

POLITECNICO DI TORINO

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica



Tesi di Laurea Magistrale

Perimetria Cinetica in Realtà Virtuale: Sviluppo Software E Validazione Clinica in Pazienti Con Parziale Deficit Del Campo Visivo Periferico

Relatore

Prof. Danilo DEMARCHI

Correlatori

Prof.ssa Chiara Maria EANDI

Dott.ssa Rossana TERRACCIANO

Candidata

Alice Mascolo

Dicembre 2022

Sommario

L'esame del campo visivo è un'indagine diagnostica eseguita per valutare e trattare patologie oftalmiche e neurologiche.

Nell'ambito clinico i sistemi ad oggi utilizzati per la valutazione sono due, la perimetria statica e la perimetria cinetica. La perimetria cinetica misura sia le aree centrali che periferiche, risultando più sensibile alla perdita avanzata del campo visivo e di conseguenza più adatta alla valutazione clinica di pazienti con grossi deficit. Tra i dispositivi di perimetria cinetica troviamo il manuale Goldmann ed il computerizzato Humphrey Field Analyzer (HFA), che ha la possibilità di essere standardizzato. Entrambi sono molto grandi, ingombranti e non possono essere trasportati, e queste caratteristiche lo rendono non adatto ai pazienti allettati o con una ridotta mobilità. Inoltre, la riproducibilità del test dipende fortemente dall'orientamento della testa del paziente nello spazio, il quale, se inadeguato, potrebbe causare artefatti.

Il presente lavoro di tesi propone una soluzione innovativa e alternativa per l'esame clinico di screening del campo visivo e vede al suo centro lo sviluppo di un sistema perimetrale basato su un dispositivo portatile di realtà virtuale, con interfaccia grafica per la rappresentazione dei risultati. Il dispositivo è stato ideato per l'esecuzione della perimetria cinetica, con lo scopo di individuare e monitorare i difetti del campo visivo, conseguentemente è stato validato su un campione sano e su un campione con patologie compressive chiasmatiche.

Il nuovo sistema è composto da un visore VR, Oculus Quest 2, un controller per l'invio di feedback di risposta ed un computer portatile per la visualizzazione dei risultati.

Sono state progettate un'app Android in Unity per il visore ed un algoritmo con Python per il computer.

L'app consente di generare gli stimoli, formati da tre set di diversi target (V/4e, IV/1e, III/1e), che si muovono in direzione centripeta lungo 24 o 12 vettori. Questo è stato sviluppato seguendo un approccio perimetrico cinetico standard di Goldmann. L'algoritmo in Python, lavorando in tempo reale, permette di elaborare i risultati in arrivo e di riportarli in un grafico bidimensionale (isoptera).

Lo studio è stato condotto presso il Dipartimento di Oftalmologia dell'Ospedale

San Lazzaro di Torino, dove sono stati raccolti dati su 26 pazienti, per un totale di 52 occhi testati: 21 di questi soggetti sono volontari sani, mentre 5 pazienti presentano un deficit del campo visivo. I partecipanti sono stati sottoposti allo stesso test di perimetria sia tramite l'Humphrey Field Analyzer (HFA), standard di riferimento, che con il visore VR. I perimetri raccolti sono stati analizzati e confrontati per valutare le prestazioni del visore.

I risultati ottenuti mostrano valori di correlazione di Pearson $R > 0,83$ per il gruppo di pazienti sani testati, per quanto concerne i pazienti patologici il miglior risultato ottenuto sul singolo soggetto presenta un valore di correlazione di Pearson $R=0.80$. In conclusione, questa tesi dimostra la possibilità di poter usufruire della realtà virtuale nella valutazione del campo visivo tramite perimetria cinetica.

Indice

Elenco delle tabelle	VII
Elenco delle figure	VIII
Acronimi	XIII
1 Il campo visivo	1
1.1 Il campo visivo	1
1.2 Esame del campo visivo	3
1.3 Perimetria o Campimetria	3
1.4 Strumenti e unità di misura	4
1.5 Perimetria Statica e Perimetria Cinetica	6
1.6 Perimetri in uso ed i loro limiti	8
1.6.1 Il perimetro Goldmann	8
1.6.2 Il perimetro Humphrey	10
1.6.3 I limiti dei due dispositivi	11
2 Adenomi ipofisari e craniofaringiomi	12
2.1 Il campo visivo e le patologie delle vie ottiche	12
2.2 Adenomi ipofisari	14
2.3 Craniofaringiomi	16
2.4 Il campo visivo nei pazienti con compressione chiasmatica	17
3 Realtà virtuale in medicina e oftalmologia	19
3.1 Introduzione alla Realtà Virtuale	19
3.2 La Realtà Virtuale in medicina	20
3.3 La realtà virtuale in Oftalmologia	22
3.4 Perimetria e realtà virtuale	24
4 Materiali e metodi	27
4.1 Scopo dello studio	27

4.2	Stato dell'arte	28
4.3	Materiali	28
4.3.1	Il visore	30
4.3.2	Parametri scelti per l'esame	32
4.3.3	Applicazione software in realtà virtuale	34
4.3.4	Protocollo di Trasmissione	37
4.3.5	Interfaccia grafica	38
4.4	Protocollo d'esame	41
4.5	Criteri di inclusione ed esclusione	43
4.6	Metodi Statistici	44
5	Risultati	46
5.1	Analisi su soggetti sani	46
5.1.1	Grafico medio con deviazione standard	49
5.1.2	Istogramma con barre di errore	50
5.1.3	Indice di correlazione di Pearson	53
5.1.4	Box Plot	55
5.1.5	Grafico di Bland Altman	56
5.2	Analisi sui soggetti patologici	57
5.2.1	Soggetto patologico <i>n.1</i>	59
5.2.2	Soggetto patologico <i>n.2</i>	61
5.2.3	Soggetto patologico <i>n.3</i>	63
5.2.4	Soggetto patologico <i>n.4</i>	65
5.2.5	Soggetto patologico <i>n.5</i>	67
5.2.6	Soggetto patologico <i>n.6</i>	69
5.2.7	Soggetto patologico <i>n.7</i>	71
5.3	Discussione dei risultati	73
6	Conclusioni e sviluppi futuri	75
	Bibliografia	77

Elenco delle tabelle

4.1	Scheda tecnica Oculus Quest	30
4.2	Valori luminanza della cupola virtuale misurati tramite un fotometro applicato direttamente sui due schermi dell'occhio destro e dell'occhio sinistro del visore.	33
4.3	Sintesi dei parametri	34
5.1	Tabella riassuntiva dei pazienti con adenoma ipofisario	57
5.2	Tabella riassuntiva dei pazienti con altre patologie del campo visivo	58
5.3	Indice di correlazione di Pearson calcolato per tutti i pazienti patologici per l'isoptera $V/4$, l'occhio destro e l'occhio sinistro	58

Elenco delle figure

1.1	Il campo visivo monoculare è limitato dall'orbita dell'occhio, dal naso, dalla fronte e dagli zigomi (A). Il campo visivo binoculare si sovrappone nella zona centrale (B) [2].	2
1.2	Rappresentazione del campo visivo con a) emianopsia e b) quadrantopsia, la parte nera rappresenta il deficit del campo visivo. . .	2
1.3	Isola della visione, gli assi x e y che rappresentano le posizioni del campo visivo e l'asse z che rappresenta la sensibilità alla luce [5]. . .	3
1.4	Relazione tra sensibilità alla luce in dB e luminanza in asb . La massima intensità di stimolo del perimetro ($10.000apostilb$) corrisponde a zero dB [8].	5
1.5	Confronto tra perimetria statica e cinetica in un esempio di lesione postchiasmale con conseguente emianopsia con risparmio maculare. I test di perimetria statica richiedono un tempo maggiore sia per valutazioni qualitative che quantitative. [2]	7
1.6	Perimetro manuale Goldmann a) e relativo esame di perimetria cinetica b).	9
1.7	Superficie (a) e luminosità (b) delle mire disponibili nel dispositivo Goldmann. [2]	10
1.8	Perimetro Humphrey HFA 3 a) e relativo esame di perimetria cinetica b).	11
2.1	Rappresentazione delle vie ottiche [11] con suddivisione nei tre comparti costitutivi fondamentali.	13
2.2	Struttura e vascolarizzazione dell'ipofisi [13].	15
3.1	Esempio di proiezione prospettica: Proiezione binoculare di una scena composta da scansioni 3D di oggetti del mondo reale, che vengono proiettati su due schermi. [23]	19
3.2	Andamento negli anni delle pubblicazioni riguardo l'argomento "applicazione della realtà virtuale in medicina", dati da PubMed. [27]	21
3.3	Esame virtuale eseguito su pazienti virtuali con strabismo. [40] . . .	23

3.4	Il perimetro montato sulla testa Imo, è costituito da un'unità perimetrale principale, un tablet di controllo utente e un pulsante di risposta del paziente [48].	25
4.1	Perimetro cinetico automatico portatile basato su un dispositivo di realtà virtuale (A); schermata binoculare del visore Oculus Quest 2 (B); scambio dei dati mediante protocollo TCP tra il visore ed il computer portatile con rappresentata l'interfaccia grafica (C). . . .	29
4.2	Contenuto della confezione	31
4.3	Confronto tra la cupola virtuale, prospettiva frontale vista tramite l'interfaccia Unity A), e la cupola di riferimento del dispositivo Humphrey Field Analyzer 3 B)	36
4.4	Prospettiva frontale della cupola con rappresentare le traiettorie degli stimoli per l'esame completo dell'occhio sinistro.	36
4.5	Panel Scene con raffigurata la Main Camera	37
4.6	Diagramma a blocchi del dispositivo	38
4.7	Schermata visualizzata dall'operatore (interfaccia grafica).	39
4.8	Esempio di grafico polare ottenuto dallo studio del campo visivo indagato con l'Oculus per l'occhio destro.	40
4.9	Diagramma a blocchi del pre processing e post processing dei dati	40
4.10	Esempio di utilizzo del visore su paziente sano.	42
4.11	Diagramma a blocchi del protocollo di esame eseguito con l'Oculus	42
5.1	Grafco di distribuzione dell'età.	47
5.2	Confronto tra raggio ottenuto con visore Humphrey e Oculus per l'occhio destro a) e per l'occhio sinistro b) suddiviso per fasce di età, utilizzando tre diversi target: V/4, IV/1, III/1.	48
5.3	Confronto tra Oculus e Humphrey del grafco polare medio con relativa distribuzione standard per entrambi gli occhi.	49
5.4	Istogramma dell'occhio destro e occhio sinistro con raffigurate le singole mire e relative barre di errore, evidenziando il quadrante di riferimento. Il grafico è ottenuto mediando tutti i valori degli stimoli dei soggetti sani per la mira $V/4$ ed è confrontato con il grafico polare medio e relativa deviazione standard.	50
5.5	Istogramma dell'occhio destro e occhio sinistro con raffigurate le singole mire e relative barre di errore, evidenziando il quadrante di riferimento. Il grafico è ottenuto mediando tutti i valori degli stimoli dei soggetti sani per la mira $IV/1$ ed è confrontato con il grafico polare medio e relativa deviazione standard.	51

5.6	Istogramma dell'occhio destro e occhio sinistro con raffigurate le singole mire e relative barre di errore, evidenziato il quadrante di riferimento. Il grafico è ottenuto mediando tutti i valori degli stimoli dei soggetti sani per la mira <i>III/1</i> ed è confrontato con il grafico polare medio e relativa deviazione standard.	52
5.7	Grafici di dispersione con retta di regressione per occhio destro e occhio sinistro divisi per isoptera con indicato il relativo indice di correlazione di Pearson.	54
5.8	Grafici raffiguranti i box plot per occhio destro e occhio sinistro divisi per isoptera.	55
5.9	Grafici di Bland Altman per l'occhio destro e sinistro divisi per isoptera. Le linee tratteggiate rosse evidenziano i limiti dell'intervallo di confidenza al 95%, mentre la linea tratteggiata verde rappresenta la media delle differenze tra le misurazioni dei due metodi.	56
5.10	Confronto tra Oculus e Humphrey del grafico polare del soggetto patologico <i>n.1</i> per entrambi gli occhi	59
5.11	Grafici di dispersione con retta di regressione per occhio destro e occhio sinistro divisi per isoptera con indicato il relativo indice di correlazione di Pearson per il soggetto patologico <i>n.1</i>	60
5.12	Confronto tra Oculus e Humphrey del grafico polare del soggetto patologico <i>n.2</i> per entrambi gli occhi	61
5.13	Grafici di dispersione con retta di regressione per occhio destro e occhio sinistro divisi per isoptera con indicato il relativo indice di correlazione di Pearson per il soggetto patologico <i>n.2</i>	62
5.14	Confronto tra Oculus e Humphrey del grafico polare del soggetto patologico <i>n.3</i> per entrambi gli occhi	63
5.15	Grafici di dispersione con retta di regressione per occhio destro e occhio sinistro divisi per isoptera con indicato il relativo indice di correlazione di Pearson per il soggetto patologico <i>n.3</i>	64
5.16	Confronto tra Oculus e Humphrey del grafico polare del soggetto patologico <i>n.4</i> per entrambi gli occhi	65
5.17	Grafici di dispersione con retta di regressione per occhio destro e occhio sinistro divisi per isoptera con indicato il relativo indice di correlazione di Pearson per il soggetto patologico <i>n.4</i>	66
5.18	Confronto tra Oculus e Humphrey del grafico polare del soggetto patologico <i>n.5</i> per entrambi gli occhi	67
5.19	Grafici di dispersione con retta di regressione per occhio destro e occhio sinistro divisi per isoptera con indicato il relativo indice di correlazione di Pearson per il soggetto patologico <i>n.5</i>	68
5.20	Confronto tra Oculus e Humphrey del grafico polare del soggetto patologico <i>n.6</i> per entrambi gli occhi	69

5.21	Grafici di dispersione con retta di regressione per occhio destro e occhio sinistro divisi per isoptera con indicato il relativo indice di correlazione di Pearson per il soggetto patologico <i>n.6.</i>	70
5.22	Confronto tra Oculus e Humphrey del grafico polare del soggetto patologico <i>n.7</i> per entrambi gli occhi	71
5.23	Grafici di dispersione con retta di regressione per occhio destro e occhio sinistro divisi per isoptera con indicato il relativo indice di correlazione di Pearson per il soggetto patologico <i>n.7.</i>	72

Acronimi

ACP

Craniofaringioma Adamantinomatoso

APK

Android Package Kit

AR

Augmented Reality

GUI

Graphical User Interface

HDM

Head-Mounted Display

IP

Internet Protocol

OD

Occhio Destro

OS

Occhio Sinistro

PCP

Craniofaringioma Papillare

RM

Risonanza Magnetica

SNC

Sistema Nervoso Centrale

TC

Tomografica Computerizzata

TCP

Transmission Control Protocol

VF

Visual Field

VR

Virtual Reality

Capitolo 1

Il campo visivo

Lo studio del campo visivo è di fondamentale importanza nella diagnosi, valutazione e trattamento di patologie oftalmiche, in primis il glaucoma, patologie retiniche o del nervo ottico, nonché di patologie sistemiche come il diabete. Inoltre, costituisce uno strumento diagnostico rilevante in campo neurologico, poiché permette di evidenziare lesioni presenti lungo le vie ottiche che possono essere causate da patologie neurologiche, ischemiche, tumorali o traumatiche.

In questo capitolo introduciamo i fondamenti del campo visivo e come misurarlo con le tecniche attuali di perimetria.

1.1 Il campo visivo

Il campo visivo è la capacità di un occhio immobile di percepire stimoli luminosi provenienti da una porzione ben definita dell'ambiente esterno [1]. Si tratta dell'area che viene visualizzata mantenendo lo sguardo fisso verso un punto.

Se si fa riferimento ad un occhio solo viene detto campo visivo monoculare, la sua estensione va dai 60° nasalmente, 50° superiormente, 90° temporalmente e circa 70° inferiormente.

In condizioni di normalità il campo visivo è binoculare (figura 1.1), ciò significa che è dato da input provenienti da entrambi gli occhi con l'integrazione e la mappatura delle informazioni, consentendo la stereoacuità e la percezione della profondità. [2]

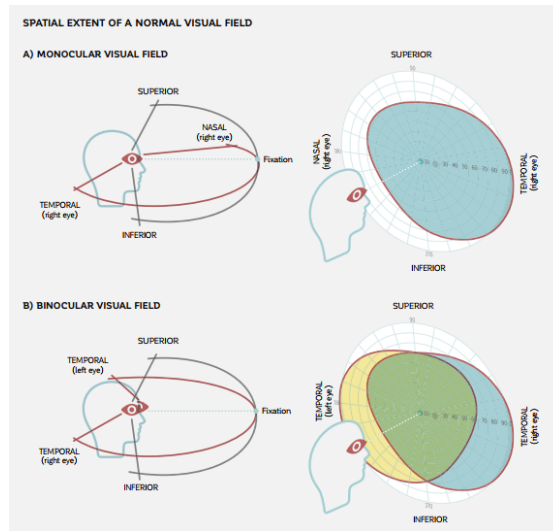


Figura 1.1: Il campo visivo monoculare è limitato dall'orbita dell'occhio, dal naso, dalla fronte e dagli zigomi (A). Il campo visivo binoculare si sovrappone nella zona centrale (B) [2].

Diversi disturbi e patologie possono causare il restringimento del campo visivo. Tale valutazione è spesso utile per localizzare, diagnosticare e seguire il corso e efficacia del trattamento di patologie che coinvolgono la retina, il nervo ottico e il sistema nervoso centrale.

Una delle patologie principali per cui viene eseguito l'esame del campo visivo in ambito oculistico è il glaucoma, che rappresenta la seconda causa di disabilità visiva e cecità in Italia.[3] Altre anomalie del campo visivo possono essere legate a danni alle vie ottiche (tra cui il nervo ottico) e alla corteccia visiva causati da patologie neurologiche o ischemiche, traumi e tumori. [4]

I deficit più invasivi che riguardano uno o più quadranti del campo visivo sono l'emianopsia (perdita di metà del campo visivo, due quadranti in orizzontale o in verticale) e la quadrantopsia (danno limitato ad un solo quadrante), figura 1.2.

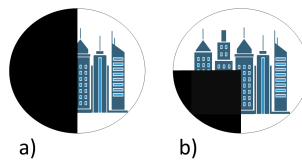


Figura 1.2: Rappresentazione del campo visivo con a) emianopsia e b) quadrantopsia, la parte nera rappresenta il deficit del campo visivo.

1.2 Esame del campo visivo

L'esame del campo visivo valuta la sensibilità luminosa della retina nelle aree centrali e periferiche, localizzando la perdita della vista in una specifica regione anatomica. Quando essa viene valutata in ambiente completamente buio prende il nome di sensibilità assoluta, in ambito clinico-diagnostico però si analizza esclusivamente la sensibilità luminosa differenziale che si definisce come la capacità di percepire stimoli luminosi su uno sfondo illuminato.

La sensibilità alla luce non è uniforme nell'estensione spaziale del campo visivo ma è massima nella zona centrale e degrada progressivamente verso la periferia, questo fenomeno è detto gradiente di sensibilità. Il punto di maggiore sensibilità luminosa, in condizioni fisiologiche, è il punto di fissazione, denominato "fovea".

La sensibilità può essere rappresentata attraverso un grafico tridimensionale, detto Isola della visione o isola di Traquair, in figura 1.3, rifacendosi all'intuizione di Harry Moss Traquair (1875-1954) di rappresentare il campo visivo tridimensionalmente. Le aree all'interno della collina della visione rappresentano le aree del "visto", quelle al di fuori della collina della visione rappresentano le aree del "non visto". L'apice del colle della visione è rappresentato dalla fovea. [1]

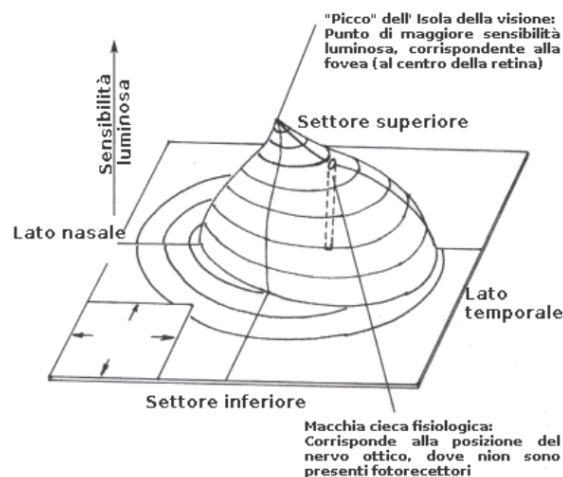


Figura 1.3: Isola della visione, gli assi x e y che rappresentano le posizioni del campo visivo e l'asse z che rappresenta la sensibilità alla luce [5].

1.3 Perimetria o Campimetria

La perimetria è un metodo diagnostico universalmente disponibile per valutare il campo visivo o la funzione visiva di un paziente [2].

Il primo studioso ad utilizzare la perimetria nella clinica fu l'oftalmologo Albrecht

Von Graefe (Berlino, 1828 - Berlino, 1870), il quale ideò il più antico dei perimetri. Il primo perimetro ad entrare in commercio fu ideato da Carl Friedrich Richard Förster e consisteva in uno strumento di dimensioni ridotte formato da un arco orientabile sui vari meridiani.

L'introduzione dei perimetri ad arco rappresentò un grande passo avanti, rendendo possibile la valutazione del campo visivo su larga scala in ambito clinico, tuttavia, la loro funzione era limitata alla sola misurazione dei limiti assoluti del campo visivo del paziente, fu da questa caratteristica che derivò il nome Perimetria.

Grazie allo studio del glaucoma emerse la necessità di esplorare il campo visivo anche all'interno dei limiti assoluti, per questo motivo nei decenni successivi iniziarono a svilupparsi metodi che permettessero di valutare anche la visione centrale, prendendo il nome di Campimetria.

I primi campimetri erano schermi tangenti di grandi dimensioni, circa $2m$, che studiavano la porzione centrale del campo visivo, tra questi il più antico fu ideato da Jannik Petersen Bjerrum (1851 - 1920), che resa la campimetria divenne popolare. [1] [6] Nel tempo si consolidò l'idea di individuare una modalità di esame che consentisse di procedere in modo standardizzato.

Ad oggi il nome maggiormente utilizzato per identificare questa disciplina è Perimetria, spesso chiamata anche Campimetria, termine che in realtà risulterebbe essere più corretto, come indica il Professor Corallo. [1]

1.4 Strumenti e unità di misura

Qualsiasi patologia lungo le vie ottiche provoca generalmente un'alterazione della funzione visiva. La perimetria è in grado di identificare deviazioni dalla normalità, viene eseguita, dunque, per diversi motivi:

1. individuazione delle patologie;
2. valutazione dello stato di malattia;
3. follow-up delle patologie nel tempo per determinare la progressione o la stabilità della malattia;
4. determinazione dell'efficacia di un trattamento;
5. valutazione di un eventuale danno del campo visivo per fini medico-legali.

L'esame del campo visivo si valuta con strumenti che, pur differenziandosi a seconda dei vari modelli, sono accomunati da due caratteristiche fondamentali, una cupola o calotta emisferica uniformemente illuminata (schermo) ed una serie di stimoli luminosi (mire), che su tale schermo vengono rappresentati.

La cupola può avere sezioni diverse e raggiungere lateralmente l'ampiezza di 90° dal punto di fissazione. Sia le mire che lo schermo sono caratterizzati da una propria Luminanza, che in quest'ultimo è costante in ogni strumento [1].

La luminanza è definita come il rapporto tra l'intensità luminosa emessa da una sorgente nella direzione dell'osservatore e l'area apparente della superficie emittente [7], la sua unità di misura è cd/m^2 .

In perimetria si preferisce l'uso dell'unità apostilb (*asb*), definito come:

$$1 \text{ asb} = \frac{1}{\pi} \text{ cd/m}^2.$$

Le mire sono dotate di due caratteristiche variabili: la luminanza e la superficie.

Agendo su queste due variabili, il potere di stimolazione della mira varia da un valore minimo ad un valore massimo [1]. Il grado di attenuazione dello stimolo presentato, rispetto a quello massimo, viene espresso in decibel *dB*.

$$dB = 10 \log\left(\frac{L_{max}}{L}\right)$$

Dove L_{max} è la luminanza massima che il perimetro può visualizzare, mentre L è la luminanza dello stimolo alla soglia (entrambi espressi in apostilbs).

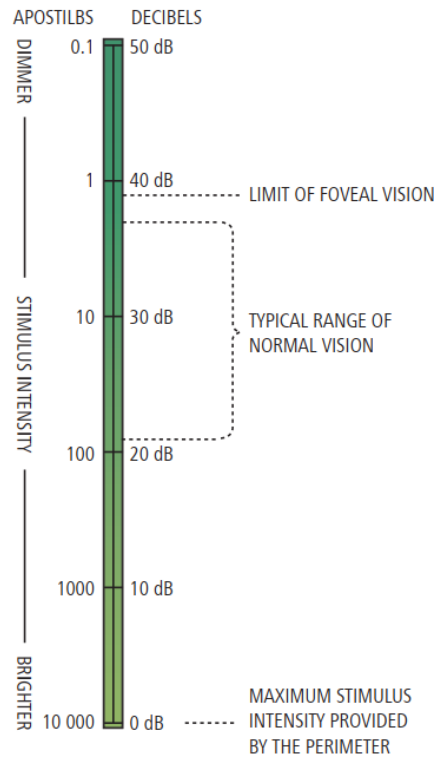


Figura 1.4: Relazione tra sensibilità alla luce in *dB* e luminanza in *asb*. La massima intensità di stimolo del perimetro (10.000*apostilb*) corrisponde a zero *dB* [8].

1.5 Perimetria Statica e Perimetria Cinetica

Esistono fondamentalmente due metodi per valutare il campo visivo (VF) in perimetria: cinetico e statico.

Gli stimoli luminosi utilizzati sono definiti mire e possono essere proposte in movimento, nella perimetria cinetica, oppure in posizioni fisse nella perimetria statica.

Entrambe le tecniche possono essere eseguite da tutti i perimetri in commercio, dove attualmente troviamo il perimetro manuale Goldmann e strumenti computerizzati di perimetria.

I due metodi perimetrici hanno lo scopo di mappare la collina della visione di un paziente per identificare le regioni di sensibilità alla luce, tuttavia, la procedura utilizzata per raggiungere questo obiettivo è differente:

- **Perimetria statica:** La perimetria statica è in genere limitata ai 30° di visione centrale, zona cruciale in cui si verificano scotomi dovuti al glaucoma.

[2]

Attraverso l'uso dei perimetri computerizzati la perimetria statica consiste nel variare la luminanza, a seconda della risposta del soggetto, mantenendo fisso il luogo dove si presenta lo stimolo: nel caso lo stimolo venga percepito, verrà proiettato, in un secondo momento, nello stesso punto uno stimolo di luminanza più bassa, continuando in questo modo finché il soggetto non riuscirà più a percepirlo. Da questo momento lo strumento proporrà nello stesso luogo uno stimolo di luminanza lievemente superiore, che il soggetto dovrebbe vedere. Si giunge a definire, quindi, il valore di soglia per ciascun punto testato fino a quando tutte le posizioni in esame, disposte nello spazio visivo secondo una griglia predeterminata, non vengono esaurite.

Il rapporto tra la luminanza (espressa in asb) e la sensibilità luminosa (espressa in scala logaritmica dB) è una corrispondenza inversa, quindi alla percezione di una mira di bassa luminanza corrisponderà una elevata sensibilità. Si otterrà così una mappa di luminanza, detta mappa di sensibilità. [1]

Nella perimetria statica, dunque, la luminanza varia, mentre posizione e superficie della mira sono costanti.

- **Perimetria cinetica:** La perimetria cinetica si basa su stimoli in movimento e permette l'esplorazione della visione periferica. Gli stimoli si muovono in direzione centripeta a partire dai limiti del campo visivo, si passa da un'area di campo visivo non vista fino ad una vista raggiungendo la soglia di percezione. Se eseguita con perimetri manuali gli stimoli vengono messi manualmente in movimento dall'operatore. La traiettoria degli stimoli è chiamata meridiano o vettore. Dopo che un numero sufficiente di meridiani con lo stesso stimoli è stato testato, i punti di risposta vengono uniti e la curva che si crea prende il

nome di isoptera. Questa procedura viene ripetuta con stimoli di differente luminosità e superficie testando la sensibilità del paziente. [1] [2]

I parametri della perimetria cinetica sono tre, la superficie, l'intensità degli stimoli e la velocità. Gli stimoli della stessa grandezza ed intensità formano un set e sono in numero sufficiente per ottenere un'isoptera. Le isoptere con diversi set avranno ampiezza differente a seconda della percezione del paziente. La velocità degli stimoli è variabile in ogni set e viene impostata dall'operatore, solitamente varia da $5^\circ/s$ a $2^\circ/s$

La macchia cieca, uno scotoma assoluto fisiologico normalmente presente, può essere indagata con entrambe le perimetrie.

Il Gold Standard per la perimetria statica è il dispositivo manuale Goldmann, mentre per la perimetria cinetica troviamo il dispositivo computerizzato Humphrey. Sebbene la perimetria statica sia diventata più popolare, ci sono situazioni in cui è preferibile la perimetria cinetica [2], per diversi motivi:

- La perimetria cinetica ha una miglior risoluzione spaziale, poiché il paziente può riferire di aver visto lo stimolo in qualsiasi luogo lungo l'intera traiettoria di un vettore. Questo è particolarmente utile per identificare i confini periferici.
- Il test ha una durata di esecuzione minore, come evidenziato in figura 1.5.
- La perimetria cinetica è maggiormente flessibile ed interattiva, quindi più adatta alle capacità del paziente.

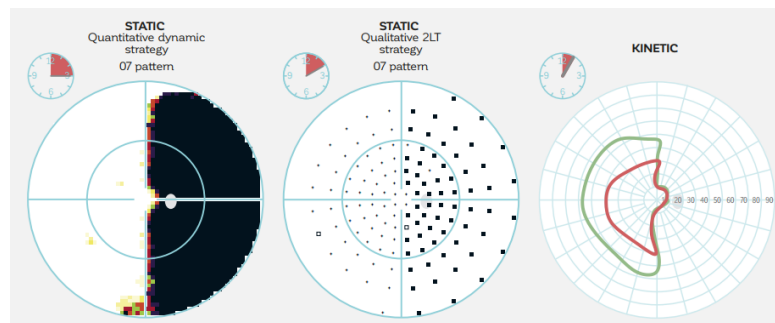


Figura 1.5: Confronto tra perimetria statica e cinetica in un esempio di lesione postchiasmale con conseguente emianopsia con risparmio maculare. I test di perimetria statica richiedono un tempo maggiore sia per valutazioni qualitative che quantitative. [2]

1.6 Perimetri in uso ed i loro limiti

I dispositivi impiegati nell'esame del campo visivo ad essere più largamente diffusi sono due, i perimetri Humphrey della casa ZEISS e il perimetro manuale Goldmann. Questi perimetri verranno analizzati nel dettaglio, in quanto, oltre ad essere il Gold standard come già sottolineato, sono anche i principali dispositivi utilizzati presso il reparto di Oculistica del Padiglione Dermatologico San Lazzaro di Torino, dove è stato condotto lo studio.

1.6.1 Il perimetro Goldmann

Il perimetro Goldmann fu ideato da Hans Goldmann (1899-1991) nel 1945, un perimetro manuale che fu poi soppiantato solo dall'introduzione del primo perimetro computerizzato l'Octopus 201, nel 1974.

Si tratta di un dispositivo ad azionamento manuale costituito da una cupola emisferica con un raggio di 30cm illuminata con una luminanza di 31.5asb , che consente di rilevare la soglia differenziale sia con tecnica cinetica che con quella statica. [1] Per eseguire l'esame al paziente viene occluso un occhio (per convenzione si parte ad esaminare il destro) e si fa poggiare il capo su un apposito sostegno per mento e fronte. Si invita il paziente a fissare, durante tutto l'esame, la mira posta davanti a sé. L'operatore seduto dall'altro lato del perimetro può, dopo aver centrato l'occhio del paziente, monitorarlo visivamente mediante l'oculare controllando che rimanga immobile. L'esaminatore dispone di un pantografo che permette di azionare un proiettore grazie al quale una mira di colore bianco, della quale possono essere variati intensità luminosa e diametro, viene mossa in modo centripeto, nel caso dell'esame cinetico, con moto uniforme lungo un certo numero di meridiani. Il paziente deve segnalare a voce o azionando un pulsante la percezione dello stimolo. Al termine dell'esame si riportano tutti i punti segnalati dal paziente e si ottiene il grafico di un isoptera per i punti ottenuti da una stessa mira.

Le caratteristiche del dispositivo Goldmann sono le seguenti:

1. Le mire possono essere di diverse superfici, la quale viene indicata con un numero romano, e di diverse luminosità, indicate con un numero arabo. I diversi valori sono riportati nelle figure 1.7.
2. Ogni luminosità varia rispetto alla precedente di un passo di 5dB .
3. Le dimensioni del target e la luminosità sul perimetro Goldmann sono state progettate per sovrapporsi perfettamente in modo semplice. Aumentare la dimensione del target è teoricamente equivalente in effetti ad aumentare

la luminosità di $5dB$, ottenendo così delle “mire equivalenti”. I bersagli dovrebbero essere ugualmente visibili se la somma dei loro numeri romani e arabi è la stessa.

4. Nella pratica clinica comune le mire utilizzate sono la $V/4$, $I/4$, $I/3$, $I/2$, annotando sul referto le mire utilizzate per il campo visivo ed in particolare quella utilizzata per la definizione della macchia cieca.

L'esame del campo visivo esplorato con il perimetro di Goldmann presenta delle variabili dovute all'operatore e variabili dovute al paziente.

Le variabili dovute all'operatore riguardano il controllo della fissazione del paziente, la capacità di esecuzione e l'elevata abilità interpretativa e capacità di confronto che si acquisiscono con l'esperienza.

Le variabili dovute al paziente, invece, sono il diametro pupillare, la refrazione (correzione ottica, trasparenza dei mezzi diottrici, etc.), la capacità di rispondere correttamente agli stimoli luminosi e in caso contrario generare degli errori Falsi Positivi (paziente segnala uno stimolo che non gli è stato presentato) e Falsi Negativi (paziente non segnala uno stimolo che gli è stato presentato), il tempo di reazione e in ultimo l'effetto apprendimento e l'affaticamento.

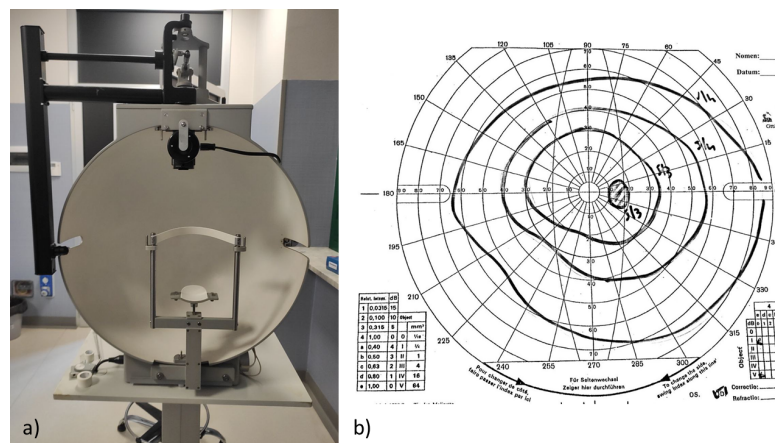
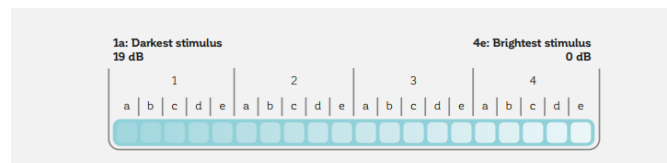


Figura 1.6: Perimetro manuale Goldmann a) e relativo esame di perimetria cinetica b).

SIZE	DIAMETER	AREA [MM ²]	RECOMMENDED FOR
V	1.7°	64	Low vision (end stage disease) Far periphery (determination of anatomical visual field borders)
IV	0.8°	16	
III	0.43°	4	Periphery Standard for static testing
II	0.2°	1	
I	0.1°	0.25	Peripheral and central testing Small area and high resolution (e.g., blind spot, small or shallow scotomas)

(a)



(b)

Figura 1.7: Superficie (a) e luminosità (b) delle mire disponibili nel dispositivo Goldmann. [2]

1.6.2 Il perimetro Humphrey

Il perimetro computerizzato Humphrey, come il dispositivo Goldmann, è in grado di eseguire sia l'esame cinetico che l'esame statico, ed è stato introdotto per superare i limiti legati alla dipendenza dei risultati dell'esame dall'operatore e dalla durata elevata dell'esame.

L'ultimo modello disponibile attualmente in commercio è il dispositivo Humphrey Field Analyser HFA 3, proposto dalla casa ZEISS nel 2015 ed è considerato lo standard d'esame universalmente riconosciuto nella diagnostica oftalmica e nella gestione del glaucoma. La procedura di esecuzione dell'esame è simile al dispositivo Goldmann ma gli stimoli vengono presentati in modo automatico dal dispositivo ed in aggiunta dispone di [9]:

- eye-tracking, l'operatore può visualizzare l'occhio in esame del paziente nello schermo touch-screen grazie alle telecamere interne. In questo modo è possibile verificare costantemente che il paziente stia mantenendo lo sguardo fisso verso il punto di fissazione, inoltre, lo strumento registra in modo automatico le

perdite di fissazione da parte del paziente, parametro che incide sulla validità dell'esame;

- è possibile eseguire esami già presenti tramite pattern di soglia oppure realizzare un test cinetico personalizzato modificando i parametri;
- il grafico, rappresentante le isoptere oppure i valori di soglia, viene aggiornato in tempo reale ed è visualizzabile sullo stesso schermo.

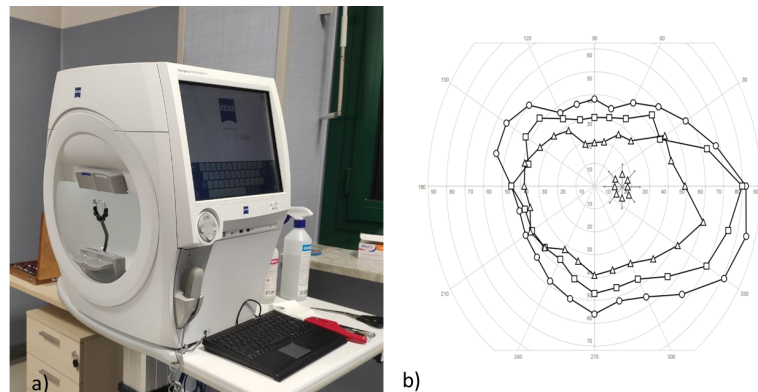


Figura 1.8: Perimetro Humphrey HFA 3 a) e relativo esame di perimetria cinetica b).

1.6.3 I limiti dei due dispositivi

Entrambi i dispositivi richiedono che l'esame venga svolto in una camera oscurata, nella pratica non sempre è possibile ottenere le condizioni ambientali necessarie per tutto lo svolgimento dell'esame, che risulta essere di notevole durata.

Per svolgere entrambi gli esami il paziente deve potersi sedere su uno sgabello, appoggiare mento e fronte sull'apposito supporto e premere un pulsante. Questo risulta essere un limite rilevante, poiché non tutti i pazienti sono in grado di mantenere la posizione eretta del collo per la durata necessaria, mentre i pazienti con handicap o pazienti che hanno subito un trauma sono impossibilitati ad eseguire l'esame.

Per questo motivo è necessario un nuovo strumento che sia portatile e possa essere utilizzato anche da pazienti che presentano queste limitazioni.

Lo scopo di questa tesi è quello di valutare clinicamente un perimetro cinetico portatile, che superi questi limiti, realizzato mediante realtà virtuale (VR).

Capitolo 2

Adenomi ipofisari e craniofaringiomi

Il nuovo sistema è stato proposto a pazienti che presentano deficit del campo visivo con lo scopo di validarlo su un campione patologico.

Sono stati scelti pazienti affetti da adenoma ipofisario e da craniofaringioma, patologie che causano alterazioni campimetriche evidenti dovute a compressione chiasmatica.

In questo capitolo si descrivono nel dettaglio le due patologie e si analizzano le conseguenze che hanno nel campo visivo.

2.1 Il campo visivo e le patologie delle vie ottiche

La perimetria è la modalità di test principale per l'individuazione dei disturbi delle vie ottiche, suddivisi in chiasmatici e retrochiasmatici. L'obiettivo è definire la forma e l'entità della perdita di campo visivo, che a sua volta fornisce indizi decisivi sul tipo e sulla localizzazione delle lesioni.

La perimetria rappresenta un test molto importante per la neuro-oftalmologia in quanto è in grado di stabilire non solo se sia necessaria l'imaging diagnostica, ma fornisce indizi diagnostici focali che possono aiutare il radiologo fornendo indicazioni rispetto a dove sia più probabile che si trovi la malattia, inoltre quantifica il difetto e permette di seguirne i cambiamenti nel tempo. [10]

Le affezioni delle vie ottiche non sempre implicano una riduzione dell'acuità visiva ma causano invece costantemente disordini del campo visivo. Molti anni fa, prima dell'avvento di TC e RMN il risultato dell'esame del campo visivo era ciò su cui si basavano gli interventi neurochirurgici, ad oggi il suo ruolo è ovviamente ridimensionato tuttavia vi sono ancora situazioni in cui un deterioramento del campo visivo in particolari modalità, può far sospettare la presenza di una noxa

patogena (per esempio un processo compressivo) prima che questo sia visibile con indagini neuro-radiologiche. [1]

Le vie ottiche vengono suddivise in tre comparti: comparto prechiasmatico, comparto del chiasma ottico e comparto retrochiasmatico. Questa suddivisione è proposta non solo per schematismo ma anche perché corrispondenti alle alterazioni del campo visivo che risultano essere tipiche del medesimo tratto (figura 2.1) [1].

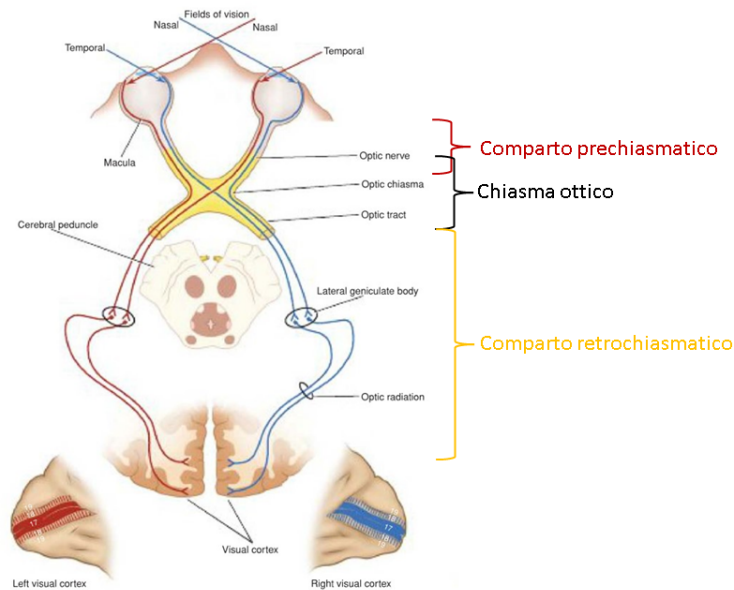


Figura 2.1: Rappresentazione delle vie ottiche [11] con suddivisione nei tre comparti costitutivi fondamentali.

Le patologie che si presentano a livello di questi comparti sono:

- **Comparto prechiasmatico:** Le patologie di questo comparto possono essere suddivise in quelle riguardanti la papilla ottica ed il nervo ottico. Quest'ultimo a sua volta si suddivide in porzione intra-oculare, intra-orbitaria, intra-canalicolare e intra-cranica.

Le patologie papillari che si manifestano con un'alterazione campimetrica sono le seguenti:

1. papilliti: il reperto perimetrico più comune in questo caso è lo scotoma centrale, ossia una lacuna di sensibilità circoscritta alla zona foveale e parafoveale.
2. papilledema: si intende con questo termine la condizione di edema bilaterale della papilla presente in caso di ipertensione endocranica. Le

alterazioni campimetriche possono essere assenti oppure si può presentare un allargamento della macchia cieca.

3. drusen della papilla: le alterazioni di campo visivo dovute a questi accumuli lipoproteici a livello della papilla non sono tali da renderli patognomici.
4. otticopatia ischemica anteriore non-arteritica: al contrario della precedente le alterazioni campimetriche di questa patologia sono molto tipiche, per molto tempo si è ritenuto patognomico l'emianopsia altitudinale inferiore, in particolare recenti studi del prof. Sohng Singh Hayreh ha confermato che lo scotoma assoluto è presente di norma nel solo settore nasale inferiore, mentre risulta relativo nel settore temporale inferiore.
5. otticopatia ischemica anteriore arteritica: questa patologia causa dei difetti perimetrici sovrapponibili alla forma non arteritica, cambia però la sua evoluzione che è molto più rapida.

Le patologie del nervo ottico retrobulbari sono invece definite neuropatie ottiche che possono avere cause demielinizzanti, tossiche o compressive. L'alterazione perimetrica tipica dovuta a queste patologie è lo scotoma centrale accompagnato o sostituito anche da altri difetti presenti nell'occhio affetto ed anche nel controlaterale. [1]

- **Chiasma ottico:** Le patologie che maggiormente colpiscono questo comparto sono quelle ipofisarie che determinano delle alterazioni campimetriche ben riconoscibili, cosa che non avviene per altre patologie di questo comparto le cui alterazioni risultano caratterizzate proprio da polimorfismo. La patologia chiasmatica è principalmente compressiva, la caratteristica principale delle compressioni centro chiasmatiche, nel loro stadio avanzato, è l'emianopsia bitemporale.

Patologie di questo tipo sono gli adenomi ipofisari ed i craniofaringiomi.[1]

- **comparto retrochiasmatico:** A prescindere dalla patologia e dalla sede di lesione questo comparto è caratterizzato da difetti campimetrici omonimi, ossia presenti in entrambi gli occhi e rivolti verso lo stesso lato, che è opposto a quello in cui ha sede anatomicamente la lesione. Tra i due occhi può essere presente una asimmetria per quel che concerne l'aspetto topografico delle aree amputate (si definiranno allora difetti incongruenti). Le lesioni della porzione corticale presentano inoltre la caratteristica del "risparmio maculare". [1]

2.2 Adenomi ipofisari

L'ipofisi di solito viene considerata la "ghiandola maestra" perché le sue secrezioni ormonali controllano la crescita e l'attività di altre tre ghiandole endocrine: la

tiroide, le ghiandole surrenali e le gonadi. Gli ormoni ipofisari non si limitano nella loro attività alla regolazione delle ghiandole bersaglio endocrine; agiscono anche direttamente sui tessuti bersaglio non endocrini. [12]

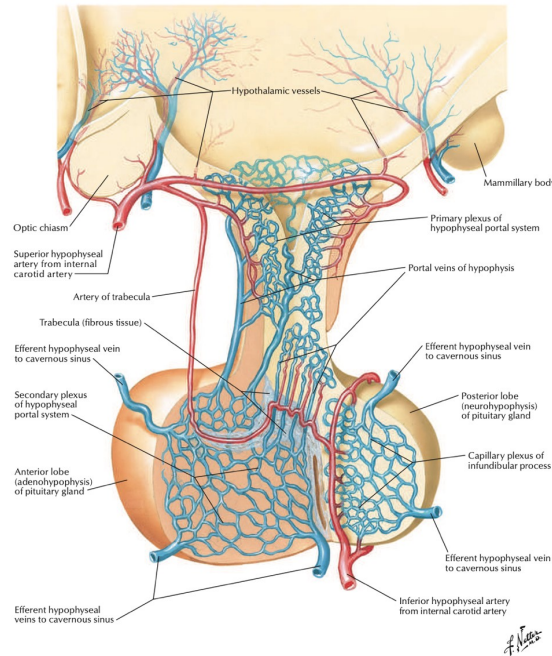


Figura 2.2: Struttura e vascolarizzazione dell'ipofisi [13].

L'adenoma ipofisario è un tumore benigno che colpisce l'ipofisi ed è la causa più frequente di alterazione campimetrica dovute a compressione a livello chiasmatico. La seguente classificazione e descrizione è quella redatta dalla Associazione Medici Endocrinologi all'interno del suo volume "Manuale di Endocrinologia Clinica" [14]. Gli adenomi ipofisari possono avere estensione diversa ed in base alle strutture verso cui si dirigono causano patologie differenti:

- sovra-sellare, verso le strutture ottiche ed il III ventricolo, determinando alterazioni visive, cefalea ed idrocefalo
- latero-sellare, con invasione del seno cavernoso fino al lobo temporale, determinando diplopia, ptosi e oftalmoplegia e raramente epilessia temporale
- inferiore, verso il seno sfenoidale e le cellette etmoidiche. Sono le lesioni più comuni nella regione sellare, rappresentando il 10-15% dei tumori intracranici. Possono essere presenti come reperto incidentale alla RMN eseguita per altre ragioni (fino al 20% di una popolazione di soggetti sani senza problemi di funzionalità ipofisaria). Non esistono differenze di sesso né di età. Nella maggior parte dei casi sono lesioni singole (solo in < 1% sono multiple).

Gli adenomi si distinguono attualmente sulla base di tre criteri, le dimensioni, l'invasione delle strutture circostanti e la capacità secretoria.

In base alle dimensioni si distinguono:

- microadenomi, inferiori ad 1cm di diametro;
- macroadenomi, superiori ad 1cm ;
- adenomi giganti, maggiori di 3cm ;
- le lesioni di circa 1cm vengono definite mesoadenomi.

La classificazione dimensionale non ha un significato solo anatomico, ma identifica due categorie tumorali con differenti modalità di sviluppo: i microadenomi generalmente rimangono tali, i macroadenomi di solito aumentano di dimensioni.

2.3 Craniofaringiomi

I craniofaringiomi sono tumori benigni a lenta progressione, derivanti dalla degenerazione tumorale dei residui della tasca di Rathke, si tratta di un'estroflexione ectodermica del tetto dell'orofaringe che migra nel SNC da cui si sviluppano i lobi anteriori e intermedi dell'ipofisi.

[15] I due sottotipi istologici, craniofaringioma adamantinoso (ACP) e craniofaringioma papillare (PCP), differiscono per genesi e distribuzione per età. Agli ACP viene diagnosticato un picco di incidenza bimodale (5-15 anni e 45-60 anni), mentre i PCP sono limitati agli adulti principalmente nella quinta e sesta decade di vita [16].

I sintomi e i segni sono generalmente legati all'età, ma la presentazione clinica dipende anche in gran parte dalla localizzazione intra o soprasellare del tumore, dalla particolare anatomia del chiasma ottico (cioè pre o postfissato) e la dimensione della massa. Pertanto, alcuni casi possono manifestarsi in maniera molto simile agli adenomi ipofisari. I sintomi possono essere visivi, endocrini, da ipertensione endocranica e deficit cerebrali focali. I bambini di solito si presentano con un aumento della pressione intracranica, mentre gli adulti di solito presentano un deficit della visione.

Negli adulti, come nel caso del nostro paziente, l'insufficienza visiva risulta essere il sintomo principale.

Il difetto di campo è estremamente variabile, con alterazioni tipiche del nervo ottico, del chiasma o della patologia del tratto ottico. La posizione del chiasma, così come il tumore, determina il tipo di deficit di campo. La più comune, tuttavia, è un'emianopsia bitemporale, generalmente asimmetrica. [16][17]

2.4 Il campo visivo nei pazienti con compressione chiasmatica

Le patologie compressive a livello chiasmatico provocano nella maggior parte dei casi alterazioni del campo visivo. I deficit sono caratterizzati dalla netta separazione fra la parte sana e quella cieca, in corrispondenza del meridiano verticale od orizzontale del campo visivo.

La campimetria infatti risulta essere un esame con un fondamentale valore localizzatore della lesione.

I metodi campimetrici utilizzati oggi sono tutti in grado di evidenziare anche minimi difetti di campo visivo molto significativi per la diagnosi precoce.

Il tipico difetto di campo visivo dovuto a lesioni chiasmatiche o retrochiasmatiche è il difetto temporale lungo il meridiano verticale. A differenza delle patologie compressive, la diminuzione dell'acuità e la perdita di campo si verificano meno regolarmente in presenza di tumori secernenti, che presentano manifestazioni endocrinologiche come acromegalia, galattorrea, amenorrea e sindrome di Cushing.

A causa della loro attività secretoria, questi tumori si manifestano mentre sono ancora piccoli. Un tumore che insorge nella sella turcica deve essere abbastanza grande e avere una significativa estensione extrasellare prima di interferire con le vie visive; di conseguenza, il test del campo visivo non è un metodo di screening sensibile per i piccoli tumori dell'ipofisi. Poiché solo i grandi adenomi ipofisari con estensione extrasellare comprimono il chiasma, la maggior parte dei pazienti con adenomi ipofisari e difetti del campo visivo avrà sella turcica anormale riscontrabile in RM o TC. Al contrario, la presenza di difetti del campo chiasmatici in un paziente con una sella radiologicamente normale suggerisce un processo diverso dall'adenoma ipofisario. [18]

Nella più ampia serie di adenomi ipofisari in letteratura, 1000 casi della Mayo Clinic, il 70% presentava difetti del campo visivo. Nel 42% di questi casi, i sintomi visivi erano il sintomo più lamentato dai pazienti. [19] L'importanza di ottenere un campo visivo durante la valutazione di una perdita visiva inspiegabile in un adulto non può essere sottovalutata. Frequentemente, i pazienti con adenomi ipofisari o altre lesioni chiasmatiche vengono seguiti per anni con diagnosi errate come neurite ottica cronica, ambliopia, errore di rifrazione o glaucoma a bassa tensione prima che venga fatta la diagnosi corretta. La spiegazione usuale di tali errori è il mancato ottenere o interpretare erroneamente studi radiologici e del campo visivo appropriati. La risposta benefica ai soli steroidi antinfiammatori non è un criterio adeguato per distinguere la perdita della vista dovuta alla neurite ottica da quella associata all'adenoma ipofisario. [20]

Il trattamento chirurgico è la cura più indicata in caso di craniofaringioma e in tutti gli adenomi ipofisari con esclusione degli adenomi secernenti.

Lo scopo principale della resezione chirurgica nei pazienti che presentano deficit visivi è quello di migliorare o arrestare l'ulteriore progressione, ma le possibili complicanze possono comportare un peggioramento permanente degli stessi sintomi. A causa della variazione nella strategia di trattamento, compresa la tempistica della procedura, la funzione visiva dopo la chirurgia endoscopica endonasale (SET) per i tumori dell'ipofisi può variare tra i pazienti.

Gli autori Ivo S. Muskens et al. nel loro studio del 2017 [21] hanno mostrato come la resezione dell'adenoma ipofisario in pazienti con sintomi visivi preoperatori migliora considerevolmente i sintomi visivi nella maggior parte dei casi. Inoltre, fino al 30% dei pazienti ha un recupero completo della vista.

Alcuni fattori possono influenzare questo risultato, ed è possibile portare a risultati postoperatori ancora migliori. I fattori possono essere correlati a procedura, sintomi, tumore e paziente.

In particolare un'età inferiore del paziente è associata ad un migliore recupero del campo visivo dopo l'intervento chirurgico ed inoltre è stato riscontrato che la presenza di difetti del campo visivo centrale e difetti del campo visivo bilaterale sono associati a una prognosi più sfavorevole.[22]

In conclusione, i fattori correlati al recupero postoperatorio del campo visivo nei pazienti con adenoma ipofisario comprendono l'età, il grado di compressione preoperatorio, il difetto del campo visivo centrale e il difetto del campo visivo bilaterale. Il recupero postoperatorio del campo visivo è più promettente quando il paziente è più giovane, il grado di compressione è più ridotto ed il campo visivo centrale non è coinvolto nell'occhio più colpito.

Capitolo 3

Realtà virtuale in medicina e oftalmologia

3.1 Introduzione alla Realtà Virtuale

La realtà virtuale, dall'inglese *Virtual Reality* (VR), è una realtà simulata tramite un computer. I dispositivi di realtà virtuale sfruttano i sensi dell'utilizzatore per proiettarlo in un ambiente digitale.

Quando si parla di VR, in genere, si intende un display binoculare montato sulla testa, dall'inglese *head-mounted display* (HMD), che presenta a ciascun occhio una proiezione prospettica bidimensionale (2D) della scena virtuale che sta cercando di simulare. Da queste due proiezioni, il cervello è in grado di dedurre proprietà tridimensionali (3D) dell'ambiente simulato, proprio come fa dalle proiezioni retiniche del mondo reale ricevute da ciascun occhio (figura 3.1). Lo scopo della VR è imitare questo processo naturale di proiezione. [23]

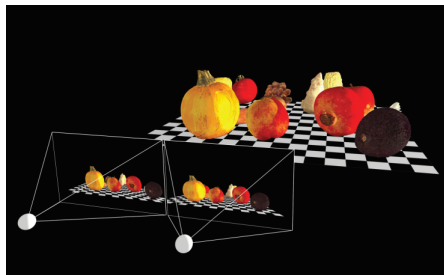


Figura 3.1: Esempio di proiezione prospettica: Proiezione binoculare di una scena composta da scansioni 3D di oggetti del mondo reale, che vengono proiettati su due schermi. [23]

Nel 1962 l'inventore e regista americano Morton Heilig creò il dispositivo "Sensorama", il cosiddetto "cinema esperienza", che consente di contemplare un'immagine tridimensionale dinamica. Fu quest'ultimo a gettare le basi per lo sviluppo delle tecnologie VR. Il termine "realtà virtuale" nacque solo successivamente quando, nel 1989, il filosofo e futurista Yaron Lanier fondò la *Virtual Programming Languages*. Nel 1989 la NASA, con l'aiuto della Crystal River Engineering, creò Project View. Una simulazione VR usata per addestrare gli astronauti. View rappresentò un moderno esempio di VR con guanti per la simulazione fine dell'interazione tattile. È interessante notare che fu proprio la tecnologia di questi guanti a portare alla creazione del Nintendo Power Glove.

Due anni dopo il Virtuality Group lanciò una gamma di giochi e macchine arcade disponibili per l'acquisto da parte dei privati. I giocatori avrebbero indossato un set di occhiali VR e corso su macchine 3D stereoscopiche collegate anche in rete per un'esperienza di gioco multigiocatore.[24]

Nel corso degli anni furono sviluppati diversi dispositivi, ma solo nel 2012 con la compagnia Oculus VR, acquistata poi da Meta, che i dispositivi migliorarono in modo significativo e vennero presi in considerazione da compagnie legate al mondo del gaming.

I dispositivi più diffusi per la realtà virtuale sono i visori, che possono essere integrati con guanti ed auricolari.

Esistono tre tipi di realtà virtuale:

- **Immersiva:** l'utente è fortemente coinvolto in uno scenario in cui può interagire con gli oggetti circostanti. Si ricorre all'utilizzo di più strumenti per coinvolgere più sensi.
- **Non immersiva:** simulazioni meno coinvolgenti, vengono stimolati meno sensi dell'utente, ha un forte impatto la qualità del visore.
- **Realtà aumentata:** va distinta dalla realtà virtuale, arricchisce l'ambiente reale con quello digitale aumentando il contenuto informativo.

Al fine del perimetro che si vuole realizzare è sufficiente un dispositivo di realtà virtuale non immersivo, in modo tale da mostrare all'utente l'esame di valutazione del campo visivo tramite un visore indossabile.

3.2 La Realtà Virtuale in medicina

I dispositivi HMD stanno diventando sempre più accessibili e personalizzati, sono già sul mercato da diversi anni e sono in costante miglioramento e sviluppo. Ci sono molti campi in cui la realtà virtuale può essere utilizzata comportando enormi vantaggi tra questi troviamo l'ambito sanitario. La realtà virtuale, infatti, sta

avendo un impatto sempre più rilevante nella ricerca medica [25] [26], è evidente una tendenza nella crescita delle pubblicazioni sull'utilizzo della realtà virtuale in campo medico, come mostrato in figura 3.2.

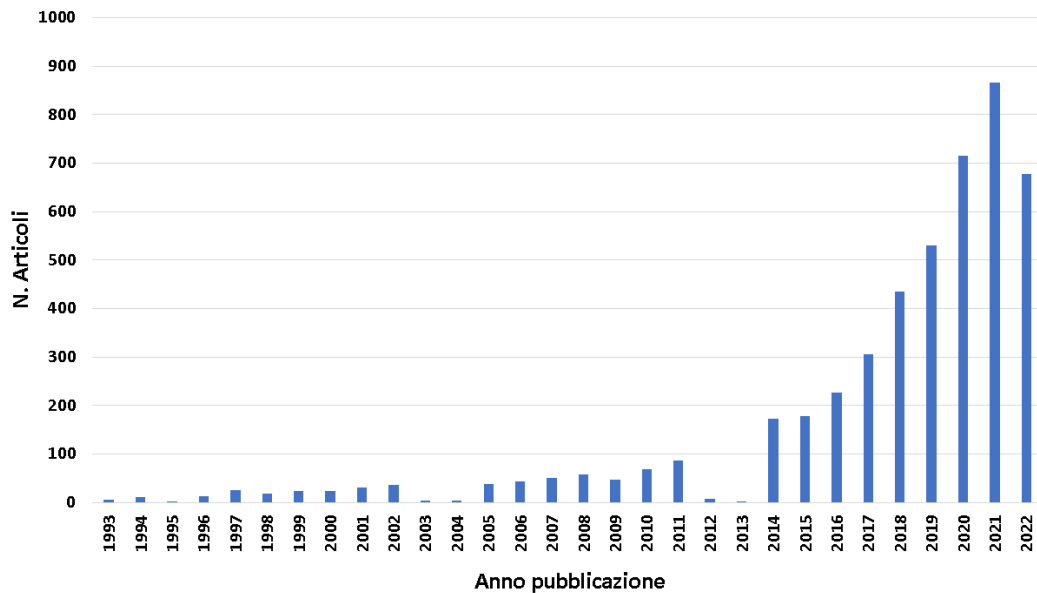


Figura 3.2: Andamento negli anni delle pubblicazioni riguardo l'argomento "applicazione della realtà virtuale in medicina", dati da PubMed. [27]

I contesti più rilevanti in cui è stata esplorata l'applicazione della VR riguardano:

- **Terapia:** la realtà virtuale può essere applicata per valutare e trattare il disturbo da stress post traumatico (PTSD). la piattaforma interattiva Bravemind offre ambienti virtuali tramite i quali il paziente può rivivere e lavorare sui ricordi traumatici durante la terapia [28]. La tecnologia può fornire un aiuto concreto nel trattamento delle fobie, creando in modo simulato le diverse paure. Infatti Le tecniche di terapia comportamentale per il trattamento delle fobie spesso includono un'esposizione graduale del paziente a stimoli che producono ansia. [29]
- **Riabilitazione:** motoria e cognitiva. La VR offre il potenziale per creare ambienti personalizzati per programmi riabilitativi. Gli autori Boian et al. [30] hanno valutato l'efficacia nell'applicare la realtà virtuale per la riabilitazione della funzione della mano nei pazienti colpiti da ictus. Sono stati condotti anche studi sul miglioramento della funzionalità degli arti inferiori dopo un ictus, con un miglioramento modesto rispetto alla fisioterapia convenzionale [31]. Per quanto riguarda la riabilitazione cognitiva diversi studi [32] [33] si

sono interessati all'impiego dei sistemi VR per il recupero cognitivo in persone affette da sclerosi multipla e Parkinson dimostrando un miglioramento.

- **Formazione** nell'ambito dell'istruzione e la formazione medica, specialmente in chirurgia. L'utilizzo di VR o AR nell'addestramento alla procedura chirurgica consente al tirocinante di eseguire passaggi su un paziente virtuale o di avere le informazioni del paziente sovrapposte alla realtà. La realtà virtuale può essere utilizzata per l'istruzione dei chirurghi, i quali possono eseguire procedure su organi umani simulati. Questi professionisti possono collaborare con ingegneri per progettare e modellare contenuti informativi ed ambienti 3D in modo da creare simulazioni ed eseguire procedure chirurgiche in modo graduale. [34] [35]

Nel continuo sviluppo tecnologico i progressi nei campi della VR e AR hanno dimostrato di essere tecnologie ampiamente applicabili alle esigenze sanitarie. Le capacità di queste nuove tecnologie sono state ulteriormente confermate dalla pandemia di coronavirus (COVID-19) del 2019, durante la quale hanno permesso di sviluppare una piattaforma per ridurre l'interazione faccia a faccia dei medici con i pazienti e, alternative come la simulazione VR e opportunità nei campi del telementoring. [36]

Inoltre molto interessante è l'articolo realizzato dagli autori Huygelier e Schraepene [37] sull'accettazione positiva della realtà virtuale da parte degli anziani, che mostra come il gradimento di questa nuova tecnologia sia da parte di persone di ogni età.

3.3 La realtà virtuale in Oftalmologia

L'oftalmologia è un campo della medicina che può giovare molto dell'implementazione della tecnologia VR/AR. Non solo è possibile adattare alcuni test diagnostici per renderli più efficienti e portarli con la tecnologia VR, ma anche simulatori utilizzati come strumenti di formazione per le procedure microchirurgiche fin presenti nella maggior parte dei programmi di formazione oftalmica, ad oggi applicazione che ha trovato maggiormente riscontro. Tra i più interessanti prodotti ritroviamo quelli dell'azienda tedesca Haag-Streit specializzata proprio nella produzione di simulatori medici oltre che apparecchiature diagnostiche e chirurgiche oftalmiche. Tra i modelli disponibili, è presente il EyeSi® (Vrmagic®, Mannheim, Germania), questo strumento si è dimostrato in grado di migliorare le abilità chirurgiche. Oltre all'uso di simulatori VR come modelli di addestramento, gli scenari standardizzati e controllati in questi simulatori possono essere utilizzati per la valutazione oggettiva della manualità e della competenza chirurgica.

La VR è stata anche utilizzata per la formazione dei giovani oftalmologi all'utilizzo dell'oftalmoscopio diretto, indiretto e della lampada a fessura. Il Eyesi Slit Lamp Simulator (Haag-Streit) offre tutte le funzioni di una vera lampada a fessura, i tirocinanti possono esaminare pazienti virtuali con un'ampia selezione di esempi clinici utilizzando il biomicroscopio, la lente per fundus o la lente per gonioscopia. [38] [39]

Gli autori Moon et al. [40] hanno valutato l'applicazione VR per fare formazione nella diagnosi di strabismo, creata per Oculus Rift, VR HMD e Oculus Touch con controller tattili wireless collegati ad un pc. I risultati di questo studio suggeriscono come l'allenamento basato sulla realtà virtuale ha migliorato le capacità diagnostiche cliniche degli studenti di oftalmologia per quanto concerne la valutazione dello strabismo in un breve periodo di tempo, i passaggi da eseguire durante l'esame virtuale sono riportati in figura 3.3.

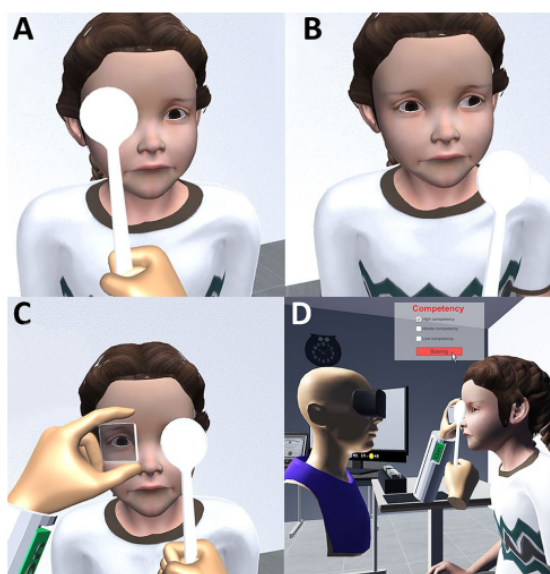


Figura 3.3: Esame virtuale eseguito su pazienti virtuali con strabismo. [40]

Per quanto concerne l'ambito riabilitativo è stato dimostrato che le terapie basate sulla realtà virtuale inducono la riorganizzazione corticale e promuovono l'attivazione di diverse connessioni neuronali in un'ampia gamma di età [41]. Esse portano a miglioramenti nelle abilità motorie e funzionali, come l'andatura o l'equilibrio, mentre i loro potenziali contributi al sistema visivo rimangono praticamente inesplorati. In realtà, la maggior parte degli autori che hanno preso in considerazione lo studio degli interventi di VR in relazione alla vista hanno concentrato i propri sforzi sulla descrizione degli effetti collaterali oculari a breve e lungo termine associati al suo utilizzo e sulla creazione di diversi test di performance

per cercare di identificare disturbi oculari comuni o disabilità correlate, solamente pochi studiosi hanno tentato di utilizzare questo strumento per migliorare le capacità visive che non hanno attualmente terapie valide. In questo contesto, l'uso della tecnologia VR come potenziale trattamento per migliorare la vista nell'ambliopia sta recentemente suscitando notevole interesse per la possibilità di allenare ciascun occhio in modo indipendente senza necessità di occlusione o penalizzazione.

In questo contesto, l'uso della tecnologia VR come potenziale trattamento per migliorare la vista nell'ambliopia sta recentemente suscitando notevole interesse per la possibilità di allenare ciascun occhio in modo indipendente senza necessità di occlusione o penalizzazione. [42] [43]

3.4 Perimetria e realtà virtuale

Nell'ambito diagnostico i perimetri attuali sono accurati, ma presentano una serie di svantaggi come già spiegato nel capitolo 1.6. Il test del campo visivo è un processo che richiede tempo, e mantenere la testa immobile all'interno della cupola per tutta la durata del test è scomodo e stressante per i pazienti debilitati, claustrofobici, malati o anziani. La maggior parte dei perimetri computerizzati sono ingombranti, pesanti e costosi, non sono portatili e non possono essere usati per pazienti allettati. Numerosi studi hanno valutato l'utilizzo di alternative portatili per cercare di superare questi problemi, attualmente solo in merito alla perimetria statica, in particolare l'attenzione è stata rivolta ad i pazienti che soffrono di glaucoma. Questo tipo di perimetri può essere classificato in tablet e dispositivi montati sulla testa (HMD), eliminando la necessità di mentoniere o croci di fissazione.

Sono stati sviluppati perimetri su tablet come Melbourne Rapid Fields (MRF) e Eyecatcher, entrambi offrono diverse soluzioni che utilizzano sistemi di feedback basati sullo sguardo o sul tocco in modo tale che il paziente possa stare comodamente seduto. Il dispositivo MRF (Melbourne Rapid Fields) consiste in un app gratuita disponibile per iPad. Il MRF può eseguire un test corrispondente al 24-2 di HFA, controllare la fissazione e calcolare i falsi positivi e falsi negativi.

Il software Eyecatcher [44] comprende un sistema che utilizza un eye-tracker remoto per posizionare gli stimoli in corrispondenza del punto di fissazione corrente del paziente. Gli stimoli hanno la possibilità di essere ridimensionati in modo da avere una dimensione costante sulla retina, indipendentemente dalla distanza di visione. Gli studi di validazione sono stati condotti per entrambi i dispositivi su pazienti affetti da glaucoma, ed i risultati sono stati confrontati con l'Humphrey Field Analyzer.

Il dispositivo MRF [45] si è dimostrato affidabile nel rilevamento di glaucoma in stato moderato e avanzato ed adatto al monitoraggio dei campi visivi in contesti

comunitari in cui la perimetria convenzionale non è facilmente accessibile, mentre l'Eyecatcher [46] può rilevare in modo affidabile una moderata perdita del campo visivo in una situazione di screening.

I perimetri HMD utilizzano visori indossabili collegati tramite cavo o wireless ad un computer, garantendo che l'occhio sia mantenuto in una posizione fissa rispetto al display, indipendentemente dai movimenti della testa o dai cambiamenti di postura e, inoltre, presentano numerosi vantaggi come il fatto di essere leggeri, portatili, comodi e convenienti inoltre per l'esame del campo visivo non occorre occludere un occhio.

L'azienda Bioformatix ha presentato il VirtualEye, un HMD che esegue l'equivalente di un campo visivo 24-2 a soglia completa. Il paziente può segnalare la visione dello stimolo in due modalità: manuale, con la risposta registrata con un clic del mouse o tramite lo sguardo, in cui l'eye tracker rileva il cambiamento nella direzione dello sguardo come prova di acquisizione del bersaglio. Uno o entrambi gli occhi possono essere testati durante una singola sessione ed il paziente non è a conoscenza di quale occhio viene testato in un dato momento.

Il dispositivo è risultato affidabile per testare il campo visivo sia in modalità manuale standard che con lo sguardo in un modo paragonabile alla perimetria automatizzata standard [47].

Una novità tra i dispositivi HDM e il perimetro Imo realizzato da Matsumoto et al. [48] che esegue l'esame del campo visivo (VF) con test di soglia in condizioni flessibili senza camera oscura ed oltre al test dell'occhio monoculare.

Il visore Imo può presentare un bersaglio di prova in modo casuale a entrambi gli occhi senza occlusione.

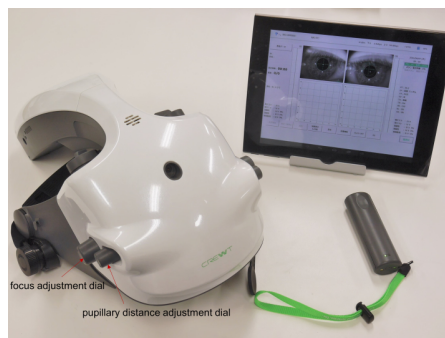


Figura 3.4: Il perimetro montato sulla testa Imo, è costituito da un'unità perimetrale principale, un tablet di controllo utente e un pulsante di risposta del paziente [48].

Sono stati eseguiti numerosi studi [49] [50] [51] che hanno confrontato i diversi

dispositivi HDM con il perimetro Humphrey Field Analyzer su pazienti che presentavano glaucoma. In tutti gli studi menzionati sono stati realizzati esami di perimetria statica.

Tutti i test hanno dato risultati stabili dimostrando come sia incoraggiante la ricerca verso questa direzione.

Per questo motivo si è scelto di portare avanti uno studio su un perimetro HDM che permetta di eseguire, a differenza degli studi analizzati, un esame di perimetria cinetica.

Capitolo 4

Materiali e metodi

Il dispositivo realizzato consiste in un programma di perimetria cinetica riprodotto in Realtà Virtuale mediante il visore Oculus Quest 2, che si collega ad un computer portatile per l'elaborazione e la visualizzazione dei risultati.

Il dispositivo è stato testato su 41 occhi sani per 21 pazienti e su 14 occhi con difetti al campo visivo, dovute patologie compressive, per 7 pazienti ed è stato effettuato un confronto con il dispositivo scelto come riferimento, l'Humphrey HFA 3.

4.1 Scopo dello studio

Sebbene i dispositivi Humphrey Field Analyzer (HFA) e Octopus abbiano proposto programmi di perimetria cinetica computerizzati presentano anch'essi alcune limitazioni intrinseche.

I macchinari sono grandi, immobili, difficilmente trasportabili e quindi poco fruibili. Questo confinamento in un unico luogo ne limita l'uso a pazienti sufficientemente sani da presentarsi alla clinica, i pazienti allettati o con una ridotta mobilità non possono quindi al momento svolgere un test di campo visivo che può risultare però di fondamentale interesse sia dal punto di vista clinico e diagnostico ma anche riabilitativo.

La difficoltà del paziente e la lunga durata del test può influenzare negativamente l'affidabilità dell'HFA e far aumentare gli errori di fissazione.

Visti questi presupposti si rendono necessarie tecnologie alternative che possano sostituire il perimetro di Goldmann come tecnica di riferimento nella perimetria cinetica.

A questo scopo lo studio di un dispositivo VR per l'esecuzione di un test di perimetria cinetica in collaborazione con il reparto di Oculistica del Padiglione Dermatologico San Lazzaro di Torino, che possa essere per tutti i pazienti confortevole, veloce e affidabile nei risultati.

In seguito alla dimostrazione di fattibilità nella precedente tesi "Strumenti di realtà virtuale per lo studio del campo visivo" svolta da Graziella Spingola [52], è stato scelto di continuare nello studio realizzando il dispositivo e di testarlo su un campione sano ed un campione patologico.

4.2 Stato dell'arte

Analizzando la letteratura scientifica non sono emersi studi su dispositivi VR progettati per testare il campo visivo attraverso la perimetria cinetica.

È stata scelta questa tipologia di esame con il fine di rendere utilizzabile lo strumento per i pazienti allettati a causa di tumori cerebrali, stroke o traumi che necessitano di riabilitazione. Allo stato attuale il campo visivo di questi pazienti viene valutato attraverso il metodo comportamentale, che consiste nell'osservazione dei movimenti oculari e sistemi di tracciamento oculare.

4.3 Materiali

La struttura generale del dispositivo (figura 4.1) si compone di un sistema interconnesso di tre blocchi:

1. **Software di realtà virtuale:** file di estensione APK realizzato con Unity Engine.
2. **Protocollo di comunicazione:** permette l'invio di dati dall'Oculus al Computer portatile tramite la rete Wi-Fi.
3. **Interfaccia Grafica:** Sviluppata tramite Python, permette di avviare il collegamento, visualizzare, graficare e salvare i dati ricevuti.

Il programma di realtà virtuale viene visualizzato dall'utente tramite il visore Oculus. L'utente invia i segnali di risposta attraverso il telecomando associato al visore, i quali vengono inviati al computer attraverso un protocollo TCP. Il computer portatile elabora i segnali ricevuti e permette la visualizzazione del grafico mediante l'interfaccia grafica.

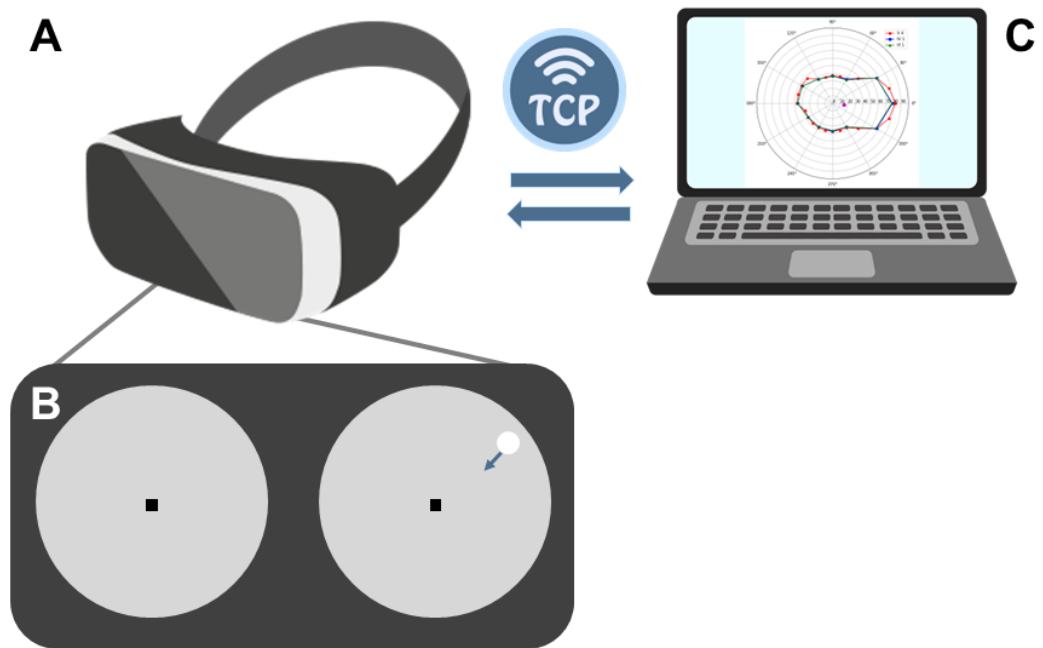


Figura 4.1: Perimetro cinetico automatico portatile basato su un dispositivo di realt  virtuale (A); schermata binoculare del visore Oculus Quest 2 (B); scambio dei dati mediante protocollo TCP tra il visore ed il computer portatile con rappresentata l'interfaccia grafica (C).

4.3.1 Il visore

Gli occhiali per la Realtà Virtuale sono molto diffusi grazie all'elevata disponibilità e ai prezzi contenuti. Sono stati valutati i costi e le performance dei dispositivi dei dispositivi attualmente in commercio, tra tutti è stato scelto l'Oculus Quest 2 prodotto da Meta (figura 4.2), inoltre in seguito ad un'attenta ricerca e indagine di mercato è risultato il dispositivo maggiormente adatto allo studio e compatibile con gli altri materiali da utilizzare per lo sviluppo, in particolar modo il PC. Nella tabella 4.3 sono riassunte le specifiche tecniche indicate nel sito ufficiale [53].

Dimensione:	191.5mm x 102mm x 295.5mm (cinghia completamente estesa)
Peso:	503g
Tracking:	Sei gradi di libertà con tecnologia 6DoF
Controller:	Controller Touch
Dettagli Ottici:	Display LCD a commutazione rapida Risoluzione di 1832x1920 per occhio Supporto per frequenza di aggiornamento a 60, 72 e 90Hz Compatibilità con gli occhiali
Distanza Lenti:	Tre distanze inter-pupillari settabili: 58 mm, 63mm, 68mm
Suono:	Audio posizionale
Spazio di archiviazione:	128Gb

Tabella 4.1: Scheda tecnica Oculus Quest



(a) *Visore*



(b) *Controller*



(c) *Distanziatore per occhiali*



(d) *Cavo di ricarica e alimentatore*

Figura 4.2: Contenuto della confezione

4.3.2 Parametri scelti per l'esame

Il dispositivo scelto come Gold Standard per il seguente studio è l'Humphrey Field Analyzer, un perimetro computerizzato che permette di eseguire, oltre i test di perimetria statica, anche la perimetria cinetica.

Questo perimetro è stato preso come riferimento per il confronto statistico, di conseguenza la cupola ed il test di perimetria cinetica sono stati realizzati secondo il suo modello.

Dal manuale [8] si possono ottenere le seguenti specifiche tecniche:

1. la cupola ha un raggio di 30 *cm* ed è di colore bianco opaco con indice di riflessione di 0.7;
2. l'illuminazione della cupola è di 31.5 *asb* ed è illuminata con luce bianca;
3. l'intervallo temporale massimo è di 90° e la dimensione del campo visivo predefinita durante il test cinetico è 90°;
4. l'intensità massima dello stimolo è di 10.000*asb* e la durata è continua per i test cinetici;
5. la luce degli stimoli è di default bianca e la velocità preimpostata degli stessi è di 5°/s ma è modificabile fino ad un minimo di 2°/s ed un massimo di 10°/s;
6. la macchia cieca è posizionata secondo le coordinate anatomiche standard del disco ottico, ovvero $x = 15^\circ$ e $y = -15^\circ$ e durante il test cinetico viene indagata con uno stimolo che si muove con velocità di 2°/s, con moto centrifugo a partire dal punto individuato dalle coordinate lungo un pattern a 4, 6 o 8 meridiani.

Il visore Oculus permette di impostare i valori di luminosità dello schermo a due valori, il 100% ed il 50%. Di conseguenza tramite fotometro sono state raccolte e confrontate le misure di luminanza della cupola virtuale in corrispondenza dei due valori dello schermo con il valore di luminanza del perimetro Humphrey.

I valori ottenuti per la cupola virtuale sono riportati nella seguente tabella 4.2:

Luminosità schermo	Occhio destro	Occhio sinistro
50%	40 <i>asb</i>	40 <i>asb</i>
100%	75 <i>asb</i>	75 <i>asb</i>

Tabella 4.2: Valori luminanza della cupola virtuale misurati tramite un fotometro applicato direttamente sui due schermi dell'occhio destro e dell'occhio sinistro del visore.

Confrontando i valori riportati con il valore di 31.5 *asb* della cupola Humphrey, preso dal manuale delle specifiche tecniche e confermato tramite misurazione con il fotometro, è stato scelto di impostare la luminosità del visore al 50%.

L'HFA 3 permette di costruire un test cinetico personalizzato, per gli scopi della ricerca i parametri scelti sono un pattern di test personalizzato composto da tre set di stimoli, al termine dei quali consegue un gruppo di quattro stimoli per esaminare la macchia cieca. Tutti gli stimoli si muovono ad una velocità costante di $5^\circ/s$ dalla periferia al centro e lungo i meridiani, mentre gli stimoli che analizzano la macchia cieca hanno una velocità di $2^\circ/s$ ed hanno un moto centrifugo. La grandezza e luminosità delle mire scelte è la seguente:

- Mira V/4: area 64 mm^2 , luminosità 1000 *asb*. Mira più luminosa e più ampia utilizzata per il primo set.
- Mira IV/1: Area 16 mm^2 , luminosità 31.5 *asb*. Mira intermedia utilizzata per il secondo set.
- Mira III/1: area 4 mm^2 , grandezza 31.5 *asb*. Mira meno luminosa e più piccola ottenibile, usata per il terzo set e per esaminare la macchia cieca.

Gli stimoli sono 24 per il primo set con mira V/4 e si muovono su angoli che vanno da 0° a 360° con intervalli di 15° , mentre nel secondo (mira IV/1) e terzo set (mira III/1) gli stimoli sono 12 e si muovono su angoli che vanno da 0° a 360° con intervalli di 30° . Al termine si esamina la macchia cieca con quattro stimoli della stessa misura della mira III/1, che si muovono sui seguenti meridiani 0° , 90° , 180° , 240° . La scelta di riduzione degli stimoli per le mire più piccole è stata fatta sulla base del tempo di esecuzione dell'esame, per le quali si è valutato che 12 stimoli sono sufficienti per esaminare il campo visivo.

Grandezza e luminosità stimoli	$V/4$ $IV/1$ $III/1$ $III/1$ per la macchia cieca
Numero di stimoli:	24 per l'isoptera più grande 12 per le altre isoptere 4 per la macchia cieca
Velocità degli stimoli:	$5^\circ/s$ e $2^\circ/s$ per la macchia cieca
Direzione stimoli:	Centripeta Centrifuga per la macchia cieca
Meridiani:	0° a 360° con intervalli di 15° per la $V/4$ 0° a 360° con intervalli di 30° per la $IV/1$ e $III/1$ 0° , 90° , 180° , 240° per la macchia cieca
Durata esame:	circa 5 <i>min</i> per un soggetto sano
Tipo di visione:	Binoculare

Tabella 4.3: Sintesi dei parametri

Prendendo come riferimento i parametri del test personalizzato del dispositivo Humphrey è stato creato il medesimo test tramite un'applicazione software di realtà virtuale.

4.3.3 Applicazione software in realtà virtuale

Il software è realizzato con Unity, un motore di gioco (*game engine*) 3D/2D caratterizzato da un ambiente di sviluppo integrato multiplatforma [54]. Il suo utilizzo è agevolato da una serie di tool che permettono di integrare la grafica con codici (*scripts*) di programmazione per aggiungere interattività. Gli oggetti sono chiamati *Game Objects* e sono gestiti tramite scripts, ai quali vengono attaccati come componenti. Il linguaggio con cui questi vengono scritti è C# e sono realizzati tramite Visual Studio 2019. Unity ha la possibilità di esportare l'applicazione per molte piattaforme tra cui Android compatibile con Oculus Quest 2. L'applicazione ha estensione APK, un pacchetto compresso di file di installazione per il sistema Android, una volta realizzata viene installata nel visore collegandolo

al pc con un cavo *USB-C*.

Sono stati realizzati due programmi:

- **Programma completo:** Il programma è composto da tre set di stimoli diversi, 24 stimoli di dimensione e luminosità $V/4$, 12 stimoli di dimensione e luminosità $IV/1$, 12 stimoli di dimensione e luminosità $III/1$ ed infine da quattro stimoli per esaminare la macchia cieca.
- **Programma rapido:** Il test è composto dalla sola mira $V/4$ formata da 24 stimoli ed i quattro stimoli per valutare la macchia cieca.

Il programma usato come riferimento per tutto lo studio è il programma completo, ma si è rivelato necessario realizzare un programma rapido per i pazienti patologici che mostravano particolare fatica, alterando così i risultati dell'esame, al programma completo.

È stato comunque valutato e confermato che l'isoptera realizzata con lo stimolo $V/4$ su 24 meridiani è sufficiente per esaminare il campo visivo in pazienti con evidenti deficit.

Il perimetro realizzato è binoculare, ovvero l'utente vedrà da entrambi gli occhi la cupola ma solamente nell'occhio esaminato compariranno gli stimoli. La novità è che non avrà la percezione di quale sia l'occhio esaminato poiché si mantiene una visuale completa.

La scelta dell'occhio avviene tramite due diversi tasti del controller, tasto B occhio destro, tasto *trigger* occhio sinistro.

La cupola è costruita in modo da essere il più simile possibile alla cupola dell'Humphrey (figura 4.3), tutte le sue specifiche tecniche sono state descritte nel capitolo 4.3.2. Al centro, rappresentato con un rettangolo nero, si trova il punto di fissazione, mentre gli stimoli luminosi si muovono radialmente dalla periferia al centro, come indicato nel paragrafo precedente (4.4).

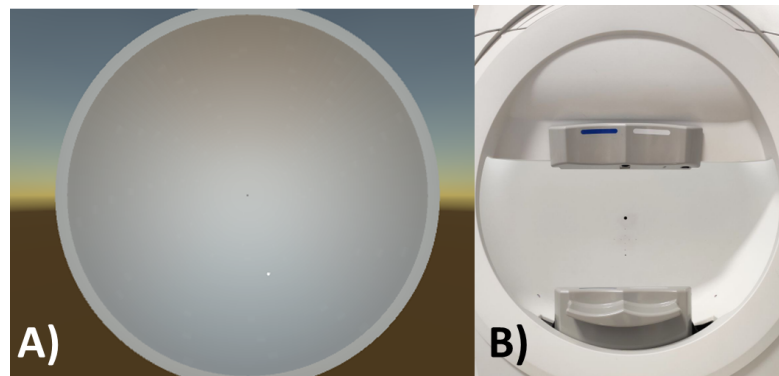


Figura 4.3: Confronto tra la cupola virtuale, prospettiva frontale vista tramite l'interfaccia Unity A), e la cupola di riferimento del dispositivo Humphrey Field Analyzer 3 B)

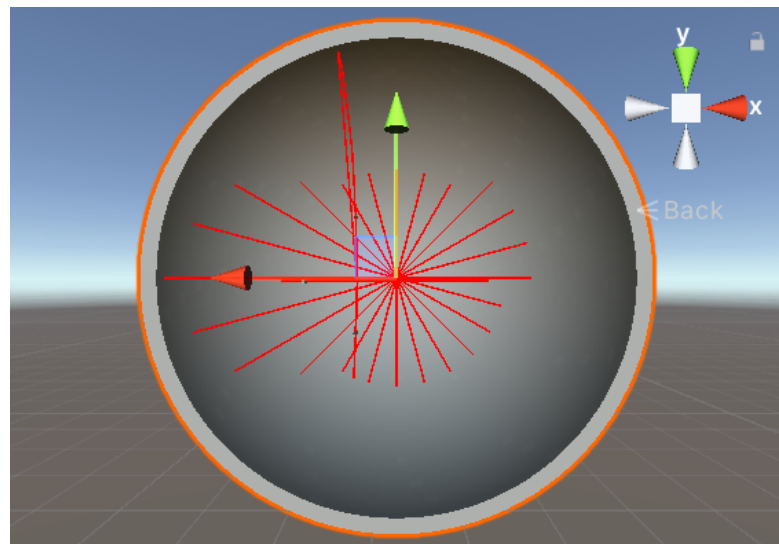


Figura 4.4: Prospettiva frontale della cupola con rappresentare le traiettorie degli stimoli per l'esame completo dell'occhio sinistro.

Un parametro scelto che ha richiesto particolare attenzione è la distanza tra la camera e la cupola.

Nel perimetro Humphrey si posiziona fisicamente la testa all'interno della cupola, con il programma di realtà virtuale la testa e di conseguenza la visuale dell'utente viene emulata tramite la *Main camera*. La *Main camera* (4.5) consiste un *Game Object* con la geometria di una piramide troncata, tutto ciò che si trova all'interno della piramide troncata viene renderizzato. I parametri che sono stati scelti per il corretto posizionamento sono:

- Field of View: regola la larghezza dell'area di gioco visibile, impostato a 50°.
- Near: punto di inizio da cui la Camera riprende la scena, impostato al 10%.

Senza un corretto bilanciamento dei parametri sopra indicati, la visione della cupola viene limitata ad una specifica porzione spaziale, limitandone il campo visivo. Di conseguenza, la traiettoria completa di uno stimolo non viene percepita completamente dall'utilizzatore.

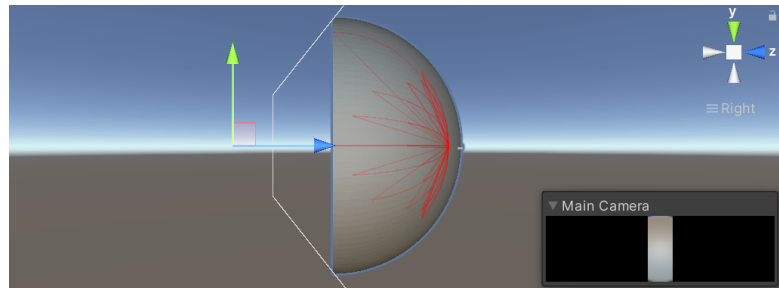


Figura 4.5: Panel Scene con raffigurata la Main Camera

4.3.4 Protocollo di Trasmissione

I dati raccolti dal visore vengono inviati al computer con un sistema di comunicazione bidirezionale Client- Server tramite socket.

Il Server (computer) si mette in ascolto ad un numero di porta preciso. Il Client (visore) invia la richiesta di connessione, che il server accetterà e la connessione sarà stabilita per inviare e ricevere dati.

Un socket è un'astrazione software che permette a diverse applicazioni di comunicare fra loro attraverso delle *Application Programming Interface* (API). Più semplicemente è il punto in cui il codice applicativo di un processo accede al canale di comunicazione per mezzo di una porta, ottenendo una comunicazione tra processi che lavorano su due macchine fisicamente separate.

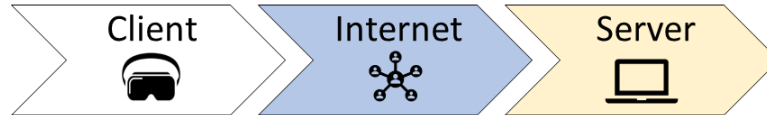


Figura 4.6: Diagramma a blocchi del dispositivo

Per creare la comunicazione tramite socket è necessario scegliere tre parametri, una porta, l'indirizzo IP (*Internet Protocol*) ed il protocollo di comunicazione.

1. numero di porta: è un numero compreso tra 0 e 65535, solitamente si scelgono valori sopra il 1024;
2. indirizzo IP: codice univoco del Server (*Host*) ha una grandezza di 32 bit;
3. due protocolli: il protocollo TCP (*Transmission Control Protocol*) e Il protocollo UDP (*User Datagram Protocol*). Il primo trasporta i dati in pacchetti numerati e ha un sistema di gestione e correzione del loro mancato arrivo, tutti i dati vengono trasmessi. Questo protocollo è più lento ma anche maggiormente sicuro, per questo motivo è stato scelto (*socket.SOCK_STREAM*). Il protocollo UDP è più veloce ma meno affidabile in quanto non è sicuro che i dati arrivino a destinazione.

4.3.5 Interfaccia grafica

L'interfaccia grafica è la parte visualizzata dall'operatore che esegue l'esame, il programma è realizzato interamente tramite Python (figura 4.7).

Python è un linguaggio di programmazione ad alto livello ed è distribuito con licenza Open-Source.

Le librerie utilizzate sono Tkinter per la creazione della GUI, Numpy e Matplotlib per la realizzazione e rappresentazione dei grafici, ed infine Pandas per la creazione della tabella Excel.

- Pandas è la libreria più utilizzata nell'analisi dei dati.
- Numpy viene utilizzata come supporto per gli array multidimensionali.

- Matplotlib è usato per la rappresentazione e visualizzazione di grafici e permette di inserire i grafici all'interno di Gui generiche.
- Tkinter che sta per "Tk interface", libreria standard di Python ed usata per la rappresentazione di interfacce grafiche.

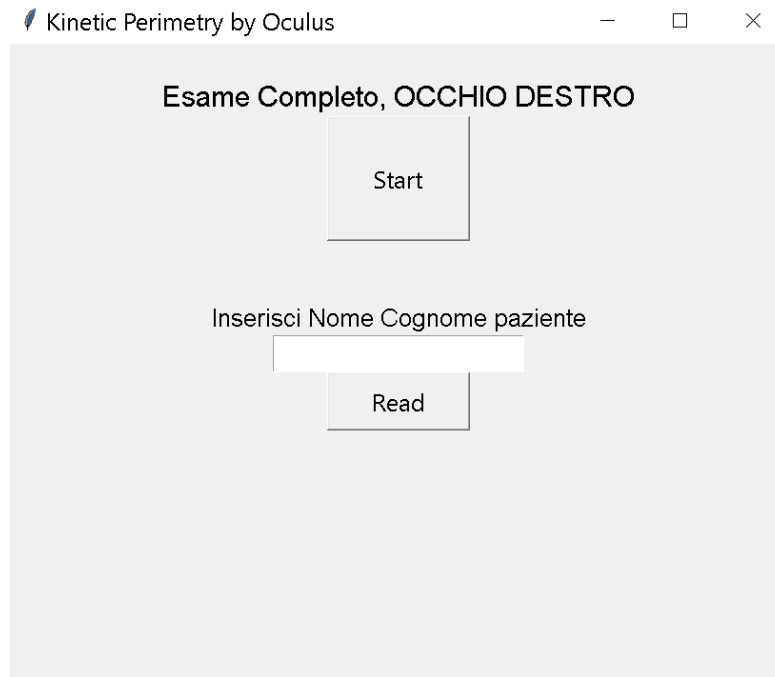


Figura 4.7: Schermata visualizzata dall'operatore (interfaccia grafica).

I dati arrivano al computer nel formato di bytes, successivamente vengono processati e convertiti in array per essere graficati. In questo modo è possibile ottenere istantaneamente l'esame del campo visivo utilizzando l'Oculus, esempio in figura 4.8. L'utente tramite l'interfaccia grafica ha la possibilità di inserire il nome e cognome del paziente per il quale verrà creata una cartella sul desktop. All'interno della cartella vengono salvati il grafico e il foglio Excel con tutti i raggi e i meridiani (in gradi) divisi per isoptera.

Il programma può essere fatto partire dall'ambiente Spyder o da un file eseguibile.

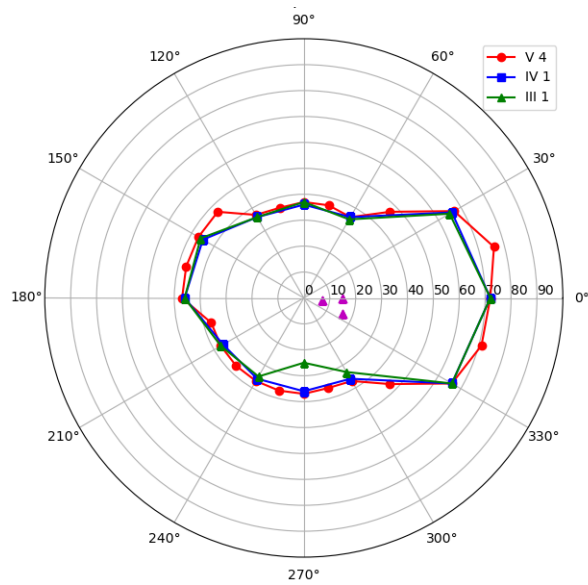


Figura 4.8: Esempio di grafico polare ottenuto dallo studio del campo visivo indagato con l'Oculus per l'occhio destro.

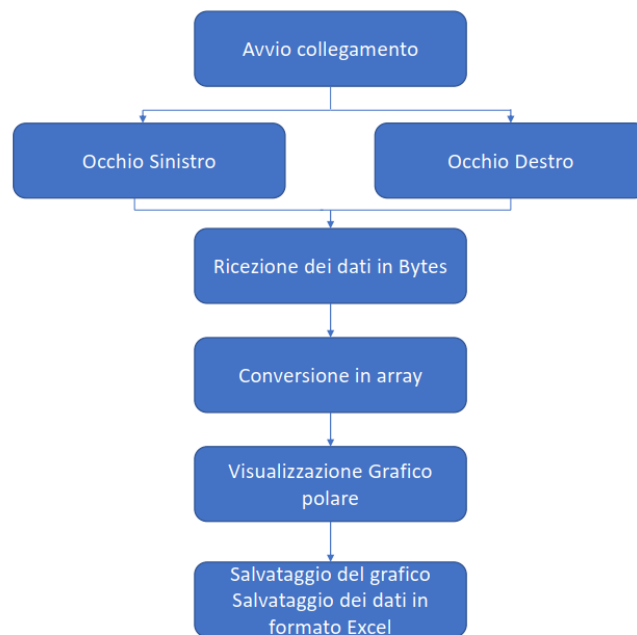


Figura 4.9: Diagramma a blocchi del pre processing e post processing dei dati

4.4 Protocollo d'esame

Dopo aver correttamente settato la distanza inter-pupillare l'utente indossa l'Oculus seduto in modo confortevole su una sedia, dopodiché regola il cinturino in modo che l'Oculus non scivoli e per fare sì che veda correttamente il punto di fissazione centrale. Questo modo di indossare il visore permette di evitare l'artefatto dovuto al bordo delle lenti, *lens rim artifact* (LRA)

Dopo aver collegato Oculus e Computer alla stessa rete *Wi-Fi* l'esecutore dell'esame avvierà il collegamento dall'interfaccia grafica, successivamente selezionerà l'occhio da esaminare tramite i tasti del controller. Ad esame avviato l'utente dovrà premere il *tasto A* quando vede lo stimolo luminoso. In media l'esame dura circa 5 minuti ed al termine è subito disponibile il grafico polare.

Lo stesso protocollo d'esame è stato eseguito con il dispositivo Humphrey e come richiesto dalla procedura del seguente dispositivo, è stato necessario occludere l'occhio non esaminato e spegnere la luce della stanza per non alterarne la calibrazione. Tutti i partecipanti hanno firmato un modulo di consenso informato ed a ciascun soggetto è stato effettuato l'esame di perimetria cinetica personalizzato sia con Oculus che con l'Humphrey.

L'ordine con cui è stato eseguito l'esame è randomico e talvolta in giornate differenti, anche la scelta del primo occhio esaminato è del tutto casuale e, se necessario, è stata fatta una pausa prima di procedere con l'esame del secondo occhio.

Tutti i soggetti sani sono stati sottoposti all'esame completo (1 set di 24 stimoli per la $V/4$, 2 set di 12 stimoli per la $IV/1$ e $III/1$ e 4 stimoli per la ricerca della macchia cieca), mentre alcuni soggetti con problemi al campo visivo, che mostravano eccessiva fatica nell'eseguire l'esame, sono stati sottoposti al programma rapido (1 set di 24 stimoli per la $V/4$ e 4 stimoli per la ricerca della macchia cieca).



Figura 4.10: Esempio di utilizzo del visore su paziente sano.



Figura 4.11: Diagramma a blocchi del protocollo di esame eseguito con l'Oculus

4.5 Criteri di inclusione ed esclusione

Il campione esaminato in questo studio è stato selezionato applicando specifici criteri di inclusione ed esclusione, sono stati utilizzati criteri distinti per i pazienti sani ed i pazienti patologici. I pazienti sani inclusi nello studio sono:

1. individui di età compresa tra 18 e 80 anni;
2. individui con acuità visiva con miglior correzione (BCVA) di 8/10 o migliore;
3. riportano ametropia sferica entro ± 6.00 diottrie (D);
4. ametropia cilindrica entro ± 2.00 D;
5. sufficiente capacità cognitiva e motoria per eseguire i test.

Mentre è stato scelto di escludere pazienti con:

1. patologie oculari che interessano il campo visivo, ad esempio glaucoma, ambliopia, strabismo, anomalie della motilità oculare, degenerazione maculare, occlusione venosa o arteriosa retinica, retinopatia diabetica, drusen della testa del nervo ottico, traumi e altre patologie neuro-oftalmologiche;
2. rilevanti opacità dei mezzi rifrattivi centrali (cornea, cristallino, corpo vitreo);
3. pazienti in cura con farmaci miotici e/o midriatici e qualsiasi altro farmaco che possa influenzare il test del campo visivo;
4. pazienti a cui è stato eseguito qualsiasi intervento chirurgico intraoculare più di tremesi prima del test, tranne la chirurgia della cataratta semplice (facoemulsificazione del cristallino con impianto di lente intraoculare, IOL);
5. anamnesi che possano influenzare il campo visivo, ad es. fumo, diagnosi di adenoma ipofisario, ipertono oculare (IOP maggiore o uguale a 22 mmHg) o altri disturbi sistemici che potrebbero causare difetti del campo visivo.

I pazienti patologici seguono i seguenti criteri di inclusione, rientrano nello studio pazienti con:

1. età compresa tra 18 e 80 anni;
2. sufficiente capacità cognitiva e motoria per eseguire i test.
3. diagnosi di adenoma ipofisario confermata da esame istologico;

4. compromissione del campo visivo in fase pre-operatoria con deficit che rispetti il meridiano verticale (emianopsia bitemporale o quadrantopsia) causata da adenoma ipofisario e neuropatia ottica compressiva confermata mediante risonanza magnetica (MRI);
5. valutazione oftalmologica completa (anamnesi, esame dell'acuità visiva, biomicroscopia del segmento anteriore mediante lampada a fessura, tonometria, esame del fundus oculi) eseguita almeno una volta prima dell'intervento;
6. capacità di fissazione centrale preservata;
7. aver già eseguito almeno un test di perimetria cinetica e/o statica.

Per quanto riguarda i criteri di esclusione applicati ad i pazienti patologici si escludono:

1. i pazienti con storia di precedente trattamento operatorio o radioterapia;
2. i pazienti con qualsiasi patologia del segmento anteriore, della retina, del segmento posteriore o del nervo ottico diversa dalla neuropatia ottica compressiva.

4.6 Metodi statistici

I dati sono stati raccolti su 21 soggetti sani e su 7 soggetti che presentano macro difetti del campo visivo. In particolare sono stati preferiti pazienti affetti da adenoma ipofisario, in totale sono 5 i pazienti colpiti da questo tumore e 2 pazienti con deficit del campo visivo dovuto ad altre patologie. Tutti i risultati ottenuti con l'Oculus Quest 2 sono confrontati con quelli ottenuti attraverso l'Humphrey, considerato il *Gold Standard*, per testare l'affidabilità del visore. I due gruppi di dati raccolti sono stati analizzati separatamente in modo da confrontare i risultati e validarli per entrambe le tipologie di pazienti.

I dati raccolti sui pazienti sani sono stati analizzati divisi per grandezza e luminosità degli stimoli ($V/4$, $IV/1$, $III/1$) e per occhio destro e sinistro e sono analizzati come segue:

1. media e deviazione standard: per valutare la variabilità dei dati. I risultati sono stati rappresentati sia su un grafico polare che tramite istogramma con evidenziate le barre di errore rappresentate come $media \pm \sigma$ (*standard error mean*);
2. indice di correlazione di Pearson: per valutare la relazione lineare tra le variabili. Il valore è evidenziato tramite il grafico di dispersione;

3. box plot: per mettere in evidenza la mediana ed eventuali outliers;
4. grafico di Bland Altman: allo scopo di valutare la concordanza tra le due misure.
5. L'analisi della varianza unidirezionale (ANOVA) con il test di confronto multiplo di Tukey è stata utilizzata per valutare una eventuale significatività statistica fra i gruppi. I dati sono stati considerati significativi quando $*p < 0,05$, $**p < 0,01$, $***p < 0,001$ e $****p < 0,0001$.

I pazienti patologici presentano deficit campimetrici differenti, per questo motivo non è possibile lavorare sui valori medi. Dunque per avere un'immediata corrispondenza è stato scelto di calcolare l'indice di correlazione di Pearson sul singolo soggetto e di rappresentare il risultato tramite il grafico di dispersione.

Tutti i risultati sono stati rappresentati graficamente e per tutte le analisi statistiche condotte per confrontare i risultati ottenuti con il prototipo realizzato con quelli ottenuti con l'Humphrey, è stato utilizzato GraphPad Prism 9.

Capitolo 5

Risultati

In questo capitolo si riportano i risultati dell'analisi statistica descritta nel capitolo precedente, si ricorda che i dati sono stati raccolti su 21 soggetti sani e su 7 soggetti patologici, in particolare 5 soggetti con adenoma ipofisario ed in aggiunta il dispositivo è stato testato su 2 soggetti con altre patologie che comportano difetti del campo visivo.

I risultati vengono riportati divisi tra questi due gruppi di pazienti, per entrambi sono stati comparati i dati ottenuti sottoponendo i pazienti allo stesso test con l'Humphrey con il visore per testare la correttezza di quest'ultimo.

5.1 Analisi su soggetti sani

Come indicato nei criteri di inclusione è stato scelto di inserire nello studio pazienti di età compresa tra i 18 e 80 anni ma la distribuzione dell'età per i soggetti sani è, nello specifico, divisibile in tre fasce di età:

- 20-30 anni: 10 soggetti;
- 31-40 anni: 5 soggetti;
- 41-75 anni: 6 soggetti.

Precedenti studi condotti in letteratura [55] [56] [57] riportano che il campo visivo che il campo visivo è influenzato dall'età, in particolare dai 65 anni è rilevata una diminuzione del campo visivo periferico. Nonostante ciò separando i grafici per le tre fasce di età analizzate non è stata notata nessuna differenza apprezzabile che possa influire in modo significativo sullo studio (figura 5.2).

Si è scelto di analizzare i dati con diverse tecniche di analisi statistica per confrontare in modo più ampio i due dispositivi.

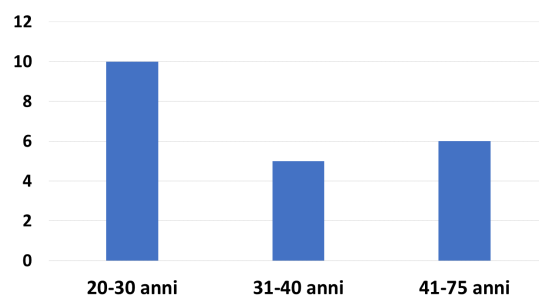


Figura 5.1: Grafco di distribuzione dell'età.

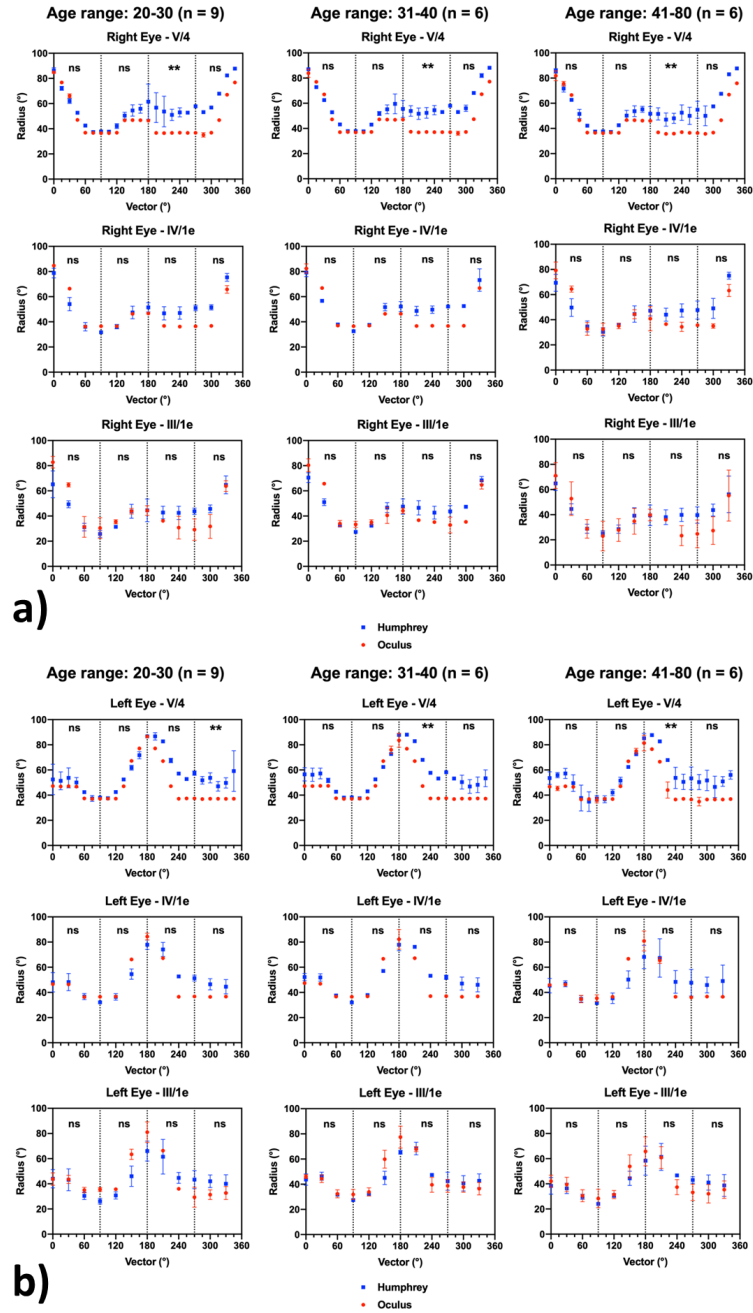


Figura 5.2: Confronto tra raggio ottenuto con visore Humphrey e Oculus per l'occhio destro a) e per l'occhio sinistro b) suddiviso per fasce di età, utilizzando tre diversi target: V/4, IV/1, III/1.

5.1.1 Grafico medio con deviazione standard

Sono riportati i grafici che rappresentano il raggio medio e la deviazione standard per tutti i meridiani delle tre isoptere.

Nella figura 5.3 è possibile notare come la deviazione standard aumenta in entrambi i casi al diminuire dell'intensità e superficie degli stimoli. La mira di dimensioni e luminosità maggiore relativa all'Oculus mostra una minor variabilità per entrambi gli occhi.

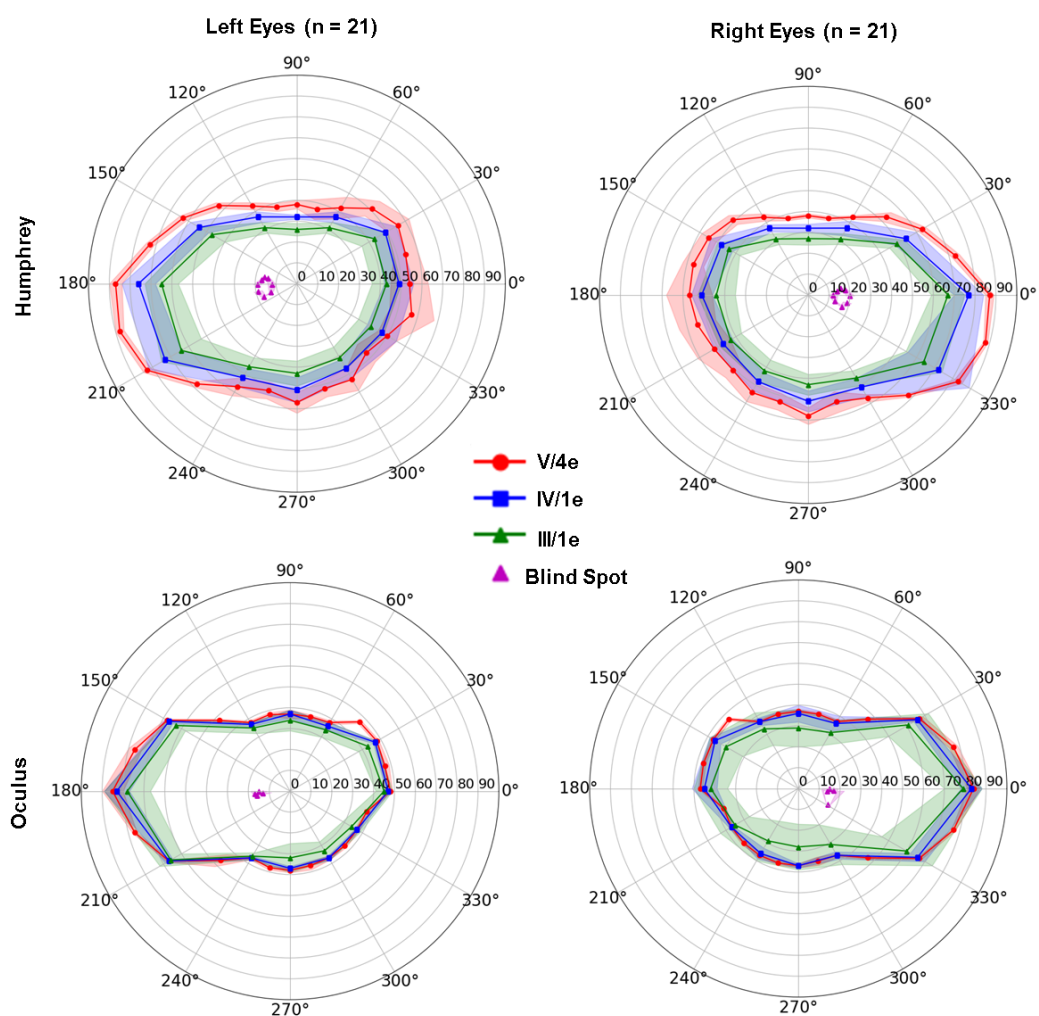


Figura 5.3: Confronto tra Oculus e Humphrey del grafico polare medio con relativa distribuzione standard per entrambi gli occhi.

5.1.2 Istogramma con barre di errore

I grafici rappresentano l'andamento dei raggi medi in gradi con la relativa barra di errore, sono riportati divisi sulla base delle tre dimensioni. L'istogramma con le barre di errore è messo a confronto con il grafico medio e relativa distribuzione standard, anch'esso diviso per grandezza e luminosità della mira.

Nella figura 5.4 si può vedere come l'andamento tende a coincidere per i primi due quadranti e poi si discosta per gli ultimi due.

Il trend evidenziato per la mira $V/4$ è costante per tutte e tre le mire ed è speculare per entrambi gli occhi, figura 5.5. Nel caso della mira $III/1$, figura 5.6, le barre di errore crescono notevolmente per entrambi gli strumenti di misura ciò comporta dei risultati statisticamente non significativi.

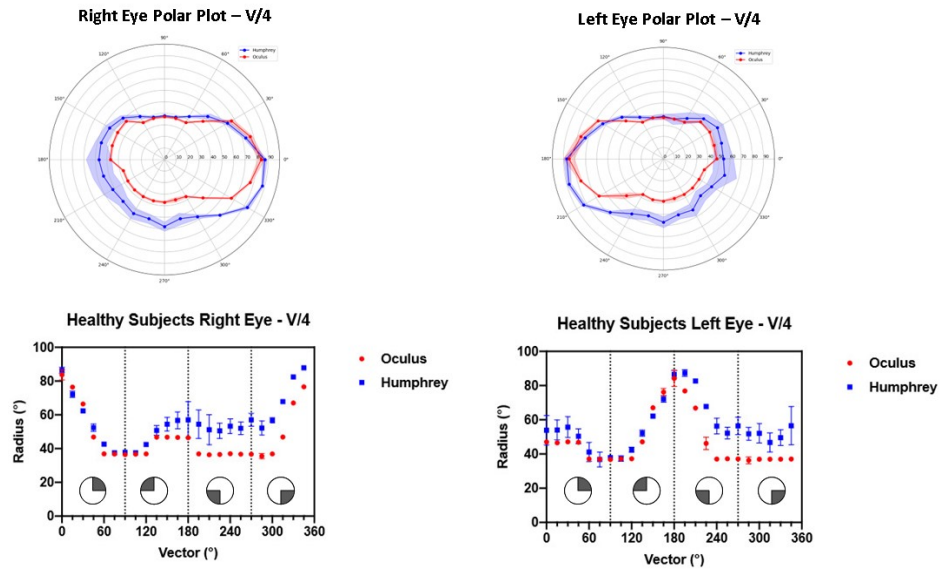


Figura 5.4: Istogramma dell'occhio destro e occhio sinistro con raffigurate le singole mire e relative barre di errore, evidenziando il quadrante di riferimento. Il grafico è ottenuto mediando tutti i valori degli stimoli dei soggetti sani per la mira $V/4$ ed è confrontato con il grafico polare medio e relativa deviazione standard.

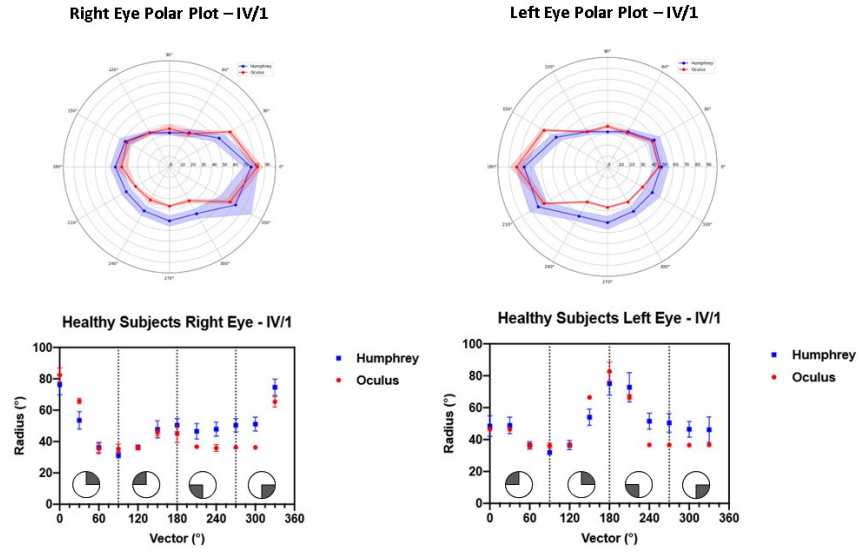


Figura 5.5: Istogramma dell'occhio destro e occhio sinistro con raffigurate le singole mire e relative barre di errore, evidenziando il quadrante di riferimento. Il grafico è ottenuto mediando tutti i valori degli stimoli dei soggetti sani per la mira *IV/1* ed è confrontato con il grafico polare medio e relativa deviazione standard.

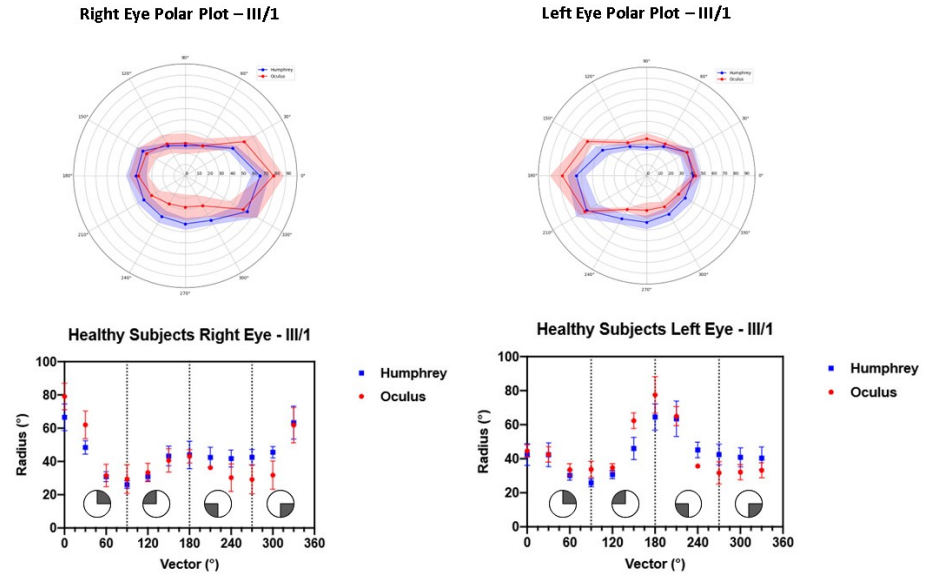


Figura 5.6: Istogramma dell'occhio destro e occhio sinistro con raffigurate le singole mire e relative barre di errore, evidenziato il quadrante di riferimento. Il grafico è ottenuto mediando tutti i valori degli stimoli dei soggetti sani per la mira *III/1* ed è confrontato con il grafico polare medio e relativa deviazione standard.

5.1.3 Indice di correlazione di Pearson

L'analisi è stata effettuata anche con la correlazione di Pearson per avere informazioni riguardo la forza e la direzione della relazione lineare tra due variabili quantitative. Per calcolare la correlazione di Pearson bisogna rispettare le seguenti condizioni:

1. le due variabili devono essere entrambe quantitative, le variabili utilizzate sono il valore del raggio ricavato tramite l'oculus ed il valore del raggio ricavato tramite l'Humphrey;
2. la relazione deve essere lineare: verificata tramite la retta di regressione;
3. valutare eventuali outliers, non sono presenti valori anomali;
4. distribuzione delle variabili deve essere normale.

L'indice R si calcola come:

$$r_{xy} = \frac{cov(X, Y)}{\sigma_x * \sigma_y}$$

Dove con cov_{xy} si intende la covarianza tra X e Y, σ_x la deviazione standard per la variabile X e σ_y la deviazione standard per la variabile Y.

Il valore del coefficiente di Pearson è un numero compreso tra -1 e $+1$, nel quale -1 indica una perfetta correlazione negativa mentre $+1$ indica una perfetta correlazione positiva.

I risultati sono riportati in un grafico di dispersione con evidenziata la retta di regressione, figura 5.7, il nostro risultato è >0.8 per tutte e tre le isoptere e per entrambi gli occhi.

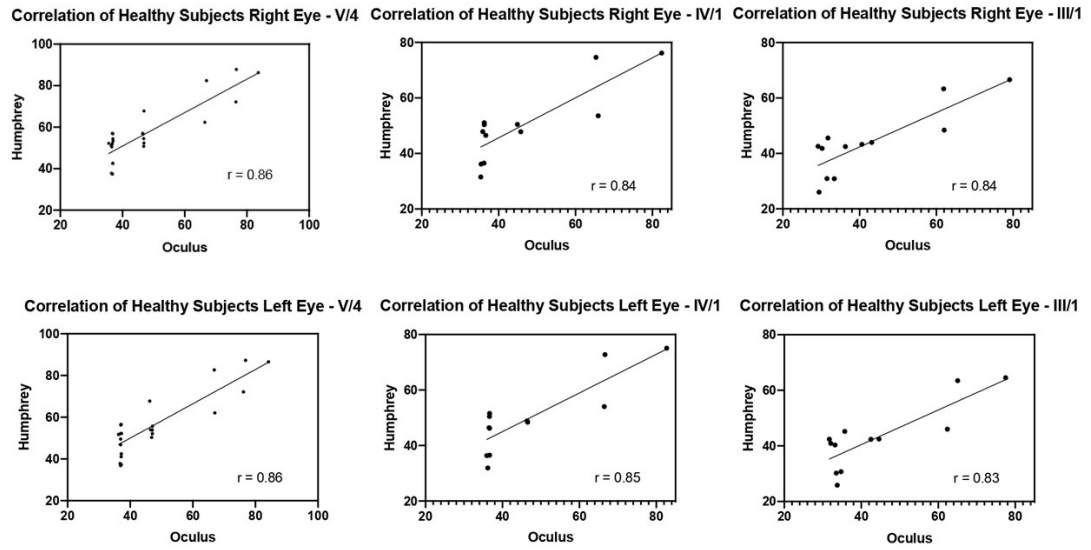


Figura 5.7: Grafici di dispersione con retta di regressione per occhio destro e occhio sinistro divisi per isoptera con indicato il relativo indice di correlazione di Pearson.

5.1.4 Box Plot

La visualizzazione dei dati quantitativi tramite box plot consente di individuare se una distribuzione è simmetrica e di identificare possibili outliers. Nella figura 5.8 sono riportati i box plot relativi alle tre dimensioni degli stimoli e per entrambi gli occhi, il cui confronto dei due metodi, sebbene evidenzia una variabilità maggiore nei valori estratti con l'Oculus, porta alla luce un range di variabilità molto simile tra per i tre dataset testati. Per tutti i risultati non sono stati individuati particolari valori outliers.

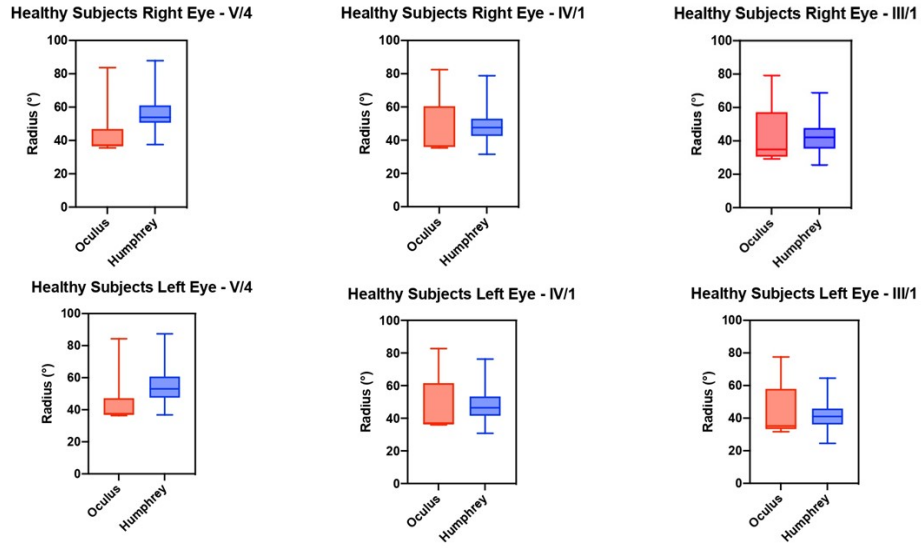


Figura 5.8: Grafici raffiguranti i box plot per occhio destro e occhio sinistro divisi per isoptera.

5.1.5 Grafico di Bland Altman

Il Bland-Altman plot è un grafico a dispersione che permette di valutare la concordanza tra due misurazioni quantitative, dove sull'asse verticale sono riportate le differenze tra le due misure mentre sull'asse orizzontale le medie aritmetiche. In particolare vengono mostrati il bias, la precisione e i limiti di concordanza. Queste sono utili alla valutazione della “performance” del “nuovo” dispositivo rispetto al “gold standard”. Se la variazione della media delle differenze entro l'intervallo di concordanza non è clinicamente importante, i due metodi possono essere considerati intercambiabili [58]. Nella figura 5.9 si può notare come i punti del grafico ricadono all'interno dell'intervallo di confidenza e ciò è visibile per tutte le dimensioni e luminosità della mira (bias).

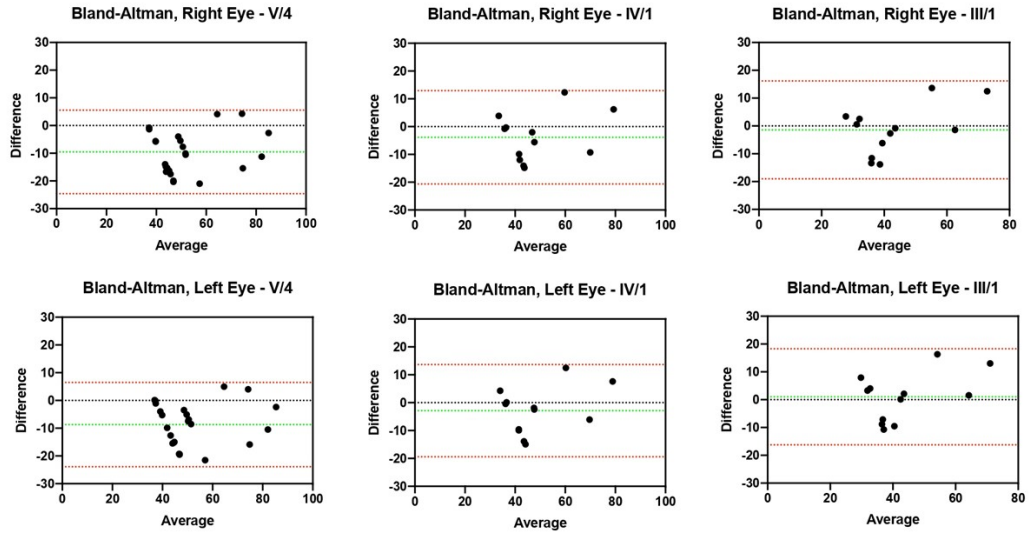


Figura 5.9: Grafici di Bland Altman per l'occhio destro e sinistro divisi per isoptera. Le linee tratteggiate rosse evidenziano i limiti dell'intervallo di confidenza al 95%, mentre la linea tratteggiata verde rappresenta la media delle differenze tra le misurazioni dei due metodi.

Confrontando le metodologie, è stato rilevato un bias in tutte e tre le mire e che questo bias decresce con la diminuzione della dimensione dello stimolo testato

Concludendo, l'analisi statistica ha messo in evidenza un buon grado di accordo tra i dati ottenuti, nonostante alcune differenze tra i sistemi nella parte inferiore della cupola.

5.2 Analisi sui soggetti patologici

I soggetti presentano patologia compressiva chiasmatica, presa in esame capitolo 2, in totale sono 5 (3 maschi, 2 femmine) e rientrano nel range di età tra 32 anni ed i 62 anni.

Esternamente allo studio il dispositivo è stato testato su due pazienti con deficit del campo visivo dovuto a patologie differenti, questi rispettano tutti i criteri di inclusione eccetto la patologia ipofisaria, dal momento che i risultati sono apparsi molto incoraggianti si è deciso di citarli. Tutti i soggetti mostrano deficit campimetrici differenti riportati nelle tabelle 5.1 e 5.2, per questo motivo non è stato possibile mediare tra loro i raggi bensì è stato fatto un confronto per singoli casi calcolando l'indice di correlazione di Pearson.

Durante l'esame è stato possibile notare come i pazienti patologici siano più soggetti a stanchezza e distrazione, a coloro che tendevano a faticare di più sono stati sottoposti all'esame rapido per ridurre lo sforzo. Nella tabella 5.3 è riportato un confronto dell'indice R tra tutti i soggetti, è stato scelto di riportare solo i dati relativi alla mira $V/4$ in quanto è quella alla quale sono stati sottoposti tutti i pazienti. I valori dell'indice di Pearson, calcolato per gli stimoli di altra dimensione ed intensità, saranno esaminati nell'analisi dei singoli casi.

Soggetto	Età	Difetto del campo visivo
<i>n.1</i>	32 anni	riduzione sensibilità complessiva
<i>n.2</i>	60 anni	emianopsia bitemporale
<i>n.3</i>	38 anni	emianopsia temporale OD, quadrantopsia nasale inferiore OS
<i>n.4</i>	41 anni	quadrantopsia temporale superiore OS
<i>n.5</i>	62 anni	emianopsia nasale OS

Tabella 5.1: Tabella riassuntiva dei pazienti con adenoma ipofisario

Soggetto	Età	Patologia	Difetto del campo visivo
<i>n.6</i>	55 anni	ictus emorragico	quadrantopsia inferiore omonima destra
<i>n.7</i>	46 anni	papillite	quadrantopsia inferiore binasale

Tabella 5.2: Tabella riassuntiva dei pazienti con altre patologie del campo visivo

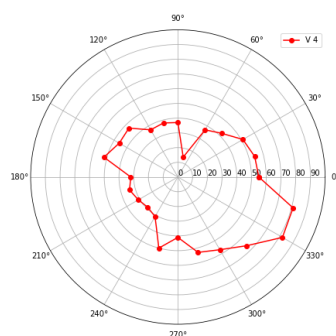
Soggetto	Patologia	Indice di Pearson per l'isoptera $V/4$, occhio destro	Indice di Pearson per l'isoptera $V/4$, occhio sinistro
<i>n.1</i>	adenoma ipofisario	R= -0.14	R= -0.11
<i>n.2</i>	adenoma ipofisario	R=0.12	R=0.51
<i>n.3</i>	adenoma ipofisario	R=0.46	R=0.86
<i>n.4</i>	adenoma ipofisario	R=0.88	R=0.78
<i>n.5</i>	adenoma ipofisario	R=0.71	R=0.88
<i>n.6</i>	ictus emorragico	R= 0.22	R=0.84
<i>n.7</i>	papillite	R=0.73	R= 0.82

Tabella 5.3: Indice di correlazione di Pearson calcolato per tutti i pazienti patologici per l'isoptera $V/4$, l'occhio destro e l'occhio sinistro

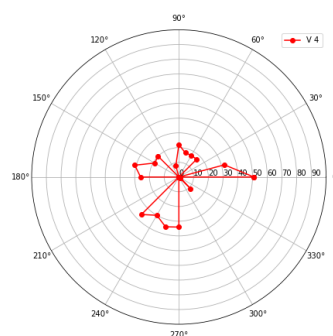
Sono riportati i grafici polari per i singoli pazienti patologici:

5.2.1 Soggetto patologico *n.1*

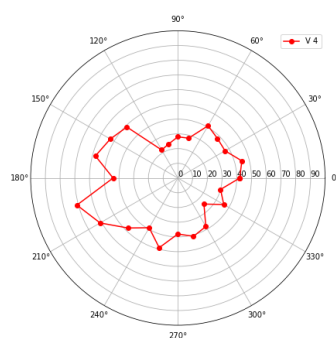
Il soggetto *n.1* è l'unico paziente analizzato pre-intervento. All'esecuzione del test si presenta in sedia a rotelle, molto debilitato e confuso. A causa della presenza dello shunt cerebrale non è stato possibile fargli indossare il visore normalmente, motivo per cui è stato sostenuto esternamente durante tutta l'esecuzione. Tuttavia il paziente ha trovato il visore molto comodo e ne ha apprezzato la velocità di esame, in quanto dato il quadro generale ha faticato molto per poter eseguire il cv con il perimetro Humphrey. Durante il test è emersa una riduzione della sensibilità complessiva del campo visivo.



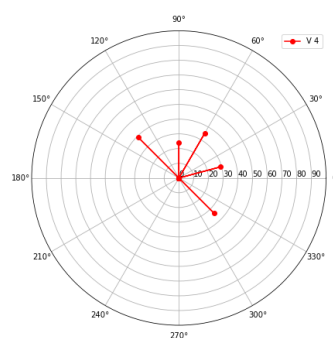
(a) *Humphrey occhio destro*



(b) *Oculus occhio destro*



(c) *Humphrey occhio sinistro*



(d) *Oculus occhio sinistro*

Figura 5.10: Confronto tra Oculus e Humphrey del grafico polare del soggetto patologico *n.1* per entrambi gli occhi

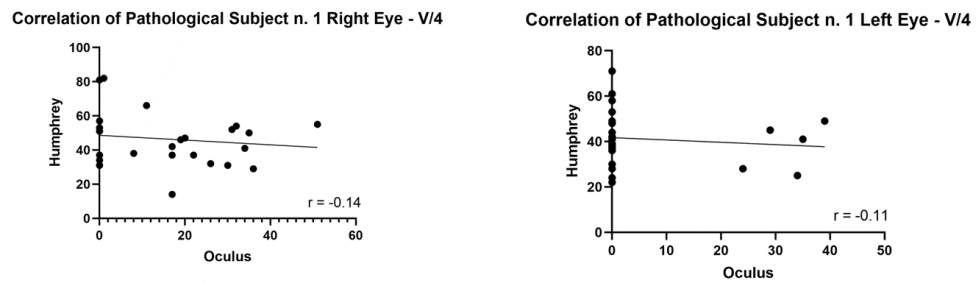
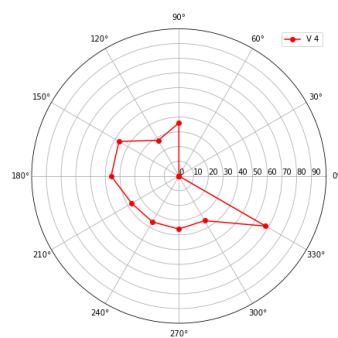
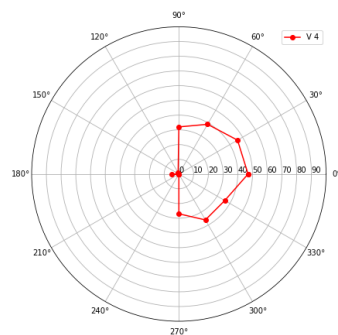


Figura 5.11: Grafici di dispersione con retta di regressione per occhio destro e occhio sinistro divisi per isoptera con indicato il relativo indice di correlazione di Pearson per il soggetto patologico *n.1*.

Il soggetto in questione presentava un macroadenoma ipofisario, ed è stato sottoposto ad intervento di exeresi della lesione sellare. Al test il paziente presentava emianopsia bitemporale.



(b) *Oculus occhio destro*



(d) *Oculus occhio sinistro*

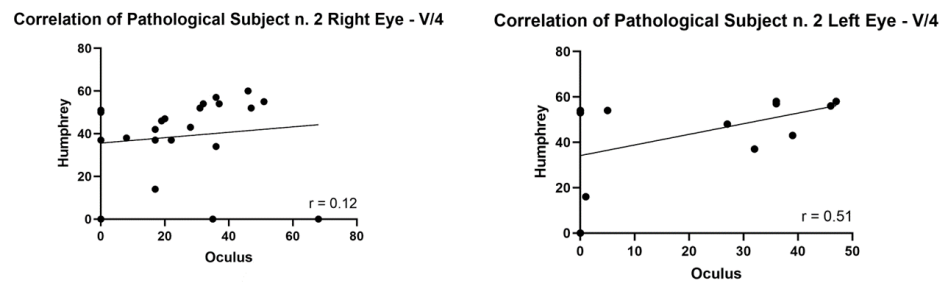


Figura 5.13: Grafici di dispersione con retta di regressione per occhio destro e occhio sinistro divisi per isoptera con indicato il relativo indice di correlazione di Pearson per il soggetto patologico *n.2*.

5.2.3 Soggetto patologico *n.3*

Il paziente in questione presentava una voluminosa formazione espansiva (istologicamente identificata come adenoma ipofisario non secernente) a localizzazione sellare con compressione dell'ipotalamo e del chiasma ottico con quadro di marcato idrocefalo. Il paziente è stato sottoposto ad intervento di exeresi per via endoscopia endonasale 4 mesi prima dell'esecuzione del test. Al test il paziente presenta un'emianopsia temporale OD, quadrantopsia nasale inferiore OS.

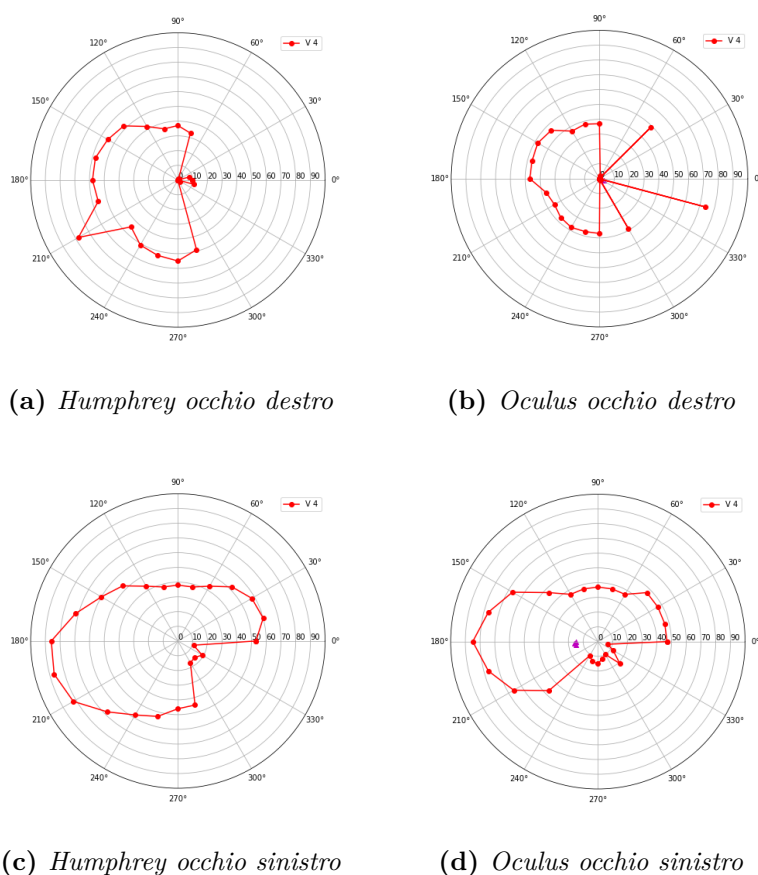


Figura 5.14: Confronto tra Oculus e Humphrey del grafico polare del soggetto patologico *n.3* per entrambi gli occhi

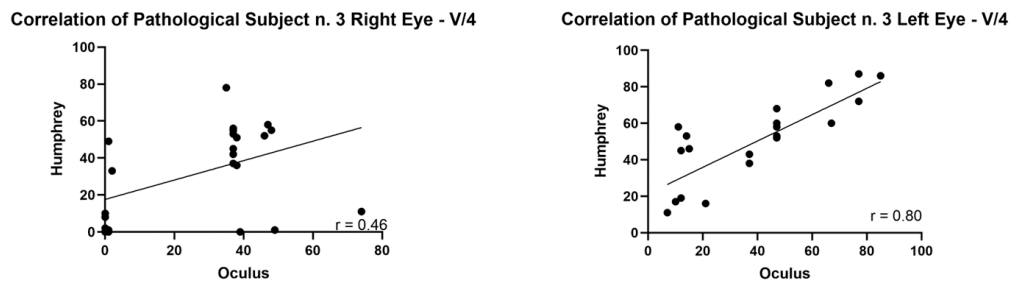
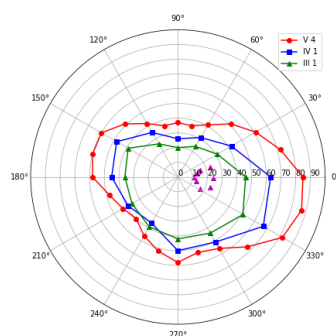


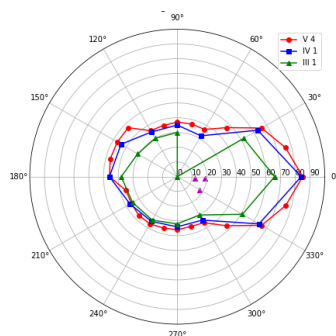
Figura 5.15: Grafici di dispersione con retta di regressione per occhio destro e occhio sinistro divisi per isoptera con indicato il relativo indice di correlazione di Pearson per il soggetto patologico *n.3*.

5.2.4 Soggetto patologico *n.4*

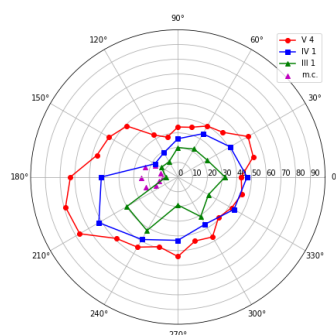
Il paziente in questione presentava una lesione espansiva ipofisaria (istologicamente identificata come adenoma ipofisario non secernente) ad estensione sellare, sopra e laterosellare destra. Il paziente è stato sottoposto ad intervento di exeresi per via endoscopia endonasale 18 mesi prima dell'esecuzione del test. Al test il paziente presenta quadrantomia temporale superiore OS.



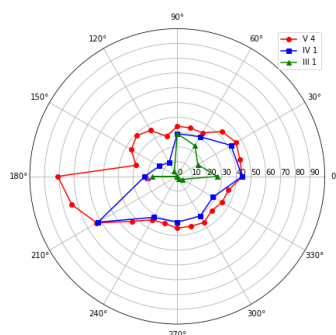
(a) *Humphrey occhio destro*



(b) *Oculus occhio destro*



(c) *Humphrey occhio sinistro*



(d) *Oculus occhio sinistro*

Figura 5.16: Confronto tra Oculus e Humphrey del grafico polare del soggetto patologico *n.4* per entrambi gli occhi

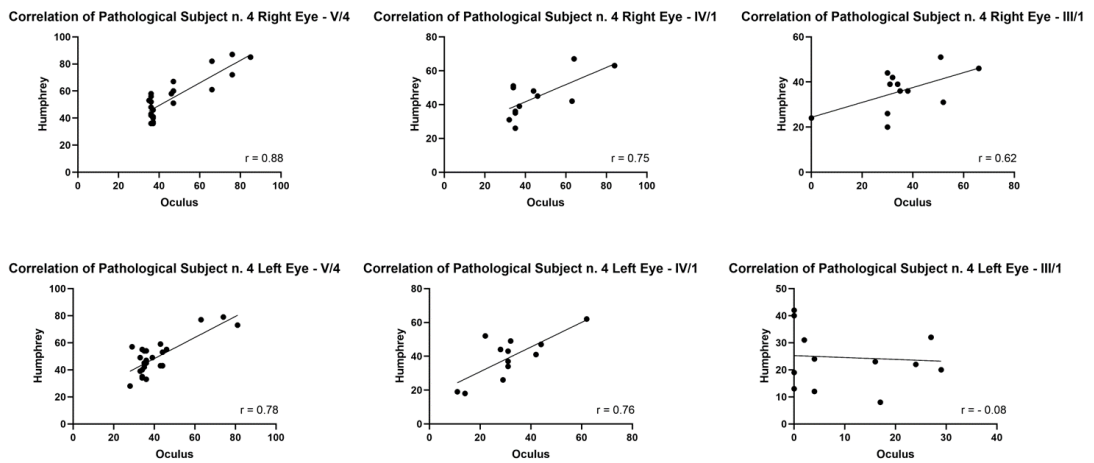
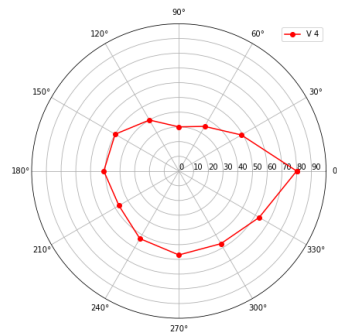


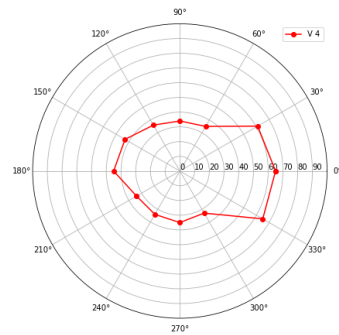
Figura 5.17: Grafici di dispersione con retta di regressione per occhio destro e occhio sinistro divisi per isoptera con indicato il relativo indice di correlazione di Pearson per il soggetto patologico *n.4*.

5.2.5 Soggetto patologico *n.5*

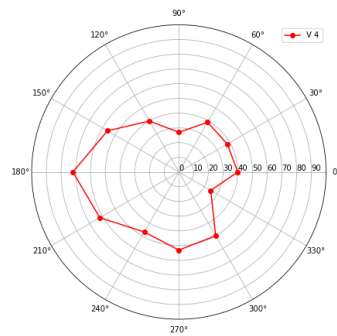
Il paziente è stato sottoposto ad intervento di exeresi per via endoscopia endonasale 10 mesi prima dell'esecuzione del test, al test presenta emianopsia nasale OS.



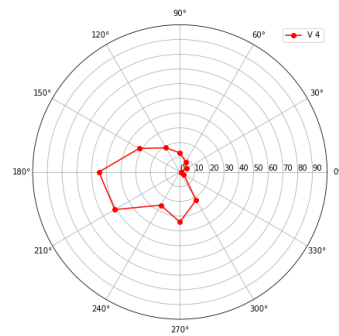
(a) *Humphrey occhio destro*



(b) *Oculus occhio destro*



(c) *Humphrey occhio sinistro*



(d) *Oculus occhio sinistro*

Figura 5.18: Confronto tra Oculus e Humphrey del grafico polare del soggetto patologico *n.5* per entrambi gli occhi

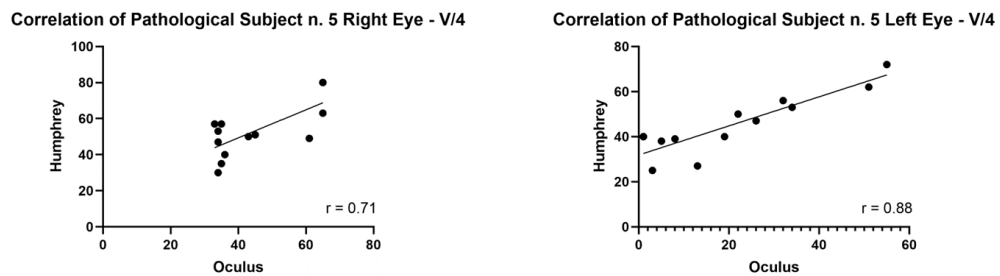
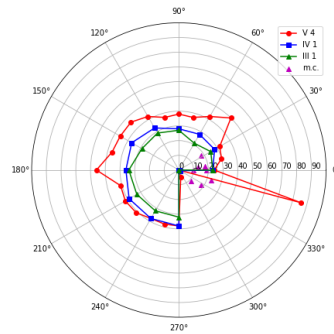


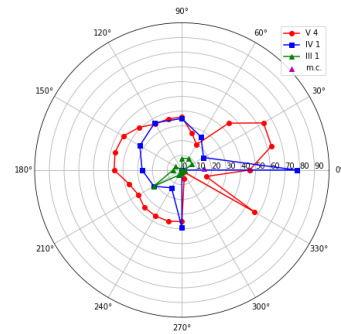
Figura 5.19: Grafici di dispersione con retta di regressione per occhio destro e occhio sinistro divisi per isoptera con indicato il relativo indice di correlazione di Pearson per il soggetto patologico *n.5*.

5.2.6 Soggetto patologico *n.6*

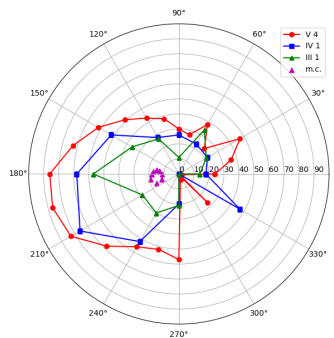
Il paziente giunge all'attenzione in seguito ad un controllo per deficit campimetrici conseguente ad un ictus emorragico (2 focolai emorragici cerebrali) in sede parieto-occipitale sinistra, al test presenta una quadrantanopsia inferiore omonima destra.



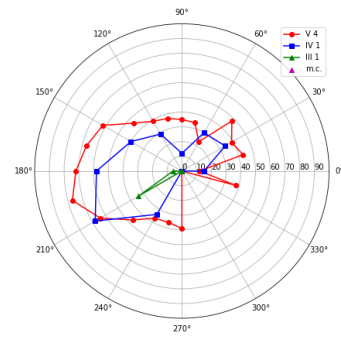
(a) *Humphrey occhio destro*



(b) *Oculus occhio destro*



(c) *Humphrey occhio sinistro*



(d) *Oculus occhio sinistro*

Figura 5.20: Confronto tra Oculus e Humphrey del grafico polare del soggetto patologico *n.6* per entrambi gli occhi

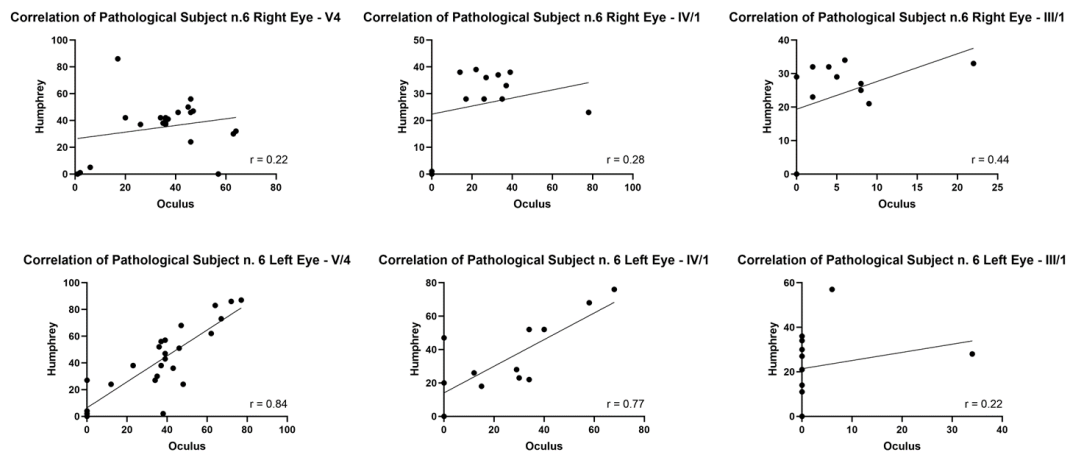
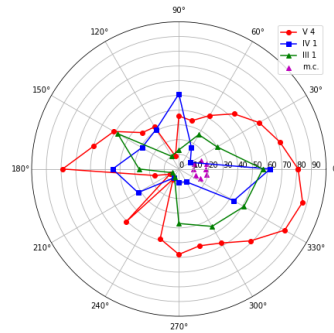


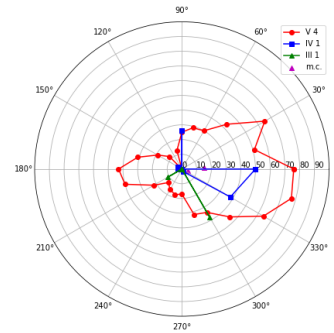
Figura 5.21: Grafici di dispersione con retta di regressione per occhio destro e occhio sinistro divisi per isoptera con indicato il relativo indice di correlazione di Pearson per il soggetto patologico *n.6*.

5.2.7 Soggetto patologico *n.7*

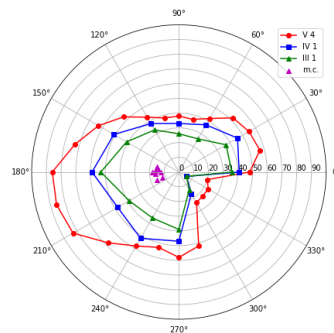
Al paziente è stato diagnosticato una papillite nell'occhio destro. Al test il soggetto presenta una quadrantopsia inferiore binasale.



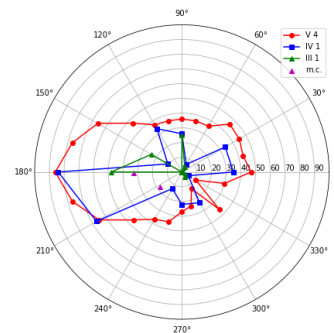
(a) *Humphrey occhio destro*



(b) *Oculus occhio destro*



(c) *Humphrey occhio sinistro*



(d) *Oculus occhio sinistro*

Figura 5.22: Confronto tra Oculus e Humphrey del grafico polare del soggetto patologico *n.7* per entrambi gli occhi

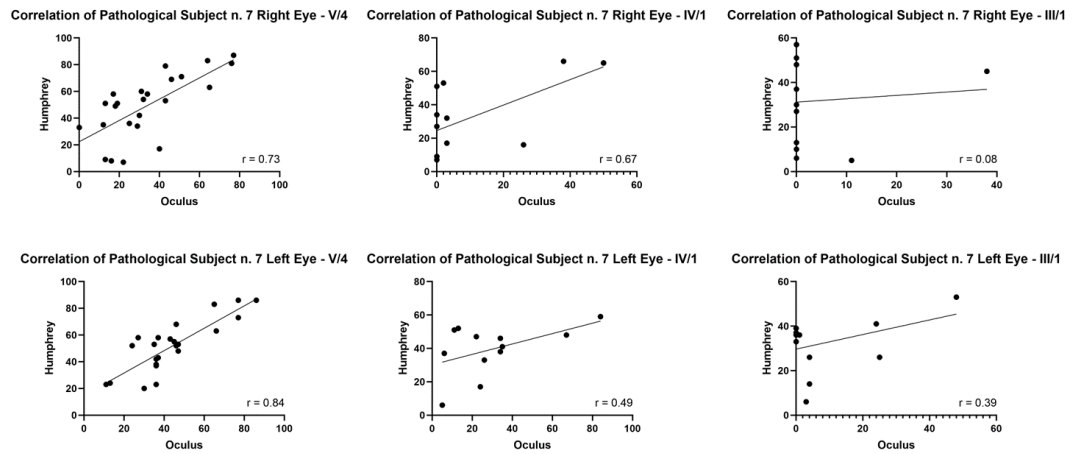


Figura 5.23: Grafici di dispersione con retta di regressione per occhio destro e occhio sinistro divisi per isoptera con indicato il relativo indice di correlazione di Pearson per il soggetto patologico *n.7*.

5.3 Discussione dei risultati

Dai risultati dell'analisi statistica per i pazienti sani è emerso che:

- è evidente una minor variabilità per la mira V/4, la quale ha maggiore luminosità e dimensione. La variabilità, inoltre, aumenta con il diminuire delle caratteristiche della mira, andamento apprezzabile anche nel dispositivo Humphrey.
- è visibile un andamento generale speculare per entrambi gli occhi.
- l'indice di correlazione R di Pearson ha ottenuto un risultato 0.8, ciò indica una forte correlazione positiva;
- i Box Plot hanno evidenziato che i valori ottenuti con entrambi i dispositivi rientrano all'interno di un range di variabilità molto simile per i tre dataset testati;
- il grafico di Bland Altman mostra risultati statisticamente congruenti in quanto il valore dei limiti dell'intervallo di confidenza al 95% risulta essere compreso tra (10, -20) sia per l'occhio destro che per l'occhio sinistro, mentre è evidente un bias negativo per ambedue gli occhi con valore massimo a -10 per la mira V4, il quale decresce con la diminuzione della dimensione dello stimolo testato.

I risultati sono apprezzabili anche per l'analisi effettuata sui soggetti patologici, l'indice di correlazione di Pearson assume valori meno stabili ma sempre secondo una correlazione positiva. Come già sottolineato questi pazienti tendono a stancarsi più facilmente, ciò comporta artefatti da distrazione che non possono essere corretti dall'operatore non essendo il dispositivo dotato di eye-tracking.

Questa mancanza nel dispositivo potrebbe giustificare il motivo per cui l'indice di correlazione risulta essere più basso nel caso dei pazienti patologici. Ciò è rinvenuto in particolare nel soggetto numero 1 a causa della situazione descritta in precedenza. Tuttavia il limitato numero di soggetti patologici fa sì che non sia possibile eseguire un'analisi media dei dati, la quale sarebbe utile per approfondire ulteriormente l'indagine.

In sintesi i risultati ottenuti mostrano come il dispositivo si riveli più comodo all'utilizzo per qualsiasi paziente, ma soprattutto per i pazienti con difficoltà motorie.

In tutti i grafici ottenuti è possibile notare un'importante differenza nel quadrante inferiore dell'emicampo nasale. L'esame eseguito con l'Humphrey riporta l'incisura nasale dovuta proprio alla presenza fisica del setto nasale, il quale ostruisce una porzione del campo visivo monoculare. Questo ostacolo fisiologico non risulta presente nell'Oculus, poiché la struttura fisica del visore fa sì che il naso non

rientri all'interno della visuale della cupola. Ciò comporta una curva di perimetria leggermente differente da quella prodotta dall'Humphrey.

Capitolo 6

Conclusioni e sviluppi futuri

Il lavoro di tesi propone un nuovo dispositivo portatile basato sulla realtà virtuale per eseguire l'analisi del campo visivo tramite esami di perimetria cinetica.

In questo studio è stato compiuto un ulteriore passo in avanti, il dispositivo è stato testato, oltre che su un campione di soggetti sani, anche su soggetti con deficit del campo visivo dovuto ad una patologia compressiva chiasmatica, proponendosi come uno studio pilota. Sono stati valutati i benefici in moto tale da poter estendere l'utilizzo del visore a tutti i pazienti con ridotte capacità motorie.

L'esame con il visore risulta essere molto più veloce rispetto al dispositivo già in utilizzo, l'Humphrey Field Analyzer 3, per terminare l'esame un soggetto in condizioni fisiologiche impiega 5 *min* per occhio, a differenza dei 15 *min* del perimetro Humphrey, inoltre, non vi è la necessità di dover bendare un occhio né di spegnere la luce della stanza. Un ulteriore vantaggio è dato dal fatto che ai pazienti è concesso di sedersi in modo confortevole e, se necessario, sdraiarsi a letto, ciò comporta un notevole beneficio per tutti coloro che hanno difficoltà motorie e compenserebbe anche il peso del visore.

Infine, la nuova tecnologia del visore ha mostrato interesse e curiosità nei pazienti, rendendo così più semplice il lavoro per gli esaminatori e più divertente per loro effettuare l'esame.

Il test si dimostra quindi confortevole per eseguire esami di perimetria cinetica indipendentemente dalle condizioni del paziente.

In conclusione le opportunità offerte dall'esame del campo visivo con la realtà virtuale superano alcune problematiche, in particolare:

- lo strumento è trasportabile e necessita solo di un collegamento *Wi-Fi*;
- la durata del test pari a circa la metà rispetto al campo visivo con perimetro standard;
- La possibilità di eseguire il test senza dover occludere un occhio del paziente;

- possibilità di svolgere il test indossando i propri occhiali da vista;
- Il completo isolamento visivo del paziente che ne riduce anche la distraibilità;
- lo strumento non necessita di taratura e nemmeno di un ambiente buio per l'esecuzione;
- la possibilità di effettuare il campo visivo in qualunque posizione, utile in particolare per pazienti in sedia a rotelle o allettati.

Un ulteriore miglioramento potrebbe essere fatto con l'aggiunta della funzionalità di eye tracking, utilizzando un visore dotato di telecamere ad infrarossi interne. Questo permetterebbe di poter visualizzare l'occhio del paziente durante l'esame in modo da correggerlo qualora dovesse distrarsi o non fissar il punto centrale sarebbe possibile quindi anche stimare l'attendibilità del test calcolando le perdite di fissazione del paziente.

Sulla base delle analisi eseguite è emerso che i due dispositivi risultano essere quasi intercambiabili sui soggetti sani e per valutare grossi difetti del campo visivo.

In linea di massima portata e sensibilità del dispositivo realizzato, l'Oculus, si può dire compatibile con il dispositivo di riferimento, l'Humphrey, per il test di perimetria cinetica. Ad ora, il grafico ottenuto tramite Oculus fornisce un'indicazione generale dell'ampiezza del campo visivo ed è possibile utilizzarlo per evidenziare grandi difetti. Un utilizzo futuro del visore potrà essere la sua applicazione per esami di telemedicina nelle aree rurali dalle quali i pazienti hanno difficoltà a spostarsi in ospedali poiché difficilmente raggiungibili.

Tutte queste caratteristiche indicano che il visore "Oculus Quest 2" ha il potenziale per essere il sistema perimetrale ideale del futuro.

Bibliografia

- [1] Guido Corallo. «Manuale di Perimetria». In: (2018) (cit. alle pp. 1, 3–8, 13, 14).
- [2] Lyne Racette e Monika Fischer Hans Bebie e Gábor Holló e Chris A. Johnson e Chota Matsumoto. «VISUAL FIELD DIGEST A guide to perimetry and the Octopus perimeter». In: (set. 2017) (cit. alle pp. 1–3, 6, 7, 10).
- [3] «Glucoma». In: <https://www.humanitas.it/malattie/glaucoma/> () (cit. a p. 2).
- [4] «Campo Visivo». In: <https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/guida-agli-esami/campo-visivo> () (cit. a p. 2).
- [5] Aldo Varotto. «Esame del campo visivo». In: <http://www.aldovarotto.org/occhio/cv.htm> () (cit. a p. 3).
- [6] Chris A. Johnson, Michael Wall e H. Stanley Thompson. «History of Perimetry and Visual Field Testing». In: (2011). A cura di American Academy of Optometry (cit. a p. 4).
- [7] «Luminanza (fisica)». In: [https://it.wikipedia.org/wiki/Luminanza_\(fisica\)#cite_note-1](https://it.wikipedia.org/wiki/Luminanza_(fisica)#cite_note-1) () (cit. a p. 5).
- [8] Andres Heijl e Vincent Micheal Patella e Boeal Bengtsson. «The FIELD ANALYZER PRIMER». In: Fifth edition (2021). A cura di ZEISS (cit. alle pp. 5, 32).
- [9] «HFA3 Istruzioni per l'uso». In: (2019). A cura di ZEISS (cit. a p. 10).
- [10] U. Schiefer e H. Wilhelm e W. Hart. «Clinical Neuro- Ophthalmology. A practical guide». In: (2007). A cura di Springer (cit. a p. 12).
- [11] R. Splittgberg. «Snell's Clinical Neuroanatomy». In: 8th edition (2018). A cura di Springer (cit. a p. 13).
- [12] Cindy L. Stanfield. «Fisiologia». In: 4th Edition (2017). A cura di EdiSES, pp. 150–157 (cit. a p. 15).
- [13] «Atlas Of Human Anatomy». In: Seventh Edition (2018). A cura di Elsevier (cit. a p. 15).

- [14] R. A. e. R. Cozzi. «Manuale di Endocrinologia Clinica». In: (2010). A cura di Edizioni Medico Scientifiche (cit. a p. 15).
- [15] Ulrich Schiefer e Helmut Wilhelm e William Hart. «Clinical Neuro-Ophthalmology». In: (2007). A cura di Springer (cit. a p. 16).
- [16] Hermann L Müller e Thomas E Merchant e Monika Warmuth-Metz e Juan-Pedro Martinez-Barbera e Stephanie Puget. «Craniopharyngioma». In: (nov. 2019). A cura di Nat Rev Dis Primers 5 (cit. a p. 16).
- [17] Jensterle M e Jazbinsek S e Bosnjak R e Popovic M e Zaletel LZ e Vesnaver TV e Kotnik BF e Kotnik P. «Advances in the management of craniopharyngioma in children and adults.» In: 4 (ott. 2019). A cura di Radiol Oncol., pp. 388–396 (cit. a p. 16).
- [18] Kalmon D. Post e Ivor M.D. Jackson e Seymour Reichlin. «THE PITUITARY ADENOMA». In: (1980). A cura di Boston: Plenum Publishing Corporation (cit. a p. 17).
- [19] H. RW e Y. BR. «Ocular Manifestations produced by adenoams of the pituitary gland: analysis of 1000 cases». In: (1973). A cura di Symposium of Neuroophthalmology (cit. a p. 17).
- [20] K. D. Post e M. D. P. D. Seymour Reichlin. «The pituitary adenoma». In: (1980). A cura di Boston: Plenum Publishing Corporation (cit. a p. 17).
- [21] Muskens IS e Zamanipoor Najafabadi AH e Briceno V e Lamba N e Senders JT e van Furth WR e Verstegen MJT e Smith TRS e Mekary RA e Eenhorst CAE e Broekman MLD. «Visual outcomes after endoscopic endonasal pituitary adenoma resection: a systematic review and meta-analysis .» In: *Pituitary* 5 (ott. 2017), pp. 539–552 (cit. a p. 18).
- [22] Lee DK e Sung MS e Park SW. «Factors Influencing Visual Field Recovery after Transsphenoidal Resection of a Pituitary Adenoma.» In: *Korean J Ophthalmol.* 6 (dic. 2018), pp. 448–496 (cit. a p. 18).
- [23] Peter Scarfe e Andrew Glennerster. «The Science Behind Virtual Reality Displays». In: (2019). A cura di Annual Reviews (cit. a p. 19).
- [24] Michael A. Gigante. «Virtual Reality: Definitions, History and Applications». In: (1993). A cura di Academic Press (cit. a p. 20).
- [25] Lan Li Fei e Yu Dongquan Shi Jianping Shi Zongjun Tian Jiquan Yang Xingsong Wang Qing Jiang. «Application of virtual reality technology in clinical medicine». In: 8th Edition (2019) (cit. a p. 21).
- [26] Sanaz POURNAJAF e Giovanni MORONE e Michela GOFFREDO e Donatella BONAIUTI e Marco FRANCESCHINI. «Realtà virtuale applicata alla riabilitazione: evidenze cliniche e prospettive future». In: 36 (), pp. 30–42 (cit. a p. 21).

- [27] «Virtual Reality in medicine». In: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=virtual%20reality%20in%20medicine> () (cit. a p. 21).
- [28] M. Mitchell Waldrop. «News Feature: Virtual reality therapy set for a real renaissance». In: *Proc Natl Acad Sci U S A* (set. 2016) (cit. a p. 21).
- [29] Max M. North e Sarah M. North e Joseph K Coble. «Virtual reality therapy: an effective treatment for phobias». In: *Studies in Health Technology and Informatics* 58 (1998), pp. 112–119 (cit. a p. 21).
- [30] Jack D. Boian e R. Merians e A. S. Tremaine e M. Burdea e G. C. Adamovich e S. V. Recce e M. Poizner. «Virtual reality-enhanced stroke rehabilitation. IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering : a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society». In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 9 (set. 2008), pp. 308–318 (cit. a p. 21).
- [31] Ki Hun Cho e Min Kyu Kim e Hwang-Jae Lee e Wan Hee Lee. «Virtual Reality Training with Cognitive Load Improves Walking Function in Chronic Stroke Patients». In: *The Tohoku journal of experimental medicine* 236 (2015), pp. 237–280 (cit. a p. 21).
- [32] Cuesta-Gómez e A. Sánchez-Herrera-Baeza e P. Oña-Simbaña e E. D. Martínez Medina e A. Ortiz-Comino e C. Balaguer-Bernaldo-de-Quirós e C. Jardón-Huete e A. Cano-de-la-Cuerda. «Effects of virtual reality associated with serious games for upper limb rehabilitation inpatients with multiple sclerosis: randomized controlled trial». In: *Journal of neuroengineering and rehabilitation* (set. 2020) (cit. a p. 21).
- [33] Cikajlo e I. Peterlin Potisk. «Advantages of using 3D virtual reality based training in persons with Parkinson’s disease: a parallel study». In: *Journal of neuroengineering and rehabilitation* (2019), pp. 308–318 (cit. a p. 21).
- [34] David Ota e Bowen Loftin e Tim Saito e Robert Lea e James Keller. «Virtual reality in surgical education». In: *Computers in Biology and Medicine* 25 (1995), pp. 127–137 (cit. a p. 22).
- [35] Sheng Bin e Saleha Masood e Younhyun Jung. *Virtual and augmented reality in medicine*. SECOND EDITION. Elsevier, 2020 (cit. a p. 22).
- [36] Ravi Pratap Singh e Mohd Javaid e Ravinder Kataria e Mohit Tyagi e Abid Haleem e Rajiv Sumand. «Significant applications of virtual reality for COVID-19 pandemic». In: *Clinical Research Reviews* 14 (2020), pp. 661–664 (cit. a p. 22).
- [37] Hanne Huygelier e Brenda schraepen e Raymond van Vero e Vanden Abeele e Céline R. Gillebert. «Acceptance of immersive headmounted virtual reality in older adults». In: *Nature* (2019) (cit. a p. 22).

- [38] Mina Iskander e Titilola Ogunsola e Rithambara Ramachandran e Richard McGowan e Lama A. Al-Aswad. «Virtual Reality and Augmented Reality in Ophthalmology: A Contemporary Prospective». In: *Wolters Kluwer Health* (2021) (cit. a p. 23).
- [39] «Medical Simulators». In: <https://www.vrmagic.com/medical-simulators/eyesi-surgical> () (cit. a p. 23).
- [40] Hyun Sik Moon e Hyeon JeongYoon e Sang Woo Park e ChaeYeon Kim e Mu Seok Jeong e Sung Min Lim e Jee Heon Ryu e Hwan Heo. «Usefulness of virtual reality-based training to diagnose strabismus». In: *Nature* (2021) (cit. a p. 23).
- [41] S. H. You e S. H. Jang e Y.-H. Kim e Y.-H. Kwon e I. Barrow e M. Hallett. «Cortical reorganization induced by virtual reality therapy in a child with hemiparetic cerebral palsy.» In: *Developmental medicine and child neurology* (set. 2020) (cit. a p. 23).
- [42] L. D. M. e L. R. W. «Perceptual learning as a potential treatment for amblyopia: a mini-review.» In: *Vision Research* (2009) (cit. a p. 24).
- [43] P. Žiak e A. Holm e J. Halička e P. Mojžiš e D. P. Piñero. «Amblyopia treatment of adults with dichoptic training using the virtual reality oculus rift head mounted display: preliminary results». In: *BMC Ophthalmology* (2017) (cit. a p. 24).
- [44] Jones PR e Smith ND e Bi W e Crabb DP. «“Portable Perimetry Using Eye-Tracking on a Tablet Computer-A Feasibility Assessment.» In: *Transl Vis Sci Technol* (feb. 2019) (cit. a p. 24).
- [45] Kumar H e Thulasidas M. «Comparison of Perimetric Outcomes from Melbourne Rapid Fields Tablet Perimeter Software and Humphrey Field Analyzer in Glaucoma Patients». In: *J Ophthalmol* (ago. 2020) (cit. a p. 24).
- [46] Pete R Jones e Dan Lindfield e David P Crabb. «“Using an open-source tablet perimeter (Eyecatcher) as a rapid triage measure for glaucoma clinic waiting areas». In: *Clinical science* (2020) (cit. a p. 25).
- [47] Wroblewski D e Francis BA e Sadun A e Vakili G e Chopra V. «Testing of Visual Field with Virtual Reality Goggles in Manual and Visual Grasp Modes». In: *Biomed Res Int* (2014) (cit. a p. 25).
- [48] Chota Matsumoto e Sayaka Yamao e Hiroki Nomoto e Sonoko Takada e Sachiko Okuyama e Shinji Kimura e Kenzo Yamanaka e Makoto Aihara e Yoshikazu Shimomura. «Visual Field Testing with Head-Mounted Perimeter ‘imo’». In: *PLOS ONE 11* (ago. 2016) (cit. a p. 25).

- [49] Chota Matsumoto e Sayaka Yamao e Hiroki Nomoto e Sonoko Takada e Sachiko Okuyama e Shinji Kimura e Kenzo Yamanaka e Makoto Aihara e Yoshikazu Shimomura. «Visual Field Testing with Head-Mounted Perimeter 'imo'». In: *PLoS ONE* 11 (2016), pp. 1431–1443 (cit. a p. 25).
- [50] Andreanos K e Moschos MM e Brouzas D. Tsapakis S e Papaconstantinou D e Diagourtas A e Droutsas K. «Home-based visual field test for glaucoma screening comparison with humphrey perimeter». In: *Clinical Ophthalmology* (2019), pp. 1431–1443 (cit. a p. 25).
- [51] Priya Narang e Amar Agarwa e Maheswari Srinivasan e Ashvin Agarwal. «Advanced Vision Analyzer Virtual Reality Perimeter». In: *American Academy of Ophthalmology* (2018) (cit. a p. 25).
- [52] Graziella Spingola. «Strumenti di Realtà Virtuale per lo studio del campo visivo». In: *Politecnico di Torino* () (cit. a p. 28).
- [53] «Prodotti Meta». In: https://store.facebook.com/it/quest/products/quest-2/?gclid=CjwKCAjwsfuYBhAZEiwA5a6CDJAmYDlCVWp2EiVQLAuWxUyY5Bmvts_wuSd7FEBkgYBo9bzx4eczxoC3z0QAvD_BwE&gclidsrc=aw.ds () (cit. a p. 30).
- [54] Will Goldstone. «Unity Game Development Essentials». In: *Packt Publishing* (2009) (cit. a p. 34).
- [55] Nir Erdinest e Naomi London e Itay Lavy e Yair Morad e Nadav Levinger. «Vision through Healthy Aging Eyes». In: *Vision MDPI* (set. 2021) (cit. a p. 46).
- [56] Jing Feng e Fergus I. M. Craik e Brian Levine e Sylvain Moreno e Gary Naglie e HeeSun Choi. «Differential age-related changes in localizing a target among distractors across an extended visual field». In: *European Journal of Ageing* (ott. 2016) (cit. a p. 46).
- [57] Paul Rutkowski e Christian Albrecht May. «The peripheral and Central Humphrey visual field – morphological changes during aging». In: *BMC Ophthalmology* (lug. 2017) (cit. a p. 46).
- [58] Francesco Franco e Anteo Di Napoli. «Valutazione della concordanza tra misurazioni di caratteri di tipo quantitativo: il metodo di Bland-Altman». In: *Wichtig Publishing* (2017) (cit. a p. 56).