

POLITECNICO DI MILANO

Facoltà di Ingegneria dei Sistemi
Corso di Laurea Specialistica in Ingegneria Biomedica



TESI

Studio e sviluppo progettuale di un dispositivo di eye tracking per trattamenti di radioterapia oculare

Relatore: Prof. Guido Baroni

Correlatore: Ing. Aurora Fassi

Tesi di Laurea di: Riccardo Via

Matricola: 767015

Anno Accademico 2011/2012

RINGRAZIAMENTI

Desidero innanzitutto ringraziare il Professor Guido Baroni, per avermi dato l'opportunità di partecipare a un progetto così interessante e per avermi seguito in questa esperienza con grande professionalità.

Vorrei inoltre porgere sentiti ringraziamenti ad Aurora Fassi per l'eccezionale competenza dimostrata ogni volta che ho chiesto aiuto. l'assoluto valore di ogni suggerimento dato, la grande disponibilità e il supporto che ho costantemente ricevuto in questi mesi di lavoro.

Ringrazio i miei genitori a cui devo tutto e che mi hanno mostrato solo affetto e sostegno anche quando ne meritavo davvero poco e mia nonna che si interessa sempre tanto del mio lavoro. Ringrazio mio fratello Alessandro per l'esempio che mi dà ogni giorno e l'appoggio che davvero non è mai mancato. Non avrei potuto avere di più da un fratellone!

Ringrazio Elena per avermi accompagnato negli ultimi due anni e mezzo. La ringrazio per aver pazientemente ascoltato ogni piccolo problema di questo lavoro di tesi e per essermi stata vicina sempre. Questo traguardo, come tutti gli altri negli ultimi anni, l'ho raggiunto grazie a te.

Ringrazio i miei amici, Chiccococca, DJ Paul e il Delfo (non ho potuto resistere).Li ringrazio perché so che, ogni volta che mi criticano, lo fanno perché sono invidiosi. Ringrazio i miei amici Dario, Mattia, Jacopo, Vanni, Fra, Patty, Paola e Chiara, per farmi tornare da ogni vacanza al mare molto peggio di come stavo prima. I miei ricordi più annebbiati sono con voi. Un particolare ringraziamento lo devo a Furio e allo Stizzo che hanno anche avuto la sfortuna di dividere una camera con me. Ringrazio la Pasticceria Migliavacca per le brioches, i muffin, le fiamme.....

Infine, ringrazio Olmi.

INDICE

| | |
|--|----|
| SOMMARIO | 5 |
| ABSTRACT | 11 |
| 1. INTRODUZIONE | 16 |
| 1.1 EYE TRACKING | 16 |
| 1.1.1 Movimenti Oculari | 16 |
| 1.1.2 Tecniche di eye-tracking | 18 |
| 1.1.3 Video-Oculografia..... | 20 |
| 1.1.4 Metodi 3-D per la stima dello sguardo..... | 24 |
| 1.1.5 Dispositivi di eye-tracking commerciali | 27 |
| 1.2 TUMORI OCULARI..... | 28 |
| 1.2.1 Tecniche di Trattamento..... | 29 |
| 1.2.2 Radioterapia a fasci esterni | 29 |
| 1.2.3 Radioterapia stereotassica | 35 |
| 1.2.4 Protonterapia | 41 |
| 1.2.5 Protonterapia oculare nel mondo..... | 48 |
| 1.2.6 CNAO – Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica..... | 49 |
| 2. CONTESTO E OBIETTIVI DI PROGETTO | 54 |
| 2.1 PRIMO PROTOTIPO..... | 56 |
| 2.1.1 Algoritmi di eye tracking | 57 |
| 2.1.2 Procedure di calibrazione | 58 |
| 2.2.3 Hardware | 60 |
| 2.2.4 PRESTAZIONI E LIMITI | 62 |
| 3. SVILUPPO PROGETTUALE | 64 |
| 3.1 SPECIFICHE E SCELTE PROGETTUALI | 64 |
| 3.1.1 Design Costruttivo..... | 64 |
| 3.1.2 Componenti Hardware | 68 |
| 3.1.3 Sistema di posizionamento..... | 71 |
| 3.2 RICERCA DI MERCATO | 75 |
| 3.2.1 Telecamere e ottiche..... | 75 |

| | |
|---|-----|
| 3.2.2 Sorgenti d'illuminazione e specchio | 84 |
| 3.2.3 Sistema di supporto | 84 |
| 3.2.4 Braccio robotico | 90 |
| 3.3 SVILUPPO SOFTWARE..... | 93 |
| 3.3.1 Controllo delle telecamere | 93 |
| 3.3.2 Calibrazione dello specchio | 97 |
| 4. DISCUSSIONE E SVILUPPI FUTURI..... | 101 |
| BIBLIOGRAFIA | 106 |

SOMMARIO

Il seguente lavoro di tesi ha come obiettivo lo sviluppo progettuale di un dispositivo di eye tracking da utilizzare durante trattamenti radioterapici dei tumori oculari. Il melanoma oculare è una patologia rara (rappresenta il 5% delle neoplasie totali) ma altamente maligna. Infatti, il 40% dei pazienti muore nei dieci anni successivi alla diagnosi e all'inizio del trattamento. Per molti anni, lo standard di terapia per il melanoma oculare è stato l'enucleazione, sostituita da terapie "conservative" che si propongono di distruggere il tumore mantenendo integro l'occhio e le sue capacità visive. Tra queste, la radioterapia stereotassica e la protonterapia rappresentano le terapie più efficaci. Nella radioterapia stereotassica il tumore è irradiato con fasci di fotoni da diverse direzioni, ottenendo una maggior deposizione della dose sulla lesione dove i fasci s'intersecano. In protonterapia il tumore è irradiato con fasci di protoni, caratterizzati da una maggior selettività geometrica rispetto ai fotoni. I fasci di protoni presentano, infatti, un picco di energia a una specifica profondità di penetrazione determinata dall'energia iniziale del fascio e una deposizione di dose inferiore nel corridoio d'ingresso. I trattamenti protonterapici permettono di ottenere una distribuzione della dose più conforme al target tumorale rispetto ai trattamenti di radioterapia a fotoni, e per questo sono considerati la terapia elettiva per i tumori oculari. In entrambi i trattamenti, il sistema d'immobilizzazione della testa del paziente è costituito da una maschera termoplastica. La stabilizzazione della posizione oculare è ottenuta facendo fissare al paziente una sorgente luminosa, mentre il monitoraggio dei movimenti oculari avviene analizzando le immagini acquisite da una telecamera puntata sull'occhio.

Il dispositivo di eye tracking progettato, utilizzabile sia in radioterapia stereotassica sia in protonterapia, consente di rilevare in modo automatico la posizione nello spazio dell'occhio e i suoi movimenti sfruttando tecniche di video-oculografia tridimensionali all'infrarosso. Utilizzando due telecamere e due led all'infrarosso puntati sull'occhio del paziente è possibile risalire alla posizione tridimensionale di due punti appartenenti all'occhio. Segmentando la pupilla sulle immagini acquisite dalle telecamere, è possibile risalire alla posizione nello spazio del suo centro attraverso tecniche di triangolazione. La segmentazione del riflesso prodotto dalle sorgenti luminose sulla cornea (glint) consente di definire due linee nello spazio che congiungono il led con il corrispondente glint e che s'intersecano nel centro di curvatura della cornea. La linea che passa per il centro di curvatura della cornea e il centro della pupilla rappresenta l'asse ottico dell'occhio. La determinazione di quest'asse e dei due punti che gli appartengono, mediante il dispositivo di eye tracking, consente di definire la

posizione e l'orientamento di un sistema di riferimento solidale all'occhio. Il dispositivo è progettato per essere utilizzato sia in fase di pianificazione del trattamento radioterapico, sia durante il trattamento stesso. Dalle immagini di Risonanza Magnetica (RM) e Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) di pianificazione è possibile ricavare le coordinate locali del target tumorale espresse nel sistema di riferimento solidale all'occhio. Secondo l'ipotesi che l'occhio sia un corpo rigido, è possibile determinare la posizione e i movimenti del target anche durante la fase di trattamento, utilizzando le coordinate locali e stimando il sistema solidale all'occhio con il dispositivo di eye tracking.

Nel 2009 è stato sviluppato un primo prototipo del dispositivo di eye tracking, costruito con componenti a basso costo allo scopo di definire il software per l'applicazione e testarne le potenzialità. Il prototipo era costituito da due webcam per visione notturna e da due led con un picco di emissione nello spettro del vicino infrarosso (880nm). Lo sviluppo software si è basato su librerie open source di visione artificiale, utilizzate per gestire l'acquisizione video e per implementare le tecniche di elaborazione delle immagini descritte in precedenza per la ricostruzione della posizione tridimensionale dell'occhio. È stata inoltre sviluppata un'interfaccia grafica per la visualizzazione del flusso d'immagini delle telecamere e per fornire un feedback sul monitoraggio dei movimenti oculari. Sono stati infine compiuti dei test sull'accuratezza nella ricostruzione tridimensionale e nella determinazione della direzione dello sguardo e sulle prestazioni computazionali del software. I risultati ottenuti nei test hanno dimostrato l'alta qualità del software sviluppato e hanno spinto alla realizzazione di un secondo prototipo di eye tracking che superasse i limiti del primo prototipo legati esclusivamente all'hardware che lo compone. Esso è, infatti, incompatibile con le acquisizioni d'immagini di RM e TAC e con il set up dei trattamenti di radioterapia stereotassica e protonterapia. Innanzitutto, l'utilizzo di telecamere a bassa qualità costringe ad acquisire immagini dell'occhio posto a una distanza massima di 10-15 cm, insufficiente affinché non ci sia interferenza con il fascio di radiazioni, date le dimensioni ingombranti del dispositivo, o la produzione di artefatti nelle immagini di pianificazione. Inoltre il prototipo è sprovvisto di una schermatura ad alta frequenza necessaria per il suo inserimento in risonanza magnetica ed è costituito da materiali che possono interferire con il campo magnetico principale.

L'obiettivo principale di questo lavoro di tesi è consistito nello studio progettuale di un nuovo prototipo di eye tracking, che sfrutti le potenzialità software del primo e che sia adatto all'utilizzo nell'ambiente clinico di radioterapia. Lo studio progettuale ha incluso la scelta del design costruttivo del dispositivo, la scelta del materiale che lo comporrà, la scelta delle modalità di produzione e la definizione della schermatura adottata. Il design costruttivo

del prototipo di eye tracking è stato definito mutuando quello adottato nei dispositivi sviluppati presso il General Hospital di Vienna. Si è in particolare introdotto uno specchio a 45 gradi posto di fronte l'occhio del paziente e sostenuto da un tubo orizzontale. All'altra estremità del tubo è fissato un case che contiene le telecamere, le sorgenti luminose all'infrarosso, il led di fissazione e la loro elettronica. Le telecamere possono così monitorare i movimenti oculari attraverso il riflesso dell'occhio nello specchio a 45 gradi. La scelta di adottare questa configurazione permette di allontanare ogni elemento elettronico del dispositivo dal campo di vista dei sistemi di imaging soddisfacendo un primo requisito di compatibilità con RM e TAC. Inoltre è minimizzato l'ingombro nella parte più vicina all'occhio del paziente. Ciò è di particolare importanza nei trattamenti protonterapici, dove la parte terminale del sistema di erogazione del fascio è molto vicino all'occhio del paziente. Adottando questa configurazione, il dispositivo si estenderebbe in altezza per circa 25 cm, in larghezza e profondità per 10 cm e la distanza tra lo specchio e l'occhio, sarebbe di circa 10-15 cm. Queste dimensioni sono compatibili con l'utilizzo in ambiente clinico.

La scelta dei materiali che compongono il dispositivo è stata particolarmente delicata. Per la compatibilità con Tomografia Computerizzata è sufficiente non utilizzare metalli pesanti per non introdurre artefatti nelle immagini acquisite. Per quanto riguarda la compatibilità con Risonanza Magnetica, bisogna evitare sia materiali ferromagnetici (susceptibilità magnetica χ_m molto maggiore di 0), che possono interferire con il campo magnetico, sia materiali con alta conduttività elettrica, che producono artefatti nell'immagine. Inoltre, quando s'inseriscono componenti elettroniche in prossimità delle bobine di risonanza, bisogna definire una schermatura ad alta frequenza per non creare interferenze con il campo magnetico. Le telecamere, le sorgenti d'illuminazione e la loro elettronica sono state inserite all'interno di una gabbia in rame dello spessore di 2 mm, che è collegata alla Gabbia di Faraday della cabina di risonanza magnetica. Per quanto riguarda la scelta del materiale con cui produrre il sistema di supporto del dispositivo costituito da tubo e case, si è scelto l'ABS (Acrilnitrile butadiene stirene). Questo polimero è stato scelto perché le sue caratteristiche meccaniche, elettriche e magnetiche rispettano i requisiti di compatibilità con risonanza magnetica e TAC e perché sono state trovate diverse testimonianze di utilizzo in ambiente clinico. Il sistema sarà costruito utilizzando una stampante tridimensionale basata sulla tecnica di Fused Deposition Modeling (FDM) per la deposizione degli strati di materiale.

I grandi cambiamenti strutturali introdotti nel nuovo prototipo di eye tracking hanno richiesto il cambiamento di alcune parti del software definito durante il suo sviluppo. L'aggiunta dello specchio a 45 gradi obbliga a utilizzare funzioni che permettano di ricostruire la posizione

tridimensionale reale di un punto attraverso il suo riflesso su una superficie riflettente, di cui è necessario conoscere posizione e orientamento. È stata quindi introdotta una fase di calibrazione dello specchio in cui è rilevata la posizione di marcatori posti sulla sua superficie per risalirne alla posizione nello spazio. Sotto l'ipotesi che le mutue distanze tra lo specchio e le telecamere non cambino, giustificata dalla rigidità meccanica dell'ABS che compone il sistema di supporto, le operazioni di calibrazione possono essere effettuate una sola volta.

L'applicabilità clinica del dispositivo di eye tracking progettato richiede necessariamente la presenza di un sistema di posizionamento del dispositivo stesso in fase di pianificazione e di trattamento radioterapico. È fondamentale, infatti, che l'eye tracker possa essere posizionato in accordo alle esigenze del paziente di comodità nella stabilizzazione dello sguardo e a quelle del radioterapista di non interferenza con il sistema di erogazione della dose. È importante, inoltre, che in fase di pianificazione sia possibile acquisire immagini per differenti direzioni dello sguardo del paziente, per scegliere la più adatta al piano di trattamento che minimizza l'irradiazione delle strutture critiche oculari. Si è progettato di realizzare il posizionamento e la movimentazione del dispositivo di eye tracking mediante un manipolatore meccanico passivo a 6 gradi di libertà, connesso rigidamente a un'estremità all'eye tracker e all'altra estremità al lettino o alla sedia di trattamento. È stato inoltre definito un protocollo di utilizzo del sistema di movimentazione che prevede l'uso di più bracci passivi, quante sono le diverse direzioni dello sguardo che devono essere acquisite in fase di pianificazione. Una volta scelta la posizione del dispositivo, il manipolatore è bloccato rigidamente e sono acquisite le immagini di pianificazione. Il braccio che corrisponde alla direzione dello sguardo selezionata in fase di pianificazione, è utilizzato in fase di trattamento conservandone la configurazione spaziale. Garantendo un aggancio univoco del manipolatore con il lettino o la sedia di trattamento, è possibile replicare la posizione del dispositivo per rispettare i requisiti d'identità geometrica fra fase di pianificazione e fase di trattamento.

La parte più lunga di questo lavoro di tesi è stata la ricerca di mercato intrapresa per individuare i componenti più adatti al dispositivo di eye tracking. Si è cominciato dalle telecamere che sono il cuore del dispositivo. I requisiti ottimi delle telecamere sono stati definiti attraverso il confronto con quelle utilizzate nel primo prototipo e con quelle montate sui dispositivi di eye tracking commerciali. La ricerca di mercato ha portato alla scelta delle telecamere UI-1241-LE-NIR prodotte dall'azienda tedesca IDS Imaging Development System. Esse presentano una risoluzione spaziale di 1.3 Megapixels, una frequenza di acquisizione full frame di 30 Hz, con la possibilità di arrivare oltre i 100 Hz acquisendo regioni d'interesse all'interno del campo di vista della telecamera, e una sensibilità

all'infrarosso superiore al 40%. Le telecamere sono state scelte anche per le dimensioni e il peso contenuti, che garantiscono la miniaturizzazione del dispositivo. Affinché il campo di vista delle telecamere fosse limitato al solo occhio del paziente e la loro distanza di lavoro fosse di circa 30 cm, sono state acquistate le ottiche Lensagon B35020S12, che presentano una distanza focale di 35 mm, e i tubi estensori Lensagon ST05 e ST10. Per quanto riguarda le sorgenti luminose del dispositivo sono state scelte le stesse componenti utilizzate nel primo prototipo, due emettitori infrarossi SFH-486 della OSRAM Opto Semiconductors con picco di emissione a 880 nm, per illuminare l'occhio e generare i glint, e un comune led rosso, per la fissazione del paziente. La ricerca di mercato ha riguardato anche lo specchio di cui è dotato il dispositivo, il cui requisito principale è un'alta riflettività nel vicino infrarosso per una radiazione incidente a 45 gradi. Sono stati scelti gli stessi specchi dei dispositivi sviluppati al General Hospital di Vienna, dato che hanno superato i test dosimetrici di compatibilità, in radioterapia, e di riflettività della luce infrarossa: il SEA-NIR Front Surface Mirror prodotto dall'azienda tedesca Präzisions Glas & Optik. Per quanto riguarda il sistema di posizionamento si è scelto di utilizzare il manipolatore passivo Magic Arm prodotto dalla Manfrotto aggiungendo l'Extension Arm per ottenere una lunghezza totale di 70 cm che soddisfa il volume di lavoro richiesto.

Il presente lavoro di tesi fornisce tutte le indicazioni di progettazione necessarie alla realizzazione di un dispositivo non invasivo di eye tracking adatto all'utilizzo in ambiente clinico durante trattamenti radioterapici di tumori oculari. Allo stato attuale è stato ultimato il design costruttivo del dispositivo ed è stato definito il protocollo di posizionamento che garantisce identità geometrica tra la fase di pianificazione e quella di trattamento. Inoltre, si è scelto il materiale che comporrà il sistema di supporto e la modalità di produzione di quest'ultimo. Il software è stato aggiornato secondo i cambiamenti strutturali tra il primo e il secondo prototipo e sono state definite le procedure di calibrazione aggiuntive. Infine, sono state acquistate tutte le componenti che costituiranno il dispositivo.

Gli sviluppi futuri del progetto riguarderanno la realizzazione del dispositivo e la fase di test clinico. La determinazione accurata della dimensione del sistema di supporto consentirà l'assemblaggio finale delle componenti del dispositivo. Occorrerà inoltre realizzare i sistemi di aggancio del manipolatore meccanico con la sedia di trattamento e il dispositivo di eye tracking, che dovranno essere rigidi e univoci. Si prevede infine di testare clinicamente il dispositivo presso il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) di Pavia. Inizialmente sarà verificata la compatibilità del prototipo con le macchine di risonanza magnetica e tomografia computerizzata presenti nel centro. In seguito il sistema sarà testato

sui pazienti, sia in fase di pianificazione sia in fase di trattamento. Per validare i risultati ottenuti sarà necessario, in una prima fase, utilizzare l'eye tracker insieme ai metodi tradizionali di localizzazione della lesione tumorale, basati sull'applicazione chirurgica di clip radiopache ai margini del tumore e sulla verifica del set up mediante immagini radiografiche.

I vantaggi che l'introduzione del sistema di eye tracking porterebbe nei protocolli di radioterapia stereotassica e protonterapia rispetto alle tecniche tradizionali sono molteplici. Innanzitutto la localizzazione della lesione tumorale avverrebbe in modo diretto e non invasivo attraverso la costruzione di un sistema di riferimento solidale all'occhio, evitando l'impianto di clip di tantalio. Secondariamente, il monitoraggio dei movimenti dell'occhio e il controllo dell'interruzione del fascio sarebbero automatici, eliminando le latenze e le discrezionalità legate a un controllo manuale. In conclusione, l'applicazione clinica del dispositivo progettato di eye tracking consentirebbe ai centri che effettuano radioterapia e protonterapia di tumori oculari di migliorare l'efficacia e la qualità dei trattamenti, incrementando potenzialmente il controllo locale del tumore e la preservazione delle capacità visive.

ABSTRACT

The goal of this thesis work is the design of an eye tracking device, to be used during radiotherapy treatments of eye tumours. Uveal melanoma is a rare pathology (only 5% of total neoplasms) but highly malignant. Over 40% of the patients dies within ten years following the diagnosis and the beginning of the treatment. For many years the standard therapeutic procedure for ocular melanoma has been radical eye enucleation, which has been replaced by conservative treatments aiming at destroying the tumour while preserving the surrounding healthy tissues. The most effective ocular treatments are stereotactic radiotherapy and protontherapy. In stereotactic radiotherapy, multiple photon beams are steered toward the tumour from different direction angles, obtaining a higher dose deposition at the lesion, where beams intersect. In protontherapy, the tumour is irradiated with proton beams, which are characterized by a higher geometrical selectivity than photons. In the last millimetres of their penetration depth, protons have a rapid energy loss resulting in a sharply localized peak of dose, the Bragg peak, and in a low dose deposition at the entry corridor. The penetration depth of the Bragg Peak is directly related to the initial energy of the beam. Protontherapy treatments achieve a better conformation of the dose over the tumour volume than radiotherapy. This makes protontherapy the elective treatment for different types of tumours involving the ocular region. In both kinds of treatments, head immobilization is obtained by a thermoplastic mask. The patient is provided with a light point in front of his eye for gaze fixation, while a camera monitors eye movements.

The proposed eye tracking device, designed to be used in both stereotactic radiotherapy and protontherapy, automatically detects the tridimensional position and movements of the eye by exploiting infrared video-oculographic techniques. Two stereo cameras acquire images of the treated eye while two infrared light emitting diodes (LED) illuminate it, which results in a dark pupil effect and in bright corneal reflections (glint). Image processing procedure and triangulation techniques reconstruct the tridimensional position of two internal ocular points, the corneal and pupil centres. The centre of the cornea is at the intersection of the two lines linking the infrared LEDs with their respective glints. The centre of the pupil is detected by triangulating the pupil segmented in the eye images through elliptical fitting. The line that connects corneal and pupil centres is the optical axis of the eye. An eye coordinate system can be defined according to this axis and the points belonging to it, in order to track the ocular position and orientation over time. The device is designed to be used during radiotherapy treatment planning as well as during the treatment

itself. The tumour is located in Magnetic Resonance (MRI) and Computerized Tomography (CT) planning images and its local coordinates are expressed in the eye reference system identified by the eye tracker. Under the assumption that the eye is a rigid body, it is possible to detect the position and the movements of the target during the treatment, estimating the eye reference system with the eye tracker and applying the planned local tumour coordinates.

A first prototype of the eye tracking device was realized in 2009, with the aim of defining the software for the application and testing its performance, based on low cost components. The prototype was composed by two night vision webcams and two infrared diodes with an emission peak at 880 nm. The software development was based on open source libraries for computer vision that handle video acquisition and implement the image processing procedures described above, for the reconstruction of the tridimensional position of the eye. The software included a graphical user interface that provides feedbacks on the ocular movements and shows the images acquired by the stereo cameras. The first eye tracker prototype was tested to evaluate the computational performances and the accuracy in 3D reconstruction and in the estimation of the line of sight. Test results showed the high quality of the implemented eye tracking software. This has motivated the development of a second prototype that overcomes the deficiency of the first one, exclusively related to the hardware components. The first prototype is in fact incompatible with MRI and CT image acquisition and inapplicable in radiotherapy and protontherapy treatments. The maximum distance between the cameras and the monitored eye is 10-15 cm, due to the low quality of the acquired images. This distance is too short to avoid artefacts in CT/MRI images and interference with the final part of the beam line. Furthermore, the prototype is not equipped with the high frequency shielding required for MRI-compatible electronic devices, and contains materials that could interfere with the magnetic field.

The main purpose of this thesis work concerned the study and design of a new eye tracker that exploits the software potentialities of the first prototype in a device suitable for clinical application in ocular radiotherapy. The study includes the choice of the optimal conceptual design, the choice of the materials, the choice of the production methods and the definition of the shielding. The geometrical design is inspired to the eye tracking devices realized at the General Hospital in Wien. A mirror inclined at 45 degrees is attached to the end of a hollow tube and is positioned in front of the patient's eye to be monitored. At the other end, the tube is connected to a case, containing the cameras, the infrared diodes, the fixation light and their related electronics. The cameras monitor eye position and movements through its reflection in the mirror. This configuration moves all the electronic components

away from the CT and MRI field of views, as required for the compatibility with the planning imaging systems. Furthermore the volume of the device is minimized in the area nearer the eye. This characteristic is very relevant in protontherapy where the final part of the beam line is very close to the patient's eye. The distance between the eye tracker's mirror and the monitored eye is designed to be approximately 10-15 cm. The expected size of the device is 25 cm in cranio-caudal direction and around 10 cm in the other dimensions, making it suitable for clinical use.

The issue about the materials that constitute the eye tracker has to be carefully considered. As far as CT compatibility is concerned, metals with high atomic number should not be employed, as they might produce image artefacts. Concerning MRI compatibility, it is necessary to avoid using ferromagnetic materials (magnetic susceptibility χ_m much higher than zero) that can interfere with the magnetic field. It is also important not to use materials with high electrical conductivity. Moreover, when designing an electronic device that needs be used near MRI coils, it has to be considered with extreme care the high frequency shielding in which the electronic must be encapsulated not to interfere with the generated magnetic field. Therefore, all electronics of the designed eye tracker are included in a two millimetres thick copper cage connected to the MRI cabin shielding. After an extensive investigation, the material chosen to realize the tube and the case is the ABS (Acrylonitrile Butadiene Styrene). The magnetic, electrical and mechanical properties of this polymer satisfy all the CT/MRI compatibility requirements. In addition, its clinical applicability during MRI image acquisition is reported in several studies. The ABS components of the eye tracker will be constructed with a fused deposition modelling 3D printer.

The software that has been developed for the first prototype needs to be adapted to the substantial structural changes of the second prototype. Adding the mirror to the device forced to introduce functions that reconstruct the exact position of points in space through their reflections on a mirror. Since this requires the knowledge of the mirror's position and orientation, we added a new calibration procedure that recognizes markers placed on the mirror and detects its position in space. Under the assumption that mutual distances between cameras and mirror do not change, justified by the ABS mechanical rigidity, this calibration procedure can be performed only once.

In order to ensure the clinical applicability of the eye tracker, a positioning system is required to be used both during planning and treatment phases. The device must be moved according to the need of patient's fixation comfort and to the absence of interferences with the beam line. A passive manipulator with six degrees of freedom is used for this purpose. This

arm is connected to the eye tracker, at one end, and to the treatment chair or couch, at the other end. Treatment planning requires the acquisition of several images of the lesion corresponding to different patient's gaze directions, in order to allow the selection of the most suitable geometrical configuration to avoid the irradiation of critical ocular structures. The following protocol for the eye tracker positioning was defined, based on the use of multiple passive manipulators. Once the desired positioning of the eye tracker is achieved, its movements are blocked and planning CT images are acquired. This procedure is repeated using a different robotic arm for each patient's gaze direction. The manipulator that matches the selected gaze direction is then used during treatment. Under the assumption that the connection between the manipulator and the treatment chair or couch is rigid and univocal, the geometrical identity between planning and treatment phases can be guaranteed.

The longest part of this thesis work was the product scouting, aiming at selecting the most suitable components for the eye tracking application. The first step of the product scouting involved the choice of the cameras, whose optimal properties were defined according to the optical devices mounted on the commercial eye tracking systems and on the first prototype. The IDS UI-1241-LE-NIR cameras were chosen for the application. They have a resolution of 1.3 Megapixels and a full-frame rate of 30 Hz that can be increased to over 100 Hz by acquiring a region of interest in the camera's field of view. The sensor's sensitivity in the near infrared spectrum is slightly over 40%. Furthermore these cameras are small and lightweight, ensuring the miniaturization of the eye tracking device. The cameras were coupled to the Lensagon B35020S12 optics, featuring a focal length of 35 mm, so that the field of view is limited to the eye region and the working distance is approximately 30 cm. Two OSRAM Opto Semiconductors SFH-486 infrared LEDs with an emission peak at 880 nm, also applied in the first eye tracking prototype, were employed to illuminate the eye and cause glints. A common red led is instead used for patient fixation. The mirror in front of the patient's eye was selected based on its reflectivity in the near infrared spectrum for an incident radiation at 45 degrees. Mirrors with a reflectivity value greater than 90% were taken into consideration, choosing the SEA-NIR Front Surface Mirror produced by Präzisions Glas & Optik. This is the same mirror mounted on the eye tracking devices developed at the General Hospital in Wien, where dosimetric tests were performed to prove its clinical applicability for radiotherapy treatments. At last, for the positioning system we selected the Manfrotto Magic Arm integrated with an Extension Arm, in order to obtain a total extension of the passive manipulator of 70 cm which satisfies the required work volume.

This thesis work provides the guidelines for the realization of a completely non invasive eye tracking device to be used during radiotherapy and protontherapy treatments of ocular tumours. At the moment, the design project of the device is completed, as well as the protocol definition for the positioning system that guarantees the geometrical identity between planning and treatment phases. Moreover, all the hardware components of the eye tracker have been bought and both the materials and the production methods for the device have been chosen. Finally, the software has been updated according to the structural changes between the first and the second prototype and new calibration procedures have been implemented.

In the future the device is going to be realized and tested in a clinical environment. As soon as the sizes of the tube and the case are accurately defined, the device will be assembled. It will be also necessary to construct the univocal and rigid connection between the positioning system of the eye tracker and the treatment couch or chair. We expect to introduce the device in a clinical trial at the National Centre of Oncological Hadroterapy (CNAO) in Pavia. At the beginning, the device compatibility with the magnetic resonance and computed tomography planning systems of CNAO will be tested. Then the eye tracker will be applied on patients both during planning and treatment phases. The validation of the new eye tracking technique will be based on its comparison with the conventional tumour localization techniques, based on tantalium clips implantation and set up verifications through radiographic images.

The introduction of the proposed eye tracking system in the clinical practice would bring many advantages in radiotherapy and protontherapy for ocular treatments. First of all, the localization of the tumour position would be direct and completely non invasive, by estimating an eye reference system with the eye tracker and avoiding radio-opaque clip implantation. Secondly, the monitoring of eye movements and the interruption of the irradiation in case of patient's gaze deviation would be automatic, thus eliminating the latency and the subjectivity of a manual control. In conclusion, the eye tracking device could improve significantly the quality and effectiveness of radiotherapy and protontherapy treatments for ocular tumours, potentially increasing tumour control and the preservation of visual abilities.

1. INTRODUZIONE

1.1 EYE TRACKING

1.1.1 Movimenti Oculari

Per “eye tracking” s’intende l’insieme delle tecniche di tracciamento oculare finalizzate alla misura della posizione e dei movimenti degli occhi e alla stima della direzione dello sguardo. Nello studio della fisiologia dei movimenti oculari [1], l’occhio può essere approssimato a una sfera in grado di compiere movimenti di rotazione attorno a tre assi perpendicolari (assi di Fick) grazie all’azione di tre paia di muscoli antagonisti: i retti laterale e mediale, i retti superiore e inferiore, gli obliqui superiore e inferiore (fig.1). La contrazione dei muscoli retti mediale e laterale determina la deviazione degli occhi da un lato all’altro. I retti superiore e inferiore si contraggono alternativamente per ruotare gli occhi rispettivamente in alto o in basso. I muscoli obliqui agiscono principalmente per ruotare i bulbi oculari in modo da mantenere in posizione diritta i campi visivi. Essendo i piani di azione muscolari inclinati rispetto agli assi di Fick, il centro di rotazione dell’occhio non è fisso, ma segue delle traiettorie a semicerchio nel piano di rotazione. La motilità oculare rappresenta quindi un processo molto complesso, governato da leggi fondamentali che devono essere tenute in considerazione per un’accurata modellizzazione dei sistemi di eye tracking.

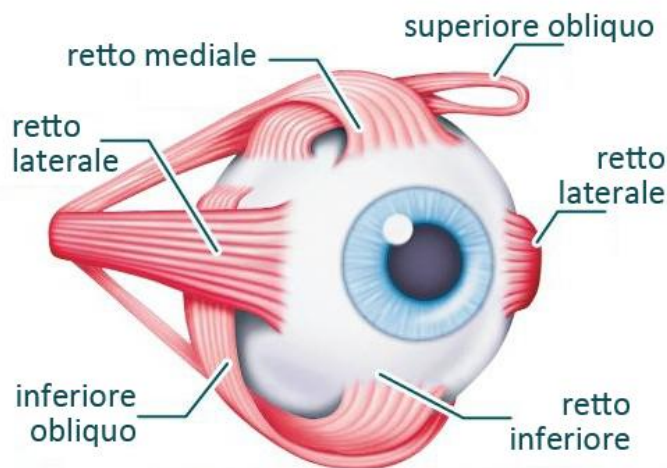


Figura 1 Schematizzazione dei muscoli estrinseci dell’occhio destro. L’azione dei muscoli retto mediale e retto laterale genera una rotazione oculare attorno all’asse verticale determinando rispettivamente movimenti di adduzione (rotazione verso il naso) e abduzione (rotazione verso la tempia). La rotazione dell’occhio intorno all’asse orizzontale o medio-laterale definisce invece movimenti di elevazione (rotazione verso l’alto) e di abbassamento (rotazione verso il basso), causati dalla contrazione dei muscoli retto superiore e retto inferiore. L’azione dei muscoli obliquo superiore e obliquo inferiore provoca infine una rotazione dell’occhio attorno all’asse antero-posteriore che prende il nome d’intorsione nel caso in cui l’apice corneale ruota verso il naso o di estorsione se si allontana dal naso.

In particolare, la legge di Donders [2] stabilisce che il grado di torsione del bulbo oculare dipende esclusivamente dalla posizione dell'occhio e del punto fissato, indifferentemente dal percorso seguito dall'occhio per raggiungere tale posizione. Per ciascuna combinazione di rotazioni dell'occhio attorno agli assi verticali e orizzontali esiste, quindi, un solo possibile grado di torsione oculare intorno all'asse antero-posteriore. La legge di Listing [3] afferma che ogni movimento dell'occhio dalla posizione primaria è effettuato mediante una rotazione attorno ad un unico asse appartenente al piano di Listing e non comporta, quindi, torsioni dell'occhio intorno all'asse antero-posteriore. I movimenti torsionali sono invece possibili nel caso d'inclinazioni della testa a causa del riflesso oculo-vestibolare, che è generato dai recettori sensoriali situati nell'orecchio interno. I piegamenti del capo sono compensati stimolando la contrazione dei muscoli obliqui che provoca una torsione degli occhi con la stessa velocità, ma in senso opposto, per consentire di mantenere stabile l'immagine retinica. Infatti, l'occhio si orienta sempre in modo tale da proiettare l'oggetto d'interesse sulla regione della retina caratterizzata dalla maggior acuità visiva, cioè la fovea. Poiché l'occhio è in grado di compiere movimenti torsionali di ampiezza limitata, solo nel caso di piccole inclinazioni della testa la torsione degli occhi è sufficiente per compensare completamente la rotazione del capo, e riportare l'asse medio-laterale dell'occhio parallelo al piano orizzontale.

I movimenti oculari più importanti sono quelli che consentono di fissare gli occhi su una specifica zona del campo visivo [4]. I movimenti di fissazione sono controllati da due meccanismi neuronali. Il primo di questi consente di muovere volontariamente gli occhi per localizzare l'oggetto sul quale si desidera fissare lo sguardo, ed è chiamato meccanismo volontario di fissazione. Il secondo è un meccanismo involontario, che mantiene lo sguardo fisso sull'oggetto una volta che esso sia stato localizzato, e si chiama meccanismo involontario di fissazione. Le aree occipitali bloccano automaticamente gli occhi su un dato punto del campo visivo e perciò impediscono spostamenti dell'immagine sulla retina. Per distogliere lo sguardo da questa fissazione è necessario l'intervento d'impulsi volontari. La fissazione involontaria dello sguardo dipende da un meccanismo a feedback negativo che impedisce all'oggetto sul quale si fissa l'attenzione di uscire dalla regione foveale della retina. Normalmente gli occhi, durante la fissazione, presentano tre tipi di movimenti continui ma pressoché impercettibili: un "tremore continuo", dovuto a contrazioni successive delle unità motorie dei muscoli oculari; un movimento di "lenta deriva" dei bulbi oculari, in una direzione o nell'altra; rapidi "movimenti saccadici", che sono controllati dal meccanismo involontario di fissazione. Quando un punto luminoso è stato fissato sulla regione foveale

della retina, i movimenti di tremore e i movimenti di deriva fanno spostare rapidamente l'immagine sui coni. Ogni volta, però, che il punto di luce si sposta tanto da raggiungere i bordi della fovea, si ha un'improvvisa azione riflessa che, mediante un movimento saccadico, fa spostare il punto, allontanandolo dai margini della fovea e riportandolo di nuovo verso il centro. Così, tutte le volte che l'immagine tende a uscire dal punto di fissazione è automaticamente riportata verso il centro della fovea. La frequenza dei movimenti di deriva è molto irregolare e varia da 30 a 80 cicli al secondo. La massima velocità angolare è di $0,3^\circ/\text{sec}$ e la massima accelerazione è di $20^\circ/\text{sec}^2$. I movimenti saccadici sono invece molto più veloci. Infatti, la loro velocità è dell'ordine dei $10^\circ/\text{sec}$ con un'ampiezza di rotazione di 5-15° e una massima accelerazione di almeno $1000^\circ/\text{sec}^2$ [5].

1.1.2 Tecniche di eye-tracking

L'eye-tracking è una tecnica di registrazione e analisi dei movimenti oculari utilizzata in aree quali le scienze cognitive, la psicologia, l'Human-Computer Interaction, le ricerche di mercato, la ricerca medica, e altre ancora. I primi studi risalgono alla fine dell'ottocento e si basavano sull'osservazione diretta. Il progresso tecnologico e l'utilizzo di tecniche più avanzate hanno consentito lo sviluppo e la diffusione di diversi sistemi di tracciamento. Allo stato attuale, esiste una larga varietà di applicazioni per l'eye-tracking, che possono essere divise in diagnostiche e interattive [6]. In campo diagnostico gli eye tracker sono utilizzati per estrarre informazioni sulle capacità visive, percettive e attentive del soggetto o informazioni di ricerca su patologie visive e neurologiche. Generalmente, i movimenti che sono registrati per scopi diagnostici sono di risposta a stimoli che producono pattern confrontabili fra soggetti sani e patologici. Spinte dalla crescita di potenza computazionale, dall'avanzamento della computer graphic e dell'interattività, le più recenti applicazioni utilizzano i movimenti oculari come input di sistemi d'interazione. Questi sistemi rispondono a un soggetto basandosi sullo studio dei movimenti oculari e si stanno largamente diffondendo come strumenti di supporto per persone con disabilità motorie. Inizialmente lo studio dei movimenti oculari era realizzato con le tecniche invasive di Magneto Oculografia (MOG) ed Elettro Oculografia (EOG). La Magneto Oculografia (MOG) [7][8] consiste in un paio di lenti a contatto applicate direttamente agli occhi del paziente, che contengono una spira percorsa da corrente, che genera una perturbazione nel campo magnetico circostante, che dipende dall'orientamento del bulbo oculare. L'Elettro Oculografia, attraverso l'applicazione di elettrodi intorno all'occhio, rileva differenze di potenziale sopra e intorno agli occhi che sono correlate al movimento oculare, poiché l'occhio costituisce un dipolo elettrico a causa del differente metabolismo tra cornea e retina [9]. Nonostante queste tecniche presentino alcuni

vantaggi (la MOG ha elevatissima accuratezza e l'EOG ha frequenze di campionamento alte) entrambe sono invasive e non sono in grado di rilevare gli spostamenti della testa[10].

Le tecniche non invasive di eye tracking basate su oculoграфия all'infrarosso sfruttano invece la riflessione di una radiazione luminosa infrarossa (IR) di piccola potenza inviata sull'occhio. Mediante sensori ottici sensibili nello spettro infrarosso sono misurati i cambiamenti nella quantità di luce riflessa dall'occhio, da cui è possibile risalire ai movimenti oculari. Il vantaggio di utilizzare la luce all'infrarosso in alternativa alla luce naturale è la comodità del paziente, giacché essa è invisibile, e la qualità dell'immagine dell'occhio, che non è influenzata da interferenze nello spettro della luce visibile. Il principale svantaggio sono i danni che la luce infrarossa può fare all'occhio, ma la penetrazione della radiazione nello spettro NIR (Near Infrared Light - da 760 a 1400nm) è minima e gli effetti della luce infrarossa dipendono dalla distanza tra le sorgenti luminose e l'occhio che cambia per ogni eye-tracker [11][12]. Una difficoltà che accomuna questi sistemi di eye-tracking è rappresentata dai movimenti della testa. Una soluzione possibile a questo problema, è stata creare un sistema di fissaggio, generalmente customizzato al soggetto, che allo stesso tempo sostiene il sistema di eye tracking e immobilizza la testa.

Le tecniche di oculoграфия all'infrarosso comprendono i sistemi di riflessione differenziale del limbo e d'inseguimento della doppia immagine di Purkinje. In entrambi i casi si utilizzano dei diodi emettitori di radiazione IR accoppiati a dei rivelatori (fotodiodi o fototransistor), sensibili alle stesse lunghezze d'onda, e in grado di convertire il segnale ottico in tensione elettrica. La tecnica di riflessione differenziale del limbo [13] si basa sul diverso coefficiente di riflessione tra la sclera e la parte corneale, comprendente iride e pupilla. Il limbo rappresenta la regione che separa la zona più riflettente della sclera dalla cornea meno riflettente. Per la misura dei movimenti oculari si utilizzano due coppie di emettitore-rivelatore vincolate rigidamente alla testa del soggetto e localizzate in posizione diametralmente opposta rispetto all'asse verticale dell'occhio. Dalla differenza di potenziale misurata dai rivelatori, che dipende dal confronto tra la quantità di luce riflessa dalla parte nasale e temporale del limbo, è ricavata la deviazione angolare dell'occhio. I limiti di tale tecnica sono rappresentati dal ristretto campo visivo misurabile e dall'incapacità di rilevare rotazioni oculari in direzione verticale. La tecnica d'inseguimento della doppia immagine di Purkinje (Dual Purkinje Image eye tracker - DPI) [14] si basa, invece, sulle riflessioni della luce infrarossa in corrispondenza dei diversi strati della struttura oculare come si può vedere in figura 2. La radiazione infrarossa che incontra l'occhio produce una serie di riflessi. Il primo, e il più luminoso, è quello della superficie anteriore della cornea. Una seconda

immagine è riflessa dalla superficie posteriore della cornea e una terza e una quarta dalla parte anteriore e posteriore del cristallino. Queste quattro immagini di Purkinje hanno differenti movimenti in relazione al movimento del bulbo oculare. I DPI eye-tracker misurano le discrepanze tra la prima e la quarta immagine calibrando, attraverso servomotori, una serie di specchi fino a che le due immagini si sovrappongono sui fotorecettori. L'orientamento degli specchi è determinato dalla rotazione dell'occhio ed è indipendente dalle traslazioni della testa, che comunque deve essere immobilizzata utilizzando un morso o un appoggio per il mento. La tecnica della doppia immagine di Purkinje, essendo limitata solo dalla rapidità dei servomotori, è molto veloce e accurata. Infatti, nei primi prototipi il segnale continuo dei fotorecettori era campionato a 300 Hz, mentre ora con l'aumento della potenza computazionale dei moderni compilatori si può arrivare fino a 1000 Hz [15].

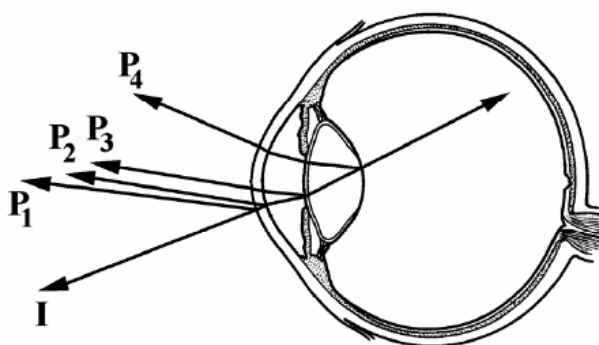


Figura 2 Rappresentazione delle quattro immagini di Purkinje generate per riflessione di un fascio luminoso (I) in corrispondenza di strati oculari caratterizzati da diversi indici di rifrazione. La prima (P1) e la seconda (P2) immagine di Purkinje corrispondono rispettivamente al riflesso sulla superficie anteriore e posteriore della cornea. La terza (P3) e la quarta (P4) riflessione avvengono invece in corrispondenza della superficie anteriore e posteriore del cristallino.

1.1.3 Video-Oculografia

I più recenti sistemi di eye-tracking usano le tecniche della Video-Oculografia (VOG) [12]. Questa tecnica si basa sull'elaborazione dell'immagine ottenuta da una o più telecamere puntate sull'occhio e sul tracciamento di particolari caratteristiche (feature) oculari, identificabili per ricostruire la posizione e i movimenti dell'occhio e risalire alla direzione dello sguardo. Le tecniche di Video-Oculografia si differenziano fra loro a seconda che si operi nello spettro visibile, sfruttando la luce naturale per illuminare l'occhio, o nello spettro infrarosso, utilizzando sorgenti di luce IR e illuminando attivamente l'occhio. La scelta di operare nello spettro del visibile può essere dettata dalla necessità di lavorare in spazi aperti, in cui l'illuminazione all'infrarosso non è efficace. Inoltre la performance della radiazione infrarossa può variare significativamente per differenze individuali di proprietà fisiologiche

dell'occhio [16]. La più riconoscibile feature oculare in condizione d'illuminazione naturale dell'occhio è il limbo, il contorno fra iride e sclera [17]. La posizione del limbo è fissa rispetto alla direzione dello sguardo. Come si vede in figura 3, la deteazione è molto accurata in direzione orizzontale ma meno robusta in direzione verticale perché il limbo risulta spesso coperto dalle palpebre. Per questo motivo l'intero contorno è ricostruito applicando un fitting ellittico ai punti rilevati in direzione orizzontale. Risalendo alla posizione del centro del limbo, e dopo una fase di calibrazione in cui è chiesto al soggetto di fissare una griglia di nove punti, è possibile risalire alla direzione dello sguardo.

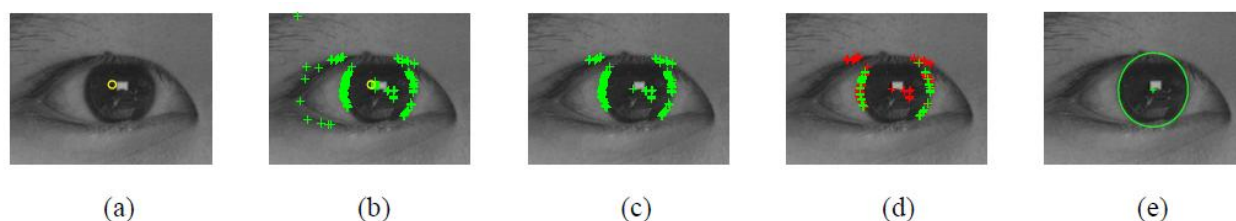


Figura 3 Algoritmo di eye tracking nello spettro del visibile. Immagine dell'occhio con il punto di partenza dell'algoritmo evidenziato dal cerchio giallo (a). Feature rilevate prima (b) e dopo il filtraggio (c). Riconoscimento degli outlier, e visualizzazione in rosso (d). Fitting ellittico del limbo (e).

Per superare i problemi dovuti alla non completa deteazione del contorno del limbo, sono stati sviluppati algoritmi che rilevano il contorno della pupilla. Il basso contrasto tra la pupilla stessa e l'iride, nel campo visibile, soprattutto in soggetti con occhi scuri, rende particolarmente complessa la deteazione del contorno pupillare. Un altro svantaggio comune dei sistemi di video-oculografia nel visibile è legato all'incapacità di compensare le variazioni delle feature oculari legate ai movimenti della testa del soggetto. Ciò implica la necessità di utilizzare dispositivi fissati rigidamente al capo o di immobilizzare la testa mediante mentoniere e supporti per la fronte. Le tecniche di eye-tracking nel visibile consentono quindi di determinare solo le rotazioni oculari riferite alla testa, ma non la reale posizione tridimensionale dell'occhio. L'illuminazione dell'occhio utilizzando emettitori di radiazione infrarossa permette di risolvere alcuni dei principali difetti della video-oculografia nello spettro visibile. Operare nello spettro dell'infrarosso consente di avere condizioni d'illuminazione più controllate ed evitare riflessi oculari indesiderati a causa della presenza di componenti speculari e diffuse. L'utilizzo di sorgenti IR permette inoltre di utilizzare algoritmi di deteazione della pupilla con risultati più soddisfacenti. A differenza della luce visibile, i raggi infrarossi vengono, infatti, riflessi non solo dalla sclera, ma anche dall'iride, che appare più chiara, indipendentemente dal colore degli occhi del soggetto, e più contrastata

rispetto alla pupilla. Il riconoscimento della pupilla è più vantaggioso di quello del limbo: i suoi contorni sono più delineati e non è occlusa dalle palpebre.

Le tecniche di tracciamento della pupilla nell'infrarosso si distinguono in due tipi (Bright/Dark Pupil technique) secondo la configurazione spaziale dei led IR (fig.4). Nei sistemi Bright Pupil in cui la pupilla nell'immagine è più chiara dell'iride, la sorgente di luce è posta coassialmente all'asse ottico della telecamera di modo che possa "vedere" la riflessione che la luce infrarossa, entrante nella pupilla, subisce nella parte posteriore dell'occhio [18]. Illuminando l'occhio con una sorgente non coassiale con la telecamera, come avviene invece nei sistemi Dark Pupil, la pupilla appare scura poiché la luce riflessa dal fondo dell'occhio non è ripresa dal sensore. Il maggior contrasto tra pupilla e iride ottenibile con la tecnica Bright Pupil si riflette in un tracciamento più robusto dei movimenti oculari, anche grazie all'assenza d'interferenze causate da elementi scuri come le ciglia. Tale tecnica risulta però più sensibile ai disturbi della luce ambientale, che rende la pupilla meno luminosa.



Figura 4 (a) Immagine di un occhio acquisita nello spettro visibile; la parte superiore del limbo è parzialmente coperta dalla palpebra. (b) Immagine di pupilla chiara ottenuta mediante illuminazione infrarossa coassiale con l'asse ottico della telecamera. (c) Immagine di pupilla scura acquisita con una sorgente IR non coassiale. Nelle figure (b) e (c) sono visibili i glint luminosi prodotti dalla riflessione corneale dei raggi IR.

L'utilizzo di fasci di luce IR collimati sull'occhio, come nella tecnica DPI, consente inoltre di generare le immagini di Purkinje. Solo la prima immagine di Purkinje, che è generata dalla riflessione tra due strati (aria e cornea) con indici di rifrazione molto diversi, possiede un'intensità luminosa sufficiente da essere visibile sulle immagini acquisite mediante sistemi di video-oculografia. Rilevando e tracciando tale immagine, il cosiddetto riflesso corneale (glint), si ottiene un'altra importante feature oculare [18]. Assumendo che l'occhio sia una sfera che ruota solo attorno al suo centro, e che la posizione della telecamera e della sorgente luminosa sia fissa, il riflesso corneale non si muove in concordanza con i movimenti dell'occhio e può essere sfruttato come punto di riferimento. Sfruttando allo stesso tempo l'informazione che otteniamo dalla detezione contemporanea di pupilla e riflesso corneale è possibile dissociare il movimento della testa dai movimenti dell'occhio. Infatti, il

centro della pupilla e i glint definiscono un vettore nell'immagine. Questo vettore mantiene lo stesso modulo per traslazioni del capo ma varia in funzione della rotazione dell'occhio. È così possibile permettere al soggetto movimenti del capo, risolvendo il problema dell'immobilizzazione, purché l'occhio rimanga sempre nel campo di vista della telecamera. L'utilizzo di più sorgenti luminose infrarosse consente inoltre di ricavare non solo il grado di rotazione oculare ma anche la posizione tridimensionale dell'occhio. L'unico svantaggio della video-oculografia all'infrarosso è la necessità di utilizzare telecamere sensibili alla radiazione IR notevolmente più costose rispetto a quelle nel visibile.

Le tecniche di video-oculografia all'infrarosso possono essere classificate in due gruppi [19]: metodi bidimensionali basati su mappatura e metodi tridimensionali diretti per la stima dello sguardo. Per quanto riguarda i metodi 2-D, la direzione dello sguardo è determinata fornendo un set di dati bidimensionali di feature estratte dall'immagine dell'occhio in movimento, come input a una funzione di mappatura dello sguardo. Le variazioni delle feature oculari nei dati bidimensionali sono determinate dai movimenti dell'occhio e quindi una funzione di mappatura può mettere in relazione i dati e la direzione dello sguardo. Per ottenere la funzione di mappatura occorre, però, effettuare una procedura di calibrazione individuale su ogni soggetto. Il principale svantaggio dei metodi bidimensionali è la grande sensibilità delle feature estratte ai movimenti della testa. I metodi 2-D di video-oculografia si differenziano secondo le feature oculari che usano. Alcuni sistemi che utilizzano il contorno della pupilla si differenziano ulteriormente a seconda che scelgano la tecnica d'illuminazione Bright Pupil o Dark Pupil. Sono stati inoltre realizzati sistemi di eye tracking basati su metodi differenziali [20] che combinano le immagini acquisite con entrambe le tecniche. La tecnica bidimensionale basata su mappatura comunemente più utilizzata per video-oculografia all'infrarosso è la cosiddetta "Pupil Center Cornea Reflection technique" (PCCR). La direzione dello sguardo è determinata tracciando simultaneamente il contorno della pupilla e il riflesso corneale. La distanza fra il centro della pupilla e il glint rimane costante per traslazioni della testa ma cambia in funzione della rotazione dell'occhio. La maggior parte dei sistemi che utilizzano la tecnica PCCR illuminano l'occhio con la configurazione Dark Pupil che consente una detezione del riflesso corneale più robusta. I sistemi di eye tracking basati sulla tecnica PCCR sono in grado di individuare con elevata accuratezza la posizione dello sguardo di un soggetto, consentendo liberi movimenti della testa all'interno del volume calibrato. Essi richiedono tuttavia lunghe procedure di calibrazione che devono essere ripetute ogni volta che è modificato il piano di fissazione.

1.1.4 Metodi 3-D per la stima dello sguardo

Nei metodi di video-oculografia 3-D è invece calcolata direttamente la direzione nello spazio della linea dello sguardo (Line of Sight - LOS), definita come la retta che congiunge la fovea con il punto fissato. Le feature oculari ricavate dalle immagini acquisite sono utilizzate per calcolare la posizione tridimensionale di particolari punti all'interno dell'occhio, da cui è possibile ricavare la linea dello sguardo. Con le tecniche 3D, è quindi possibile ottenere informazioni non solo sull'orientamento oculare, ma anche sulla reale posizione tridimensionale dell'occhio. Il punto di fissazione, su un qualsiasi piano, è stimato intersecando la linea tridimensionale dello sguardo e il piano del punto stesso. Una corretta ricostruzione dipende dall'accuratezza del modello geometrico utilizzato per descrivere la struttura anatomica tridimensionale. Il bulbo oculare è costituito da due sfere di diverse dimensioni [21]. La parte anteriore della sfera più piccola corrisponde alla cornea, mentre la sfera posteriore, di dimensioni maggiori, è costituita dalla sclera (fig.5). L'asse ottico dell'occhio è definito come la linea tridimensionale che connette il centro della pupilla e il centro della cornea. L'asse visivo, invece, congiunge il centro della cornea con il centro della fovea, cioè la parte della retina con maggiore acuità visiva. I due assi s'intersecano nel centro di curvatura della cornea e presentano un angolo d'inclinazione che è costante per ogni persona. Le deviazioni angolari tra i due assi nel piano orizzontale e verticale possono essere considerate costanti al variare della direzione dello sguardo. L'angolo di rotazione nel piano orizzontale è di circa 4-5° (positivo per l'occhio sinistro e negativo per l'occhio destro), mentre la deviazione in direzione verticale è più ridotta (2-3°) e caratterizzata da una maggior variabilità inter-personale.

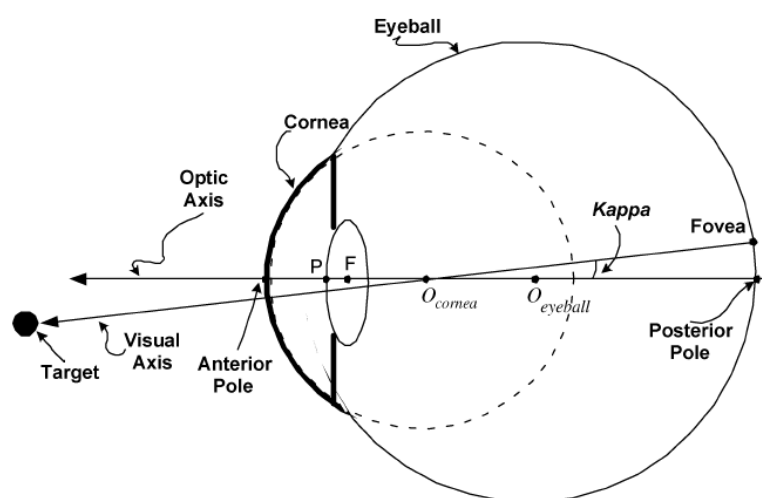


Figura 5 Modello della struttura oculare in cui è rappresentata la deviazione angolare tra l'asse ottico e l'asse visivo (angolo kappa).

Gli algoritmi di ricostruzione tridimensionale della direzione dello sguardo si basano su una corretta individuazione di posizione e orientamento degli assi dell'occhio, che si riconduce alla determinazione di punti appartenenti agli stessi. Dall'elaborazione d'immagini catturate da una telecamera puntata sull'occhio, non è possibile determinare direttamente posizione e orientamento dell'asse visivo. È possibile, però, attraverso la detezone di particolari feature oculari, determinare le caratteristiche dell'asse ottico e da esso risalire all'asse visivo. Come già menzionato precedentemente l'asse ottico è la linea passante per il centro della pupilla e il centro della cornea. Le coordinate tridimensionali di questi due punti, che consentono l'univoca determinazione dell'asse ottico, sono determinabili attraverso il riconoscimento sull'immagine dell'occhio di pupilla e dei riflessi corneali generati da due led all'infrarosso. La configurazione hardware minima dei sistemi 3D per la stima diretta della linea dello sguardo consiste in una sola telecamera sensibile all'infrarosso e due sorgenti led IR [22]. Per questa configurazione le coordinate 3D del centro della cornea possono essere determinate solo conoscendo a priori il raggio di curvatura della cornea stessa e la distanza reale tra centro della pupilla e centro della cornea. Questi parametri sono definiti durante una procedura di calibrazione individuale basata sull'utilizzo di un solo punto di fissazione.

Per superare questo problema è possibile utilizzare sistemi 3D stereoscopici basati sull'utilizzo di due telecamere [19]. Le coordinate del centro della cornea e della pupilla possono essere, infatti, stimate direttamente, mediante tecniche di triangolazione a partire dalle immagini oculari acquisite contemporaneamente da due diverse telecamere. Oltre alla maggior accuratezza legata all'assenza di errori di calibrazione nella stima dei parametri individuali, i sistemi stereoscopici consentono anche di ridurre i tempi computazionali di calcolo. Il centro della cornea si ricostruisce dalle coordinate bidimensionali sullo spazio immagine dei due glint, risolvendo iterativamente un sistema di equazioni ricavato dalle leggi della riflessione per una superficie sferica speculare (fig. 6).

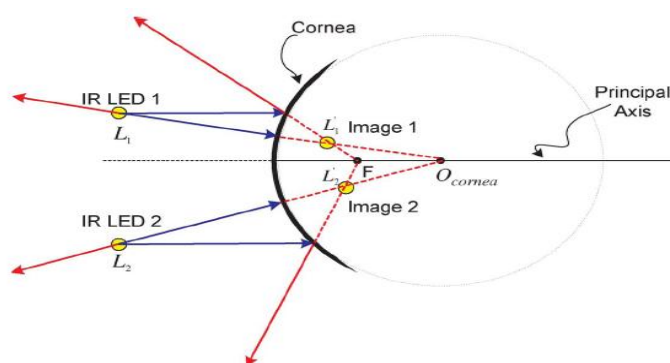


Figura 6 Rappresentazione del metodo impiegato nei sistemi 3D stereoscopici per l'identificazione del centro di curvatura della cornea mediante l'intersezione delle linee congiungenti i due led IR con le rispettive immagini virtuali.

Secondo tali leggi il raggio luminoso, il riflesso corneale che esso genera, e la normale alla superficie corneale del riflesso stesso, sono complanari. Insieme con essi, sono disposti sullo stesso piano anche il punto nodale della telecamera e la proiezione del glint sul piano sensore. Le coordinate tridimensionali del centro della cornea sono determinate ricostruendo la posizione tridimensionale dei glint generati da due sorgenti di radiazione infrarossa [23]. Secondo le proprietà di uno specchio convesso, un raggio puntato verso il centro di curvatura di uno specchio è riflesso lungo il suo stesso percorso. Per questo motivo conoscendo la posizione tridimensionale dei glint e delle sorgenti luminose che li generano, è possibile definire due linee che passano per il centro della cornea. Poiché la stima delle coordinate 2D dei centri dei glint dalle immagini è solitamente corrotta da rumore, il centro della cornea è calcolato come il punto medio del segmento corrispondente alla minima distanza tra le due linee. La posizione 3D delle sorgenti luminose è ricavata mediante una procedura di calibrazione in cui è utilizzato uno specchio planare markerizzato. Essendo i led localizzati dietro il campo di vista delle telecamere, la loro posizione non può essere determinata direttamente, ma si sfruttano le immagini virtuali delle sorgenti generate per riflessione nello specchio posto di fronte alle telecamere.

La determinazione del centro della pupilla deve tenere conto dei fenomeni di rifrazione che avvengono all'interfaccia tra aria e umor acqueo contenuto all'interno della cornea. L'immagine acquisita dalla telecamera rappresenta quindi la proiezione virtuale della pupilla in quanto i raggi luminosi che passano dal fondo dell'occhio attraverso la pupilla subiscono una deviazione [24]. È però possibile affermare grazie alla simmetria della pupilla, che anche questa proiezione virtuale si trova sull'asse ottico [24]. Si determina, così, la posizione tridimensionale del centro della pupilla e, sfruttando la conoscenza della posizione del centro della cornea, si stima l'orientamento spaziale e la localizzazione dell'asse ottico (fig.7).

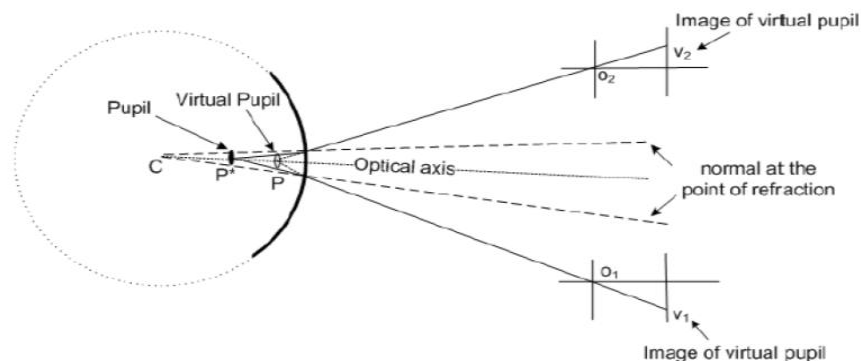


Figura 7 Rappresentazione del metodo impiegato nei sistemi 3D stereoscopici per l'identificazione del centro della pupilla rifratta in corrispondenza della superficie corneale. Le coordinate tridimensionali di tale centro possono essere determinate direttamente dalle immagini acquisite con le due telecamere del sistema 3D.

1.1.5 Dispositivi di eye-tracking commerciali

I migliori dispositivi di eye-tracking disponibili sul mercato attualmente sono prodotti da SMI (SensoMotoric Instruments) in Germania, da SR Research in Canada e da Tobii in Svezia. Il prodotto di punta della SR è l'EyeLink 1000. Il sistema, nella configurazione base, è costituito da una telecamera con una frequenza di campionamento di 1.000 Hz, un calcolatore Host dotato di processore Intel i-5 e scheda grafica Intel HD che permettono al software dedicato di funzionare e di essere eventualmente modificato nei linguaggi di programmazione tradizionali. A livello commerciale, questo prodotto è distribuito in diverse configurazioni (fig.8): nella configurazione "Arm", l'eye tracker è collegato a un braccio robotico passivo che permette di spostarlo in un determinato range spaziale; nella configurazione "Tower", l'eye-tracker è integrato a un sistema di supporto della testa; nella configurazione "Long Range" il sistema è equipaggiato di una camera a fibre ottiche che consente di aumentare la distanza tra telecamera e occhio fino a 150 cm.

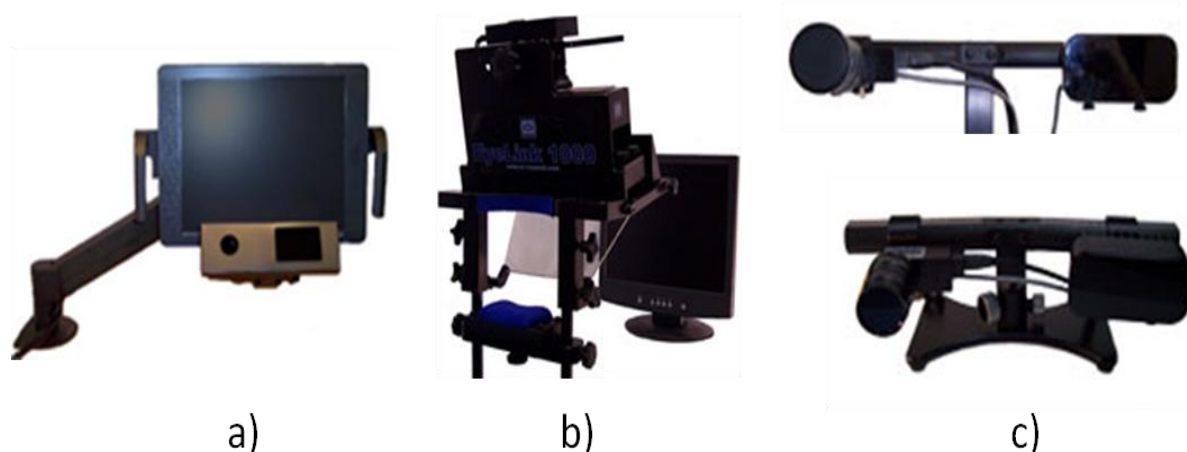


Figura 8 L'Eye Link 1000 della SR Research in tre delle sue configurazioni: Arm (a), Tower (b) e Long Range (c).

Le specifiche tecniche, che differiscono leggermente da configurazione a configurazione, sono di prim'ordine. La frequenza di campionamento varia dai 250 ai 2.000 Hz, per un'acquisizione monoculare, e dai 250 ai 1.000 Hz, per acquisizioni binoculari. Le tecniche di stima della direzione dello sguardo si basano sulla segmentazione contemporanea di pupilla e di riflessi corneali per ognuna delle configurazioni proposte. La segmentazione della pupilla è effettuata riconoscendo il centroide e operando un fitting ellittico. L'accuratezza media è compresa tra i 0.25° e i 0.5° con una risoluzione spaziale di 0.01° a 1.000 Hz e 0.02° a 2.000 Hz. Il range di tracciamento della direzione dello sguardo varia più fortemente secondo la configurazione scelta ed è compreso fra i 32° e i 60° in direzione

orizzontale e tra i 42° e i 25° in direzione verticale. Lo spazio in cui è possibile muovere la testa senza compromettere il funzionamento dell'eye-tracker è piuttosto ridotto (25x25x10 mm). La SR propone inoltre una configurazione specifica per l'utilizzo dell'Eye Link 1000 in ambiente di Risonanza Magnetica. Propone infatti un design senza elementi ferromagnetici, con una frequenza di campionamento fino a 2000 Hz e che permetta una distanza tra l'occhio e la camera tra i 60 e i 150 cm. Il prezzo di questi eye-tracker è decisamente alto. Una stima indicativa del prezzo dell'Eye Link 1000 nella configurazione per Risonanza Magnetica è di oltre 40.000 Euro. Le altre configurazioni hanno prezzi leggermente inferiori. Anche il prezzo di eye-tracker di altre marche commerciali non è mai inferiore ai 15.000 Euro. Ad esempio, i prodotti della Tobii spaziano dai 15.000 ai 25.000 Euro. È evidente, quindi, come le tecnologie di eye-tracking commerciali siano tecnologicamente di alto livello e, in quanto tali, certamente non a buon mercato.

1.2 TUMORI OCULARI

I melanomi che si sviluppano nell'occhio e nelle strutture limitrofe quali l'uvea, la congiuntiva, le palpebre e l'orbita (fig.9), rappresentano il 5% delle neoplasie totali. La maggior parte (85%) di essi origina nell'uvea, che è il tumore primario intraoculare maligno [25]. La diagnosi del melanoma oculare è effettuata tramite esami clinici che consentono di determinare lo stato di retina, umor vitreo, palpebra, sclera, congiuntiva e cornea ("Slit Lamp Examination", "Indirect Ophtalmoscopy"). Per validare la diagnosi si effettuano anche studi secondari della circolazione sanguinea nella retina e nella coroide ("Fluorescein Angiography") e ultrasonografia. Circa il 40% dei pazienti muore per metastasi localizzate nel fegato nei dieci anni successivi alla diagnosi del melanoma oculare e all'inizio del suo trattamento [26].

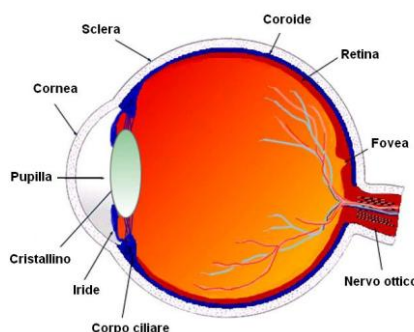


Figura 9 Anatomia dell'occhio umano. La struttura oculare è suddivisa in tre strati concentrici: la sclera rappresenta lo strato più esterno ed è composta di una parte anteriore trasparente chiamata cornea; la retina costituisce invece lo strato più interno sensibile alla luce ed è formata da una regione centrale, detta fovea, caratterizzata dalla massima acuità visiva; la coroide è costituita infine da una membrana molto vascolarizzata che separa la sclera dalla retina.

L'incidenza annua del melanoma oculare non è conosciuta in Italia ma si stimano circa 350-400 nuovi casi l'anno. Di riferimento è l'incidenza media negli Stati Uniti che, esclusivamente per quei casi che hanno l'uvea come sito primario del tumore, è di 4.3 casi per un milione di persone, con un valore maggiore per gli uomini (4,7) rispetto alle donne (3,7). Dai 70 anni di età, l'incidenza aumenta fino a 24,5 per gli uomini e a 17,8 per le donne. Non sono state riscontrate variazioni d'incidenza significative negli Stati Uniti fra il 1973 e il 1997 [27].

1.2.1 Tecniche di Trattamento

Per molti anni lo standard di terapia per il melanoma oculare è stato l'enucleazione, sostituito da terapie "conservative" che si propongono di distruggere il tumore mantenendo integro l'occhio e le sue capacità visive. Questi metodi conservativi sono la resezione locale, la Brachiterapia, la Radioterapia stereotassica e la Protonterapia.

La Brachiterapia è somministrata attraverso placche radioattive episclerali. Gli isotopi più usati sono lo Iodio-125 e il Rutenio-106. Le placche di Iodio emettono radiazioni gamma che hanno un range per il trattamento del tumore di circa 8 mm, mentre il Rutenio emette radiazioni beta che hanno un range ancora inferiore (5 mm). Le placche sono sistemate eccentricamente rispetto al tumore per evitare radiazioni alla macula e al disco ottico [28]. La dose rimane confinata nella zona circostante alle placche impedendo quindi l'uso della brachiterapia per il trattamento di tumori di grande dimensione. Inoltre, il trattamento brachiterapico di melanomi uveali in particolari regioni dell'occhio, può generare neuropatie ottiche secondo la localizzazione del tumore [29].

1.2.2 Radioterapia a fasci esterni

Le tecniche di radioterapia a fasci esterni comprendono diverse tipi di terapie, distinte dal tipo di particella ionizzante che si usa per irradiare il tumore. Si distingue la radioterapia convenzionale, che utilizza fotoni, e l'adroterapia, che usa adroni, cioè particelle cariche dotate di più energia dei fotoni, come i protoni o gli ioni carbonio. I trattamenti radioterapici, per loro natura, hanno come prerequisito fondamentale l'assoluta immobilità della zona irradiata. La radioterapia per tumori oculari presenta, rispetto al trattamento di tumori nel distretto testa-collo, un grado di libertà in più, rappresentato dai movimenti oculari. Il principale problema è, quindi, la riproducibilità della posizione dell'occhio nella fase di pianificazione e durante la fase d'irradiazione. Per questo motivo, i centri che applicano radioterapia a fasci esterni sono dotati di sistemi d'immobilizzazione della testa, integrati a

sistemi di fissazione dell'occhio e tracciamento dei movimenti oculari, che garantiscano una stabilizzazione della posizione oculare molto affidabile e riproducibile, sia durante la fase di pianificazione che di trattamento e una verifica della posizione costante e tempestiva. Infatti rotazioni e spostamenti dell'occhio trattato sono correlati a variazioni nella posizione del target tumorale che possono comportare sia sotto-dosaggi del bersaglio sia sovra-dosaggi di strutture oculari critiche, con conseguente diminuzione della probabilità di controllo locale del tumore e mantenimento delle capacità visive del paziente.

Principi Fisici e Dosimetria

In radioterapia convenzionale si utilizzano, come sorgente di radiazione, acceleratori lineari (Linac). I fasci di fotoni (raggi X o gamma) che attraversano la materia sono caratterizzati da un assorbimento esponenziale negativo dopo un picco che, per fasci che hanno un'energia massima di 8MeV, è a una profondità di 2-3 cm (fig.10). Per irradiare selettivamente un tumore situato in profondità si utilizzano fasci multipli, che puntano il centro geometrico del tumore. Queste tecniche sono applicate facendo ruotare l'acceleratore intorno al paziente. Nel 1946 Robert Wilson suggerì che gli adroni potessero avere un ruolo nella cura dei tumori per la loro caratteristica di distribuzione della dose [30]. Quando un fascio di protoni attraversa la materia non presenta nessuna diffusione laterale e produce una deposizione di energia caratterizzata da un basso livello di dose rilasciata nella regione superficiale [31]. Tuttavia, a una profondità che dipende dall'energia del fascio, la dose aumenta rapidamente fino a un picco, per poi scendere a zero. Pertanto una dose alta di radiazione ionizzante può essere depositata in profondità nella regione occupata dal tumore, preservando i tessuti sani circostanti. La posizione del picco di dose, chiamato picco di Bragg, può essere modulata in funzione dell'energia iniziale del fascio, una volta note le proprietà di attenuazione dei tessuti attraversati. Per raggiungere nei tessuti molli profondità di più di 25 centimetri, è necessario che il fascio di protoni o il fascio di ioni carbonio abbia un'energia iniziale non inferiore a 200 MeV e 4500 MeV rispettivamente [32]. Grazie alla selettività spaziale degli adroni, è possibile effettuare trattamenti molto accurati e conformi alla geometria del bersaglio tumorale. I trattamenti di adroterapia sono quindi più accurati ed efficaci dei tradizionali metodi di radioterapia che utilizzano fasci di fotoni, specialmente per tumori localizzati in prossimità di organi vitali, come ad esempio i tumori intraoculari o alla base cranica.

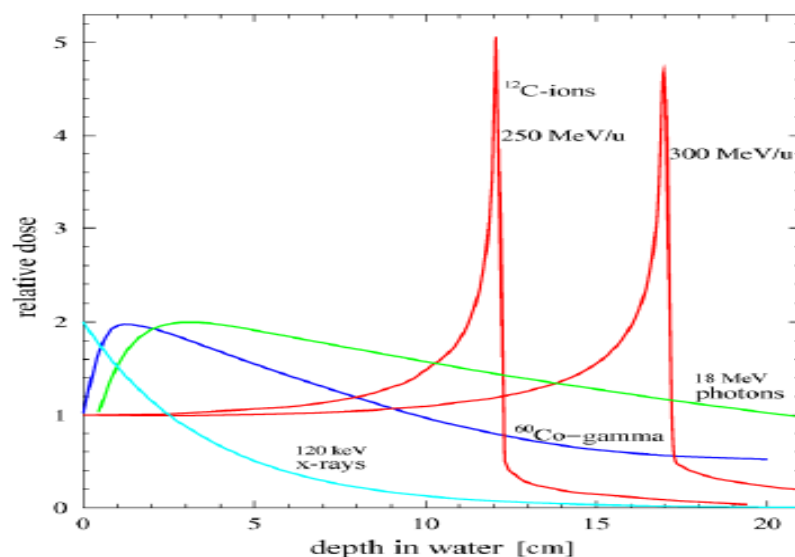


Figura 10 Curva dose-profondità delle particelle più comunemente utilizzate per il trattamento dei tumori. La curva dei fotoni segue un andamento esponenziale con il picco localizzato in prossimità della superficie. I protoni e gli ioni carbonio presentano un'alta deposizione di energia solo in corrispondenza del picco di Bragg la cui profondità è determinata dall'energia iniziale del fascio.

Oltre alle favorevoli modalità di distribuzione della dose, esiste un altro vantaggio che l'adroterapia ha rispetto alla radioterapia convenzionale. Le particelle adroniche, infatti, presentano una maggior efficacia biologica relativa (Relative Biological Effectivity – RBE). L'efficacia biologica è definita dal rapporto tra la dose di fotoni e la dose della radiazione d'interesse, necessaria per produrre lo stesso effetto biologico, in termini di ionizzazione delle molecole di DNA delle cellule irradiate. Mentre i protoni presentano un valore di RBE di 1.1 circa, costante in funzione della profondità, l'efficacia biologica relativa degli ioni carbonio, in corrispondenza del picco di Bragg, risulta aumentata rispetto al corridoio d'ingresso di un fattore compreso tra 2 e 5, che dipende dal tipo di tessuto attraversato. Infatti, gli ioni carbonio, a causa del loro numero atomico, rilasciano nelle cellule attraversate un'energia per unità di lunghezza (Linear Energy Transfer - LET) nettamente superiore rispetto alle altre particelle. Questa proprietà permette il trattamento di quei tumori di grandi dimensioni che sono resistenti ai fotoni per la loro mancanza di ossigeno nella regione centrale. L'uso di particelle con alto LET permette di danneggiare direttamente il DNA delle cellule tumorali, piuttosto che dipendere dal danno indiretto causato da interazioni ossigeno-dipendenti [33]. La causa che ha rallentato la diffusione dell'adroterapia fino agli anni '90 è rappresentata dalla complessità e dall'elevato costo delle tecnologie necessarie per l'accelerazione e per il trasporto dei fasci di adroni. Infatti, per generare un fascio di protoni che abbia energia sufficiente per trattare tumori situati in profondità, è necessario utilizzare ciclotroni (normali o superconduttori) o sincrotroni di diametro pari a 6-7 metri. Solo i sincrotroni sono utilizzati

per la generazione di ioni carbonio. Poiché la loro rigidità magnetica, di 6 Tm, è tre volte maggiore rispetto a quella dei protoni, essi possono essere generati solo da sincrotroni di diametro di circa 20 metri. Lo sviluppo dell'adroterapia è legato all'introduzione di avanzate tecniche d'imaging diagnostico come la Tomografia Assiale Computerizzata e la Risonanza Magnetica. La possibilità di definire il volume del tumore con accuratezza sub millimetrica, ha spinto la nascita di tecniche di conformazione della dose. Allo stesso tempo si sono ridotti i costi delle apparecchiature per la generazione del fascio di particelle e ne è aumentata l'affidabilità.

Sistemi di erogazione della dose in adroterapia

Il fascio di particelle adroniche, in uscita dall'acceleratore, presenta un picco di Bragg con sezione e ampiezza di pochi millimetri. Per irradiare l'intera area del tumore e per trattare tumori di dimensioni elevate, occorre adattare le dimensioni longitudinali e trasversali del fascio alla reale forma del volume bersaglio. Modulando l'energia iniziale del fascio, è possibile variare la profondità del picco di Bragg all'interno dei tessuti attraversati. L'erogazione di fasci di diversa energia e la conseguente sovrapposizione di picchi di dose a profondità diverse permettono di ottenere un picco di Bragg allargato (Spread Out Bragg Peak - SOBP), come mostrato in figura 11. È possibile quindi distribuire, in direzione longitudinale al fascio, una dose di radiazione omogenea sull'area tumorale, a discapito di una maggiore quantità di energia rilasciata nei tessuti sani del corridoio d'ingresso.

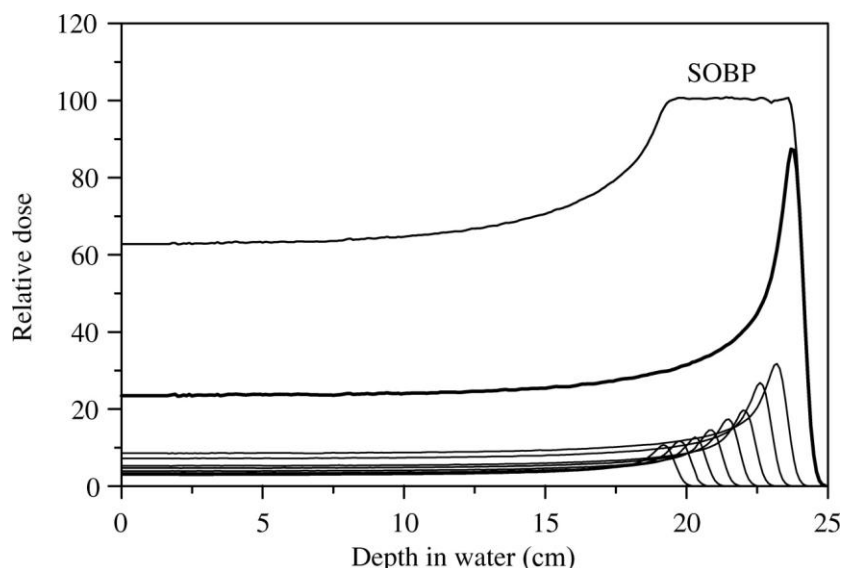


Figura 11 Range e modulazione di picchi di Bragg per la creazione di un picco allargato (SOBP – Spread Out Bragg Peak). Il SOBP può essere prodotto utilizzando device fisici o selezionando l'energia del fascio dall'acceleratore e pesando diversamente ogni picco.

La distribuzione e la conformazione della dose al target tumorale possono essere effettuate mediante due tecniche differenti. Negli anni '70 Andy Koehler sviluppò la tecnica del

"passive scattering" basata sull'uso di range modulation wheels per allargare il fascio di adroni [34] [35].

Fino al 1997, il "metodo passivo" ha rappresentato l'unico sistema di erogazione della dose per la produzione del SOBP, ed è attualmente ancora utilizzato nella maggior parte dei centri adroterapici. Come rappresentato in figura 12, il fascio di particelle è modulato in direzione longitudinale utilizzando materiali assorbitori interposti tra l'origine del fascio stesso e il paziente.

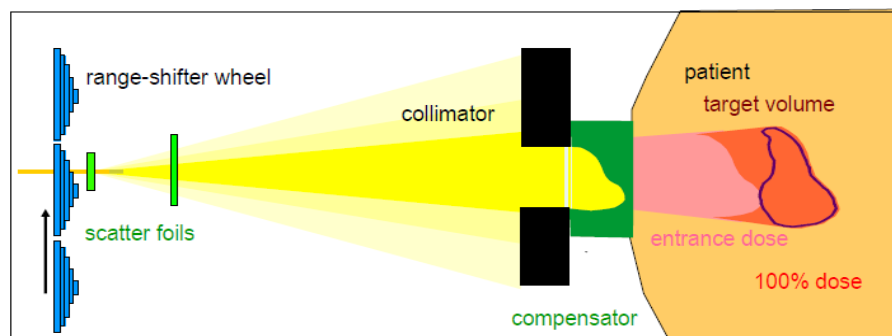


Figura 12 Sistema di distribuzione della dose passivo. Il fascio è allargato mediante un sistema diffusore, seguito da un modulatore variabile utilizzato per adattare la profondità di penetrazione del fascio in base alla posizione del tumore. Il profilo trasversale del fascio è invece conformato alla sezione del target tumorale attraverso un collimatore. Materiali compensatori variano infine l'ampiezza del picco di Bragg in funzione dello spessore della lesione.

Un oggetto rotante di spessore variabile (range shifter wheel) introduce sul fascio quantità variabili di materiale assorbente, in funzione del tempo. La modulazione dell'energia consente di definire un SOBP. La dose è conformata in direzione trasversale usando collimatori. Un compensatore può essere aggiunto al set up per definire il confine distale della dose, adattandolo il più possibile alla forma del target tumorale [36]. Lo svantaggio principale di questa tecnica è che i collimatori e il compensatore devono essere adattati, o costruiti individualmente, per ogni paziente. Tale metodo, inoltre, presenta una bassa efficienza nell'utilizzo dell'energia del fascio e consente di ottenere una buona distribuzione della dose solo per tumori di dimensioni semplici.

Nel 1997 è stato introdotto il "metodo attivo" di erogazione della dose (fig.13). Le particelle adroniche sono guidate magneticamente sull'area di trattamento e modulate in intensità (Intensity Modulated Particle Therapy - IMPT) [37]. Il vantaggio dell'utilizzo della tecnica IMPT, rispetto ai trattamenti di radioterapia convenzionale, è la flessibilità nella modellazione della dose intorno al target, diminuendo la radiazione assorbita dalle regioni in prossimità del tumore di un fattore compreso tra 2 e 3 [38]. La proprietà degli adroni di essere elettricamente carichi è sfruttata per ottenere una focalizzazione e una deflessione magnetica

del fascio di particelle. La distribuzione della dose nell'intera regione tumorale è effettuata attraverso una procedura di scansione dinamica tridimensionale, che consiste nell'indirizzare magneticamente il fascio nelle posizioni pianificate mediante due magneti ortogonali pilotati elettronicamente. Le tecniche di scansione attiva dei fasci di particelle offrono condizioni vantaggiose per l'implementazione dei metodi di tumour targeting, che consistono nell'inseguimento dinamico del tumore mediante riposizionamenti continui del fascio per compensare movimenti del target [39].

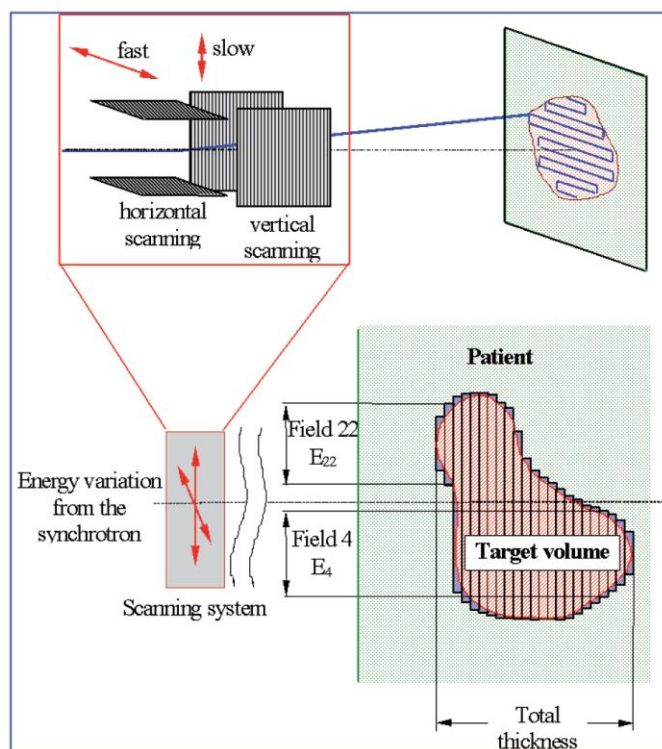


Figura 13 Sistema di distribuzione attiva della dose. Un singolo fascio sottile di particelle è deflesso in direzione orizzontale e verticale mediante due magneti di scansione perpendicolari, rilasciando la dose opportuna in precise posizioni all'interno del volume tumorale.

Esistono due tecniche diverse di distribuzione attiva della dose. Il sistema “raster scanning”, sviluppato presso il laboratorio GSI in Germania, si basa su un movimento continuo del fascio sul target tumorale lungo un percorso predefinito e sul rilascio di un numero di particelle, definito per ogni linea del volume [40]. Il sistema “spot scanning”, sviluppato presso il Paul Scherrer Institut (PSI) di Zurigo, consiste invece in una rapida sequenza di rilasci discreti e statici di dose, chiamati spot. Il volume target è suddiviso in fette, definite dall'energia delle particelle che le raggiungono. Tali fette sono a loro volta suddivise in piccoli volumi, chiamati spot, che sono trattati separatamente in rapida successione, utilizzando un sottile fascio di radiazioni focalizzato. La posizione trasversale, in

cui sono rilasciati gli spot, è variata deflettendo accuratamente il fascio in direzione orizzontale e verticale, mediante due magneti di scansione ortogonali. Il fascio è interrotto tra uno spot e l'altro per consentire l'aggiornamento dello spot in modo più affidabile. Quando una fetta è stata trattata, è variata l'energia del fascio per la fetta successiva [41]. Generalmente il target tumorale è costituito da 10,000 – 30,000 voxel che sono trattati in 2-6 minuti [37].

La modulazione energetica dei fasci di adroni può essere ottenuta attivamente solo utilizzando sincrotroni che generano un fascio di particelle ciclico, la cui energia di estrazione può essere variata a ogni ciclo, modificando i parametri dell'acceleratore. L'intervallo che intercorre tra due cicli consecutivi è relativamente lungo e dura circa 1 secondo. Nel caso di ciclotroni, che producono invece un fascio continuo a energia costante, si utilizzano dei modulatori passivi che sono spostati meccanicamente per generare delle variazioni di energia con tempi di circa 50-100 millisecondi. Recentemente è stato sviluppato un nuovo tipo di acceleratore chiamato cyclinac che è dato dalla combinazione di un ciclotrone e di un acceleratore lineare. Questo strumento è in grado di generare ioni carbonio e protoni a intervalli molto brevi (1.5 microsecondi) e con sufficiente energia (almeno 10^8 ioni carbonio a 300 Hz) [42].

Di seguito saranno descritte in dettaglio le tecniche basate sulla radioterapia a fasci esterni che vengono più comunemente impiegate per il trattamento di tumori oculari, rappresentate dalla Radioterapia stereotassica a fotoni e dalla protonterapia.

1.2.3 Radioterapia stereotassica

Nella radioterapia stereotassica a fotoni, il tumore è irradiato da diverse direzioni, contemporaneamente utilizzando il Gamma Knife, o in sequenza con un acceleratore lineare [43]. La radioterapia stereotassica consente di ottenere gradienti di dose elevati, conformando la dose di radiazione al target e limitando l'irradiazione dei tessuti sani contigui al volume tumorale. La Gamma Knife Radiosurgery usa fotoni gamma emessi da 201 sorgenti radioattive di Cobalto-60, poste su una matrice emisferica. I fasci gamma sono focalizzati in un punto, definito come isocentro, usando collimatori e sistemi di centratura computerizzata. La pianificazione del trattamento avviene esclusivamente con sistemi d'imaging, in particolare con immagini di risonanza magnetica. Il sistema di stabilizzazione della posizione del paziente è molto invasivo, poiché il paziente deve indossare un casco stereotassico rigidamente connesso (avvitato) alla testa per tutta la durata del trattamento. Per la fissazione dell'occhio si usa un sistema a suzione integrato al casco stereotassico. Nonostante il frazionamento sia possibile anche con questa tecnica [44], la necessità di un sistema di

fissazione di testa e occhio invasivo limita il numero di sessioni di terapia che possono essere eseguite.

Per sfruttare i vantaggi radiobiologici del frazionamento, si utilizza una tecnica diversa di somministrazione della dose basata su un acceleratore lineare (LINAC) [45]. Dal momento in cui sistemi sofisticati di conformazione del fascio a raggi X, come i micro collimatori multileaf, sono stati disponibili, permettendo di raggiungere le accuratezze spaziali necessarie al trattamento di tumori oculari, il Linac è diventato la principale opzione di trattamento nella radioterapia stereotassica, sostituendo in molti casi i trattamenti con Gamma Knife. La testa del paziente deve comunque essere immobilizzata, ma per trattamenti con Linac, il sistema di fissazione è completamente non invasivo. I movimenti del capo del paziente sono impediti da una maschera termoplastica personalizzata connessa a un frame stereotassico markerizzato. La stabilizzazione della posizione dell'occhio è raggiunta facendo fissare al paziente una sorgente luminosa posta in una posizione definita in fase di pianificazione. Questa fase è effettuata attraverso la fusione d'immagini di tomografia computerizzata e risonanza magnetica in cui il paziente indossa la maschera termoplastica e fissa la sorgente di luce [46]. Nella fase iniziale di allineamento delle immagini sono delineati i bulbi oculari sinistro e destro, i ventricoli cerebrali e il plesso coroideo e, successivamente, sono applicate manualmente rotazioni e traslazioni di correzione dal radioterapista. La definizione del GTV (Gross Tumour Volume) si basa sul contrasto nelle immagini di risonanza magnetica e sui risultati delle analisi oftalmologiche. Il PTV (Planning Target Volume) è definito come il GTV più un margine di sicurezza di 2-2.5 mm in tutte le direzioni. Questo margine di sicurezza è definito sulla base dell'esperienza clinica ed è dovuto alle incertezze legate ai movimenti oculari e all'accuratezza nel riposizionamento del paziente nelle diverse sedute di trattamento. Sulle immagini sono delineate anche quelle strutture critiche dell'occhio che non devono essere irradiate. Il calcolo degli istogrammi dose-volume permette di ottimizzare il piano di trattamento e il PTV per preservare il più possibile le zone più delicate dell'occhio, come ad esempio il nervo ottico.

La misura della quantità di dose somministrata al paziente è generalmente definita in Gray (J/Kg). Nei trattamenti di radioterapia stereotassica, la dose totale di radiazione (circa 60 Gray) è erogata generalmente in 5-6 sessioni nell'arco di una decina di giorni, ciascuna della durata di 10-15 minuti. Durante il trattamento, il paziente è posto su un lettino mobile e la testa è fissata a esso con la maschera termoplastica, che ne impedisce il movimento. Il corretto posizionamento è raggiunto grazie all'allineamento con laser che indicano l'isocentro e a sistemi d'imaging integrati all'acceleratore. Una parte del LINAC, detta gantry, ruota intorno

al paziente, generando fasci di fotoni che puntano il target tumorale da diverse direzioni. La quantità di energia assorbita in questa zona sarà maggiore per la sovrapposizione dei campi di radiazione con diversa direzione angolare. Solitamente sono impiegati circa 10 campi conformati non complanari, i cui angoli e pesi sono ottimizzati durante la fase di pianificazione.

Applicazioni di eye-tracking in Radioterapia Stereotassica

Le tecniche d'immobilizzazione dell'occhio in radioterapia stereotassica si possono distinguere per la loro invasività. Fra le tecniche invasive più utilizzate, nella maggior parte dei casi in trattamenti con Gamma Knife, vi sono anestesie retro bulbari, tecniche a suzione, per bloccare completamente la posizione dell'occhio, o tecniche di compressione del globo oculare [47][45]. I sistemi non invasivi variano da istituto a istituto e secondo la tecnica d'irradiazione utilizzata. In generale, essi consistono in una sorgente luminosa integrata al sistema di fissazione della testa e posta a una distanza che non rende difficile la fissazione da parte del paziente e in una posizione che dipende dalla tecnica di trattamento utilizzata. In trattamenti di radioterapia stereotassica, in cui la dose è deposta sovrapponendo campi di radiazione conformati provenienti da direzione diverse, è possibile utilizzare la posizione di riposo per la fissazione dello sguardo.

Diversi istituti sono dotati del proprio sistema di fissazione: al Princess Margaret Hospital di Toronto in Canada per il trattamento di tumori oculari con radioterapia stereotassica, è stato costruito un sistema di fissazione integrato a un sistema eye-tracking (fig.14) [48]. Il sistema di fissazione è costituito da un morso e da un cuscinetto in cui il paziente può appoggiare la parte occipitale della testa, adattabili alle misure antropometriche del soggetto. Alla base del sistema, che circonda il collo del paziente, è fissato il supporto per il led visibile che deve essere fissato dal paziente durante il trattamento. La posizione e l'angolazione rispetto al sistema di fissazione sono regolabili, in un range relativamente ampio, per raggiungere la configurazione più confortevole possibile per il paziente. Il sistema di eye-tracking consiste in una telecamera miniaturizzata puntata sull'occhio e in un software di elaborazione delle immagini, sviluppato internamente al centro. La posizione della telecamera è modificabile, a seconda che si voglia puntarla sull'occhio destro o sinistro, o si voglia variare l'angolo di vista. Attraverso il software si visualizza a schermo, durante la fase di trattamento, un'immagine di riferimento, scattata durante la fase di pianificazione con l'occhio che guarda nella direzione del led nella posizione scelta, l'immagine acquisita dalla telecamera durante la fase di trattamento e una terza immagine, differenza delle prime due.

L'immagine sottratta è visualizzata a schermo come un'immagine in scala di grigi dal nero (0) al bianco (255). Un'immagine sottratta completamente nera corrisponde a un perfetto allineamento della posizione corrente dell'occhio rispetto a quella definita come ottima in fase di pianificazione. L'immagine differenza, quindi, dà un'indicazione dei movimenti dell'occhio del paziente e può essere sfruttata per monitorare ed eventualmente fermare l'irradiazione.

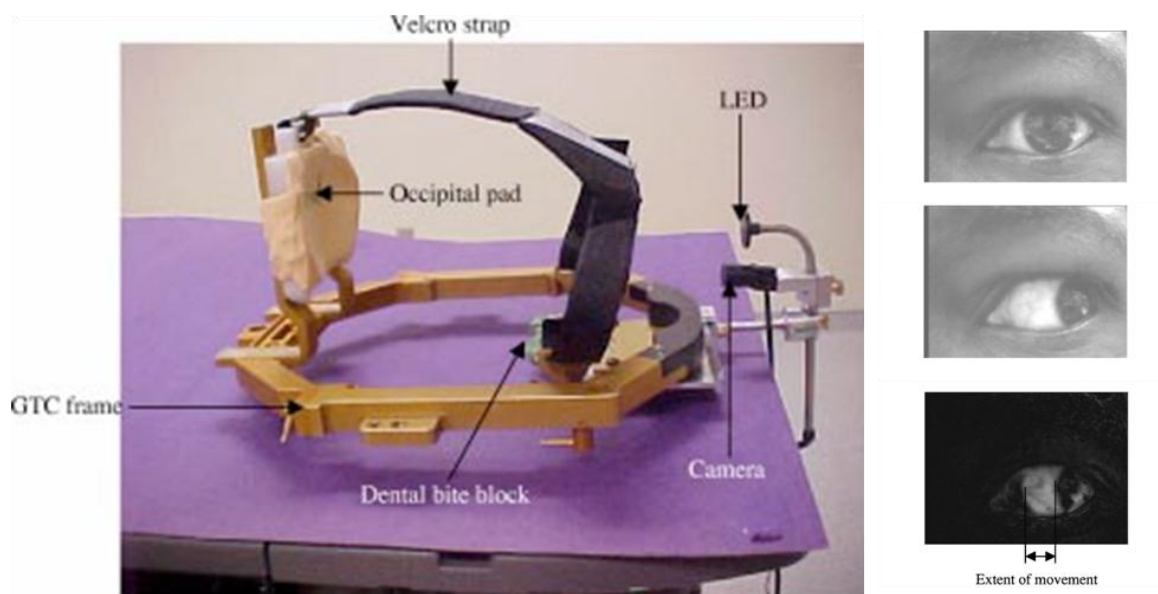


Figura 14 A sinistra, il sistema di fissazione e di eye-tracking sviluppato e, al momento, utilizzato al Princess Margeret Hospital di Toronto. Sono visibili il morso e il cuscinetto per la fissazione della testa e il led visibile e la telecamera per la fissazione dell'occhio e il monitoraggio dei suoi movimenti. A destra dall'alto al basso: immagine di riferimento dell'occhio acquisita in fase di pianificazione; immagine dell'occhio spostato a sinistra; immagine sottrazione da cui è possibile risalire all'estensione del movimento oculare.

Presso il Dipartimento di Radioterapia e Radiobiologia del General Hospital (AKT) di Vienna sono stati implementati, negli ultimi anni, diversi sistemi di fissazione e monitoraggio dell'occhio, usati in trattamenti di radioterapia stereotassica con LINAC. I prototipi seguono la stessa idea strutturale: una sorgente di luce che il paziente è invitato a fissare, stabilizzando la direzione dello sguardo, e una telecamera miniaturizzata, che monitora i movimenti volontari e non dell'occhio, fissati alla maschera che immobilizza la testa del paziente.

Nella prima generazione di questi dispositivi [46], il sistema di fissazione è costituito da una fibra ottica del diametro di 1 mm che trasporta la luce, emessa dalla sorgente luminosa, all'occhio sano del paziente. La telecamera, con sensore CCD, è invece fissata al sistema di bloccaggio della testa, con uno slider che permette di collocarla sopra l'occhio trattato. La telecamera trasmette l'immagine acquisita a un monitor, permettendo al radioterapista di monitorare i movimenti dell'occhio durante il trattamento. La valutazione dell'ampiezza dei movimenti dell'occhio trattato è effettuata utilizzando scale millimetriche attaccate alla

maschera termoplastica. Durante la fase di pianificazione sono disegnati, sul monitor di controllo, i contorni della maschera e dell'occhio nella posizione corretta di fissazione. Tali contorni sono utilizzati durante ogni seduta di terapia per verificare il corretto posizionamento dell'occhio e per individuare movimenti oculari. L'ampiezza degli spostamenti oculari è ricavata qualitativamente dall'operatore, guardando le scale millimetriche visibili intorno all'occhio. Il prototipo di prima generazione presenta tre svantaggi principali: il primo è l'incompatibilità con Risonanza Magnetica che non permette l'utilizzo del dispositivo nella fase di pianificazione; il secondo è la troppa vicinanza della sorgente di luce all'occhio del paziente; il terzo è l'approssimazione che deriva dal non far fissare la sorgente luminosa direttamente all'occhio trattato.

La seconda generazione di prototipi [49], visibile in figura 15, cerca di superare questi svantaggi implementando un sistema di fissazione unilaterale che, allo stesso tempo, porti la luce di fissazione sull'occhio trattato e la allontani dall'occhio stesso.

Per fare questo è stato introdotto nel prototipo uno specchio a 45 gradi, posto all'estremità di un tubo, montato orizzontalmente sopra la testa del paziente, di modo che lo specchio rimanga sospeso sopra l'occhio. All'altra estremità del tubo sono montate la telecamera e la sorgente luminosa, che può essere vista dal paziente attraverso lo specchio. L'utilizzo dello specchio consente di aumentare la distanza tra occhio e sorgente luminosa, migliorando l'accuratezza e la stabilità nella fissazione del soggetto. L'intero sistema è realizzato con materiali compatibili all'ambiente di Risonanza Magnetica, e la parte di elettronica schermata con rame.

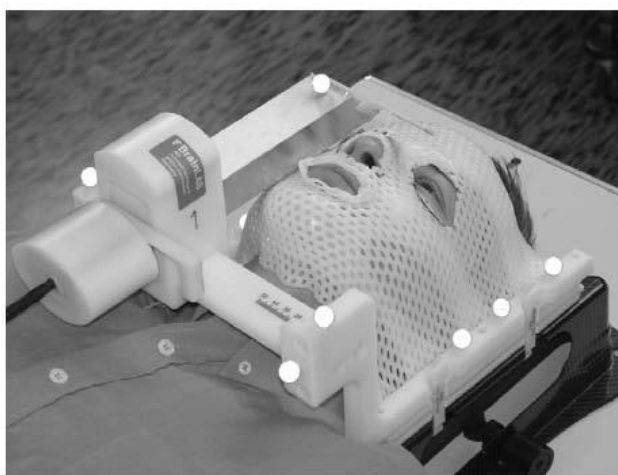


Figura 15 Dispositivo di controllo della posizione e dei movimenti oculari per trattamenti di radioterapia stereotassica. Tale dispositivo è integrato con il sistema di fissazione della testa costituito da una maschera termoplastica connessa a un frame stereotassico markerizzato. Il tubo posizionato di fronte all'occhio da trattare contiene una telecamera miniaturizzata e un sistema di specchi che riflettono la luce di fissazione generata mediante una fibra ottica.

L'individuazione della posizione della pupilla sulle immagini acquisite dalla telecamera è effettuata mediante algoritmi di correlazione [50] che consentono di estrarre, da immagini digitali, oggetti di forma nota e costante. Durante il trattamento è effettuata la correlazione tra l'immagine acquisita e un template ricavato in fase di pianificazione, corrispondente all'immagine dell'occhio nella posizione di riferimento. Per ogni punto dell'immagine in cui il template è traslato, è calcolata la funzione di correlazione sulla base dei valori d'intensità dei pixel corrispondenti. Come funzione di correlazione è stata scelta la distanza euclidea, poiché rappresenta un buon compromesso tra accuratezza e velocità di calcolo. La posizione del centro della pupilla sull'immagine acquisita, è ricavata dalla posizione di massima correlazione con il template, corrispondente al minimo della funzione di correlazione. Tale algoritmo consente di determinare, in modo automatico, le deviazioni spaziali del centro della pupilla rispetto alla posizione di riferimento. Le deviazioni orizzontali e verticali calcolate sono utilizzate dall'operatore per interrompere manualmente l'irradiazione in base a criteri di tolleranza specifici. I principali svantaggi del sistema sono: è utilizzabile solo su pazienti che hanno mantenuto capacità di fissazione dell'occhio malato; la variabilità delle condizioni d'illuminazione può portare a discrepanze tra la fase di pianificazione e di trattamento, compromettendo il risultato degli algoritmi utilizzati.

La terza generazione di dispositivi di fissazione e monitoraggio dell'occhio durante trattamenti di radioterapia stereotassica sviluppata all'AKT di Vienna conserva la stessa struttura hardware dei dispositivi di seconda generazione ma supera il problema dell'illuminazione dell'occhio utilizzando telecamere sensibili all'infrarosso [51]. L'acquisizione d'immagini dell'occhio nello spettro NIR (Near InfraRed) non risente, infatti, delle diverse condizioni d'illuminazione cui l'occhio è sottoposto durante le fasi di trattamento e di pianificazione (fig.16). La videocamera con sensore CCD è sostituita con una videocamera CMOS che ha una sensibilità maggiore all'infrarosso. Lo specchio, che aveva caratteristiche del tutto comuni, è sostituito con uno specchio che ha un'elevata riflettività nello spettro NIR. Infine, sono integrate alla videocamera otto sorgenti di luce all'infrarosso, collocate intorno alla lente per produrre l'effetto di Bright Pupil. Il software per il monitoraggio della posizione dell'occhio usa la posizione del centro della pupilla, estratta in tempo reale dalle immagini video, e le proprietà geometriche di un modello standardizzato (Gullstrand Model [52]), per calcolare le rotazioni orizzontali e verticali dell'occhio. La detezione del contorno della pupilla avviene implementando un algoritmo basato sulla trasformata randomizzata di Hough (RHT) [53]. I vantaggi principali di questi algoritmi sono la possibilità di essere usati in applicazioni in tempo reale e la capacità di riconoscere cerchi

anche parzialmente occlusi, come nel caso della pupilla, che può essere in alcuni momenti coperta dalla palpebra. Tale algoritmo consente di ottenere frequenze di campionamento di circa 15 immagini al secondo.

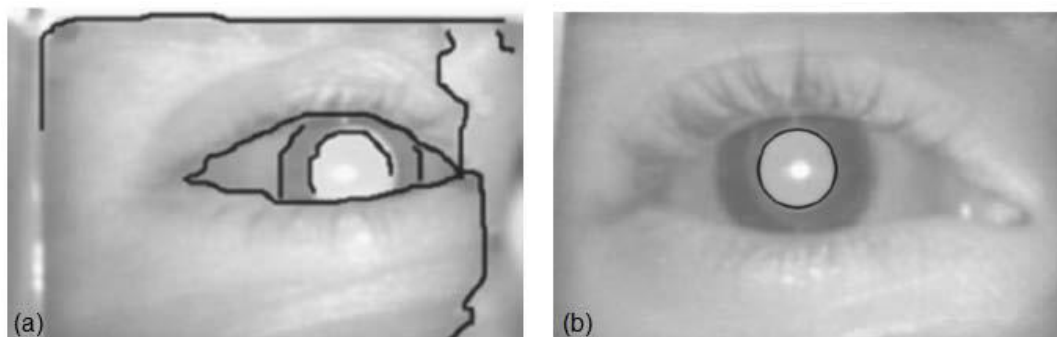


Figura 16 (a) Contorni oculari disegnati manualmente sullo schermo per verificare il corretto posizionamento della testa e dell'occhio del paziente. (b) Detezione del contorno della pupilla mediante RHT su immagini acquisite con tecniche di Bright Pupil.

Il software del prototipo, interamente realizzato all'interno dell'AKT di Vienna, è connesso direttamente al sistema di somministrazione della dose. Attraverso un segnale di trigger, il software può interrompere automaticamente l'emissione della radiazione se i movimenti oculari hanno superato delle tolleranze precedentemente definite dal radioterapista, eliminando la soggettività della decisione e i tempi di latenza presenti nell'interruzione manuale. I criteri attualmente impiegati considerano come soglia limite uno scostamento del centro della pupilla dalla posizione di riferimento pari a 1 mm, cui corrisponde una rotazione attorno agli assi orizzontale e verticale di circa 5°.

1.2.4 Protonterapia

I tumori oculari sono superficiali e non c'è necessità di grande capacità di penetrazione del fascio irradiante. Per questo motivo, sono i protoni gli ioni più adatti al trattamento adroterapico di queste patologie. Nonostante la radioterapia stereotassica presenti elevate capacità di conformazione della dose al target tumorale, studi comparativi hanno dimostrato una superiorità dei trattamenti con fasci di protoni nel preservare le capacità visive dell'occhio trattato, grazie ad una più precisa e selettiva distribuzione della dose [54]. La protonterapia è quindi considerata il trattamento elettivo per i tumori intraoculari, principalmente nel caso di tumori localizzati nella parte posteriore dell'occhio e vicini a zone critiche per la vista, come il disco ottico e la fovea. Grazie all'estrema selettività spaziale e alle vantaggiose modalità di deposizione dell'energia, i trattamenti con protoni consentono di ottenere una distribuzione spaziale della dose altamente conforme al volume target,

minimizzando la dose rilasciata alle zone circostanti. Attualmente tutti i centri di protonterapia che trattano tumori oculari lo fanno con sistemi passivi di distribuzione della dose e usando fasci di protoni con energia intorno ai 60 MeV.

Fasi del trattamento oculare

I trattamenti di tumori oculari con fasci di protoni sono eseguiti seguendo protocolli clinici standard per tutti i centri di protonterapia [55][56]. Si possono identificare tre fasi del protocollo: una prima fase oftalmologica, una seconda di pianificazione e la fase finale d'irradiazione.

È determinante localizzare il tumore con estrema accuratezza. Il paziente, prima del trattamento, è sottoposto a una peritomia congiuntivale a 180 gradi che, mediante tecniche di trans-illuminazione, permette di identificare i margini del tumore (fig.17). Se i muscoli dell'occhio coprono il volume tumorale, essi sono recisi e riallocati dopo la terapia. L'oftalmologo inserisce delle clip di tantalio nella parte più esterna della sclera, il più possibile vicino ai margini laterali, anteriore e posteriore della lesione tumorale. Durante l'operazione sono effettuate anche alcune misure geometriche con calibri e con tecniche ultrasonografiche (distanza clip-to-clip, clip-to-tumour, distanza tra i margini del tumore e il limbo, parametri biometrici dell'occhio) necessarie per ricostruire la reale forma e posizione del target in fase di pianificazione. Le clip di tantalio, essendo materiale radio-opaco, sono visibili nelle immagini radiografiche, che sono catturate sia in fase di simulazione del trattamento sia appena prima della fase d'irradiazione, per determinare il corretto posizionamento del target tumorale.

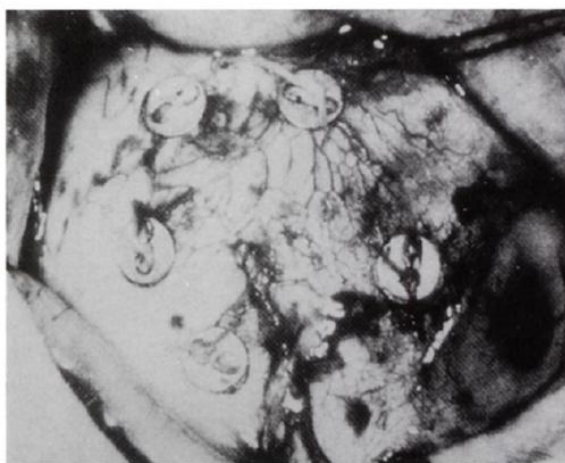


Figura 17 Clip di tantalio sutureate alla sclera vicino ai margini del tumore per permetterne la localizzazione durante la terapia.

La parte di pianificazione comincia con il design di un sistema che garantisca la completa immobilizzazione del distretto testa-collo, costituito da una maschera facciale di materiale termoplastico e da un morso, personalizzati per ogni paziente. L'applicazione di un divaricatore delle palpebre, generalmente nastro adesivo, consente di mantenere l'occhio aperto durante il trattamento ed evitare, o quantomeno ridurre, l'irradiazione delle strutture palpebrali. I dati necessari per la pianificazione sono estratti durante la simulazione del trattamento, in cui il paziente è invitato a fissare una sorgente luminosa posta su una griglia polare mentre due immagini radiografiche ortogonali (assiale e laterale) sono acquisite (fig.18).

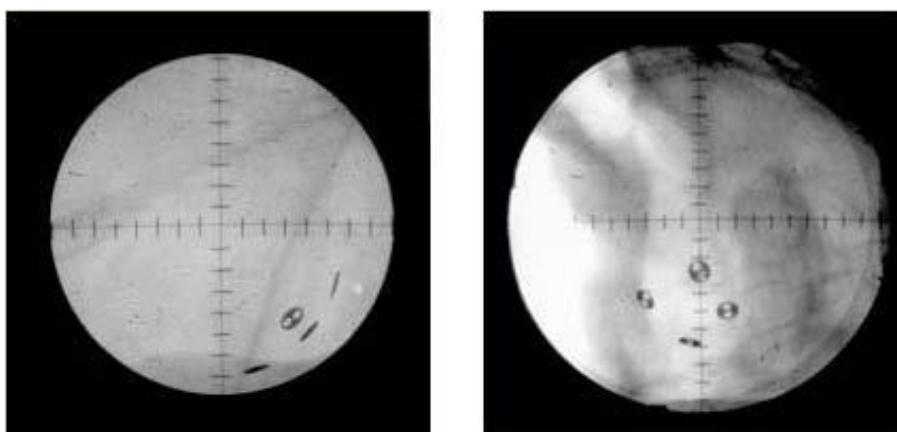


Figura 18 Proiezioni a raggi X dello stesso occhio in direzione antero-posteriore (figura sinistra) e medio-laterale (figura destra). Sulle immagini radiografiche sono ben distinguibili le clip radiopache che sono suture ai margini della lesione tumorale per individuarne la posizione.

Questa procedura è ripetuta 3/6 volte spostando la sorgente luminosa per cambiare la direzione dello sguardo del paziente. Infatti, poiché nella protonterapia la dose è rilasciata attraverso un singolo fascio anteriore, l'orientamento dell'occhio deve essere definita in modo tale da evitare l'irradiazione di zone oculari critiche. Dalle coppie di proiezioni assiali e laterali acquisite per ogni direzione dello sguardo si ottiene la ricostruzione accurata delle coordinate spaziali delle clip, espresse nel sistema di riferimento del fascio.

Questi dati sono solo alcuni degli ingressi di EYEPLAN (fig.19), un software dedicato alla pianificazione del trattamento di tumori oculari. Il software è stato sviluppato inizialmente nel 1983 da Goiten e Miller [43] presso il Massachusetts General Hospital di Boston e successivamente modificato al PSI-Villigen (Svizzera) [57] e a Clatterbridge, UK [58]. Altri ingressi del software sono, ad esempio, la base del tumore, disegnata manualmente su un'immagine del fundus dell'occhio, la lunghezza assiale dell'occhio, l'altezza del tumore ottenuta con ultrasonografia A-Mode e B-Mode e i dati biometrici dell'occhio, misurati durante l'operazione di sutura delle clip. Attraverso l'elaborazione di questi dati, il software

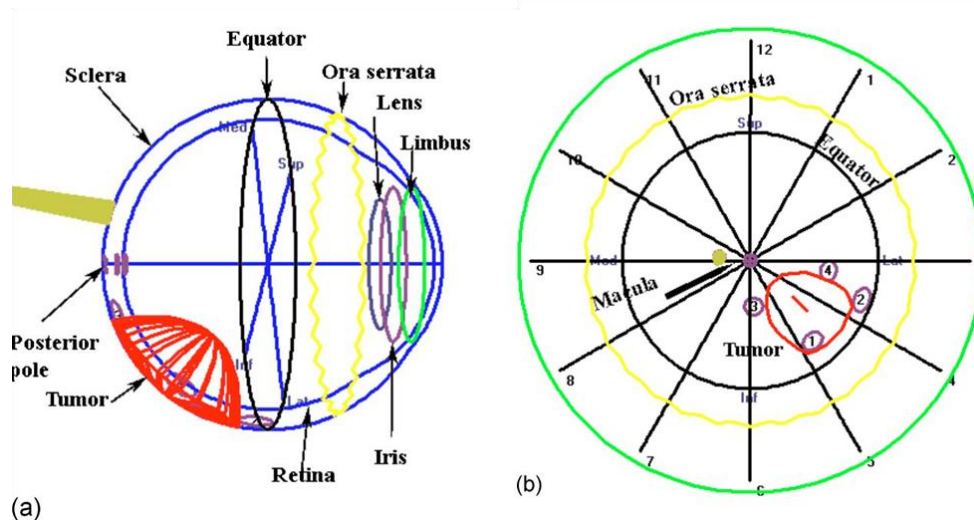


Figura 19 L'anatomia dell'occhio nel piano trasversale, a sinistra, e nella vista del fundus elaborate da EYEPLAN, a destra. In entrambe le viste è stato disegnato manualmente il contorno del tumore basandosi sulle immagini diagnostiche e sulla posizione delle clip di tantalio.

Eyeplan esegue le seguenti operazioni: costruisce un modello tridimensionale a forma sferica dell'occhio e della lesione tumorale; seleziona la direzione di fissazione ottimale che minimizza la dose distribuita nelle zone più critiche dell'occhio come la macula, il nervo ottico e la cornea; definisce un operatore di rototraslazione che permette di portare la lesione oculare all'isocentro del fascio di protoni; calcola l'apertura del fascio aggiungendo un margine di sicurezza di 2.5 mm intorno al profilo del tumore (CTV - Clinical Target Volume) definendo il PTV (Planning Target Volume); calcola la modulazione della profondità del fascio; calcola gli istogrammi dose-volume per ogni struttura attraversata dal fascio e determina la distribuzione di dose in coordinate polari o viste diverse, a discrezione del personale medico.

Benché la delimitazione del tumore sia fatta il più accuratamente possibile, esistono potenziali errori nel protocollo di EYEPLAN che possono portare alla costruzione di un modello povero dell'occhio. Queste discrepanze sono dovute a diversi fattori: poca precisione nella stima della lunghezza dell'occhio con gli ultrasuoni e nelle misurazioni effettuate in fase chirurgica; una forma irregolare dell'occhio che può portare a importanti approssimazioni; un'imprecisa fissazione all'inizio della simulazione. Per questo motivo, alcuni centri di protonterapia accoppiano all'uso del software una complessa modellizzazione delle strutture oculari attraverso immagini di risonanza magnetica [59]. Presso il German Cancer Research Center, in collaborazione con l'Hahn-Meitner Institute di Berlino, è stato recentemente sviluppato un nuovo programma di pianificazione per trattamenti di tumori oculari con protonterapia chiamato OCTOPUS (OCular TumOur Planning UtilitieS) (fig.20) [60]. Questo

sistema tiene conto, per la definizione del modello dell'occhio, dell'anatomia del paziente, riducendo le incertezze di ricostruzione. La definizione dei parametri biometrici dell'occhio e della lesione tumorale è basata esclusivamente sull'integrazione di tecniche d'imaging tridimensionale (TAC e RM).

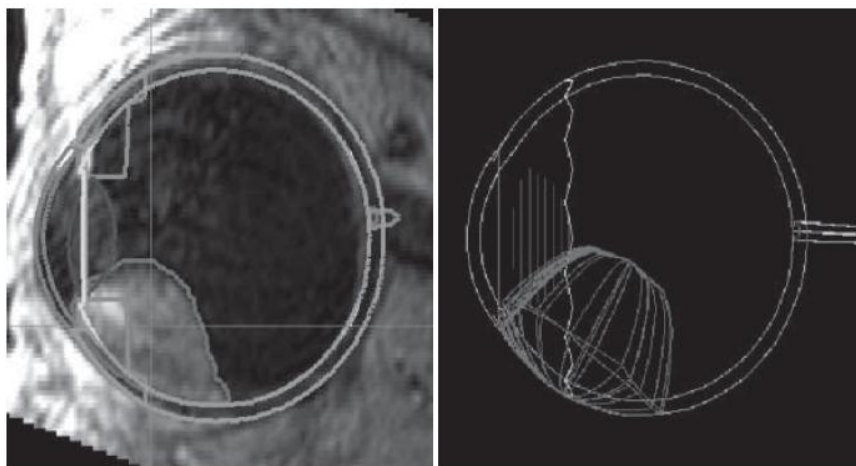


Figura 20 Tipica vista sagittale del CTV (Clinical Target Volume) utilizzando il software di pianificazione OCTUPUS accoppiato a un'immagine di risonanza magnetica pesata in T1, a sinistra, e utilizzando il software EYEPLAN, a destra.

L'elevata capacità dei metodi RM nel differenziare i tessuti molli consente un'accurata delineazione dei contorni tumorali e delle strutture critiche oculari, senza la necessità di impiantare marcatori invasivi nell'occhio del paziente. Rispetto a piani di trattamento effettuati con EYEPLAN, la tecnica OCTOPUS consente una riduzione media del volume target clinico di un fattore pari a 2.2 per immagini RM pesate in T2 e 1.7 per scansioni pesate in T1, con conseguente diminuzione della dose rilasciata ai tessuti sani e alle strutture oculari a rischio [61].

La fase d'irradiazione del tumore oculare conclude il trattamento protonterapico (fig.21). La dose totale per tumori uveali è di circa 60 Gray, generalmente frazionata in quattro sedute da 15 Gray ciascuna. La durata di ciascuna seduta di terapia può variare tra i 30 e i 90 secondi. Prima di ogni seduta è necessario seguire una procedura di set-up che garantisca il corretto posizionamento del paziente rispetto al fascio, che nei trattamenti di protonterapia oculare può durare dai 15 ai 30 minuti. Il paziente, che è posto sulla sedia motorizzata e indossa la maschera e il morso che gli immobilizzano il capo, è istruito a fissare lo sguardo sulla sorgente luminosa, nella posizione che è stata definita ottimale in fase di pianificazione. La sedia a 6 gradi di libertà consente di spostare il target tumorale in corrispondenza dell'isocentro del fascio. Stabilizzata la posizione dello sguardo, sono acquisite due immagini radiografiche ortogonali. Le posizioni delle clip in queste immagini

sono quindi confrontate con la posizione che esse assumono nelle immagini di riferimento generate dal programma EYEPLAN. Dalla misura della deviazione fra la posizione attuale della clip e quella definita in fase di pianificazione, è definita la rotazione e la traslazione da far compiere alla sedia motorizzata e al led di fissazione per la correzione della posizione.



Figura 21 Fotografia di un paziente prima di un trattamento di protonterapia per tumori oculari. Il paziente è seduto sulla sedia motorizzata connessa rigidamente a una maschera termoplastica per l'immobilizzazione della testa.

L'approccio della procedura di set-up è "trial-and-error": a ogni spostamento sono acquisite nuove immagini radiografiche. Il calcolo della distanza tra le posizioni attuali delle clip e quelle determinate in fase di pianificazione, definisce un errore. L'operatore di rototraslazione della sedia è generato minimizzando l'errore fino a una soglia prestabilita (0.2 mm). Sono richieste circa 4/5 iterazioni prima di poter iniziare il trattamento. In alcuni centri di protonterapia il confronto è ancora svolto sovrapponendo manualmente le pellicole radiografiche acquisite. In altri centri le pellicole radiografiche sono state sostituite da sistemi digitali di acquisizione dell'immagini radiografica (rivelatori digitali a pannello piatto: Flat Panel Digital Imaging - FPDI) che, oltre a garantire una migliore qualità dell'immagine, permettono l'immediato uso di svariate tecniche di aggiustamento del contrasto e della luminosità. L'aggiornamento dei parametri relativi al posizionamento del paziente è affidato ad algoritmi di elaborazione delle immagini, che danno risultati più robusti della sovrapposizione manuale [62]. Grazie alla maggior accuratezza nel calcolo delle deviazioni tra le clip e alla correzione automatica dei parametri di posizione, le tecniche basate sui sistemi FPDI consentono di migliorare la precisione dell'allineamento del paziente al fascio di protoni e diminuire i tempi necessari per la verifica del set-up sperimentale [63].

Il corretto posizionamento dell'occhio e, conseguentemente, del target tumorale non può ignorare i movimenti, volontari e non, che l'occhio può compiere durante la fase di somministrazione della dose di trattamento. Nei centri di protonterapia attuali, il controllo di questi movimenti è generalmente effettuato visivamente dal radioterapista, che monitora su un display le immagini acquisite da una telecamera focalizzata sull'occhio. Durante la procedura di simulazione del trattamento sono disegnati sul monitor di controllo i profili oculari corrispondenti alla corretta configurazione di occhio e di direzione dello sguardo. Il radioterapista può così confrontare in tempo reale, durante il trattamento, la posizione dell'occhio con i profili disegnati sullo schermo e, nel caso in cui la deviazione dell'occhio rispetto al riferimento sia giudicata eccessiva, può interrompere manualmente l'irradiazione. L'erogazione del fascio è riattivata nel momento in cui l'occhio riacquista la posizione di riferimento. Il controllo dei movimenti oculari è quindi totalmente affidato a personale medico. La valutazione del superamento delle soglie previste di deviazione dello sguardo, che può portare a irraggiamento di tessuti sani e danneggiamento di zone oculari critiche, è quindi qualitativa e soggettiva. Un'automatizzazione di questa procedura consentirebbe di eliminare sia la discrezionalità della decisione sia i tempi di latenza che incorrono tra il superamento delle soglie e l'interruzione dell'irradiazione.

Applicazioni di Eye Tracking in Protonterapia

Le sedute di protonterapia hanno una durata molto più breve rispetto a quelle di radioterapia stereotassica, in cui l'affaticamento dell'occhio durante la fissazione del LED può essere un problema. Tuttavia, in protonterapia, la direzione di fissazione dello sguardo pianificata nei trattamenti risulta spesso molto deviata rispetto alla posizione di riposo. Questo perché il fascio è fisso in adroterapia ed è necessario far assumere, all'occhio del paziente, una posizione che minimizzi la dose di radiazione alle strutture critiche dell'occhio. Ciò può rendere difficoltoso il mantenimento della corretta fissazione e può compromettere la stabilizzazione oculare. La maggior dose rilasciata dai protoni rispetto ai fotoni, oltre ad accorciare le sedute di trattamento, rende di fondamentale importanza la corretta localizzazione nello spazio del target tumorale e il monitoraggio dei movimenti oculari. Infatti, il rilascio di così alte energie non deve assolutamente avvenire su zone oculari critiche. Attualmente nei centri di protonterapia il controllo dei movimenti oculari è eseguito solo visivamente dal radioterapista monitorando le immagini riprese da una telecamera focalizzata sull'occhio trattato, come descritto nel precedente paragrafo. L'interruzione dell'irradiazione nel caso di deviazioni eccessive dello sguardo rispetto alla posizione di riferimento è effettuata solo manualmente.

Recentemente, al National Cancer Center di Goyang-si in Corea del Sud, è stato implementato un sistema di eye tracking per il controllo automatico dei movimenti oculari durante trattamenti di protonterapia [64]. La tecnica utilizzata per l'individuazione di rotazioni oculari è basata su metodi 2D di pattern matching, che consistono nel confrontare l'immagine acquisita in tempo reale dalla telecamera con un template di riferimento, ricavato in fase di pianificazione. Tale tecnica può risultare tuttavia dispendiosa dal punto di vista computazionale e poco accurata per condizioni d'illuminazione non ottimali. A nostra conoscenza, non esistono, sul mercato, sistemi di eye tracking affidabili e veloci che consentano di ottenere in modo automatico informazioni quantitative sulla posizione tridimensionale e sui movimenti dell'occhio durante trattamenti di protonterapia per tumori oculari. Tutti i sistemi attualmente in uso implementano tecniche bidimensionali di riconoscimento della posizione dell'occhio. L'introduzione di dispositivi in grado di localizzare accuratamente in 3D e in tempo reale il target tumorale e di effettuare un'interruzione automatica e istantanea dell'irradiazione nel caso di deviazioni eccessive dall'isocentro, consentirebbe di aumentare notevolmente la qualità e l'efficacia dei trattamenti oculari.

1.2.5 Protonterapia oculare nel mondo

Il primo trattamento di un melanoma oculare con protonterapia è stato eseguito nel 1974 presso l'Harvard Cyclotron Laboratory del Massachusetts General Hospital di Boston [65]. In trent'anni, solo in questo centro, sono stati trattati oltre 2000 pazienti con neoplasie oculari. La maggior parte dei tumori ha mostrato regresso nei primi sei mesi successivi al trattamento e la ricorrenza, a un anno dal trattamento con i protoni, è piuttosto bassa (al massimo un caso su cento all'anno). Nella metà dei casi la ricrescita è localizzata ai margini, indicando che non era stato irradiato l'intero volume tumorale. In questo campione il tasso di sopravvivenza a 5, a 10 e a 15 anni dal trattamento è di 86%, 77% e 73% rispettivamente [66]. Questi dati riflettono l'andamento globale nei centri di protonterapia e sono numeri paragonabili a quelli dell'enucleazione. La rimozione dell'occhio può essere necessaria dopo il trattamento in caso di serie complicazioni o di ricorrenza del tumore. La probabilità di conservare l'occhio è comunque superiore al 90%, sia a 5 anni sia a 10 anni dal trattamento e scende a 85% a 15 anni di distanza. La preservazione delle capacità visive è legata alla posizione del tumore rispetto alla fovea e al nervo ottico. Nel campione statistico del General Hospital di Boston la perdita della vista è stata registrata nel 52% dei casi, percentuale che si alza (68%) per i tumori localizzati all'interno di 4 DD (disc diameter) rispetto a macula e nervo ottico [66].

Secondo dati aggiornati a marzo 2012, sono trentotto i centri di adroterapia in attività con un totale di 77191 pazienti trattati, di cui 8843 con ioni carbonio e 67904 con protoni [67]. La tabella 1 mostra i principali centri attivi in Europa che trattano tumori oculari mediante protonterapia.

Tabella 1- Centri di Adroterapia attivi in Europa alla fine del 2011.

| CENTRO DI PROTONTERAPIA | CITTA' | NAZIONE | ANNO DEL PRIMO TRATTAMENTO | NUMERO DI PAZIENTI TRATTATI | SOLO TUMORI OCULARI |
|--|---------------|----------------|-----------------------------------|------------------------------------|----------------------------|
| Clatterbridge Centre of Oncology | Clatterbridge | Inghilterra | 1989 | 2151 | Sì |
| Centre Antoine-Lacassagne | Nizza | Francia | 1991 | 4417 | Sì |
| Centre de Protontherapie d'Orsay | Orsay | Francia | 1991 | 4540 | No |
| Hahn-Meitner-Institut (HMI) | Berlino | Germania | 1998 | 1859 | Sì |
| Centro di Adroterapia e Applicazioni Nucleari Avanzata (CATANA) | Catania | Italia | 2002 | 209 | Sì |
| Institute of Nuclear Physics of the Academy of Science of Poland | Cracovia | Polonia | 2011 | 11 | Sì |
| Paul Scherrer Institut | Villigen | Svizzera | 1996 | 277 | No |

L'unico centro di adroterapia in Italia equipaggiato per trattare tumori con protoni e ioni carbonio è il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica di Pavia, dove si prevede che a breve sarà possibile trattare pazienti con tumori oculari. Al Centro di Adroterapia e Applicazioni Nucleari Avanzata (CATANA) di Catania, invece, si effettuano esclusivamente trattamenti di protonterapia per tumori dell'occhio, e attualmente sono già stati trattati 209 pazienti con melanoma oculare.

1.2.6 CNAO – Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica

Il CNAO è un centro clinico realizzato a Pavia, finanziato dal Ministero della Salute, per fornire trattamenti adroterapici a pazienti provenienti da tutto il paese (fig.22) [68]. La costruzione del centro è stata completata all'inizio del 2010. L'edificio è diviso in due aree, quella ospedaliera e quella tecnica. Nella parte ospedaliera sono collocati le stanze dei pazienti, gli ambulatori e le macchine d'imaging diagnostico. Nella parte tecnica si trovano l'acceleratore di particelle e le sale di trattamento.



Figura 22 CNAO - Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica.

L'acceleratore di CNAO è un sincrotrone del diametro di 25 metri (fig. 23), realizzato grazie alla collaborazione dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), del CERN (Svizzera), del GSI (Germania), di LPSC (Francia) e dell'Università di Pavia. All'interno dell'anello sono contenuti le sorgenti, le linee d'iniezione e l'acceleratore lineare. Fuori dall'anello si trovano quattro linee di estrazione di circa 50 metri ciascuna che portano il fascio all'interno delle tre sale di trattamento. Le sale laterali sono dotate di una sola linea di fascio orizzontale mentre la sala centrale ha una linea orizzontale e una verticale.



Figura 23 Il sincrotrone di CNAO.

Le particelle sono inizialmente generate in due sorgenti identiche (Electron Cyclotron Resonance). Ogni sorgente può produrre diversi tipi di fasci semplicemente cambiando il gas usato per produrre plasma e ottimizzando alcuni parametri quali la potenza a radiofrequenza e il potenziale di estrazione degli elettrodi. LEBT (Low-Energy Beam Transport) è l'elemento deputato al trasporto del fascio dalle sorgenti al quadrupolo a radiofrequenza (Radiofrequency Quadrupole - RFQ). L'acceleratore lineare e il RFQ sono stati costruiti in collaborazione con il GSI di Darmstadt. Il RFQ fornisce un fascio adatto a essere accelerato dal LINAC. L'energia all'ingresso del RFQ è di 8 keV/u e l'energia all'uscita è di 400 keV/u; il LINAC accelera il fascio fino a 7 MeV/u. Per evitare variazioni di temperatura e, conseguentemente, variazioni di frequenza di risonanza, l'acceleratore lineare deve essere in funzione anche quando non è necessario produrre un fascio. La linea MEBT (Medium-Energy Beam Transfer) trasporta il fascio dall'acceleratore al punto d'iniezione nel sincrotrone, rendendolo compatibile e minimizzandone le perdite. Il sincrotrone riceve in ingresso il fascio dall'acceleratore e può accelerarlo a energie comprese tra 60 MeV, minimo per i protoni, e 400 MeV/u, massima energia per gli ioni carbonio. Infine le linee di estrazione (High-Energy Beam Transfer - HEBT) portano il fascio fino alle sale di trattamento, annullando le asimmetrie fra il piano orizzontale e quello verticale, che esso presenta in uscita dal sincrotrone e conformandolo all'uso in terapia.

I fasci in sala di trattamento hanno una larghezza a metà altezza all'isocentro (FWHM)_{iso} compresa tra 4 e 10 mm, con un passo di modulazione di 1 mm. Disponendo di un sistema attivo di distribuzione della dose, il volume tumorale è diviso, in fase di pianificazione, in fette isoenergetiche che corrispondono a una determinata profondità di penetrazione del fascio. Due magneti disposti longitudinalmente al fascio e ruotati fra loro di 90 gradi, lo deviano colpendo punto per punto, lungo le fette, il target tumorale. Normalmente il fascio non è spento durante queste transizioni, che sono però molto veloci. Per garantire la sicurezza del paziente, l'accurato sistema di distribuzione della dose deve essere accompagnato da un altrettanto preciso sistema di monitoraggio. Ognuna delle quattro linee di fascio ha come elemento finale, prima del paziente, un ugello (Nozzle) che contiene due sistemi di monitoraggio indipendenti che controllano in ogni momento il numero di particelle e la posizione del fascio.

In adroterapia è fondamentale disporre di sistemi per la verifica del posizionamento corretto del paziente e di gestione del suo movimento ancora più accurati rispetto a quelli usati in radioterapia convenzionale (fig.24). Per questo motivo, a CNAO, è stato profuso un grande impegno per la creazione di un sistema affidabile di set-up del paziente, verifica

dell'immobilità e targeting dinamico del tumore, basato sull'integrazione di sistemi optoelettronici e di imaging in sala. I dati a disposizione del personale medico e ingegneristico del Centro sono tre: le immagini di TAC e Risonanza Magnetica di pianificazione; sistemi point-based o surface-based di optical tracking in sala; sistemi stereoscopici di imaging radiografico in sala. La combinazione delle informazioni di pianificazione del trattamento preoperatorio con le informazioni ottenute in tempo reale in sala, permette di verificare l'immobilità del paziente e la distribuzione della dose in quattro dimensioni. Il Computer Aided Positioning System in Hadrontherapy (CAPH) di CNAO include tre sistemi, appositamente creati, il cui uso combinato garantisce la massima sicurezza e accuratezza:

- “a robotic pantographic patient positioning system” (PPS). Un pantografo a sei gradi di libertà muove il lettino o la sedia di trattamento combinando un'ampia possibilità di movimento rotazionale e lineare a un'elevata accuratezza geometrica ($<0.3\text{mm}$, $<0.1^\circ$). Sensori di peso e pannelli anti-collisione garantiscono in ogni momento la sicurezza del paziente.
- “an isocentric in-room imaging system” (PVS). Il sistema di acquisizione d'immagini stereoscopiche radiografiche è appeso al soffitto e può ruotare sul suo asse verticale in accordo alla posizione del lettino. Il tubo radiogeno e i flat panels fuoriescono dalla struttura solo nel momento della cattura delle immagini. I movimenti del sistema hanno accuratezza geometrica e ripetibilità molto elevate (0.3 mm , 0.1°), per garantire una corretta registrazione delle immagini secondo gli algoritmi di DRR (Digital Reconstructed Radiography) in uso.
- “an infra-red optical tracking system” (OTS) per la localizzazione in tempo reale di una configurazione di punti fiduciali o la detezione di una superficie attraverso la proiezione di un pattern laser. Il sistema include 3 telecamere puntate sul paziente che garantiscono una localizzazione tridimensionale dei punti di accuratezza sub-millimetrica in un volume di un metro cubo intorno all'isocentro.

L'integrazione di tutti questi sistemi permette di verificare rapidamente il corretto posizionamento del paziente e di stimare ed effettuare correzioni con movimenti a 6 gradi di libertà per minimizzare l'errore di set-up.

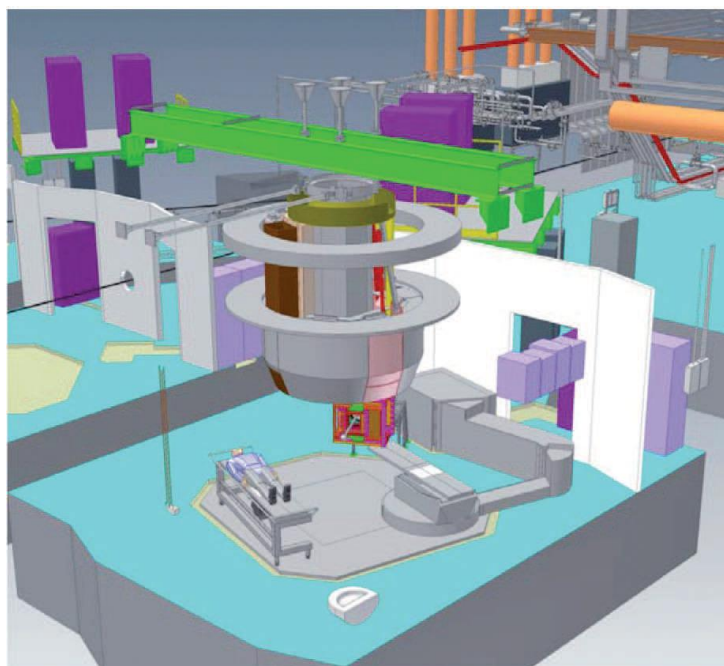


Figura 24 Rappresentazione CAD della prima sala di trattamento del CNAO. Il pantografo muove il paziente nella posizione determinata in fase di pianificazione. Il sistema di imaging è sospeso sopra al paziente che è irradiato dal fascio orizzontale.

CNAO è equipaggiato per produrre fasci di ioni ad alta energia quali i protoni (p), gli ioni carbonio (C^{6+}) e, in futuro, altre particelle come HE^{2+} , Li^{3+} , Be^{4+} , B^{5+} , O^{8+} . Secondo dati forniti a Gennaio 2013, a CNAO sono stati trattati, con protoni, 52 pazienti che presentano tumori nel distretto testa collo e nella zona pelvica. Di questi cinquantadue, otto sono ancora in fase di trattamento. I pazienti irradiati con ioni carbonio sono invece quattro (tre con tumori nel distretto testa-collo e uno pelvico) di cui due ancora in trattamento. A pieno regime, previsto nel 2014, il Centro fornirà prestazioni di adroterapia a carattere ambulatoriale 5 giorni alla settimana per 13 ore al giorno a circa 2000 pazienti all'anno, in circa 20000 sedute, eseguite nelle tre sale di trattamento con quattro linee di fascio, cui si aggiungerà una sala sperimentale dedicata alla ricerca clinica e radiobiologica.

2. CONTESTO E OBIETTIVI DI PROGETTO

Questo lavoro di tesi s'inserisce all'interno di un progetto più ampio che ambisce alla realizzazione di un sistema non invasivo di eye-tracking che implementi tecniche di video-oculografia tridimensionali all'infrarosso, da utilizzare durante trattamenti oculari di radioterapia stereotassica e protonterapia. I dispositivi commerciali che implementano questo tipo di tecniche non sono adatti all'utilizzo clinico in ambiente di radioterapia e sono incompatibili con strumenti di imaging diagnostico quali la Risonanza Magnetica e la Tomografia Computerizzata. Il dispositivo che s'intende realizzare rinnoverà le tecniche tradizionali di monitoraggio della posizione oculare, in tutte le fasi del trattamento radioterapico. Esso è costituito da due stereo-camere opportunamente calibrate che consentono di definire la posizione nello spazio dell'occhio in modo automatico usando tecniche di triangolazione. Il riconoscimento di feature oculari (la pupilla e i riflessi sull'occhio di due sorgenti luminose all'infrarosso) nelle immagini acquisite permette di definire la posizione e l'orientamento nello spazio di un sistema di riferimento solidale all'occhio. Il dispositivo è progettato per essere utilizzato sia in fase di pianificazione del trattamento radioterapico, sia durante il trattamento stesso. Dalle immagini di Risonanza Magnetica e TAC di pianificazione è possibile ricavare le coordinate locali del target tumorale espresse nel sistema di riferimento solidale all'occhio. Sotto l'ipotesi che l'occhio sia un corpo rigido, la posizione del volume tumorale, rispetto al sistema di coordinate, è la stessa sia in fase di pianificazione sia in fase di trattamento. Utilizzando le coordinate locali e stimando il sistema solidale all'occhio con il dispositivo di eye tracking, è possibile determinare la posizione e i movimenti del target anche durante la fase di trattamento in modo completamente non invasivo. La calibrazione dell'eye tracker rispetto al sistema di coordinate isocentrico della sala di trattamento consente di calcolare la posizione dell'isocentro di radiazione nel sistema di riferimento oculare e di confrontarla con la posizione del target tumorale definita nello stesso sistema, verificandone il corretto allineamento in fase d'irradiazione. Le eventuali discrepanze fra le due posizioni sono misurate in relazione a delle tolleranze definite in modo specifico per ciascun paziente in fase di pianificazione. Se tali tolleranze sono superate a causa di movimenti oculari involontari durante il trattamento, l'applicazione progettata consente di interrompere in modo automatico e istantaneo la somministrazione della dose.

Le tecniche proposte presentano vantaggi significativi rispetto a quelle attualmente utilizzate nei centri di radioterapia stereotassica e protonterapia per il tracciamento oculare. Il principale vantaggio del metodo proposto è rappresentato dalla totale non invasività nella

localizzazione dell'occhio e del target tumorale del paziente. La necessità nei trattamenti di protonterapia di impiantare clip di tantalio sui margini della lesione, che non forniscono informazioni dirette sulla posizione reale del tumore e sono quindi responsabili dell'introduzione di un grado d'incertezza, sarebbe superata grazie alla possibilità di definire il target tumorale rispetto a un sistema di riferimento solidale all'occhio, identificato con tecniche non invasive di video-oculografia. Questa possibilità, oltre a risparmiare l'invasiva procedura di sutura delle clip di tantalio, permette una localizzazione diretta del target tumorale, sulla base dei dati che sono acquisiti durante le procedure di imaging di pianificazione. Un secondo importante vantaggio è rappresentato dall'approccio tridimensionale nel monitoraggio oculare, che supera i limiti delle tecniche di eye tracking bidimensionali attualmente in uso nei trattamenti oculari di radioterapia stereotassica, che non consentono di localizzare in 3-D la lesione ma forniscono solamente la stima della sua posizione identificata sulle immagini acquisite da una singola camera. Un'altra potenzialità del sistema proposto è la possibilità di introdurre un controllo automatico per l'attivazione e l'interruzione dell'irradiazione durante la fase di trattamento in caso di movimenti oculari involontari del paziente, consentendo di eliminare le latenze e le discrezionalità che sono insite in un controllo manuale. Un ulteriore vantaggio è la possibilità di definire, in maniera anisotropa e specifica per il paziente, i margini di sicurezza nell'irradiazione, grazie alle informazioni tridimensionali sulla localizzazione del tumore e delle strutture critiche oculari ottenute dalle immagini di pianificazione. Questi margini possono essere definiti come funzione della rotazione dell'occhio, in accordo alla posizione degli organi a rischio.

L'implementazione degli algoritmi software di eye tracking basati su tecniche di video-oculografia tridimensionale all'infrarosso e la realizzazione di un primo prototipo hardware a basso costo, costruito allo scopo di valutarne le performance e l'applicabilità in trattamenti radioterapici, è stato l'obiettivo del precedente lavoro sperimentale di Fassi A. [69]. I risultati molto soddisfacenti dei test sulle prestazioni computazionali e di accuratezza effettuati sul primo prototipo hanno spinto a proseguire il progetto. In questa fase s'inserisce il presente lavoro di tesi, che si propone di definire le caratteristiche progettuali di un secondo prototipo di eye tracker, costituito da componenti hardware di alto livello e adatto all'applicazione clinica. La compatibilità con risonanza magnetica e TAC, la miniaturizzazione, la possibilità di posizionare il dispositivo in modo calibrato e adattabile, la compatibilità con i sistemi di erogazione del fascio di radiazione e con le esigenze di comodità del paziente sono i principali requisiti che sono stati rispettati durante lo sviluppo

progettuale del secondo prototipo. Il dispositivo è stato progettato per un futuro utilizzo clinico presso il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica di Pavia.

2.1 PRIMO PROTOTIPO

Il primo prototipo del sistema di eye tracking proposto per trattamenti di radioterapia a fasci esterni per tumori oculari implementa le tecniche tridimensionali di video-oculografia, determinando la posizione 3D e l'orientamento nello spazio dell'occhio attraverso l'analisi di feature oculari sulle immagini acquisite da due telecamere [70] [42]. L'occhio è illuminato da due emettitori di luce infrarossa non coassiali all'asse ottico della telecamera che generano l'effetto di Dark Pupil e due riflessi corneali (glint). La posizione tridimensionale del centro di curvatura della cornea e del centro della pupilla è calcolata attraverso la segmentazione sulle immagini delle telecamere del contorno della pupilla e dei riflessi corneali. La determinazione di questi punti oculari consente di definire un sistema di riferimento solidale all'occhio. Come mostrato nella figura 25, il punto selezionato come origine del sistema di riferimento è il centro di curvatura della cornea, e l'asse antero-posteriore è coincidente con l'asse ottico che congiunge centro della cornea e centro della pupilla. L'asse medio-laterale è considerato sempre parallelo al piano orizzontale in quanto l'immobilizzazione della testa del paziente non consente movimenti torsionali dell'occhio attorno all'asse antero-posteriore.

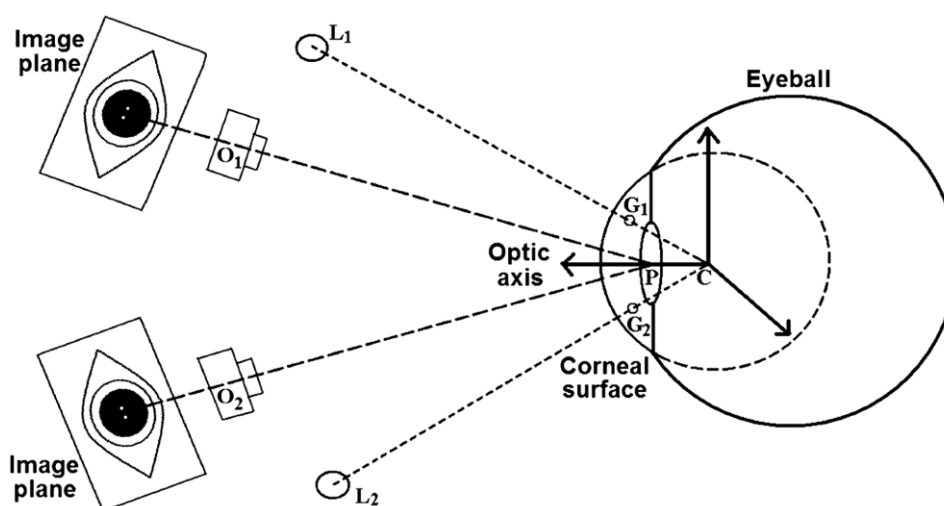


Figura 25 Modello della struttura del bulbo oculare ricostruito coi metodi tridimensionali di video-oculografia che mostra l'orientamento del sistema di coordinate dell'occhio identificato da centro della pupilla(P) e centro della cornea (C). Si possono notare anche i glint (G_1 G_2), i diodi emettitori (L_1 e L_2) e i centri ottici delle telecamere (O_1 e O_2).

2.1.1 Algoritmi di eye tracking

Il software del primo prototipo di eye tracking utilizza le librerie OpenCv (Open Source Computer Vision - versione 1.1) che contengono funzioni per l'elaborazione d'immagini e video. L'ambiente di sviluppo impiegato per la realizzazione di tale applicazione, specifica per il sistema operativo Windows, è stato Microsoft Visual Studio 2008 Professional Edition, mentre la programmazione è stata effettuata nel linguaggio C++. L'interfaccia grafica dell'applicazione, mostrata in figura 26, è stata realizzata utilizzando la libreria MFC (Microsoft Foundation Class) che consente di gestire le finestre di dialogo e i controlli comuni, come ad esempio pulsanti, caselle di testo e liste .

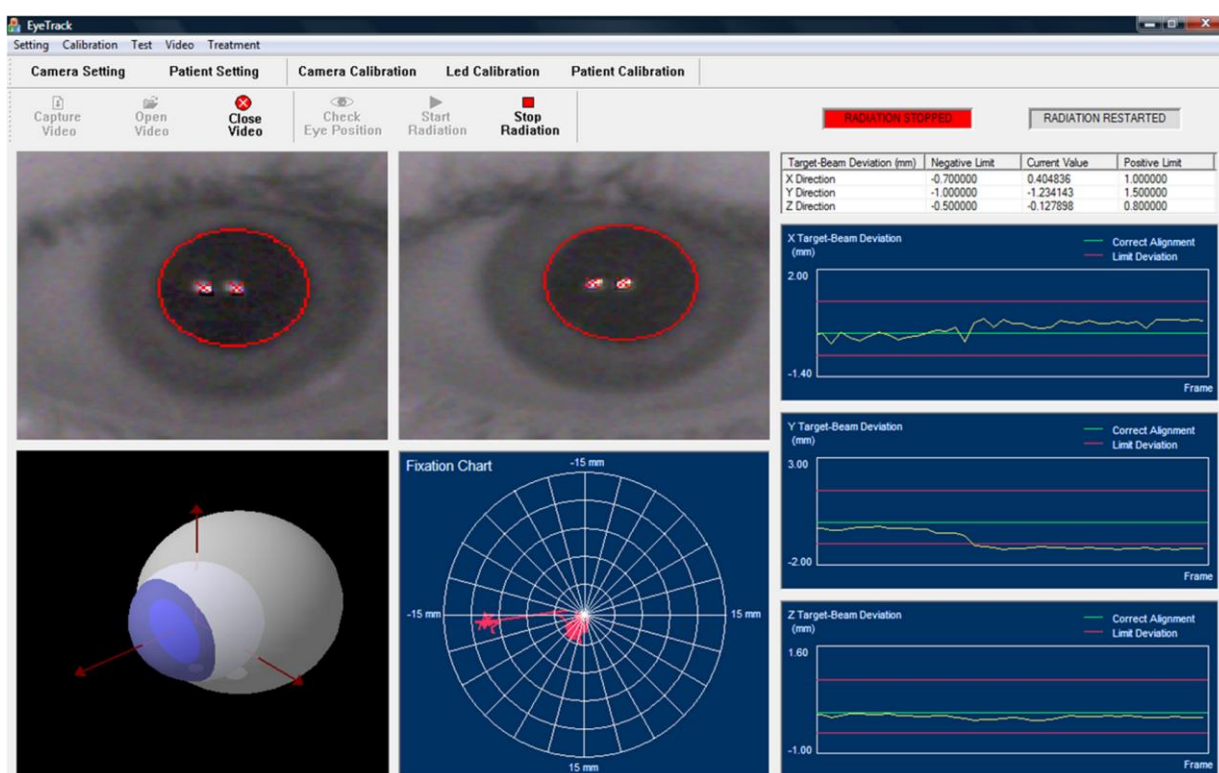


Figura 26 Interfaccia grafica dell'applicazione di eye-tracking. È simulata una deviazione sopra soglia fra la posizione del fascio e quella del corpo tumorale.

La ricostruzione real-time del sistema di riferimento solidale all'occhio, implica la sincronizzazione delle due telecamere, ottenuta via software, e il riconoscimento, su ognuna delle immagini, del contorno della pupilla e dei riflessi corneali. Per ridurre il tempo computazionale delle operazioni di segmentazione di pupilla e glint, esse sono state applicate solo a regioni d'interesse all'interno dell'immagine che contenessero l'occhio, la pupilla e i riflessi corneali. Il riconoscimento di queste zone d'interesse è stato raggiunto seguendo l'algoritmo di Viola-Jones [71]. Tale tecnica consiste in una combinazione in cascata di

diversi tipi di classificatori, per riconoscere la presenza di determinati oggetti rigidi e ben strutturati, raggiungendo buone prestazioni in termini di accuratezza e velocità di calcolo. La segmentazione della pupilla e dei riflessi corneali è realizzata attraverso tecniche di sogliatura ed estrazione dei contorni comuni ad altri algoritmi di eye-tracking [72]. L'inizializzazione del valore di soglia da applicare alle immagini delle telecamere, è determinata da un'analisi dell'istogramma di livelli di grigio tipico d'immagini Dark Pupil con due sorgenti di luce all'infrarosso, in cui sono riconoscibili i valori corrispondenti alle regioni da segmentare. Il valore di soglia definitivo è poi adattato alle condizioni d'illuminazione e alla posizione dell'occhio. L'applicazione di operatori morfologici di apertura e di chiusura sulle immagini binarie, risultato dell'operazione di sogliatura, rende ancora più robusta la corretta detezione dei contorni delle feature oculari d'interesse. I centri di pupilla e glint sono infine estratti con operazioni di fitting ellittico e circolare dei contorni, raggiungendo un'accuratezza sub-pixel.

La ricostruzione della posizione tridimensionale del centro della pupilla e del centro della cornea è effettuata con tecniche tridimensionali di stima della direzione dello sguardo [42]. Le coordinate spaziali del centro della pupilla sono stimate attraverso un'operazione di triangolazione 3-D sui centri della pupilla segmentati nelle due immagini acquisite dalle telecamere. Benché, l'immagine della pupilla sia virtuale, a causa della rifrazione che la pupilla reale subisce all'interfaccia aria-cornea, essa può essere considerata, con buona approssimazione, appartenente all'asse ottico [73]. Il centro della cornea è calcolato come il punto d'intersezione tra le due linee che congiungono i led all'infrarosso con i rispettivi riflessi corneali (fig.25). Poiché, a causa dell'errore nella stima delle coordinate tridimensionali dei glint, queste due linee generalmente non s'intersecano, il centro della cornea è ottenuto come il punto medio del segmento che definisce la minore distanza interlinea. Il centro della cornea e della pupilla sono quindi utilizzati per risalire alla matrice di rototraslazione che identifica la posizione e l'orientamento del sistema di riferimento solidale all'occhio rispetto al sistema di riferimento assoluto.

2.1.2 Procedure di calibrazione

La ricostruzione della posizione 3-D del centro della pupilla e della cornea richiede due procedure di calibrazione distinte per le telecamere e per i diodi emettitori. Le librerie OpenCv contengono funzioni dedicate al riconoscimento di pattern regolari, precisamente scacchiere, all'interno del campo di vista della telecamera [74]. Viste multiple della stessa scacchiera planare sono utilizzate per calibrare le telecamere, calcolandone i parametri fisici secondo il pinhole model [75]. I coefficienti calibrati delle telecamere sono applicati direttamente sulle immagini acquisite dalle telecamere per correggere la distorsione

tangenziale e radiale introdotta dalle non idealità della lente. Per risalire alle coordinate tridimensionali del centro della cornea è necessario conoscere la posizione nello spazio dei due diodi emettitori di luce infrarossa. Tali informazioni sono estratte attraverso la seconda procedura di calibrazione realizzata utilizzando uno specchio riflettente posto di fronte alle telecamere. Le coordinate tridimensionali dei LED (\mathbf{l}) sono stimate dalla loro immagine virtuale riflessa sullo specchio (\mathbf{l}') e dalle coordinate di punti fiduciali posti sulla superficie riflettente, usando la seguente equazione:

$$\mathbf{l} = \mathbf{l}' - 2((\mathbf{l}' - \mathbf{q})^T \mathbf{n}) \mathbf{n} \quad (1)$$

con \mathbf{q} e \mathbf{n} rispettivamente centroide e vettore normale dei punti fiduciali disposti sullo specchio [76].

Oltre alle coordinate delle sorgenti luminose, sono estratte e definite le coordinate dei vertici e del centro di una griglia di fissazione, usata per definire il sistema di riferimento assoluto del dispositivo. Nel primo prototipo, si è scelto di impiegare come superficie riflettente un particolare tipo di vetro traslucido oscurato, chiamato opalina, rivestito sul lato posteriore da un cartoncino nero per eliminare la trasparenza del materiale. La superficie così ottenuta è in grado di riflettere in modo robusto elementi di colore chiaro, come la luce emessa dai led e la griglia bianca di fissazione, eliminando altre possibili interferenze, che sarebbero invece presenti utilizzando normali superfici a specchio. Il numero dei punti fiduciali applicati sulla superficie riflettente può essere cambiato da un minimo di tre, che identificano univocamente un piano, a un numero arbitrario con un conseguente miglioramento nella corretta definizione del centroide appartenente al piano della superficie e della sua normale, ma con aumento della pesantezza computazionale dell'algoritmo di calibrazione. Nel primo prototipo le telecamere sono dotate di un volume di focalizzazione piuttosto ampio e quindi la messa a fuoco contemporanea dei diodi emettitori riflessi dallo specchio e dei marcatori disposti su di esso non è particolarmente difficoltosa, ragione per cui si è scelto di usare solo tre punti fiduciali.

Una terza calibrazione è necessaria per l'acquisizione in tempo reale della linea dello sguardo del soggetto. Infatti, per fornire un'informazione aggiuntiva sui movimenti oculari del paziente durante il trattamento radioterapico, il punto di fissazione del paziente è calcolato e mostrato nell'interfaccia grafica dell'applicazione di eye tracking (fig.26). Tale punto è ottenuto dall'intersezione del piano di fissazione con l'asse visivo del paziente. Quest'asse congiunge il centro della fovea, punto con massima acuità visiva della retina, e il punto di

fissazione passando attraverso il centro di curvatura della cornea [77]. Il punto di fissazione \mathbf{g} è quindi dato da:

$$\mathbf{g} = \mathbf{c} + \mathbf{k} \begin{bmatrix} \sin(\varphi)\cos(\omega) \\ \sin(\omega) \\ -\cos(\varphi)\sin(\omega) \end{bmatrix} \quad (2)$$

$$\text{dove } \mathbf{k} = \frac{c_z}{\cos(\varphi)\cos(\omega)} \quad (3)$$

L'angolo orizzontale (φ) e verticale (ω) che definiscono l'orientamento dell'asse visivo possono essere stimati dalla direzione dell'asse ottico che passa attraverso il centro ricostruito di cornea e pupilla. La deviazione angolare fra i due assi è specifica di ogni soggetto ed è considerata invariante rispetto all'angolo di fissazione [42][76]. Nell'applicazione proposta, tale deviazione è determinata attraverso la terza fase di calibrazione usando le coordinate medie su 30 frame consecutivi di centro di cornea e pupilla, ricostruiti facendo fissare al soggetto un punto in posizione nota, corrispondente al centro della griglia di fissazione.

2.2.3 Hardware

L'implementazione hardware del dispositivo si è basata sulle linee guida per la costruzione di sistemi di video-oculografia con tecniche di tracciamento tridimensionali. Le principali componenti, visibili in figura 27, sono due telecamere stereoscopiche con i rispettivi filtri all'infrarosso, due sorgenti LED IR e una griglia di fissazione. Le componenti sono fissate rigidamente a un supporto orizzontale di altezza adattabile. La scelta delle componenti di questo primo prototipo si è basata sull'ottimizzazione dei costi di sviluppo, essendo tale prototipo deputato alla verifica della fattibilità dell'applicazione proposta e del corretto funzionamento del software implementato, senza considerare le restrizioni di accuratezza e frequenza necessarie per uno strumento da usare in pratica clinica.

Le telecamere scelte sono state le Genius®—iSlim 321R Webcam che presentano una limitata velocità (30 frame al secondo) e risoluzione spaziale (640x480 pixel), ma una buona sensibilità all'infrarosso, in quanto camere per visione notturna. Non essendo dotate di lenti con zoom, per raggiungere la necessaria qualità e definizione dell'immagine oculare, la distanza di lavoro tra occhio e camera è stata definita tra i 10 e i 20 cm. In queste condizioni di lavoro la risoluzione delle telecamere e la sua sensibilità all'infrarosso risultano appena sufficienti per la robusta identificazione di pupilla e dei riflessi corneali. Oltre al costo

limitato, le webcam presentano anche pesi ridotti e dimensioni molto compatte, che consentono di posizionare le telecamere vicine tra loro. Ciò risulta infatti necessario affinché l'occhio in esame possa essere interamente incluso nel campo di vista di entrambi i sensori, nonostante la limitata distanza dai dispositivi. Di fronte alla lente di ciascuna telecamere è stato posto un filtro passa banda nello spettro NIR (700-1100nm) Edmund Optics®, Optical Cast IR Longpass Filters. I filtri sono utilizzati per prevenire interferenze nella identificazione dei riflessi corneali causate da indesiderati riflessi oculari, prodotti dall'illuminazione ambientale, grazie alla loro bassa risposta spettrale nella banda del visibile (trasmissione inferiore al 2% per lunghezze d'onda inferiori ai 650 nm).



Figura 27 Fotografia del prototipo di eye-tracking realizzato, in cui sono indicati i diversi elementi che lo compongono.

I due riflessi corneali sono generati dai diodi emettitori di luce infrarossa OSRAM OptoSemiconductors®, LED SFH486 che hanno un picco di emissione a 880 nm. La lunghezza d'onda d'emissione è stata scelta in relazione alla sensibilità delle telecamere scelte e confrontandola con quella delle sorgenti utilizzate in altri sistemi di eye-tracking, che varia tra 820 e 950 nm. I valori radiometrici di radianza e irradianza di questi diodi emettitori sono stati valutati, risultando conformi alle linee guida stabilite per la prevenzione dei danni corneali e retinici, legati all'esposizione alla radiazione infrarossa [78]. I LED sono connessi a una scheda di alimentazione SparkFun® Breadboard Power Supply 5 V/3.3 V che permette di regolare la tensione di alimentazione dei diodi e di accenderli e spegnerli tramite un pulsante on/off.

2.2.4 PRESTAZIONI E LIMITI

Per valutare l'accuratezza e le performance computazionali del primo prototipo di eye tracking sono state definite alcune procedure di test. Data l'impossibilità di misurare direttamente la posizione tridimensionale di centro di cornea e pupilla, sono stati sviluppati due test che permettono di valutare indirettamente l'accuratezza del sistema. Il primo valuta l'accuratezza nella ricostruzione tridimensionale e consiste nel confronto tra la distanza reale e quella stimata, di punti appartenenti a un oggetto solido 3D. In questo test, gli errori ottenuti sono risultati trascurabili rispetto alle dimensioni misurate. È stato infatti ricavato un errore relativo complessivo inferiore a 0.35%, corrispondente a un errore medio assoluto sotto a 0.05 mm, per distanze paragonabili a quella media tra il centro della cornea e il centro della pupilla (4.2 mm).

Il secondo test valuta l'accuratezza nella stima della direzione dello sguardo. Questo test è stato effettuato su 5 soggetti sani, cui è stato chiesto di fissare nove punti dalle coordinate note (i vertici e il centro della griglia di fissazione). L'errore angolare nella stima è stato calcolato come la differenza tra l'orientamento dell'asse visivo stimato e la vera direzione dello sguardo, cioè l'asse che congiunge il punto noto e il centro di curvatura della cornea. Le prestazioni in termini di accuratezza della stima dello sguardo, ottenute con il prototipo, si sono rivelate molto simili tra i vari soggetti testati e centrate intorno a 0.5° , significativamente inferiori alla massima rotazione permessa all'occhio durante trattamenti di radioterapia stereotassica di melanomi oculari, che è stata definita a 5° sulla base di studi dosimetrici.

Le prestazioni computazionali sono state valutate su una singola acquisizione di 50 frame per i cinque soggetti analizzati, calcolando la media del tempo totale impiegato dal processore per eseguire il programma e del numero di cicli di clock effettuati dalla CPU. Il tempo medio computazionale ricavato dai filmati registrati durante le procedure di test della presente applicazione sui diversi soggetti è risultato di circa 10 ms, corrispondenti a 25.5×10^6 cicli di clock. La frequenza di campionamento dei movimenti oculari che può essere raggiunta con il calcolatore testato (2.53 GHz) corrisponde in media a 125 Hz. Questo valore è superiore a quello dei dispositivi correntemente utilizzati in alcuni centri di protonterapia, e paragonabile a quello di eye-tracker commerciali.

I test effettuati sul primo prototipo di eye tracking hanno dimostrato la fattibilità dell'applicazione proposta per trattamenti oculari di radioterapia, ottenendo prestazioni appropriate degli algoritmi di eye tracking implementati, sia in termini di accuratezza sia di costo computazionale. Tale prototipo, realizzato con componenti low-cost per ottimizzare i

costi di sviluppo, non presenta tuttavia le caratteristiche adeguate per un impiego clinico dell'applicazione. Un passo fondamentale nello sviluppo di un sistema di eye tracking adatto all'utilizzo clinico è individuare i limiti del primo prototipo e definire i requisiti e le specifiche progettuali di un secondo dispositivo, che consenta di sfruttare le potenzialità del software sviluppato precedentemente [69]. Innanzitutto sarà necessario intraprendere una ricerca di mercato allo scopo di individuare componenti hardware di alto livello con cui sostituire quelle del primo prototipo. In particolare, le webcam a basso costo presentano una frequenza di acquisizione non sufficientemente alta per sfruttare appieno le potenzialità computazionali del software sviluppato e una risoluzione spaziale bassa, che obbliga ad adottare una distanza di lavoro (distanza fra le telecamere e l'occhio) non superiore ai 15 cm. Questa restrizione rende il dispositivo non utilizzabile durante la fase di trattamento. Infatti, nella radioterapia stereotassica i componenti elettronici devono essere allontanati dal campo di radiazione intorno all'occhio del paziente per evitare assorbimenti di dose indesiderati, che possono causare sia un sotto-dosaggio del target tumorale, sia malfunzionamenti dei componenti. , Per i trattamenti di protonterapia occorre ridurre l'ingombro nella zona del nozzle che emette i fasci di protoni, che è molto vicino all'occhio del paziente. La bassa distanza di lavoro, inoltre, fa sì che il dispositivo sia incompatibile con i sistemi di imaging. Le componenti elettroniche che costituiscono il primo prototipo sono troppo vicine al campo di vista di risonanza e TAC e questo può produrre artefatti nelle immagini acquisite. Inoltre ogni componente elettronico inserito all'interno dei gantry dei due sistemi di imaging dovrà essere opportunamente schermato, per evitare interazioni con campi di radiazione e magnetici che causano sia artefatti sulle immagini sia danneggiamento dei componenti. Infine il primo prototipo è sprovvisto di un sistema di movimentazione che consenta al dispositivo di essere posizionato secondo le esigenze del paziente e del radioterapista. Non è possibile quindi definire diverse direzioni di fissazione dello sguardo né replicare la posizione, che il sistema assume in fase di pianificazione, durante il trattamento.

Il presente lavoro di tesi si è proposto di definire i metodi per superare i limiti del primo prototipo di eye-tracking sviluppato in [69] e progettare un nuovo dispositivo per il monitoraggio non invasivo della posizione e dei movimenti dell'occhio, adatto a un utilizzo clinico su pazienti durante trattamenti oculari di protonterapia e di radioterapia stereotassica. Nel capitolo successivo sono definite le linee guida per la realizzazione del sistema, con l'obiettivo di fornire uno strumento utilizzabile sia in fase di pianificazione che in fase di trattamento radioterapico, che sostituisca gli attuali dispositivi di tracciamento oculare, migliorando la qualità del trattamento.

3. SVILUPPO PROGETTUALE

Il lavoro svolto può essere suddiviso nelle seguenti fasi: analisi delle possibili soluzioni per superare i limiti del primo prototipo di eye tracking, definizione delle specifiche delle componenti hardware, ricerca di mercato e sviluppo del design costruttivo del dispositivo. Per quanto riguarda la parte software, il sistema di eye-tracking sviluppato in questo lavoro di tesi si basa sulle stesse tecniche di video oculografia tridimensionale all'infrarosso implementate nel primo prototipo, che hanno dimostrato buone prestazioni sia in termini di accuratezza sia di frequenza nel monitoraggio oculare. Gli algoritmi di segmentazione delle feature oculari, d'individuazione della posizione tridimensionale di centro della cornea e della pupilla e di definizione del sistema di riferimento solidale all'occhio non hanno subito modifiche, compatibilmente ai cambiamenti strutturali che esistono tra i due prototipi. Per quanto riguarda le componenti hardware, invece, il nuovo sistema di eye-tracking è stato completamente rivoluzionato rispetto al precedente prototipo. Quest'opera ha richiesto due diverse fasi: la prima è una ridefinizione strutturale del primo sistema per superare i difetti che lo contraddistinguono, seguita dalla ricerca di mercato e dall'acquisto dei componenti hardware con caratteristiche più performanti, adeguate all'applicabilità clinica del dispositivo.

3.1 SPECIFICHE E SCELTE PROGETTUALI

3.1.1 Design Costruttivo

Per rendere il dispositivo di eye tracking compatibile ai trattamenti di radioterapia e all'acquisizione d'immagini RM e TAC nella fase di pianificazione, è stata adottata una soluzione simile a quella proposta presso il Dipartimento di Radioterapia e Radiobiologia del General Hospital (AKT) di Vienna [51]. Tale soluzione si basa sull'allontanamento delle componenti elettroniche del dispositivo (telecamere e sorgenti led) dalla zona oculare interessata da campi magnetici e di radiazione ionizzante. Come mostrato in figura 28, tale allontanamento è realizzato sfruttando la riflessione su uno specchio e un sistema di supporto cavo allungato (definito "tubo"). Il tubo è connesso rigidamente a un'estremità a un contenitore (chiamato "case") opportunamente schermato, in cui sono inserite le telecamere, i led d'illuminazione all'infrarosso e la sorgente di fissazione per la stabilizzazione della posizione oculare del paziente, costituita da un led visibile. All'estremità opposta del tubo è invece fissato uno specchio inclinato a 45° rispetto al piano delle telecamere, che deve essere posizionato di fronte all'occhio da monitorare per consentire alle telecamere di riprendere

l'immagine oculare riflessa. La posizione tridimensionale dell'occhio sarà quindi definita attraverso l'immagine dell'occhio riflessa nello specchio. Anche la sorgente luminosa è vista dal paziente tramite la riflessione nello specchio, aumentando la distanza del punto di fissazione e facilitando la stabilizzazione dello sguardo. Nel caso in cui le capacità visive dell'occhio malato risultino compromesse, il led di fissazione può essere reso visibile all'occhio sano mediante un sistema a specchi aggiuntivo (fig. 28). La configurazione spaziale adottata consente di acquisire immagini di risonanza e immagini TAC dell'area oculare, senza problemi d'interferenza causati dalla vicinanza di componenti elettroniche al campo magnetico e di radiazioni. In particolare, la configurazione geometrica proposta permette l'inserimento del dispositivo all'interno delle bobine di Risonanza Magnetica per il distretto testa-collo, costituite generalmente da una struttura circolare che racchiude la testa del paziente. Inoltre, è minimizzato l'ingombro in prossimità dell'occhio trattato, evitando problemi d'interferenza con il sistema di erogazione della dose in protonterapia. Per quanto riguarda le specifiche sulle dimensioni del dispositivo di eye tracking progettato, ci siamo basati sui dati antropometrici statistici considerati per la realizzazione dei sistemi sviluppati presso il General Hospital di Vienna. La lunghezza del tubo è determinata dal valore di lunghezza morfologica del viso (nasion-gnathion: dal centro della sutura nasofrontale al punto più basso del mento) che è, al novantacinquesimo percentile, di 137 mm. Per quanto riguarda la distanza tra telecamera e occhio, essa è stata determinata affinché il campo di vista della telecamera copra l'intero occhio, compatibilmente con le dimensioni delle bobine di risonanza.

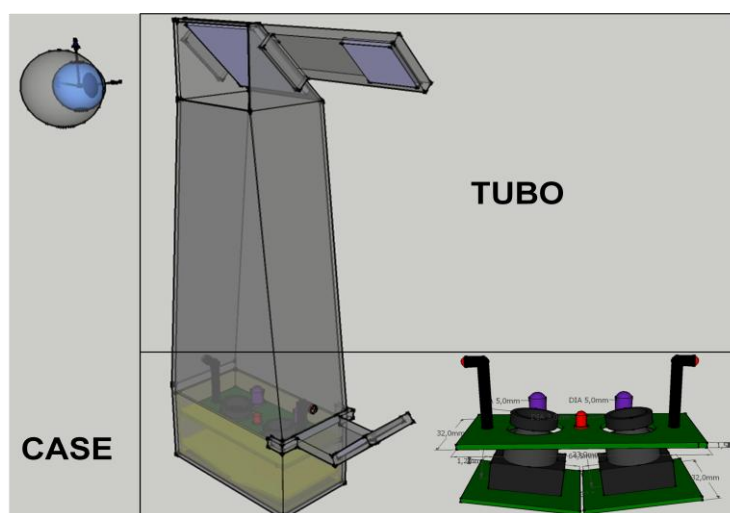


Figura 28 Il sistema di supporto del dispositivo di eye tracking. In basso il case che contiene le componenti elettroniche del sistema. A esso è collegato un supporto cavo allungato, definito come “tubo”, che sostiene uno specchio a 45 gradi posto di fronte l'occhio del paziente. È possibile notare come le telecamere possano monitorare l'occhio attraverso il riflesso sullo specchio.

La scelta dei materiali per i componenti dell'eye tracker più vicini all'occhio trattato (sistema di supporto e specchio) risulta di fondamentale importanza. Occorre in particolare garantire la compatibilità con i sistemi di imaging RM e TAC usati in fase di pianificazione degli interventi di radioterapia stereotassica e di protonterapia, ma anche la non interazione con il fascio di trattamento. Sono state considerate con particolare attenzione le indicazioni presenti negli studi sviluppati all'AKT di Vienna, poiché trattano di tecnologie simili, e quindi soggette alle stesse problematiche. I requisiti dei materiali che compongono il sistema di eye tracking sono principalmente la compatibilità con campi magnetici e di radiazione, la sicurezza elettrica del paziente, la rigidità meccanica e la possibilità di sterilizzazione. Inoltre in radioterapia e protonterapia è necessario tenere in considerazione che parti del dispositivo potrebbero intersecare il fascio di radiazione e influenzare la deposizione dell'energia inducendo errori dosimetrici. Il parametro che si deve valutare per non incorrere in tale problema è la densità del materiale. Occorre infatti escludere materiali a elevata densità, cioè alto numero atomico, in quanto sono soggetti a un significativo assorbimento di dose, che potrebbe causare un sotto-dosaggio del target tumorale.

La compatibilità con risonanza magnetica è generalmente definita del primo o del secondo tipo [82]: i materiali con il primo tipo di compatibilità sono quelli che non interferiscono in maniera significativa con il campo magnetico della macchina quando sono inseriti al suo interno, mentre quelli con il secondo tipo soddisfano il requisito, ben più stringente, di non generare artefatti significativi nelle immagini acquisite. È la suscettibilità magnetica (χ_m) la caratteristica che determina quale tipo di compatibilità il materiale presenta. Per ottenere una compatibilità del primo tipo è sufficiente non usare materiali ferromagnetici ($\chi_m \gg 1$). I materiali paramagnetici ($\chi_m > 0$) e diamagnetici ($\chi_m < 0$) presentano una compatibilità del primo tipo. Per questo motivo non sono da escludere a priori tutti i metalli, anche se bisogna considerare con attenzione la conduttività elettrica del materiale. In caso di elevata conduttività, il forte campo magnetico in cui il materiale è inserito potrebbe generare una corrente elettrica indotta di ampiezza elevata, rendendo il sistema pericoloso per il paziente. Inoltre, per quanto riguarda la compatibilità del secondo tipo è necessario effettuare test di acquisizione d'immagini RM sul materiale scelto, per verificare l'assenza di artefatti. Per raggiungere la compatibilità con risonanza magnetica, è necessario inoltre che le componenti elettroniche inserite all'interno delle bobine siano schermate ad alta frequenza affinché non interferiscano con il campo magnetico principale. Questo tipo d'isolamento può essere raggiunto inserendo le componenti all'interno di una gabbia di Faraday e connettendo questa schermatura alla schermatura ad alta frequenza della cabina di risonanza magnetica.

Inoltre anche ogni cavo, di alimentazione o di trasferimento dei dati, che connette le componenti all'interno della gabbia con l'esterno delle bobine di risonanza, deve essere schermato, altrimenti il rischio di contaminare il campo magnetico con una qualsiasi radiazione ad alta frequenza che sta all'esterno della risonanza è molto alto. Il modo migliore per evitare questa contaminazione è utilizzare filtri, attivi o passivi, che taglino le frequenze indesiderate. Nel dispositivo creato all'ATK di Vienna, la schermatura consiste in una lastra di rame dello spessore di 2 mm che circonda l'elettronica del dispositivo e in un filtro passa basso, precisamente il Cinch Filter D Sub prodotto dall'azienda statunitense Cinch Connectors. Nel presente lavoro di tesi si è scelto di adottare lo stesso sistema di schermatura. La compatibilità con la Tomografia Computerizzata è molto meno problematica rispetto alla risonanza. Infatti ogni materiale può essere scansionato con raggi X ma alcuni materiali metallici, specialmente quelli con numero atomico alto, possono indurre artefatti nelle immagini, non solo nelle zone vicino all'oggetto metallico, ma anche in traiettorie radiali intorno ad esso (fig.29).

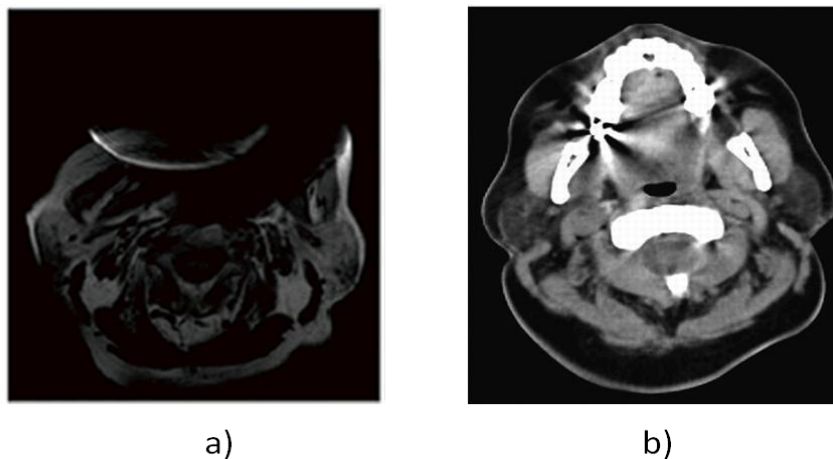


Figura 29 Esempio di artefatti nelle immagini causate da materiali metallici. Un'immagine di risonanza magnetica (a) e di Tac (b) con artefatto causata da impianto dentale in oro.

Il problema della scelta dei materiali ha riguardato principalmente il case e il tubo, che costituiscono il sistema di supporto dell'eye tracker. La definizione delle proprietà dei materiali è iniziata da un'analisi di quelli utilizzati nei dispositivi di eye tracking sviluppati all'AKT di Vienna, che hanno caratteristiche molto simili al dispositivo obiettivo di questo lavoro di tesi. In questi studi il materiale indicato come migliore per garantire la compatibilità con acquisizioni RM e TAC è il Polioossimetilene (POM – nome commerciale Delrin), le cui caratteristiche (vedi tabella 2) sono state considerate come specifiche ottimali per la scelta dei materiali che compongono tubo e case dell'eye tracker.

Tabella 2 Caratteristiche dei materiali utilizzati nei sistemi di eye tracking sviluppati all'ATK di Vienna.

| Proprietà | Unità di misura | Poliossimetilene | Rame |
|---------------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|
| Densità | g/cm ³ | 1,42 | 8,96 |
| Modulo di Young | GPa | 3 | 130 |
| Allungamento a rottura | % | 30 | 10-20 |
| Resistenza a trazione | MPa | 70-75 | 220 |
| Costante dielettrica | @ 1MHz | 3.8 | |
| Rigidità dielettrica | KV/mm | 120 | |
| Resistività di superficie | 10 ⁻⁶ Ωcm | 10 ²¹ | 1,7 |
| Suscettibilità magnetica | 1 | -9,05±3·10 ⁶ | -9,63·10 ⁶ |

3.1.2 Componenti Hardware

La ricerca di componenti hardware di qualità maggiore rispetto a quelle utilizzate nel primo prototipo di eye tracking è partita da un'analisi delle caratteristiche d'interesse per ogni singolo componente e dal loro confronto con quelle di altri sistemi di eye-tracking disponibili commercialmente.

Il cuore del sistema sono ovviamente le telecamere. Le caratteristiche che determinano la scelta delle telecamere sono le seguenti:

- **Risoluzione spaziale:** Le telecamere utilizzate nel primo prototipo hanno una risoluzione di 640x480 pixel. La qualità delle immagini oculari risulta buona se la distanza tra le camere e l'occhio non supera i 15 cm. Per aumentare la distanza è necessario aumentare la risoluzione delle camere o ridurre il campo di vista con obiettivi adeguati. Altre telecamere utilizzate in sistemi di eye-tracking sperimentali presentano risoluzioni paragonabili (625x525 pixel all'AKT di Vienna [51], 640x480 per l'eye-tracker di Villanueva [78], 640x480 per l'openEyes system [79]), mentre i dispositivi commerciali montano telecamere con risoluzioni molto più elevate.
- **Frequenza d'acquisizione:** le webcam impiegate nel primo prototipo hanno una massima velocità di 30 fps (frame per second). Dalla velocità di acquisizione delle telecamere dipende la possibilità di rilevare i movimenti involontari di fissazione

come il tremore, la deriva e i movimenti saccadici. La velocità di telecamere utilizzate in eye-tracker sperimentali è simile a quella del prototipo (25-30 fps [51], 50 fps [79], 30 fps[80]). Per quanto riguarda gli eye tracker commerciali, esiste una certa variabilità che si traduce in una differenza di prezzo sostanziale. L'eye tracker X2-60 Compact Edition della Tobii presenta una frequenza d'acquisizione di 60 Hz (per un prezzo totale del dispositivo di 15500 euro), mentre l'EyeLink 1000 della Sr Research arriva fino a 2000 Hz (e costa più di 40000 euro).

- Sensibilità all'infrarosso: Questa caratteristica è fondamentale per una corretta identificazione dei riflessi corneali che sono generati da sorgenti di luce a 880 nm. I valori di sensibilità IR non sono noti per le webcam utilizzate nel primo prototipo di eye tracking e in generale sono di difficile accessibilità per le telecamere a basso costo. Fra le telecamere professionali i valori di sensibilità sono, al contrario, sempre presenti. In alcuni studi si afferma che è possibile supplire alla bassa sensibilità aumentando il guadagno[81]. Un aumento del guadagno è però direttamente proporzionale a un aumento del rumore che potrebbe compromettere la corretta detezione di aree piccole come i riflessi corneali. Nel presente lavoro di tesi la sensibilità all'infrarosso è una delle caratteristiche che ha più influito le decisioni nella ricerca di mercato.
- Dimensione e peso: Sono diversi i motivi che inducono alla scelta di telecamere il più piccolo e il più leggero possibile. Come già precedentemente accennato, le telecamere devono essere poste vicine l'una all'altra per essere focalizzate entrambe sull'area dell'occhio. Oltre a questo, vi è la necessità di usare il sistema durante la fase di pianificazione e trattamento radioterapico e di ridurre l'ingombro nello spazio di fronte all'occhio del paziente per la presenza del nozzle in protontreapia. Le dimensioni della struttura che contiene le telecamere sono limitate da considerazioni antropometriche. Un'eccessiva dimensione di queste strutture potrebbe rendere l'intero sistema non utilizzabile su diversi pazienti. Inoltre il sistema è sostenuto da un manipolatore robotico. I bracci robotici sono classificati a seconda del peso che essi possono sostenere, sia da un punto di vista di applicazione, che da un punto di vista economico. La riduzione del peso del sistema permette di poter risparmiare sulla capacità di carico del robot e migliorare la maneggiabilità del dispositivo.

Sulla base di queste considerazioni sono state definite le caratteristiche ottime delle telecamere che hanno guidato l'intera ricerca di mercato: una risoluzione spaziale dell'intero sensore minima di 1280x1024, una frequenza di acquisizione di almeno 125 frame al secondo,

una quantum efficiency (percentuale di fotoni di luce convertiti in segnale elettrico) del 40% o superiore, un volume massimo di 5 centimetri cubici e un peso non superiore ai 100 grammi. La scelta di una risoluzione spaziale doppia rispetto a quella delle telecamere del primo prototipo è dettata dalla volontà di acquisire immagini di maggiore qualità, pur aumentando la distanza di lavoro tra occhio e telecamera. La scelta di una frequenza d'acquisizione così alta è frutto di due considerazioni: la prima riguarda i test di velocità computazionale, cui il software del prototipo è stato sottoposto, e la seconda riguarda la velocità dei vari movimenti oculari. I test sulle potenzialità computazionali del prototipo hanno dato come risultato una frequenza di monitoraggio oculare massima di 125 Hz su un computer di prestazioni medie. La possibilità di utilizzare computer dalle alte capacità di calcolo interamente dedicati all'applicazione induce a pensare di poter aumentare ulteriormente questa soglia. In ogni caso, per sfruttare al massimo le potenzialità del software sviluppato, 125 Hz per la frequenza di acquisizione è stato definito come valore ottimale. I movimenti involontari di fissazione hanno diverse velocità. I movimenti di deriva hanno una frequenza variabile tra i 30 e gli 80 Hz [48] mentre i movimenti saccadici sono decisamente più veloci e raggiungono accelerazioni di $1000^\circ/\text{sec}^2$. Per rilevare almeno i movimenti di deriva la frequenza di acquisizione delle telecamere deve essere di 160 Hz, mentre per quanto riguarda la rilevazione dei movimenti saccadici è necessario usare camere con velocità superiori ai 1000 Hz [5]. Come già accennato, una sensibilità all'infrarosso minima per le telecamere è di difficile definizione. È stato quindi necessario studiare le curve di risposta spettrale e di efficienza quantica per ciascuna delle telecamere prese in considerazione e confrontarle tra loro. Sulla base dell'esperienza diretta con alcuni sensori la soglia minima del 40% è stata considerata la più ragionevole possibile. Le considerazioni su dimensioni e peso si sono basate rispettivamente sull'analisi delle dimensioni del sistema di eye tracking sviluppato all'AKT di Vienna [51] e delle capacità di carico dei bracci robotici presenti sul mercato. Nella tabella 3 sono riassunte le caratteristiche della telecamere che hanno più determinato la ricerca di mercato.

Tabella 3 Riassunto delle caratteristiche ottimali per le telecamere del dispositivo. Questi valori sono stati le linee guida della ricerca di mercato.

| Risoluzione spaziale | Frequenza d'acquisizione | Sensibilità all'infrarosso (880 nm) | Dimensioni | Peso |
|----------------------|--------------------------|-------------------------------------|-------------|--------|
| 1280x1024 | 125 Hz | 40% | 5cmx5cmx5cm | 100 gr |

Lo specchio inclinato introdotto per garantire la compatibilità con i trattamenti radioterapici, come descritto nel capitolo 3.1, dovrà avere valori di riflettenza all'infrarosso, per una radiazione incidente a 45 gradi, particolarmente alti, perché i riflessi corneali siano ben visibili sulle immagini acquisite dalle telecamere. I valori definiti come ottimi per la scelta dello specchio sono di riflettenza maggiore al 90% a 45 gradi. Questo valore è stato scelto sulla base delle caratteristiche degli specchi usati nei dispositivi sviluppati al General Hospital di Vienna. Lo specchio dovrà inoltre possedere dimensioni ridotte per diminuire l'ingombro di fronte all'occhio del paziente e non interferire con il nozzle del fascio di protoni. Le misure dello specchio sono definite sulla base di dati statistici antropometrici riguardanti le dimensioni massime dell'occhio umano. L'occhio statisticamente più grande misura 35 mm, dalla fessura temporale a quella nasale (exocanthion-endocanthion). Poiché nei trattamenti di radioterapia stereotassica lo specchio risulta incluso nel campo d'irradiazioni, dovrà essere caratterizzato da un limitato assorbimento di dose per non interferire con la distribuzione della dose di radiazione sul target tumorale e sulle strutture critiche oculari.

Per quanto riguarda infine le sorgenti di luce infrarossa preposte all'illuminazione dell'occhio e alla generazione dei riflessi corneali, le specifiche sono state definite sulla base dell'esperienza del primo prototipo. L'utilizzo di led con un picco di emissione a 880 nm, alimentati a 3.3 o 5 V, produce un glint ben visibile sull'occhio e rispetta i valori radiometrici di sicurezza stabiliti per la luce infrarossa, affinché non ci sia danneggiamento della cornea o della retina.

3.1.3 Sistema di posizionamento

Il posizionamento del dispositivo di eye tracking dovrà essere preciso e ripetibile durante le fasi di pianificazione e di trattamento radioterapico. La possibilità di definire con accuratezza la posizione nello spazio del sistema sarà di fondamentale importanza per il corretto monitoraggio della posizione 3D e dei movimenti dell'occhio. La posizione e l'orientamento del dispositivo rispetto all'isocentro del sistema di imaging e della sala di trattamento devono essere note e riproducibili. Per questo motivo è necessario dotare il dispositivo di un sistema di mobilitazione capace di posizionare il sistema in una determinata posizione con estrema accuratezza e ripetibilità. La possibilità di spostare automaticamente il dispositivo, garantendo la sicurezza del paziente, durante la fase di pianificazione permette l'acquisizione d'immagini per diverse direzioni di fissazione del paziente consentendo al radioterapista di scegliere la configurazione che preferisce. La ripetibilità del manipolatore risulta fondamentale nel momento in cui si vuole replicare in sala di trattamento la configurazione prescelta. Una discrepanza fra le due configurazioni porterà inevitabilmente a

un errore nella stima della posizione del sistema di riferimento oculare e conseguentemente del target tumorale.

Per il sistema di movimentazione si è scelto di usare un manipolatore meccanico passivo. I sistemi passivi di movimentazione sono generalmente composti da giunti non rigidi, che permettono di muovere il braccio nella posizione desiderata e, raggiunta questa configurazione, bloccare il movimento dei giunti stessi. Questi bracci sono particolarmente utilizzati in ambito cinematografico e televisivo per la disposizione delle luci d'illuminazione della scena e delle telecamere fisse. Al contrario, i bracci attivi sono sistemi robotici veri e propri con articolazioni automatizzate che assumono in maniera autonoma una configurazione determinata dall'input fornito in ingresso dall'utente. Benché la scelta di un sistema passivo introduca un problema dal punto di vista della localizzazione dell'eye tracker all'interno sia della sala di trattamento che della sala di imaging, esso permette di superare i problemi legati all'utilizzo di sistemi robotici attivi in ambienti clinici. Infatti per garantire la sicurezza del paziente è necessario limitare la possibilità di movimento del robot tramite sofisticati sistemi di controllo per evitare il contatto con il paziente. Per fare questo è necessario acquisire la posizione del paziente con un sistema stereoscopico di telecamere e definire il suo volume rispetto al sistema di riferimento del braccio per non consentirgli movimenti che potrebbero danneggiare il paziente. La localizzazione del dispositivo di eye tracking all'interno della sala può essere effettuata anche per un manipolatore passivo usando sistemi ottici di localizzazione. Il compromesso di usare sistemi passivi di movimentazione risulta quindi vantaggioso.

La necessità di acquisire diverse immagini TAC di pianificazione del paziente per diverse direzioni di fissazione dello sguardo, allo scopo poi di scegliere la configurazione migliore che minimizzi l'irradiazione delle strutture critiche oculari, obbliga a dotarsi di più di un braccio passivo di posizionamento dell'eye tracker. Ad esempio, usando quattro bracci, sarebbe possibile acquisire immagini per quattro direzioni dello sguardo diverse e poi scegliere la più adatta al piano di trattamento. Sulla base di questa necessità è stato definito il protocollo di posizionamento del dispositivo di eye tracking nelle diverse fasi del trattamento, che può essere riassunto nei seguenti punti:

- Il dispositivo di eye tracking è connesso a un'estremità del manipolatore meccanico. All'altra estremità il braccio è connesso rigidamente al lettino o alla sedia di trattamento attraverso un sistema di bloccaggio (fig.30).
- S'individua una configurazione per la quale l'occhio è ben focalizzato nelle immagini delle telecamere e non ci sono interferenze con i sistemi di erogazione della dose.

Individuata tale configurazione, si blocca il manipolatore meccanico e si acquisiscono le immagini TAC di pianificazione per questa configurazione.

- Il braccio, senza essere sbloccato, è quindi staccato sia dal dispositivo di eye tracking che dal lettino o sedia di trattamento, mantenendo invariata la sua configurazione geometrica.

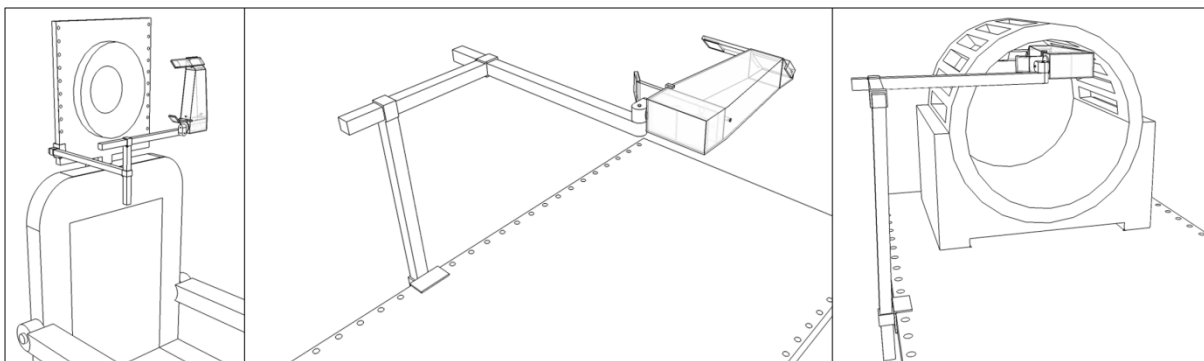


Figura 30 L'immagine rappresenta il sistema di posizionamento progettato per l'eye tracker e le modalità di aggancio a sedia di trattamento (a sinistra) e lettino di trattamento (al centro) e d'inserimento all'interno della bobina di risonanza (a destra).

Questa procedura è ripetuta, usando diversi manipolatori meccanici, per le direzioni di fissazione dello sguardo che si vogliono testare in fase di pianificazione. L'orientamento scelto, che corrisponderà a una particolare configurazione di uno dei bracci, è poi replicato in sala di trattamento utilizzando lo stesso braccio usato in pianificazione, la cui configurazione è conservata. Se l'aggancio tra il lettino o sedia di trattamento e il braccio, e tra il braccio e il dispositivo di eye tracking, è univoco, e se la configurazione del braccio passivo non subisce variazioni, l'ipotesi di uguaglianza geometrica nelle diverse fasi del trattamento può essere validata.

Le caratteristiche che determinano la scelta del manipolatore sono tre: i gradi di libertà che esso presenta, la sua capacità di carico e il suo spazio di lavoro. Il numero dei giunti, nel caso di giunti planari, rappresenta i gradi di libertà del manipolatore. La base del manipolatore dovrà essere rigidamente connessa al lettino o alla sedia di trattamento in una posizione che sia calibrata rispetto ai sistemi isocentrici sia in fase di trattamento sia in fase di pianificazione. La configurazione minima che permette di disporre il dispositivo in una posizione nello spazio tale per cui le telecamere possano vedere l'occhio attraverso lo specchio, e il paziente possa puntare lo sguardo sulla sorgente luminosa di fissazione, è di cinque gradi di libertà: tre giunti traslazionali permettono di posizionare il dispositivo sopra l'occhio del paziente, in direzione parallela al lettino di trattamento, e un giunto rotazionale

consentirebbe di orientarlo rispetto all'occhio in maniera ottimale, secondo il piano di trattamento. Sono sufficienti solo due rotazioni per il manipolatore perché s'ipotizza che l'occhio del paziente non possa compiere movimenti torsionali, grazie al sistema di fissazione della testa. La definizione della capacità di carico minima del manipolatore deriva dalla stima del peso dell'intero dispositivo. Avendo definito un peso massimo di 200 grammi per entrambe le telecamere e considerando il possibile peso delle altre componenti elettroniche, del case schermato che le contiene e del tubo che supporta lo specchio, si stima una capacità di carico minima di 1,5 kg.

Per spazio di lavoro (workspace) del manipolatore robotico s'intende il luogo dei punti raggiungibili dall'end effector. La definizione di questo volume per la nostra applicazione non può prescindere da considerazioni sia sulle dimensioni dei lettini o delle sedie di trattamento usati sia sui parametri antropometrici dei pazienti. Per quanto riguarda le grandezze dei lettini attualmente utilizzati nei centri di trattamento si sono considerati i prodotti dell'azienda svedese Maquet Holding GmbH. Il lettino per Tac di dimensioni maggiori della Maquet misura in direzione medio-laterale circa 600 centimetri. Volendo effettuare una stima per eccesso della possibilità di movimento del manipolatore in tutte le direzioni, abbiamo definito uno spostamento minimo di 40 centimetri in direzione medio-laterale. I dati antropometrici necessari per la definizione dello spazio di lavoro in direzione antero-posteriore e cranio-caudale sono stati presi dal Man-Systems Integration Standards, redatto dalla NASA nel 1995 per definire le generiche specifiche dei complessi e degli equipaggiamenti che s'interfacciano direttamente con l'uomo [83]. Questo documento contiene un grande numero di dati antropometrici in diverse condizioni di gravità. Non essendo ovviamente interessati a misure in condizioni di gravità diverse da quella terrestre, sono stati considerati come valori di riferimento le misure antropometriche relative al novantacinquesimo percentile per uomini statunitensi di 40 anni (fig.31). Sulla base di questi dati è possibile stimare uno spazio di lavoro ottimo per il manipolatore di 40 cm in direzione medio-laterale, 40 cm in direzione antero-posteriore e 90 cm in direzione cranio-caudale, che determina una massima estensione del braccio di 106 cm (tab. 4).

Tabella 4 Riassunto delle caratteristiche ottimali del manipolatore robotico che sostiene il dispositivo di eye-tracking. Si noti che lo spazio di lavoro è definito in direzione antero-posteriore [AP], medio-laterale [ML] e cranio-caudale [CC].

| Gradi di libertà | Capacità di carico | Spazio di lavoro [AP]x[ML]x[CC] |
|------------------|--------------------|---------------------------------|
| 5 | 1,4 kg | 40cm x 40cm x 90cm |

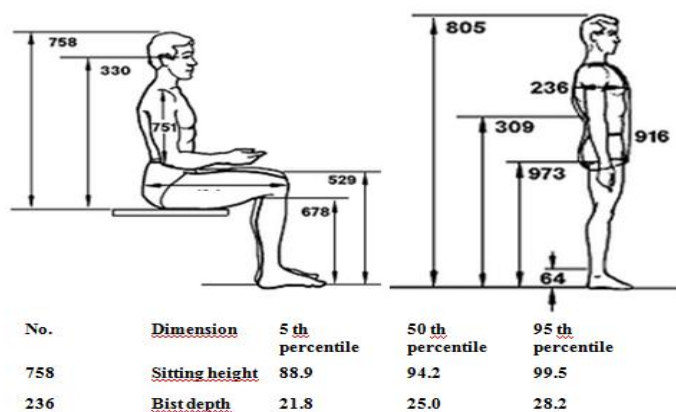


Figura 31 Dati antropometrici misurati per un uomo statunitense di 40 anni.

3.2 RICERCA DI MERCATO

3.2.1 Telecamere e ottiche

Le prime componenti del dispositivo per cui si è intrapresa una profonda ricerca di mercato sono state le telecamere. Dalla qualità dell'immagine acquisita dipende il funzionamento dell'algoritmo che rileva la posizione e l'orientamento dell'occhio. Le telecamere migliori sul mercato in relazione ai requisiti definiti per il dispositivo, soprattutto in termini di sensibilità nello spettro del vicino infrarosso, sono quelle che montano sensori InGaAs. Sono diverse le aziende che producono telecamere InGaAs e fra queste si distinguono per la qualità dei loro prodotti la Hamamatsu, multinazionale giapponese fondata nel 1953 che produce tubi fotomoltiplicatori, sorgenti luminose, semiconduttori ottici e vari sistemi di imaging, la Xenics, azienda belga che produce esclusivamente telecamere con alta sensibilità nello spettro infrarosso e la Goodrich, costola della United Technologies, i cui dipartimenti di produzione di camere con sensori InGaAs si trovano negli Stati Uniti.

InGaAs, o indio gallio arsenide, è una lega di gallio arsenide e indio arsenide. In termini più specifici, si tratta di un sistema quaternario che consiste in leghe di indio arsenide (InAs), gallio arsenide (GaAs), fosforo di indio (InP) e fosforo di gallio (GaP). Questi composti binari presentano una Energy gap che varia dai 0,33 eV dell'indio arsenide ai 2,25 eV del fosforo di gallio, con il fosforo di indio (1,29 eV) e il gallio arsenide (1,43eV) che hanno valori intermedi. Dal momento che un semiconduttore rileva fotoni incidenti con energia maggiore dell'energy gap o, in altri termini, con lunghezza d'onda minore della lunghezza d'onda di cut-off associata alla banda dell'energy gap, combinando in misure diverse due o più dei quattro elementi binari, è possibile creare leghe terziarie o quaternarie che presentino una lunghezza d'onda di cut-off di valore intermedio fra quello massimo

dell'InAs (3.75 μm) e quello minimo del GaP (0.55 μm). Le leghe InAs/GaAs sono generalmente definite come $\text{In}_x\text{Ga}_{1-x}\text{As}$ con x che rappresenta la percentuale di InAs e $1-x$ quella di GaAs contenute nella lega. I sensori definiti come standard InGaAs hanno un valore di x pari al 53% e una lunghezza d'onda di cut-off di 1.68 μm . La variazione percentuale del contenuto nella lega dei due composti binari permette di modulare la lunghezza d'onda di cut-off e creare sensori con diverse curve di efficienza quantica in relazione alla lunghezza d'onda, come mostrato in figura 32.

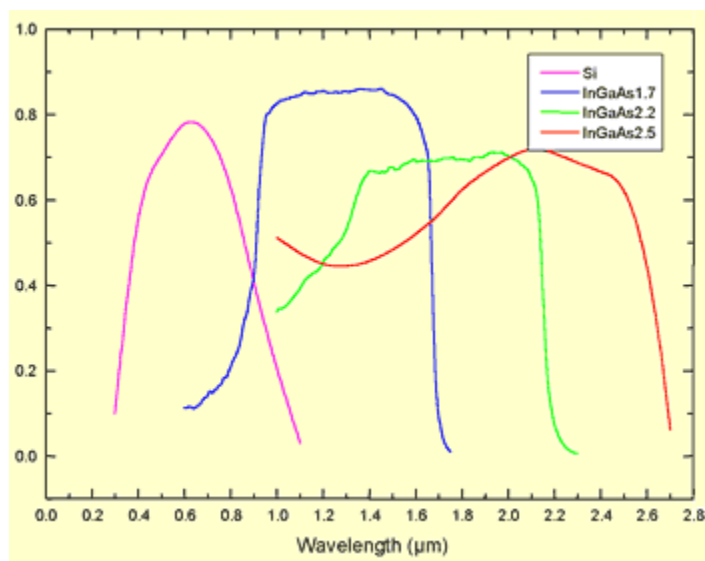


Figura 32 La figura mostra le curve di efficienza quantica in funzione della lunghezza d'onda dei fotoni incidenti per diverse leghe InGaAs. In blu la curva per la lega standard ($x = 53\%$), in verde la curva per la lega con $x = 74\%$ e in rosso la curva per la lega con $x = 82\%$. È mostrata anche la curva per il silicio.

I prodotti della Goodrich si sono subito evidenziati come i più in linea ai requisiti definiti per l'applicazione. In particolare, due di essi hanno catturato l'attenzione durante la ricerca. Si tratta delle due telecamere GA1280JS e SU320KTSW-1.7RT. Come mostrato in figura 33, entrambe montano i sensori standard InGaAs con una curva di efficienza quantica che presenta valori massimi tra i 1000 e i 1400 nanometri, non particolarmente adatti alla nostra applicazione. La Goodrich però offre la possibilità di montare sensori diversi, commercialmente definiti "Visible InGaAs", che presentano picchi di efficienza quantica fra gli 800 e i 1600 nanometri.

Anche la dimensione del pixel (sensor pixel pitch) è un parametro importante nella scelta della telecamera in quanto influisce direttamente sulla qualità dell'immagine: più grande è il pixel nel sensore, maggiore è il numero di fotoni che cadono su di esso, migliore è la qualità dell'immagine e il suo rapporto segnale-rumore (SNR Signal to Noise Ratio).

GOODRICH

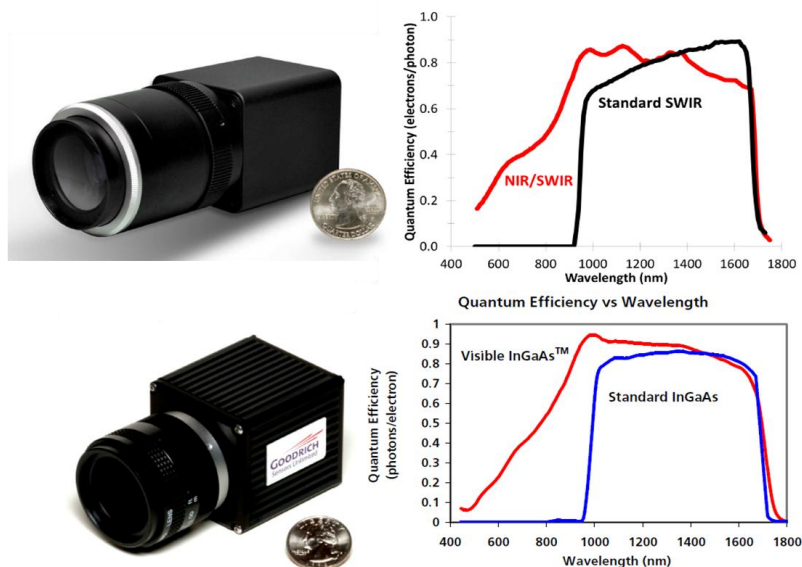


Figura 33 Le due telecamere della Goodrich che hanno suscitato il massimo interesse durante la ricerca di mercato. In alto è rappresentata la telecamera GA1280JS con a fianco la sua curva di efficienza quantica (in nero la curva per il sensore InGaAs standard e in rosso quella per il sensore NIR InGaAs). In basso la SU320KTSW-1.7RT e la rispettiva curva di efficienza per sensore InGaAs standard (in blu) e Nir InGaAs (in rosso).

Sono diversi i motivi che spingono alla scelta dell'una o dell'altra telecamera: la GA1280JS ha una risoluzione spaziale di 1280x1024 pixel per una dimensione del singolo pixel di 12.5 μ m. Per un sensore di 1.3 MegaPixel, come quello che monta la telecamera GA1280JS, un pixel pitch di 12.5 μ m è davvero di prim'ordine. La frequenza di acquisizione full-frame (dell'intera area del sensore) è di 30 fps, inferiore ai nostri requisiti, ma poiché il sensore permette di lavorare su regioni d'interesse, riducendo l'area attiva del sensore, questo parametro può essere aumentato. Il formato di output digitale della telecamera è il CameraLink®. La GA1280JS è venduta in due diverse configurazioni, la enclosed e la OEM (Original Equipment Manufacturer). La configurazione enclosed è quella in cui il sensore e la sua elettronica sono inseriti all'interno di un case, mentre la OEM è costituita esclusivamente dal sensore e dai suoi circuiti di condizionamento integrati alla scheda elettronica. Nella configurazione enclosed la telecamera ha, con i connettori d'ingresso e uscita ma senza l'ottica, una dimensione di 50.8 x 50.8 x 61.7 mm ed è venduta insieme a una lente di lunghezza focale di 50 mm. Nella configurazione OEM le dimensioni si riducono fino a 41.9 x 40.6 x 40.6 mm senza però connettori d'ingresso e uscita e senza ottica. Anche il peso varia da 235 grammi (enclosed) a 120 grammi (OEM), sempre senza ottica.

La seconda telecamera che presenta caratteristiche interessanti è la SU320KTSW-1.7RT. La scelta di questa telecamera rispetto all'altra sarebbe dettata dalla volontà di acquisire immagini a velocità molto elevate, sacrificando risoluzione spaziale (640x480 full frame con un pixel pitch di 25µm). Come già accennato, l'algoritmo di riconoscimento delle feature oculari lavora su regioni d'interesse dell'intera immagine dell'occhio che sono, sia per la detezione della pupilla che per quella dei glint, significativamente più piccole dell'intero campo di vista della telecamera. Ciò che risalta nella telecamera SU320KTSW-1.7RT è la possibilità di raggiungere frequenze di acquisizione vertiginose selezionando regioni d'interesse nel sensore. Da un full-frame rate di 119 fps si passa per regioni d'interesse in pixel, sul sensore di 256x256, 160x128, 64x64 e 16x16 a 150fps, 430 fps, 1.700 fps e 11.730 fps rispettivamente. Tali valori permetterebbero di acquisire comodamente qualsiasi movimento oculare, anche i saccadici più rapidi. La telecamera è venduta nella sola configurazione enclosed con un'ottica da 25 mm e presenta dimensioni e peso, senza ottica, di 53 x 53 x 65 mm e 270 grammi.

Avendo identificato queste telecamere come le migliori possibili, in accordo ai requisiti definiti per il dispositivo di eye tracking si è deciso di entrare in contatto con la Goodrich per avere informazioni supplementari sulle qualità del prodotto e sul suo prezzo. Le telecamere con sensore matriciale InGaAs della Goodrich partono da un prezzo di 20.000 dollari, mentre quelle con sensore lineare da 15.000 dollari. Inoltre, le telecamere con sensore matriciale sono soggette alla richiesta di una licenza di esportazione al di fuori degli Stati Uniti. Queste cifre sono decisamente maggiori del budget messo a disposizione per lo sviluppo del prototipo. Poiché anche per altre marche di telecamere con sensori InGaAs il prezzo non si abbassa (es. Hamamatsu Orca 4.0 Flash 40.000 Euro), si è scelto di proseguire la ricerca puntando su telecamere con sensori più tradizionali come i CMOS o i CCD. I più indicati, fra i sensori tradizionali, per applicazioni nel campo dell'infrarosso sono indubbiamente i CMOS. Sono due le linee di telecamere, fra le diverse case di produzione e i diversi prodotti analizzati, che presentano le caratteristiche che più si allineano ai requisiti del dispositivo: le FireFly MV prodotte dalla canadese Point Grey e le UI-12XX- LE-NIR della tedesca IDS-Imaging.

In particolare, della linea Firefly, il modello FMFVU-03MT C è risultato il più adatto all'applicazione. La telecamera è disponibile anche in configurazione board-level (senza case) e con un'interfaccia di comunicazione digitale USB 2.0. Nella configurazione standard, in cui la scheda è inserita all'interno di un case metallico, la telecamera ha dimensioni di 24.4 x 44 x 34 mm e un peso di 37 grammi. Il sensore è il CMOS Aptina MT9V022 che ha una

sensibilità, alla lunghezza d'onda di 850 nm, di poco superiore al 20% e che presenta una risoluzione di 752x480 pixel a una frequenza di acquisizione di 60 frame per second. Esso ha una grandezza dei pixel di 6 µm e consente di operare su regioni d'interesse al suo interno fino a 320x240 pixel per una velocità d'acquisizione di 112 fps. Il prezzo della telecamera è di 275\$.

Per quanto riguarda invece le telecamere della IDS, la più conforme ai requisiti definiti in fase di progettazione del dispositivo è la UI-1241-LE-NIR. Essa monta un sensore CMOS prodotto dalla e2v specifico per l'acquisizione d'immagini nello spettro infrarosso (presenta una risposta spettrale vicino all'85% e un'efficienza quantica superiore al 40% nel range 850-900nm). Il pixel pitch è di 5.3 µm per una dimensione totale del sensore di 1/2". La telecamera ha una risoluzione di 1280x1024 pixel con una frequenza d'acquisizione full-frame di 25 fps. Come per i sensori delle altre telecamere, anche per questo sensore esiste la possibilità di operare su regioni d'interesse, rendendo più piccolo il campo di vista e, contemporaneamente, aumentando la velocità delle telecamere fino a oltre 100 Hz. La telecamera è in configurazione board level e presenta dimensioni estremamente ridotte (36 mm, 36 mm, 20 mm) e peso contenuto (16 grammi). L'interfaccia di comunicazione digitale è USB 2.0 e il prezzo è di 520 Euro. Nella tabella 5 sono riassunte le caratteristiche delle due telecamere.

Tabella 5 Riassunto delle caratteristiche delle due telecamere giudicate migliori per l'applicazione durante la ricerca di mercato.

| Modello | Risoluzione spaziale | QE@ 880nm | Frequenza d'acquisizione full-frame | Dimensioni | Peso | Prezzo |
|-----------------------|-----------------------------|------------------|--|-------------------|-------------|---------------|
| Point Grey FireFly MV | 752x480 | 20% | 60 Hz | 24x44x34mm | 37 gr | 275 \$ |
| IDS UI-1241-LE-NIR | 1280x1024 | 40% | 30 Hz | 36x36x20 mm | 16 gr | 520 € |

La UI-1241-LE-NIR della IDS è la telecamera che si è deciso di acquistare. Le motivazioni della scelta del prodotto della IDS rispetto a quello della Point Grey sono dettate dalla superiorità della telecamera nei requisiti fondamentali per l'applicazione. Per quanto riguarda dimensioni e peso la telecamera tedesca ha valori leggermente inferiori rispetto alla concorrente canadese, ma sono la risoluzione spaziale e, in modo determinante, la sensibilità all'infrarosso, ad avere guidato la decisione. La massima risoluzione della UI-1241-LE-NIR è di 1280x1024 pixel mentre per la FireFly MV è di 720x480. Il sensore della telecamera della IDS permette di selezionare una regione d'interesse di qualsivoglia dimensione in qualsiasi

posizione del sensore. Questo perché, diversamente dalle telecamere della Point Grey, il sensore non utilizza la tecnica del binning che consente di variare la dimensione della regione d'interesse solo di un fattore multiplo di 2, ma una tecnica di selezione della ROI che considera singolarmente i valori dei pixel. In termini di velocità d'acquisizione i due sensori hanno le stesse performance a parità di dimensione (in pixel) della regione acquisita.

Dal punto di vista ottico, la telecamera della IDS ha un pixel pitch inferiore rispetto alla concorrente della Point Grey (5.3 μm e 6 μm rispettivamente). A livello teorico il rapporto segnale rumore delle telecamere della Point Grey dovrebbe essere maggiore ma una considerazione di questo tipo perde significato nel momento in cui si confrontano i valori di efficienza quantica nello spettro dell'infrarosso. Infatti è inutile fare considerazioni sul numero di fotoni che "cadono" sul singolo pixel del sensore, prima di valutare quanti di questi fotoni sono effettivamente convertiti in segnale elettrico dal sensore. Il parametro da valutare è quindi l'efficienza quantica. Spesso sui datasheet delle telecamere è mostrata la risposta spettrale, che è un indice leggermente fuorviante, in quanto rapportato al massimo valore per ogni sensore, e che non consente confronti oggettivi fra i diversi prodotti. Per questo motivo sono stati ricercati i datasheet dei sensori che le telecamere montano: l'Aptina MT9V 022 per le telecamere Point Grey e l'e2v EV76C661 per la telecamera IDS. Come si può vedere nella figura 34, le curve di efficienza quantica dei due sensori differiscono in modo sostanziale. Considerando che l'occhio è illuminato con led che presentano un picco di emissione alla lunghezza d'onda di 880 nm, il valore di efficienza quantica dei due sensori a tale lunghezza d'onda è ciò che ha determinato la scelta. Il sensore prodotto dalla e2v e montato sulla telecamera UI-1241-LE-NIR ha un'efficienza quantica pari al 40%, per questa lunghezza d'onda, mentre quella del sensore dell'Aptina supera di poco il 20%.

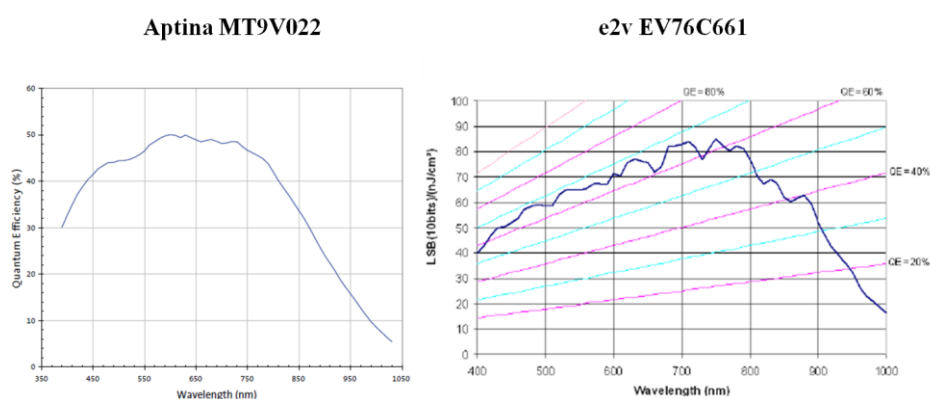


Figura 34 Curve di efficienza quantica per i due sensori: a sinistra il sensore montato dalla telecamere FireFly MV FMFVU-03MT M, l'Aptina MT9V022; a destra il sensore della UI-1241-LE-NIR della IDS, l'e2v EV76C661. Si noti che i valori di efficienza quantica del sensore per le immagini di destra sono rappresentati dall'intersezione tra le linee rette, che coincidono con i valori di QE e la curva, che rappresenta in realtà la risposta spettrale.

La scelta della telecamera IDS è stata giustificata ulteriormente dalla possibilità di giudicarne le performance, dal vivo, presso l'azienda fornitrice ImageS di Mariano Comense. Come si vede in figura 35, l'immagine acquisita di un occhio, illuminato con i due led all'infrarosso, è di qualità molto superiore rispetto a quella delle telecamere del primo prototipo di eye tracking e i riflessi corneali sono risultati estremamente riconoscibili e visibili. Non è stato invece possibile né testare dal vivo le telecamere Point Grey né ottenere un'immagine che mostrasse le performance di questa telecamera nello spettro d'interesse. La corretta e continua acquisizione dei riflessi corneali è centrale nel funzionamento dell'algoritmo di ricostruzione della posizione tridimensionale dell'occhio. Le immagini dei due riflessi sono tanto più riconoscibili tanto maggiore è la sensibilità del sensore alla lunghezza d'onda d'emissione del led. Avendo a disposizione immagini che testimoniano la qualità della performance delle telecamere IDS e osservando che la loro efficienza quantica a 880 nm è quasi doppia rispetto alle telecamere Point Grey, è possibile affermare che esse siano le telecamere più adatte per il dispositivo, anche se hanno un prezzo maggiore.

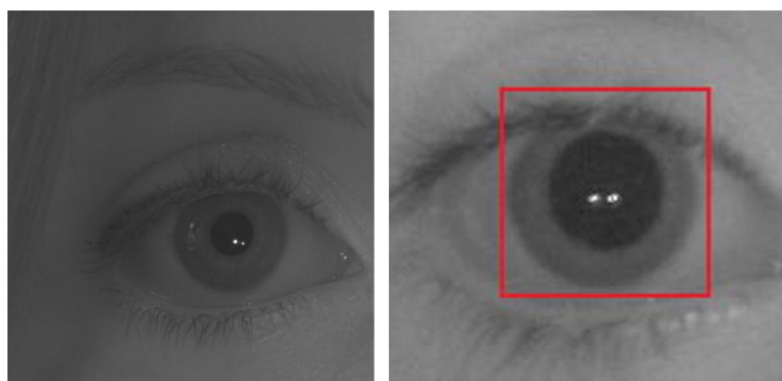


Figura 35 A sinistra immagine dell'occhio acquisita con la telecamera IDS UI-1241-LE-NIR. A destra, immagine acquisita con le webcam del primo prototipo. È evidente il miglioramento nella qualità dell'immagine di pupilla e riflessi corneali.

La definitiva scelta delle telecamere permette di definire le caratteristiche dell'ottica, ovverosia l'obiettivo che essa deve montare [81]. I fattori che bisogna considerare quando si sceglie un obiettivo per una telecamera sono i seguenti: la montatura, la sua lunghezza focale e la dimensione del sensore della telecamera. La montatura della UI-1241-LE-NIR è una montatura S-mount (definita anche M12), che si differenzia dalle montature più classiche C-mount e CS-mount per la Flange Back Length. La flange back length corrisponde alla distanza che intercorre tra la flangia della lente e il piano sensore della telecamera. Gli obiettivi M12, che sono una popolare alternativa ai C-Mount e ai CS-Mount per le dimensioni

e il prezzo inferiori, presentano una flange back length maggiore e per questo motivo spesso devono essere integrati a un tubo distanziatore affinché l'immagine sia focalizzata.

Un altro parametro di grande importanza quando si sceglie un obiettivo è la lunghezza focale. Essa corrisponde alla distanza tra il centro ottico della lente e il punto focale, cioè il punto sull'asse ottico dove tutti i raggi che entrano nell'obiettivo s'intersecano (fig. 36). La focalizzazione dell'immagine è raggiunta quando tutti i raggi entranti, che originano nello stesso punto del campo visivo della telecamera, si rifrangono in modo tale da intersecarsi in un punto che coincide con il piano immagine della telecamera. Una lente con una lunghezza focale pari alla diagonale del sensore produce un campo di vista che risulta normale all'occhio umano, mentre una lunghezza focale maggiore determina una regione inquadrata più piccola. Si evince che la definizione della lunghezza focale più adatta a una determinata applicazione dipende da: dimensioni del sensore (**sensor size**), dimensioni della diagonale del campo di vista che si vuole acquisire (**field of view**) e distanza di lavoro (**working distance**) cioè una stima approssimativa della distanza alla quale si vuole catturare le immagini [84]. La lunghezza focale (**focal length**) si calcola come:

$$\mathbf{focal\ length} = \frac{\mathbf{sensor\ size} \times \mathbf{working\ distance}}{\mathbf{field\ of\ view}} \quad (4)$$

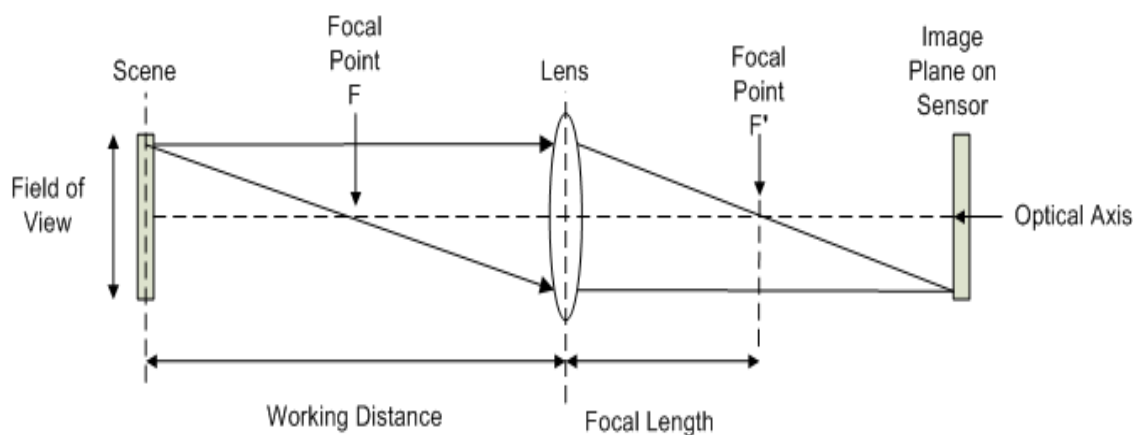


Figura 36 L'immagine mostra la posizione del punto focale. Esso corrisponde a quel punto sull'asse ottico dove s'intersecano i raggi che entrano nell'obiettivo. La lunghezza focale è la distanza tra questo punto e il centro ottico della lente e determina sia il campo di vista sia la distanza di focalizzazione della telecamera.

La stima del campo di vista per il dispositivo di eye tracking è stata effettuata analizzando le dimensioni dello specchio a 45° del device progettato e costruito all'AKT di Vienna [51], che sono di 36x26 mm. La distanza di lavoro è approssimativamente tra i 20 e i

25 cm e la dimensione del sensore è di 1/1.8" che corrisponde a 8.93 mm. Utilizzando questi dati la lunghezza focale ottima è di 40 mm. L'obiettivo deve quindi essere compatibile con la dimensione del sensore. Quando si usa un obiettivo adatto a un sensore più grande su un sensore di dimensioni inferiori, la lunghezza focale apparente sarà di dimensioni maggiore dello stesso fattore per cui il sensore è più piccolo. Al contrario se usiamo un obiettivo per un sensore più piccolo su un sensore con una diagonale maggiore, l'immagine proiettata non riuscirà a coprire l'intero sensore, producendo un'immagine con angoli scuri.

L'obiettivo scelto per le telecamere UI-1241-LE-NIR è il Lensagon B35020S12 prodotto dalla ditta tedesca Lensation. Tale obiettivo ha una lunghezza focale di 35 mm, è adatto a telecamere con una risoluzione spaziale di 1.3 Megapixel e pesa solo 15 grammi. Tale obiettivo è però adatto a un sensore di dimensioni 1/2" e non è IR-corrected. La decisione di acquistare lo stesso quest'obiettivo è dovuta, rispettivamente, all'impossibilità di reperire sul mercato un obiettivo S-mount adatto a sensori di 1/1.8" con una lunghezza focale sufficiente a soddisfare i requisiti del dispositivo, e alla garanzia da parte del produttore che l'utilizzo di una lente non IR-corrected non comprometta la qualità dell'acquisizione delle immagini, se non di un fattore pari al 2% alla lunghezza d'onda d'interesse (880 nm). Insieme all'obiettivo sono stati comprati gli anelli estensori ST5 e ST10 della Lensation che consentono di distanziare sufficientemente la lente dal sensore per permettere la focalizzazione. In figura 37 sono visibili la telecamera e l'obiettivo montato con i due anelli estensori.



Figura 37 Immagine di una delle due telecamere acquistate. Si può notare la telecamera vera e proprio cui sono collegato i due estensori in serie. sono visibili anche l'ottica della Lensagon e il filtro all'infrarosso montato su essa.

3.2.2 Sorgenti d'illuminazione e specchio

Nel nuovo prototipo di eye tracking progettato si è scelto di utilizzare gli stessi led, e la loro scheda di alimentazione, che sono stati usati nel primo prototipo, in quanto i requisiti di potenza e capacità emittiva delle sorgenti luminose non sono cambiati. Inoltre i valori radiometrici di questi led sono già stati calcolati e sono risultati conformi alle linee guida per la prevenzione di retina e cornea esposte alla radiazione infrarossa. Per quanto riguarda il led di fissazione si è scelto invece di utilizzare un comune led rosso. Come precedentemente riportato, lo specchio da inserire nella parte terminale del tubo deve soddisfare alcuni requisiti: una riflettenza superiore al 90% nello spettro infrarosso (in particolare a 880 nm) per raggi incidenti a 45 gradi e proprietà dosimetriche adatte all'utilizzo in radioterapia e protonterapia. Quest'ultimo requisito ha spinto a scegliere lo stesso specchio utilizzato nei dispositivi sviluppati all'AKT di Vienna. Tale specchio è il SEA-NIR prodotto dalla tedesca Präzisions Glas & Optik GmbH, che ha una riflettenza del 93.5% a raggi incidenti a 45 gradi fra i 700 e i 1200 nm. Sono stati acquistati due specchi quadrati e di dimensioni, calcolate per essere inseriti nel tubo, di 36 mm x 36 mm, per un costo totale di 260 Euro.

3.2.3 Sistema di supporto

La realizzazione di un sistema di supporto delle telecamere e dello specchio che consenta di distanziare le telecamere stesse dall'occhio, per garantire la corretta acquisizione delle immagini di pianificazione e il corretto irradiazione del target tumorale, è partita dal disegno tridimensionale delle componenti del sistema e dalla definizione del materiale di cui saranno costituiti questi elementi. Come già accennato, il sistema di supporto è formato da due parti: un case che contiene le telecamere, i led e la loro elettronica e un tubo che, fissato al case, consente alle telecamere di "vedere" l'occhio da monitorare attraverso uno specchio disposto a 45°. Si è deciso di produrre il sistema in due pezzi separati per consentire di inserire prima le componenti all'interno del case e poi di agganciare il tubo. Questo permette di effettuare la calibrazione delle telecamere e delle sorgenti d'illuminazione prima di fissare lo specchio con le stesse modalità del primo prototipo. I due pezzi si fisseranno l'uno all'altro attraverso viti e dadi in plastica. Nella prima fase della ricerca sono stati sviluppati dei modelli preliminari di case e tubo, usando il software di disegno tridimensionale gratuito Google Sketchup (fig. 38).

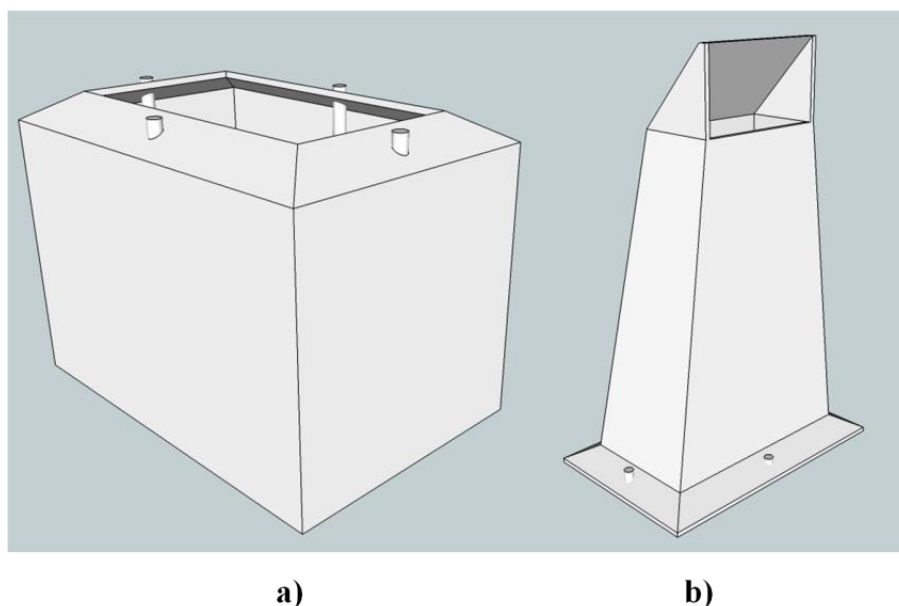


Figura 38 Immagini preliminari, disegnate con il software gratuito Google SketchUp del case (a) e del tubo (b).

Nei dispositivi sviluppati all'AKT di Vienna [51], case e tubo sono, rispettivamente, in POM e in alluminio. Infatti i metalli non sono necessariamente incompatibili con la risonanza magnetica, e l'alluminio è adatto a essere inserito in un ambiente con un forte campo magnetico, avendo una suscettibilità magnetica negativa (-1.8×10^{-6}). Nella prima fase si è comunque cercato di produrre entrambi i pezzi in POM, considerato il materiale migliore in termini di compatibilità con l'acquisizione d'immagini RM/TAC [51]. Entrando in contatto con diverse aziende specializzate nella produzione e nella lavorazione delle materie plastiche, come la Royal Toys, la Techno Plastic e la Virex Gomma, e inviando i modelli preliminari, si è sempre ricevuto una risposta negativa legata all'impossibilità di produrre simili oggetti in POM. Si è provato a contattare anche aziende, come la AGIT S.r.l. e la De Santis S.r.l., che lavorano polimeri con la tecnica del taglio a getto d'acqua, ma, anche in questo caso, è risultato impossibile produrre i pezzi in PoliOssiMetilene. Per questo motivo, sono state contattate alcune aziende che offrivano la possibilità di produrre prototipi in alluminio con la tecnica SLM (Selective Laser Melting). Questa tecnica, usata principalmente nella produzione di gioielli, consiste nella disposizione sequenziale di sottile strati di polvere su un tavolo di lavoro, e nella fusione di ognuno di questi per mezzo di un raggio laser che segue specifiche coordinate, istruite dal modello 3-D da riprodurre. In questo caso i pezzi sono realizzabili ma i preventivi per la produzione sono superiori ai 1000 euro. È stato quindi necessario trovare un'alternativa che fosse, allo stesso tempo, meno dispendiosa e adatta all'applicazione.

Attraverso una profonda analisi delle possibili soluzioni, la migliore è risultata produrre i pezzi con una stampante 3D. Per fare la stampa 3D sono disponibili numerose tecnologie concorrenti. Le differenze principali riguardano il modo in cui sono costruiti gli strati per creare le parti. Alcuni metodi usano materiali che si fondono o si ammorbidiscono per produrre gli strati, ad es. il selective laser sintering (SLS) e la modellazione a deposizione fusa (fused deposition modeling FDM), mentre altri depongono materiali liquidi che sono fatti indurire con tecnologie diverse. Ogni metodo ha i suoi vantaggi e i suoi inconvenienti e per questo motivo sono state contattate alcune aziende che offrono diverse soluzioni di stampaggio tridimensionale. A questo stato del progetto, si è entrati in possesso delle telecamere ed è stato possibile effettuare le misurazioni necessarie a definire indicativamente le dimensioni dei pezzi da produrre. Le dimensioni del case sono determinate dalla grandezza delle telecamere e da come esse sono disposte al suo interno. Si può indicare una larghezza di circa 12 cm e un'estensione nelle altre due dimensioni di 8 cm. Per quanto riguarda il tubo, si è scelta una lunghezza di circa 18 cm, che consentirebbe di avere una distanza specchio-occhio di 10-12 cm e una lunghezza totale del dispositivo di circa 26 cm. La parte terminale del tubo, che contiene lo specchio, si estende per 6 cm in direzione medio-laterale e per circa 4 cm nelle altre dimensioni. Sono stati creati disegni tridimensionali usando il software professionale Solid Edge (fig.39), che genera in uscita file in formato .stl che sono l'input delle stampanti tridimensionali per la produzione degli oggetti.

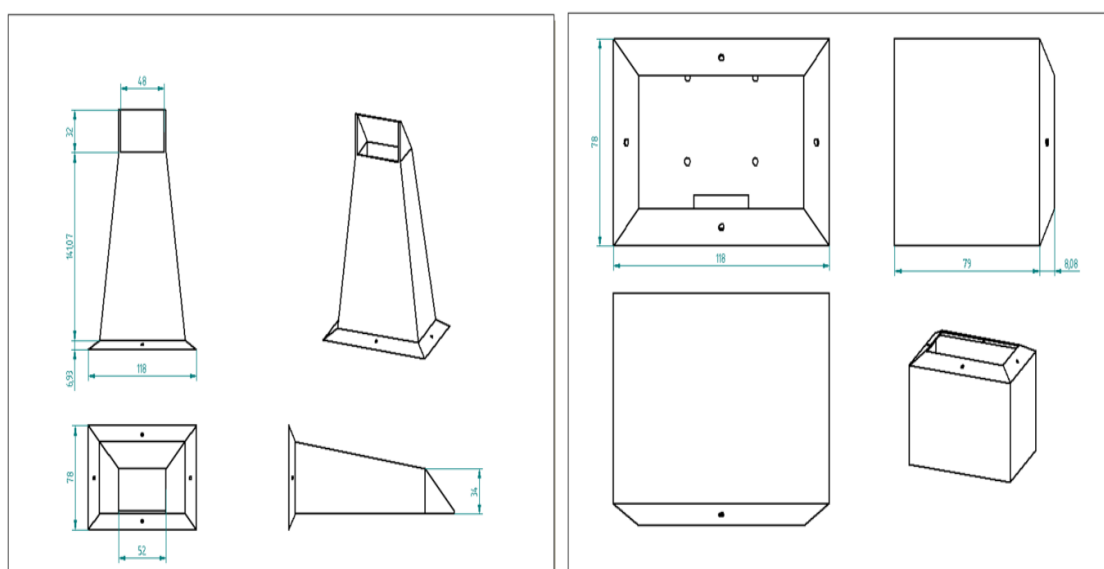


Figura 39 Disegni tecnici di tubo e case sviluppati con Solid Edge. Questo formato di file è quello che prende in ingresso la stampante tridimensionali per la produzione

Questi disegni sono stati inviati a diverse aziende tra cui la Delta Prototipi. Essa ha confermato la realizzabilità dei pezzi usando una stampante 3-D con tecnica stereo litografica e ha preventivato una spesa totale di 420 Euro per la produzione. Al laboratorio CartCasLab del dipartimento di bioingegneria del Politecnico di Milano, presso il quale il dispositivo è sviluppato, è disponibile una stampante 3-D Ultimaker (fig. 40). La particolarità di questa stampante, che utilizza la tecnica FDM per la produzione degli strati che compongono l'oggetto, è di essere disponibile sul mercato in modalità open-source. L'azienda produttrice, infatti, fornisce tutte le componenti elettroniche e strutturali della stampante, consentendo all'utilizzatore finale di configurarla a piacimento. Questa possibilità ha consentito al laboratorio di dotarsi, a un prezzo relativamente basso, di una stampante tridimensionale di alta qualità. L'azienda Ultimaker si occupa anche della commercializzazione dei materiali che possono essere usati con la stampante tridimensionale. Attualmente in laboratorio sono disponibili due materiali polimerici: il PLA (acido polilattico) e l'ABS (acrilonitrile-butadiene-stirene). L'ABS ha proprietà meccaniche di rigidità e durezza superiori al PLA essendo quindi più adatto all'applicazione di eye tracking. L'ABS presenta le seguenti caratteristiche salienti: una densità di 1,15 g/cc, una resistenza a trazione di 22 MPa, una resistività elettrica di $10^{10}\Omega$ e una suscettibilità magnetica negativa. È stato quindi intrapreso uno studio per determinare la compatibilità dell'ABS con gli ambienti di risonanza magnetica e TAC.

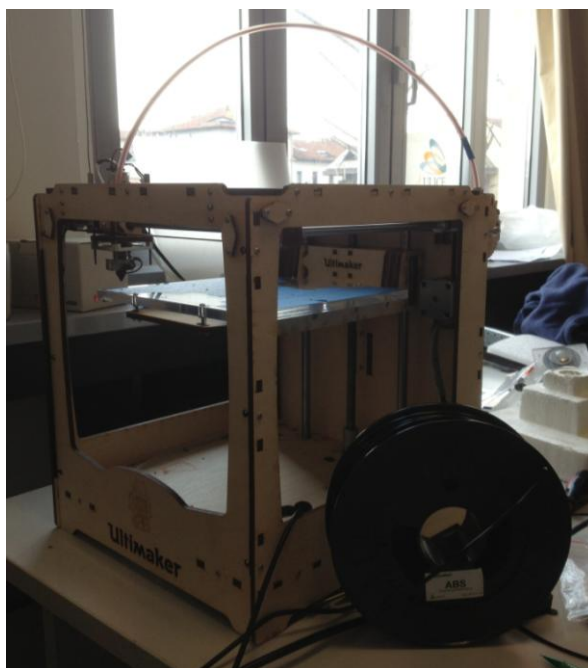


Figura 40 Immagine della stampante tridimensionale Ultimaker disponibile in laboratorio. Si può notare anche il rotolo nero di ABS.

Sono diverse le testimonianze in letteratura della compatibilità dei materiali termoplastici usati dalle stampanti tridimensionali con gli ambienti di risonanza magnetica [85][86][87]. In particolare lo studio intrapreso da Turkseven e Ueda sul design di un'interfaccia aptica compatibile con risonanza magnetica [87] ha motivato la scelta di usare l'ABS come materiale per la produzione del tubo e del case. Turkseven e Ueda hanno assemblato prototipi sia in Delrin (POM) sia in ABS e hanno confrontato il valore del rapporto segnale rumore nelle immagini RM acquisite durante l'uso dell'uno e dell'altro prototipo. Il rapporto segnale rumore (SNR- Signal to Noise Ratio) è stato calcolato come:

$$SD = \left[\frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{m_i} (V(i,j+1) - V(i,j))^2}{2 \sum_{i=1}^n (m_i) - 1} \right]^{1/2} \quad (5)$$

$$Noise = \frac{SD}{\sqrt{2}} \quad (6)$$

$$SNR = \frac{S}{Noise} \quad (7)$$

dove n è il numero di righe nell'immagine, m_i è il numero di colonne per ogni riga e $V(i,j)$ è il valore del pixel nell'immagine ottenuta come la differenza fra l'immagine di risonanza senza il dispositivo inserito al suo interno e l'immagine con il dispositivo all'interno del campo magnetico (fig. 41).

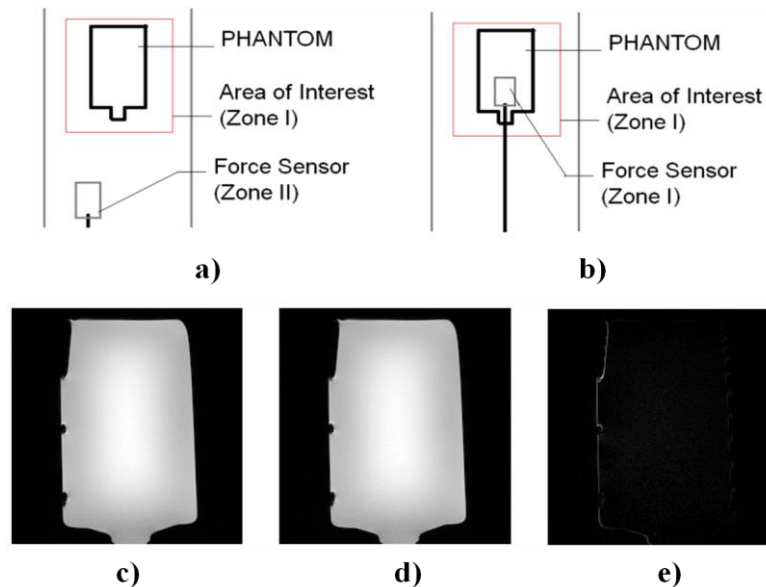


Figura 41 Immagini che testimoniano la compatibilità dell'ABS con la risonanza magnetica. In alto a sinistra (a), la prima condizione sperimentale in cui il dispositivo in ABS non è inserito all'interno del campo di vista (Field Of View - FOV) di risonanza. In alto a destra (b), il dispositivo è inserito nel FOV. In basso a sinistra (c), immagine del fantoccio senza il dispositivo inserito in risonanza, al centro, la stessa immagine nella condizione (b), e a destra (e) l'immagine differenza c - d.

Il rapporto segnale rumore è stato calcolato sia con il dispositivo inserito all'interno del campo magnetico principale della macchina di risonanza ma non all'interno della regione d'interesse in cui si acquisisce l'immagine (zona 2), sia con esso inserito nella regione d'interesse (zona 1). Per quanto riguarda il prototipo in Delrin, il rapporto segnale rumore è di 105,57 in zona 2 e 56,36 in zona 1, mentre per quello fatto con ABS si abbassa rispettivamente a 86,9 e 49,7. Questi test provano che dispositivi fatti in ABS, benché presentino un rapporto segnale rumore minore del POM, possono essere inseriti in risonanza magnetica anche in prossimità della regione d'interesse senza compromettere la qualità dell'immagine acquisita.

Sono stati acquistati inoltre alcuni accessori per l'inserimento e il fissaggio di telecamere ed elettronica all'interno del case. Il primo accessorio acquistato è una cerniera regolabile in POM che consenta di agganciare le telecamere alla parete laterale del case, aggiustandone l'inclinazione per puntarle in modo tale che lo stesso occhio, attraverso lo specchio a 45°, sia nel campo di vista di entrambe le telecamere. Queste due cerniere sono state fornite gratuitamente, come campioni, direttamente dall'azienda produttrice Alesa. Le cerniere CFU.40 CH-4 sono state scelte per l'ottima compatibilità geometrica con le telecamere: come si vede in figura 42, le telecamere presentano, ai quattro angoli, fori isolati elettricamente dal resto della scheda, del diametro di 3.2 mm e distanziati tra loro di 30 mm; le cerniere hanno invece un sistema di fissaggio con fori del diametro di 4.5 mm che distano tra loro di 31.7 mm.

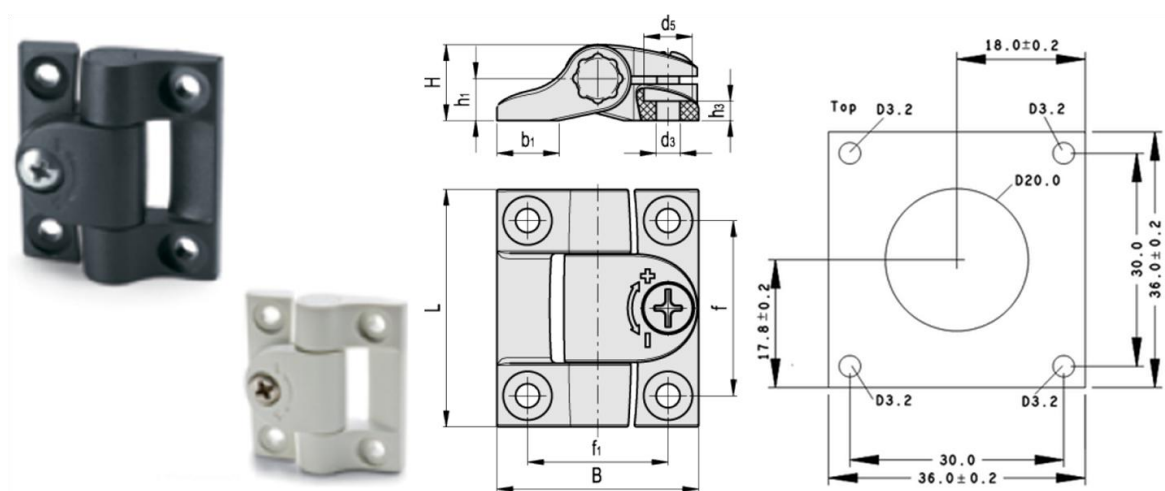


Figura 42 A sinistra, immagine della cerniera CFU CH-4 della Elesa nei due colori disponibili, Al centro, immagini prospettiche delle cerniere dalle quali è possibile valutare le dimensioni. A destra, immagine prospettica della telecamera board level in cui sono visibili i quattro fori ai quattro angoli e le dimensioni.

Per garantire il fissaggio delle diverse componenti del dispositivo (le cerniere alle telecamere, le cerniere al case, il case al tubo etc.) sono stati acquistati viti e dadi in materiale plastico (Nylon). Le viti e i dadi (RS Components - Vite testa svasata Nylon 6.6 M3x10mm e Dado piano ISO metrico Nylon 6.6 M3) hanno un diametro di 3 mm che consente di fissare rigidamente le telecamere alle cerniere, di regolarne l'inclinazione relativa e successivamente stabilizzarne la posizione avvitando la cerniera

3.2.4 Braccio robotico

La ricerca di un manipolatore passivo per il posizionamento del dispositivo di eye tracking è cominciata studiando i sistemi di sostegno di monitor e di luci utilizzati in ambiente clinico. Questi sistemi sono manipolatori passivi cui è possibile far assumere una determinata configurazione spostandoli manualmente. Ad esempio, è stato considerato e valutato dal vivo, il ViewMaster M6, prodotto dalla DataFlex, azienda olandese (fig.43). Questo manipolatore soddisfa del tutto le esigenze di movimentazione del dispositivo, ma è dotato di un sistema di bloccaggio troppo poco rigido per la procedura di posizionamento definita, che richiede che il manipolatore debba mantenere una configurazione fissa per un periodo abbastanza lungo. In generale, tutti i prodotti deputati al sostegno di monitor o luci non presentano sistemi di bloccaggio o, se ci sono, il bloccaggio non è sufficientemente rigido.

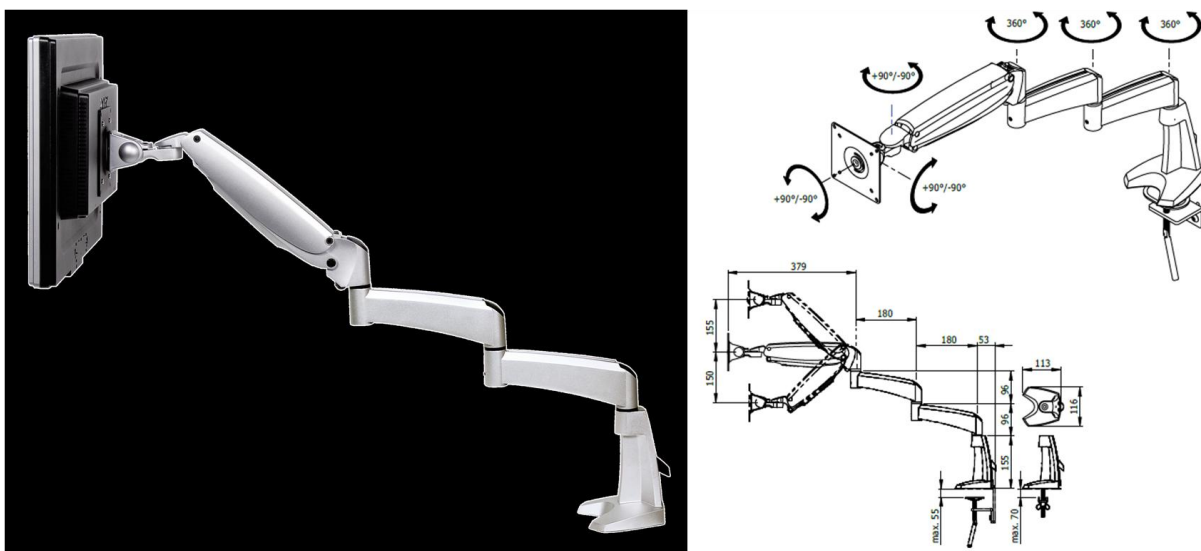


Figura 43 View Master M6 della Dataflex. A sinistra sono visibili tutti i movimenti che il braccio può compiere. Esso però ha un sistema di bloccaggio non sufficientemente rigido.

Per questo motivo, si è deciso di analizzare i prodotti della Manfrotto, azienda italiana leader nel settore di apparecchiature di supporto per la fotografia e il cinema. Fra i prodotti della Manfrotto, il Magic Arm è stato subito identificato come il più adatto per muovere il

sistema di eye tracking. Come si vede in figura 44, il braccio è costituito da due segmenti uniti fra di loro da un giunto rotazionale. Agli estremi dei due segmenti è presente un giunto sferico per un totale di sei gradi di libertà. Il Magic Arm pesa 1.07 Kg, ha una capacità di carico di 3 Kg, un allungamento massimo di 53 cm ed è interamente composto di alluminio. Tutti i requisiti per il braccio robotico necessario all'eye tracker sono soddisfatti, a parte l'estensione. Una lunghezza di 53 cm è infatti insufficiente a disporre l'eye tracker sopra l'occhio del paziente, sulla base delle considerazioni antropometriche precedentemente effettuate. Per questo motivo, si è deciso di integrare il braccio estensore Extension Arm. Il braccio ha una capacità di carico di 8 kg e può essere direttamente connesso al Magic Arm. La sua lunghezza di 20 cm consente di ottenere un allungamento totale del braccio di 70 cm che può essere giudicata sufficiente per l'applicazione. A un'estremità del braccio è necessario introdurre un sistema di fissaggio al lettino o alla sedia di trattamento. Il Morsetto SuperClamp della Manfrotto è progettato per questo scopo: inserendo l'estremità del Magic Arm nella fessura visibile in figura 44, è possibile fissare rigidamente il braccio alla clamp che funge poi da morso per essere bloccata al lettino o alla sedia di trattamento. I prezzi di Magic Arm, SuperClamp ed Extension Arm sono rispettivamente di 113, 33 e 25 Euro per una spesa totale di 171 Euro.



Figura 44 I tre prodotti Manfrotto usati in questo lavoro di tesi. A sinistra il Magic Arm, a destra in alto la SuperClamp e in basso a destra il braccio estensore.

In futuro, nel dispositivo finale di eye tracking si prevede di introdurre un sistema di movimentazione costituito da un braccio robotico attivo (che presenta meno problemi di localizzazione e riposizionamento dell'eye tracker), opportunamente integrato con sistemi di controllo per garantire la sicurezza del paziente. Per questo motivo si è intrapresa una piccola ricerca di mercato anche per questi prodotti. In generale, i manipolatori meccanici attivi presenti sul mercato sono progettati per applicazioni industriali, principalmente in catena di

montaggio. Molti di questi robot sono, infatti, molto grandi e capaci di sollevare un peso molto elevato. Tuttavia, le principali case di produzione di robot industriali presentano anche prodotti più piccoli progettati per applicazioni che non richiedono grandi capacità di carico ma piuttosto un'elevata accuratezza geometrica di posizionamento. È in questa fetta di mercato che si possono trovare i prodotti più adatti a essere usati per la mobilitazione dell'eye tracker. Oltre alla capacità di carico e allo spazio di lavoro, una proprietà che deve essere analizzata con attenzione nei bracci robotici attivi è la ripetibilità. Questa caratteristica indica l'accuratezza spaziale con la quale il robot si riconfigura in una posizione nota. I bracci robotici attivi delle principali case di produzione, Kuka, Yamaha, Kawasaki e Universal Robots, presentano ripetibilità sub millimetriche e sono venduti insieme ad un software dedicato per il pilotaggio che permetta la mobilitazione dell'intero sistema.

Il prodotto che ha suscitato più interesse per l'applicazione oggetto di questa tesi è il PowerBall Arm prodotto dall'azienda spagnola Robotnik (fig.45).



Figura 45 Il PowerBall Arm della Robotnik nella configurazione a sei gradi di libertà. Sono visibili i tre servo-attuatori.

Esso presenta un peso totale di 12.5 kg e una capacità di carico di 6 kg e integra servo-attuatori modulari a due gradi di libertà, chiamati PowerBall. Ognuno di essi corrisponde a un giunto sferico. Nella configurazione a sei gradi di libertà, presenta un massimo allungamento di 610 mm, più basso di quello che necessiterebbe all'eye tracker ma questo parametro può essere personalizzato in accordo alle necessità del cliente. Particolarmente pregiata è la ripetibilità spaziale di 0.06 mm: essa risulta migliore rispetto ai prodotti concorrenti e addirittura superiore di un ordine di grandezza rispetto ai requisiti definiti in questo lavoro di

tesi. La movimentazione del manipolatore avviene attraverso un pad (quello della celebre console Sony Play Station), che lo rende particolarmente facile da usare. È possibile controllare ogni asse del robot individualmente e, grazie a marker attivi integrati ai segmenti, è possibile sviluppare un'interfaccia grafica tridimensionale di controllo. Il prezzo è però commisurato alla qualità del prodotto: il preventivo per l'acquisto di un PowerBall Arm è di poco inferiore ai 25.000 Euro.

3.3 SVILUPPO SOFTWARE

Il presente lavoro di tesi si è concentrato sulla definizione dell'hardware del sistema, conservando il software, già testato, del primo prototipo. Ciò nonostante, il software è stato modificato in relazione ai profondi cambiamenti strutturali del sistema e all'upgrade delle librerie utilizzate. Nello sviluppo software del primo prototipo, per la scrittura del codice è stato Microsoft Visual Studio 2008 Professional Edition, e la versione delle librerie OpenCv utilizzate è stata la 1.1. Per ottimizzare il funzionamento dell'applicazione e integrare nuove funzionalità, è risultato opportuno aggiornare sia l'ambiente di sviluppo, passando a Microsoft Visual Studio 2010, sia le librerie OpenCv, scaricando la versione 2.1. Quest'operazione di aggiornamento ha richiesto l'individuazione di tutte le funzioni delle librerie 1.1 che erano state modificate o il cui funzionamento era stato perfezionato nella versione 2.1, ridefinendole conformemente alle necessità dell'applicazione. È stato poi testato il funzionamento corretto del software aggiornato utilizzando le componenti hardware del primo prototipo di eye tracking [69].

3.3.1 Controllo delle telecamere

Dal momento in cui si è entrati in possesso delle telecamere, il codice è stato modificato per integrare le funzionalità offerte dalle UI-1241-LE nel software precedentemente elaborato. Infatti, la IDS mette a disposizione un Software Development Kit che contiene API per interfacciare le telecamere a un'applicazione custom-made e un manuale online con un'esaustiva spiegazione di ogni procedura fornita. Appurato che le funzioni di OpenCv per l'inizializzazione delle telecamere e la lettura delle immagini acquisite non sono compatibili con le nuove telecamere, è risultato necessario creare una classe all'interno del codice, definita come *CUeyeCamera*, in cui sono implementate tutte le funzioni d'interazione tra applicazione e telecamera, usando le API dedicate. Conseguentemente, è stata ridefinita la procedura di acquisizione video del software del prototipo. Nel codice originale l'acquisizione

in tempo reale dei flussi di dati provenienti dalle due videocamere connesse al computer, il salvataggio su disco fisso dei filmati e la riproduzione dei file registrati sono gestite all'interno della classe *CStereoCamera*, cui appartengono due oggetti *CCamera* riferiti ai singoli dispositivi video. La nuova classe di gestione delle telecamere è inserita all'interna dell'oggetto *CCamera*, cercando così di conservare il flusso di lavoro del software del prototipo, modificando solo le funzioni che interagiscono direttamente con la telecamera. Sono tre le funzionalità espletate con le API delle telecamere: l'inizializzazione, l'acquisizione video e la chiusura delle telecamere.

Come si vede in figura 46, la procedura d'inizializzazione delle telecamere avviene sequenzialmente per il dispositivo identificato come destro e quello identificato come sinistro. Le API delle telecamere IDS forniscono una funzione per il rilevamento e il settaggio di tutti i parametri della telecamera, dal tempo d'esposizione al pixel clock, dal frame rate alla definizione di regioni d'interesse. In particolare la funzione d'inizializzazione rileva, per ognuno dei parametri, il valore attuale della telecamera e il range di valori concesso e definisce i parametri secondo un'ottimizzazione definita dall'utente. È così possibile settare, ad esempio, il tempo di esposizione come un valore intermedio fra il massimo tempo di esposizione possibile, che, se scelto, genera un'immagine molto luminosa, e il minimo tempo di esposizione, che, al contrario, non permette al sensore di catturare tanta luce. La funzione d'inizializzazione comincia estraendo informazioni su camera e sensore. È così possibile conoscere, ad esempio, il numero di serie della telecamera, la casa produttrice, l'ID del sensore e due parametri importanti come il device ID e il camera ID. Il device ID è generato automaticamente dal driver a seconda dell'ordine di connessione delle telecamere al PC e non è persistente. Al contrario, il camera ID è conservato all'interno della memoria della telecamera ed è liberamente modificabile. È questo il valore utilizzato per l'inizializzazione delle telecamere e la loro visualizzazione video. La funzione *is_GetCamerasInformation()* permette di conoscere il camera ID delle due telecamere che è stato settato in una fase precedente. La funzione di "swap" sviluppata nel primo prototipo, che consente di invertire la telecamera destra con la sinistra rispettando la configurazione fisica, è implementata invertendo i camera ID attraverso la funzione *is_SetCameraId*. Inoltre, è possibile definire le dimensioni, in pixels, dell'immagine acquisita dalle telecamere, sfruttando la capacità del sensore di acquisire solo regioni d'interesse all'interno dell'intero campo di vista. Questa grandezza determina anche la quantità di memoria in cui è allocato il dato immagine acquisito dalla telecamera. È quindi necessario, ogni volta che si vorrà selezionare una ROI all'interno dell'immagine, allocare uno spazio di memoria di dimensioni conformi. Con la funzione

is_CaptureVideo() si entra in free-run mode, dove l'immagine acquisita è allocata in memoria frame per frame.

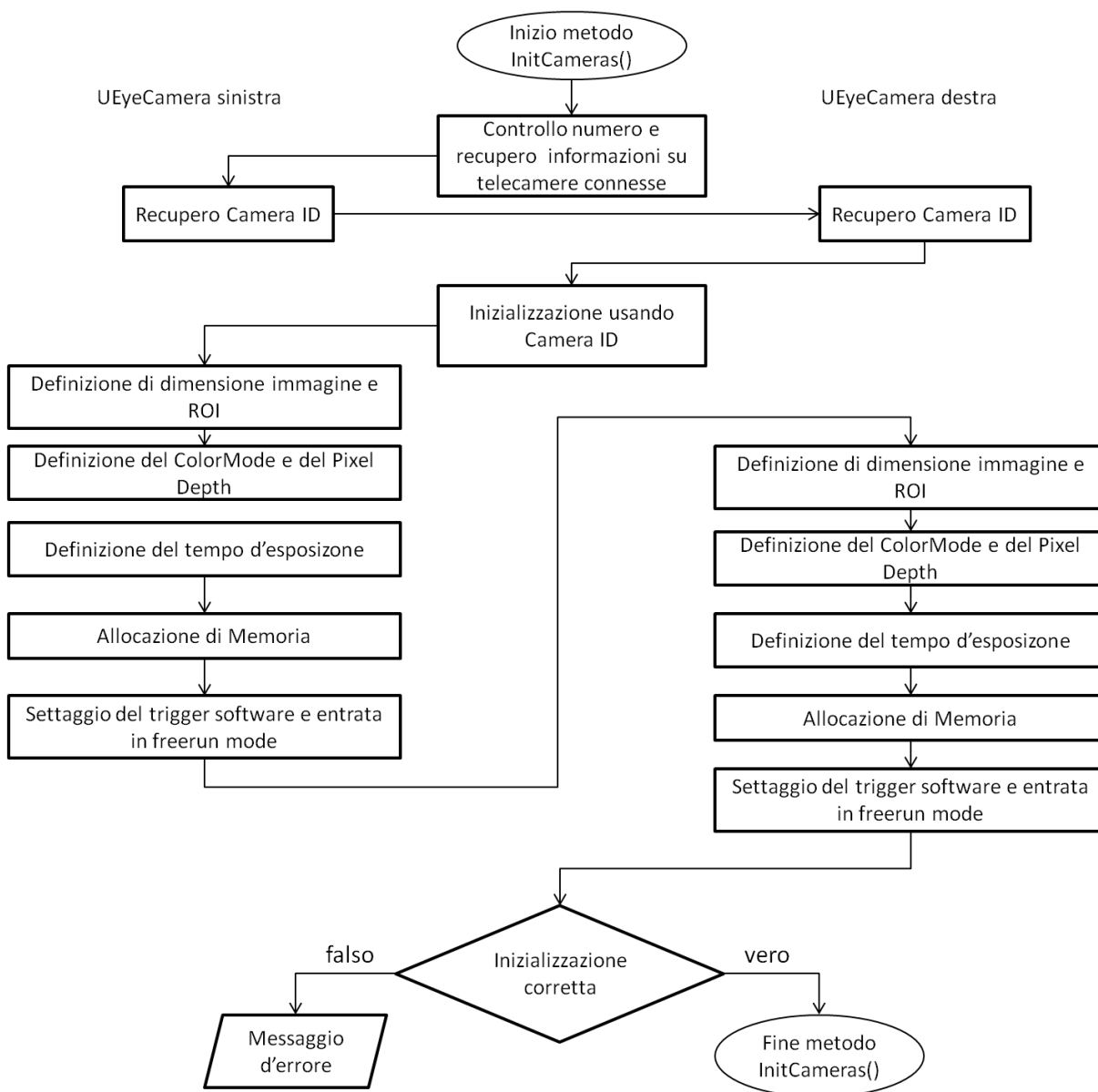


Figura 46 Diagramma di flusso relativo al metodo *InitCameras()* della classe *CUeyeCamera*, preposto all'inizializzazione delle videocamere.

L'acquisizione e la visualizzazione video avvengono in altre due funzioni all'interno della classe *CUeyeCamera*. La prima funzione, *GrabFrame*, usa il comando *is_GetImageMem* per estrarre il dato immagine dalla memoria allocata in fase d'inizializzazione. Questa funzione è chiamata in sequenza per le due telecamere, allo scopo di minimizzare le latenze nell'acquisizione delle immagini corrispondenti, requisito fondamentale per l'implementazione di tecniche stereoscopiche. Il tempo che il software

impiega a estrarre i frame dalle due telecamere è di circa 0.6 ms, giudicato sufficientemente basso per garantire la sincronizzazione delle telecamere. La seconda, *GetImage*, converte il dato in una forma compatibile alle funzioni delle librerie OpenCv usate nell'elaborazione delle immagini. In figura 47, è rappresentato il workflow delle due funzioni. Esiste un controllo sulla corretta lettura della memoria dedicata all'immagine. Ogni volta che l'immagine non è correttamente acquisita appare un messaggio di errore e il flusso video è interrotto. Dopo la conversione dell'immagine nel formato *IpImage* compatibile con le librerie OpenCv utilizzate, avvengono l'elaborazione e la visualizzazione. Si è scelto di non modificare le funzioni di segmentazione delle feature oculari, in quanto testate con successo nello sviluppo del primo prototipo.

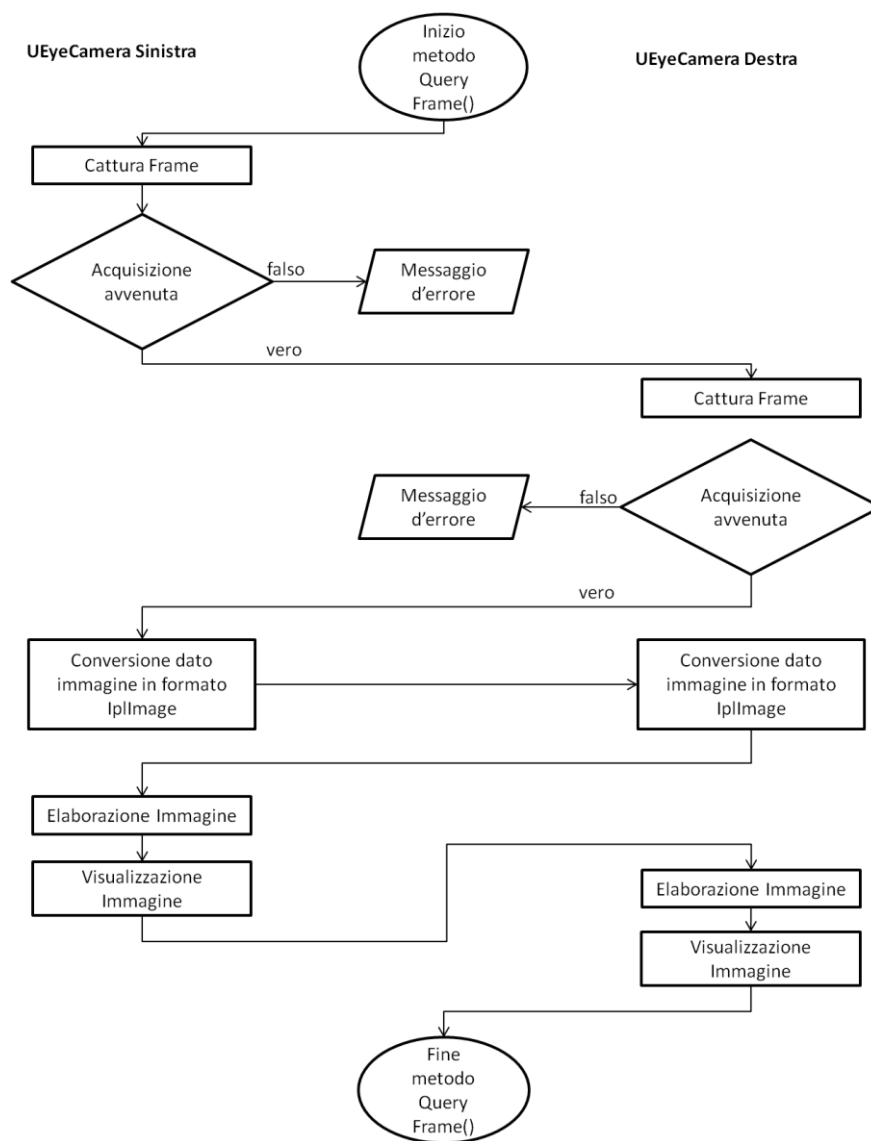


Figura 47 Diagramma di flusso relativo al metodo *QueryFrame()* della classe *CStereoCamera*, preposto all'acquisizione, all'elaborazione e alla visualizzazione delle immagini acquisite dalle videocamere. In particolare sono evidenziate le funzione della classe *CUeyeCamera* che estraggono il dato e lo convertono in un formato compatibile alle librerie OpenCv.

3.3.2 Calibrazione dello specchio

L'intera procedura di calibrazione del dispositivo di eye tracking deve essere modificata rispetto al primo prototipo. La calibrazione delle telecamere e dei led avviene nel momento in cui sono inseriti all'interno del case di supporto. Senza agganciare il tubo al case, si calibreranno le telecamere e le sorgenti d'illuminazione secondo la stesse modalità implementate nel software del primo prototipo. Se si garantisce un fissaggio solido delle telecamere e dei led al sistema di supporto, è possibile affermare che le mutue distanze tra essi non cambieranno nel tempo. Quest'ipotesi ci consente di effettuare la calibrazione una sola volta. Quando la procedura è avvenuta con successo, è possibile agganciare il tubo al case e mantenere questa configurazione fino al momento in cui non si riterrà opportuno effettuare una calibrazione di verifica.

La nuova struttura geometrica del dispositivo impone che le telecamere vedano l'occhio attraverso uno specchio a 45 gradi posto sopra di esso. La stima delle coordinate reali del centro della cornea e della pupilla avviene elaborando l'immagine virtuale riflessa dallo specchio. Su questa immagine sono rilevati i due riflessi corneali e il contorno della pupilla. L'operazione di triangolazione consente di definire la posizione virtuale di queste feature e di risalire alle coordinate reali definendo la posizione e l'orientamento della superficie riflettente, utilizzando le stesse funzioni che sono impiegate nel prototipo per la calibrazione delle sorgenti luminose [76]. È stata quindi introdotta una fase di calibrazione ulteriore in cui è definita la posizione e l'orientamento dello specchio rispetto al sistema di riferimento delle telecamere, sfruttando marcatori riflettenti all'infrarosso posizionati sullo specchio stesso. La ricostruzione della posizione tridimensionale del centroide di questi marcatori e la definizione di un versore normale alla superficie sulla quale i marcatori sono posizionati, consentono di ottenere i dati necessari a implementare la funzione (1). Sotto l'ipotesi che i materiali che compongono il sistema di supporto del dispositivo (tubo e case) abbiano una rigidità meccanica alta, si può affermare che la posizione relativa di specchio e telecamere non cambi. I parametri calibrati che definiscono posizione e orientamento dello specchio si mantengono quindi validi fino a che il tubo e il case sono connessi fra loro e saranno utilizzati nelle funzioni che definiranno la posizione tridimensionale di centro di cornea e pupilla durante il funzionamento normale del dispositivo.

La funzione di triangolazione implementata nel software riferisce le coordinate tridimensionali al sistema di riferimento della telecamera sinistra, la cui posizione non è riconoscibile a priori ed è determinata dalla procedura di calibrazione. Risulta comodo riferire i dati dell'eye tracker rispetto a un sistema di riferimento definito dall'utente e facilmente

riconoscibile. Si è deciso quindi di definire il sistema di riferimento assoluto (ACS) del dispositivo di eye tracking solidale allo specchio, in quanto è il componente più vicino all'occhio. Inoltre è possibile integrare sfere radio-opache ai marcatori presenti sullo specchio affinché la loro posizione sia rilevabile anche in TAC. In questo modo è possibile ricostruire la posizione del sistema di eye tracking rispetto all'isocentro del sistema di imaging. L'origine del sistema di riferimento assoluto è identificata dal centroide dei marcatori disposti sullo specchio. Si è considerato, come asse Y, la normale allo specchio e, come asse X, il versore che congiunge il centroide con uno dei marcatori. Infine l'asse Z è dato dal prodotto vettoriale tra l'asse X e l'asse Y (fig. 48).

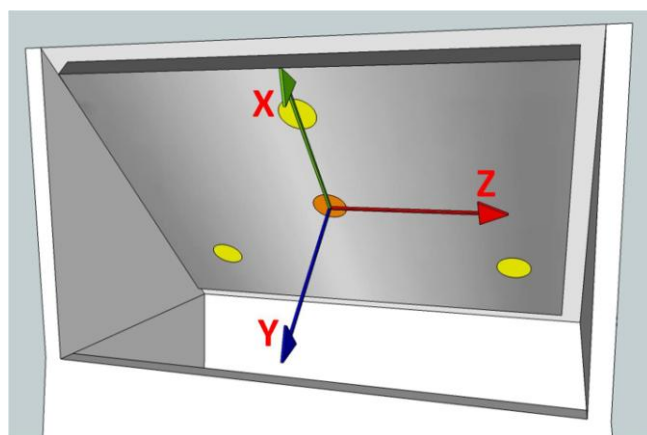


Figura 48 L'immagine rappresenta il sistema di riferimento assoluto del dispositivo di eye tracking definito con tre marcatori (in giallo). L'origine corrisponde al centroide dei marcatori (in arancione), l'asse Y alla normale al piano dello specchio e l'asse X al versore congiungente il centroide a uno dei marcatori scelto arbitrariamente. L'asse Z è dato dal prodotto vettoriale tra i due assi precedentemente definiti.

La procedura di calibrazione dello specchio è implementata all'interno di un'interfaccia grafica chiamata *MirrorCalibrationDlg* (fig.49). In questa interfaccia, un'immagine mostra come sarà definito il sistema di riferimento assoluto e qual è la corretta disposizione spaziale dei marcatori. Le ellissi estratte sono disegnate sull'immagine acquisita per fornire all'utente un feedback sulla correttezza della posizione e delle dimensioni delle strutture segmentate. Le coordinate bidimensionali dei marcatori identificati sui frame corrispondenti sono utilizzate per ricostruire la localizzazione 3D di tali punti. È poi calcolato il centroide dei marcatori, definito come quel punto che ha come coordinate la media delle coordinate dei diversi marcatori, e la normale, definita come il prodotto vettoriale tra vettori che appartengono al piano dello specchio. Questi valori sono memorizzati in un file di configurazione in formato XML, che è utilizzato nelle successive implementazioni della funzione (1) per l'individuazione della posizione reale dei centri di pupilla e cornea dai loro

riflessi sullo specchio. Successivamente, è definito il sistema di riferimento assoluto del dispositivo di eye tracking e generata la matrice di roto-traslazione che permette di passare dal sistema di riferimento delle telecamere all'ACS. Anche questa matrice è memorizzata all'interno di un file di formato XML. Dopo questa fase di calibrazione ogni punto tridimensionale rilevato dall'eye tracker sarà espresso in questo sistema di riferimento.

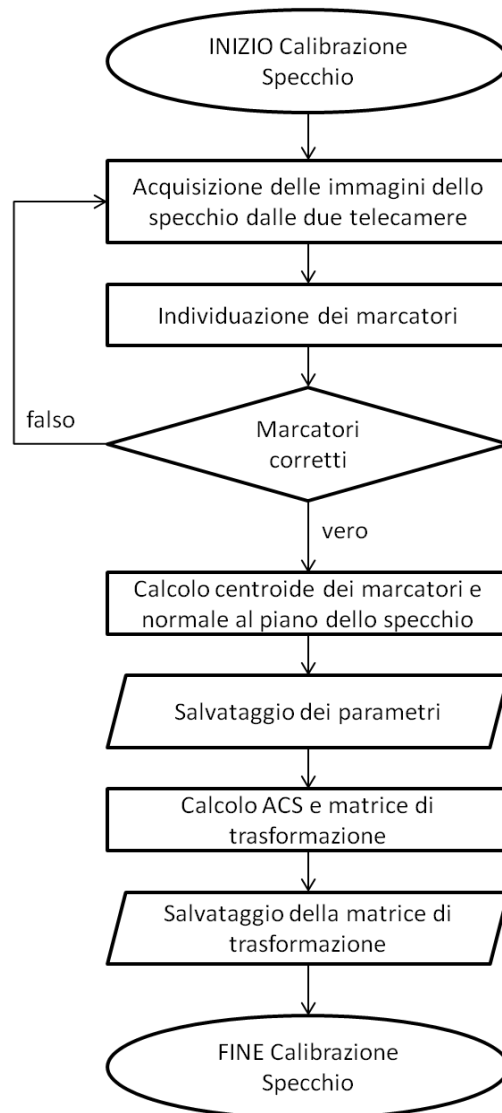


Figura 49 Diagramma di flusso della procedura di calibrazione dello specchio. L'obiettivo è risalire alla posizione e l'orientamento dello specchio per implementare la funzione 1 e costruire il sistema di riferimento assoluto del dispositivo e la matrice di trasformazione che consente di definire i punti individuati nello spazio rispetto a esso.

La segmentazione dei marcatori sull'immagine acquisita dalla due telecamere avviene secondo lo stesso schema usato per la segmentazione dei led nelle immagini di calibrazione delle sorgenti luminose nel primo prototipo. Infatti, si può supporre che nel dispositivo ultimato questi marcatori saranno più luminosi del resto dell'immagine essendo illuminati dai

due led all'infrarosso. Un'operazione di sogliatura, seguita da un fitting ellittico, permette di individuare con precisione i marcatori sull'immagine. La funzione di segmentazione dovrà essere modificata qualora si decidesse di aumentare il numero dei marcatori. Il minimo numero di punti nello spazio che identificano univocamente un piano sono tre. Utilizzare un numero di marcatori maggiore può aumentare l'accuratezza d'individuazione di posizione e orientamento dello specchio. La decisione sul numero di marcatori da utilizzare dovrà essere effettuata a dispositivo completato.

4. DISCUSSIONE E SVILUPPI FUTURI

L'obiettivo di questo lavoro di tesi è stato lo sviluppo progettuale di un sistema di eye tracking non invasivo e basato su tecniche tridimensionali di video oculografia all'infrarosso, adatto all'applicazione in ambito clinico durante trattamenti di tumore oculare mediante radioterapia stereotassica e protonterapia. Partendo da un primo prototipo sviluppato da Fassi A. [69], si sono individuate le potenzialità delle soluzioni adottate e i difetti strutturali. Il primo prototipo era stato assemblato con componenti a basso costo, allo scopo di sviluppare e validare il software dell'applicazione, senza porre nessun interesse ai requisiti fondamentali per l'applicazione in ambito clinico del dispositivo. Questo lavoro di tesi si è proposto di definire le soluzioni che si dovranno adottare per tramutare il primo prototipo in un secondo dispositivo, che conservi le potenzialità software del primo, ma rivoluzioni la componente hardware, allo scopo di renderlo adatto all'applicazione clinica. Si è definito un design costruttivo che rispettasse i requisiti di miniaturizzazione per i dispositivi da utilizzare in radioterapia stereotassica e protonterapia e risolvesse le complessità dovute all'introduzione di componenti elettroniche all'interno di risonanza magnetica e TAC. Si è quindi intrapresa una ricerca di mercato che consentisse di individuare le componenti più adatte disponibili sul mercato, partendo dalle telecamere fino al sistema di supporto. Sono state analizzate diverse camere che montano diversi sensori. Dal confronto delle loro caratteristiche, sono state scelte e acquistate le telecamere UI-1241-LE-NIR della IDS. Sono state effettuate ricerche riguardo la compatibilità di diversi materiali con ambienti di risonanza magnetica e TAC, scegliendo il polimero ABS per la realizzazione del sistema di supporto dell'eye tracker. Si sono, infine, definite nuove procedure di calibrazione e protocolli di posizionamento del dispositivo, in relazione alla nuova struttura e all'applicabilità in ambito clinico.

Allo stato attuale, sono state acquistate tutte le componenti che costituiranno l'eye tracker e sono state definite le linee guida per la sua realizzazione. Le attività che si dovranno svolgere per completare l'intero progetto sono:

- Integrazione e assemblaggio delle componenti in un dispositivo miniaturizzato e adatto all'applicazione clinica.
- Realizzazione del sistema di posizionamento dell'eye tracker e calibrazione rispetto ai sistemi isocentrici di imaging e di trattamento.
- Test della compatibilità del dispositivo con Risonanza Magnetica e Tomografia Computerizzata, cioè i sistemi di imaging utilizzati per la pianificazione dei trattamenti radioterapici.

- Test del dispositivo su pazienti, sia in fase di trattamento sia in fase di pianificazione, in combinazione con tecniche di riconoscimento della posizione del target tumorale tradizionali, per validarne il funzionamento.

La componente hardware sarà completata nel momento in cui saranno stabilite in modo definitivo le dimensioni del sistema di supporto del dispositivo (tubo e case). Allo stato attuale, non è ancora stata definita una configurazione finale. Nella prima fase dello sviluppo si era pensato di posizionare le telecamere all'interno del case ruotate di 90 gradi allo scopo di rendere l'intera struttura più piccola. Questa configurazione può introdurre delle complicazioni per quanto riguarda le funzioni di triangolazione, che sono definite per una configurazione nella quale le stereo camere sono affiancate. Ruotando le telecamere questa configurazione non è rispettata e l'effetto può essere una calibrazione meno accurata, con parametri di distorsione delle telecamere particolarmente elevati. Questo potrebbe essere dovuto sia alla rotazione delle telecamere sia al fatto che le procedure di calibrazione stimano questi parametri. Quando si utilizzano telecamere e ottiche di fascia alta la correzione della distorsione radiale e tangenziale può non essere necessaria. Stimare parametri che sono così vicini a zero può portare a valori corrotti da rumore o a problemi numerici. Tale fenomeno è definito *overfitting* [74]. Le librerie OpenCV consentono di definire a priori i valori dei parametri di distorsione che possono essere preventivamente posti a zero per evitare l'*overfitting*. Nel momento in cui s'individuerà la configurazione migliore possibile per le telecamere, sarà possibile definire le dimensioni finali del sistema di supporto dell'eye tracker. Sarà necessario anche perfezionare le procedure di calibrazione dei led. Per determinare la direzione dell'asse ottico occorre conoscere la posizione nello spazio delle sorgenti luminose all'infrarosso. Infatti il centro di curvatura della cornea è calcolato come l'intersezione, o il punto medio del segmento a minore distanza, tra due rette che passano per il led e il riflesso corneale che genera sull'occhio. Adottando la configurazione con lo specchio a 45 gradi, risulta evidente come la linea che congiunge il led e il riflesso corneale non corrisponde al percorso effettivo della radiazione infrarossa, ma piuttosto, per la determinazione del centro della cornea, si deve rilevare la posizione del riflesso della luce infrarossa sullo specchio. Questo corrisponde all'intersezione fra la linea della luce emessa dal led infrarosso e il piano dello specchio. Trovati questi due punti sul piano dello specchio è possibile utilizzare le tecniche di video-oculografia utilizzata nel primo prototipo. Questi e altri accorgimenti dovranno essere introdotti per completare la componente hardware e perfezionare quella software, rendendole compatibili e funzionanti.

La fase successiva al completamento della parte hardware del dispositivo e del manipolatore meccanico per il posizionamento, sarà quella di test. I test di compatibilità con i sistemi di imaging utilizzati in fase di pianificazione, così come i test su paziente, saranno effettuati a CNAO durante lo studio clinico della fattibilità di trattamenti di protonterapia oculare. Per la fase di test sarà in particolare necessario definire un sistema di aggancio del dispositivo di eye tracking che permetta di connettere rigidamente e univocamente il manipolatore meccanico alla sedia di trattamento e al lettino TAC utilizzati a CNAO. Il sistema presente a CNAO per l'immobilizzazione della testa del paziente è prodotto dalla Civco Medical Solution. Il sistema d'immobilizzazione della testa e del collo del paziente è lo stesso in fase di imaging e in fase di trattamento e consiste nel Type-S™ Head Extension utilizzato in combinazione con una maschera termoplastica (fig.50). Una soluzione potrebbe essere la produzione di placche di fissaggio che si connettano rigidamente all'Head Extension della Civco, sfruttando i fori che ci sono sulla "spalla", e in cui si possa inserire e bloccare un'estremità del braccio robotico.

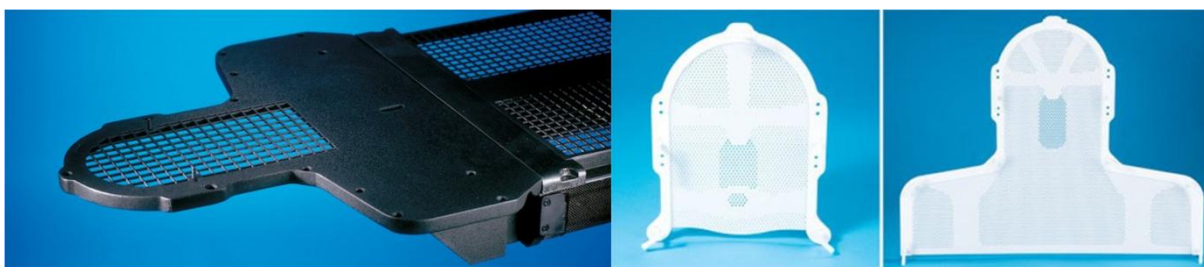


Figura 50 Sistema d'immobilizzazione del distretto testa-collo prodotto dalla Civco. A sinistra l'Head Extension fissata alla sedia e al lettino in modo calibrato. Al centro la maschera termoplastica per la sola testa e, a destra, per il distretto testa collo.

Il dispositivo dovrà inoltre essere calibrato rispetto al sistema isocentrico della macchina di risonanza o di TAC e della sala di trattamento. La procedura di calibrazione, pensata per il dispositivo di eye tracking, è quella tradizionale dei sistemi ottici. Le stereo camere dell'eye tracker acquisiscono immagini di un oggetto tridimensionale riconoscibile dalle telecamere (marcatori riflettenti all'infrarosso), allineato con il sistema di riferimento della sala usando i laser. Attraverso le procedure di triangolazione, il dispositivo potrà riconoscere la posizione e l'orientamento del sistema di riferimento della sala di trattamento. In questo modo sarà possibile risalire alla posizione del dispositivo rispetto all'isocentro della sala, procedura che potrebbe validare il corretto riposizionamento del dispositivo di eye tracking secondo il protocollo definito in precedenza, e definire una matrice di trasformazione

che permetta di esprimere i parametri rilevati dal dispositivo nel sistema di riferimento assoluto della sala di trattamento.

Durante la procedura di test del prototipo di eye tracking sviluppato, dovrà essere testata e validata non solo la qualità della ricostruzione tridimensionale oculare ma anche l'effettiva compatibilità del dispositivo con i sistemi di imaging e con il sistema di somministrazione della dose. Benché gli studi effettuati sui materiali scelti e le testimonianze di altri dispositivi utilizzati durante TAC e Risonanza inducano a pensare che il dispositivo sia perfettamente compatibile con tali ambienti, occorrerà testare direttamente il prototipo, inserito all'interno dei gantry RM/TAC, e verificare che effettivamente non ci siano interferenze, con il campo magnetico per RM, e con l'assorbimento dei raggi X per la TAC, né artefatti nelle immagini acquisite.

L'ultima fase del progetto sarà di test sui pazienti sia durante la fase di pianificazione che durante il trattamento. Saranno effettuati sul secondo prototipo test di accuratezza della ricostruzione delle coordinate tridimensionali dei punti utilizzando un oggetto noto, e verifiche dell'accuratezza nella ricostruzione della direzione dello sguardo, facendo fissare al paziente punti di cui conosciamo la posizione nello spazio, e saranno determinate le prestazioni computazionali del software definitivo. Questi test, che sono gli stessi definiti per il primo prototipo, dovranno tenere conto dell'introduzione dello specchio a 45 gradi. Essi, da soli, non possono garantire la correttezza nella ricostruzione della posizione del target tumorale durante l'intervento. Per questo motivo, almeno per un periodo iniziale, il dispositivo dovrà essere utilizzato in combinazione con le tecniche tradizionali di rilevamento della posizione tridimensionale della lesione oculare. In protonterapia queste si basano sull'utilizzo di clip di tantalio. Il confronto fra i risultati ottenuti con il nuovo eye tracker e quelli ottenuti con le clip di tantalio permetterà di validare il funzionamento del dispositivo di eye tracking proposto e di introdurlo nella pratica clinica.

I vantaggi dell'introduzione clinica di questo dispositivo sono molteplici, tra cui innanzitutto la natura completamente non invasiva delle procedure implementate di localizzazione del target tumorale. Non sarebbe più necessario, infatti, impiantare clip metalliche all'occhio del paziente ed esporlo a ripetute radiografie per la verifica del corretto posizionamento. Anzi, questa procedura sarebbe eseguita in modo rapido e automatico direttamente dall'eye tracker consentendo una riduzione dei tempi di preparazione del trattamento. Inoltre, il monitoraggio dei movimenti oculari, rispetto ai sistemi attualmente in uso, sarebbe oggettivo e automatico, così come l'eventuale interruzione della radiazione in caso di movimenti oculari del paziente non avrebbe più le latenze e le soggettività insite in un

controllo effettuato da un utente. Infine, se utilizzato insieme a sistemi di erogazione attiva della dose nella protonterapia, il dispositivo progettato di eye tracking offrirebbe potenzialmente la possibilità di eseguire trattamenti con la tecnica di tumour targeting. Al posto di interrompere il fascio in caso di deviazioni dello sguardo, usando il feedback sulla localizzazione della lesione fornito dall'eye tracker si potrebbe realizzare un inseguimento dinamico del target. Infatti, il dispositivo fornisce la posizione tridimensionale della lesione tumorale nel tempo. Deviando il fascio di protoni sarebbe possibile irradiare con continuità il tumore inseguendo i suoi movimenti. I vantaggi sarebbero un'erogazione continua più efficiente della dose di radiazione e una riduzione dei tempi di trattamento, con minor affaticamento dell'occhio trattato.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Von Noorden GK, Campos EC. *Physiology of the ocular movements. In: Binocular Vision and Ocular Motility*. 6th ed. St. Louis, Mosby-Yearbook Inc: 52-84 (2002).
- [2] Donders FC. *Beitrag zur Lehre von den Bewegungen des menschlichen Auges*. Holland Beitr Anat Physiol Wiss 1: 104-384 (1848).
- [3] Listing JB. Cited in Ruete CG. *Lehrbuch der Ophthalmologie fur Aerzte and Studierende*. ed 2, vol 1. Braunschweig, Germany, Friedrich Vieweg & Sohn (1855).
- [4] A.C. Guyton, J. E. Hall. *Fisiologia medica*, 6th ed. EdiSes, Parte 10 608-610, (2007)
- [5] R.W.DitchBurn, B.L.Ginsborg. *Involuntary eye movements during fixation*, J.Pysiol. 119 1-17, (1953)
- [6] Duchowski AT. *A breadth-first survey of eye tracking applications*. Behav. Res. Methods Instrum. Comput: 1-16 (2002).
- [7] Robinson DA. *A Method of Measuring Eye Movement Using a Scleral Search Coil in a Magnetic Field*. IEEE Trans. on Biomedical Engineering, BME-10: 137-145 (1963).
- [8] Ronsse, R., White O., Lefèvre, P. *Computation of Gaze Orientation under Unrestrained Head Movements*. Journal of Neuroscience Methods,159 (2007) No. 1, p. 158-169.
- [9] Shackel B. *A pilot study in electro-oculography*. Br J. Ophthalmol 44: 89-113 (1960).
- [10] Bergstrand M. *Automatic Analysis of Eye Tracker Data*. VTI notat 12A, VTI,Linkoping (2008).
- [11] Mulvey F., Villanueva A., et al. *Exploration of Safety Issues in Eye Tracking*. In: Deliverable 5.4,Communication by Gaze Interaction(COGAIN), IST-2003-511598 (2008).
- [12] Barbuceanu F., Antonya C. *Eye tracking Application*. Bulletin of the Transilvania University of Brasov, Vol. 2 (51) (2009).
- [13] Carmody D.P., Kundel H.L., Nodine C.F. *Performance of a Computer System for Recording Eye Fixations Using Limbus Reflection*. Behavior Research Methods and Instrumentation 2(1): 63-66 (1980).
- [14] Crane HD, Steele CM. *Generation-V dual-Purkinje-image eyetracker*. Applied Optics 24: 527-537 (1985).

- [15] D. C. Richardson M. J. Spivey. *Eye-Tracking: Characteristics and Methods*. Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering Wnek. G. & Bowlin, G. (Eds.), (2004).
- [16] Hansen, D. and Hansen, J. *Review of Current Camera-based Eye Trackers*. First Conference on Communication by Gaze Interaction, pp 7-9 (2005).
- [17] Li D, Parkhurst D. *Open-Source Software for Real-Time Visible-Spectrum Eye Tracking*. Conference on Communication by Gaze Interaction (COGAIN), Turin, Italy: 18-20 (2006).
- [18] C.H. Morimoto, M.R.M. Mimica, *Eye gaze tracking techniques for interactive applications*. Computer Vision and Image Understanding 98 4–24 (2005).
- [19] Zhu Z, Ji Q. *Novel Eye Gaze Tracking Techniques Under Natural Head Movement*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering 54 (12): 2246-2260 (2007).
- [20] Ebisawa Y, Satoh S. *Effectiveness of pupil area detection technique using two light sources and image difference method*. In: A. Szeto, R. Rangayan (Eds.), Proc. of the 15th Annual Internat. Conf. of the IEEE Eng. in Medicine and Biology Society, San Diego, CA: 1268-1269 (1993).
- [21] Oyster CW. *The Human Eye: Structure and Function*. Sunderland, MA: Sinauer Associates, Inc. (1999).
- [22] Hennessey C., Nouredin B., Lawrence P. *A Single Camera Eye-Gaze Tracking System with Free Head Motion*. Eye Tracking Research & Applications: 87-94 (2006).
- [23] Katz M. *Introduction to Geometrical Optics*. World Scientific Publishing Company, Singapore (2002).
- [24] Chen J, Tong Y, Gray W, Ji Q. *A Robust 3D Eye Gaze Tracking System using Noise Reduction*. Eye Tracking Research & Applications Symposium: 189-196 (2008).
- [25] Singh A., Rundle P., Rennie I. *Uveal melanoma*. Evidence-based Oncology, BMJ books, (2003).
- [26] Shields J.A., Shields C.L., Donoso L.A. *Management of posterior uveal melanoma*. Surv Ophthalmol;36:161–95 (1991).
- [27] Singh A.D., Topham A. *Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973–1997*. Ophthalmol. (2003).
- [28] Damato B. *Develpomentis in the management of uveal melanoma*, Clinical and experimental Ophtalmology:32:639-47 (2004).

- [29] Kellner U., Bonfeld N., Foerster M. *Radiation-induced optic neuropathy following brachytherapy of uveal melanomas*, Graefe's Arch Clin Exp Ophtalmol 231:267-270 (1993)
- [30] Wilson R. *Radiological use of fast protons*, Research Laboratory of Physics, Harvard University Cambridge, Massachusetts, (1946).
- [31] Amaldi U. *Hadrontherapy in the world*. University of Milano Bicocca and TERA Foundation, Italy (1998).
- [32] Berger MJ. *Penetration of proton beams through water. Depth dose distribution, spectral and LET Distribution*. Report NISTIR 5226, U.S. Department of Commerce, Washington (1993).
- [33] Smith A.R. *Proton therapy*. Published 20 June 2006, University of Texas, M D Anderson Proton Therapy Center, Medicine and Biology (2006).
- [34] Koehler A.M., Schneider R.J., Sisterson J.M. *Range modulators for protons and heavy ions*. Nucl. Instrum. Methods 131 437–40 (1975).
- [35] Koehler AM, Schneider R J, Sisterson JM. *Flattening of proton dose distributions for large-field radiotherapy*. Med. Phys. 4 297–301 (1977).
- [36] Pedroni E. *Latest development in proton therapy*. PSI, Villigen, Switzerland, Proceedings of EPAC (2000).
- [37] Amaldi U., Kraft G. *Recent applications of Synchrotrons in cancer therapy with Carbon Ions*. University of Milano Bicocca and TERA Foundation GSI and Technical University, Darmstadt, Europhysics news, (2005).
- [38] Amaldi U, Kraft G. *Radiotherapy with beams of carbon ions*. Reports on Progress in Physics 68: 1861-1882 (2005).
- [39] Schardt D, Elsässer T, Schulz-Ertner D. *Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits*. Rev Mod Phys 82, pp. 383-425 (2010)
- [40] Haberer T., Becher W., Schardt D., Kraft G. *Magnetic scanning system for heavy ion therapy*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A: 296-314 (1993).
- [41] Pedroni E. et al. *The 200 MeV proton therapy project at the Paul Scherrer Institute: Conceptual design and practical realization*. Medical Physics 22 (1): 37-53 (1995).
- [42] Garonna A., Amaldi U., Bonomi R., Campoa D. et al. *Cyclinac Medical Accelerators Using Pulsed C6+/H2+ Ion Sources*. TERA Foundation, Geneva, Switzerland, b Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne EPFL, Switzerland ,Politecnico di Torino, Italy,

Università degli Studi di Torino, Italy, Instituto de Física Corpuscular IFIC (CSIC-UVEG) ,
Valencia, Spain (2010).

[43] M. Goitein and T. Miller. *Planning proton therapy of the eye*. Med. Phys. 10, 275–283 (1983).

[44] Gokhan K., Mehmet T. et al. *Fractionated Gamma Knife Radiosurgery for Optic Nerve Tumors: A Technical Report*. Turkish Neurosurgery, Vol: 20, No: 2, 241-246 (2010).

[45] Tokuyue K, Yasukuki A, Sumi M, et al. *Fractionated stereotactic radiotherapy for choroidal melanoma*. Radiotherapy and Oncology 43: 87-91 (1997).

[46] Dieckmann K, Bogner J, Georg D, Kren G, Zehetmayer M, Pötter R. *A linac based stereotactic irradiation technique of uveal melanoma*. Radiother Oncol 61: 49-56 (2001).

[47] Zehetmayer M, Menapace R, Kitz K, Ertl A. *Suction fixation system for stereotactic radiosurgery of intraocular malignancies*. Ophthalmologica 208: 119–121 (1994).

[48] Jaywant SM, Osei EK, Ladak S. *Stereotactic radiotherapy in the treatment of ocular melanoma: A noninvasive eye fixation aid and tracking system*. Journal of Applied Clinical Medical Physics 4 (2): 156-161 (2003).

[49] Bogner J, Petersch B, Georg D, Dieckmann K, Zehetmayer M, Pötter R. *A non-invasive eye fixation and computer aided eye monitoring system for LINAC based stereotactic radiotherapy of uveal melanoma*. Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys 56: 1128–1136 (2003).

[50] Gonzalez R. *Digital image processing*. 2nd ed. Reading, MA: Addison-Wesely (1987).

[51] Petersch B, Bogner J, Dieckmann K, Pötter R, Georg D. *Automatic real-time surveillance of eye-position and gating for stereotactic radiotherapy of uveal melanoma*. Med Phys 31: 3521-3527 (2004).

[52] Gullstrand A. *The optical system of the eye*. Von Helmholtz H. Physiological Optics. 3rd ed., vol. 1/2, Hamburg, Voss: 91–121 (1909).

[53] Xu L., Oja E., Kultanen P. *A new curve detection method: Randomized Hough Transform (RHT)*. Pattern Recogn. Lett. 11: 331-338 (1990).

[54] Höcht S., Stark R., Seiler F. et al. *Proton or stereotactic photon irradiation for posterior uveal melanoma. A planning intercomparison*. Strahlentherapie und Onkologie 181(12): 783-788 (2005).

- [55] Damato B., Kacperek A. et al. *Proton beam radiotherapy of choroidal melanoma: The Liverpool-Clatterbridge experience.*, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 62, No. 5, pp. 1405–1411 (2005).
- [56] Cirrone, G. Cuttone, P.A et al. *A 62-MeV Proton Beam for the Treatment of Ocular Melanoma at Laboratori Nazionali del Sud.* Infn IEEE Transactions on nuclear science, vol. 51, no. 3 (2004).
- [57] Perret C., Creiner R. L., Zografos G. C. *Die Behandlung intraokularer melanome mit protonen*, Paul Scherrer Institute PSI/PSI/2000 (1988).
- [58] Sheen M. A. In *Proceedings of the 20th PTCOG Meeting*. Chester, England Vol. 10, pp. 16–18. (1994).
- [59] Inder K. D., Kavita K. M. *Fundus image fusion in EYEPLAN software: An evaluation of a novel technique for ocular melanoma radiation treatment planning.* Med. Phys. 37,10 (2010).
- [60] Pfeiffer K., Dobler B., Rethfeld C., Schlegel W., Bendl R. *OCTOPUS: A planning tool for proton Therapy of Eye Tumours.* Physica Medical, Vol XVII, Suppl 3: 59-62 (2001).
- [61] Marnitz S et al. *Proton Therapy of Uveal Melanomas: Intercomparison of MRI-Based and Conventional Treatment Planning.* Strahlentherapie und Onkologie 7: 395-399 (2006).
- [62] Stark R. *Computer-aided patient positioning in proton therapy of eye tumours.* Biomedizinische Technik 50, Suppl. 1: 346-347 (2005).
- [63] Daftari I.K., Essert T., Phillips T.L. *Application of flat panel digital imaging for improvement of ocular melanoma patient set-up in proton beam therapy.* Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 598: 628-634 (2009) .
- [64] Shin D., Yoon M., Lim Y. et al. *The Development of Eye Fixation Software for the Proton Therapy of Eye Tumors.* Med. Phys. 35 (6): 2720-2720 (2008).
- [65] Gragoudas E.S., Goitein M., Koehler A.M., et al. *Proton irradiation of small choroidal malignant melanomas.* Am J Ophthalmol. 83: 665-673 (1977).
- [66] Levin W.P., Kooy H., Loeffler J.S., DeLaney T.F. *Proton beam therapy.* British Journal of Cancer 93, 849 – 854 (2005).
- [67] *Hadron Therapy Patient Statistics* (data received per March 2012), [Online: <http://ptcog.web.psi.ch/Archive/Patientstatistics-updateMar2012.pdf>]

- [68] S. Rossi on behalf of the CNAO collaboration. *Status of CNAO*. The European physical journal plus (2011).
- [69] Fassi A., Riboldi M., Forlani C. F., Baroni G. *Optical eye tracking system for non-invasive and automatic monitoring of eye position and movements in radiotherapy treatments of ocular tumors*, Applied Optics, Vol. 51, No. 14 (2012).
- [70] Guestrin E. D., Eizenman M. *General theory of remote gaze estimation using the pupil center and corneal reflections*, IEEE Trans. Biomed. Eng. 53 (6), 1124–1133 (2006).
- [71] Viola P., Jones M. *Rapid object detection using a boosted cascade of simple features*. in Proceedings of IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, pp. 511–518. (IEEE,2001).
- [72] Goni S., Echeto J., Villanueva A., Cabeza R. *Robust algorithm for pupil-glint vector detection in a video-oculography eyetracking system*. in Proceedings of IEEE International Conference on Pattern Recognition, pp. 941–944 (IEEE, 2004).
- [73] Weinrich U. *Gantry design for proton and carbon hadrontherapy facilities*. GSI, Darmstadt, Germany, Proceedings of EPAC (2006).
- [74] Bradski G., Kaehler A. *Learning OpenCV: Computer Vision with the OpenCV Library*. O'Reilly Media (2008).
- [75] Zhang Z. *A flexible new technique for camera calibration*. IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell. 22 (11), 1330–4 (2000).
- [76] Shih S.W., Liu J. *A novel approach to 3-D gaze tracking using stereo cameras*. IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics B 34 (1): 234-245 (2004).
- [77] Guestrin E.D., Eizenman M. *Remote Point-of-Gaze Estimation with Free Head Movements Requiring a Single-Point Calibration*. Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE EMBS, Lyon, France: 4556-4560 (2007).
- [78] ICNIRP. *Guidelines on limits of exposure to broad-band incoherent optical radiation (0.38–3 μm)*. Health Phys. 73 (3),539–54 (1997).
- [79] Villanueva A., Cabeza R. *A novel gaze estimation system with one calibration point*. IEEE Transactions on Systems. Man and Cybernetics B 38 (4): 1123-1138 (2008).
- [80] Li D., Babcock J., Parkhurst D. *openEyes: a low-cost head-mounted eye-tracking solution*. The Human Computer Interaction Program, Iowa State University (2006).
- [81] ITU *Gaze Tracker: A brief users guide* (v 1.0b).

[Online: <http://www.gazegroup.org/downloads/23-gazetracker>].

[82] Schenk J.F. *The role of magnetic susceptibility in magnetic resonance imaging: MRI magnetic compatibility of the first and second kinds*. Med. Phys. Vol. 23/6, pp.815-843 (1996).

[83] *Man-Systems Integration Standards*, Vol.1,Sec.3 Anthropometry And Biomechanics.

[Online: <http://msis.jsc.nasa.gov/sections/section03.htm>].

[84] Point Grey Tech Note, Selecting a Lens for your Camera Technical Application Note, Revised February 21, 2011

[Online: http://www.ptgrey.com/support/downloads/documents/TAN2010002_Selecting_Lens.pdf]

[85] Kesner S., Howe D. *Design Principles for Rapid Prototyping Forces Sensors using 3D Printing*. IEEE ASME Trans Mechatron, PP(99): 1–5 (2011).

[86] Tan U., Yang B., Gullapalli R., Desai J.P. *Tri-Axial MRI Compatible Fiber-optic Force Sensor*. IEEE Trans Robot, 27(1): 65–74. (2011).

[87] Turkseven M., Ueda J. *Design of an MRI Compatible Haptic Interface*. International Conference on Intelligent Robots and Systems, San Francisco, CA, USA (2011)