



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN
INGEGNERIA BIOMEDICA

Diagnosi oculare tramite lenti bioniche

Relatore:

PROF. GAUDENZIO MENEGHESSO

Laureando:

ALESSIA BENVEGNÙ

1227704

Anno Accademico 2021/2022

Data di laurea 20/09/2022

Abstract

Le lenti a contatto sono state tradizionalmente utilizzate per applicazioni di correzione della vista nonché per altri scopi terapeutici quali casi di lacerazioni o fori della cornea, prevenzione di infezioni, gestione post-chirurgica del paziente e per scopi cosmetici. I recenti progressi nella microelettronica e nella nanofabbricazione su substrati flessibili hanno consentito di integrare sensori, circuiti e altri componenti essenziali su piccole piattaforme. Ciò permette ad una lente a contatto intelligente di poter essere utilizzata come un'eccellente interfaccia tra il corpo umano e un dispositivo elettronico per applicazioni sanitarie indossabili. L'uso delle lenti oculari si è così espanso al rilevamento e al monitoraggio di analiti biochimici nel liquido lacrimale, alla somministrazione di farmaci controllati elettricamente, al tracciamento e al display di parametri corporei di interesse. L'intento di questa tesi è quello di approfondire gli aspetti teorici e pratici riguardanti l'impiego delle innovazioni tecnologiche ed elettroniche in ambito di diagnostica oculare, soffermandosi anche sugli ambiti anatomici e fisiologici che la riguardano. Infine, verranno esposte le potenzialità che questa tecnologia offre in campo biomedico.

Indice

1	L'occhio come sito di rilevamento	1
1.1	Caratteristiche fisiche dell'occhio	1
1.1.1	Anatomia oculare	1
1.1.2	Parametri diagnostici	5
1.1.3	Composizione del liquido lacrimale	7
1.1.4	Aspetti fisiologici	10
1.2	Origine delle lenti a contatto	11
2	Lenti a contatto intelligenti	15
2.1	Design delle lenti a contatto	15
2.1.1	Parametri fisici	15
2.1.2	Materiali	17
2.2	Componenti di una lente	17
2.2.1	Sensori	17
2.2.2	Energia	25
2.2.3	Driver chip	27
2.2.4	Comunicazioni	28
2.2.5	Substrato e Interconnessioni	29
2.2.6	Input/output	30
2.3	Applicazioni delle lenti a contatto	31
3	Gaze tracking	33
3.1	Funzionamento della lente	35
3.1.1	Calcolo della direzione dello sguardo	37
3.1.2	Calibrazione	37
3.2	Architettura del sistema	38
3.2.1	Trasferimento di potenza e trasmissione dati	39
3.2.2	Unità di calcolo analogica del baricentro	40

3.2.3	Convertitore analogico-digitale	40
	Conclusioni	43
	Bibliografia	45

Capitolo 1

L'occhio come sito di rilevamento

1.1 Caratteristiche fisiche dell'occhio

L'occhio è un organo dalla forma sferoidale, alloggiato nella cavità orbitaria, protetto dalle palpebre e da altri annessi oculari. La sua funzione è quella di captare le radiazioni luminose provenienti dal mondo esterno e di trasformarle in impulsi nervosi che saranno utilizzati a scopi percettivi e riflessi.

1.1.1 Anatomia oculare

Bulbo oculare Si distinguono una tonaca fibrosa (esterna), una tonaca vascolare (intermedia) ed una tonaca nervosa (interna).

La **tonaca fibrosa** è formata dalla cornea e dalla sclera. La *cornea* è una struttura anatomica trasparente, non vascolarizzata, ricca di terminazioni nervose e rappresenta la principale componente ottica del sistema oculare. La cornea ha proprietà speculare, per cui riflette gli oggetti del mondo esterno e, soprattutto, funzione diottrica ¹. È costituita da diversi strati sovrapposti che, dalla superficie anteriore a quella posteriore, sono: epitelio corneale, lamina elastica anteriore (di Bowmann), sostanza propria, lamina elastica posteriore (di Descemet), endotelio. La *sclera*, invece, è opaca, bianca e splendente. In vicinanza del nervo ottico ha lo spessore maggiore di circa 1-2 mm, si assottiglia anteriormente ed all'equatore misura 0,4-0,5 mm. È costituita principalmente da fasci di fibre connettivali, strettamente unite, che si sovrappongono in molti strati e si intrecciano in ogni senso, anche se decorrono prevalentemente in direzione meridiana ed equatoriale.

¹Funzione diottrica o potere diottrico è la capacità di modificare la direzione di una fascio di luce, ovvero di convergere o divergere

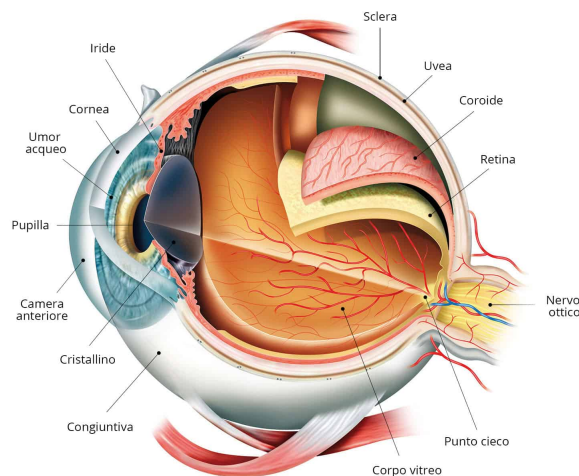


Figura 1.1: Anatomia oculare

Contribuiscono alla sua formazione le fibre tendinee dei muscoli oculari e anche molte fibre elastiche sottili, più abbondanti negli strati più superficiali.

La **tonaca vascolare** è formata da iride, corpo ciliare e coroide. L'*iride* è una membrana, pigmentata nello strato esterno, posta dietro la cornea e anteriormente al cristallino che presenta un foro centrale (pupilla ²). Ha la funzione di regolare la quantità di luce che penetra nell'occhio. L'iride è formata da vari strati sovrapposti che, in senso antero-posteriore, sono l'endotelio, lo stroma e l'epitelio. L'endotelio copre la faccia anteriore dell'iride ed è in continuazione con quello della faccia posteriore della cornea. Lo stroma, che forma lo strato fondamentale dell'iride, è costituito da tessuto connettivo fibrillare, è percorso dai vasi e dai nervi propri e contiene un muscolo, il muscolo sfintere della pupilla responsabile del suo restringimento. L'epitelio è costituito dalla parte iridea della retina, in diretta continuazione con la sua parte ciliare. Il *corpo ciliare*, o processo ciliare, è la zona media della tonaca vascolare dell'occhio che, facendo seguito all'iride, si estende fino alla coroide. E' composto da un segmento posteriore (orbicolo ciliare), da un segmento anteriore (corona ciliare) e dal muscolo ciliare. La contrazione del muscolo ciliare, spostando in avanti il corpo ciliare, determina un allentamento delle fibre della zonula le quali, non esercitando più la loro trazione sul cristallino, fanno sì che questo aumenti la sua convessità, con le variazioni diottriche che ne conseguono. Il rilasciamento del muscolo ciliare, determinando un appiattimento del corpo ciliare, mette invece in tensione le fibre

²La pupilla è un foro mediante il quale la luce entra all'interno dell'occhio. La luce che passa dalla pupilla attraverso il cristallino raggiunge la retina. Importanti le sue dimensioni per gli interventi agli occhi

della zonula, il che provoca una diminuzione della convessità del cristallino. La *coroide*, una membrana a forma di sfera cava, si estende nei due terzi posteriori del bulbo, dall'entrata del nervo ottico all'ora serrata della retina, ove si continua gradualmente col corpo ciliare. È riccamente vascolarizzata e serve alla nutrizione dell'epitelio pigmentato e degli strati esterni della retina, inoltre, insieme all'epitelio pigmentato di quest'ultima, concorre col proprio pigmento ad assorbire i raggi luminosi che hanno attraversato la retina, impedendone la riflessione sulla sclerotica.

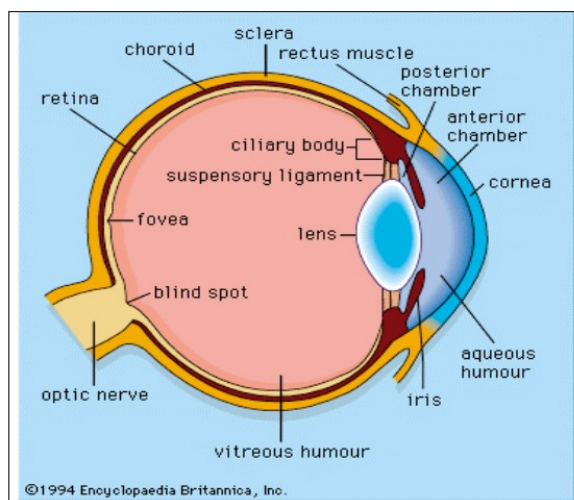


Figura 1.2: Anatomia oculare

La **tonaca nervosa** è formata dalla retina, dalla camera anteriore, dall'umore acqueo, dal cristallino, dalla zonula ciliare di Zinn, dalla camera posteriore, dal corpo vitreo e dal nervo ottico. La *retina* è una membrana sottile, delicata, e trasparente, leggermente rosea perché vascolarizzata ed è deputata alla ricezione degli stimoli luminosi, alla loro trasformazione in segnali nervosi che, quindi, vengono trasmessi fino alle strutture cerebrali. Viene strutturalmente distinta in foglietto esterno (epitelio pigmentato) e foglietto interno (retina sensoriale). La retina è una membrana sensibile, suddivisa in tre porzioni: lo strato pigmentato, lo strato vascolare, lo strato formato dalle fibre nervose e dai fotorecettori (6 milioni di coni ³ e 120 di bastoncelli ⁴). Quando l'immagine focalizzata dell'oggetto visto cade sulla retina, si verificano eventi di carattere fisico, chimico e elettrico e, attraverso il nervo ottico, l'informazione raggiunge la corteccia visiva dove viene

³I coni sono presenti maggiormente nella zona della retina detta macula e sono importanti per la visione discriminata e dei colori

⁴I bastoncelli, più numerosi in periferia, allargano il campo visivo, ma sono deputati ad una visione più grossolana

corretta e elaborata. La macula è l'area più centrale della retina e controlla la capacità di riconoscere oggetti e colori, di leggere e scrivere. Contiene una piccolissima area chiamata fovea centrale: una struttura altamente specializzata che presiede, in condizioni di alta luminosità, alla massima acuità visiva da lontano e da vicino, alla percezione dei colori e alla sensibilità al contrasto. Nella macula vi sono tre tipi di coni, ognuno dei quali è sensibile a fasci luminosi di lunghezza d'onda differente, rispettivamente rosso, verde e blu. Dall'integrazione degli stimoli provenienti dai diversi tipi di coni risulta l'immagine visiva colorata. I coni si trovano soprattutto nella fovea centrale e nell'area retinica immediatamente adiacente, dove sono addossati all'altro. La *camera anteriore* è lo spazio limitato anteriormente dalla faccia posteriore della cornea e dall'orlo sclero-corneale mentre posteriormente dalla faccia anteriore dell'iride e dalla parte della faccia anteriore del cristallino che si affaccia alla pupilla. La camera anteriore comunica attraverso la pupilla con la camera posteriore, così da permettere la circolazione dell'umore acqueo. L'*umore acqueo*, che riempie le due camere dell'occhio, è un liquido scorrevole come acqua, trasparente, incolore, senza elementi morfologici o, al più, con qualche raro linfocita. È uno dei mezzi refrattivi dell'occhio e contribuisce alla nutrizione degli elementi che bagna, in particolare del cristallino e della cornea. Il *cristallino* (o lente), che fa parte dell'apparato diottrico dell'occhio, è un organo a forma di lente biconvessa dello spessore di circa 3,6 mm ed a contorno circolare, situato dietro l'iride e davanti al corpo vitreo. Ha la funzione di correggere la vergenza focale quando si osservano oggetti posti a distanze diverse dall'occhio. Il cristallino è formato da una capsula, da un epitelio semplice posto sotto la capsula, nella faccia anteriore, e da una massa principale, la sostanza del cristallino. La *zonula ciliare* (*di Zinn*) è un complicato sistema di fibre, le fibre zonulari, tese fra il corpo ciliare ed il cristallino. La zonula serve a fissare il cristallino e, durante il riposo del muscolo ciliare, trovandosi in stato di tensione, mantiene il cristallino disteso in senso radiale ed alquanto schiacciato. Quando il muscolo ciliare si contrae, le fibre si rilasciano e la convessità del cristallino aumenta. La *camera posteriore* è una cavità a forma anulare, piccola ed a superficie in parte assai irregolare. La camera posteriore è attraversata in tutti sensi dalle fibre della zonula ciliare, quindi gli spazi zonulari ne fanno parte, ed anch'essi contengono umore acqueo. La camera si insinua tra vitreo e corpo ciliare fino a raggiungere in forma di fessura la parte anteriore dell'orbicolo, per poi prolungarsi tra le vallecule dei processi ciliari che costituiscono, alla periferia, una specie di corona. Il *corpo vitreo* ha nell'insieme forma sferoidale, con un

infossamento nella parte anteriore, denominata fossa ialoidea, la quale si modella esattamente sulla convessità della faccia posteriore del cristallino. Il corpo vitreo è costituito da una sostanza incolore, trasparente, gelatinosa e vischiosa. Il *nervo ottico* è il nervo che collega l'occhio al cervello ed ha una lunghezza di circa 5 cm ed un diametro di 3-4 mm. È costituito da circa due milioni di fibre nervose che con il tempo e le malattie possono ridursi.

Palpebre Sono due veli muscolo-membranosi che chiudono anteriormente l'orbita ed hanno funzione protettiva. Nello spessore delle palpebre ci sono le ghiandole di Meibomio ⁵ che umidificano e lubrificano la superficie anteriore del bulbo oculare producendo in particolare materiale lipidico. Gli orifizi delle ghiandole di Meibomio sboccano sul bordo palpebrale. Si distinguono: palpebra superiore, che confina in alto con la linea del sopracciglio, palpebra inferiore e rima palpebrale, ovvero la zona di confine (apertura) fra le due palpebre. In ogni palpebra inoltre distinguiamo una faccia anteriore cutanea, una faccia posteriore rivestita dalla congiuntiva palpebrale e un bordo libero che in vicinanza dell'angolo interno presenta due orifizi detti puntini lacrimali. Questi dividono il bordo libero in una porzione lacrimale (laterale, più ampia) e una ciliare (mediale). La parte ciliare ha un bordo anteriore cutaneo, un bordo posteriore che confina con la congiuntiva ed uno spazio intermedio che contiene le ciglia e le ghiandole di Meibomio che sboccano subito dietro della linea delle ciglia.

La congiuntiva è una membrana mucosa che riveste la superficie posteriore delle palpebre riflettendosi all'indietro e rivestendo poi la superficie anteriore del globo oculare, delimitando uno spazio virtuale detto sacco congiuntivale. E' formata da due strati: epitelio e sostanza propria. Annesse alla congiuntiva abbiamo molte ghiandole sierose e mucose.

1.1.2 Parametri diagnostici

Gli attuali test diagnostici che utilizzano le caratteristiche fisiche dell'occhio in genere analizzano cinque parametri principali:

- *La forma e il colore del nervo ottico*

L'esame del fondo oculare, o anche detto oftalmoscopia, è un esame oculistico diagnostico del *fundus oculi* utilizzato per valutare lo stato delle

⁵Le ghiandole di Meibomio si trovano nelle palpebre e hanno il compito di secernere lo strato più esterno del film lacrimale. Sono fondamentali quindi per la difesa dell'epitelio corneale e per la regolazione dell'evaporazione dello strato acquoso della lacrima e del corretto livello di idratazione della cornea

strutture interne del bulbo oculare e in particolare la retina e la testa del nervo ottico. Poiché molte malattie dell'occhio possono interessare sia le regioni centrali che periferiche della retina, una fotografia del fondo oculare ad ampio campo ha dimostrato la sua utilità nella gestione clinica di malattie dell'occhio come la retinopatia diabetica, la degenerazione maculare legata all'età, glaucoma, retinopatia ipertensiva, distacchi di retina e patologie vascolari con metastasi oculari. È perciò possibile diagnosticare l'occlusione delle arterie della retina, il distacco della retina e altre malattie che comportano conseguenze sull'apparato circolatorio e in particolare sul microcircolo, come il diabete mellito (alterazione del meccanismo con cui l'organismo regola il livello di zucchero nel sangue). Il fondo dell'occhio è infatti l'unica parte del corpo umano dove è possibile osservare direttamente la microcircolazione.

- *L'angolo dell'occhio, dove l'iride incontra la cornea*

La gonioscopia è una tecnica diagnostica e investigativa impiegata in oculistica per esplorare l'angolo irido-corneale (cioè l'angolo anatomico formato tra la cornea e l'iride). A tale scopo si utilizza il gonioscopio di Goldmann, una lente a forma di tronco di cono, che ha all'interno uno specchio inclinato di 62° , in combinazione con una lampada a fessura o microscopio operativo per permettere lo studio dell'angolo irido-corneale. La lente viene appoggiata con la sua base minore sulla cornea previa anestesia locale e interposizione di uno strato sottile di metilcellulosa al 2 %. L'importanza di questa tecnica risiede nella diagnosi e nel monitoraggio di diverse condizioni oculari associate ai glaucomi ⁶, ovvero un gruppo molto diversificato di malattie oculari, accomunate dalla presenza di un danno cronico e progressivo del nervo ottico.

- *Pressione intraoculare, IOP*

La tonometria oculare è una tecnica diagnostica impiegata in oculistica per la determinazione del tono oculare ossia per verificare le variazioni dalla normalità della pressione interna dell'occhio. Può aumentare o diminuire in rapporto a patologie, traumi o interventi oftalmici. Anche questa risulta molto utile nel diagnosticare danni al nervo ottico.

⁶Il glaucoma è una malattia oculare che riguarda il nervo ottico, in maniera lenta e graduale causa una perdita caratteristica di fibre con conseguente deterioramento del campo visivo e della vista. Tra i sintomi ci sono vista offuscata, nausea, dolore agli occhi e altri, tutti causati da una pressione intraoculare elevata

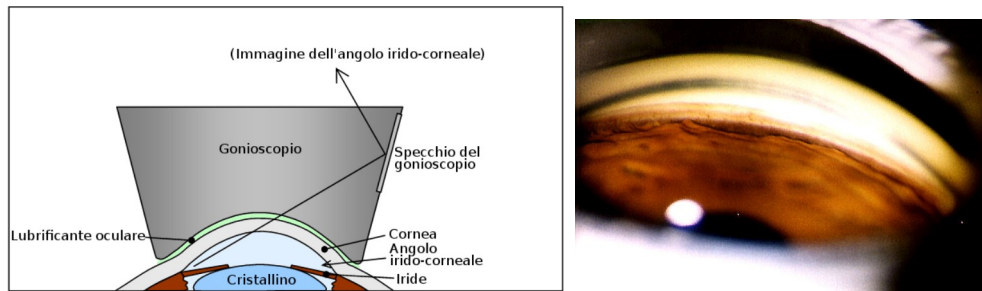


Figura 1.3: Gonioscopio di Goldmann e angolo oculare

- *Lo spessore della cornea*

La pachimetria è un esame diagnostico che viene eseguito in ambito oculistico. Quest'indagine serve, in particolare, per misurare lo spessore della cornea, cioè il sottile tessuto trasparente che riveste la parte anteriore all'iride. L'esecuzione della pachimetria è utile per diagnosticare e valutare l'evoluzione di alcune patologie oculari, come il cheratocono, l'edema corneale o il glaucoma. L'esame consente, inoltre, di studiare la superficie anteriore dell'occhio per la programmazione di interventi di chirurgia corneale o di correzione refrattiva.

- *Lo spessore dello strato di fibre nervose retiniche*

Le fibre nervose retiniche costituiscono uno degli strati della retina, per la precisione il più interno e formano il nervo ottico che porta le immagini al cervello. La tomografia ottica a radiazione coerente permette di misurare lo spessore di questo strato. Tale misura è indicativa del livello di atrofia celebrale nei pazienti affetti da sclerosi multipla, inoltre l'assottigliamento della retina è strettamente correlato all'Alzheimer.

Oltre a questi parametri, un elevato battito di ciglia può essere correlato all'attività oculare della dopamina, che può indicare l'insorgenza di un invecchiamento sano come la demenza. Le malattie neurodegenerative possono anche essere diagnosticate monitorando le attività muscolari dell'occhio, come il movimento oculare rapido che avviene durante la fase REM del sonno.

1.1.3 Composizione del liquido lacrimale

L'apparato lacrimale è molto importante perché sono proprio le lacrime che assicurano l'ottimale grado di umidità della superficie anteriore dell'occhio la quale è esposta all'aria e potrebbe seccarsi compromettendo tessuti e cellule posti proprio

sulla superficie anteriore dell'occhio. L'apparato lacrimale è costituito dalle vie lacrimali e dalla ghiandola lacrimale. Le lacrime viaggiano in senso latero-mediale e raggiungono le papille lacrimali in cui sono presenti un condotto superiore e uno inferiore che permettono l'arrivo delle lacrime al sacco lacrimale, la porzione superiore del condotto nasolacrimale. Attraverso questo condotto le lacrime arrivano nelle cavità nasali in cui contribuiscono a rendere umida l'aria in esse contenuta. Questa è una funzione molto importante perché l'aria inspirata deve essere mantenuta sempre umida e alla temperatura corporea. La ghiandola lacrimale, che si trova nell'angolo supero-laterale della cavità orbitaria, è preposta alla secrezione dei componenti del film lacrimale. La ghiandola lacrimale mediante un'espansione del tendine del muscolo elavatore della palpebra superiore si può distinguere in due parti, una parte superiore e una inferiore. La ghiandola lacrimale, insieme alle ghiandole lacrimali accessorie, produce il liquido lacrimale, un liquido acquoso e trasparente contenente numerose sostanze tra cui glucosio e amminoacidi, con funzione nutritiva soprattutto nei confronti di sclera e cornea che è priva di vasi. Contiene anche immunoglobuline ed enzimi antibatterici. Il suo compito è quello di mantenere umide la cornea e la congiuntiva e grazie alla sua composizione è utile anche nella diagnosi medica.

Il film lacrimale è composto da tre strati. Il primo strato è detto *lipidico*, è sia uno strato polare sia non polare con proteine intercalate ed è secreto dalle ghiandole di Meibomio. Serve a mantenere la stabilità del pannello lacrimale e impedisce inoltre allo strato acquoso di evaporare. Può fornire una barriera contro gli agenti patogeni ed è spesso circa $0.1\ \mu\text{m}$. Il secondo strato è detto *acquoso* ed è composto da molti elettroliti, proteine e metaboliti di piccole dimensioni. E' secreto dalle ghiandole lacrimali principali e accessorie. Protegge l'occhio dalle infezioni attraverso meccanismi di difesa specifici e non specifici, e ha uno spessore di circa $270\ \mu\text{m}$. Il terzo strato è quello *mucoso* e la sua sorgente principale sono le

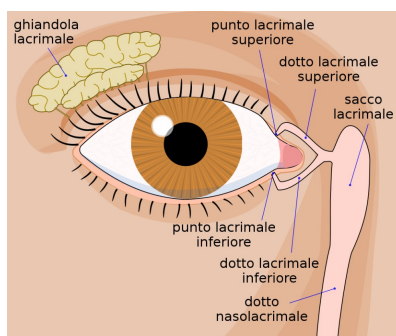


Figura 1.4: Apparato lacrimale

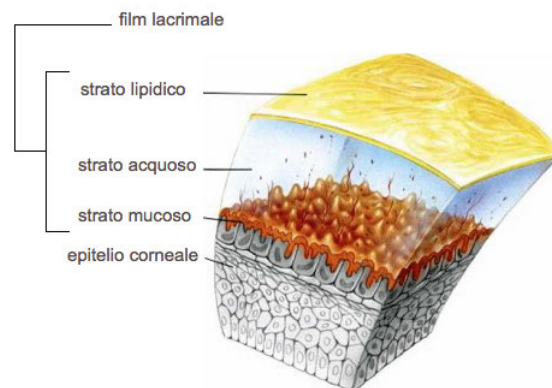


Figura 1.5: Film lacrimale

cellule caliciformi nella congiuntiva, le cellule congiuntivali corneali e le ghiandole lacrimali. Ha la funzione di strato interfacciale idrofilo tra la superficie oculare e lo strato acquoso ed è spesso circa $30\ \mu\text{m}$.

Il sangue e il liquido lacrimale sono separati dalla "barriera sangue-lacrima", che consiste nelle cellule acinose e duttali all'interno della ghiandola lacrimale, dell'epitelio congiuntivale e dell'epitelio corneale. Questa barriera crea una differenza compositiva tra il sangue e il liquido lacrimale. Tuttavia, esiste una stretta relazione tra i due fluidi a causa della perdita di plasma, in cui alcuni componenti sfruttando l'afflusso di sangue al cervello passano attraverso la barriera emato-lacrimale nel liquido lacrimale. Pertanto, laddove esista una correlazione tra i due fluidi, è possibile utilizzare il liquido lacrimale per l'analisi della composizione ematica. Ad esempio, utilizzando la relazione tra sangue e concentrazioni di glucosio lacrimogeno, Na^+ , K^+ e Cl^- , i sensori delle lenti a contatto possono agire come dispositivi diagnostici continui e minimamente invasivi. Le principali proteine nelle lacrime includono enzimi (lisozima), neuropeptidi, anticorpi e lattoferrina. Sulla base di tecniche elettroforetiche, cromatografia liquida ad alte prestazioni (HPLC) e spettrometria di massa, 97 proteine uniche sono state identificate nel liquido lacrimale. Tuttavia, il numero di proteine riportate varia significativamente con il metodo di campionamento.

Grazie all'analisi del fluido lacrimale possono essere diagnosticate molte malattie e condizioni tra cui l'occhio secco, disfunzioni della ghiandola lacrimale, herpes simplex virus HSV, cancro, sindrome di Sjögren, glaucoma, retinopatia diabetica, congiuntivochalasis, malattia della ghiandola di Meibomian, AIDS, clamidia trachomatis oculare, malattia autoimmune dell'occhio tiroideo, pterygium, keratoconus, rosacea oculare, blefarite, congiuntivite allergica e diabete.

Tabella 1.1: Principali analiti nel liquido basale e corrispondente funzione diagnostica

Analite	Applicazione diagnostica
Glucosio	Gestione del diabete
Lattato	Ischemia, sepsi, malattie del fegato e cancro
Na ⁺	Iper/iponatriemia
K ⁺	Iper/ipocalemia e malattie oculari
Ca ²⁺	Iper/ipocalcemia
Mg ²⁺	Iper/ipomagnesemia
Cl ⁻	Iper/ipocloremia
HCO ₃ ⁻	Indicatore del quoziente respiratorio
Urea	Funzione renale
Piruvato	Disturbi genetici del metabolismo energetico mitocondriale
Ascorbato	Diabete
Proteine totali	condizioni dell'occhio secco, infiammazione
Dopamina	Glaucoma

1.1.4 Aspetti fisiologici

Il liquido lacrimale umano, oltre alle lacrime basali, contiene anche lacrime riflesse e lacrime psichiche. Le lacrime di riflesso, secrete attraverso canali recettoriali, servono come meccanismo di difesa per rimuovere le sostanze irritanti che potrebbero aver toccato l'occhio. Questo tipo di lacrima viene secreto in diverse occasioni ad esempio quando l'occhio è irritato da stimoli estranei come particelle o vapore, quando è esposto a una fonte di luce intensa, e in seguito a stimoli caldi o pepati a contatto con la lingua e quando la persona vomita, tossisce o sbadiglia. Effetti psichici come piacere, rabbia o dolore fisico possono anch'essi indurre lacrimazione, si tratta delle lacrime psichiche. Rispetto alle lacrime basali o riflesse, le lacrime psichiche contengono concentrazioni più elevate di ormoni come la prolattina, l'ormone adrenocorticotropo e l'encefalina leucina. I sensori delle lenti a contatto, quindi, devono essere prodotti tenendo in considerazione questi aspetti fisiologici, non dovrebbero infatti causare irritazione o dolore che possono indurre la secrezione di lacrime riflesse e psichiche.

La concentrazione degli analiti nel fluido lacrimale è soggetta a numerose variazioni e modifiche a causa della diversa composizione dei tre tipi di lacrime pertanto la composizione del liquido lacrimale è soggetta a modifiche in base al metodo di raccolta del campione. Metodi di raccolta dei campioni errati hanno causato un significativo disaccordo in letteratura. Ad esempio, l'intervallo di concentrazione di glucosio nel fluido lacrimale è stato riportato come 0.1-3.6 mM, 0.6 mM, 128-166 μ M, e recentemente 0.013 mM. Il liquido lacrimale deve essere

raccolto con una stimolazione lacrimale e un'irritazione oculare minime al fine di evitare errori grossolani.

La relazione tra la concentrazione di diversi analiti tra i fluidi lacrimali e il sangue è stata difficile da stabilire. Le complicazioni includono effetti di concentrazione dipendenti dal flusso e dai volumi di campionamento bassi, che in combinazione con basse concentrazioni (dell'ordine dei μM) richiedono un'elevata sensibilità per l'analisi. È stato anche dimostrato che indossare lenti a contatto altera il profilo proteico del fluido lacrimale in modo complesso, ma coerente. Inoltre, la soluzione di lenti a contatto utilizzata per la sterilizzazione, potrebbe modificare la composizione della proteina lacrimale durante l'usura. Un'ulteriore complicazione nello stabilire la relazione tra analiti nel liquido lacrimale per le persone sane e malsane è che la composizione proteica del liquido lacrimale può essere influenzata da alcuni farmaci che il paziente può assumere. Ad esempio, un paziente che assume medicinali per glaucoma può avere un profilo di concentrazione proteica alterato. Tuttavia, nonostante le complicazioni tra la concentrazione di analiti nel sangue e il flusso lacrimale, l'analisi del liquido lacrimale è stata utilizzata con successo nella diagnosi e nel monitoraggio di una varietà di malattie (tabella 1.1).

1.2 Origine delle lenti a contatto

Leonardo da Vinci per primo nel 1508 concepì l'idea della lente a contatto, verificando che, immergendo l'occhio in una sfera contenente acqua, si percepisce l'esistenza di un continuo ottico tra la superficie interna della sfera di vetro e quella esterna della cornea. Molti altri studiosi di fisica in seguito si occuparono dell'argomento, ma solo intorno alla fine dell'800 si applicarono le prime lenti a contatto sclerali in vetro. La prima vera lente a contatto venne creata, nel 1888 dal medico svizzero A. Eugen Fick e dall'ottico parigino Edouard Kalt. Grazie allo sviluppo delle tecniche, le lenti divennero man mano più adattabili, seppur il materiale di cui erano fatte fosse ancora vetro. Ciò impediva all'ossigeno di raggiungere l'occhio e aumentava sensibilmente il rischio di infezioni.

Il grande passo in avanti nello sviluppo delle lenti a contatto si ebbe con l'introduzione della plastica, nel rispetto di comodità e sicurezza, questo tipo di lenti risultarono eccezionalmente superiori a quelle di vetro. Sebbene il PMMA (polimetilmetacrilato) abbia aumentato il comfort, a temperatura ambiente si comporta come un vetro a causa della sua elevata temperatura di transizione ve-

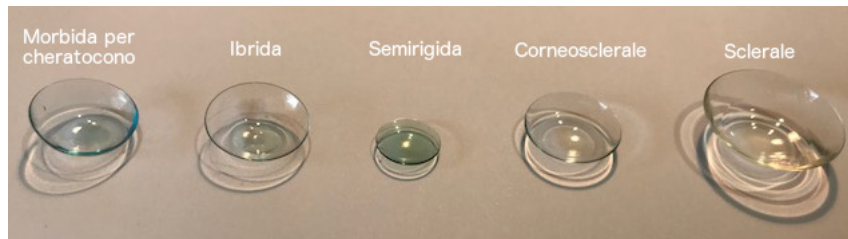


Figura 1.6: Lenti a contatto

trosa e, di conseguenza, soffre di bassa permeabilità all'ossigeno. Questi progressi hanno permesso ai consumatori di indossare le lenti a contatto per più di poche ore alla volta senza causare nebulizzazione corneale o aloni a causa dell'aumento della pressione imposta all'occhio dalla lente. Tuttavia, questi materiali "rigidi" avevano limitazioni dovute alla loro bio-incompatibilità: erano restrittivi per un contenuto di acqua equivalente all'occhio umano, erano non biologicamente inerti tanto che causavano irritazione oculare ed erano impermeabili all'ossigeno richiesto dalle cellule epiteliali corneali, con conseguente disagio.

Le prime lenti più somiglianti a quelle da noi usate oggi vennero create nel 1948. Queste lenti coprivano la sola cornea e non più l'intero occhio e sono adesso conosciute come lenti a contatto "rigide". Lo sviluppo delle lenti a contatto morbide iniziò nel 1950 grazie alla scoperta, rivoluzionaria per quei tempi, dell'idrossietilmetacrilato (HEMA). Il chimico Otto Wichterle completò la prima lente a contatto morbida nel 1961 usando una macchina di sua invenzione ricavata usando il kit di costruzioni meccaniche di suo figlio e parti di una bicicletta. Basandosi sul lavoro di Wichterle, Bausch e Lomb, produssero la prima lente a contatto morbida disponibile sul mercato nel 1971. Grazie alla loro struttura sottile e alla confortevolezza, le lenti a contatto morbide moltiplicarono la popolarità del mercato delle lenti a contatto. Oltre alle lenti morbide, ci sono anche lenti a contatto ibride rigide/morbide, che sono composte da una piccola lente rigida montata su una lente morbida che fornisce proprietà ottiche e di comfort migliorate, in particolare per difetti visivi come l'astigmatismo irregolare (figura 1.6). I materiali morbidi hanno costituito la base in cui le tecnologie di rilevamento sono state infine integrate per formare sensori per lenti a contatto.

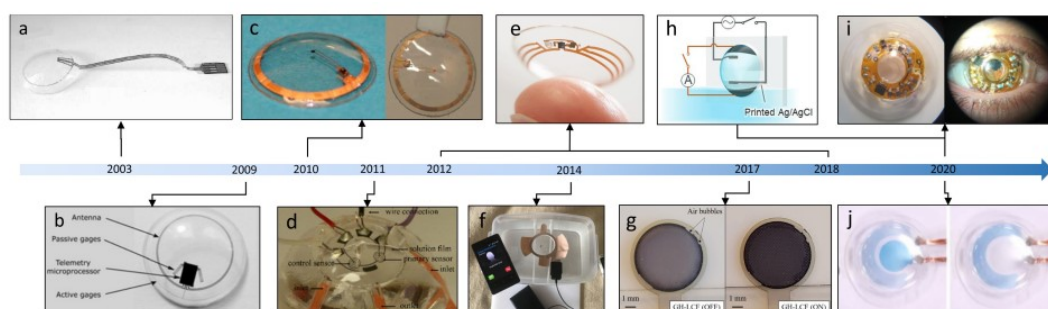


Figura 1.7: Cronologia dello sviluppo di lenti a contatto intelligenti. (a) Le prime lenti a contatto intelligenti sviluppate nel 2003. (b) I successivi progressi nell'industria della microfabbricazione hanno portato allo sviluppo di lenti a contatto più sofisticate 6 anni dopo. Ad esempio, la prima lente a contatto progettata per il monitoraggio della pressione intraoculare (IOP). In (c), un'antenna è stata integrata su una lente a contatto per la raccolta di energia. L'energia raccolta è stata utilizzata per alimentare un LED a pixel singolo. (d) La prima lente a contatto progettata per il monitoraggio del glucosio. (e) Google mirava a commercializzare le lenti a contatto per la misurazione del glucosio, ma il progetto è stato interrotto a causa di imprecisioni nell'utilizzo del glucosio lacrimale per prevedere la glicemia. (f) Anche SENSIMED ha sviluppato e commercializzato lenti a contatto per il rilevamento della IOP. (g) Il primo design dell'iride artificiale della lente a contatto, che utilizzava cristalli liquidi (LC) per modificare la trasparenza della lente a contatto. Le immagini successive mostrano le più recenti applicazioni per (h) trattamento dell'occhio secco, (i) tracciamento dello sguardo e (j) percezione del pericolo.

Capitolo 2

Lenti a contatto intelligenti

2.1 Design delle lenti a contatto

Negli ultimi due decenni, gli importanti progressi nell'elettronica hanno permesso ai ricercatori di progettare e integrare sistemi elettronici in miniatura nelle piattaforme di lenti a contatto. Le lenti a contatto intelligenti sono diventate un argomento sempre più popolare nei dispositivi elettronici indossabili, infatti, rispetto ai dispositivi di input tradizionali, permettono una manipolazione manuale quasi assente, inoltre, il riconoscimento e il tracciamento dei gesti correlati agli occhi evitano il contatto fisico e avvantaggiano le persone con movimenti compromessi. In studi precedenti, i ricercatori hanno proposto e realizzato lenti a contatto per il monitoraggio della salute, il monitoraggio dello sguardo e molte altre applicazioni, anche attraverso l'utilizzo di hardware e software che possono essere sviluppati per rilevare movimenti oculari e gesti come lo sguardo e il lampeggiamento per facilitare l'interazione uomo-macchina

2.1.1 Parametri fisici

L'occhio è un organo sferico con un diametro medio di circa 24 mm. La rotazione oculare è controllata da sei muscoli oculari, che sono il retto superiore, il retto inferiore, il retto laterale, il retto mediale, l'obliquo superiore e l'obliquo inferiore. La contrazione di questi sei muscoli oculari provoca movimenti oculari. Ci sono principalmente tre ragioni per cui avvengono i movimenti oculari che sono: ridurre il movimento dell'immagine, posizionare la fovea ed evitare la visione doppia. Inoltre, ci sono sei tipi di movimenti oculari di base, che includono: abduzione, adduzione, sopraduzione, infraduzione, inciclotorsione ed exociclotor-

sione. Nell'abduzione e nell'adduzione, la cornea si allontana e si avvicina alla linea mediana, rispettivamente. Allo stesso modo, supraduzione e infraduzione significa che la cornea si muove verso l'alto e verso il basso, rispettivamente. Oltre ai quattro movimenti precedenti, l'occhio può ruotare in senso orario o antiorario grazie ai muscoli obliqui superiori e obliqui inferiori. Ogni movimento oculare complesso è costituito da questi sei movimenti oculari di base, che potrebbero essere controllati dagli esseri umani consapevolmente.

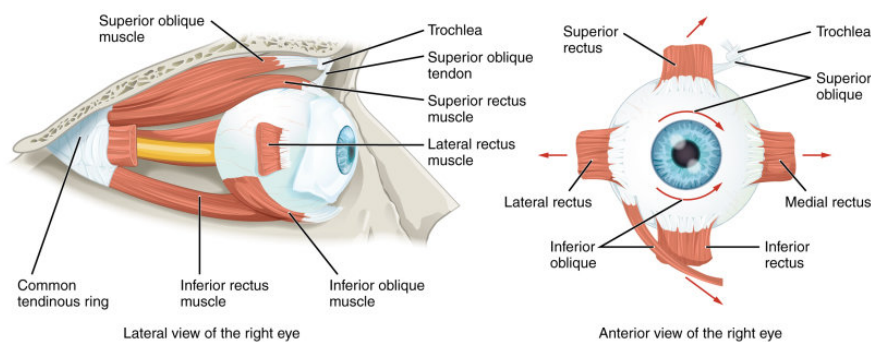


Figura 2.1: Diagramma schematico dell'occhio che mostra i sei muscoli essenziali responsabili dei movimenti oculari

Nel progettare le dimensioni e la funzionalità di una lente a contatto, è necessario considerare quattro parametri fisici. Il raggio della curva di base (BCR), che va da 8 a 10 mm, è selezionato per fornire una comoda aderenza tra la cornea e la lente a contatto per facilitare lo scambio di lacrime e consentire un sufficiente trasferimento di ossigeno tra le cellule epiteliali corneali e l'aria circostante. Il BCR è uguale alla curvatura della superficie posteriore della lente a contatto, di solito equivalente alla curvatura della superficie anteriore della cornea. Il diametro della lente a contatto, selezionato per fornire una compatibilità perfetta con l'occhio, può essere determinato da una visita oculistica, tipicamente effettuata da un ottico. Lo spessore centrale (CT), ovvero lo spessore tra la superficie interna ed esterna attraverso l'asse centrale della lente a contatto, è di circa 0,1 mm e insieme alla permeabilità all'ossigeno del materiale della lente a contatto, determina il flusso di ossigeno alla cornea. Un altro parametro, la potenza ottica (OP) della lente a contatto è fondamentale nella correzione della vista ed è il potere di rifrazione della lente, misurato in diottrie. L'OP è ottimizzato testando l'acuità visiva (la chiarezza o la nitidezza della visione). In conclusione, tutti i parametri fisici dovrebbero essere stabiliti prima di selezionare il substrato e fabbricare la lente.

2.1.2 Materiali

Per costruire lenti a contatto ideali bisogna combinare determinate proprietà meccaniche, chimiche e ottiche che definiscono il substrato inoltre ci sono anche vincoli di produzione sui materiali che coinvolgono costi, compatibilità con i processi di produzione e disponibilità. Le proprietà meccaniche che dovrebbero essere ottimizzate sono la resistenza alla trazione, l'allungamento alla rottura e il modulo di Young in quanto l'uso ripetuto delle lenti e il movimento continuo degli occhi possono causare deformazioni e fratture irreversibili. Il contenuto di acqua e l'inerzia biologica sono invece importanti proprietà chimiche che determinano le prestazioni della lente in relazione all'occhio. Le importanti proprietà ottiche del substrato infine sono la trasparenza e un indice di rifrazione sufficientemente elevato.

2.2 Componenti di una lente

2.2.1 Sensori

Tecnologie di rilevamento di analiti

Con un ampio potenziale di rilevamento, il liquido lacrimale è stato considerato una piattaforma di ricerca innovativa per la diagnosi delle malattie oculari, nonché delle anomalie oculari indotte da altre malattie, come il diabete, il cancro e i disturbi neurologici. Sono stati studiati inoltre vari biomarcatori per il loro potenziale utilizzo come indicatori per il monitoraggio e la diagnosi delle malattie. Pertanto, l'integrazione di biomarcatori specifici nei sensori delle lenti a contatto crea la possibilità di diagnosticare e monitorare la progressione di alcune malattie. I sensori nelle lenti a contatto, utilizzati per monitorare e trasferire informazioni distributive di vari analiti nel liquido lacrimale, convertono le informazioni compositive in segnali che possono essere letti otticamente da un osservatore o da uno strumento. Questi sensori possono essere classificati secondo il loro principio di rilevamento:

- *Rilevamento a fluorescenza*

La fluorescenza si verifica quando una molecola eccitata assorbe la radiazione irradiante di una certa lunghezza d'onda e si rilassa in uno stato di energia inferiore (stato fondamentale) con conseguente emissione di un fotone. L'efficienza della fluorescenza è determinata da diversi fattori che

riguardano la molecola nello specifico, ma anche l'ambiente esterno ad essa. In primo luogo, l'assorbimento dovrebbe avvenire al di sotto di una lunghezza d'onda abbastanza elevata da garantire che la dissociazione non possa verificarsi, perché se l'energia di assorbimento della molecola è maggiore dell'energia di scissione del suo legame meno stabile, non verrà rilevata alcuna fluorescenza. In secondo luogo, la velocità di radiazione deve essere più veloce del trasferimento di energia intramolecolare. Alcuni altri fattori geometrici, come la rigidità e la planarità, possono anche influenzare l'efficienza della fluorescenza. Inoltre, una volta che un fluoroforo è eccitato possono verificarsi interazioni molecolari con l'ambiente esterno, per questo motivo l'ambiente circostante ha un'influenza sulle proprietà del fotone emesso.

Il rilevamento a fluorescenza sfrutta un effetto fotofisico detto trasferimento energetico di risonanza di Förster. Il trasferimento energetico di risonanza di fluorescenza (FRET) è una interazione dipendente dalla distanza tra gli stati elettronici eccitati di due molecole di colorante fluorescente. Il FRET è un trasferimento non radiativo di energia da un fluoroforo (il donore) ad un altro (l'accettore) tramite una interazione dipolo-dipolo. Il FRET è dipendente dall'inverso della sesta potenza della separazione intermolecolare, quindi utile per distanze dell'ordine delle dimensioni di macromolecole. L'effetto diminuisce con l'aumento della distanza e quindi può essere usato per determinare le distanze su scala nanometrica. Il trasferimento energetico di risonanza di Förster (FRET) non causa alcun danno al sistema biologico dell'ospite a causa della sua natura non invasiva: i fotoni eccitanti si verificano tipicamente nello spettro del vicino infrarosso a bassa energia. Pertanto, le molecole possono essere eccitate e il corrispondente fotone può essere analizzato otticamente.

I sensori delle lenti a contatto con rilevamento della fluorescenza sono stati studiati e utilizzati per il monitoraggio di vari analiti nel liquido lacrimale per indicare malattie oculari, come la malattia dell'occhio secco e la retinopatia diabetica. Il rilevamento a fluorescenza ha ricevuto attenzione nella progettazione del sensore a lenti a contatto grazie alla sua versatilità, sensibilità e specificità.

- *Rilevamento fotonico*

I cristalli fotonici (PC) sono materiali altamente ordinati e hanno una costante elettrica periodicamente modulata, così da poter controllare la propagazione della luce. Sono divisi in tre gruppi in base all'indice di rifrazione e del periodo nello spazio, possono essere unidimensionali, bidimensionali o tridimensionali. Esistono vari sensori per lenti a contatto costruiti sfruttando la collaborazione delle diverse strutture, due fra questi sono i sensori olografici e i sensori con crystal array.

I sensori olografici sono strutture fotoniche costituite da griglie olografiche sviluppate per quantificare la concentrazione di alcuni analiti presenti nel liquido lacrimale in condizioni fisiologiche. A differenza dei sensori basati sulla fluorescenza, i sensori olografici non richiedono coloranti, pertanto, non sono soggetti a fotosbiancamento, il che permette il loro utilizzo per tempi più prolungati. Inoltre i sensori olografici possono lavorare nel vicino infrarosso offrendo la possibilità di lettura da parte delle tecnologie già esistenti (ad esempio le fotocamere degli smartphone). Quando i reticoli a diffrazione sono illuminati con una sorgente di luce bianca diffondono la luce a banda stretta (monocromatica) come regolato dalla legge di Bragg¹. Ad esempio, quando il glucosio reagisce con la matrice polimerica essa si gonfia a causa di un aumento della pressione osmotica alterando la spaziatura reticolare delle nanoparticelle d'argento nella matrice polimerica. Oltre al glucosio, altri analiti come ioni metallici e pH possono essere monitorati utilizzando i sensori olografici. I sensori olografici offrono una tecnica generica di fabbricazione, inoltre poiché la luce laser viene utilizzata per registrare i reticoli di diffrazione, c'è flessibilità nell'utilizzare questi sensori su una vasta gamma di materiali.

I cristalli di array colloidali consistono in matrici di cristalli fotonici sensibili alle variazioni di concentrazione di glucosio nel fluido lacrimale. La fabbricazione di questi sensori sfrutta l'assemblaggio di particelle di polistirene. I sensori basati su array di cristalli fotonici sono costituiti da un sistema colloidale incorporato in una matrice polimerica che diffrange la luce nello spettro visibile. Ad esempio, quando il glucosio forma legami incrociati la matrice si restringe alterando la spaziatura reticolare dell'array colloidale e quindi la diffrazione della luce cambia. Questo spostamento

¹Facendo incidere un'opportuna onda elettromagnetica su di un cristallo si osservano fenomeni di interferenza, causati dalla riflessione di onde da parte di piani cristallini diversi ma paralleli. La legge di Bragg esprime la condizione che l'interferenza tra le onde diffratte dai vari piani cristallini sia costruttiva

del picco di Bragg blu è proporzionale alla concentrazione di glucosio nel liquido lacrimale.

- *Rilevamento colorimetrico*

Il rilevamento colorimetrico comporta l'uso di un reagente di colore sotto una specifica lunghezza d'onda della luce per misurare la concentrazione di un elemento chimico o composto bersaglio in una soluzione. La misurazione si basa sull'assorbimento di fotoni luce all'interno dello spettro visibile, e può essere utilizzato sia per composti inorganici che per composti organici. Questa tecnica sfrutta la legge fondamentale di Lambert-Beer ² che descrive come un fascio di luce incidente di intensità iniziale I_0 passa attraverso una soluzione. La quantità di luce riflessa I_r che agisce come variabile controllata consente di determinare la luce assorbita. La variazione delle concentrazioni di soluzione è proporzionale all'assorbanza rilevata e accompagnata da una serie di cambiamenti di colore. Numerosi esperimenti su carta sono stati effettuati per il rilevamento colorimetrico di analiti presenti nel liquido lacrimale come il glucosio, l'immunoglobina e i fattori neurotrofici derivati dal cervello che servono per la diagnosi e il monitoraggio di malattie e disfunzioni oculari. Questi test hanno dimostrato una possibile applicazione clinica di lenti a contatto in cui vengono integrati in un sensore dispositivi utili per rilevare una vasta gamma di biomarcatori.

- *Rilevamento elettrochimico*

Le tecniche di rilevamento elettrochimico sfruttano sensori elettrochimici basati su un sistema a tre elettrodi. Gli elettrodi vengono usati come elementi trasduttori e possono essere anche applicati in combinazione con altre tecniche come la nanotecnologia per aumentare la precisione, la selettività, la specificità e la sensibilità. Questi sensori sfruttano la formazione di una carica elettrica a seguito di reazioni che coinvolgono la formazione di un complesso enzima-substrato e successivamente la formazione e il rilascio del prodotto, ad esempio la glucosio ossidasi per rilevare il glucosio e la lattato ossidasi per rilevare il lattato. Tra i vantaggi di questi sensori ci sono la riduzione della produzione di rifiuti, i tempi di risposta rapidi e un basso costo di produzione. Inoltre diversi test in vivo ne hanno dimostrato la biocompatibilità per le applicazioni cliniche.

²In ottica la legge di Lambert-Beer è una relazione empirica che correla la quantità di luce assorbita da un materiale, alla concentrazione e allo spessore del materiale stesso attraversato

Tipologia di sensori

Applicazione	Tipo di sensore
Misurazione IOP	sensori capacitivi, resistivi, induttivi
Misurazione del glucosio	sensori elettrochimici
Monitoraggio dello sguardo	sensori laser
Misurazione ERG	sensori al grafene

Tabella 2.1: Tipologia di sensori e possibili applicazioni

- *Sensori capacitivi*

I sensori capacitivi per lenti a contatto sono stati sviluppati per misurare la pressione intra oculare (IOP) dalla curvatura della cornea e sono adatti ad applicazioni a bassa forza. Questi sensori sono costituiti da due strati indipendenti: uno strato di riferimento esterno e uno strato di rilevamento interno. Lo strato di rilevamento è in grado di rilevare cambiamenti nella rotazione della lente (rispetto allo strato di riferimento), che è correlato ai cambiamenti nella IOP. Man mano che la curvatura della lente cambia varia anche la frequenza di risonanza del circuito capacitivo-induttivo, che può essere misurata e correlata quindi alla IOP. È stato fabbricato un sensore per lenti a contatto capacitivo utilizzando lo stampaggio a trasferimento e incidendo su fogli di rame gli elettrodi e la bobina induttiva. Per garantire la biocompatibilità, gli elettrodi della bobina capacitiva e induttiva sono stati rivestiti con parylene-C, mentre il circuito è stato fuso separatamente all'interno dello strato di silicone e successivamente polimerizzato. Gli strati di rilevamento e di riferimento sono stati legati insieme a filo utilizzando un adesivo siliconico, formando il materiale sensibile. Questo sensore è stato testato su occhi in silicone e occhi suini enucleati. Dovrebbe essere testata anche l'efficacia delle lenti in vivo, poiché i sistemi viventi hanno parametri più complessi che devono essere presi in considerazione, come il battito delle palpebre. Nel complesso, i sensori capacitivi sono una piattaforma ideale per misurare i profili IOP per la diagnosi di glaucoma e offrono una lunga durata del sensore.

- *Sensori piezoresistivi*

La scoperta di pellicole a doppio strato flessibili, conduttrici, interamente organiche con proprietà piezo-resistive ha consentito di misurare la IOP

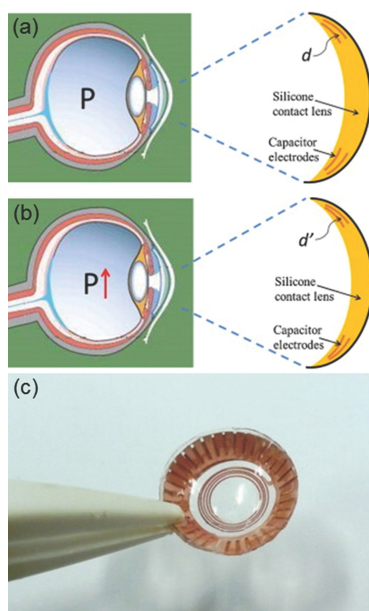


Figura 2.2: Meccanismo di rilevamento del sensore capacitivo per lenti a contatto. a) Configurazione del sensore delle lenti a contatto su occhio con IOP normale b) Configurazione del sensore delle lenti a contatto con IOP elevata, la distanza tra gli elettrodi capacitivi è ridotta c) Sensore di lenti a contatto capacitivo che traccia la IOP, realizzato in silicone medico

utilizzando un sensore per lenti a contatto. I vantaggi di questa tecnologia includono materiali sensibili trasparenti e un doppio strato altamente sensibile alla deformazione. I doppi strati sono costituiti da un film in polycarbonato ricoperto da un lato da uno strato di cristalli di nanostruttura di un conduttore molecolare organico. La resistenza piezoelettrica risultante è causata dalla morbidezza dei nano cristalli del sale conduttivo che si deformano sotto un piccolo ceppo. La biocompatibilità del sensore per lenti a contatto è stata confermata da test su porcellini d'India in vivo. La sua stabilità fisiologica è stata dimostrata utilizzando un fluido lacrimale artificiale, che non aveva alcuna influenza durante la lettura. Il dispositivo è stato successivamente testato in vivo su 15 occhi suini in un intervallo di pressione di 20-50 mmHg e i risultati hanno mostrato linearità, riproducibilità con carico ciclico a pressione e una sensibilità di 1,5 Ω /mmHg. Il dispositivo è stato alimentato tramite connessione via cavo e la lettura è stata ottenuta utilizzando un laptop con connettività Bluetooth anche se per praticità è auspicabile un sistema di alimentazione wireless. I sensori piezo-resistivi offrono una lunga durata del sensore e un'elevata sensibilità. Tuttavia, il materiale di rilevamento può soffrire di degrado a causa della temperatura, inoltre la deriva della resistenza è indipendente dalla IOP

assoluta ma dipende dalla durata della misurazione a IOP costante.

- *Estensimetri*

Questi sensori utilizzano estensimetri per convertire i cambiamenti nella curvatura della cornea in un segnale elettrico per misurare la IOP. Tra i vantaggi dei sensori estensimetrici meccanici, a differenza dei sensori piezoresistivi, vi è un'ampia disponibilità di materiali per la costruzione e la possibilità di mitigare la variabilità della temperatura. Un sensore per lenti a contatto che incorpora deformazioni meccaniche è stato sviluppato e testato su occhi suini enucleati. Il sensore ha quattro estensimetri incorporati in lenti a contatto a base di silicone ed è scelto per la sua insensibilità all'idratazione. È costituito da due estensimetri resistivi sensibili per misurare la curvatura della cornea che raddoppiano la sensibilità e due estensimetri a compensazione per la compensazione termica. Gli estensimetri sono stati fabbricati da Pt-Ti, inseriti tra due strati di polimide, utile per isolare e creare uno strato biocompatibile. La lettura è stata ottenuta incorporando un microprocessore di telemetria e un'antenna dorata nella lente a contatto. Il microprocessore è stato collegato alla lente a contatto utilizzando una tecnica flip chip mentre l'antenna dorata è stata incorporata utilizzando l'elettrodeposizione. Il microprocessore di telemetria consente sia l'alimentazione wireless da un telaio indossato in prossimità dell'occhio, sia il trasferimento dei dati a un dispositivo di lettura portatile. Gli studi effettuati utilizzando occhi enucleati suini hanno dimostrato che i sensori permettono di tenere traccia dei cambiamenti nella IOP mantenendo una certa riproducibilità, linearità e sensibilità. Inoltre i sensori meccanici per estensimetri offrono la capacità di misurare IOP con compensazione termica.

Applicazioni dei sensori

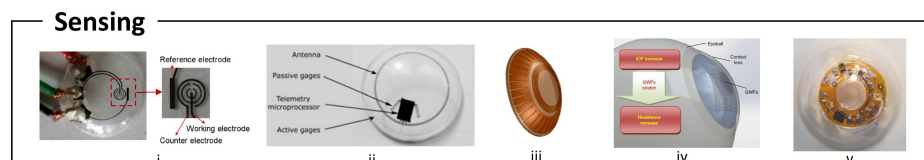


Figura 2.3: Sensori: i)sensore di glucosio ii)sensore IOP iii)sensore IOP iv)sensore IOP v)sensore per rilevamento dello sguardo

- *Monitoraggio del glucosio*

Degli studi hanno sviluppato una lente a contatto per il monitoraggio wireless della salute grazie al rilevamento dei livelli di glucosio nella lacrima. Il design funziona come un monitor del glucosio non invasivo e continuo per il diabete, come mostrato in figura 2.3 i. Le lenti a contatto, infatti, utilizzano sensori elettrochimici di glucosio per la sua elevata selettività ed efficienza. Con la glucosio ossidasi che catalizza la reazione tra glucosio e ossigeno nello spazio libero si formano perossido di idrogeno e gluconolattone. Successivamente, il perossido di idrogeno verrà rilevato dagli elettrodi dopo la decomposizione.

- *Monitoraggio IOP*

Oltre al monitoraggio del glucosio, i ricercatori hanno dimostrato lenti a contatto in grado di monitorare la IOP direttamente e continuamente. L'IOP elevata potrebbe essere considerata un elemento trainante per il glaucoma, che è una condizione degenerativa del polo posteriore dell'occhio e può portare a cecità irreversibile. Quindi, il monitoraggio della IOP delle lenti a contatto potrebbe impedire lo sviluppo e la progressione di questa malattia, pertanto è stato ideato un design per un sensore di pressione intraoculare. Il sensore si basa su cambiamenti meccanici causati da livelli IOP elevati, che portano a una variazione della capacità, come dimostrato in figura 2.3 ii.

- *Gaze Tracking*

Oltre alla IOP e al rilevamento del glucosio, i ricercatori hanno anche studiato la fattibilità dello sviluppo di sensori per il tracciamento dello sguardo. Rispetto al metodo basato su video, le lenti a contatto intelligenti sono più comode per gli ambienti vincolati. Ad esempio uno studio ha scelto una lente a contatto per il tracciamento oculare utilizzando fotorivelatori incapsulati. Un emettitore sorgente a infrarossi (IR) è stato montato su un telaio esterno per occhiali, successivamente i fotorivelatori sono stati illuminati dalla sorgente esterna e il movimento degli occhi è stato rilevato attraverso una variazione della quantità di luce che i fotorivelatori registrano. Un altro studio di sensori fotorivelatori ha utilizzato sensori spintronici per rilevare il movimento degli occhi che si basava sull'effetto di magnetoresistenza a tunnel. Il loro design ha integrato materiali magnetici sulle lenti a contatto per rilevare la variazione del campo magnetico tramite sensori spintronici sulla montatura degli occhiali.

- *Monitoraggio ERG*

Infine, una ricerca ha studiato un array di elettrodi di softgraphene fabbricato su una lente a contatto per misurare l'elettroretinogramma (ERG) in modo continuo. Le lenti a contatto potrebbero essere utilizzate nella diagnosi oftalmica per valutare se la retina funziona correttamente. L'array di sensori in grafene garantisce trasparenza e comfort delle lenti a contatto.

2.2.2 Energia

La componente *Energia* in una lente a contatto intelligente include la raccolta di energia e l'accumulo di energia, che sono due componenti essenziali per il funzionamento di una lente a contatto elettronica. Per garantire un funzionamento ininterrotto e a lungo termine, le lenti a contatto richiedono un'alimentazione autonoma e autosufficiente. L'energia può essere raccolta dall'ambiente esterno. Esempi di fonti di energia includono luce, calore, onde RF (radio frequenza) e movimento. Inoltre, dopo la raccolta dell'energia, è necessario un sistema di accumulo di energia per immagazzinarla e fornire un input di potenza stabile.

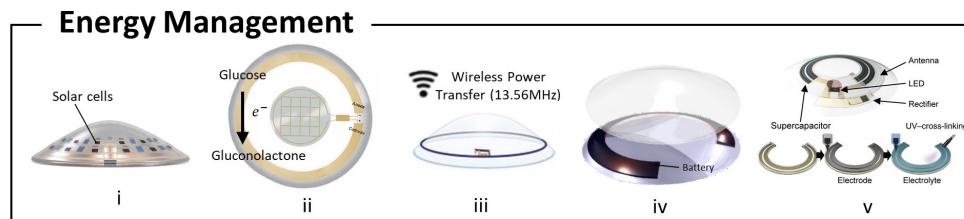


Figura 2.4: Sistemi di raccolta dell'energia i) ii) iii) e sistemi di accumulo di energia iv) v)

Raccolta di energia Ci sono principalmente tre modi per raccogliere energia per alimentare le lenti a contatto: energia RF, energia solare ed energia biochimica. La raccolta di energia RF da una sorgente RF esterna non è intermittente. Pertanto, l'energia RF è una fonte di energia preferibile e affidabile per il sistema di lenti a contatto intelligenti, come dimostrato in figura 2.4 iii. Anche grazie all'avvento della tecnologia 5G e alla prevista proliferazione di antenne trasmettitori, l'energia RF è stata ampiamente considerata come una promettente soluzione di raccolta di energia nella progettazione di lenti a contatto intelligenti. Oltre alla potenza RF, i ricercatori hanno anche studiato la possibilità di integrare celle solari sulle lenti a contatto, come mostrato in figura 2.4 i. Nonostante la densità di energia relativamente elevata per una cella solare, la potenza effettivamente assorbita è piccola a causa della dimensione limitata delle lenti a contatto. Inoltre

l'energia solare (o leggera) dipende dalla posizione e dal tempo, il che la rende una fonte di energia intermittente, e quindi non troppo affidabile. È stata anche dimostrata la raccolta di energia dai metaboliti nel liquido lacrimale, come mostrato in figura 2.4 ii. Rispetto alla RF e alla raccolta di energia solare, le sostanze biochimiche nel fluido lacrimale producono densità di potenza molto più basse, come mostrato nella tabella 2.2

Tabella 2.2: Gamma di tecniche di accumulo di energia per lenti a contatto intelligenti

Sorgente	Potenza massima
Energia RF	$110\mu\text{W}$
Energia biochimica	$2.4\mu\text{W}/\text{cm}^2$
Energia solare	$1.24\text{mW}/\text{cm}^2$

In futuro, anche i trasduttori triboelettrici possono essere considerati una soluzione fattibile per alimentare lenti a contatto elettroniche o intelligenti. Questi dispositivi non sono stati dimostrati nella letteratura, ma sono stati utilizzati in dispositivi impiantabili. Con un ricevitore triboelettrico impiantato, un'onda acustica esterna potrebbe trasferire energia da remoto. Inoltre, a discapito di molti degli inconvenienti di ciascuno di questi raccoglitori di energia, un raccogli-tore di energia ibrido può essere progettato per lenti a contatto intelligenti. Le tecniche di raccolta dell'energia futura possono anche includere lo sfruttamento dei movimenti dell'occhio, nonché il battito delle palpebre e l'ammicciamento. In questi casi la deformazione e la vibrazione dei materiali piezoelettrici consentono di convertire l'energia cinetica di questi gesti e movimenti in energia elettrica.

Accumulo di energia In letteratura sono analizzati due metodi per l'accumulo di energia nelle lenti a contatto intelligenti: batterie a film sottile e supercondensatori.

Una batteria a film sottile alimentata RF (flessibile) è stata sviluppata utilizzando elettrodi costituiti da litio, nichel, ossido di manganese (LNMO) e litio-titanato (LTO). Presenta una forma ad anello, un'area di $0,75\text{ cm}^2$ e uno spessore di $100\mu\text{m}$. Un'altra batteria utilizzava il catodo a film sottile olivina LiFePO_4 e potrebbe alimentare una lente a contatto di glucosio per 11,7 ore, figura 2.4 iv.

Oltre alle batterie a film sottile, i ricercatori hanno preso in considerazione l'utilizzo di supercondensatori per immagazzinare energia. Questo sistema di supercondensatori stampati funziona comunemente con una sorgente RF esterna instabile, che potrebbe funzionare stabilmente per oltre 100 ore. La struttura del supercondensatore è mostrata in figura 2.4 v. Con i supercondensatori ricaricabili

e a stato solido, le lenti a contatto possono funzionare continuamente con fonti di alimentazione esterne imprevedibili come l'alimentazione RF. In tal caso, tali supercondensatori possono fornire l'energia di cui un contatto ha bisogno per alcuni minuti.

Rispetto ai supercondensatori, le batterie a film sottile hanno capacità maggiori ma densità di energia inferiori, il che significa che occupano uno spazio maggiore. Per ovviare a questo problema, una soluzione ibrida che comprende supercondensatori e batterie a film sottile potrebbe essere sviluppata per fornire un'alimentazione stabile e una durata prolungata della batteria. I futuri lavori sui moduli energetici per le lenti a contatto intelligenti dovrebbero concentrarsi sia sulla raccolta di energia che sull'accumulo di energia per ottenere lenti a contatto autosostenibili e autonome.

2.2.3 Driver chip

Il driver chip è una parte essenziale di una lente a contatto intelligente, poiché è responsabile della gestione e della regolazione efficaci dell'energia ricevuta, garantendo in tal modo che tutti i moduli elettronici funzionino in modo sicuro. Questo modulo include spesso raddrizzatori, regolatori e convertitori, che alimentano il sistema con segnali di alimentazione appropriati e affidabili. Inoltre, i segnali vengono elaborati in questo modulo tramite oscillatori, circuiti di lettura dei sensori e circuiti logici. Questo è spesso necessario per la lettura dei dati dal modulo di rilevamento o per l'invio di segnali di controllo all'interfaccia I/O. Il consumo energetico delle lenti a contatto intelligenti varia tipicamente tra 0,27 nW e 1,4 mW, a seconda della funzione e della struttura del chip del controller. Questo consumo di energia è esteso all'intero sistema e non limitato al chip del driver.

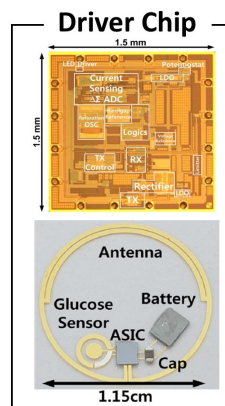


Figura 2.5: Design di un Driver chip

Come mostrato in figura 2.5, il più recente circuito integrato (IC) ha dimostrato la possibilità di sviluppare un driver di consumo energetico vicino a zero, basato sul metodo di backscattering loadshift keying (LSK). Di conseguenza, questo è un passo importante nella realizzazione di lenti a contatto intelligenti alimentate autonomamente con un chip driver ad alta efficienza energetica. Pertanto, le lenti a contatto per il rilevamento e il monitoraggio del glucosio potrebbero essere progettate con un minor consumo energetico. Anche la tensione di funzionamento delle lenti a contatto intelligenti è un parametro fondamentale, poiché le basse tensioni riducono il consumo energetico e proteggono gli occhi da potenziali pericoli. Nei dispositivi indossabili, le tensioni di ingresso tipiche sono 3,3 V e 5 V. Tuttavia, le lenti a contatto dovrebbero funzionare a una tensione di ingresso inferiore rispetto ad altri dispositivi indossabili poiché entrano in contatto diretto con gli occhi umani e un malfunzionamento minore come il cortocircuito potrebbe causare danni irreversibili.

2.2.4 Comunicazioni

Il blocco di comunicazione nelle lenti a contatto intelligenti riguarda la trasmissione e la ricezione di dati. Dopo aver elaborato i dati del sensore con codificatore e mixer, il segnale di output verrà trasmesso dall'antenna. Di conseguenza, la maggior parte degli sviluppi nel modulo di comunicazione riguarda la progettazione dell'antenna. L'importante design dei parametri dell'antenna di una lente a contatto include perdita di ritorno, larghezza di banda, frequenza operativa, flessibilità e ostruzione della vista. Le lenti a contatto intelligenti funzionano come interfaccia nelle applicazioni HMI, che richiedono la trasmissione dei dati tra la piattaforma della lente a contatto e un processore esterno. Pertanto, le antenne devono essere integrate sulla piattaforma delle lenti a contatto. Per massimizzare le dimensioni dell'antenna e prevenire l'ostruzione della vista, i ricercatori hanno spesso utilizzato una geometria dell'antenna ad anello, come mostrato nella figura 2.6. Rispetto ad altre antenne, l'antenna ad anello è più facile da fabbricare ed evita l'ostruzione della vista, motivo per cui è stata utilizzata in molti progetti di lenti a contatto. Dal punto di vista pratico e sanitario, posizionare una sorgente

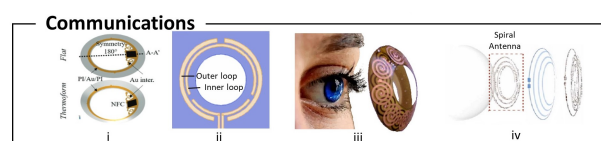


Figura 2.6: Tipologie di antenna: antenna ad anello i) e ii), antenna a spirale iii) e iv)

RF a 10 mm di distanza dalla lente a contatto sembra irrealistico e pericoloso, poiché l'esposizione a raggi elettromagnetici concentrati può causare danni agli occhi, alcuni studi hanno proposto però delle soluzioni con delle frequenze che risultano adatte per il monitoraggio fisiologico wireless.

Rispetto alle antenne ad anello, l'antenna a spirale mostra prestazioni migliori, poiché l'antenna ad anello è delimitata dalla polarizzazione orizzontale. Le antenne a spirale sono più adatte come trasmettitore a causa della polarizzazione circolare, in modo che i dispositivi in varie posizioni possano ricevere la stessa ampiezza di segnale elettrico.

2.2.5 Substrato e Interconnessioni

Tutti i suddetti componenti elettronici devono essere fabbricati su un particolare substrato e interconnessi con fili. Sono quindi necessari substrati e interconnessioni flessibili ed estensibili per garantire il comfort dell'utente. Di seguito è riportata una discussione riguardante i materiali, i metodi di fabbricazione e le tecnologie utilizzate sia per il substrato delle lenti a contatto che per le loro interconnessioni.

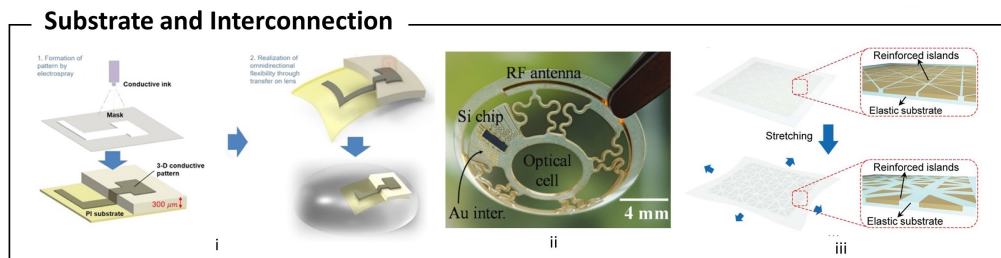


Figura 2.7: Substrati e interconnessioni innovative per lenti a contatto intelligenti

- *Substrato*

Tradizionalmente, le lenti a contatto erano fabbricate su substrati a base di polimeri e idrogel di silicone. Una ricerca ha proposto un nuovo modo di fabbricare lenti a contatto estensibili su un substrato ibrido. Un polimero ottico foto curabile è stato modellato fotolitograficamente con uno strato sacrificale di Cu, come mostrato nella figura 2.7 iii). Queste isole rinforzate erano collegate da conduttori estensibili e trasparenti. Inoltre, un documento ha esposto i vantaggi sull'uso del grafene come materiale di substrato efficace per lenti multifocali. Hanno affermato che una lente a contatto a base di grafene potrebbe proteggere gli occhi dalle onde elettromagnetiche

e dalla disidratazione. Inoltre, il grafene è un materiale straordinariamente flessibile e trasparente, caratteristiche cruciali delle future lenti a contatto.

- *Interconnessioni*

Idealmente, le interconnessioni intelligenti per lenti a contatto devono essere altamente trasparenti, conduttive, flessibili, estensibili e dimostrare una bassa resistenza. Uno studio ha proposto un cerchio stampato elettrochimicamente su una lente a contatto. Si basava sulla polimerizzazione della colla a base di 3,4-etilendiossitiotene (EDOT) all'interfaccia tra il circuito e il substrato a base di idrogel. Questo design ha permesso di fabbricare lenti a contatto morbide come interfaccia con circuiti e funzionalità più complessi. Un altro studio propose interconnessioni stampate in 3D per lenti a contatto intelligenti. È stato usato un inchiostro composito Ag/AgNW stampato a spruzzo per imprimere il circuito su uno substrato di poliimmide. Il design del cerchio aveva una piccola variazione di resistenza quando il dispositivo era significativamente deformato. Inoltre, i circuiti stampati AgNW hanno una conduttività e una trasparenza relativamente elevate, hanno una minore generazione di calore e consentono una visione migliore. Grazie a questo studio si è capito che la stampa 3D sarebbe stata una soluzione vantaggiosa per progetti futuri.

2.2.6 Input/output

Le lenti a contatto intelligenti hanno bisogno di un meccanismo per interfacciarsi con il mondo esterno. Come input, abbiamo precedentemente discusso di come i sensori raccolgono dati dall'ambiente che circonda l'obiettivo. Tuttavia, le lenti a contatto potrebbero dover intervenire, fornire feedback o comunicare e visualizzare informazioni all'utente. Pertanto, l'interfaccia I/O è responsabile di questa importante funzionalità nelle lenti a contatto intelligenti per applicazioni HMI. Ad esempio, è stato proposto un design dell'iride artificiale con lenti a contatto intelligenti e materiale a cristalli liquidi, manipolati tramite variazioni di tensioni, per la correzione della vista, come dimostrato in figura 2.8 i). La commutazione dei cristalli liquidi causerebbe la variazione di trasparenza della lente a contatto. In alternativa si possono sfruttare le proprietà ottiche ed elettriche dei cristalli liquidi dove la lunghezza focale della lente a contatto potrebbe essere controllata dalla tensione. Questo design potrebbe aiutare le persone con presbiopia a regolare la lunghezza di messa a fuoco della lente a contatto in base alle loro

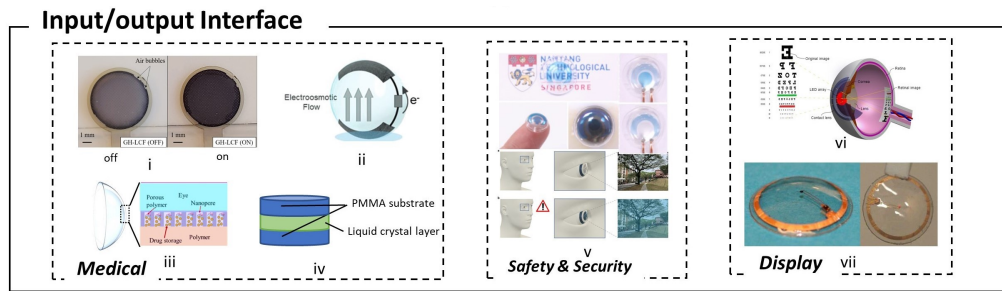


Figura 2.8: Applicazioni delle tecnologie di Input/Output: iride artificiale i), trattamento dell'occhio secco ii), somministrazione di farmaci iii), trattamento di presbiopia iv), sicurezza e protezione v), display vi)

esigenze. Oltre al modulo di correzione della vista, ci sono anche moduli medici come il modulo di trattamento dell'occhio secco, il modulo di somministrazione del farmaco o moduli per l'uso del display. È stato proposto un concetto di lente a contatto utilizzando diodi emettitori di luce per ottenere la realtà aumentata, come mostrato in figura 2.8 vi). Questi moduli potrebbero avere un effetto diretto o indiretto sull'utente, che è un ruolo importante nell'applicazione HMI. Lo sviluppo di dispositivi elettronici e la tecnologia di fabbricazione hanno migliorato l'interazione tra lenti a contatto intelligenti e utente.

2.3 Applicazioni delle lenti a contatto

Nella letteratura esistono diverse applicazioni per le lenti a contatto intelligenti in ambito medico ma anche in altre realtà che sfruttano il tracciamento oculare, l'assistenza visiva e la visualizzazione di dati in forma grafica. Il campo medico rappresenta quasi i tre quarti di tutte le pubblicazioni. Le applicazioni mediche delle lenti a contatto intelligenti includono la misurazione della temperatura corneale, della pressione intraoculare (IOP) e dei livelli di glucosio. Il monitoraggio continuo di questi indicatori sanitari aiuta a migliorare la diagnosi e il trattamento delle malattie. Oltre a queste misurazioni degli indicatori di salute, le lenti a contatto sono state utilizzate anche per il trattamento della malattia dell'occhio secco e per il rilascio di farmaci. Dal 2016, le lenti a contatto intelligenti sono state utilizzate in altre applicazioni non mediche. In termini di assistenza visiva, le lenti a contatto intelligenti sono state utilizzate per migliorare la visione delle persone con difetti oculari, come difetti dell'iride e presbiopia. In sostituzione ai metodi di correzione della vista statici o tradizionali, queste lenti a contatto intelligenti cambiano il loro stato in base alle condizioni ambientali circostanti. In termini di interazione uomo-macchina (HMI), il tracciamento oculare utilizzando

lenti a contatto intelligenti è stato dimostrato anche in letteratura. Le lenti a contatto con funzionalità di monitoraggio dello sguardo potrebbero essere utilizzate in molti scenari, ad esempio, il gioco d'azzardo virtuale e l'istruzione online, in cui sono previsti benefici delle lenti a contatto, a differenza di alcuni dispositivi indossabili che presentano limitazioni con l'accuratezza. Inoltre, sono state sviluppate anche lenti a contatto con funzione di display che potrebbero essere utilizzate per trasmettere dati visualizzati, che possono essere applicati in applicazioni di realtà aumentata per facilitare l'HMI. I metodi attuali, per il tracciamento dello sguardo, si basano su telecamere e software di visione artificiale, nonché su algoritmi di elaborazione del segnale e apprendimento automatico per determinare la posizione dell'occhio. Tuttavia, queste configurazioni hardware convenzionali si adattano a una gamma limitata di movimenti della testa e soffrono di scarsa precisione. I sistemi basati sull'occhiale hanno migliorato la precisione, la velocità di tracciamento, la mobilità e la portabilità, che sono importanti attributi per un'applicazione HMI indossabile. Inoltre, le lenti a contatto intelligenti sono state utilizzate come moduli NED (Near EyeDisplay). Ad esempio, i materiali a cristalli liquidi sono stati utilizzati per la visualizzazione delle informazioni, la versatilità di tali materiali nelle lenti a contatto ha permesso loro di essere utilizzati per entrambe le applicazioni di visualizzazione sensibilizzata.

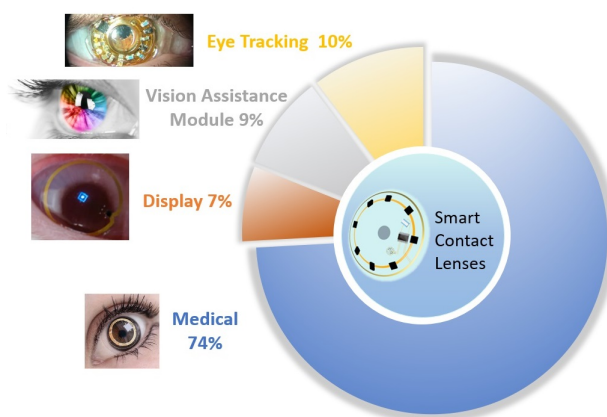


Figura 2.9: Distribuzione delle applicazioni delle lenti a contatto

Capitolo 3

Gaze tracking

L'occhio è un attraente sito di rilevamento per accedere a diversi parametri biologici. Le lenti a contatto intelligenti sono piattaforme promettenti per misurare questi parametri in modo minimamente invasivo. Tuttavia, il vincolo principale per le lenti a contatto intelligenti è lo spazio disponibile limitato. La lente più grande è quella sclerale, figura 3.1. Tipicamente, i materiali utilizzati per fabbri-

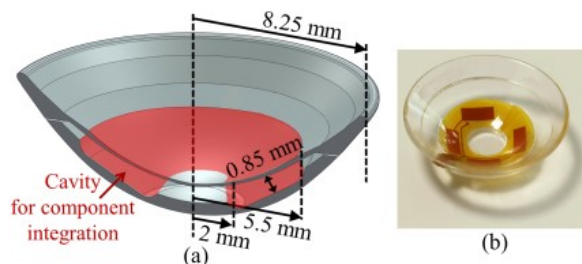


Figura 3.1: Lente sclerale per l'integrazione di dispositivi elettronici

care lenti sclerali hanno durata di circa due anni ed è disponibile una cavità ad anello larga 0,85 mm. Nonostante queste limitazioni, diverse funzioni sono già state realizzate con successo sulle lenti a contatto per le misurazioni biologiche, come la misurazione della pressione interna oculare e il monitoraggio del glucosio. Un'altra interessante applicazione di lenti intelligenti che ha attirato poca attenzione finora è il tracciamento dello sguardo. In effetti, i dispositivi che misurano la direzione dello sguardo sono oggetto di molti sviluppi. L'analisi dello sguardo oculare sta diventando uno strumento importante per varie applicazioni, tra cui la diagnosi medica, l'assistenza alla guida, l'interazione uomo-computer e i display montati sulla testa con realtà aumentata/virtuale.

Gli eye-tracker basati su video sono i più utilizzati. Una telecamera registra continuamente l'occhio e la direzione dello sguardo è determinata mediante

l'elaborazione delle immagini utilizzando uno dei seguenti metodi:

- *Feature-based*

Il metodo basato sulle caratteristiche determina la direzione dello sguardo applicando ad un modello oculare le caratteristiche attuali dell'occhio, come il centro della pupilla e la riflessione corneale, illuminato nell'infrarosso (IR).

- *Appearance-based*

Il metodo basato sull'aspetto relaziona direttamente le immagini grezze dell'occhio alle direzioni dello sguardo grazie ad una funzione di mappatura appresa utilizzando varie tecniche di regressione

Il metodo basato sulle funzionalità raggiunge un'elevata precisione solo se vengono utilizzate diverse sorgenti IR e telecamere ad alta risoluzione o se una mentoniera immobilizza la testa. Inoltre, il modello oculare deve essere adattato a molti parametri dipendenti dall'utente (ad esempio bulbo oculare e raggio corneale), richiedendo una calibrazione lunga e complessa. Tuttavia, entrambi i metodi utilizzano l'elaborazione delle immagini, sono influenzati dalla luce parassitaria e richiedono un'unità di calcolo di grandi dimensioni.

Al giorno d'oggi, le applicazioni di tracciamento dello sguardo come la realtà mista 3D in sala operatoria, ad esempio per la chirurgia o il controllo contingente di sguardi, richiedono una maggiore precisione che può essere ottenuta utilizzando un approccio senza fotocamera. Una lente sclerale offre un volume ed un comfort di utilizzo che permettono di incapsulare il sistema di tracciamento. Questa grande lente copre l'intero occhio e per questo è meno propensa a spostarsi e ruotare, limitando lo spostamento errato della lente. Un altro vantaggio è che la misurazione è indipendente dai movimenti della testa. Inoltre, il sistema formato dagli occhiali e dalla lente è leggero e facilmente indossabile.

Riassumendo i vantaggi di questo sistema di tracciamento oculare, la lente sclerale offre: un tracciamento spaziale accurato (precisione $\leq 0.2^\circ$), un tracciamento temporale accurato (frequenza di campionamento ≥ 200 Hz), un tracciamento indipendente dai movimenti della testa, un dispositivo leggero che non vincola i movimenti dell'utente, un dispositivo che non richiede telecamere o unità di calcolo di grandi dimensioni, facilitando l'integrazione in un ambiente complesso.

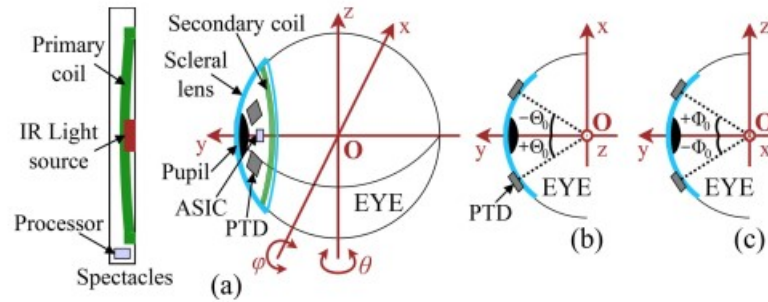


Figura 3.2: La sorgente IR montata sull'occhiale illumina i PTD incapsulati in una lente sclerale

3.1 Funzionamento della lente

I fotorivelatori (PTD), incapsulati in una lente a contatto, sono illuminati dalla luce IR. Le foto-correnti variano con i movimenti oculari al variare della luce ricevuta dai PTD. La direzione dello sguardo è calcolata dalla risposta dei PTD da un circuito integrato (ASIC) anch'esso implementato sull'obiettivo. Il risultato viene inviato in modalità wireless agli occhiali per l'archiviazione, utilizzando una comunicazione near-field (NFC) a causa della breve distanza tra l'occhio e gli occhiali. Un collegamento induttivo alimenta il sistema sulla lente.

Per studiare la risposta dei PTD in base alla direzione dello sguardo, il bulbo oculare è modellato come una sfera e il suo centro di rotazione viene scelto come origine delle coordinate ortonormali. In questo sistema di coordinate, la direzione dello sguardo è localizzata da un angolo θ attorno all'asse z e un angolo ϕ attorno all'asse x , figura 3.2. In tutte le direzioni, i movimenti oculari oltre $\pm 16^\circ$ non sono considerati, in quanto al di là di questo gli esseri umani preferiscono girare la testa. Per tracciare lo sguardo, i PTD, posti sulla superficie dell'occhio in una lente sclerale, sono continuamente illuminati da una sorgente luminosa IR per evitare di disturbare l'utente. Questa sorgente si trova sugli occhiali alla distanza comune occhio-occhiale, cioè $d_o = 13 \text{ mm}$. Ogni PTD si trova alla stessa distanza dall'origine O : la prima coordinata sferica è il raggio del modello dell'occhio $r = 13,1 \text{ mm}$. Le coordinate PTD sono quindi $\theta_0 + \theta$ e $\phi_0 + \phi$, con θ_0 e ϕ_0 gli angoli iniziali. In questa configurazione, la risposta dei PTD cambia man mano che l'occhio si muove.

Nel caso dei fotodiodi la risposta dei PTD è una foto-corrente I proporzionale all'irraggiamento della luce ricevuta E :

$$I = E \cdot R \cdot S$$

dove R è la sensibilità ad una data lunghezza λ e S è la superficie fotosensibile del fotodiode.

L'irraggiamento ricevuto varia a seconda della posizione del PTD in relazione alla sorgente luminosa. Considero un singolo PTD nel piano xy con $\theta_0=0$ e considero solo la rotazione θ ; in questo modo analizzo i tre movimenti che determinano l'irraggiamento.

1. In primo luogo, l'inclinazione di un PTD cambia con la rotazione dell'occhio. La superficie effettiva che riceve la luce diminuisce con l'aumentare di θ , ed è regolato dall'equazione 3.1, dove E_0 è l'irraggiamento luminoso senza inclinazione:

$$E_i = E_0 \cos(\theta + \alpha_\theta) \quad (3.1)$$

2. In secondo luogo, quando un PTD si allontana dalla sorgente luminosa, l'irraggiamento ricevuto diminuisce in maniera inversamente proporzionale alla quadratura della distanza D , che dipende dalla rotazione dell'occhio, equazione 3.2, dove I è l'intensità luminosa emessa dalla sorgente:

$$E_0 = I_i / D^2 \quad (3.2)$$

3. Infine, ogni tipo di sorgente luminosa ha un profilo di emissione. L'intensità luminosa emessa diminuisce con l'angolo α rispetto alla normale della sorgente luminosa. Con la rotazione oculare, questo angolo tra la sorgente normale e la posizione PTD aumenta, con conseguente minore luce emessa in questa direzione e quindi irradianza inferiore ricevuta. Considerando una fonte Lambertiana comune, l'intensità della luce varia secondo il coseno di α , equazione 3.3, ed è proporzionale a I_0 , l'intensità luminosa emessa nell'asse normale:

$$I_i = I_0 \cos \alpha_\theta \quad (3.3)$$

Un fotorivelatore (PTD) nell'applicazione pratica però si muove su uno spazio 3D, quindi devo considerare le equazioni 3.1, 3.2 e 3.3 associate tra loro e associate ai parametri tridimensionali descritti nella figura 3.2. L'irraggiamento ricevuto è dato quindi dall'equazione 3.4:

$$E_i = (I_0 \cos \alpha) / D^2 \cdot \cos(\theta_0 + \theta + \alpha_\theta) \cdot \cos(\phi_0 + \phi + \alpha_\phi) \quad (3.4)$$

Per ragioni di sicurezza dell'occhio, E_i dovrebbe essere più piccola di $100 \mu W/mm^2$

3.1.1 Calcolo della direzione dello sguardo

L'obiettivo è misurare la direzione dello sguardo con l'irradianza ricevuta. Due PTD sono posizionati simmetricamente nel piano xy come in figura 3.2(b). Inizialmente, ogni PTD riceve la stessa irradianza luminosa $E1 = E2$. Quando l'occhio gira, un PTD si avvicina alla sorgente luminosa mentre l'altro si allontana da essa, portando a $E1 < E2$ o $E1 > E2$ a seconda del senso di rotazione. La differenza algebrica delle due irradianze dà quindi un'indicazione sulla direzione dello sguardo. Attraverso due punti fissi (posizione iniziale dei PTD) calcolo il baricentro nel piano mentre l'altra direzione viene tracciata aggiungendo un terzo PTD. La direzione dello sguardo viene quindi calcolata utilizzando un baricentro rispetto al centro della pupilla e considerando il piano in cui giacciono i PTD.

Poiché il volume disponibile nelle lenti sclerali è limitato, il numero e la posizione dei PTD devono essere scelti con cura per ridurre al minimo lo spazio occupato massimizzando al contempo la precisione del tracciamento dello sguardo. Un substrato flessibile conico è considerato con un diametro interno di 6 mm e un diametro esterno di 10,5 mm, figura 3.3(a), che si adatta alla lente sclerale mentre i PTD si trovano su un cerchio di 8 mm di diametro. Viene scelta una configurazione simmetrica con 4 PTD mostrata nella figura 3.3(b).

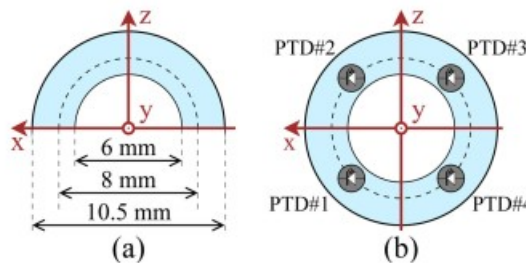


Figura 3.3: Posizionamento PTD

3.1.2 Calibrazione

Dall'analisi teorica del calcolo del baricentro si evidenzia un fattore K unitario che si traduce in un errore di pendenza tra l'angolo ideale e quello calcolato. Un semplice calcolo della pendenza viene utilizzato per regolare questo fattore nella configurazione scelta. Rimane, tuttavia, un errore intrinseco non lineare che riduce la precisione a 0.82 ma risulta prevedibile in quanto esiste una corrispondenza tra il θ calcolato e il $\theta_{effettivo}$. La precisione del tracciamento dello sguardo è degradata dalla luce ambientale e dalle lenti sclerali o dagli occhiali. Per il

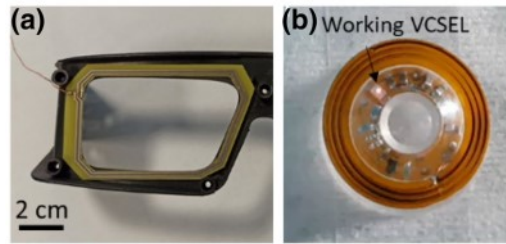


Figura 3.4: Occhiali e lente per tracciamento dello sguardo tramite IR

primo, la natura differenziale del baricentro annulla il rumore di modo comune, ad esempio l'illuminazione ambientale parassitaria di una stanza. Inoltre, i PTD hanno una sensibilità di picco alla luce IR emessa dagli occhiali, essendo meno sensibili ad altre sorgenti luminose. Per evitare un posizionamento errato dinamico durante l'uso, gli occhiali sono prima saldamente legati alla testa. Inoltre, una lente sclerale scivola solo leggermente dopo l'inserimento e stabilizza la sua posizione dopo circa 1,5 ore. Questo periodo è piuttosto lungo, ma i produttori di lenti stanno lavorando sulla stabilizzazione della lente sclerale. Dopo questo periodo, una lente sclerale non è più incline allo slittamento nonostante i movimenti oculari, tuttavia, sebbene vengano prese precauzioni, le lenti e gli occhiali possono essere fuori posto al set up del sistema, con conseguenti errori di offset e guadagno. L'offset tra l'angolo calcolato geometrico $\theta_{calcolato}$ e la direzione dello sguardo è dovuto alla posizione errata della lente sclerale e alla differenza dipendente dall'utente tra l'asse ottico e l'asse visivo.

Mitigare questi errori con la calibrazione è obbligatorio in modo da sopprimere qualsiasi errore lineare sistematico introdotto dal circuito di calcolo e qualsiasi effetto di invecchiamento dei componenti elettronici all'avvio del sistema. Il processo di taratura previsto è una cancellazione offset seguita da una regolazione del guadagno, che porta ad una scansione lineare degli errori. Per la correzione degli offset all'utente viene chiesto di guardare dritto così che quest'ultimi vengano registrati e quindi sottratti da tutti gli angoli calcolati. Per la regolazione del guadagno all'utente viene chiesto di guardare due angoli di conoscenza, ad esempio $\pm 16^\circ$, dunque, un semplice calcolo della pendenza produce i guadagni.

3.2 Architettura del sistema

Il tracciamento dello sguardo richiede un calcolo e una calibrazione con diversi vincoli che riguardano l'accuratezza, la compatibilità tra il substrato e i vari componenti e la potenza disponibile. L'accuratezza è correlata ad una corretta

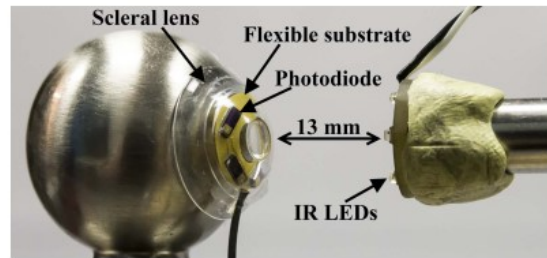


Figura 3.5: Prototipo lente sclerale

calibrazione, che viene eseguita su occhiali dove potenza e spazio non sono limitati, e ad una correzione tabulata, che serve a ridurre al minimo l'errore intrinseco. Queste caratteristiche richiedono un consumo energetico significativo.

Una soluzione valida è fornita dal sistema AISC (circuit integrato per applicazioni specifiche) il quale esegue il calcolo direttamente sull'obiettivo con le quattro fotocorrenti in questo modo il consumo energetico viene limitato. Il calcolo della direzione dello sguardo è quindi sulla lente e la calibrazione avviene sugli occhiali, così da soddisfare i vincoli di progettazione.

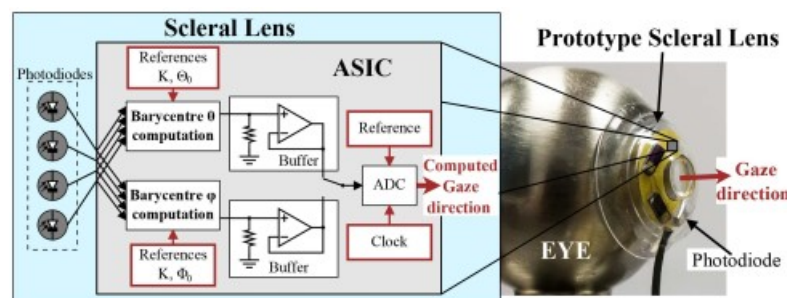


Figura 3.6: Architettura lenti sclerali per il tracciamento dello sguardo

3.2.1 Trasferimento di potenza e trasmissione dati

La potenza disponibile sull'obiettivo è legata all'NFC¹ (near field communication). Utilizzando una batteria flessibile incapsulata in una lente sclerale è un approccio che fornisce una bassa capacità ed è preferibile infatti il trasferimento induttivo di potenza e la comunicazione backscatter², che consiste nel modulare

¹La comunicazione di prossimità, anche chiamata near-field communication, è una tecnologia di ritrasmissione che fornisce connettività senza fili bidirezionale a distanza a corto raggio

²In fisica s'intende la riflessione di materia, energia radiante, onde, particelle o segnali che tornano indietro nella stessa direzione da cui essi provengono, quindi con un angolo di diffusione di 180°

il carico cortocircuitando la bobina. Infine è consigliato l'utilizzo di un condensatore di memorizzazione al fine di evitare grosse cadute di tensione, e i dati in trasmissione devono essere limitati in modo da ridurre il tempo di cortocircuito.

3.2.2 Unità di calcolo analogica del baricentro

La prima operazione dell'ASIC è quella di calcolare la direzione dello sguardo direttamente con le fotocorrenti. Il calcolo baricentrico richiede addizione, sottrazione, moltiplicazione e divisione come operatori matematici. Un metodo appropriato per eseguire il calcolo con basso consumo energetico e bassa complessità del circuito è il circuito analogico in modalità corrente. In primo luogo, le quattro fotocorrenti sono divise per 100 attraverso specchi attuali, essendo impostati nella gamma di centinaia di nA così da ridurre il consumo energetico. Quindi, i transistor MOS sottosoglia implementano loop translineari, i blocchi di moltiplicazione e divisione (MDB). Infine, i mirror correnti e i nodi correnti formano i blocchi di sottrazione (CSB). Viene utilizzato un circuito in modalità corrente per direzione, orizzontale e verticale. Poiché questa unità è la principale fonte di errori non lineari, viene prestata particolare attenzione alla sua progettazione, gli specchi attuali infatti limitano l'impatto delle variazioni di processo e per ridurre le discrepanze, vengono utilizzati transistor di grandi dimensioni e viene applicato il layout del centroide comune.

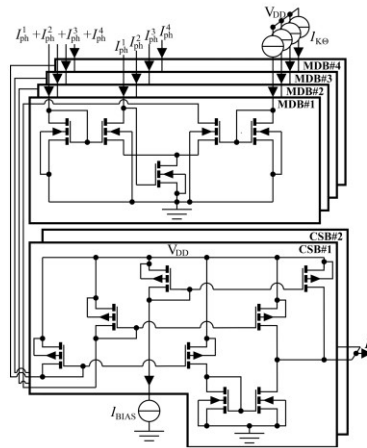


Figura 3.7: Schema semplificato dell'implementazione CMOS per il calcolo del baricentro

3.2.3 Convertitore analogico-digitale

Gli angoli calcolati analogici devono essere digitalizzati per la trasmissione agli occhiali. Un ADC è quindi progettato, Fig. 12, per soddisfare al meglio i vincoli

della bassa potenza disponibile sull'obiettivo e della velocità di trasmissione dati richiesta di 500 Hz. Poiché la soluzione dell'ADC in modalità corrente a bassa potenza è limitata a 8 bit a causa di discrepanze tra transistor, è stata adottata una modalità di tensione. Tutte le accortezze adottate per progettare il convertitore analogico-digitale vengono adottate per definire un buon compromesso tra consumo energetico, velocità richiesta, precisione, spazio occupato e guadagno. Vengono integrati nell'ADC un comparatore costituito da uno stadio di pre-amplificazione seguito da un circuito decisionale, un condensatore completa la scala di carica e funge anche da interruttore di campionamento e di mantenimento. Per raggiungere un rapporto adatto tra energia di consumo, precisione e area occupata, vengono implementati insieme a singoli compensatori anche array di compensatori. Oltre a queste due componenti viene aggiunto anche un resistore che permette la conversione da corrente a tensione. Infine è presente un amplificatore buffer di guadagno unitario che permette di amplificare piccole variazioni di tensioni in modo da permetterne la misurazione.

Ai fini della stabilità, la corrente di polarizzazione dell'amplificatore è imposta su $20\ \mu\text{A}$. Dunque come generatore di corrente e tensione viene scelto un moltiplicatore beta a bassa complessità e la corrente di riferimento generata di 450 nA viene mediante specchi di corrente dimensionata in base ai diversi valori di corrente dei blocchi.

Conclusioni

Le tecnologie legate all'oftalmologia hanno guadagnato un'attenzione diffusa nell'ultimo decennio. Le lenti a contatto si sono evolute da piattaforme di correzione della vista a strumenti avanzati per l'assistenza sanitaria, l'intrattenimento e le applicazioni di sicurezza e protezione. Sono state sviluppate numerose nuove tecniche per la diagnosi delle malattie oculari, dalle spettroscopie di imaging ai diversi tipi di sensori per lenti a contatto. Ciò è ora possibile grazie ai progressi nella nanofabbricazione, nell'ingegneria dei materiali e nell'imballaggio microelettronico, in cui i moduli elettronici possono essere perfettamente integrati su substrati flessibili. Sono stati studiati vari indici tra cui glucosio, IOP, pH, temperatura superficiale corneale e contenuto di acqua, e elettroliti diversi all'interno delle lacrime. In tutte queste applicazioni, la piattaforma di lenti a contatto svolge un ruolo essenziale nel facilitare l'interazione tra uomo e macchina. Tuttavia, esiste un potenziale più ampio all'interno del rilevamento dei fluidi da esplorare, con applicazioni diagnostiche ad ampio raggio, anche nei tumori, nei disturbi neurologici, nella sclerosi multipla, nella sclerosi sistemica e nel morbo di Parkinson. Nonostante i vantaggi di cui sopra delle lenti a contatto intelligenti per applicazioni HMI, ci sono ancora molte sfide incombenti. Ad esempio, le tensioni di azionamento necessarie per alimentare i vari moduli elettronici sono ancora grandi (> 1 V). Pertanto, poiché il consumo di energia è elevato, tali piattaforme elettroniche intelligenti possono essere pericolose per l'uso umano negli occhi. Tuttavia, grazie ai progressi nella nanofabbricazione dei transistor, che hanno portato a una costante riduzione della tensione di alimentazione da 1,2 V nel 2003 a 0,5 V nel 2018, questa tensione di guida dovrebbe diminuire con l'avvento del processo di fabbricazione del nodo a 2 nm nel 2024. Inoltre, poiché le lenti a contatto sono considerate protesi temporanee, l'approvazione normativa è essenziale prima che possano essere utilizzate. Tale processo è stato criticato come costoso il che può ostacolare l'introduzione di lenti a contatto intelligenti su larga scala, soprattutto se sono necessari esami, prove e formazione pratica da parte di un oftalmologo.

Numerosi studi hanno anche dimostrato che le lenti a contatto possono causare gravi problemi di salute oculare se alcune linee guida per la pulizia sono scarsamente osservate. Nonostante le sfide associate alle tensioni di guida, nonché alle approvazioni normative sulle lenti a contatto, si ritiene che le tendenze future nell'integrazione su larga scala e nella nanofabbricazione consentiranno a queste piattaforme elettroniche di diventare una realtà. In conclusione, la diagnosi oftalmologica tramite piattaforme di rilevamento lacrimale minimamente invasive è importante per la ricerca futura. I sensori per lenti a contatto sono una direzione di ricerca emergente in questo settore e vi è la necessità di indagare ulteriormente materiali possibili, tecniche di rilevamento e dispositivi di lettura intelligenti per l'analisi dei dati al fine di svolgere le loro funzioni. Le future applicazioni cliniche dei sensori per lenti a contatto nella diagnosi, nel monitoraggio e nella gestione possono contribuire ad alleviare la pressione sui sistemi sanitari e sul personale, nonché a migliorare le esperienze dei pazienti.

Bibliografia

- [1] Yuanjie Xia, Mohamed Khamis, F. Anibal Fernandez, Hadi Heidari, Haider Butt, Zubair Ahmed, Tim Wilkinson, Rami Ghannam, *arXiv: State-of-the-Art in Smart Contact Lenses for Human Machine Interaction*, 2022
- [2] Nicholas M. Farandos , Ali K. Yetisen ,* Michael J. Monteiro , Christopher R. Lowe , and Seok Hyun Yun, *Advanced Healthcare Material: Contact Lens Sensors in Ocular Diagnostics*, 2015
- [3] Yuqi Shi, Nan Jiang, Priyanka Bikkannavar, M. Francesca Cordeiro and Ali K. Yetisen, *The Royal Society of Chemistry: Ophthalmic sensing technologies for ocular disease diagnostics*, 2021
- [4] Loïc Massin, Fabrice Seguin, Vincent Nourrit, Emmanuel Daniel, Jean-Louis de Bougrenet de la Tocnaye, and Cyril Lahuec, *IEEE Sensor Journal: Smart Contact Lens Applied to Gaze Tracking*, 2021
- [5] Taeyoon Son, Jiechao Ma, DevrimToslak, Alfa Rossi, Hoonsup Kim, R.V. Paul Chan³, XinchengYao¹, *Scientific Reports: Light color efficiency-balanced trans-palpebral illumination for widefield fundus photography of the retina and choroid*, 2022
- [6] Jack Phu, Brian Wong, Thalia Lim and Michael Kalloniatis, *Ophthalmic and Physiological Optics: Assessment of angle closure spectrum disease as a continuum of change using gonioscopy and anteriorsegment optical coherence tomography*, 2020
- [7] Paul McCann, Ruth E. Hogg, David M. Wright, Bernadette McGuinness, Ian S. Young, Frank Kee, Augusto Azuara-Blanco, *Eye: Comparison of Goldmann applanation and Ocular Response Analyser tonometry: intraocular pressure agreement and patient preference*, 2020

-
- [8] Paul McCann, Ruth E. Hogg, David M. Wright, Bernadette McGuinness, Ian S. Young, Frank Kee, Augusto Azuara-Blanco, *Eye: Comparison of Goldmann applanation and Ocular Response Analyser tonometry: intraocular pressure agreement and patient preference*, 2020
- [9] Kyunghun Kim¹, Ho Joong Kim, Haozhe Zhang, Woohyun Park, Dawn Meyer, Min Ku Kim, Bongjoong Kim⁴, Heun Park, Baoxing Xu, Pete Kollbaum, Bryan W. Boudouris, Chi Hwan Lee, *Nature Communications: All-printed stretchable corneal sensor on soft contact lenses for noninvasive and painless ocular electrodiagnosis*, 2021
- [10] Anatomia dell'occhio,
<https://www.amedeolucente.it/pdf/Dispensa-anatomia.pdf>
- [11] *Ottica visuale*,
https://www.scienzemfn.unisalento.it/c/document_library/get_file?folderId=2859636&name=DLFE-304164.pdf
- [12] *Fluorescence Resonance Energy Transfer*,
<https://www.corsi.univr.it/documenti/OccorrenzaIns/matdid/matdid521154.pdf>