park, *A Novel Wearable Forehead EOG Measurement System for Human Computer Interfaces*, 2017.
- [45] R. Barea, L. Boquete, *EOG-based eye movements codification for human computer interaction*, Expert Systems with Applications 39, 2677-2683, 2012.
- [46] F. Barbuceanu, C. Antonya, *EYE TRACKING APPLICATIONS*, Bulletin of the Transilvania University of Brasov, Vol. 2 (51) - 2009.
- [47] Andrew T. Duchowski, *A Breadth-First Survey of Eye Tracking Applications*, Behavior Research Methods, Instruments, and Computers, 2002.
- [48] H.R. Chennamma, Xiaohui Yuan, *A SURVEY ON EYE-GAZE TRACKING TECHNIQUES*, Indian Journal of Computer Science and Engineering (IJCSE), 2013.
- [49] Matthew J. Hollomon, Daniela Kratchounova, *Current Status of Gaze Control Research and Technology Literature Review*, Aerospace Medicine Technical Reports, 2017
- [50] P. Majaranta, H. Aoki *Gaze Interaction and Applications of Eye Tracking: Advances in Assistive Technologies*, IGI Global, pp 21:26, 31 ott 2011
- [51] I. Ekman, A. Poilola, *Voluntary Pupil Size Change as Control in Eyes Only Interaction*, Conference Paper, January 2008
- [52] A. Pérez, M. Cordoba, A. Garcia, R. Méndez, M. Munoz, J. L. Pedraza, and F. Sanchez. *A precise eye-gaze detection and tracking system*. 2003.

- [53] Fuhl, Wolfgang, et al. *PupilNet: convolutional neural networks for robust pupil detection*, arXiv preprint arXiv:1601.04902 (2016).
- [54] Izzuddin, T. A., et al. *Gaze Tracking Algorithm Using Night Vision Camera*, Indonesian Journal of Electrical Engineering and Computer Science 9.2 (2018).
- [55] Chaudhary, Ujwal, et al. *Brain-computer interface: based communication in the completely locked-in state*, PLoS biology 15.1 (2017).
- [56] Otsu, Nobuyuki. *A threshold selection method from gray-level histograms*. IEEE transactions on systems, man, and cybernetics 9.1: 62-66, 1975
- [57] <https://github.com/python/cpython/blob/2.7/Doc/library/socket.rst>
- [58] <https://opencv.org>
- [59] <https://www.raspberrypi.org>
- [60] <https://www.ubuntu.com>
- [61] <http://scikit-image.org>
- [62] <https://matplotlib.org>
- [63] <https://www.tobiidynavox.com/>
- [64] Sara Colantonio, Ovidio Salvetti *Categorizzazione automatica di immagini mediante algoritmi neurali*
- [65] Stoll, Josef, et al. *Pupil responses allow communication in locked-in syndrome patients*. Current biology 23.15 (2013): R647-R648.