

SPECIAL ABSTRACT

“VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE OCULOMOTORIA TRAMITE EYE TRACKER: INDAGINE DEI MOVIMENTI SACCADICI NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA”

di *Garassino Giulia*

INTRODUZIONE

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è una delle più comuni patologie neurodegenerative progressive, tipica dell'età adulta, che colpisce i motoneuroni, le cellule nervose cerebrali e del midollo spinale che, trasmettendo gli impulsi alla periferia del corpo, ne permettono il movimento. È infatti caratterizzata da una progressiva degenerazione e dalla conseguente morte del primo e del secondo motoneurone, ovvero rispettivamente quello che trasporta il segnale dal cervello al midollo spinale e quello che lo trasporta da lì ai muscoli.

Venendo intaccate quasi tutte le funzioni vitali, nelle ultime fasi della malattia, gli occhi rivestono un ruolo fondamentale nella vita del malato, permettendogli di comunicare con i familiari e interagire con il mondo esterno, grazie a dispositivi eye tracking che utilizzano webcam che tracciano i movimenti del capo (se il paziente ha la possibilità di farlo) ma soprattutto i comunicatori vocali a controllo oculare. Con questi il paziente ha la possibilità di comporre parole selezionando con lo sguardo le singole lettere, che verranno poi lette dal computer con una voce sintetizzata, può usare frasi predefinite o che vengono scelte da lui nelle prime fasi della malattia.

Le motivazioni che principalmente mi hanno spinto a intraprendere questo percorso di tirocinio e di elaborato finale sono state sicuramente la mia passione per l'Optometria, con la conseguenza di scegliere come correlatore la Dottoressa Cozza Federica, che lavorando presso il centro clinico NEMO mi ha proposto di seguire insieme a lei questo studio molto importante. Essendo inoltre appassionata di Eye Tracking, e curiosa di intraprendere un percorso di tipo sanitario, ho capito che questa esperienza avrebbe fatto al caso mio. Grazie a questo studio la ricerca scientifica ha inoltre fatto un passo avanti, in quanto è stato possibile creare un protocollo univoco che comprendesse vari aspetti della motilità oculare dei pazienti affetti da SLA, che mettesse in ordine i dati raccolti nei paper già pubblicati e desse spunti futuri su cui concentrarsi.

Infatti, nella letteratura precedente questo argomento è stato trattato con differenti modalità, a seconda dei diversi autori che se ne sono occupati, sia per quanto riguarda la scelta dei test sia per gli strumenti che sono stati utilizzati.

Si è sempre creduto che il sistema visivo venisse risparmiato dalla patologia, ma recentemente diversi studi hanno descritto deficit soprattutto a carico della motilità oculare nei pazienti affetti da SLA. Gorges et al. (2015) sostiene che la compromissione del sistema oculomotorio avvenga per gradi, iniziando cioè con la compromissione del controllo nell'esecuzione dei movimenti e continuando con problemi nella generazione

delle saccadi. Studi effettuati tramite esami autoptici rilevano un'alterazione della composizione delle fibre dei muscoli extraoculari che si mostrano atrofiche e ipertrofiche, con aumenti del tessuto connettivo; tuttavia, comparandole con quelle degli arti, possono ritenersi sostanzialmente preservate (Ahmadi et al., 2010).

Le anomalie di movimenti quali inseguimenti e saccadi orizzontali sono state osservate già nelle prime fasi della malattia (Ohki et al., 1994) (Palmowski et al., 1995), relazionandole soprattutto nei casi a esordio di tipo bulbare (Donaghy et al., 2010). In questi si nota come le saccadi siano generalmente più lente rispetto alla normalità, mentre in quelli a esordio spinale siano più corte; ciò è dovuto al fatto che la patologia incide diversamente sul cammino che lo stimolo percorre dal cervello ai muscoli oculari (Kang et al., 2018) (Guo et al., 2022) (Zaino et al., 2022). Alcuni studi rilevano come siano presenti le early saccades nei malati di SLA (Burrell et al., 2013). Altri invece dimostrano che nell'effettuare movimenti saccadici orizzontali di tipo riflesso non ci siano differenze tra i pazienti malati e i sani, mentre ci siano nelle anti-saccadi, dove il tasso di errore aumenta con il progredire della malattia (Proudfoot et al., 2016). Questo è dovuto alla disfunzione della corteccia frontale caratteristica della SLA (Shaunak et al., 1995). Oltre alle anti-saccadi, anche nelle saccadi delayed si ha la stessa differenza tra malati e sani, a causa di una maggiore difficoltà a utilizzare meccanismi di tipo inibitorio e di un'alterata capacità di controllo dei movimenti oculari, sia in ampiezza che in velocità, che risulta rallentata. Infatti, durante la progressione della malattia, viene compromessa l'attività della parte di tronco encefalico atta a generare gli impulsi saccadici (Gorges et al., 2015). Queste imprecisioni si notano anche nei test che analizzano la capacità di fissazione, dove si rilevano delle intrusioni saccadiche, a partire da microsaccadi e arrivando a vere e proprie saccadi di rifissazione, che aumentano in ampiezza e frequenza con l'avanzare della patologia, nonostante la preferenza sulla direzione sia la stessa tra malati e sani (Becker et al., 2019).

Pertanto, lo scopo di questo studio è stato indagare i movimenti oculari, in particolare quelli saccadici, nei pazienti affetti da SLA e comprendere se ci sono differenze significative rispetto alla popolazione sana.

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto presso il poliambulatorio clinico-tecnologico NEMO Lab, situato nell'ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, a cui hanno partecipato in totale 42 soggetti, di cui 21 affetti da SLA e 21 controlli sani corrispondenti per età e sesso. L'età mediana dei pazienti SLA è di 53 anni [49 - 61] e dei soggetti sani 53 [50 - 60], mentre il rapporto maschi/femmine è di 0.75 (9/12) in entrambe le coorti. Sono stati arruolati pazienti con diagnosi di malattia secondo i criteri di El-Escorial, mentre i controlli sani sono persone in apparente buona salute, senza familiarità per la SLA o altre patologie neurodegenerative. Sono stati inoltre esclusi dallo studio soggetti con patologie oculari note.

Dopo un'iniziale anamnesi, tutti gli esaminati sono stati sottoposti a un protocollo optometrico, che comprendeva misurazione del visus abituale da lontano e da vicino, test per valutare la binocularità e la motilità oculare ed esame refrattivo. Successivamente sono stati sottoposti ad un protocollo di eye tracking utilizzando il Tobii Pro Spectrum a 600Hz (Tobii Pro AB, Danderyd, Sweden).



Strumento utilizzato. FONTE: tobiipro.com

Si tratta di uno screen-based eye tracker che rileva la direzione dello sguardo grazie ai riflessi corneali generata da sorgenti IR presenti in una barra situata al di sotto del monitor. La frequenza alla quale è stato utilizzato lo strumento è 600 Hz, che permette una precisione di 0.01° RMS (0.06° RMS nel caso di dati grezzi) e un'accuratezza di 0.3° RMS, in condizioni ottimali. Durante la modalità di tracciamento la risoluzione dell'immagine è 496×175 pixel, mentre durante la fase di "gaze recovery" la risoluzione è 640×512 pixel. I movimenti degli occhi sono registrati in contemporanea grazie a due videocamere.

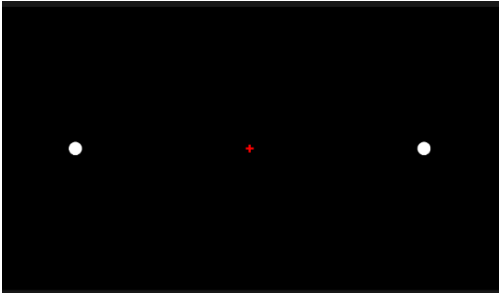
Lo strumento è stato posizionato su un tavolo ergonomico regolabile in altezza, a una distanza di 67 cm circa dal volto dell'esaminato (il range di funzionamento è compreso fra i 55 cm e i 75 cm). Si è deciso di porre lo strumento a 67 cm, perché corrisponde a circa 1.50 D di stimolo accomodativo. L'esaminato effettua il protocollo seduto in carrozzina oppure su una sedia. Lo strumento, grazie alla presenza delle due videocamere, è molto preciso e può quindi tollerare una minima quantità di movimento. Nonostante questo, per avere un risultato univoco, tutti i partecipanti sono stati posizionati a 67 cm dallo strumento, ed è stato richiesto loro di mantenere la testa il più ferma possibile. Le condizioni ambientali sono state controllate mantenendo le tende della stanza chiuse e l'illuminazione artificiale accesa. Questa parte dello studio, della durata complessiva di circa 30 minuti, è composta da un totale di nove tasks:

- Calibrazione, composta da un target che si sposta in nove posizioni, le prime cinque comprendono le più esterne e quella corrispondente al centro dello schermo, mentre le ultime quattro sono più centrali e servono per effettuare la validazione.
- Fissazione, in cui il soggetto deve fissare il più accuratamente possibile un target per dieci secondi (Thaler et al., 2013).



Target utilizzato durante il task.

- Saccadi, tramite i seguenti tre test:
 - Saccadi NSUCO, in cui sono presenti a video due pallini bianchi, con circonferenza 50px a distanza di ± 15 gradi sull'asse orizzontale rispetto al centro dello schermo. Appena uno dei due diventa verde, con un tempo variabile compreso tra 1.5 s e 3.0 s, viene chiesto al soggetto di fissarlo, effettuando così cinque cicli completi destra/sinistra.



Schermata "Saccadi green dx-sx 15 gradi", ovvero lo start del test.



Schermata "Saccadi green dx_1"

- Saccadi orizzontali o visually guided reactive saccades (VGRS) (Gorges et al., 2015), in cui viene chiesto al soggetto di fissare un pallino bianco che compare in diversi punti sull'asse orizzontale, effettuando 32 salti in cui vengono indagate per tre volte ampiezze di $\pm 5^\circ$, $\pm 10^\circ$, $\pm 15^\circ$, $\pm 40^\circ$ e per quattro volte $\pm 20^\circ$, con un tempo pseudo – randomizzato per ogni salto e una durata totale di 56468 ms.
- Saccadi verticali, in cui i salti sono 26 sull'asse verticale, per tre volte di $\pm 5^\circ$, $\pm 15^\circ$, $\pm 20^\circ$, e per quattro volte di $\pm 10^\circ$, in un tempo totale di 46057 ms.
 - Anti-saccadi, un task nel quale l'esaminato deve fissare il centro dello schermo, contrassegnato con una croce di fissazione rossa, finché compare nel lato destro o sinistro un pallino bianco. Al soggetto è quindi richiesto di fissare il lato opposto a quello in cui è comparso il pallino. Le posizioni in cui compare lo stimolo sono $\pm 5^\circ$, $\pm 10^\circ$, $\pm 15^\circ$, $\pm 20^\circ$ sull'asse orizzontale per un totale di otto anti-saccadi richieste, in modo pseudo-randomizzato. Subito dopo è presente anche una serie di quattro anti-saccadi verticali, con cui vengono indagate ampiezze di $\pm 5^\circ$ e $\pm 10^\circ$.
 - Delayed saccadi, in cui viene chiesto al soggetto di fissare il primo target e di spostare la fissazione su un target che compare successivamente, solo nel momento in cui il primo scompare. In questo caso la sequenza delle posizioni in cui appare lo stimolo è $\pm 5^\circ$, $\pm 10^\circ$, $\pm 15^\circ$, $\pm 20^\circ$, $\pm 40^\circ$ sull'asse orizzontale.

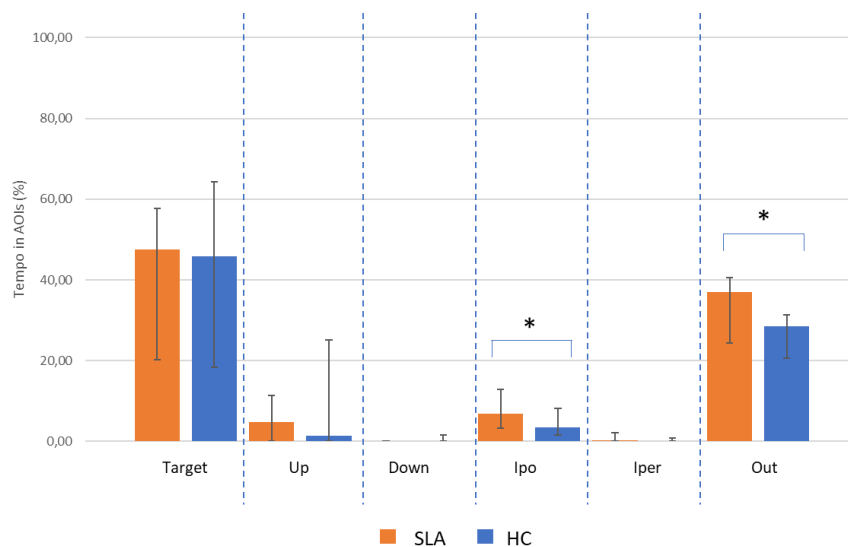
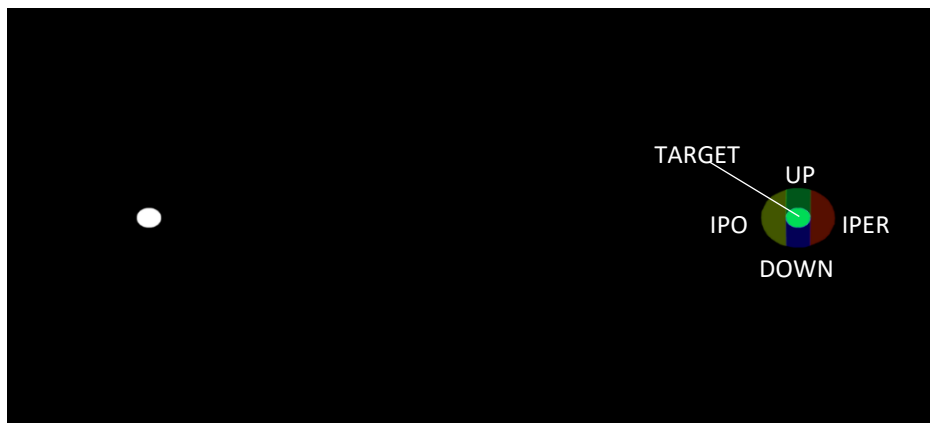
Per ottenere una miglior precisione nel puntamento oculare e una maggiore affidabilità del dato raccolto, prima dell'esecuzione di ogni task, è stata effettuata una validazione mantenendo i dati della prima calibrazione. Inoltre, nei test di fissazione e saccadi NSUCO, per ottenere dati relativi ai target proposti, sono state definite delle aree di interesse (AOIs) tramite il software Tobii Pro Lab. Queste sono state progettate dall'esaminatore su ciascuno stimolo, della forma e della dimensione necessarie a permettere di ricavare in automatico, da ogni registrazione, informazioni come il tempo totale di fissazione nell'area di interesse, oppure il numero di fissazioni effettuate al suo interno.

RISULTATI

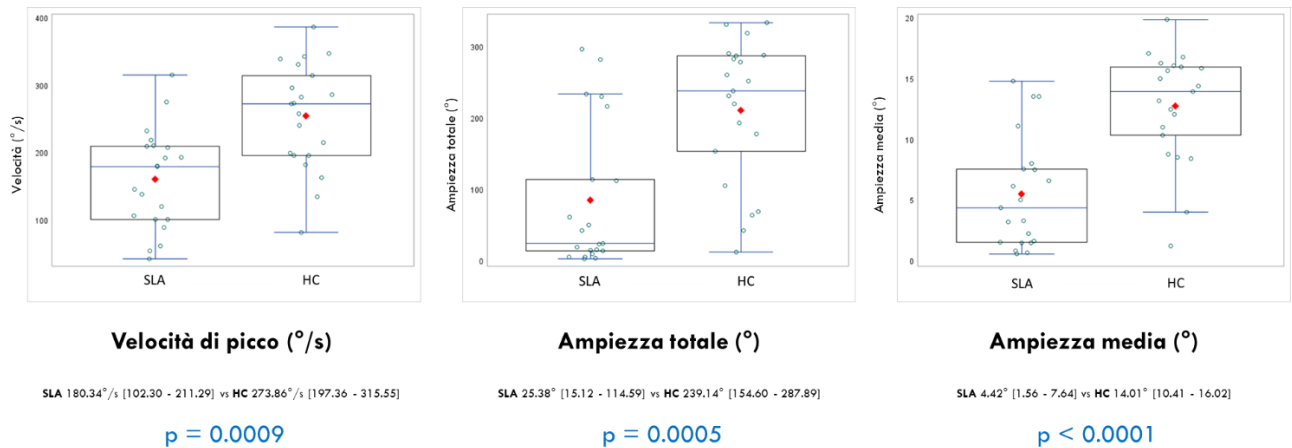
I dati raccolti sono stati quindi sottoposti ad analisi descrittiva e inferenziale sulle due popolazioni, utilizzando il software SAS versione 9.3 (SAS Institute Inc.), con lo scopo di evidenziare la presenza di eventuali correlazioni e/o differenze significative tra i due diversi gruppi in esame.

- Nella calibrazione iniziale non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi sia per quanto riguarda l'accuratezza ($p = 0.3447$) che per quanto riguarda la precisione espressa come deviazione standard (SD) ($p = 0.1513$) e Root Mean Square (RMS) ($p = 0.1456$). Inoltre, confrontando i dati di calibrazione iniziali con quelli ottenuti prima del test di fissazione e prima del test delle saccadi, non emergono differenze significative sia intra-gruppo sia intergruppo.
- Nel task di fissazione, i controlli sani mantengono per un tempo significativamente maggiore la fissazione sul target rispetto ai pazienti affetti da SLA (9873 ms [9603 - 9987] vs 9542 ms [9222 - 9812], rispettivamente; $p = 0.0235$).
- Nel test delle saccadi NSUCO, è emersa una significatività statistica per quanto riguarda l'area di interesse che caratterizza le saccadi ipometriche, in cui i soggetti affetti da SLA hanno fissato per un tempo maggiore rispetto ai soggetti sani. Statisticamente significativa è anche la differenza circa il tempo in cui i soggetti hanno fissato fuori da ogni area di interesse.

Nelle rimanenti aree, non si ha una differenza statisticamente significativa tra le due coorti in esame.

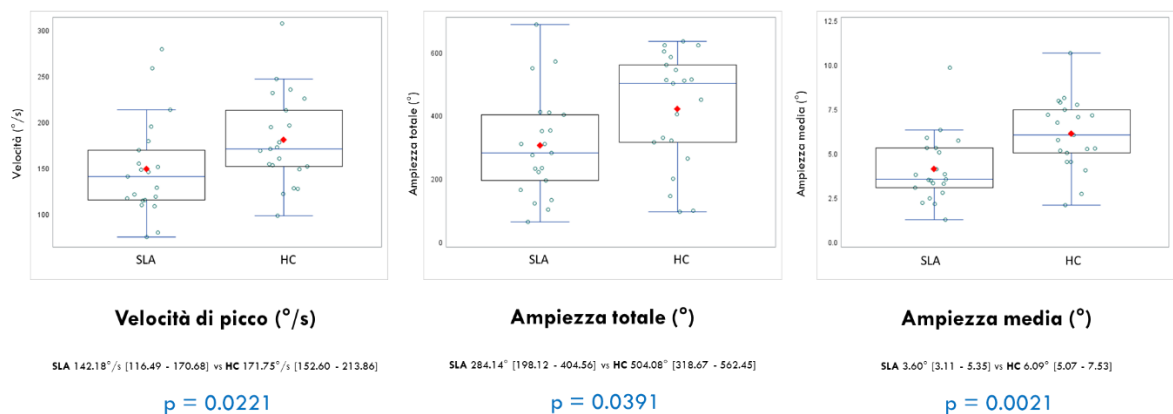


Analizzando le metriche relative al test saccadi NSUCO emerge come le saccadi effettuate dai soggetti affetti da SLA abbiano una velocità di picco significativamente più bassa di quella dei soggetti sani, un'ampiezza totale delle saccadi significativamente minore e un'ampiezza media anch'essa significativamente minore.



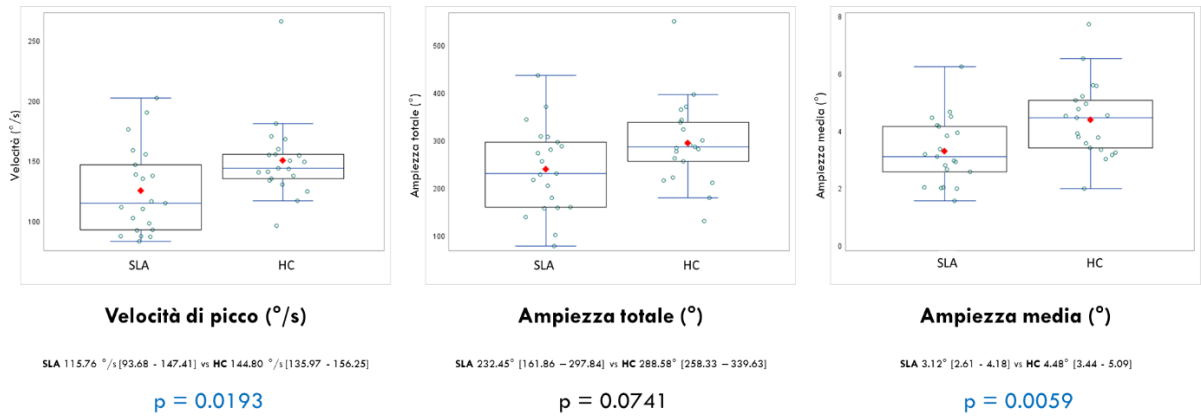
Box plot che rappresentano la velocità di picco, l'ampiezza totale e l'ampiezza media (°) delle saccadi nel test NSUCO. Il rombo rosso indica il valore medio, i cerchi azzurri rappresentano ciascun soggetto.

La stessa tendenza si nota anche nel test delle saccadi orizzontali o VGRS, dove i soggetti affetti da SLA hanno una velocità di picco significativamente più bassa di quella dei soggetti sani, un'ampiezza totale delle saccadi significativamente minore e un'ampiezza media anch'essa significativamente minore.



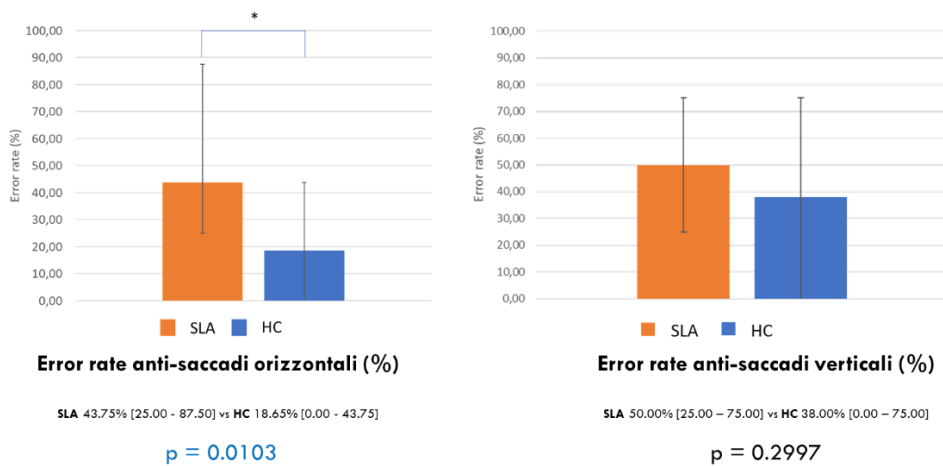
Box plot che rappresentano la velocità di picco, l'ampiezza totale e l'ampiezza media (°) delle saccadi nel test VGRS.

Anche nel test di saccadi verticali i soggetti affetti da SLA hanno una velocità di picco significativamente inferiore rispetto ai sani, così come è significativamente inferiore anche l'ampiezza media delle saccadi. Secondo la stessa tendenza, anche per quanto riguarda l'ampiezza totale delle saccadi i soggetti affetti da SLA riportano valori inferiori ai soggetti sani, seppur la differenza non risulti statisticamente significativa.

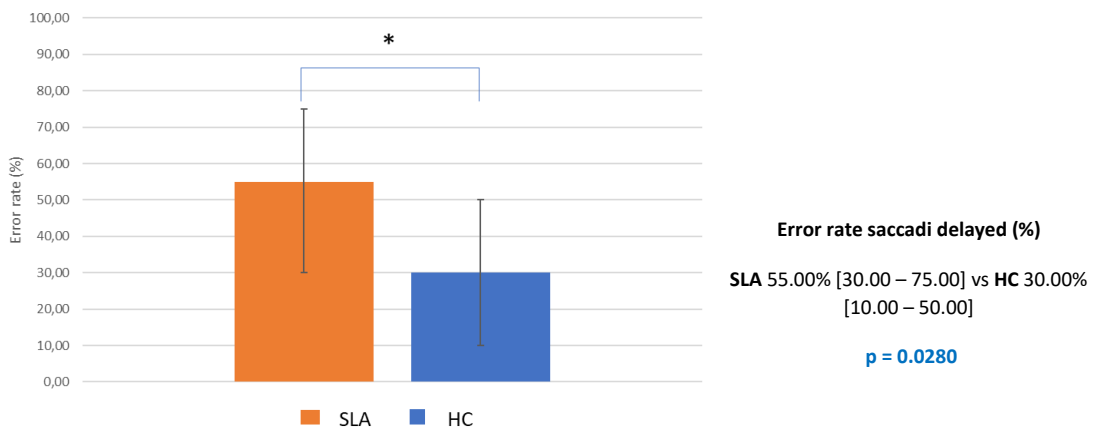


Box plot che rappresentano la velocità di picco, l'ampiezza totale e l'ampiezza media (°) delle saccadi nel test VGRS.

- Nel test di anti-saccadi orizzontali, i soggetti affetti da SLA hanno riportato un *error rate* significativamente superiore a quello dei soggetti sani. Per quanto riguarda test delle anti-saccadi verticali, non emerge una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi in esame.



- Nelle saccadi *delayed* è emersa una differenza statisticamente significativa tra gli *error rate* dei due gruppi, con la performance peggiore effettuata anche in questo caso dai soggetti affetti da SLA.



CONCLUSIONI

Lo scopo di questo studio è stato indagare i movimenti oculari, in particolare quelli saccadici, nei pazienti affetti da SLA e comprendere se ci sono differenze significative rispetto alla popolazione sana, utilizzando uno screen-based eye tracker, il Tobii Pro Spectrum, a 600 Hz.

Analizzando i risultati ottenuti, è emerso come alcuni di questi fossero in linea con quanto già presente in letteratura, e come altri invece sembrassero andare in controtendenza.

Ad esempio, guardando al task di calibrazione, è emerso come non ci fossero differenze significative nelle performance dei due gruppi, né in quelle effettuate all'inizio del protocollo, né durante il corso dei test. Al contrario, era stato ipotizzato che l'affaticamento significativo tipico della SLA sarebbe emerso attraverso un peggioramento nel tempo dell'accuratezza e della precisione, che invece non si è verificato (Gibbons et al., 2018).

Nel task di fissazione i soggetti affetti da SLA riescono a mantenerla per meno tempo rispetto ai sani sul target proposto per dieci secondi, in linea con quanto descritto da Becker et al. (2019), che ha reso nota la presenza di intrusioni saccadiche, che portano a frequenti ri-fissazioni, con una conseguente diminuzione della precisione.

Per quanto riguarda le aree maggiormente fissate dal soggetto durante il task delle saccadi NSUCO, la differenza significativa tra i due gruppi circa la zona delle saccadi ipometriche è in accordo con quanto riportato precedentemente da Kang et al. (2018), mentre il fatto che anche la zona all'esterno di ogni area di interesse è stata fissata per più tempo dai soggetti affetti da SLA, rispetto che dai soggetti sani, fa pensare a un minor livello di precisione in fissazione, ugualmente al task precedente. Contrariamente a quanto emerso nel precedente però, la zona del target non è stata fissata per un tempo significativamente diverso tra i due gruppi, quindi in uno studio futuro bisognerebbe indagare se il movimento di tipo saccadico presente tra una fissazione e l'altra ha implicazioni sulla precisione della stessa.

Sempre in relazione al task delle saccadi orizzontali, sia di tipo NSUCO che nelle VGRS, è emerso come la velocità di picco sia significativamente minore nei soggetti affetti da SLA, confermando quanto riportato negli studi precedenti. Infatti, se ne è discusso negli articoli scientifici di Ohki et al. (1994) e di Palmowski et al. (1995), i cui risultati sono stati confermati recentemente da Guo et al. (2022) e da Zaino et al. (2022). Per quanto riguarda invece le saccadi verticali, la ricerca condotta da Averbuch – Heller et al., pubblicata nel 1998, conferma quanto osservato in questo studio circa la minor velocità delle saccadi verticali effettuate dai soggetti affetti da SLA, suggerendo come possibile causa la perdita neuronale nel riMLF.

Inoltre, per quanto riguarda i test che analizzano le saccadi di tipo orizzontale, emerge come anche l'ampiezza delle stesse, sia totale che media, risulti minore di quelle dei soggetti sani, confermando quanto presente in letteratura negli studi presentati da Leveille et al. nel 1982 e da Ohki et al. nel 1994.

Invece, nelle saccadi verticali emerge come statisticamente significativa la differenza tra i due gruppi solo in relazione all'ampiezza media delle stesse, mentre non è emersa la stessa tendenza circa l'ampiezza totale. In studi futuri si potrebbe quindi approfondire l'argomento delle saccadi verticali, effettuando ricerche simili e analizzando i relativi risultati.

Inoltre, i pazienti affetti da SLA tendono a compiere più errori dei soggetti sani, sia nel test di anti-saccadi orizzontali che in quello di saccadi delayed, come emerge da alcune pubblicazioni precedenti (Gorges et al., 2015, Behler et al., 2021). Di contro, in questo studio, l'error rate delle anti-saccadi verticali effettuate dai soggetti affetti da SLA non è statisticamente superiore a quello dei soggetti sani.

Questo studio ha alcune limitazioni, ad esempio il fatto che non tiene conto di alcun fattore psicologico per nessuno dei due gruppi, anche perché non è stato possibile somministrare alcun test cognitivo ai soggetti sani al momento di effettuare il protocollo. Per quanto riguarda invece la coorte dei pazienti affetti da SLA, è in corso l'indagine su una possibile influenza dei deficit cognitivi sulle performance dei test all'eye tracker. Si potrebbe supporre, in luce a quanto emerso nel test NSUCO, che un fattore di aspettative e di "ansia da prestazione" sia influito per quanto riguarda la performance dei soggetti, alcuni dei quali hanno riportato queste sensazioni all'esaminatore al termine dei task, quando è stato chiesto loro un parere su ciò che era stato effettuato.

In conclusione, i risultati di questo studio sembrano quindi confermare l'ipotesi di un coinvolgimento del sistema oculomotorio nei pazienti affetti da SLA, in particolare nella precisione della fissazione, nella velocità e nelle ampiezze dei movimenti saccadici e nelle funzioni esecutive valutate tramite i test anti-saccadi e saccadi delayed.

Questo elaborato ha un'utilità sia scientifica che clinica molto importante, in quanto permette di raggruppare in un unico studio un gran numero di informazioni relative alla motilità oculare dei pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica.

Fa inoltre parte di uno studio longitudinale, a sei e dodici mesi, sui pazienti malati di SLA, in cui verranno valutate le performance dei soggetti all'eye tracker in base alla progressione della malattia.

Parte di questi dati sono stati inoltre utilizzati per partecipare al trentatreesimo "International Symposium on ALS/MND 2022" con un poster intitolato "Recording of eye movements: an innovative source of clinical informations in ALS".

Insieme alla Dottoressa Cozza, inoltre, analizzeremo in modo più completo i dati nuovamente in futuro, non appena avremo raggiunto il numero di 100 partecipanti totali, di cui 50 affetti da SLA e 50 controlli sani, corrispondenti per sesso ed età, i cui dati verranno pubblicati in occasione del trentaquattresimo International Symposium on ALS/MND 2023.

Di seguito una piccola raccolta bibliografica dei testi precedentemente menzionati.

- Ahmadi, M., Liu, J. X., Brännström, T., Andersen, P. M., Stål, P., & Pedrosa-Domellöf, F. (2010). Human extraocular muscles in ALS. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51(7), 3494-3501.
- Averbuch-Heller, L., Helmchen, C., Horn, A. K., Leigh, R. J., & Büttner-Ennever, J. A. (1998). Slow vertical saccades in motor neuron disease: correlation of structure and function. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 44(4), 641-648.

- Becker, W., Gorges, M., Lulé, D., Pinkhardt, E., Ludolph, A. C., & Kassubek, J. (2019). Saccadic intrusions in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Journal of Eye Movement Research*, 12(6).
- Behler, A., Knehr, A., Finsel, J., Kunz, M. S., Lang, C., Müller, K., ... & Kassubek, J. (2021). Eye movement alterations in presymptomatic C9orf72 expansion gene carriers. *Journal of Neurology*, 268(9), 3390-3399.
- Burrell, J. R., Carpenter, R. H., Hodges, J. R., & Kiernan, M. C. (2013). Early saccades in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 14(4), 294-301.
- Donaghy, C., Pinnock, R., Abrahams, S., Cardwell, C., Hardiman, O., Patterson, V., ... & Gibson, J. M. (2010). Slow saccades in bulbar-onset motor neurone disease. *Journal of neurology*, 257(7), 1134-1140.
- Gibbons, C., Pagnini, F., Friede, T., & Young, C. A. (2018). Treatment of fatigue in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).
- Gorges, M., Müller, H. P., Lulé, D., Del Tredici, K., Brettschneider, J., Keller, J., ... & Pinkhardt, E. H. (2015). Eye movement deficits are consistent with a staging model of pTDP 43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *PloS one*, 10(11), e014254.
- Guo, X., Liu, X., Ye, S., Liu, X., Yang, X., & Fan, D. (2022). Eye Movement Abnormalities in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Brain Sciences*, 12(4), 489.
- Kang, B. H., Kim, J. I., Lim, Y. M., & Kim, K. K. (2018). Abnormal oculomotor functions in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Clinical Neurology*, 14(4), 464-471.
- Leveille, A., Kiernan, J., Goodwin, J. A., & Antel, J. (1982). Eye movements in amyotrophic lateral sclerosis. *Archives of Neurology*, 39(11), 684-686.
- Ohki, M., Kanayama, R., Nakamura, T., Okuyama, T., Kimura, Y., & Koike, Y. (1994). Ocular abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Oto-Laryngologica*, 114(sup511), 138-142.
- Palmowski, A., Jost, W. H., Osterhage, J., Prudlo, J., Käsmann, B., Schimrigk, K., & Ruprecht, K. W. (1995). Disorders of eye movement in amyotrophic lateral sclerosis--report of 2 patients. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 206(3), 170-172.
- Proudfoot, M., Menke, R. A., Sharma, R., Berna, C. M., Hicks, S. L., Kennard, C., ... & Turner, M. R. (2016). Eye-tracking in amyotrophic lateral sclerosis: a longitudinal study of saccadic and cognitive tasks. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 17(1-2), 101-111.
- Shaunak, S., Orrell, R. W., O'sullivan, E., Hawken, M. B., Lane, R. J. M., Henderson, L., & Kennard, C. (1995). Oculomotor function in amyotrophic lateral sclerosis: evidence for frontal impairment. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 38(1), 38-44.
- Thaler, L., Schütz, A. C., Goodale, M. A., & Gegenfurtner, K. R. (2013). What is the best fixation target? The effect of target shape on stability of fixational eye movements. *Vision research*, 76, 31-42.
- Zaino, D., Serchi, V., Giannini, F., Pucci, B., Veneri, G., Pretegiani, E., ... & Rufa, A. (2022). Different saccadic profile in bulbar versus spinal-onset amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*.