



De la necesidad de diseñar pruebas optométricas adaptadas para el seguimiento visual en patologías. Ataxia telangiectasia

Isabel Fambuena Muedra¹, Coleg. 23.631

M^a Amparo Díez Ajenjo^{1,2}, PhD. Coleg. 17.025

¹Departamento de Óptica, Optometría y Ciencias de la Visión, Universidad de Valencia.

²FISABIO Oftalmología Médica. Valencia, España.

Resumen

Objetivo

Valorar si las pruebas convencionales de análisis de la visión del color son válidas en pacientes con ataxia telangiectasia (AT).

Metodología

Se evaluó la visión cromática en el ojo dominante de 6 pacientes con AT, y de 10 pacientes de grupo control. En todos ellos se usó para ello el test de Farnsworth-Munsell de 100 tonos. Se analizaron los parámetros TES y PTES, así como el tiempo necesario empleado para realizar las pruebas. En tres pacientes con AT se midieron ambos ojos para valorar los efectos de aprendizaje y fatiga.

Resultados

En los pacientes con AT, se observaron anomalías en la visión cromática generalizadas comparadas con el grupo normal, más marcadas en el canal azul-amarillo. En los pacientes que se evaluaron ambos ojos, en el segundo siempre se obtuvo un peor resultado.

Respecto al tiempo de medida, en todos los casos los pacientes con AT tardaron significativamente más que los pacientes del grupo control en hacer la prueba, y aquellos que la hicieron en ambos ojos, tardaron más en el segundo ojo.

Conclusiones

Las pruebas actuales para evaluar la visión del color no están pensadas para ser realizadas por pacientes con limitaciones físicas. No obstante, en la mayor parte de las patologías neurodegenerativas existen deficiencias cromáticas que pueden ayudar a su diagnóstico, por lo que se hace necesario el diseño de nuevas pruebas adaptadas a este tipo de pacientes que permitan unos resultados fiables.

■ INTRODUCCIÓN

En la actualidad, existen numerosas patologías con afectación neuronal, en las que parte de su sintomatología se refleja, de un modo u otro, en el sistema visual. Así pues, podemos encontrar que existen referencias en la bibliografía de pacientes aquejados de la enfermedad de Parkinson, que presentan problemas en sus movimientos sacádicos y déficit visuo-espaciales¹, entre otra sintomatología visual, sintomatología que puede ser relevante para poder diagnosticar y diferenciar esta patología de otras enfermedades neurodegenerativas similares².

Pero el Parkinson no es la única enfermedad neurodegenerativa que presenta sintomatología visual. Los pacientes con Alzheimer presentan déficit en varias pruebas optométricas, tales como aquellas que valoran la agudeza visual estereoscópica, sensibilidad al movimiento y sensibilidad al contraste en frecuencias espaciales bajas^{3,4}. También presentan dificultades para leer, escribir, y pérdidas homónimas de campo visual⁵⁻⁷. En estos casos, en la bibliografía hay controversia respecto a las pérdidas colorimétricas que pueden presentar este tipo de

pacientes^{4,5}, e igualmente podemos encontrar sintomatología visual en otras enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Huntington o la ataxia de Friedreich entre otras, en las que se pueden apreciar deterioro en las vías visuales, detectables con pruebas colorimétricas, y en estadios incipientes de la patología y de sensibilidad al contraste⁸⁻¹¹. O bien en patologías más conocidas como la esclerosis múltiple en donde se evidencian pérdidas de sensibilidad al contraste^{12,13}.

Como se evidencia en todos estos estudios, los efectos de estas patologías neurodegenerativas sobre la visión son unos de los primeros síntomas que aparecen, por lo que la sintomatología visual pasa a ser un factor importante y, en algunos casos, determinante a la hora de establecer un diagnóstico. Además, no hay que olvidar que el 83% de la información de los 30 grados centrales del campo visual que procesa nuestro cerebro llega a través del sistema visual¹⁴, por lo que, si existe un deterioro de la misma, estos pacientes presentarán problemas y limitaciones a la hora de relacionarse con su entorno. Por tanto, una revisión visual puede ser esencial para ayudar al



diagnóstico y valorar la calidad de vida del paciente tanto por los hallazgos que pueda encontrar, como por su carácter no invasivo.

A nivel optométrico, en todas las patologías neurodegenerativas se pueden hacer dos tipos de pruebas que nos pueden arrojar información importante. Pruebas de carácter objetivo, tales como la tomografía de coherencia óptica (OCT), nos pueden dar información relevante sobre el estado de la retina como, por ejemplo, en pacientes con esclerosis múltiple¹⁵. La ventaja de dichas pruebas es que no requieren apenas de colaboración por parte del paciente y suelen ser rápidas y eficientes. Para ver daños en vías visuales y a nivel cerebral ya habría que usar potenciales evocados, resonancias magnéticas, y otro tipo de dispositivos a los que el óptico-optometrista no tiene acceso y, en muchos casos, tampoco dispone de la formación necesaria para llevarlos a cabo.

Las pruebas objetivas tienen la gran contrapartida de que únicamente son capaces de captar los daños a nivel estructural y anatómico, pero los datos obtenidos no siempre son extrapolables a la calidad visual que tiene dicho paciente de una manera evidente. Está claro que, a mayor daño, mayores serán las pérdidas visuales que presente el paciente y, por consiguiente, peor será su calidad visual y de vida, pero saber qué afectaciones puede tener en su vida diaria únicamente con pruebas objetivas no es tarea trivial, ni siempre suelen haber evidencias científicas o estudios que vinculen ambos aspectos, por lo que se requiere de mucha experiencia por parte del examinador para poder extrapolar dichos datos a la vida diaria.

Las pruebas subjetivas, por el contrario, dan una información sobre la calidad visual del paciente determinante. Mediante una campimetría podemos estimar las pérdidas funcionales de campo visual que presentará el paciente y, por consiguiente, saber si presentará problemas de movilidad o de sensibilidad en condiciones de iluminación concretas, entre otras cosas. Con un test de sensibilidad al contraste podremos valorar qué pérdidas frecuenciales presenta, y en qué condiciones de iluminación serán más evidentes. Y, con un test colorimétrico podremos valorar qué pérdidas colorimétricas son más evidentes y cómo le pueden afectar en la vida diaria.

Sin embargo, todas estas pruebas optométricas requieren de una buena colaboración por parte del paciente. Esta colaboración debe de ser total; es decir, a nivel anímico el paciente debe de estar predispuesto a colaborar y a hacer las pruebas lo mejor posible, pero también a nivel físico debe poder hacer dichas pruebas del modo más independiente posible, para no contaminar el resultado. En el primer caso, por norma general, los pacientes siempre presentan una

buena predisposición a la colaboración en los exámenes visuales a los que son sometidos, pero no siempre pueden controlar el aspecto físico, debido a las patologías neurodegenerativas que padecen que pueden limitarles este aspecto.

Por tanto, parece que en patologías de tipo neurodegenerativo estimar la calidad visual del paciente a nivel subjetivo puede ser importante para ayudar al diagnóstico de las propias patologías según los citados estudios anteriormente, y para estimar la calidad de vida que presentan, aunque esto no siempre será posible debido a la falta de control sobre el aspecto físico a la hora de llevar a cabo dichas pruebas. Actualmente, estas pruebas optométricas están diseñadas de modo que un paciente adulto sano las pueda realizar con una cierta facilidad. Pero, los pacientes con afectación neurológica ven incrementada su dificultad a la hora de llevar a cabo dichas pruebas, lo que le supone al optometrista examinador una dificultad añadida también a la hora de valorar los resultados, ya que hay que alterar el procedimiento habitual a la hora de la realización de las medidas.

En este artículo se trata el problema que presentan estos pacientes en una enfermedad neurodegenerativa como ataxia telangiectasia (AT). Esta patología es una enfermedad genética rara, debida a una mutación en el gen ataxia-telangiectasia mutado¹⁶. Los pacientes sufren una degeneración neurológica progresiva, junto con otros problemas severos. La enfermedad se manifiesta desde la infancia y se caracteriza por ataxia cerebelar, inmunodeficiencia primaria, mayor predisposición a padecer tumores, alta sensibilidad a radiaciones ionizantes, problemas endocrinos, disartria, baboseo, facias hipotónicas típicas, ausencia o displasia de la glándula timo, infecciones pulmonares frecuentes, susceptibilidad a neoplasia, crecimiento anormalmente lento y envejecimiento prematuro del pelo y la piel. A nivel ocular se puede encontrar telangiectasias en ojos y piel (que le dan el nombre a la patología) y apraxia progresiva de los movimientos oculares. En la actualidad no existe un tratamiento que cure la ataxia telangiectasia^{17,18}.

No existen en la bibliografía estudios que avalen la calidad visual de estos pacientes, más allá de los ya referidos a motilidad ocular. En este artículo nos centramos en los inconvenientes de hacer una prueba colorimétrica que puede arrojar mucha información sobre su visión.

El objetivo del estudio es valorar si los pacientes con una enfermedad neurodegenerativa rara como la ataxia telangiectasia pueden ser evaluados con tests pensados para pacientes sin problemas neurodegenerativos. Para ello, se decidió valorar si estos pacientes presentaban problemas colorimétricos característicos

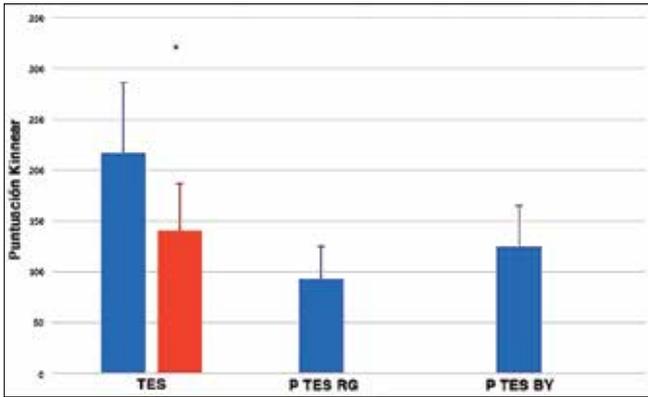


Figura 1

Valores TES, $PTES_{RG}$ y $PTES_{BY}$ presentados en el congreso SIYO de pacientes con AT (azul). En naranja se muestran los valores de normalidad para el rango de pacientes usado en el parámetro TES ($p < 0.05$).

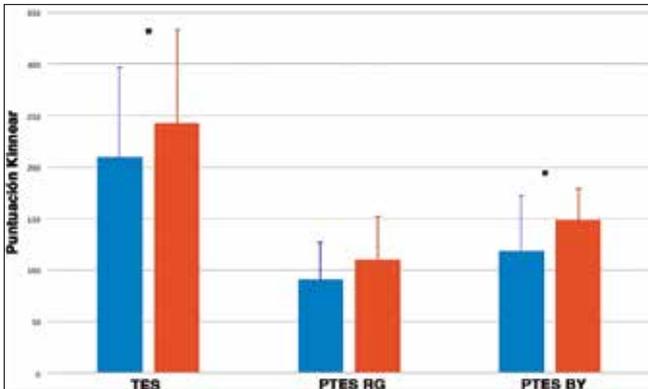


Figura 2

Datos medios de los parámetros TES, $PTES_{RG}$, $PTES_{BY}$, de los tres pacientes a los que se les hizo la prueba en ambos ojos. Azul: primer ojo medido. Naranja: segundo ojo medido. (*): diferencias estadísticamente significativas.

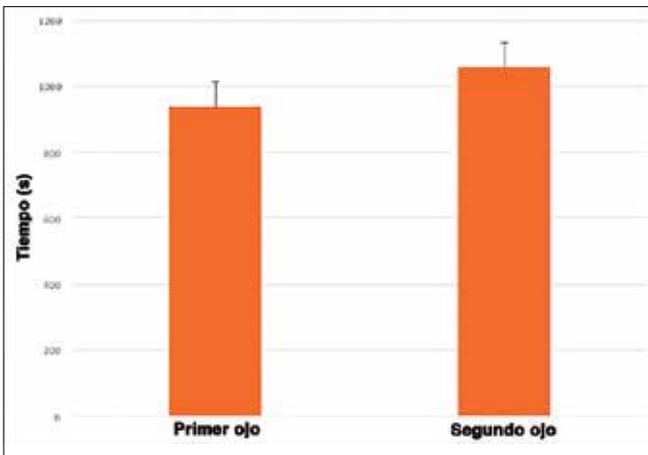


Figura 3

Tiempos medios empleados por ojo en la realización del test de los tres pacientes a los que se les hizo la prueba en ambos ojos.

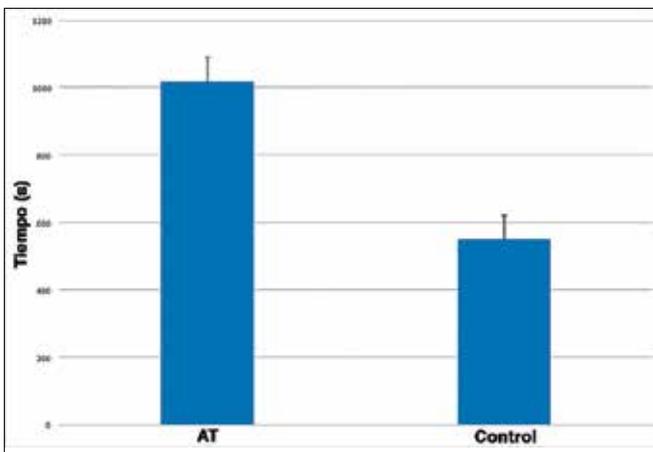


Figura 4

Tiempos medios empleados en la realización del test en el primer ojo en pacientes con AT en el grupo control.

y si el test Farnsworth-Munsell de 100 tonos empleado para ello era un test óptimo para evaluar a estos pacientes.

■ METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

Las medidas se llevaron a cabo en las instalaciones de la Clínica Optométrica de la Fundació Lluís Alcanyís. Para hacer el estudio, se evaluaron 6 pacientes de edades comprendidas entre los 11 y los 28 años diagnosticados de ataxia telangiectasia pertenecientes a la Asociación Española de Ataxia Telangiectasia (AEFAT). Todos ellos firmaron un consentimiento informado y, en el caso de los pacientes menores, dicho consentimiento lo firmó su tutor legal. En todo momento, los pacientes estuvieron acompañados por un familiar o tutor legal. El estudio se adhiere al protocolo de Helsinki respecto a la investigación en seres humanos.

Las pruebas se llevaron a cabo por ópticos-optometristas experimentados. A todos los pacientes se les compensó ópticamente para evitar distorsiones en los resultados y se les realizó una prueba colorimétrica de Farnsworth-Munsell de 100 tonos con la compensación óptica obtenida. Inicialmente, se intentó hacer dicha prueba en ambos ojos, pero esto solamente se consiguió en tres de los seis pacientes. Al resto, se les hizo la prueba únicamente en el ojo dominante sensorial. Todos los pacientes realizaron el test bajo iluminante específico D65 y sin iluminación ambiente que pudiese distorsionar los resultados. Para el análisis de los datos se utilizó un programa desarrollado por la Universidad de Valencia y la Universidad de Alicante, denominado "Procesado de datos del test FM100h". En todas las medidas se estimó el tiempo medio en realizar la prueba por ojo del paciente.

Para tener una estimación del tiempo medio empleado en la realización de la prueba en pacientes sanos, se seleccionaron 10 pacientes de edades comprendidas entre los 19 y 21 años (8 mujeres y 2 hombres) que realizaban por primera vez la prueba, y se les pasó el test colorimétrico bajo las mismas condiciones en las que se les pasó a los pacientes con AT.

Para el análisis de los resultados, se calcularon los valores medios TES y pTES rojo-verde y azul-amarillo con el criterio de Kinnear¹⁹. Los valores se compararon con los de la base de normalidad medida en cuanto a los tiempos empleados en realizar la prueba. Los parámetros propios del dispositivo se compararon con bases de normalidad por edad en casos de existir. Dado que la muestra es baja, se aplicaron tests estadísticos no paramétricos (U-Mann de Whitney) para las comparativas. Se consideró que dos muestras fueron estadísticamente significativas cuando el valor de p fue menor de 0.05.

■ RESULTADOS

Los resultados colorimétricos obtenidos en la prueba fueron ya publicados en el congreso internacional para jóvenes optometristas (SIYO) del 2018²⁰. En la *figura 1* se muestran los resultados promedios que se obtuvieron. Lo que se observaron fueron pérdidas generalizadas fuera de parámetros normales. Todos los parámetros TES que se pudieron comparar con patrones de normalidad fueron significativamente peores ($p < 0.05$) excepto en un paciente; además, las pérdidas fueron más marcadas en el mecanismo azul-amarillo que en el mecanismo rojo-verde.

En los pacientes en los que se llevó a cabo la medición en ambos ojos se observó una simetría en cuanto al tipo de pérdida de discriminación colorimétrica que presentaron, pero no así en cuanto a los valores TES obtenidos. En los tres casos analizados, el segundo ojo medido obtuvo siempre peores valores, y por tanto, según los valores analizados, presenta una peor visión colorimétrica que el primero (*figura 2*). Estas diferencias son estadísticamente significativas para el parámetro TES ($p = 0.034$), y PTES_{BY} ($p = 0.015$), pero no para el parámetro PTES_{RG} ($p = 0.067$).

Respecto al tiempo empleado en la medición, se realizaron dos análisis: el primero respecto al tiempo empleado por cada ojo en aquellos pacientes en los que las medidas fueron en ambos ojos (*figura 3*), y luego comparando con los pacientes del patrón de normalidad (*figura 4*). En el primer caso, se observa que los pacientes emplean un tiempo mayor en el segundo ojo y que en todos los casos tardan bastante más en finalizar las pruebas que un paciente del patrón.

■ DISCUSIÓN

Existe muy poca bibliografía que haga referencia a esta enfermedad rara en lo que se refiere a su sintomatología en el sistema visual. Lo que sí que se observó es que los pacientes de AT presentan deficiencias en la visión del color. Esto pone de manifiesto que esta patología neurodegenerativa presenta problemas visuales funcionales más allá de las telangiectasias oculares típicas de la patología^{21,22}.

Tal y como ya se comentó en los resultados ya publicados, el hecho de que el mecanismo colorimétrico más dañado sea el azul-amarillo en estos pacientes es un indicativo de que el envejecimiento prematuro que sufren, dentro de su sintomatología, también afecta a su sistema visual, causando un efecto parecido al que se produce en pacientes normales debido a la edad²¹⁻²³. Esto confirma la necesidad de realizar pruebas de este

tipo a estos pacientes para poder valorar correctamente su calidad visual y analizar si alguna de ellas podría ser buena para contribuir al diagnóstico de dicha patología.

Sin embargo, hay que tener varios aspectos en cuenta. El primero es el bajo número de pacientes analizados. A la hora de realizar cálculos, ciertamente se dispone de una muestra baja, pero no hay que olvidar que este tipo de pacientes son pacientes que padecen una enfermedad rara, por lo que difícilmente se podrá conseguir una muestra mayor. El segundo aspecto está relacionado con el tiempo empleado por los pacientes de AT en llevar a cabo la prueba. Si analizamos primero los datos de los tres pacientes que llegaron a completa ambos ojos, se observa que existe una correlación entre el peor resultado obtenido con el segundo ojo y el mayor tiempo empleado en el mismo para llevar a cabo la prueba. Estos resultados no serían los esperados en pacientes sanos, ya que, en estos casos, el resultado del primer ojo suele ser peor que el obtenido en el segundo, debido al efecto aprendizaje. Además, por el mismo motivo, el tiempo empleado en la realización de la prueba en el segundo ojo suele ser también menor.

Si además los resultados se comparan con pacientes sanos, la diferencia es mucho más evidente, lo que muestra una clara dificultad de los pacientes de AT para llevar a cabo la prueba. Todos estos datos muestran por tanto que el test colorimétrico Farnsworth-Munsell no parece la prueba más idónea para analizar la visión del color de pacientes AT, ya que la fatiga que provoca dicha prueba por los impedimentos físicos que presenta la patología a la hora de llevar a cabo el test con independencia, genera que los resultados se puedan falsear. Este puede ser el motivo de que los valores del segundo ojo analizado sean peores que los del primero.

Un modo de solventar este problema podría ser buscar algún test fiable disponible en el mercado cuya colaboración por parte del paciente fuese menor. Una opción podría ser el test Ishihara, pero este test plantea dos problemas para este tipo de pacientes: el primero que es un test que detecta pero no gradar el defecto, lo cual nos impide estimar correctamente su calidad visual, y que es un test pensado para detectar defectos rojo-verde, por lo que no seríamos capaces de detectar los defectos mayoritarios de los pacientes de AT.

Existen más tests en el mercado. Uno de ellos es el *American Optical Hardy-Rand-Rittler Pseudoisochromatic plates* (AO-HRR). Es un test parecido al Ishihara, pero que sí que es capaz de detectar ambos tipos de defectos rojo-verde y azul amarillo, y de gradar el defecto azul-amarillo, pero no así

el rojo-verde. La dificultad que presenta es que, en las últimas ediciones existen autores que apuntan a que hay un alto grado de metamerismo entre los colores utilizados, lo que hace que las variaciones en el iluminante sean más críticas a la hora de pasar el test al paciente²⁴.

También se podrían usar anomaloscopios con este tipo de pacientes, pero esta prueba, pese a ser muy fiable, es larga de realizar, lo que limita su uso en pacientes de AT debido a la fatiga producida por sus limitaciones físicas. Otra buena opción podría ser el uso del test D-15, ya que es un test que puede detectar y gradar los dos tipos de defectos, pero el problema que presenta sigue siendo el de la parte mecánica, ya que el paciente debe realizar la ordenación de manera independiente y sin ayuda, y las limitaciones de movilidad que presentan los pacientes de AT sigue dificultando su uso.

Existen otras patologías que provocan sintomatología a nivel físico similar al presentado por nuestros observadores. Pacientes con Parkinson también presentarán una movilidad reducida en las manos²⁵, lo que también les imposibilita para poder hacer este tipo de test. Y, en general, todas aquellas patologías que implican una limitación en los movimientos de las manos y del habla, presentarán dificultades en la realización de pruebas colorimétricas convencionales, debido a su diseño no pensado para este tipo de pacientes. De hecho, en nuestro estudio, debido a las dificultades físicas, los pacientes que accedieron a la ayuda inicial de sus familiares, detectamos en ellos un grado importante de coacción por parte de los mismos, ya que los familiares localizaban fácilmente que los pacientes de AT colocaban de manera incorrecta las piezas. De hecho, en algunos casos, para no contaminar el resultado, se decidió apartar al familiar de la prueba. Habría que rediseñar este tipo de test de tal modo que fuese eficiente a la hora de tanto detectar como gradar las anomalías cromáticas, como eficiente a la hora de que estos pacientes lo pudiesen realizar sin ayuda externa que pudiese contaminar el resultado.

■ CONCLUSIONES

Tras la realización de este estudio, se concluye que los pacientes con ataxia telangiectasia presentan alteraciones colorimétricas que probablemente puedan ayudar a su diagnóstico como prueba no invasiva. Estas pruebas pueden ayudar a describir su calidad visual. Pero, para llevar a cabo dichas pruebas colorimétricas, no se deberá utilizar el dispositivo empleado en este estudio. Habrá que adaptar dicha prueba para facilitar la valoración de la visión del color y obtener valores más fiables.

**■ AGRADECIMIENTOS**

A la Asociación AEFAT por la inestimable colaboración prestada en este estudio.

■ REFERENCIAS

1. Armstrong RA. Visual Dysfunction in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017; 134:921-946
2. Armstrong RA. Visual signs and symptoms of Parkinson's disease. *Clin Exp Optom.* 2008; 91(2):129-138.
3. Ceccaldi M. Vision in Alzheimer's disease. *Rev Neurol.* 1996;152:441-446.
4. Baker DR, Mendez MF, Townsend JC, Ilsen PF, Bright DC. Optometric management of patients with Alzheimer's disease. *J Am Optom Assoc.* 1997; 68:483-494.
5. Kaeser PF, Ghika J, Borruat FX. Visual signs and symptoms in patients with the visual variant of Alzheimer disease. *BMC Ophthalmol.* 2015; 30:15:65.
6. Lee AG, Martin CO. Neuro-ophthalmic findings in the visual variant of Alzheimer's disease. *Ophthalmology.* 2004;111:376-380.
7. Mendez MF, Tomsak RL, Remler B. Disorders of the visual system in Alzheimer's disease. *J Clin Neuroophthalmol.* 1990;10:62-69.
8. Coppin EM, van der Grond J, Hart EP, Lakke EAJF, Roos RAC. The visual cortex and visual cognition in Huntington's disease: An overview of current literature. *Behav Brain Res.* 2018;351:63-74.
9. Svetozarskiy SN, Kopishinskaya SV, Gustov AV, Radyuk MA, Antonova VA, Smetankin IG, Svetozarskiy SN, Kopishinskaya SV, Gustov AV, Radyuk MA, Antonova VA, Smetankin IG. Ophthalmic manifestations of Huntington's disease. *Vestn Oftalmol.* 2015;131:82-86.
10. Seyer LA, Galetta K, Wilson J, Sakai R, Perlman S, Mathews K, Wilmot GR, Gomez CM, Ravina B, Zesiewicz T, Bushara KO, Subramony SH, Ashizawa T, Delatycki MB, Brocht A, Balcer LJ, Lynch DR. Analysis of the visual system in Friedreich ataxia. *J Neurol.* 2013;260:2362-2369.
11. Noval S, Contreras I, Sanz-Gallego I, Manrique RK, Arpa J. Ophthalmic features of Friedreich ataxia. *Eye.* 2012;26:315-320.
12. Sakai RE, Feller DJ, Galetta KM, Galetta SL, Balcer LJ. Vision in multiple sclerosis: the story, structure-function correlations, and models for neuroprotection. *J Neuroophthalmol.* 2011;31:362-373.
13. Balcer LJ, Raynowska J, Nolan R, Galetta SL, Kapoor R, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, Hudson L, Rudick R; Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. Validity of low-contrast letter acuity as a visual performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23:734-747.
14. Harrington D.O, Campos visuales, Ed. Panamericana, Madrid (1983).
15. Walter SD, Ishikawa H, Galetta KM, Sakai RE, Feller DJ, Henderson SB, Wilson JA, Maguire MG, Galetta SL, Frohman E, Calabresi PA, Schuman JS, Balcer LJ. Ganglion cell loss in relation to visual disability in multiple sclerosis. *Ophthalmology.* 2012;119:1250-1257.
16. Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, Rotman G, Ziv Y, Vanagaite L, et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science.* 1995; 268:1749-1753.
17. C. Scriver et al., The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8ª edición, vol 4, McGraw-Hill (2001).
18. Adams et al. Principles of Neurology. 11 edición, MacGraw-Hill, 2001.
19. Kinnear PR, Sahraie A. New Farnsworth-Munsell 100 hue test norms of normal observers for each year of age 5-22 and for age decades 30-70. *Br J Ophthalmol.* 2002; 86:1408-1411.
20. Fambuesa I, Díez-Ajenjo MA, Luque MJ, García-Domene MC (2018). Evaluación de la visión del color en pacientes con ataxia telangiectasia. En Libro de Actas SIYO, ISBN 978-84-17614-44-4, pág 51-52, Burjassot (Valencia).
21. Teive HA et al. Ataxia-telangiectasia. A historical review and a proposal for a new designation: ATM syndrome. *J Neurol Sci.* 2015; 355:3-6.
22. Nissenkon A, Ben-Zeev B. Ataxia telangiectasia. *Handb Clin Neurol.* 2015; 132:199-214.
23. Artigas JM, Felipe A, Navea A, Fandiño A, Artigas C. Spectral transmission of the human crystalline lens in adult and elderly persons: color and total transmission of visible light. *Invest Ophthalmol Vis Sci;* 2012;53:4076-84.
24. Dain SJ. Colorimetric analysis of four editions of the Hardy-Rand-Rittler pseudoisochromatic tests. *Vis Neurosci.* 2004; 21:437-43.
25. Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13:67-76.