UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

RILEVAMENTO DELL'EYE BLINKING E APPLICAZIONI NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Laureando: Baldo Cristian

Matricola: 2074773

Relatore: Prof. / Dott. Veronese Mattia

Co-relatore: Dott. Roveroni Emma

ANNO ACCADEMICO 2024–2025

Data di laurea 17/11/2025

Sommario

L'eye blinking, ossia il battito delle palpebre, è un processo fisiologico regolato dal sistema nervoso centrale e rappresenta un importante indicatore dell'attività dopaminergica cerebrale. Nei pazienti affetti dal morbo di Parkinson, patologia neurodegenerativa caratterizzata dalla progressiva perdita dei neuroni dopaminergici della substantia nigra, la frequenza di eye blinking risulta significativamente ridotta rispetto ai soggetti sani. Tale correlazione è attribuita alla diminuzione della dopamina, un neurotrasmettitore essenziale per il controllo motorio. Questa evidenza ha portato a considerare la frequenza di blinking spontaneo (Eye Blink Rate, EBR) come un potenziale biomarcatore non invasivo per la valutazione della funzionalità dopaminergica e per il monitoraggio della progressione della malattia e della risposta terapeutica ai farmaci dopaminergici, come la levodopa.

Il presente lavoro di tesi si propone di analizzare e confrontare diversi metodi di rilevamento dell'eye blinking basati su tecniche di computer vision, con l'obiettivo di valutarne l'affidabilità e la possibile applicazione in ambito clinico. Vengono descritti due approcci principali: un sistema di eye tracking in tempo reale e un metodo che impiega il filtro di Gabor.

Infine, la tesi discute le applicazioni pratiche dell'eye blinking come indicatore delle fluttuazioni motorie nei pazienti con Parkinson, con particolare riferimento alla correlazione tra la frequenza dei blink, i livelli plasmatici di levodopa e lo stato motorio del paziente. L'elaborato evidenzia come tecniche di rilevamento relativamente semplici e non invasive possano fornire un valido supporto all'analisi clinica e alla ricerca, aprendo la strada allo sviluppo di strumenti digitali per il monitoraggio continuo e personalizzato della malattia di Parkinson.

Indice

Introduzione

Capitolo 1 – Il morbo di Parkinson e l'eye-blinking

1.1 Aspetti clinici e neurofisiologici

1.2 Variazione della dopamina e implicazioni su pazienti con Parkinson

1.3 Monitoraggio della dopamina nella malattia di Parkinson: il ruolo dell'eye blinking

1.4 Utilizzo dell'EBR come biomarcatore non invasivo

Capitolo 2 – Metodi di rilevamento dell'eye-blinking

2.1 Approcci generali alla rilevazione del'eye blinking

2.2 L'algoritmo Viola-Jones

2.3 Sistema di eye tracking in tempo reale

2.4 Filtro di Gabor

Capitolo 3 – Applicazioni pratiche

3.1 L'eye blinking come indicatore delle fluttuazioni motorie

3.2 Analisi dell'eye blinking spontaneo come predittore dello stato motorio

3.3 Rilevazione automatica dello stato di apertura o chiusura degli occhi mediante MATLAB

Conclusioni

Bibliografia

Introduzione

Negli ultimi decenni, l'interesse scientifico verso lo studio dell'eye blinking, ovvero il battito spontaneo delle palpebre, è cresciuto in modo significativo grazie al riconoscimento del suo potenziale come indicatore fisiologico dell'attività dopaminergica cerebrale (Colzato et al. 2009; Taylor et al. 1999; Jongkees e Colzato 2016). L'eye blinking è un processo automatico, regolato da meccanismi centrali e periferici del sistema nervoso, che svolge una funzione essenziale nella protezione e lubrificazione della superficie oculare (Peshori et al. 2001). Tuttavia, oltre a questa funzione primaria, numerosi studi hanno dimostrato come la frequenza del blinking spontaneo (Eye Blink Rate, EBR) sia correlata all'attività dopaminergica nello striato, una regione dei gangli della base coinvolta nel controllo del movimento (Taylor et al. 1999; Demiral et al. 2022). Questa evidenza ha aperto nuove prospettive nell'impiego dell'EBR come biomarcatore non invasivo per la valutazione della funzione dopaminergica e per il monitoraggio di patologie che coinvolgono la dopamina, in particolare il morbo di Parkinson (PD) (Iwaki et al. 2019; Vasudevan et al. 2025; Agostino et al. 2008; Jongkees e Colzato 2016). Il PD rappresenta una patologia neurodegenerativa che interessa milioni di persone in tutto il mondo (Bloem et al. 2021; Balestrino e Schapira 2020). È caratterizzata dalla progressiva degenerazione dei neuroni dopaminergici della substantia nigra, che porta a una riduzione della dopamina disponibile nei circuiti dei gangli della base (Latif et al. 2021; Ramesh e Arachchige 2023). Questa perdita di dopamina provoca un'alterazione dell'equilibrio tra le vie diretta e indiretta che regolano il movimento (Calabresi et al. 2014), determinando i tipici sintomi motori del Parkinson: bradicinesia, rigidità, tremore a riposo e instabilità posturale (Bloem et al. 2021; Balestrino e Schapira 2020). La diagnosi e il monitoraggio della malattia si basano ancora oggi principalmente sull'osservazione clinica dei sintomi, supportata da scale di valutazione come la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (Bloem et al. 2021). Tuttavia, l'assenza di biomarcatori oggettivi, economici e non invasivi limita la possibilità di monitorare in modo continuo e preciso la progressione della malattia e la risposta terapeutica (Nishikawa et al. 2025).

La dopamina, oltre al suo ruolo nel controllo motorio, influenza una vasta gamma di funzioni cognitive, motivazionali e comportamentali (Jongkees e Colzato 2016; Peckham e Johnson 2016). La sua misurazione diretta nel cervello è complessa e richiede l'impiego di tecniche invasive o costose, come la tomografia a emissione di positroni (PET) (Tziortzi et al. 2014). Per questo motivo, la ricerca recente si è orientata verso lo sviluppo di biomarcatori indiretti

dell'attività dopaminergica. In questo contesto, l'EBR si è dimostrata uno degli indicatori più promettenti (Colzato et al. 2009; Taylor et al. 1999; Jongkees e Colzato 2016). Numerosi studi hanno evidenziato che nei pazienti affetti da Parkinson l'EBR è significativamente ridotto rispetto ai soggetti sani (Iwaki et al. 2019; Vasudevan et al. 2025; Agostino et al. 2008) e che varia in relazione ai livelli plasmatici di levodopa, il principale farmaco dopaminergico utilizzato nel trattamento della malattia (Bologna et al. 2012; Contin e Martinelli 2010; Schapira et al. 2009). Durante le fasi di maggiore concentrazione del farmaco (stato "ON"), l'EBR tende ad aumentare, mentre diminuisce quando l'effetto terapeutico cala (stato "OFF") (Nishikawa et al. 2025; Kimber e Thompson 2000; Bologna et al. 2012). Questo legame dinamico rende l'eye blinking un potenziale strumento per monitorare in tempo reale le fluttuazioni dopaminergiche e motorie, offrendo un approccio complementare alle misure cliniche tradizionali(Vasudevan et al. 2025; Nishikawa et al. 2025; Bologna et al. 2012).

Parallelamente, lo sviluppo delle tecnologie digitali e delle tecniche di computer vision ha reso possibile il rilevamento automatico del blinking attraverso l'analisi di immagini o video del volto, riducendo la necessità di strumenti invasivi come l'elettrooculografia (EOG) (Economou e Stefanis 1978). L'utilizzo di algoritmi di rilevamento facciale e oculare, come l'algoritmo Viola-Jones (Viola e Jones 2001), consente oggi di stimare parametri come l'EBR e la durata del blink con un livello di precisione sufficiente per applicazioni cliniche (Witte e Lins 2023; Arai e Mardiyanto 2011). L'adozione di tecniche di computer vision rappresenta un passo significativo verso la digitalizzazione del monitoraggio neurologico, poiché permette di acquisire dati fisiologici in modo continuo, non invasivo e potenzialmente automatizzato. Tuttavia, la varietà di metodi proposti in letteratura pone il problema di individuare quelli più adatti a un impiego in ambito biomedico, tenendo conto di fattori come la complessità computazionale, la sensibilità alle condizioni ambientali e la robustezza dei risultati (Witte e Lins 2023; Arai e Mardiyanto 2011).

Alla luce di queste considerazioni, il presente lavoro di tesi si inserisce nel contesto dello studio dell'eye blinking come biomarcatore digitale della funzione dopaminergica e del suo possibile impiego nella valutazione clinica del PD. L'obiettivo principale è analizzare e confrontare alcuni dei principali metodi di rilevamento automatico del blinking proposti in letteratura, con particolare attenzione a quelli basati su tecniche di computer vision. In particolare, vengono descritti due approcci: un sistema di eye tracking in tempo reale (Witte e Lins 2023) e un metodo basato sull'impiego del filtro di Gabor (Arai e Mardiyanto 2011). Di ciascun metodo vengono discussi i principi di funzionamento, i vantaggi, le limitazioni e le potenzialità applicative in ambito clinico.

Oltre all'analisi teorica e comparativa, è stata condotta una prova sperimentale in ambiente MATLAB R2024a con l'obiettivo di verificare la possibilità di rilevare automaticamente lo stato di apertura o chiusura degli occhi a partire da un video. Questa parte sperimentale, ha permesso di concretizzare e testare in modo pratico alcune delle tecniche studiate, dimostrando come strumenti di elaborazione relativamente semplici possano essere impiegati per sviluppare sistemi di monitoraggio non invasivi.

In sintesi, questa tesi mira a offrire una panoramica aggiornata e integrata del ruolo dell'eye blinking nella valutazione del PD e dei principali approcci per la sua rilevazione automatica, evidenziando come la convergenza tra neuroscienze e ingegneria biomedica possa aprire nuove prospettive per lo sviluppo di soluzioni digitali di supporto alla diagnosi e al trattamento delle patologie neurodegenerative (Rovini et al. 2017; Nishikawa et al. 2025; Bloem et al. 2021; Balestrino e Schapira 2020).

Capitolo 1 – Il morbo di Parkinson e l'eye-blinking

1.1 Aspetti clinici e neurofisiologici

Il PD è un disturbo neurodegenerativo complesso (Bloem et al. 2021; Latif et al. 2021; Balestrino e Schapira 2020; Ramesh e Arachchige 2023). Le caratteristiche principali che portano alla comparsa di sintomi motori e non motori, e quindi alla diagnosi di questa patologia, sono la perdita di neuroni dopaminergici della pars compacta della substantia nigra (SNpc), una regione del cervello situata nel mesencefalo, e la presenza di inclusioni intracitoplasmatiche chiamate corpi di Lewy (CL) (Bloem et al. 2021; Latif et al. 2021; Balestrino e Schapira 2020). Tale perdita neuronale è un processo progressivo e silenzioso, che inizia molto tempo prima della comparsa dei sintomi clinici. A causa della difficoltà nel riconoscere precocemente le caratteristiche motorie, si stima che al momento della diagnosi fino al 60% dei neuroni dopaminergici sia già andato perduto, con un ritardo medio di circa 10 anni tra l'inizio del processo neurodegenerativo e la comparsa dei primi segni evidenti della malattia (Bloem et al. 2021; Balestrino e Schapira 2020; Ramesh e Arachchige 2023).

Questa degenerazione spiega il motivo per cui i sintomi iniziali tendono a manifestarsi in modo graduale e spesso asimmetrico, coinvolgendo principalmente il controllo dei movimenti (Bloem et al. 2021; Balestrino e Schapira 2020). I sintomi più comuni comprendono bradicinesia (lentezza nei movimenti), ipocinesia/acinesia (difficoltà o mancanza di movimento), rigidità muscolare e tremore a riposo. Altre caratteristiche motorie includono anomalie posturali, disturbi dell'andatura, problemi del linguaggio e l'alterazione dei movimenti oculari (Bloem et al. 2021; Balestrino e Schapira 2020).

La diagnosi della malattia si basa principalmente sull'osservazione di questi sintomi motori, ma esistono anche numerose manifestazioni non motorie, che in molti casi risultano persino più invalidanti (Bloem et al. 2021). Tra queste ci sono, come evidenziato anche nella Tabella 1, perdita o riduzione dell'olfatto, difficoltà nel funzionamento del sistema nervoso autonomo (come problemi gastrointestinali), disturbi del sonno, depressione e demenza (Bloem et al. 2021). Il decorso del PD è molto variabile: i sintomi e la loro progressione differiscono notevolmente da persona a persona, rendendo la malattia difficile da identificare e trattare tempestivamente (Bloem et al. 2021; Balestrino e Schapira 2020).

Sintomi motori	Sintomi non motori
Tremore	Iposmia
Rigidità	Sintomi psichiatrici: depressione, ansia, apatia, allucinazioni, psicosi
Bradicinesia/acinesia/ipocinesia	Demenza/compromissione cognitiva
Instabilità posturale	Sintomi sensoriali
Anomalie posturali (camptocormia, sindrome di Pisa)	Sintomi genito-urinari: frequenza urinaria, urgenza, riduzione della libido, disfunzione sessuale
Disturbi della marcia (freezing della marcia, festinazione, esitazione all'inizio/verso un bersaglio/davanti ad ostacoli)	Sintomi gastrointestinali: stitichezza, svuotamento gastrico ritardato/ridotto
Alterazioni della chiusura degli occhi/movimenti oculari	Disfagia, sialorrea, disartria, ipofonia
Ipereccitabilità	Disturbi del sonno e della veglia
Micrografia	Sintomi cardiovascolari: variazioni della pressione sanguigna (posturali, postprandiali), disritmie

Tabella 1. Principali sintomi motori e non motori della malattia di Parkinson (immagine tratta dall'articolo di Balestrino e Schapira 2020)

Per la valutazione clinica viene comunemente utilizzata la UPDRS, una scala che consente di misurare la gravità e l'impatto dei sintomi. Essa comprende quattro sezioni: UPDRS I, che valuta funzioni non motorie, come aspetti mentali, comportamentali ed emotivi; UPDRS II, che analizza quanto i sintomi influenzano la vita quotidiana del paziente, questa sezione si basa sull'osservazione clinica e su ciò che riferisce il paziente; UPDRS III, che consiste in un esame motorio diretto per valutare la compromissione dei movimenti; UPDRS IV, che valuta le complicazioni motorie della malattia legate al trattamento farmacologico a lungo termine (Bloem et al. 2021; Balestrino e Schapira 2020).

Negli ultimi anni l'attenzione si è concentrata sull'individuazione di biomarcatori precoci che possano segnalare la mattia prima della comparsa dei sintomi motori, così da migliorarne la diagnosi e la gestione clinica (Bloem et al. 2021; Balestrino e Schapira 2020; Ramesh e Arachchige 2023).

1.2 Variazione della dopamina e implicazioni neurofisiologiche nel morbo di Parkinson

La perdita dei neuroni dopaminergici nella SNpc comporta una riduzione significativa della dopamina disponibile nei circuiti dei gangli della base, con importanti ripercussioni sul controllo motorio e cognitivo (Bloem et al. 2021; Latif et al. 2021; Balestrino e Schapira 2020). La dopamina è un neurotrasmettitore (Latif et al. 2021) ed è prodotta nel cervello, in particolare nella SNpc. Essa svolge un ruolo centrale nella regolazione del movimento, e la progressiva

perdita dei neuroni dopaminergici responsabili della sua produzione è direttamente collegata all'insorgenza del PD (Bloem et al. 2021; Balestrino e Schapira 2020).

La dopamina esercita la sua azione attraverso cinque recettori: D1, D2, D3, D4 e D5, che si dividono in due sottoclassi principali. I recettori della famiglia D1-simile (D1 e D5) condividono strutture e sensibilità ai farmaci simili e sono principalmente coinvolti nei processi postsinaptici, favorendo l'attivazione dei neuroni. I recettori della famiglia D2-simile (D2, D3 e D4) condividono strutture simili e agiscono sia in processi presinaptici sia postsinaptici, modulando sia il rilascio di dopamina sia l'attività neuronale (Latif et al. 2021).

I neuroni dopaminergici della SNpc sono particolarmente suscettibili al danno in PD. Sebbene le cause precise di questa vulnerabilità non siano ancora completamente chiarite, sono state proposte alcune spiegazioni principali. Una di queste si basa sull'osservazione che la SNpc dei pazienti con PD presenta frequentemente CL, strutture che contengono aggregati proteici ricchi di forme fibrillari di α-sinucleina (Ramesh e Arachchige 2023). L'α-sinucleina mal ripiegata diventa insolubile e tende a formare aggregati di foglietti β. La tendenza di questa proteina a mal ripiegarsi è causata dalla mutazione del gene SNCA responsabile della codifica di questa proteina (Bloem et al. 2021; Balestrino e Schapira 2020; Ramesh e Arachchige 2023).

Oltre a questo processo, sono stati individuati altri due meccanismi importanti della malattia: il malfunzionamento dei mitocondri e l'alterazione di sistemi cellulari di degradazione, in particolare, l'autofagia e la funzione lisosomiale. L'autofagia è un processo cellulare di degradazione e riciclo attraverso il quale la cellula rimuove componenti danneggiati, racchiudendoli in una vescicola detta autofagosoma, che successivamente si fonde con un lisosoma. La funzione lisosomiale riguarda invece l'attività dei lisosomi, organelli deputati alla degradazione del materiale intracellulare (Bloem et al. 2021; Balestrino e Schapira 2020).

Questi processi neurodegenerativi compromettono il corretto equilibrio tra le due diverse vie dopaminergiche, diretta ed indiretta, che regolano l'attività dei gangli della base. I gangli della base sono strutture cerebrali coinvolte nel controllo del movimento che aiutano a iniziare e regolare i movimenti volontari e a coordinare i cambiamenti di postura. Tra le loro componenti principali ci sono lo striato, la SNpc e il nucleo subtalamico (Bloem et al. 2021; Calabresi et al. 2014). La via diretta favorisce l'esecuzione dei movimenti volontari, mentre la via indiretta ha un effetto negativo sul movimento, inibendolo (Latif et al. 2021). In PD, la perdita dei neuroni dopaminergici nella SNpc altera questo equilibrio causando un difetto nella via diretta riducendo la capacità di avviare i movimenti, mentre il segnale dalla via indiretta diventa più forte creando difficoltà nell'iniziare e nel mantenere i movimenti volontari (Latif et al. 2021; Calabresi et al. 2014), con comparsa di bradicinesia, rigidità e tremore a riposo (Bloem et al. 2021; Balestrino e Schapira 2020; Calabresi et al. 2014).

Schematicamente, il circuito dei gangli della base comprende diverse strutture interconnesse, tra cui striato, globo pallido, talamo e SNpc, che partecipano alla regolazione del movimento volontario. Come illustrato in Figura 1, la dopamina esercita un ruolo modulatore cruciale sull'equilibrio tra la via diretta e la via indiretta (Calabresi et al. 2014).

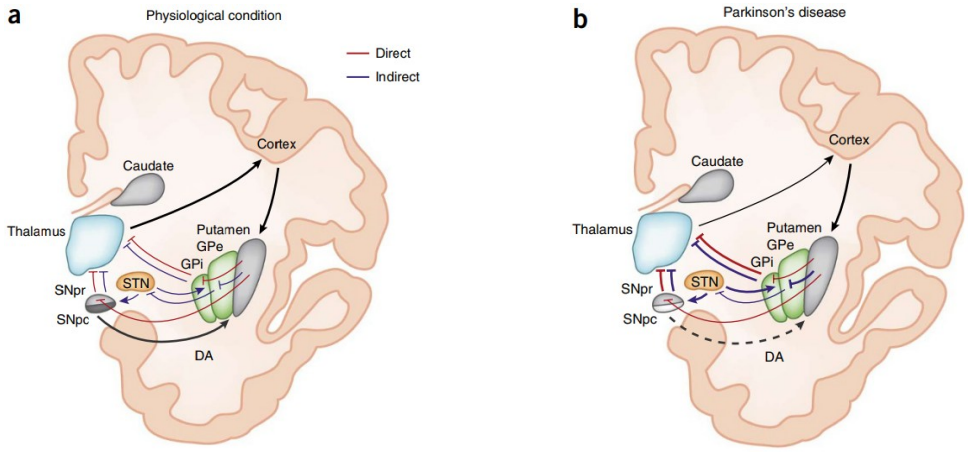

Figura 1. Rappresentazione schematica dei circuiti dei gangli della base. (a) Condizione fisiologica. (b) PD, che evidenzia come la perdita dei neuroni dopaminergici nella SNpc porta a uno squilibrio tra via diretta e indiretta. (Immagine adattata da Calabresi et al. 2014)

Uno dei principali approcci terapeutici per contrastare la riduzione dei livelli di dopamina è rappresentato dalla somministrazione di levodopa (L-DOPA), un precursore metabolico della dopamina in grado di attraversare la barriera ematoencefalica. Una volta raggiunto il cervello, la L-DOPA viene convertita in dopamina grazie all'azione dell'enzima dopa-decarbossilasi, contribuendo a ripristinare solo in parte la funzionalità dopaminergica. Poiché la levodopa somministrata da sola verrebbe convertita in dopamina già a livello periferico, riducendo la quantità che raggiunge il cervello e causando effetti collaterali indesiderati, viene solitamente associata a un inibitore periferico della dopa-decarbossilasi, come la carbidopa o la benserazide (Bloem et al. 2021; Latif et al. 2021; Contin e Martinelli 2010).

Tuttavia, con il progredire della malattia, la capacità dei neuroni dopaminergici di immagazzinare e regolare il rilascio della dopamina derivata dalla L-DOPA tende a diminuire (Iwaki et al. 2019). Di conseguenza, la stimolazione dopaminergica diventa progressivamente più dipendente dalle fluttuazioni dei livelli plasmatici di L-DOPA. In questa fase, i pazienti possono sperimentare episodi di iperstimolazione dopaminergica (discinesie) durante i picchi plasmatici del farmaco, seguiti da fasi di ipostimolazione (fenomeno del wearing-off) quando la concentrazione di L-DOPA si riduce (Iwaki et al. 2019; Contin e Martinelli 2010; Schapira et al. 2009).

Questo trattamento rappresenta tuttora la terapia più efficace per il controllo dei sintomi motori del Parkinson, sebbene, l'uso prolungato della L-DOPA possa condurre allo sviluppo di effetti collaterali che includono sonnolenza, confusione, allucinazioni e disturbi del controllo degli impulsi, ad esempio ipersessualità, shopping compulsivo e gioco d'azzardo (Balestrino e Schapira 2020).

1.3 Monitoraggio della dopamina nella malattia di Parkinson: il ruolo dell'eye blinking

La misurazione dei livelli di dopamina è un elemento cruciale per monitorare la progressione della PD (Bloem et al. 2021; Latif et al. 2021; Balestrino e Schapira 2020). Attualmente i metodi standard per la valutazione dell'attività dopaminergica, come le neuroimmagini basate sulla medicina nucleare (ad esempio, il DAT scan), risultano costosi, poco pratici e implicano l'uso di radioattività. Quest'ultima limitazione impedisce la ripetizione frequente dell'esame necessaria per un monitoraggio continuo della patologia.

Per superare queste sfide, un metodo digitale non invasivo che si è dimostrato sensibile all'attività dopaminergica è il monitoraggio dell'eye blinking (il battito delle ciglia).

Il blinking è un movimento rapido e involontario delle palpebre che ha la funzione primaria di proteggere e lubrificare la superficie oculare (Vasudevan et al. 2025; Agostino et al. 2008). Si distinguono tre principali tipologie di blinking: quello spontaneo, che avviene automaticamente senza stimoli esterni, ed è quello di maggiore interesse in neuroscienze; quello volontario, controllato consapevolmente; e quello riflesso, che si manifesta in risposta ad uno stimolo esterno, come un soffio d'aria (Agostino et al. 2008).

L'EBR è ampiamente considerato un indicatore dell'attività dopaminergica cerebrale (Jongkees e Colzato 2016). Numerosi studi hanno infatti stabilito che le variazioni nei livelli di dopamina, in particolare a livello dello striato, influenzano significativamente la frequenza di questo movimento involontario (Vasudevan et al. 2025). È stata osservata una correlazione positiva e significativa tra l'EBR e la densità dopaminergica nel putamen, mentre non sono emerse correlazioni significative nel nucleo accumbens o nel nucleo caudato (Vasudevan et al. 2025; Taylor et al. 1999). Queste tre strutture (putamen, nucleo accumbens e nucleo caudato) compongono lo striato, che a sua volta fa parte dei gangli della base (Calabresi et al. 2014).

Oltre all'EBR, anche la durata del blink, cioè il tempo in cui le palpebre restano chiuse, può fornire preziose informazioni, sebbene sia un parametro meno studiato (Vasudevan et al. 2025). Nei soggetti affetti da malattia di Parkinson, le alterazioni dell'attività dopaminergica si

riflettono in una diminuzione dell'EBR e, al contempo, in un aumento della sua durata rispetto ai soggetti sani (Vasudevan et al. 2025).
Queste evidenze suggeriscono un legame funzionale tra la dopamina e i meccanismi motori che regolano il movimento palpebrale, rendendo il monitoraggio dell'eye blinking un promettente marcatore digitale per la valutazione non invasiva della disfunzione dopaminergica in PD.

1.4 Utilizzo dell'EBR come biomarcatore non invasivo

Le alterazioni del blinking osservate nei pazienti affetti da PD non rappresentano soltanto una conseguenza della riduzione dopaminergica, ma costituiscono anche un potenziale e prezioso strumento di valutazione clinica.
L'EBR è ampiamente proposto come un promettente biomarcatore non invasivo dell'attività dopaminergica cerebrale e, di conseguenza, come indice utile per monitorare la progressione della PD o la risposta ai trattamenti farmacologici (Jongkees e Colzato 2016). L'elevata sensibilità dell'EBR è supportata da studi di neuroimaging che hanno confermato una relazione con il rilascio di dopamina e la connettività nello striato (Demiral et al. 2022; Tziortzi et al. 2014). In quanto misura non invasiva e facilmente accessibile, l'EBR può servire come metodo affidabile, sebbene non esclusivo, per valutare la funzione della dopamina negli esseri umani e potrebbe essere facilmente preferibile a tecniche invasive e costose come la PET (Jongkees e Colzato 2016).
Le evidenze cliniche dimostrano l'utilità dell'EBR sia nella diagnosi che nel monitoraggio. In primo luogo l'EBR si è rivelato un utile indice della gravità e della funzionalità motoria. Lo studio di Vasudevan at al. (2025) ha evidenziato che l'EBR si correla significativamente con la sottoscala UPDRS II, riflettendo la perdita di indipendenza funzionale legata alla malattia nello svolgimento delle attività quotidiane. Inoltre, la correlazione osservata con la sottoscala UPRDS III OFF (valutazione motoria in assenza di farmaco) ne conferma il legame specifico con il deterioramento motorio, in linea con l'evidenza che l'EBR è intrinsecamente legato ai meccanismi di controllo motorio (Bloem et al. 2021; Balestrino e Schapira 2020). Queste correlazioni supportano l'uso dell'EBR per la prognosi e la diagnosi precoce, dato che i valori sono generalmente inferiori nei pazienti nelle fasi iniziali della malattia rispetto ai soggetti sani (Vasudevan et al. 2025).
In secondo luogo, l'EBR è un eccellente strumento per il monitoraggio terapeutico. È stato proposto come indice indiretto e in tempo reale della concentrazione plasmatica di L-DOPA (Iwaki et al. 2019; Kimber e Thompson 2000; Bologna et al. 2012). Studi clinici hanno

consistentemente mostrato che l'EBR tende ad aumentare in corrispondenza dei picchi plasmatici del farmaco, quando l'effetto terapeutico è massimo, per poi ridursi nella fase di finale efficacia (wearing-off) (Iwaki et al. 2019; Kimber e Thompson 2000; Bologna et al. 2012). Questa variazione dinamica non solo riflette le fluttuazioni dopaminergiche indotte dal trattamento, ma è stata anche dimostrata attraverso l'uso di agonisti dopaminergici (una classe di farmaci utilizzati per trattare il PD che mimano l'azione della dopamina) (Blin et al. 1990), confermando la sensibilità del sistema palpebrale all'attivazione dopaminergica. L'EBR si configura, pertanto come un potenziale strumento non invasivo per la valutazione continua della risposta al farmaco e per l'intervento clinico mirato (Vasudevan et al. 2025).

Capitolo 2 – Metodi di rilevamento dell'eye-blinking

2.1 Approcci generali alla rilevazione del'eye blinking

La rilevazione automatica dei battiti di ciglia (eyeblink) può essere affrontata principalmente attraverso due famiglie di approcci tecnici, che differiscono per modalità di acquisizione del segnale, requisiti hardware e grado di invasività. Da un lato troviamo i metodi basati sull'EOG, dall'altro quelli basati su tecniche di computer vision applicate all'analisi di immagini o video del volto.

L'approccio EOG sfrutta la registrazione delle variazioni di potenziale elettrico generate dal movimento dell'occhio: in pratica, gli elettrodi posizionati intorno all'occhio misurano la differenza di potenziale tra la retina e la cornea, fornendo un segnale temporale che riflette azioni come il blinking (Economou e Stefanis 1978; Farashi 2021). Questo metodo possiede alcuni vantaggi rilevanti: richiede in generale un basso livello di elaborazione dell'immagine, può funzionare anche con gli occhi chiusi e offre un buon rapporto segnale-rumore nei contesti controllati (Rovini et al. 2017; Economou e Stefanis 1978). Tuttavia, presenta anche limitazioni: la necessità di contatti fisici (elettrodi), la sensibilità agli artefatti (movimento, sudorazione, posizione degli elettrodi) e un grado di comfort ridotto. Inoltre, l'interpretazione del segnale richiede talvolta una calibrazione o filtraggi complessi (Economou e Stefanis 1978; Farashi 2021).

Dal punto di vista fisiologico, il potenziale EOG deriva dal cosiddetto "dipolo corneo-retinico", generato dalla differenza di carica tra la cornea, di polarità positiva, e la retina, di polarità negativa (Economou e Stefanis 1978). Quando l'occhio si muove, questo dipolo cambia orientamento, producendo una variazione di tensione proporzionale all'ampiezza e alla direzione dello spostamento oculare. Il segnale EOG può quindi essere scomposto in componenti orizzontali e verticali, ottenute tramite coppie di elettrodi posizionati rispettivamente ai lati e sopra/sotto l'occhio (Economou e Stefanis 1978; Farashi 2021).

Nel caso del blinking, la chiusura delle palpebre provoca una deviazione transitoria del potenziale, tipicamente identificabile come un picco netto nel segnale EOG, il che rende questo segnale una tecnica particolarmente adatta per il riconoscimento automatico dei battiti di ciglia (Economou e Stefanis 1978; Farashi 2021). Inoltre, analisi più recenti hanno mostrato che l'EOG può fornire informazioni utili anche sulla cinematica dei movimenti verticali e sull'EBR, con potenziale applicazione nella diagnosi di disturbi neurologici come il PD (Farashi 2021).

In ambito clinico e di ricerca, queste tecniche EOG sono state impiegate fin dagli anni ’70 per studiare il movimento oculare nei pazienti affetti da malattie neurologiche, ad esempio nel contesto della PD (Economou e Stefanis 1978).

L’altro grande filone di metodi utilizza l’analisi dell’immagine o del video, ovvero tecniche di computer vision che rilevano il volto, localizzano gli occhi e stimano lo stato delle palpebre (aperto/chiuso) o il grado di apertura, da cui ricavare il blink. Tali sistemi si basano su telecamere, algoritmi di rilevamento facciale, tracciamento degli occhi e classificazione/modellazione del battito di ciglia (Witte e Lins 2023; Arai e Mardiyanto 2011; Viola e Jones 2001). Rispetto ai metodi EOG, le soluzioni basate su computer vision offrono il vantaggio di essere non invasive, ovvero non richiedono l’uso di elettrodi, e possono essere integrate facilmente in interfacce visive, veicoli e occhiali smart. Tuttavia, sono più sensibili alle condizioni di illuminazione, all’orientamento della testa, alle occlusioni e richiedono un’elaborazione computazionale maggiore (Witte e Lins 2023; Viola e Jones 2001).

Nei paragrafi successivi saranno presentati tre algoritmi rappresentativi appartenenti alla categoria della computer vision: l’algoritmo di rilevamento rapido del volto di Viola–Jones (Viola e Jones 2001), il sistema di eye tracking in tempo reale basato su template/correlazione (Witte e Lins 2023) e il metodo basato su filtro di Gabor (Arai e Mardiyanto 2011).

2.2 L’algoritmo Viola-Jones

Nel campo del rilevamento facciale e oculare, l’algoritmo Viola-Jones (2001) rappresenta una pietra miliare, poiché è stato uno dei primi metodi in grado di individuare volti in tempo reale con elevata accuratezza. Questa capacità lo ha reso fondamentale anche nei sistemi di eye tracking, in quanto consente di localizzare rapidamente il volto e, in particolare, la regione degli occhi, punto di partenza per l’identificazione automatica dei blink. L’efficacia e la velocità del metodo ne hanno fatto una base di riferimento per numerosi algoritmi successivi impiegati in applicazioni biomediche.

Il framework proposto da Viola e Jones introduce tre innovazioni principali che hanno rivoluzionato il rilevamento dei volti: l’utilizzo dell’immagine integrale, l’impiego dell’algoritmo AdaBoost (Freund e Schapire 1997) per la selezione delle caratteristiche più significative e la struttura a cascata di classificatori che ottimizza il bilancio tra velocità e accuratezza (Viola e Jones 2001).

Il rilevamento non viene effettuato direttamente sui pixel grezzi, ma attraverso caratteristiche rettangolari ispirate alle funzioni di Haar usate in (Papageorgiou et al. 1998). Queste

caratteristiche descrivono differenze di intensità luminosa tra regioni adiacenti dell'immagine, permettendo di catturare informazioni strutturali rilevanti. Esistono tre principali tipologie, illustrate in Figura 2: le caratteristiche a due rettangoli, che misurano la differenza di luminosità tra due regioni contigue orizzontali o verticali; le caratteristiche a tre rettangoli, il cui valore è la somma dei pixel all'interno dei due rettangoli esterni meno la somma dei pixel all'interno del rettangolo centrale; e infine le caratteristiche a quattro rettangoli, il cui valore è la differenza tra coppie diagonali di rettangoli (Viola e Jones 2001).

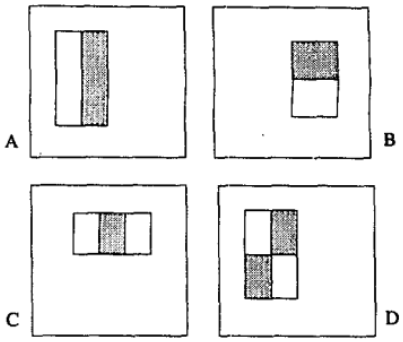

Figura 2. Esempi di caratteristiche rettangolari utilizzate nell'algoritmo Viola-Jones.
La somma dei pixel che si trovano all'interno dei rettangoli bianchi viene sottratta dalla somma dei pixel nei rettangoli grigi. Le caratteristiche a due rettangoli sono mostrate in (A) e (B). la figura (C) mostra una caratteristica a tre rettangoli e (D) una caratteristica a quattro rettangoli. Figura adattata da (Viola e Jones 2001).

Tali caratteristiche risultano particolarmente efficaci per il riconoscimento del volto poiché catturano contrasti tipici, come quello tra gli occhi (generalmente più scuri) e le guance o il ponte del naso, che presentano intensità maggiori.

L'immagine integrale costituisce una rappresentazione alternativa dell'immagine originale, in cui ogni punto (x, y) contiene la somma di tutti i pixel situati sopra e a sinistra di quella posizione. Questa trasformazione consente di calcolare in modo estremamente rapido la somma dei valori dei pixel contenuti in qualsiasi regione rettangolare, utilizzando soltanto quattro riferimenti all'interno della matrice. In tal modo, il calcolo delle caratteristiche diventa indipendente dalle dimensioni del rettangolo e richiede un tempo costante, migliorando notevolmente le prestazioni del sistema (Viola e Jones 2001).

Poiché il numero di caratteristiche potenzialmente calcolabili su una singola finestra dell'immagine è molto elevato (dell'ordine delle decine di migliaia), è necessario un metodo per selezionare soltanto quelle più utili al riconoscimento del volto. A questo scopo, Viola e Jones utilizzano l'algoritmo AdaBoost, che svolge una doppia funzione: selezionare un sottoinsieme di caratteristiche altamente discriminanti e combinare i relativi classificatori deboli (weak learners) in un classificatore più forte (Viola e Jones 2001; Freund e Schapire 1997). Ogni classificatore debole si basa su una singola caratteristica rettangolare e definisce una soglia che separa al meglio le immagini positive (che contengono un volto) da quelle negative. AdaBoost combina questi classificatori in sequenza, assegnando pesi differenti in base alla loro capacità di correggere gli errori dei precedenti, fino a ottenere un modello

complessivo accurato ed efficiente. Le prime caratteristiche selezionate in questo processo spesso evidenziano regioni del volto facilmente interpretabili, come la differenza di luminosità tra occhi e guance o tra occhi e naso (Viola e Jones 2001; Freund e Schapire 1997).

Per migliorare ulteriormente la velocità del rilevamento, Viola e Jones propongono una cascata di classificatori, una struttura gerarchica che permette di scartare rapidamente le regioni dell'immagine che non contengono un volto (Viola e Jones 2001). L'idea è di utilizzare inizialmente classificatori molto semplici e veloci per eliminare la maggior parte delle regioni negative, e di applicare classificatori progressivamente più complessi soltanto alle sotto-finestre che hanno superato gli stadi precedenti. In questo modo, l'elaborazione si concentra sulle aree più promettenti, riducendo drasticamente il tempo di calcolo complessivo. Un risultato negativo in uno qualsiasi degli stadi della cascata comporta il rifiuto immediato della finestra, mentre un risultato positivo consente di passare allo stadio successivo, questo processo è illustrato in Figura 3 (Viola e Jones 2001). Questo approccio consente di mantenere un'elevata accuratezza con un numero molto basso di falsi negativi, preservando al contempo la velocità necessaria per l'elaborazione in tempo reale.

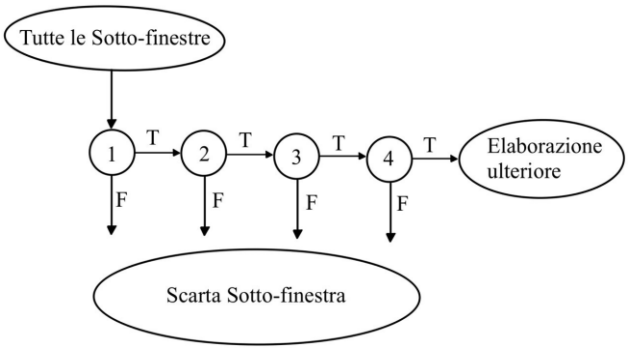

Figura 3. Rappresentazione schematica della cascata di rilevamento. Figura adattata da (Viola e Jones 2001).

L'addestramento di una casata di classificatori si basa su un equilibrio tra accuratezza e velocità stabilendo degli obbiettivi minimi e massimi, cioè quanto si vuole ridurre il numero di falsi positivi e quanto ci si può permettere di perdere in termini di rilevamento. Le prestazioni del sistema vengono comunemente valutate tramite una curva ROC (Receiver Operating Characteristic), che mostra la relazione tra la sensibilità del rilevatore e la percentuale di falsi positivi al variare delle soglie decisionali. In genere, abbassando la soglia di classificazione si aumenta il numero di volti riconosciuti, ma anche il rischio di accettare falsi positivi (Viola e Jones 2001). Il grafico finale dimostra tuttavia che l'algoritmo Viola-Jones riesce a mantenere un ottimo equilibrio, garantendo un'elevata accuratezza e un numero di errori contenuto.

Grazie alla combinazione di efficienza, semplicità e robustezza, l'algoritmo Viola-Jones è tuttora impiegato come base per numerosi sistemi di riconoscimento facciale e per applicazioni di eye tracking, dove il rilevamento rapido della regione oculare costituisce il primo passo per la successiva analisi del movimento o del blinking.

2.3 Sistema di eye tracking in tempo reale

Il sistema proposto da Witte e Lins si basa sull'algoritmo Viola-Jones come fase iniziale di rilevamento facciale, e propone un flusso operativo completo per l'identificazione di eye blink in tempo reale. Questo metodo è in grado di eseguire l'elaborazione delle immagini in tempo reale senza una formazione preliminare come alcuni approcci di machine learning (ML). Gli approcci classici di computer vision hanno vantaggi rispetto al ML in quanto sono computazionalmente più semplici e più facili da spiegare (Witte e Lins 2023).

Per il rilevamento degli eye blinks, una telecamera fornisce immagini video in tempo reale che vengono analizzate dal sistema in quattro fasi successive (Figura 4): rilevamento del volto, tracking del volto, rilevamento degli occhi e rilevamento del blink, tutte queste fasi vengono eseguire frame per frame del video.

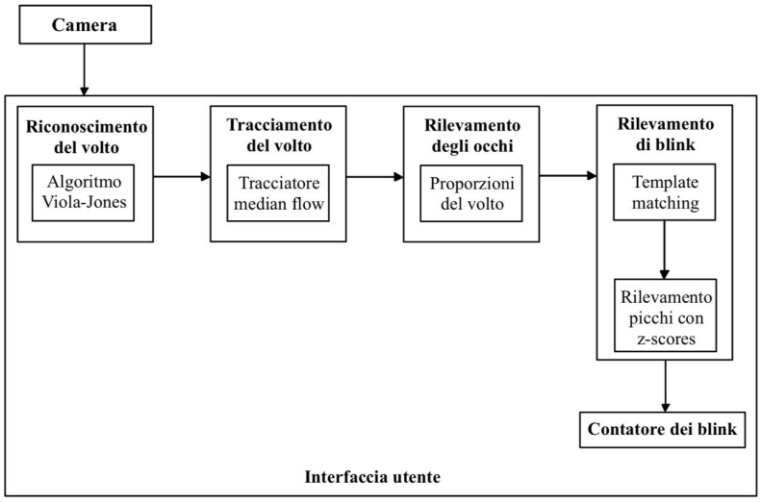

Figura 4. Panoramica della progettazione del sistema tratto da (Witte e Lins 2023).

Nel primo stadio il volto viene rilevato una sola volta tramite Viola-Jones. Le coordinate ottenute vengono quindi usate come punto di partenza per il secondo step: il tracking del volto attraverso la sequenza video. Per questo scopo viene adottato l'algoritmo median flow, che aggiorna dinamicamente la posizione della regione facciale nei fotogrammi successivi, permettendo di seguire il volto anche quando si muove leggermente (Witte e Lins 2023).

Una volta localizzata la regione del volto in ciascun fotogramma, si procede con la terza fase, il ritaglio della sezione che contiene gli occhi, secondo una logica geometrica basata sulle proporzioni del volto. In particolare, il sistema assume che le coordinate degli occhi si trovino in una zona compresa tra metà e tre quarti dell'altezza del volto. Queste coordinate relative consentono di isolare una sotto-regione per ogni occhio, che sarà poi analizzata per verificare se l'occhio è chiuso o aperto (Witte e Lins 2023).

Nel quarto passaggio avviene il rilevamento vero e proprio del blink che si basa sul confronto continuo tra le immagini acquisite e un modello di riferimento. In una fase iniziale, prima che il tracking venga avviato, il sistema cattura un'immagine degli occhi chiusi della persona, una

per l'occhio sinistro e una per il destro. Queste due immagini fungono da modello, o template, a cui verranno confrontati tutti i fotogrammi successivi del video. Durante l'esecuzione, ogni nuovo frame viene analizzato confrontando la regione oculare corrente con il template corrispondente. Il risultato di questo confronto è un valore di correlazione, che indica quanto le due immagini si somigliano: maggiore è la correlazione, più l'occhio nel fotogramma attuale assomiglia a quello chiuso del modello. Quando il valore di correlazione supera una determinata soglia, il sistema interpreta questa condizione come una chiusura dell'occhio, riconoscendo quindi un potenziale blink (Witte e Lins 2023).

Tuttavia, non tutti i cambiamenti rilevati corrispondono realmente a un eye blink: variazioni di luce, piccoli movimenti del capo o imperfezioni nella messa a fuoco possono generare falsi positivi. Per evitare questi errori, il sistema integra un algoritmo di rilevamento dei picchi basato sul calcolo degli z-scores, che consente di identificare in modo automatico i momenti in cui il valore di correlazione si discosta significativamente dal comportamento medio (Witte e Lins 2023). L'algoritmo utilizza tre parametri principali, scelti in modo sperimentale: Lag = 80 fotogrammi**,** Threshold = 4 e Influence = 0,001. Il parametro Lag definisce la quantità di dati passati considerati per calcolare la media e la deviazione standard dei valori di correlazione. In pratica, stabilisce quanto "storico" il sistema utilizza per decidere se un nuovo valore rappresenta un picco (Witte e Lins 2023). Se il valore di Lag fosse troppo basso, il sistema reagirebbe troppo rapidamente ai cambiamenti e rischierebbe di non riconoscere un blink perché la soglia si adatterebbe subito al nuovo valore. Viceversa, un Lag più elevato consente di mantenere una soglia stabile anche in presenza di variazioni rapide e di breve durata, come avviene appunto durante un battito di ciglia. I parametri Threshold e Influence regolano invece la sensibilità dell'algoritmo ai picchi: il primo stabilisce quanto un valore deve differire dalla media per essere considerato un evento significativo, mentre il secondo controlla quanto i nuovi valori anomali influenzano il calcolo della soglia nei frame successivi (Witte e Lins 2023).

Per garantire che solo i blink reali vengano riconosciuti, il sistema impone inoltre un vincolo temporale: viene considerato valido un evento che ha una durata di circa 1,5 secondi. Valori inferiori sono generalmente attribuibili al rumore o a microvariazioni casuali, mentre durate maggiori potrebbero indicare un occhio chiuso volontariamente o un artefatto (Witte e Lins 2023).

Il sistema è stato testato su hardware consumer (attrezzature commerciali di uso comune) e ha dimostrato di elaborare tra 40 e 47 fotogrammi al secondo, confermando la capacità di rilevazioni real-time su configurazioni standard (Witte e Lins 2023). Tuttavia, osservando le tabelle 2 e 3 si può notare come la precisione si degrada sensibilmente durante i movimenti della testa: quando l'utente devia dallo sguardo frontale, l'angolo di visuale cambia, la

correlazione con il template diminuisce e il sistema può non identificare correttamente il blink. Ciò è evidente nei casi sperimentali in cui lo spostamento facciale rispetto alla camera cresce e la correlazione cade, determinando errori nel riconoscimento.

Scenario	Tipo di blink	Azioni
-	Preparazione	1. Guardare la telecamera per 5 secondi. 2. Chiudere gli occhi per 3 secondi. 3. Guardare la telecamera per 5 secondi.
1	Blink veloci	1. Sbattere le palpebre cinque volte in rapida successione. 2. Attendere 2 secondi. 3. Sbattere le palpebre cinque volte in rapida successione.
2	Blink rilassati	1. Sbattere le palpebre cinque volte di seguito in modo rilassato. 2. Attendere 2 secondi. 3. Sbattere le palpebre cinque volte di seguito in modo rilassato.
3	Blink lenti	1. Sbattere le palpebre per 1 secondo. 2. Attendere 2 secondi. 3. Sbattere le palpebre per 1 secondo.
4	Blink naturali	1. Guardare in telecamera per 10 secondi. 2. Guardare attorno senza movimenti della testa per 10 secondi. 3. Guardare attorno con movimenti della testa per 10 secondi.
-	Post-elaborazione	1. Guardare in telecamera per 5 secondi.

Tabella 2. Scenari di blink per testare il sistema. Tabella adattata da (Witte e Lins 2023).

Scenario	Accuracy (in %)	Precision (in %)
1	68.5	88.1
2	98.2	94.6
3	100.0	86.7
4	73.0	78.1
5	80.0	81.5

Tabella 3. Accuratezza e precisione per ogni scenario descritto nella Tabella 2. Tabella adattata da (Witte e Lins 2023).

In definitiva, questo approccio mantiene la semplicità di una pipeline classica e offre una soluzione relativamente leggera per il rilevamento del blinking in tempo reale, pur essendo sensibile ai problemi con il movimento della testa e alla stabilità del template stesso.

2.4 Filtro di Gabor

Analogamente al metodo descritto nel paragrafo 2.2, anche il sistema proposto da Arai e Mardiyanto (Arai e Mardiyanto 2011) utilizza l'algoritmo Viola-Jones come fase iniziale per il rilevamento del volto e degli occhi. Tuttavia, questo secondo approccio introduce un'importante innovazione: l'impiego del filtro di Gabor per migliorare l'accuratezza nella fase di rilevamento dei blink. Rispetto al metodo di Witte e Lins (Witte e Lins 2023), che si basa sulla correlazione tra immagini per individuare la chiusura dell'occhio, il metodo basato sul filtro di Gabor risulta più robusto rispetto alle variazioni di illuminazione, scala e orientamento dell'occhio, riuscendo a identificare con maggiore precisione le linee palpebrali necessarie alla determinazione dello stato dell'occhio. L'obiettivo principale di questo approccio è ottenere un sistema veloce, preciso e stabile nel tempo, adatto per applicazioni di eye tracking in tempo reale (Arai e Mardiyanto 2011).

Il rilevamento dei blink basato sul filtro di Gabor prevede innanzitutto l'individuazione e il tracciamento dell'occhio, come mostrato nel diagramma del flusso operativo riportato in Figura 5 (Arai e Mardiyanto 2011). Il sistema combina due metodi: il template deformabile e il classificatore Viola-Jones (OpenCV), sfruttandone i punti di forza in maniera complementare.
OpenCV (Open Source Computer Vision Library) è una libreria open-source ampiamente utilizzata per l'elaborazione delle immagini e dei video, che fornisce numerosi strumenti per il riconoscimento di oggetti, il tracciamento e l'analisi visiva in tempo reale (Culjak et al. 2012).
Il template deformabile rappresenta un'evoluzione del tradizionale template matching, che confronta porzioni dell'immagine video con un modello predefinito dell'occhio. Mentre il template matching semplice è limitato perché non riesce a gestire variazioni di scala, rotazione o illuminazione, il template deformabile applica un filtro di Gauss all'immagine modello, rendendola più adattabile e meno rigida. Questo consente di mantenere una buona velocità di elaborazione, pur con una ridotta robustezza in presenza di variazioni molto marcate (Arai e Mardiyanto 2011).
Quando il template deformabile non riesce a localizzare correttamente l'occhio, il sistema passa automaticamente all'algoritmo Viola-Jones, più stabile e preciso, che utilizza un classificatore addestrato su due categorie di immagini: campioni positivi (contenenti l'oggetto di interesse, in questo caso l'occhio) e campioni negativi (immagini senza l'oggetto). Dopo l'acquisizione dell'immagine, OpenCV localizza il centro del volto e in seguito la posizione dell'occhio, fornendo così un punto di riferimento accurato per la fase successiva (Arai e Mardiyanto 2011).
In questo modo, il sistema utilizza inizialmente il template deformabile, più veloce, e adotta Viola-Jones solo in caso di fallimento del primo metodo, ottenendo così un compromesso ottimale tra velocità e affidabilità.
Una volta individuata la posizione dell'occhio, il metodo passa alla fase di analisi palpebrale, finalizzata a distinguere se l'occhio è aperto o chiuso. Per farlo, il sistema misura la distanza tra la palpebra superiore e quella inferiore, indicate rispettivamente come arco superiore e arco inferiore. Per isolare tali archi, viene applicato il filtro di Gabor, una tecnica che mette in risalto i contorni e i pattern regolari, come le curve palpebrali (Arai e Mardiyanto 2011). In questo contesto, il filtro consente di estrarre con precisione le linee che delineano la parte superiore e inferiore dell'occhio, come illustrato in Figura 5.

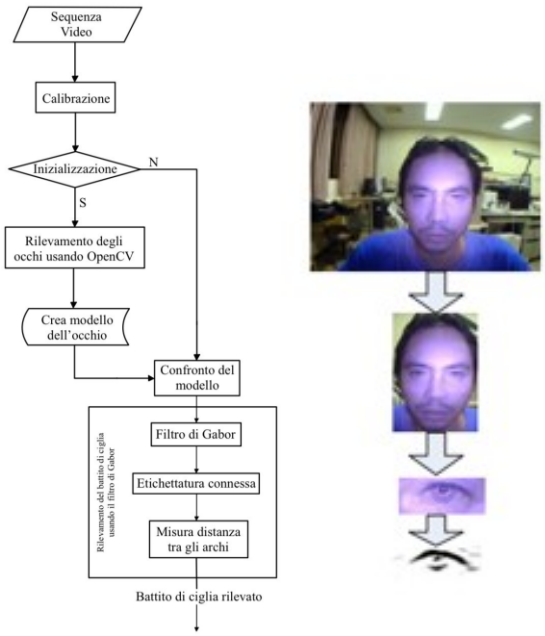

Figura 5. Processo di rilevamento dei blink mediante filtro di Gabor. Immagine adattata da (Arai e Mardiyanto 2011).

Dopo l'applicazione del filtro, viene impiegato il metodo di etichettatura connessa, che analizza i contorni dell'immagine e raggruppa i pixel connessi che appartengono alla stessa linea. Il gruppo di pixel più esteso viene identificato come arco superiore, mentre il secondo gruppo più lungo rappresenta l'arco inferiore (Arai e Mardiyanto 2011). Calcolando la distanza verticale tra questi due archi, il sistema è in grado di stabilire se l'occhio è aperto o chiuso, e di misurare anche la percentuale di apertura. Questa caratteristica consente di stimare con continuità il grado di apertura dell'occhio, invece di limitarsi a una classificazione binaria (aperto/chiuso), aumentando notevolmente la precisione nella rilevazione del blinking (Arai e Mardiyanto 2011).

L'intero processo è gestito e ottimizzato tramite OpenCV, che si occupa della calibrazione iniziale delle immagini, della localizzazione della regione oculare e della creazione dei template necessari al riconoscimento. L'utilizzo di questa libreria consente di ottenere tempi di elaborazione ridotti e rende il sistema adatto all'elaborazione in tempo reale (Arai e Mardiyanto 2011).

In definitiva, il metodo proposto da Arai e Mardiyanto (Arai e Mardiyanto 2011) rappresenta un'evoluzione rispetto al sistema descritto nel paragrafo 2.2 (Witte e Lins 2023). Mentre quest'ultimo si basa su un confronto di correlazione tra immagini per individuare la chiusura dell'occhio, il metodo con filtro di Gabor utilizza informazioni morfologiche più ricche, consentendo non solo di rilevare la presenza di un blink, ma anche di quantificare con maggiore precisione la variazione della distanza tra le palpebre. I risultati riportati da Arai e Mardiyanto mostrano che il metodo mantiene un'elevata accuratezza anche in presenza di variazioni dell'angolo del volto. La Tabella 4 riporta la percentuale di successo del rilevamento dei blink in funzione degli angoli di inclinazione verticale e rotazione laterale del volto.

Pitch Angle (degree) \ Roll Angle (degree)	-30	-20	-10	0	10	20	30
0	100	100	100	100	100	100	100
5	100	100	100	100	100	100	100
10	100	100	100	100	100	100	100
15	100	100	100	100	100	100	100
20	95	99	99	99	85.5	39	25
25	6	15	63	72	36	5	2
30	4	15	26	54	18	3	2

Tabella 4. Percentuale di successo del rilevamento dei blink in funzione degli angoli di inclinazione verticale (pitch angle) e rotazione laterale (roll angle) del volto. Immagine adattata da (Arai e Mardiyanto 2011).

Grazie a questa capacità, il filtro di Gabor si dimostra uno strumento particolarmente efficace per il rilevamento dei blink nei sistemi di eye tracking, offrendo maggiore accuratezza**,** stabilità e adattabilità rispetto ai metodi più semplici di correlazione delle immagini.

Capitolo 3 – Applicazioni pratiche

3.1 L'eye blinking come indicatore delle fluttuazioni motorie

Lo studio condotto da Agostino et al. (2008) si propone di analizzare in modo sistematico le caratteristiche del blinking volontario, spontaneo e riflesso in pazienti affetti da PD, confrontandole con quelle osservate in soggetti sani. L'obiettivo principale degli autori era comprendere come la disfunzione dopaminergica tipica del PD influenzi i meccanismi centrali e periferici che regolano il movimento delle palpebre, e in particolare verificare se le diverse caratteristiche di blinking siano alterate in misura differente. A tale scopo, sono stati reclutati pazienti con PD, valutati sia in condizione di OFF, ovvero dopo sospensione temporanea del trattamento dopaminergico, sia in condizione di ON, dopo assunzione del farmaco dopaminergico. Il gruppo di controllo era costituito da soggetti sani di età comparabile, privi di disturbi neurologici o oculomotori. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a una serie di prove sperimentali volte a registrare le tre principali tipologie di blinking: volontario, spontaneo e riflesso; con lo scopo di confrontare i parametri cinematici e temporali tra pazienti e controlli (Agostino et al. 2008).

Per lo studio del blinking volontario, ai partecipanti è stato chiesto di eseguire una serie di battiti di palpebra volontari, chiudendo e riaprendo gli occhi il più rapidamente possibile in risposta a un comando verbale. Durante l'esecuzione, i movimenti delle palpebre venivano tracciati attraverso un sistema di analisi del movimento tridimensionale, che consentiva di rilevare con elevata precisione i parametri cinematici, quali l'ampiezza, la velocità di chiusura e apertura e la durata della pausa tra le due fasi del movimento. In particolare, gli autori utilizzarono il sistema SMART analyzer motion system (BTS, Milano, Italia), basato su tre telecamere a infrarossi (sampling rate ~ 120 Hz) che seguono marcatori riflettenti posti sulle palpebre, e i dati cinematci venivano elaborati mediante software dedicato (SMART Analyzer) per identificare i punti di inizio e fine delle fasi di chiusura e apertura, basandosi su soglie relative alla velocità del movimento. Questa prova era volta a valutare la capacità motoria volontaria e l'eventuale presenza di bradicinesia palpebrale, intesa come rallentamento del movimento. I parametri registrati durante il blinking volontario venivano successivamente confrontati tra pazienti in condizione OFF, pazienti in condizione ON e soggetti di controllo (dati riportati nella Tabella 5) (Agostino et al. 2008).

Il blinking spontaneo, veniva invece registrato mentre i soggetti erano a "riposo", con lo sguardo libero e senza alcuna istruzione specifica, per un periodo di 60 secondi. In questa condizione veniva conteggiato il numero totale dei battiti di palpebra spontanei, espresso in battiti per minuto, e analizzata la cinematica del movimento attraverso gli stessi parametri impiegati per il blinking volontario. Anche in questo caso, i dati ottenuti dai pazienti nelle due condizioni farmacologiche venivano confrontati con quelli dei controlli (dati riportati nella Tabella 5) (Agostino et al. 2008).

Infine, per la valutazione del blinking riflesso, gli autori hanno impiegato una stimolazione elettrica del nervo sovraorbitario mediante elettrodi di superficie, utilizzando impulsi con un'intensità di stimolo pari a circa sei volte la soglia sensoriale. Tale stimolazione, evocava una risposta riflessa del muscolo orbicolare dell'occhio. Le latenze delle risposte riflesse venivano misurate e confrontate tra pazienti e controlli, con l'obiettivo di valutare l'integrità e la tempistica dei circuiti troncoencefalici coinvolti nella generazione del riflesso palpebrale. Prima dell'esame, la conduzione del nervo facciale (VII nervo cranico) veniva verificata per escludere eventuali alterazioni periferiche che potessero interferire con le risposte riflesse (Agostino et al. 2008).

Tutte le registrazioni ottenute sono state elaborate per estrarre i parametri di interesse: ampiezza, velocità massima di chiusura e di apertura, durata della pausa tra le due fasi del movimento e EBR (nel caso del blinking spontaneo). I dati dei pazienti con PD, nelle condizioni OFF e ON terapia, sono stati confrontati con quelli dei soggetti sani attraverso analisi statistiche, al fine di determinare la significatività delle differenze osservate (Agostino et al. 2008).

I risultati hanno mostrato che, nel blinking volontario, i pazienti con PD in condizione OFF terapia presentavano una pausa significativamente più lunga tra la fase di chiusura e quella di apertura della palpebra rispetto ai controlli, indicando una marcata bradicinesia palpebrale. Anche la velocità di apertura risultava ridotta, mentre l'ampiezza del movimento era leggermente inferiore ma non sempre in modo statisticamente significativo. Dopo la somministrazione della terapia dopaminergica (condizione ON), la durata della pausa si riduceva e la velocità di apertura aumentava, avvicinandosi ai valori osservati nei soggetti sani. Questi dati, rappresentati nella Figura 6, mostrano chiaramente l'effetto benefico della dopamina sulla motilità volontaria della palpebra, con una parziale normalizzazione dei parametri alterati nella condizione OFF (Agostino et al. 2008).

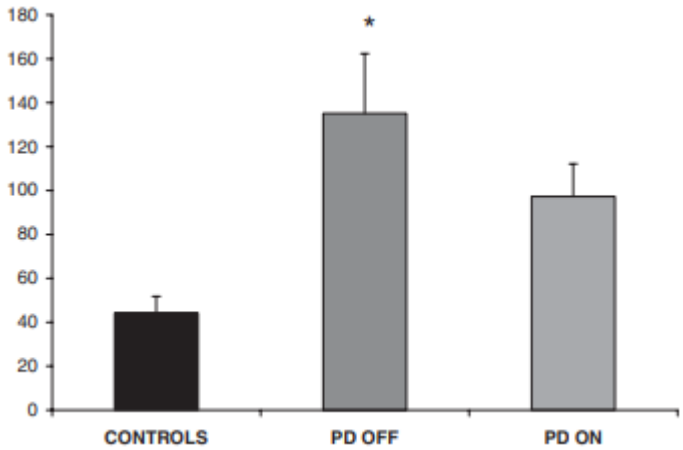

Figura 6. Durata della pausa tra la fase di chiusura e quella di apertura dell'eye blinking volontario (in millisecondi).
Controls sono i soggetti sani. PD OFF sono i pazienti con Parkinson, senza terapia dopaminergica. PD ON sono i pazienti con Parkinson, in terapia dopaminergica. Immagine adattata da (Agostino et al. 2008).

Nel blinking spontaneo, si è osservata una riduzione dell'EBR nei pazienti con PD rispetto ai controlli. I battiti spontanei dei pazienti risultavano inoltre caratterizzati da una minore ampiezza e da velocità di chiusura e apertura ridotte, suggerendo un generale rallentamento dei meccanismi motori automatici. Nella condizione ON terapia, l'EBR mostrava un incremento rispetto alla condizione OFF, anche se non sempre in modo statisticamente significativo (Agostino et al. 2008).

La Tabella 5 dell'articolo riassume i valori medi e le deviazioni standard dei parametri cinematici dei tre tipi di blinking nei diversi gruppi sperimentali, evidenziando il miglioramento parziale dei valori dopo la somministrazione dopaminergica.

	Spontaneous			Voluntary			Reflex		
	Controls	PD-OFF	PD-ON	Controls	PD-OFF	PD-ON	Controls	PD-OFF	PD-ON
Pause	13.7 ± 2.7	17.6 ± 3.8	14.5 ± 2.5	44.2 ± 7.6	135.1 ± 27.3[a]	97.3 ± 14.9	12.4 ± 2.0	15.1 ± 1.7	17.0 ± 3.0
Closing duration	71.5 ± 3.9	81.5 ± 10.7	81.4 ± 6.0	70.8 ± 3.4	75.2 ± 5.1	76.3 ± 6.7	64.3 ± 2.9	56.9 ± 2.4	57.9 ± 2.7
Opening duration	171.5 ± 11.4	182.7 ± 22.0	155.5 ± 14.6	168.5 ± 12.6	195.3 ± 16.5	185.4 ± 13.4	146.7 ± 6.5	179.9 ± 12.8	165.1 ± 12.5
Closing velocity	189.2 ± 12.2	91.9 ± 14.4[a]	86.6 ± 17.7	340.1 ± 20.1	321.6 ± 27.2	326.8 ± 28.3	284.9 ± 13.7	304.2 ± 25.8	296.9 ± 28.0
Opening velocity	102.6 ± 8.5	48.3 ± 9.9[a]	53.5 ± 11.1	154.1 ± 8.3	150.3 ± 15.8	155.0 ± 18.7	142.1 ± 8.5	111.9 ± 11.6	117.4 ± 9.5
Closing amplitude	7.4 ± 0.5	3.7 ± 0.6[a]	3.4 ± 0.6	12.4 ± 0.6	11.4 ± 0.8	11.5 ± 0.9	9.4 ± 0.5	9.1 ± 0.8	8.5 ± 0.7
Opening amplitude	6.6 ± 0.5	3.3 ± 0.6[a]	3.1 ± 0.6	12.0 ± 0.5	11.3 ± 0.9	11.1 ± 1.0	8.7 ± 0.5	8.3 ± 0.9	7.7 ± 0.7

Tabella 5. Variabili cinematiche per i tre tipi di blinking.
Controls sono i soggetti sani. PD OFF sono i pazienti con Parkinson, senza terapia dopaminergica. PD ON sono i pazienti con Parkinson, in terapia dopaminergica.
Durate e paure sono espresse in millisecondi. Le velocità sono espresse in mm/s. ampiezze espresse in mm. La comparazione tra pazienti OFF terapia e soggetti sani è staticamente significativa. I valori con più e meno sono le medie ±1SE. Tabella adattata da (Agostino et al. 2008).

Per quanto riguarda il blinking riflesso, non sono state riscontrate differenze significative tra pazienti e soggetti sani. Le latenze delle risposte riflesse risultavano nei limiti normali per tutti i partecipanti, indicando che i circuiti nervosi responsabili del riflesso palpebrale sono sostanzialmente conservati nei pazienti con PD (Agostino et al. 2008).

Nel complesso, i risultati dello studio dimostrano che il PD altera in modo significativo i movimenti palpebrali volontari e spontanei, mentre il blinking riflesso rimane sostanzialmente invariato. L'allungamento della pausa nel blinking volontario e la riduzione dell'EBR

rappresentano le manifestazioni più evidenti del rallentamento motorio tipico della patologia, e riflettono la perdita di dopamina nei circuiti dei gangli della base. L'effetto positivo della terapia dopaminergica, che riduce la pausa e tende a normalizzare l'EBR, conferma il ruolo della dopamina nella regolazione dei movimenti volontari e automatici della palpebra (Agostino et al. 2008). Lo studio di Agostino et al. (2008) rappresenta quindi un importante contributo sperimentale per la comprensione dei meccanismi neuromotori coinvolti nel controllo del blinking e del ruolo modulatore della dopamina in questa funzione apparentemente semplice ma strettamente legata alla fisiologia dei gangli della base.

3.2 Analisi dell'eye blinking spontaneo come predittore dello stato motorio

Lo studio di Nishikawa et al. (2025) è stato sviluppato con l'obiettivo di individuare biomarcatori digitali, oggettivi e non invasivi, in grado di monitorare le fluttuazioni motorie tipiche in PD durante il trattamento farmacologico. Tali fluttuazioni, strettamente correlate ai livelli di stimolazione dopaminergica cerebrale, rappresentano una delle principali difficoltà nella gestione clinica della malattia (Nishikawa et al. 2025). L'indagine sperimentale si è basata sul presupposto, ampiamente documentato in letteratura, che l'EBR costituisca un indicatore fisiologico associato all'attività dopaminergica a livello striatale. A partire da questa evidenza, l'obiettivo principale dello studio è stato quello di valutare se le caratteristiche degli eye blink, acquisite mediante tecniche di analisi non invasiva, potessero essere utilizzate come biomarcatori digitali in grado di predire lo stato clinico e farmacocinetico nei pazienti affetti da PD. A tal fine, è stata condotta una prova clinica prospettica che ha coinvolto un campione di venti pazienti con diagnosi di PD (Nishikawa et al. 2025).

Il protocollo sperimentale è stato strutturato per analizzare l'intera risposta motoria del paziente al trattamento dopaminergico. La raccolta dei dati relativi all'eye blink è stata eseguita in due momenti distinti: la prima come misurazione basale (stato "OFF"), seguita da una registrazione dopo la somministrazione di L-DOPA, con una durata complessiva di quattro ore. Tale intervallo temporale è stato scelto per includere l'intero andamento farmacocinetico del trattamento, comprendendo il periodo di assorbimento, il picco di concentrazione plasmatica e la successiva fase di decadimento, durante la quale si manifestano i passaggi tra gli stati clinici "ON", "OFF" e discinetici (Nishikawa et al. 2025).

Durante la registrazione dei dati relativi all'eye blink, sono state effettuate valutazioni parallele dei parametri clinici e biochimici per garantire un confronto diretto tra le diverse misure. In particolare, le registrazioni oculari sono state effettuate tramite un dispositivo tipo occhiali, e le

immagini IR ottenute sono state analizzate con Pupil Player (v. 3.5.1) mediante fitting ellittico della pupilla e successiva applicazione di un filtro differenziale per identificare gli istanti di inizio e fine del movimento palpebrale. Le feature estratte comprendevano non solo la frequenza, ma anche durata, intervallo e regolarità del blink, che sono state impiegate come variabili di input nei modelli di machine learning. Le valutazioni sono state condotte ogni trenta minuti lungo l'intero arco delle quattro ore successive alla somministrazione del farmaco, venivano registrati i punteggi della scala MDS-UPDRS III, che rappresenta una misura standardizzata della gravità dei sintomi motori, e veniva prelevato un campione ematico per la determinazione della concentrazione plasmatica di L-DOPA. Inoltre, i pazienti hanno compilato un diario clinico per documentare le proprie fluttuazioni motorie soggettive, consentendo così di correlare i dati digitali con le variazioni percepite degli stati "ON" e "OFF" e con l'eventuale comparsa di discinesie indotte dal trattamento (Nishikawa et al. 2025).

L'aspetto metodologico più innovativo dello studio ha riguardato l'applicazione di tecniche di machine learning all'analisi delle caratteristiche dinamiche degli eye blink. Oltre al semplice EBR, sono stati considerati parametri descrittivi della durata, dell'ampiezza e della regolarità temporale del movimento palpebrale. Tali caratteristiche sono state utilizzate come variabili di input per l'addestramento di modelli predittivi, con l'obiettivo di stimare la gravità dei sintomi motori, lo stato clinico del paziente e le concentrazioni plasmatiche di L-DOPA. I risultati dell'analisi (Figura 7) hanno mostrato che le caratteristiche estratte dagli eye blink erano in grado di predire in modo moderato ma significativo le variazioni cliniche e farmacocinetiche, mostrando correlazioni con i punteggi motori e con i livelli plasmatici del farmaco (Nishikawa et al. 2025).

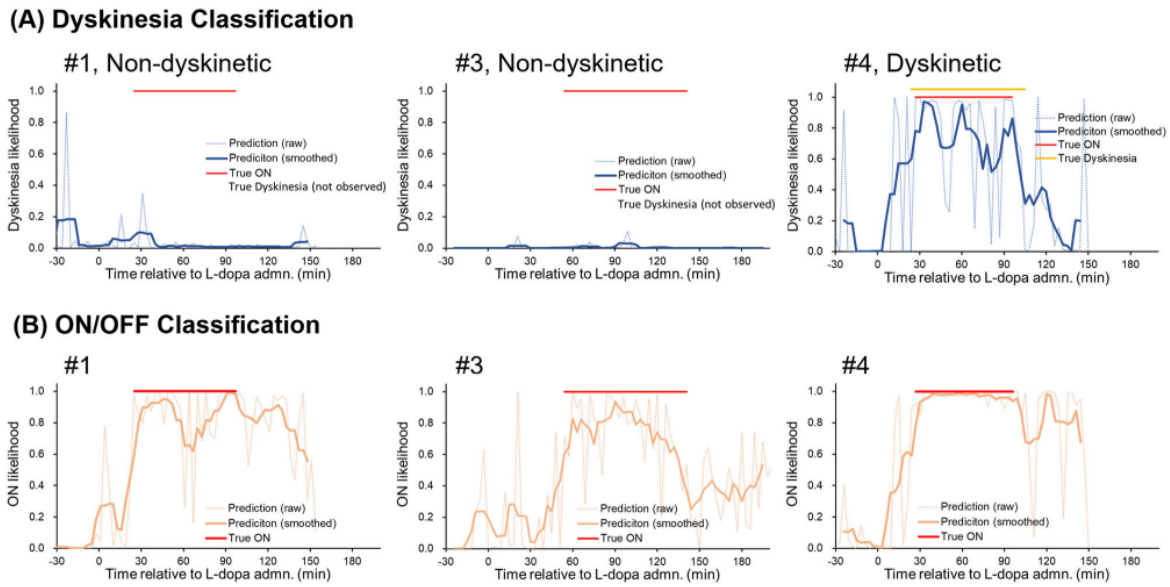

Figura 7. Previsioni del tempo degli stati di discinesia e ON/OFF per pazienti rappresentativi.
A. Le previsioni di discinesia sono mostrate per due pazienti non discinetici (#1, #3) e un paziente discinetico (#4). Le linee tratteggiate blu indicano previsioni grezze; le linee blu continue mostrano previsioni smoothed. Gli stati True ON (quando effettivamente agisce il farmaco) e i periodi osservati di discinesia sono indicati rispettivamente con linee rosse e arancioni.
B. Le previsioni degli stati ON/OFF sono mostrate per gli stessi pazienti. Le linee tratteggiate arancioni indicano le previsioni grezze dello stato ON; le linee arancioni continue mostrano le previsioni smoothed. Gli stati True ON sono contrassegnati da linee rosse.
Immagine adattata da (Nishikawa et al. 2025).

Nel complesso, la prova sperimentale ha dimostrato che l'analisi dell'eye blink spontaneo, eseguita attraverso sistemi di rilevamento non invasivi e supportata da modelli di machine learning, può fornire un'informazione quantitativa utile e in tempo reale sull'andamento del profilo dopaminergico e sulla risposta motoria dei pazienti con PD. Questi risultati confermano il potenziale dell'EBR come biomarcatore digitale clinicamente rilevante e aprono la strada a nuove applicazioni di monitoraggio continuo nei contesti di medicina personalizzata e di ottimizzazione del trattamento farmacologico (Nishikawa et al. 2025).

3.3 Rilevazione automatica dello stato di apertura o chiusura degli occhi mediante MATLAB

È stato sviluppato un semplice programma in ambiente MATLAB con l'obiettivo di verificare la possibilità di rilevare automaticamente lo stato di apertura o chiusura degli occhi a partire da un video, generando un segnale binario che rappresentasse l'alternanza temporale tra occhi aperti e chiusi durante la registrazione. L'intento era quello di ottenere un tracciato che potesse essere confrontato con un'onda quadra ideale, rappresentativa della sequenza

temporale prestabilita di apertura e chiusura, così da valutare l'accuratezza del riconoscimento automatico rispetto alla condizione reale.

Il programma elabora un video in cui il soggetto compie delle aperture e chiusure oculari controllate, rilevando in ciascun frame la presenza del volto e successivamente della coppia di occhi. L'intero processo è stato realizzato utilizzando gli strumenti di Computer Vision Toolbox di MATLAB. Di seguito si riporta il codice MATLAB sviluppato e utilizzato per le prove sperimentali:

```
%% Caricare il video
video = VideoReader('Video_prova_sperimentale.mp4');  % Apre il file video
fps = video.FrameRate;  % Frame al secondo
nFrames = video.NumFrames;  % Numero totale di frame stimato

%% Inizializzare i rilevatori
faceDetector = vision.CascadeObjectDetector('FrontalFaceCART'); % Rileva il volto
frontale
eyeDetector = vision.CascadeObjectDetector('EyePairBig');   % Rileva la coppia di
occhi

%% Creazione del vettore dello stato occhi
eyeState = zeros(1, nFrames);  % 1 = occhi aperti, 0 = chiusi (inizialmente tutto
0)
realFrameCount = 0;   % Contatore reale dei frame letti

%% Loop sui frame del video
for i = 1:nFrames
    if ~hasFrame(video)
        break; % Se il video è finito prima del previsto, esce dal ciclo
    end

    frame = readFrame(video);   % Legge il frame corrente
    realFrameCount = realFrameCount + 1;
    gray = rgb2gray(frame);     % Converte in scala di grigi

    % Rilevazione del volto
    bboxes = faceDetector(gray);   % bounding box [x y w h] del volto
    if isempty(bboxes)
        continue; % se non trova il volto, salta questo frame
    end

    % Limitazione della regione agli occhi (parte alta del volto)
    [x, y, w, h] = deal(bboxes(1,1), bboxes(1,2), bboxes(1,3), bboxes(1,4));
    upperFace = imcrop(gray, [x, y, w, h/2]); % prende solo la metà superiore del
volto
    upperFace = imadjust(upperFace); % migliora il contrasto per aiutare il
                                     % rilevamento degli occhi

    % Rileva gli occhi solo nella parte superiore del volto
    eyeD = eyeDetector(upperFace);
```

```
    % Determina lo stato degli occhi
    % Se rileva occhi → 1 (aperti)
    % Se NON li rileva → 0 (chiusi)
    if ~isempty(eyeD)
        eyeState(i) = 1;
    else
        eyeState(i) = 0;
    end

    % Visualizzazione un frame ogni secondo per il debug
    if mod(i, round(fps)) == 0  % ogni ~1s
        figure(1);
        imshow(frame);
        hold on;
        rectangle('Position', [x, y, w, h/2], 'EdgeColor', 'g', 'LineWidth', 2);
        hold off;
        title(sprintf('Frame %d - EyeState: %d', i, eyeState(i)));
        drawnow;
    end

end

%% Vengono tagliati i dati se il video era più corto del previsto
if realFrameCount < nFrames
    nFrames = realFrameCount;
    eyeState = eyeState(1:nFrames);
end

%% Filtro di smoothing e pulizia
grandezzaFinestra = round(fps * 0.5);    % Finestra di media mobile (0.5s)
smoothEye = movmean(eyeState, grandezzaFinestra);
smoothEye = smoothEye > 0.5;      % Soglia per binarizzare

% Rimozione aperture troppo brevi (picchi a 1)
minDurataApertura = round(fps * 0.4);   % durata minima di occhi aperti
smoothEye = bwareaopen(smoothEye, minDurataApertura);

% Riempimento chiusure troppo brevi (blink normali)
minDurataChiusura = round(fps * 0.3);    % durata minima di occhi chiusi
smoothEye = ~bwareaopen(~smoothEye, minDurataChiusura);

%% Creazione l'asse temporale
t = (0:nFrames-1) / fps;   % tempo in secondi

%% Onda quadra ideale per confronto
periodo = 10; % secondi (5 OFF + 5 ON)
ideal = square(2*pi*(1/periodo)*t + pi);
ideal = (ideal + 1)/2; % da [-1,1] a [0,1]

%% Grafico finale
figure;
plot(t, smoothEye, 'b', 'LineWidth', 1.5);
hold on;
```

```
plot(t, ideal, 'r--', 'LineWidth', 1);
ylim([-0.1 1.2]);
legend('Rilevato dal video', 'Onda quadra ideale');
xlabel('Tempo [s]');
ylabel('Stato occhi (0=chiusi, 1=aperti)');
title('Confronto rilevamento blink vs onda quadra ideale');
grid on;
```

Il programma elabora il video fotogramma per fotogramma, rilevando in ciascuno di essi la presenza del volto e della regione oculare. Quando la coppia di occhi viene riconosciuta dal classificatore, il programma assegna il valore "1" (occhi aperti) al frame corrispondente, mentre in assenza di rilevamento assegna "0" (occhi chiusi). La sequenza di questi valori forma un segnale binario che descrive l'andamento temporale dello stato oculare. Per ridurre le oscillazioni e gli errori dovuti a rilevamenti momentanei errati, il segnale viene successivamente filtrato con un filtro di smoothing e alcune operazioni morfologiche vengono applicate per rimuovere falsi positivi o negativi e ottenere un segnale binario più pulito e regolare nel tempo.

A seguito di numerosi test effettuati con diversi video, è emerso che la luminosità ambientale influisce in modo significativo sulla capacità del programma di rilevare correttamente gli occhi. In particolare, condizioni di scarsa illuminazione o forti variazioni di luce comportano una riduzione dell'accuratezza del rilevamento, con un aumento dei falsi positivi e una maggiore instabilità del segnale binario. Tuttavia, anche in presenza di un'illuminazione ottimale, il comportamento del sistema non risulta del tutto affidabile. In una prova condotta con una luce frontale intensa, posizionata dietro la telecamera in modo da illuminare uniformemente il volto ed evitare la formazione di ombre durante la chiusura delle palpebre, il programma ha continuato a rilevare lo stato "occhi aperti" per tutta la durata della registrazione.

Nella Figura 8 è riportato un esempio del risultato migliore ottenuto, in cui il segnale rilevato dal programma (in blu) segue in modo relativamente fedele, esclusi i primi 5 secondi, l'andamento dell'onda quadra ideale (in rosso tratteggiato), corrispondente alla sequenza temporale di apertura e chiusura prestabilita. Questo grafico rappresenta la condizione in cui il rilevamento automatico si è dimostrato più stabile e coerente con il comportamento reale osservato durante la registrazione.

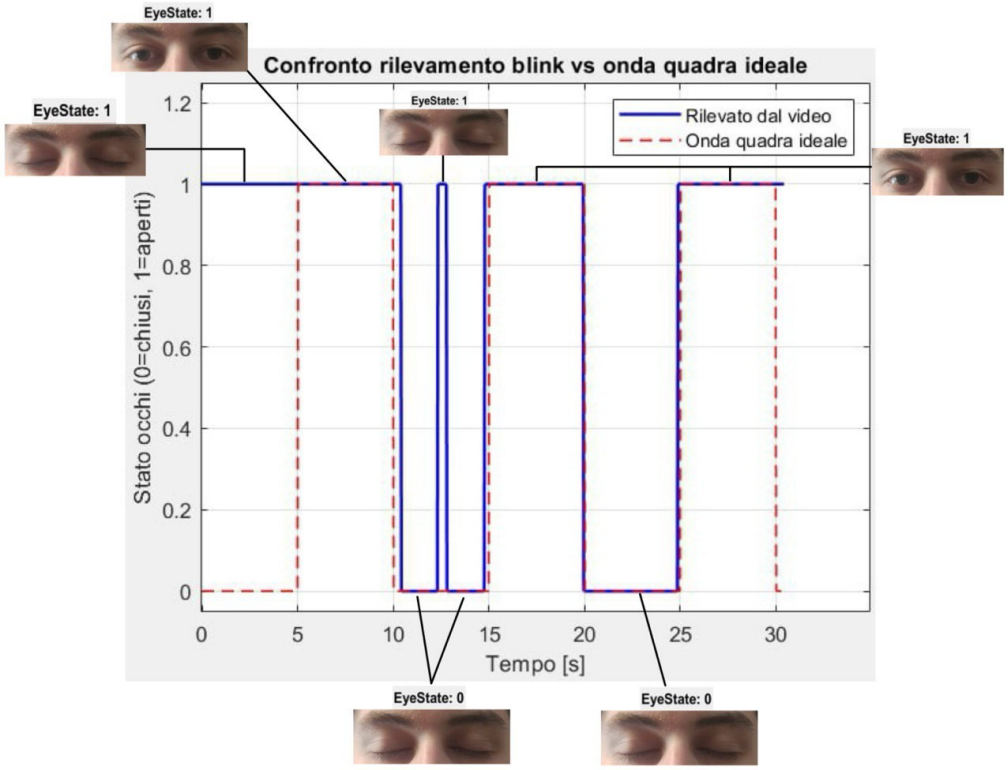

Figura 8. Confronto tra segnale rilevato e onda quadra ideale nella prova migliore.

Al contrario, nella Figura 9 è mostrato il risultato ottenuto nella prova con illuminazione frontale intensa e uniforme, in cui il programma ha erroneamente identificato gli occhi come sempre aperti per tutta la durata del video. Questo grafico evidenzia la forte dipendenza del metodo dalle condizioni di illuminazione e la difficoltà del rilevamento visivo nel distinguere la chiusura delle palpebre in presenza di luce diretta.

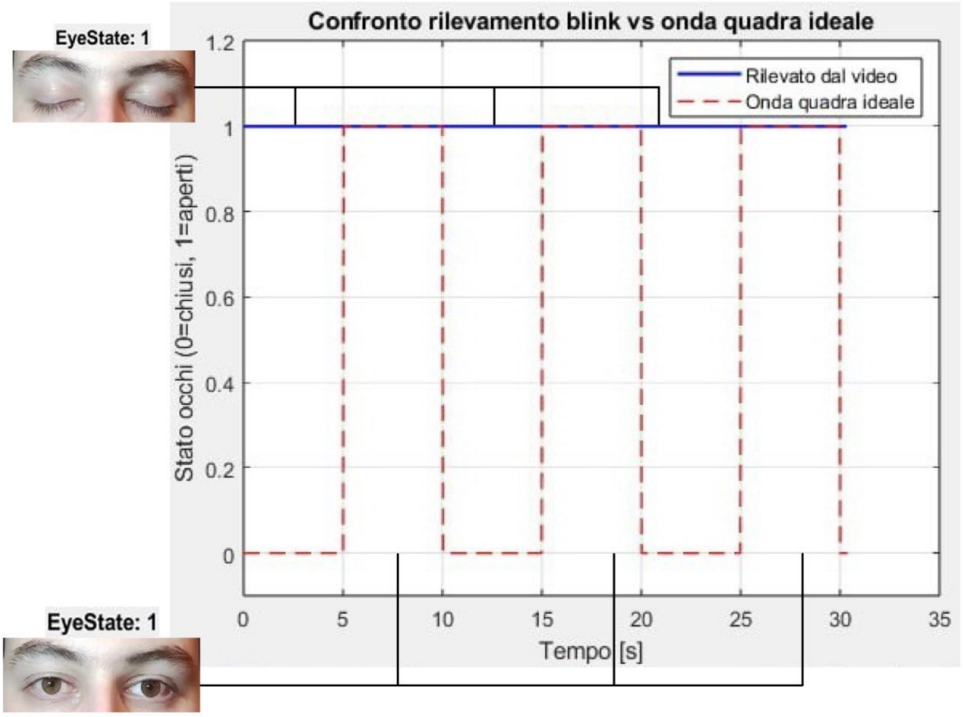

Figura 9. Segnale rilevato nella prova con luce frontale intensa.

Nel complesso, questi risultati suggeriscono che, sebbene l'approccio basato sul Cascade Object Detector consenta di ottenere una prima stima automatica dello stato oculare, il metodo risulta fortemente sensibile alle condizioni di illuminazione e non garantisce una robustezza sufficiente per un'applicazione sperimentale affidabile.

Conclusioni

L'eye blinking, e in particolare l'EBR, rappresenta un indicatore fisiologico potenzialmente in grado di riflettere l'attività dopaminergica cerebrale. Nel contesto della PD, dove la degenerazione dei neuroni dopaminergici costituisce il principale meccanismo patologico, la misurazione dell'EBR offre un approccio non invasivo e oggettivo per valutare lo stato motorio dei pazienti.

L'interesse verso questo parametro risiede nella possibilità di correlare le variazioni della frequenza di blinking con le fluttuazioni cliniche e farmacologiche tipiche della malattia, come i passaggi tra gli stati "ON" e "OFF" legati alla somministrazione di L-DOPA. In quest'ottica, l'analisi del blinking può contribuire a stimare in modo indiretto la disponibilità dopaminergica e a monitorare l'efficacia del trattamento nel tempo.

Il lavoro di tesi ha permesso di approfondire sia gli aspetti fisiologici legati al controllo dopaminergico del blinking, sia i metodi di rilevamento automatico basati su tecniche di computer vision. L'implementazione sperimentale realizzata in MATLAB ha mostrato come, anche con strumenti semplici, sia possibile rilevare in modo affidabile le fasi di apertura e chiusura delle palpebre, pur evidenziando la necessità di condizioni di illuminazione controllate e di algoritmi più robusti per un utilizzo clinico.

Nel complesso, la misurazione automatica dell'eye blinking può rappresentare un passo importante verso lo sviluppo di biomarcatori digitali capaci di integrare l'osservazione clinica con dati oggettivi e continui. Tuttavia, sarà necessario proseguire con ulteriori studi per comprendere pienamente i meccanismi neurofisiologici che collegano il blinking all'attività dopaminergica e per standardizzare i protocolli di acquisizione e analisi.

L'integrazione di queste metodiche con sistemi di intelligenza artificiale e dispositivi indossabili di eye-tracking potrà in futuro consentire il monitoraggio remoto e personalizzato dei pazienti, favorendo una gestione più precisa e tempestiva della terapia. In questo senso, l'eye blinking si configura come un indicatore semplice ma promettente per avvicinare la pratica clinica alla medicina digitale di precisione.

Bibliografia

Agostino, R., Bologna, M., Dinapoli, L., et al. (2008). Voluntary, spontaneous, and reflex blinking in Parkinson's disease. *Movement Disorders,* 23(5), 669–675. https://doi.org/10.1002/mds.21887.

Arai, K., & Mardiyanto, R. (2011). Comparative study on blink detection and gaze estimation methods for HCI, in particular, Gabor filter utilized blink detection method. *2011 Eighth International Conference on Information Technology: New Generations*, 441–446. https://doi.org/10.1109/ITNG.2011.84.

Balestrino, R., & Schapira, A. H. V. (2020). Parkinson disease. *European Journal of Neurology,* 27(1), 27–42. https://doi.org/10.1111/ene.14108.

Blin, O., et al. (1990). Apomorphine-induced blinking and yawning in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology,* 30(5), 769–773. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1990.tb03848.x.

Bloem, B. R., Okun, M. S., & Klein, C. (2021). Parkinson's disease». *The Lancet,* 397 (10291), 2284–2303. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X.

Bologna, M., et al. (2012). Effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation and L-Dopa on blinking in Parkinson's disease. *Experimental Neurology,* 235(1), 265–272. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.02.004.

Calabresi, P., et al. (2014). Direct and indirect pathways of basal ganglia: A critical reappraisal. *Nature Neuroscience,* 17(8), 1022–1030. https://doi.org/10.1038/nn.3743.

Colzato, L. S., et al. (2009). Dopamine and inhibitory action control: evidence from spontaneous eye blink rates. *Experimental Brain Research,* 196(3), 467–474. https://doi.org/10.1007/s00221-009-1862-x.

Contin, M., & Martinelli, P. (2010). Pharmacokinetics of levodopa. *Journal of Neurology,* 257 (Suppl 2), 253-261. https://doi.org/10.1007/s00415-010-5728-8.

Culjak, I., et al. 2012. A brief introduction to OpenCV. *Proceedings of the 35th International Convention MIPRO*,1725–1730. https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/6240859.

Demiral, Ş. B., et al. (2022). Striatal D1 and D2 receptor availability are selectively associated with eye-blink rates after methylphenidate treatment. *Communications Biology,* 5(1), 1015. https://doi.org/10.1038/s42003-022-03979-5.

Economou, S. G., & Stefanis, C. N. (1978). Changes of electrooculogram (EOG) in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica,* 58(1), 44–52. https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1978.tb02858.x.

Farashi, S. (2021). Analysis of vertical eye movements in Parkinson's disease and its potential for diagnosis. *Applied Intelligence,* 51(11), 8260–8270. https://doi.org/10.1007/s10489-021-02364-9.

Freund, Y., & Schapire, R. E. (1997). A decision-theoretic generalization of on-line learning and an application to boosting. *Journal of Computer and System Sciences,* 55(1), 119–139. https://doi.org/10.1006/jcss.1997.1504.

Iwaki, H., et al. (2019). Using spontaneous eye-blink rates to predict the motor status of patients with Parkinson's disease. *Internal Medicine,* 58(10), 1417–1421. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.1960-18.

Jongkees, B. J., & Colzato, L. S. (2016). Spontaneous eye blink rate as predictor of dopamine-related cognitive function: A review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews,* 71, 58–82. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.08.020.

Kimber, T. E., & Thompson, P. D. (2000). Increased blink rate in advanced Parkinson's disease: A form of "off"-period dystonia? *Movement Disorders,* 15(5), 982–985. https://doi.org/10.1002/1531-8257(200009)15:5%253C982::AID-MDS1033%253E3.0.CO;2-P.

Latif, S., et al. (2021). Dopamine in Parkinson's disease. *Clinica Chimica Acta,* 522, 114–126. https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.08.009.

Nishikawa, N., et al. (2025). Spontaneous eye blink-based machine learning for tracking clinical fluctuations in Parkinson's disease. *Npj Parkinson's Disease,* 11(1), 247. https://doi.org/10.1038/s41531-025-01094-w.

Papageorgiou, C. P., Oren, M., & Poggio, T. (1998). A general framework for object detection. *Sixth International Conference on Computer Vision (ICCV)*, 555–562. https://doi.org/10.1109/ICCV.1998.710772.

Peckham, A. D., & Johnson, S. L. (2016). Spontaneous eye-blink rate as an index of reward responsivity: Validation and links to bipolar disorder. *Clinical Psychological Science,* 4(3), 451–463. https://doi.org/10.1177/2167702615594999.

Peshori, K. R., et al. (2001). Aging of the trigeminal blink system. *Experimental Brain Research,* 136(3), 351–363. https://doi.org/10.1007/s002210000585.

Ramesh, S., & Perera Molligoda Arachchige, A. S. (2023). Depletion of dopamine in Parkinson's disease and relevant therapeutic options: A review of the literature. *AIMS Neuroscience,* 10(3), 200–231. https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2023017.

Rovini, E., Maremmani, C., & Cavallo, F. (2017). How wearable sensors can support Parkinson's disease diagnosis and treatment: A systematic review. *Frontiers in Neuroscience,* 11, 555. https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00555.

Schapira, A. H. V., et al. (2009). Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *European Journal of Neurology,* 16(9), 982–989. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02697.x.

Taylor, J. R., et al. (1999). Spontaneous blink rates correlate with dopamine levels in the caudate nucleus of MPTP-treated monkeys. *Experimental Neurology,* 158(1), 214–220. https://doi.org/10.1006/exnr.1999.7093.

Tziortzi, A. C., et al. (2014). Connectivity-based functional analysis of dopamine release in the striatum using diffusion-weighted MRI and positron emission tomography. *Cerebral Cortex,* 24(5), 1165–1177. https://doi.org/10.1093/cercor/bhs397.

Vasudevan, V., et al. (2025). Revisiting eye blink in Parkinson's disease. *Scientific Reports,* 15(1), 10751. https://doi.org/10.1038/s41598-025-95182-9.

Viola, P., & Jones, M. (2001). Rapid object detection using a boosted cascade of simple features. *Proceedings of the 2001 IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR 2001),* 1, 511–518. https://doi.org/10.1109/CVPR.2001.990517.

Witte, A., & Lins, C. (2023). A real-time eye tracking system for the detection of eye blinks. In R. Röhrig, N. Grabe, M. Haag (Eds.), *Studies in Health Technology and Informatics*. IOS Press. https://doi.org/10.3233/SHTI230719.