مجلة جامعة دمشق للعلوم الطبية المجلد: (40) العدد: 4 (2024) الصفحات: (157-174)

خصائص الحدقة وفق عوامل متعدّدة

فرحان طه المحمد البليخ*[1]، أحمد باسم البريدي[2]

[1*] طالب دكتوراة في قسم أمراض العين وجراحتها – كلية الطب البشري- جامعة دمشق Bleik2007@damascusuniversity.edu.sy.

[2] أستاذ في قسم أمراض العين وجراحتها – كلية الطب البشري- جامعة دمشق.

الملخّص:

هدف البحث: تقصّي الخصائص الحدقية لعينة من المرضى في ظروف التأقلم للضوء والظلام ومع العمر، وتحديد نسبة انتشار العيب الحدقي الوارد النسبي بينهم.

المواد والطرائق: دراسة مسحية مستعرضة في أغلبها شملت 178 مريضاً من مراجعي عيادات مشفى المواساة الجامعي بدمشق – سوريا في الفترة بين آذار 2020 و حزيران 2021 وتضمّنت إجراء مراجعة لشكوى المريض وملفه الطبي وإجراء قياس قطر الحدقة بظروف الظلام والضياء باستخدام برنامج قياس الحدقة المحوسب pupillometer الملحق بجهاز الطوبوغرافيا Sirius ، كما تمّ تقصي توارد تفاوت حجم الحدقات و العيب الحدقي الوارد النسبي ومناقشة بعض الحالات الخاصة، وتمّ جمع البيانات وجدولتها و دراستها دراسة مباشرة وإحصائية وتحليلية.

النتائج: ظهر تفاوت الحدقات فوق 2 ملم أو شذوذ حجمها في 11 مريضاً، وبلغ وسطي قطر الحدقة في الظلام للعينة 3.51 ملم وفي الضياء 1.93 ملم، ووسطي قطر الحدقة عند النساء(3.76 -2.12 ملم) أكبر منه عند الرجال (3.20-1.70 ملم) في الظلام والضياء على الترتيب ، وتناقص قطر الحدقة مع العمر في المجموعات العمرية الثلاث حيث كان في المجموعة الأصغر عمراً(5.50 -3.08 ملم) والوسطى(3.62-1.90 ملم) والأكبر عمراً(2.09-1.20 ملم) في الظلام والضوء على الترتيب، وكانت نسبة شيوع العيب الحدقي الوارد 9.434% وأغلب الحالات ضمن المجموعة الأكبر عمراً ونابعة من إصابة العصب البصري.

الاستنتاجات: أهمّية التركيز على حجم الحدقات وتفاعلها للضوء وبالأخص عند المسنين لما تخفيه من علامات لأمراض هامّة، والاستفادة من التقييم الموضوعي لهذه العلامات ومتابعتها.

الكلمات المفتاحية: الحدقة، الضوء، الظلام، العيب الحدقي الوارد النسبي، تفاوت حجم الحدقات.

تاريخ الإيداع: 2022/3/21 تاريخ القبول: 2022/4/13

حقوق النشر: جامعة دمشق – سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب **CC BY-NC-SA**

ISSN: 2789-7214 (online)

http://journal.damascusuniversity.edu.sy

Pupil characteristics under different factors

Farhan taha Almouhammad albalikh*[1], Ahmad Basem Braidi[2]

[1*] Phd student at Department of Ophthalmology – Faculty of Medicine – Damascus University.
. Bleik2007@damascusuniversity.edu.sy
[2] Professor at Department of Ophthalmology – Faculty of Medicine – Damascus University.

Abstract:

Purpose: to investigate the pupillary characteristics in a sample of patients adapted to light and darkness and with age and to determine the prevalence of the relative afferent pupillary defect among them.

Materials and Methods: A cross-sectional study in its majority which included 178 patients attending the clinics of Al-Mowasat University Hospital in Damascus –Syria between March 2020 and June 2021, and included a review of the patient's complaint and medical file, and measurement of the diameter of the pupil in dark and light conditions using the automated pupil measurement program attached to the topography device' Sirius' . The incidence of anisocoria or abnormal size of the pupil and the relative afferent pupillary defect were investigated and some special cases were discussed, and data were collected, tabulated and studied in a direct, statistical and analytical approach.

Results: Pupillary anisocoria above 2 mm or abnormal size appeared in 11 patients, the mean pupillary diameter in the dark of the sample was 3.51 mm and in light 1.93 mm, and the mean pupillary diameter in women (3.76-2.12 mm) is greater than in men (3.20-1.70 mm)) in dark and light, respectively, and the pupil diameter decreased with age in the three age groups, where it was in the youngest group (5.50 -3.08 mm), middle (3.62-1.90 mm) and the oldest (2.09-1.20 mm) in darkness and light, respectively. The incidence of afferent pupillary defect is 9.434%, and most of the cases are in the older group and stem from an injury to the optic nerve.

Conclusions: The importance of focusing on the size of the pupils and their response to light, especially in the elderly, because of the hidden signs of important diseases, and benefiting from the objective evaluation of these signs and their follow-up.

Key Words: Pupil, Light, Darkness, Relative Afferent Pupillary Defect, Anisocoria.

Submitted: 21/3/2022 Accepted: 13/4/2022
Copyright: Damascus University Syria.
The authors retain copyright under CC BY-NC-SA

المقدّمة:

تعدّ الحدقة واحدة من أهمّ البنى العينيّة المنوطة بضمان سلامة وجودة الأداء العيني، فكما أنّ الأجفان تتولّى مهمّة الحماية الميكانيكيّة للعين من خلال حركتي الرفيف العفوي والانعكاسي و تساعد في توزيع فيلم الدمع على سطح العين لتحقيق رؤية ثابتة، فإنّ الحدقة تلعب الدور الأكبر في تقنين كمّية الضوء الداخلة للعين من خلال تقبّضها وتوسّعها؛ الأمر الذي يضمن عدم تعّرض المستقبلات الضوئية لمستويات ضارّة من الإشعاع، وفضلاً على ذلك فإنّ أداء الوظائف البصرية يتطّلب مستويات إضاءة تختلف باختلاف إضاءة المحيط؛ فالأمر يستلزم نهاراً التقليل من كمّية الضوء منعاً للانبهار الضيائي و العكس ليلاً حيث ينبغي إدخال ما يمكن من الضوء لتفعيل العُصبي المسؤولة عن الرؤية في ظروف الإضاءة الخافتة، وأكثر من ذلك فإنّ جودة المرئيات تتأثّر بقطر الحدقة حيث أنّ كلّاً من توسّع الحدقة وتقبّضها فوق حدّ معيّن يؤثّر سلباً على وضوح الصورة. (Xu *et al.*, 2017)

أضف أنّ الحدقة تمارس دوراً عند الرؤية للقريب حيث أنّها تتقبّض؛ الأمر الذي يحصر الاهتمام بما هو قريب ويلغي المشوّشات البعيدة، وكذلك يزيد من قدرة العين الانكسارية الأمر الذي يسهّل عليها المهمّة بمساعدة المطابقة وتزاد أهمية المذكور أخيراً مع التقدّم بالعمر. (Cowen, n.d.) وكما هو جليّ ممّا سبق فإنّ وظائف الحدقة جميعها تُدار من خلال قطرها، والذي يُعدّ مشعراً ليس فقط للمؤثرات الخارجية والمهام المطلوبة منه وإنّما أيضاً مرآة لما يعتلج في أعماق النفس من مشاعر حبّ و كره، طمأنينة وخوف(Bradley *et al.*, 2008)، وبهذا تُعدّ العين وبالأخصّ بدمعها و حدقتها من أهمّ ما يُستنطق به الإنسان؛ فكانت منذ الأزل مدلّلة الأدباء وحديثاً العلماء لما للأمر من تطبيقاته السلوكية والبنائية المعرفية بين التلاميذ (Hutt & Anderson, 1967) (Whiting *et al.*, 2021).

ماذا أكثر من ذلك ؟

إنّ الحدقة ومن خلال أدائها لوظائفها السابقة فإنّها تعكس سلامة مسار متكامل من البنى؛ إذ أنّ أيّ تضرّر بتلك البنى سيتظاهر من خلالها، فكما أنّ العصب البصري بوابة للتجسّس على الكثير من الآفات العصبية والوعائية فإنّ الحدقة تفضح أغلب الإصابات العينية والعصبية(Oddo *et al.*, 2021) والتسمّمات الدوائية(Monticelli *et al.*, 2016) ومشعر هامّ في الصحو وغيابه والموت والحياة (Khandelwal *et al.*, 2019) (Emami *et al.*, 2017).

خطوة إلى الخلف:

يعتبر الانتباه للحدقة من قبل العلماء ضعيفاً في القديم باستثناء ما جاء به أبو بكر الرازي(ASCHER, 1962)(850-932) عن ملاحظته عن ارتكاس الحدقة للضوء وذلك في ما قدّمه بكتابه الموسوعة " الحاوي " والذي أهداها للمنصور وتُرجم لاحقا للاتينية.

العوامل المؤثرة في قطر الحدقة:

كما أنّ لكل شخص لون قزحية يميّزه فكذلك فإنّ حجم حدقته هو أحد بصماته، ومن مكوّنات هذه البصمة الوراثة(Hammond *et al.*, 2000) وحجم العين (Cakmak *et al.*, 2012) وحالتها الانكسارية (Cakmak *et al.*, 2010) وعادة ما يكون حجم الحدقتين اليمنى واليسرى متناظراً لحدّ ما،

Submitted: 21/3/2022 Accepted: 13/4/2022
Copyright: Damascus University Syria.
The authors retain copyright under CC BY-NC-SA

و بشكل متزايد تظهر أدلة على أهمية الدور المركزي للدماغ في حجم الحدقات (Central Control _ Anatomy and Physiology I, n.d.) ومن العوامل ذات التأثير الثابت غير الآني العمر (BIRREN *et al.*, 1950) والجنس وفي ذلك خلاف واسع والبعض عزاه للأسباب الشعورية (Cascone *et al.*, 2020)؛ حيث أنّ حجم الحدقة يكون أكبر عند الإناث منه عند الذكور و يصغر عندهما مع التقدّم بالعمر، والأكثر ثباتاً بين العوامل السابقة هو علاقة الحدقة بالعمر.

ومن الحالات الفيزيولوجية التي تتحكّم بحجم الحدقة أيضاً حالة اليقظة والنوم(Yüzgeç *et al.*, 2018) والحالة النفسية-(Torres Salomao *et al.*, 2015)؛

إذ أنّ الحدقة تتضيق عند النوم و تتّسع مع التوتّر (Ren *et al.*, 2014)(Gao *et al.*, 2007).

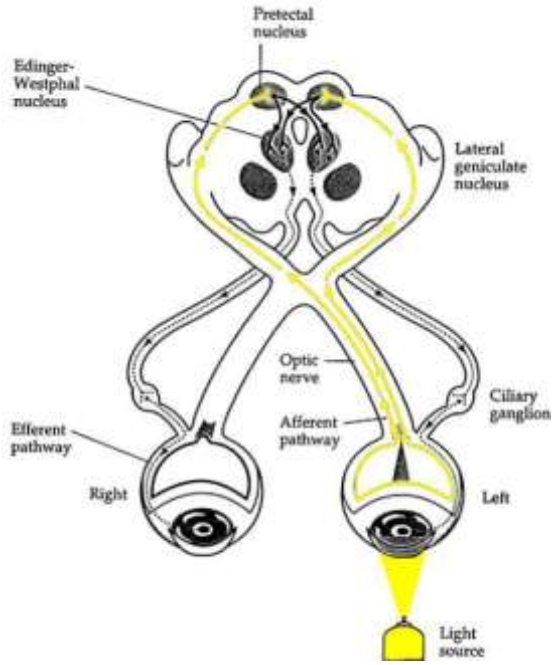
وحجم الحدقات يخضع لتغيّرات آنيّة استجابة لمؤثّرات خارجية و داخلية ، فالحدقة تتضيّق بالضوء و تتوسّع في الظلام و تتقبّض عند النظر للقريب و تتوسّع عند النظر للبعيد، و تتوسّع الحدقة و تتقبّض تحت تأثير بعض الأدوية الجهازية و الأهمّ منها القطرات العينية الموضعية؛ فمنبّهات السبيل الودّي توسّعها و شادّات نظير الودّي تقبّضها والعكس يأتينا بالعكس على سبيل المثال لا الحصر.

ومرضيّاً يتأثّر حجم الحدقة في إصابات القزحية الرضية والجراحية، والتهابات القزحية بشكل آني و ثابت وكذلك بهدوء البيت الأمامي والتصاقات الحدقة مع العدسة و قيم ضغط العين ؛ فيغلب في الإصابات الرضّية للقزحية توسّع الحدقة ويقلّ فيها تضيّقها، وتتقبّض الحدقة أيضاً مع التهاب القزحية والجسم الهدبي بشكل متزامن مع الفعالية الالتهابية وقد يتسبّب الالتهاب بتشكّل التصاقات بين القزحية والعدسة أو زاوية البيت الأمامي مؤدّية لتضيّق أو توسّع في الحدقة ويغلب على ذلك التغير الثبات مالم يتمّ التداخل العلاجي، كما يسبب ارتفاع ضغط العين الحاد توسّعاً في الحدقة وضعفاً في تفاعلها.

بينما يتربع على عرش الأهمّية في العوامل التي تؤثّر على الحدقة كلّ من إصابة السبيل البصري الوارد والصادر لمنعكس الحدقة الضيائي.

المنعكس الحدقي الضيائي الشكل رقم (1)

يبدأ المنعكس من التنبيه الضوئي للمستقبلات الضوئية من عصي و مخاريط لينتقل إلى الخلايا ثنائية القطب ثم العقدية ليخرج عبر حليمة العصب البصري وصولاً للتصالب البصري ثمّ السبيل البصري ثمّ وقبل الوصول للجسم الركبي الوحشي lateral geniculate nucleus (LGN) تخرج حزمة من الألياف العصبية حاملة معها الإشارة الواردة للمنعكس الضيائي لتصب في النواة أمام السقفية pretectal nucleus (PTN) في الدماغ المتوسط والتي بدورها تعطي إشاراتها لكلّ من نواتي إدنجر وستفال Edinger-Westphal nuclei في الطرفين والتي تمثل المركز الحركي لتفاعل الحدقة الضيائي والذي يعطي أليافاً محركة تسير مشاركة بالعصب القحفي الثالث لتصل العقدة الهدبيةciliary ganglion في الحجاج والتي تعطيها أليافاً نظيرة ودّية تسير بالانقسام السفلي للعصب الثالث ثم الأعصاب الهدبية القصيرة وصولاً لمعصرة الحدقة Pupillary sphincter



الشكل رقم: (1)

وتجدر الإشارة أنّ مساهمة السبيل الودّي في المنعكس الضيائي غير مفهمومة جيداً والتي يتوقّع أنّها تتواسط ولو بدرجة بسيطة في توسّع الحدقة بشكل مباشر أو عبر تثبيط ودّي مركزي لنواة إدنجر وستفال.(Szabadi, 2018) (Bailey & Guth, 1959)

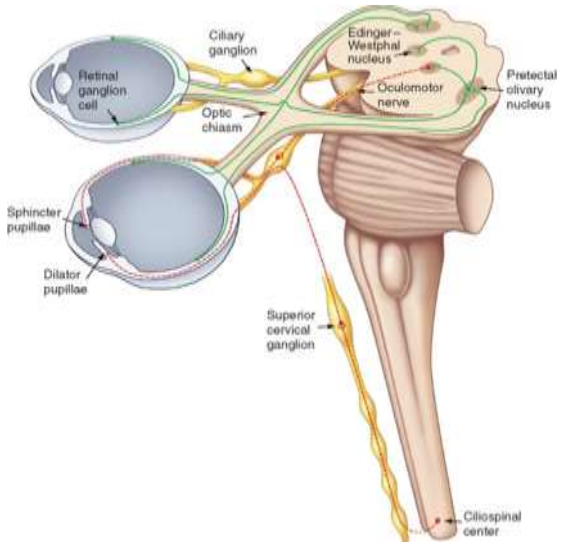
و عند التنبيه الضوئي لإحدى العينين فإنّ المنعكس الضيائي يشمل العينين معاً وذلك يعود للتصالب المزدوج والذي يحدث مرّة بمستوى التصالب البصري والأخرى بين النواة أمام السقفية في كل طرف مع نواتي إدنجر وستفال(وهذا التصالب الأخير هو الأصل للاستجابة الحدقية في الطرفين) ، ويُستفاد من المسار الطويل السابق و الارتباط بين العينين في الوصول إلى طيف واسع من الإمراضيات العينية والعصبية داخل القحف حيث أنّ كل إصابة تعطي دلالة على موقعها بدرجة أو أخرى.

تقييم الحدقة

نفحص كلّاً من حجم الحدقة وتناظره في الطرفين وانتظام شكلها وتفاعلها للضوء و للقريب و ندرس تناظر تفاعلها بين الجهتين، و يُقاس حجم الحدقة بطرق موضوعية باستخدام جهاز خاص(pupillometer) أو بواسطة عدّة أجهزة بصرية أخرى تجري قياس لقطر الحدقة كوظيفة ثانوية لها وعدا ذلك يتمّ تقديره بمقارنته بأحجام مطبوعة على ورق (pupil size card).الشكل رقم (2)

الشكل رقم: (2)

أمّا عن أسباب إصابة الجزء الصادر العصبي(الشكل رقم 3) من المنعكس



الشكل رقم: (3)

والتي تتسبّب بحدوث توسّع حدقي وبالتالي تفاوت حجم الحدقات في الإصابة أحادية الجانب فنذكر إصابة العصب الثالث(والذي يمثّل الجناح العصبي نظير الودّي للحدقة) بأيّ جزء منه بدءاً من نواة إدنجر وستفال ومروراً بالقحف وجدار الجيب الكهفي والشق الحجاجي والعقدة الهدبية وصولاً لمعصّرة الحدقة، على أنّ الأذية الإقفارية الوعائية(عند السكريين على وجه الخصوص) والانضغاطية له (أمهات دم الشريان الوصالي الخلفي على وجه الشيوع) هما الأشيع على الإطلاق.

وبشكل أقل تواتراً وخارج مجال الحديث عن المنعكس الضيائي يُصاب السبيل الودّي متسبّباً بتقبّض في الحدقة في حالة تدعى متلازمة هورنر (Horner syndrome) .

إلّا أنّ ما يتمّ التركيز عليه لتقصّيه خلال دراسة المنعكس الحدقي الضيائي وتناظره هو سلامة السبيل الوارد والذي تتنوّع أسباب خلله بين عينية وعصبية متضمّنة:

- ما يعيق وصول شدّة ضيائية جيدة للشبكية كنزف زجاجي غزير(ولا يعتبر الساد ولا كثافات القرنية ولا نزف الزجاجي الخفيف أو النزف أمام الشبكية سبباً)
- انفصال الشبكية (وليس كلّ انفصال يسبب ذلك، والأمر يعتمد على موقعه وامتداده).
- انسداد الشريان الشبكي المركزي أو فروعه وانسداد الشرايين الهدبية.
- انسداد الوريد الشبكي المركزي والفرعي بناءاً على مساحة الإصابة وشدّة الإقفار فيها.
- إصابات اللطخة المتقدمة أو الواسعة.
- أذية العصب البصري الزرقية.
- اعتلال العصب البصري الرضّي.
- اعتلال العصب البصري الإقفاري بنوعيه
- اعتلال العصب البصري في التصلب المتعدد والأمراض المناعية.
- انضغاط العصب البصري(أورام، اعتلال حجاج درقي).
- انقلاع العصب البصري وقطعه وأذيته الشعاعية.
- انضغاط التصالب البصري (أورام النخامة بشكل خاص).
- كتل ونزوف واحتشاءات تصيب السبيل البصري والألياف إلى النواة أمام السقفية والنواة نفسها في الدماغ المتوسط.

العيب الحدقي الوارد النسبي

إنّ إصابة السبيل الوارد للمنعكس الحدقي الضيائي بشكل كافٍ وغير متناظر بين الطرفين هو أساس هذه العلامة، وهي من العلامات الهامة والتي تستدعي بوجودها استقصاء سببها، وتستند هذه العلامة إلى أنّه وفي الحالة الطبيعية عند تنبيه إحدى العينين ضوئياً فإنّ الحدقة تتقبض بشكل متساوٍ في الطرفين وعليه فإن انتقال التنبيه من عين لأخرى لن يتسبب في تغيّر في حجم الحدقات شرط أنّ الإحساس بالتنبيه كان متناظراً في الطرفين.

وعلينا أن نعي أنّ غياب هذه العلامة لا يعني بالضرورة السلامة؛ إذ أنّ تناظر الإصابة بين الطرفين يخفيها، ومن الجيد أن نعلم بوجود الاختلاف الشخصي بين الفاحصين في تحديد هذه العلامة وذلك في الدرجات الخفيفة منها؛ ومردّ ذلك يعود للخبرة الشخصية وظروف إجراء الاختبار وخصوصية حالة المريض.

والاختبار الأكثر ثباتاً لهذه العلامة هو اختبار الضوء الومضي المتأرجح (swinging flashlight test) المقترح من قبل ليفنشتاين

اختبار الضوء الومضي المتأرجح

في اختبار الضوء الومضي المتأرجح الطبيعي (أي لا يوجد عيب حدقي وارد نسبي) تتقبض حدقة كلتا العينين بالتساوي بغض النظر عن العين التي يتم تحفيزها بالضوء، وفي اختبار الضوء الومضي المتأرجح غير الطبيعي (أي يوجد عيب حدقي وارد نسبي) يكون هناك تقلص أقل في حدقة العين مع مرض العصب البصري أو الشبكية.

خطوات إجراء اختبار الضوء الومضي المتأرجح

استخدم مصدر ضوئي ساطع يمكن تركيزه لإعطاء شعاع ضوئي ضيق ومتساوٍ ثم قم بإجراء الاختبار في غرفة شبه مظلمة.

إذا كانت الغرفة مظلمة جدًا، فسيكون من الصعب ملاحظة استجابات الحدقات، خاصةً في العيون شديدة التصبّغ.

اطلب من المريض أن ينظر إلى شيء بعيد، وأن يواصل النظر إليه.

استخدم هدفا أو صورة لينظر إليها المريض ع مسافة أمتار منه لمنع الاستجابة القريبة من الحدقة، وأثناء إجراء الاختبار احرص على عدم مقاطعة الطريق إلى هدف التثبيت.

حرّك المصباح الضوئي من جانب إلى آخر بحيث يتم توجيه شعاع الضوء مباشرة إلى كل عين. لا تقم بأرجحة الحزمة من جانب إلى آخر حول محور مركزي (على سبيل المثال عن طريق إمساكها أمام أنف الشخص) حيث يمكن أن يؤدي ذلك أيضًا إلى تحفيز الاستجابة القريبة.

حافظ على مصدر الضوء على نفس المسافة من كل عين للتأكّد من أن منبع الضوء ساطع بالتساوي في كليهما.

حافظ على شعاع الضوء ثابتًا على العين الأولى لمدة 3 ثوانٍ على الأقل؛ هذا يسمح لحجم الحدقة بالاستقرار، ولاحظ ما إذا كانت حدقة العين المضاءة تتفاعل بخفّة وتضيق تمامًا مع الضوء، ولاحظ أيضًا ما يحدث لحدقة العين الأخرى؛ هل تتقبض أيضًا بسرعة؟ حرك الضوء بسرعة حتى يضيء العين الأخرى.

مرة أخرى ، أمسك الضوء ثابتًا لمدة 3 ثوانٍ و لاحظ ما إذا كانت الحدقة المضاءة تبقى بالحجم نفسه، أوأنها تكبر، لاحظ أيضًا ما يحدث للعين الأخرى.

نظرًا لوجود الكثير للنظر إليه وملاحظته، كرّر الاختبار مع ملاحظة ما يحدث لحدقتي كلتا العينين عندما تضيء إحدى العينين ثم الأخرى.

عندما يتم إجراء الاختبار على شخص مصاب بمرض أحادي الجانب أو غير متماثل في شبكية العين أو العصب البصري (يجب أن يكون العيب الحدقي الوارد النسبي موجودًا) يحدث ما يلي:

عندما يسلط الضوء على العين المصابة

بإشكال شبكي أو العصب البصري، فإن حدقة كلتا العينين سوف تتقبض، ولكن ليس بشكل كامل و هذا بسبب مشكلة في المسار الوارد.

عندما يسلط الضوء على العين الأخرى، الطبيعية (الأقل شذوذًا)، فإن كلا الحدقتين سوف تتقبضان أكثر وذلك لأن المسار الوارد لهذه العين سليم أو أقل تضررًا من العين الأخرى.

عندما يتم تسليط الضوء مرة أخرى على العين غير الطبيعية، ستصبح كلا الحدقتين أكبر حتى الحدقة في العين الطبيعية.

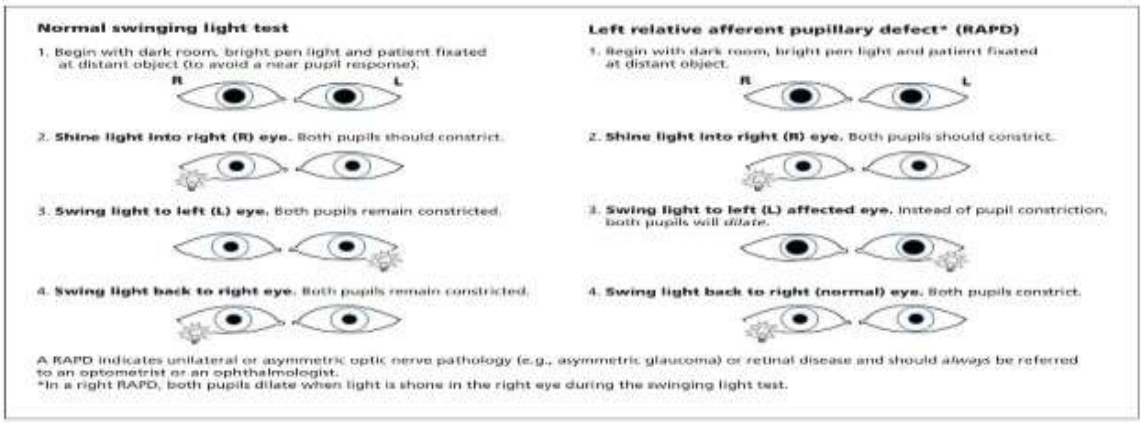
لا يهم ما إذا كنت تبدأ بالعين التي تعتقد أنها تعاني من مشكلة أكبر أو العين الأكثر صحة؛ طالما يتم تبديل الضوء من عين إلى أخرى والعودة مرة أخرى فإنّه يجب أن تظهر العلامات.

أحيانًا يكون العيب الحدقي الوارد النسبي جليّاً، حيث من الواضح جدًا أن الحدقة في العين (الأكثر إصابة) تصبح أكبر عندما تضيء تلك العين ولكن أحيانا يكون العيب أكثر خفية.

درجات العيب الحدقي الوارد

الحدقة العمياء: تظهر عندما لا تستطيع عين واحدة إدراك الضوء حيث تتقلص حدقة هذه العين فقط عند تسليط الضوء

على العين الأخرى، وعندما يتم تسليط الضوء مرة أخرى على العين دون إدراك للضوء تتوسع الحدقة بسرعة مقابل الضوء.
الدرجة (3–4) تتوسع الحدقة بمجرد أن يتأرجح الضوء من العين الطبيعية إلى العين غير الطبيعية.
الدرجة (1– 2) تتوسع الحدقة ولكن بعد تأخّر قصير بعد أن يتأرجح الضوء من العين الطبيعية إلى العين غير الطبيعية.
(رقّة أو أثر) في بعض الأحيان يمكن أن تتوسع حدقتا كلتا العينين في فترة زمنية قصيرة بين تسليط الضوء في العين الطبيعية والعين غير الطبيعية، وإذا حدث هذا ، فإن حدقة العين غير الطبيعية قد تتقبض قليلاً قبل أن تتوسّع.



الشكل رقم: (4)

هدف الدراسة:

التعرّف عن قرب على الخصائص الحدقية واضطراباتها وشيوعها واستقصاءاتها من خلال دراسة محلية، وتوجيه دفّة البحث العلمي لتفاصيل مهملة رغم أهمّيتها.

المواد والطرائق:

أُجريت الدراسة في مشفى المواساة الجامعي في دمشق – سوريا في الفترة الممتدة بين آذار 2020 و حزيران 2021 ، وضمّت الدراسة 178 مريضاً، وكانت مجموعة الدراسة تمثّل المراجعين للعيادات العينية بأعمار بين 20 عام و80 عام ممن خلوا من معايير الاستبعاد.

معايير الاستبعاد:

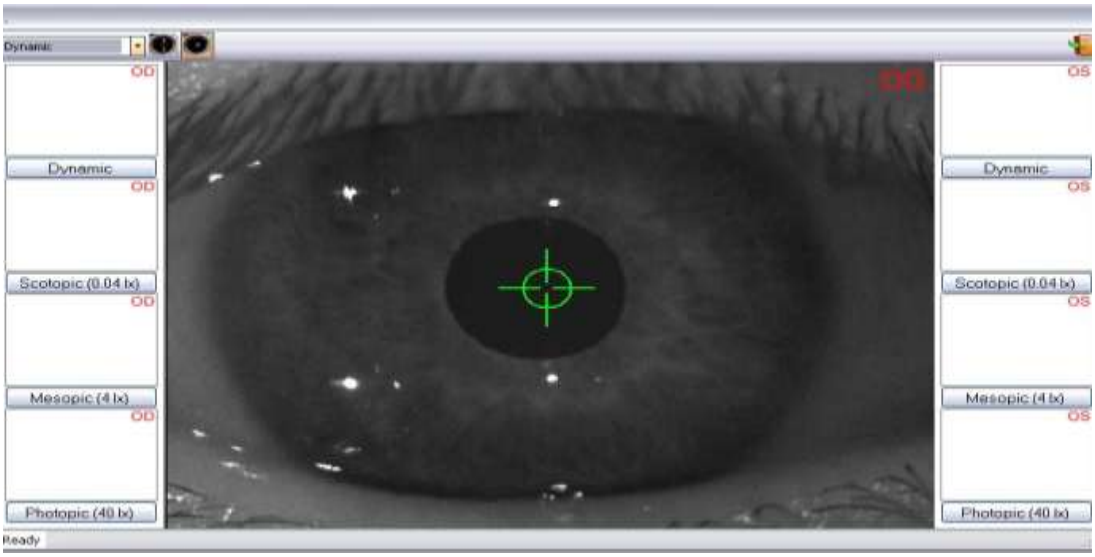
- العين الوحيدة
- كثافات القرنية المعيقة للتقييم الدقيق للحدقة
- المرضى غير المتعاونين
- التهاب العنبة الحاد

وفي سياق فحصهم الروتيني في العيادات وبعد أخذ موافقتهم المستنيرة بخصوص دخولهم في دراستنا،
والاستفادة من بياناتهم تم إخضاعهم لمراجعة تقييم للشكوى والفحص السريري وثمّ تمّ إجراء قياس لقطر الحدقة باستخدام تطبيق ال(pupillometer) المرفق بجاز الطوبوغرافيا Sirius في عيادة القرنية الشكل رقم (5) ؛ حيث تمّ الحصول على قطر الحدقة بظروف الإضاءة الخافتة(0LUX.)والقوية (500LUX) للعينين (الشكل رقم 6) وتمّ ذلك مع إغلاق العين التي لا تخضع للقياس بضماد أسود كتيم.
ثمّ تمّ إجراء اختبار الضوء الومضي المتأرجح وذلك لجزء من مجموعة الدراسة والتي لا تمتلك موانع لإجرائه (تفاوت حجم الحدقات الهام "فوق 2 ملم" لأيّ سبب كان – تثبت الحدقة وعدم تفاعلها لسبب دوائي أو ميكانيكي).

تمّ جمع البيانات وجدولتها ودراستها إحصائياً بالاستفادة من برنامج SPSS V25 واستخدام الاختبارات كاي مربع و t student والارتباط الخطي لبيرسون.

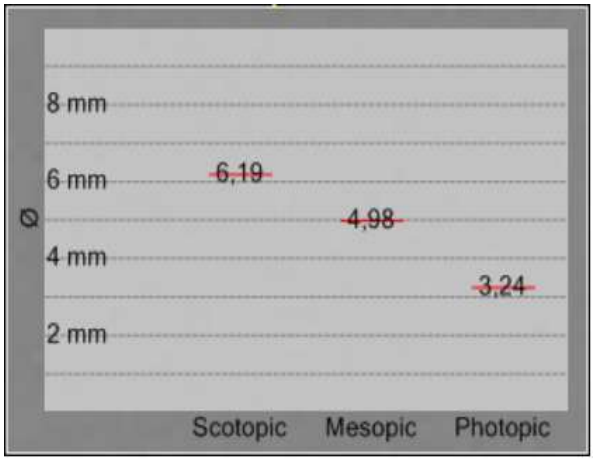
النتائج:

شملت الدراسة 356 عيناً ل 178 مريضاً، منهم 83 ذكور (بنسبة 46.63%) و 95 إناث(بنسبة 53.37%) المخطط رقم (1)، وكان وسطي عمر الداخلين في الدراسة 55.3 سنة بانحراف معياري 8.6 سنة ، وكان من ضمن المرضى أحد عشر مريضاً(7 ذكور و 4 إناث) (نسبة 6.18% من المراجعين) لديهم توسّع واضح أو تفاوت بحجم الحدقات يفوق 2 ملم (الملاحظ سريريا باستخدام كرت مقارنة أبعاد الحدقة) كما في المخطط رقم



الشكل رقم: (5)

(2)، وتم استبعادهم من حساب وسطي قطر الحدقة ومن اختبار الضوء الومضي المتأرجح ،

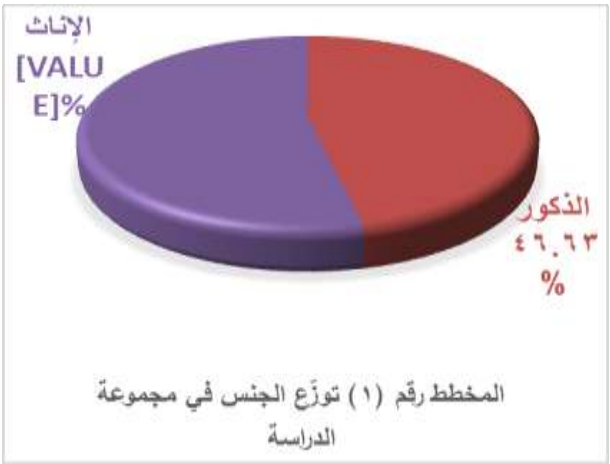


الشكل رقم: (6)

أمّا عن أسباب ذلك التفاوت فوق 2 ملم فتوزّعت بين 6 حالات مرضيّة (4 ذكور 2 إناث) و3 حالات توسّع دوائي (2 ذكور و 1 إناث) ، وحالة واحدة لأنثى بشلل عصب ثالث وحالة واحدة ل ذكر لم يتمّ معرفة السبب ويغلب عليها السبب الرضي لكن لم يستطع المريض تذكّر شيء بخصوص رضّ سابق ، وتمّ تمثيل أسباب تفاوت الحدقات حسب الجنس في المخطط رقم (3) وتمّ تقسيم الداخلين ل ثلاث فئات عمرية الأولى من عمر 21 ل 40 سنة وضمّت 42 مشاركاً

والثانية من عمر 41 ل 60 سنة وضمّت 61 مشاركاً

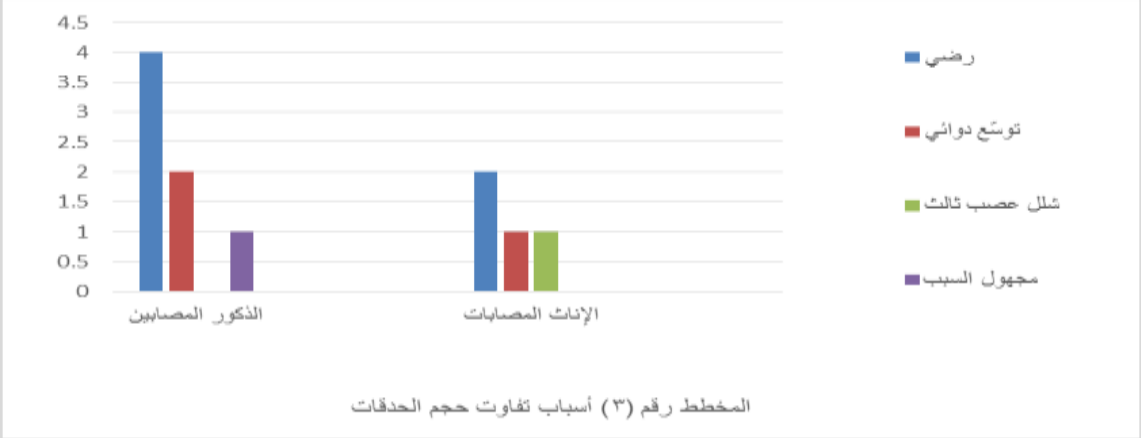
والثالثة من عمر 61 ل 80 سنة وضمّت64 مشاركاً،



المخطط رقم (١) توزّع الجنس في مجموعة الدراسة

وتمّ تمثيل ذلك بالمخطط رقم (4) وكما أنّ 21 مريض (نسبتهم من العينة المتبقية 12.575%) كان لديهم فرق بين الحدقتين بين (0.5–2 ملم) عند القياس بواسطة مقياس قطر الحدقة الأوتوماتيكي في ظروف الإضاءة القوية، المخطط رقم (5).

المخطط رقم (٢) تمثيل حالات تفاوت الحدقات



المخطط رقم (٣) أسباب تفاوت حجم الحدقات

تمّ حساب وسطي قطر الحدقة لمجموع العينة (مستثنى منها أحد عشر مريضاً) ، (334 عين ل 167 مريض) في الضوء والظلام وليظهر 1.93 ملم للضوء و 3.51 للظلام ، وكان وسطي القطر للإناث أعلى في الضياء والظلام من الذكور (2.12 ملم للإناث في الضوء للإناث مقابل 1.70 ملم للذكور) و (3.76 ملم للإناث في الظلام مقابل 3.2 ملم للذكور) المخطط رقم (6).

وعند حساب وسطي قطر الحدقة وفقا للعمر (حيث تمّ تقسيم العينة ل 3 مجموعات " 21–40 " و "41–60" و "61–80" تبين أنّ وسطي قطر الحدقة في الضوء هو (3.08 ملم ، 1.90 ملم ، 1.20 ملم) على الترتيب.

بينما كانت القيم لتلك المجموعات في ظروف الإضاءة الخافتة هي على الترتيب (5.50 ملم ، 3.62 ملم ، 2.09 ملم) على الترتيب، المخطط رقم (7).

وكانت نتيجة اختبار الضوء الومضي المتأرجح ل 167 مريض (حيث تم استثناء 11 مريض وذلك بسبب تفاوت حجم الحدقات الهامّ أو توسّعها الواضح) كالتالي:

تم التمكّن من تقييم العيب الحدقي أو عدمه عند 159 مشارك (نسبتهم 95.2% ممن خضعوا للاختبار).

ولم يتمّ التمكن من الحكم على نتيجة الاختبار عند 8 مرضى.

المخطط رقم (8)؛ 6 منهم كانوا ضمن الفئة العمرية الأكبر واثنان منهم من المجموعة العمرية الوسطى

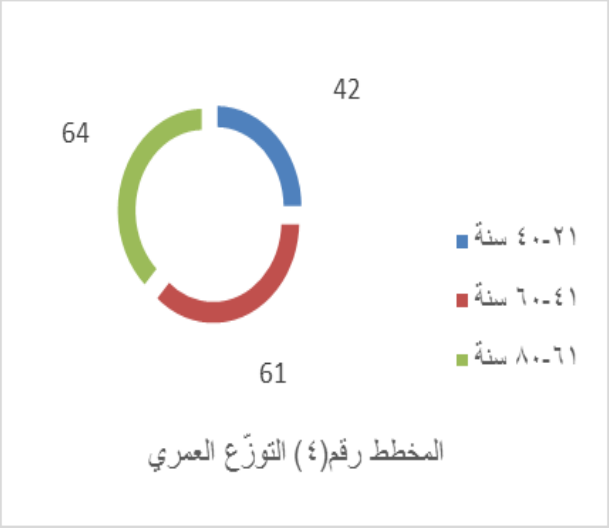
وظهر العيب الحدقي الوارد عند 15 مريض ممّن تم التمكن من الحكم على الاختبار عندهم (159 مشارك) أي مانسبته (9.434%)المخطط رقم (9).

وتوزّعت أسباب العيب الحدقي الوارد عندهم كالتالي المخطط رقم (10) :

3 مرضى اعتلال عصب بصري إقفاري غير شرياني

2 اعتلال عصب بصري زرقي غير متناظر

2 انفصال شبكية



المخطط رقم(٤) التوزّع العمري

المخطط رقم(٥) لنسبة تفاوت الحدقات بين ٠.٥ ل٢ ملم

2اعتلال عصب بصري رضّي

1 اعتلال لطخي شيخي تندبي واسع

1 التهاب عصب بصري خلف المقلة عند مريضة تصلب متعدد

1 انسداد وريد شبكي مركزي إقفاري

1 ورم غدة نخامية

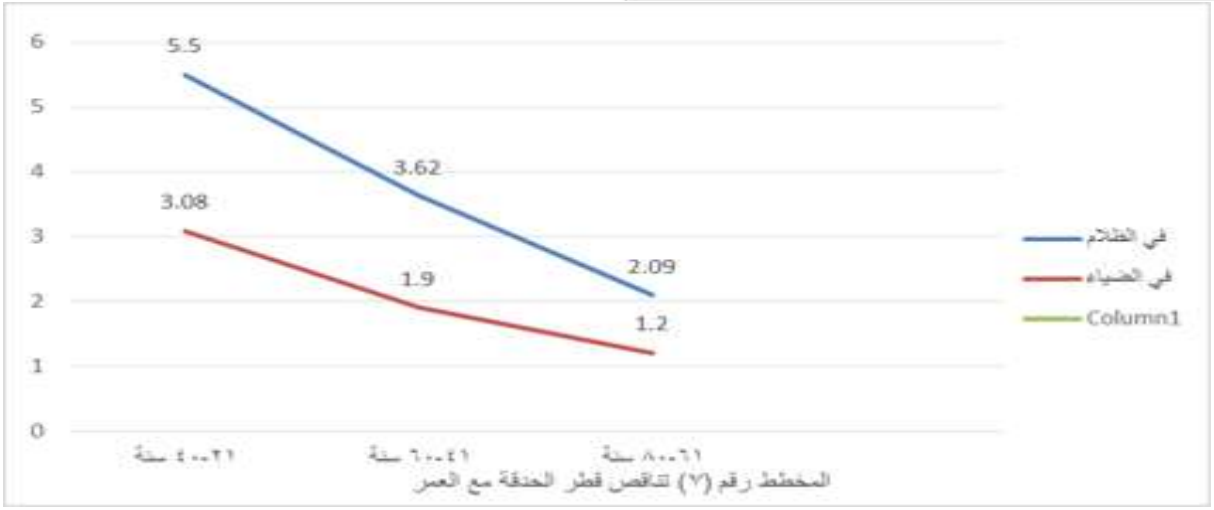
1 غير محدد السبب بسبب انقطاع المتابعة وحسب القصة يتماشى مع التهاب عصب بصري

1 مجهول السبب رغم استكمال الاستقصاءات العينية والعصبية.

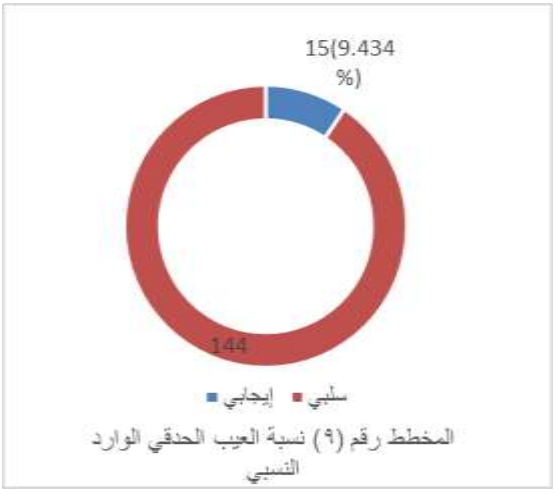
ومن خلال توزّع أسباب العيب الحدقي الوارد في دراستنا نجد أنّ 9 حالات من أصل 13 (المخطط رقم (11) تم تشخيص سببها كانت تعود لأسباب تخص العصبية

(العصب البصري والقحف متضمنة الزرق على أنّه إصابة عصبية) تمّ حساب وسطي الأشخاص الذين تم تشخيص عندهم عيب حدقي وارد مع مقارنته مع وسطي عمر باقي العينة، وتبين وجود فرق 24 سنة لصالح من تم تشخيصهم بعيب وارد . المخطط رقم (12)

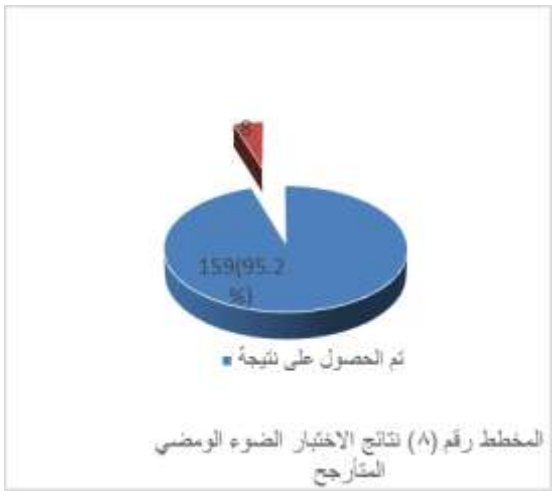
المخطط رقم(6) وسطي قطر الحدقة في الظلام والضياء للذكور والإناث



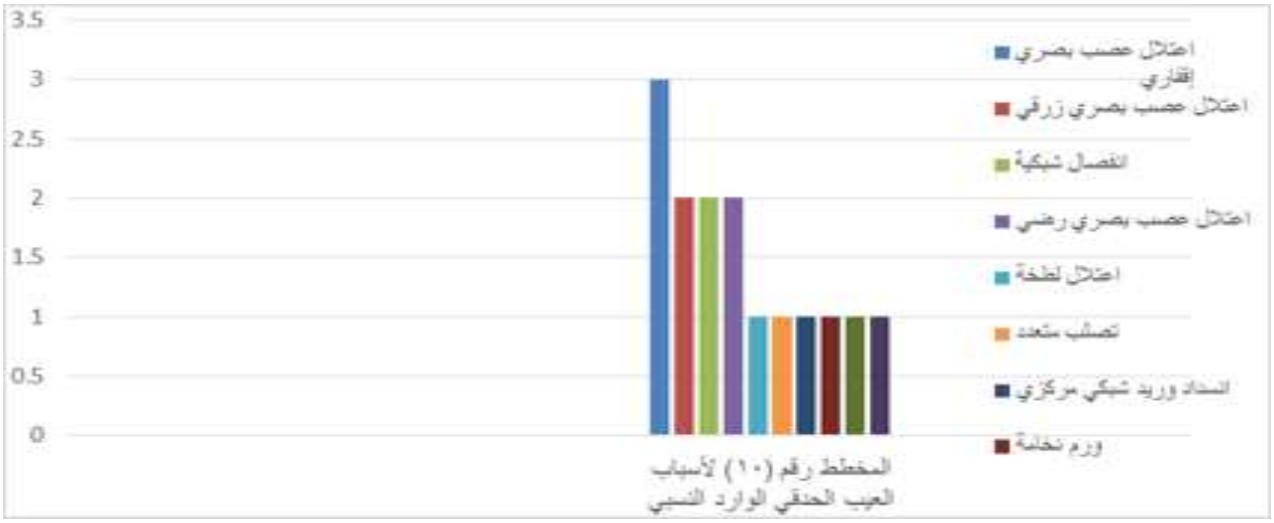
المخطط رقم (٧) تناقص قطر الحدقة مع العمر



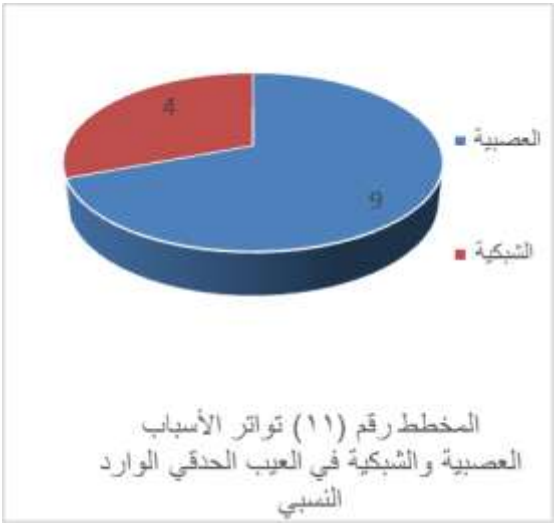
المخطط رقم (٩) نسبة العيب الحدقي الوارد النسبي



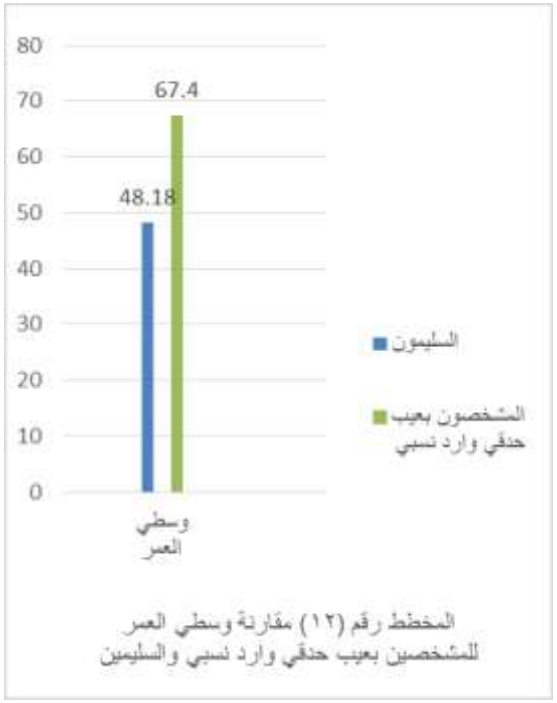
المخطط رقم (٨) نتائج الاختبار الضوء الومضي المتأرجح



المخطط رقم (١٠) لأسباب العيب الحدقي الوارد النسبي



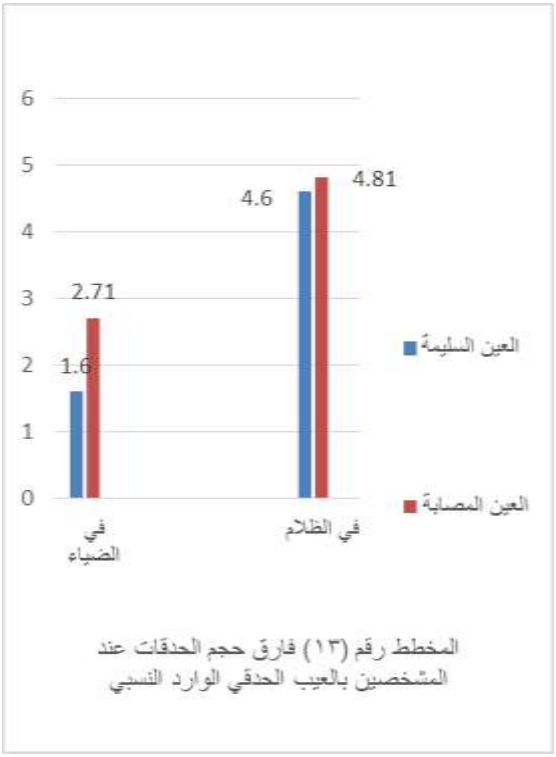
المخطط رقم (١١) تواتر الأسباب العصبية والشبكية في العيب الحدقي الوارد النسبي



المخطط رقم (١٢) مقارنة وسطي العمر للمشخصين بعيب حدقي وارد نسبي والسليمين

وعند مراجعة وسطي قطر الحدقة في كل من الضياء والظلام بين الطرفين لمن تم اكتشاف العيب الحدقي الوارد لديهم تبين أنّ وسطي قطر الحدقة للضوء في العين السليمة هو (1.6 ملم) والمصابة هو (2.71)

وفي الظلام كان قطر الحدقة السليمة وسطيا لديهم هو (4.6 ملم) والمصابة هو (4.81 ملم) المخطط رقم (13)



المخطط رقم (١٣) فارق حجم الحدقات عند المشخصين بالعيب الحدقي الوارد النسبي

وشكّل المكتشفون بالعيب الحدقي الوارد نسبة 71.4% من حالات تفاوت الحدقات المشخصة من خلال جهاز قياس قطر الحدقة الأوتوماتيكي وفق فحص كل حدقة بشروط إضاءة قوية وعلى حدا(مع إغلاق العين الأخرى) المخطط رقم (14)

المخطط رقم (١٤) توارد مرضى العيب الحدقي الوارد بين مرضى تفاوت الحدقات الخفيف حسب قياس الحدقة المحوسب لكل عين على حدا في شروط الإضاءة القوية

ومثّلت الأسباب العصبية (إصابة العصب البصري مع إصابات القحف) 9 حالات من أصل 13 حالة مشخّصة السبب؛ مانسبته (69%).

المناقشة:

تمّت الدراسة ضمن قالب دراسة مقطعية مستعرضة شملت مرضى مراجعين لمركز طبي يعتبر مركزي بالنسبة للمنطقة وضمن فترة زمنية تحمل خصوصية قلّة ارتياد المرضى للمراكز الطبية إلّا لضرورة (فترة انتشار وباء كوفيد 19) ، وهذا ما انعكس من خلال ملاحظتين، وهما أن كان وسطي عمر المراجعين عالياً وهو 55.3 لفئة عمرية بين ال 20 ل80 سنة و هو ما يُمكن تبريره بتأجيل المراجعين للشكايات غير المستعجلة كأسواء الانكسار وجفاف العين ومشاكل الأجفان وغيرها ، وحيث أنّ نسبة الشكايات الجدّية أشيع عند الكهول، ونسبة المراجعات عموما انحازت للشكايات الجدّية، فكل ذلك أدّى لارتفاع وسطي عمر المراجعين و زيادة توارد العيب الحدقي الوارد النسبي لديهم حيث أنّه يحمل دلالة واضحة على مشكلة جدّية.

كما ظهرت نسبة عالية لتفاوت الحدقات الهام بين مجموعة الدراسة (6.18%) ، وتُبرّر بكون هذه الحدثية غالباً ما يتمّ الانتباه لها ولا تُهمل وخصوصاً في سياق الرضوض أو عند ترافقها بتشوش الرؤية والذي أشد مايكون عندما تتأثّر المطابقة ، ووجدنا أنّ الظاهرة كانت أشيع عند الذكور منها عند الإناث (7 مقابل 4) والرضّية منها أشيع عند الذكور، وكل ذلك يعكس الفرق بين الطبيعة النفسية وطبيعة ظروف العمل بين الذكور والإناث، حيث أنّ الذكور أقرب للمشاجرات وللأعمال المهنية والصناعية التي تحمل خطورة الإصابة البدنية بشكل عام، كما صادفتنا 3 حالات توسّع حدقة دوائي بسبب تقطير قطرات موسّعة للحدقة ، وكانت إحداها بسبب مراجعة طبيب عينية قبل مراجعة المشفى ، والأمر مفسّر حيث قام بتقطيرها كجزء من

الفحص ، أمّا الحالتين المتبقيتين فكانتا بسبب استخدام غير مسؤول من قبل المراجعين لقطرات ذويهم في المنزل والتي تبيّن أنّها قطرة مضادة لنظير الودي أتروبين وكانت موصوفة لذويهم لمعاناتهم من زرق وعائي والتهاب عنبة.

وعن الحالة التي تمّ تشخيصها كشلل عصب ثالث فكانت لسيدة عمرها 63 سنة مصابة بالداء السكري وشكت مؤخرا من تطوّر صداع وقامت بمراجعة عدّة أطباء بين عدّة اختصاصات من أولها العينية والذي طمأنها عن سلامة العين والشبكية في سياق السكري، وعند متابعتها الفحوص عند أطباء الأذنية والعصبية لاحقا تمّ الانتباه لتوسّع الحدقة في العين اليمنى من قبل طبيب العصبية لديها وعند سؤاله لها عنه ذكرت له قصة الفحص عند طبيب العينية وأنّه طمأنها وأنّها أجرت توسيع حدقة ،وهنا أهمل الطبيب هذا التوسّع كون المريضة أجرت فحصاً عينياً وكونه عزا توسّع الحدقة لاستخدام القطرات الموسّعة لها من قبل طبيب العينية ناهيك أنّه لم يلحظ أي اضطراب بحركات العين أو وضعية الجفن، لكن ما تمّ إغفاله أنّ التوسّع يفترض أن يكون ثنائي الجانب في حال الفحص عند طبيب العينية ناهيك عن كون التأثير عادة مايكون مؤقتا لعدة ساعات فقط إلا في حالات خاصة، وأنّ سلامة حركات العين والجفن لا تعني سلامة العصب الثالث فضلاً عن أنّ شكاية المريضة الرئيسية كانت الصداع ، وبربط كل ما سبق وبعد إحالتها للدراسة المناسبة لاستقصاء أم دم ضاغطة على العصب الثالث عادت الدراسة بتأكيدها ، الأمر الذي ينبهنا لأهمية التركيز على شكاية المريض وتطورها الزمني وعدم إهمال العلامات السريرة المنذرة.

وكما أظهر قياس قطر الحدقة الأوتوماتيكي ل 21 مراجعاً فرقاً بين 0.5 ل2 ملم علماً أنّ أغلب تلك الحالات لم تظهر تلك الدرجة من عدم التناظر أو لم تظهرها أبداً، وذلك مفسّر تماما حيث أنّ أغلب الحالات التي أظهرت ذلك الفرق كانت هي الحالات التي تم كشف العيب الحدقي الوارد النسبي فيها (71.4%) حيث أنّ وجود العيب الحدقي الوارد النسبي ليس مبرّراً لتفاوت حجم الحدقات؛ لكن ذلك على أن يتم قياس قطر الحدقات والعينان مفتوحتان سويةً (وهو ما يتمّ من خلال الفحص الروتيني واستخدام كرت مقارنة حجم الحدقات).

ما سبق يضيف لنا وسيلة موضوعية لكشف العيب الحدقي الوارد النسبي ومتابعة تحسّنه مع الوقت أو العلاج وذلك من خلال قياس قطر الحدقة بالشروط الضيائية لكل عين على حدا من خلال قياس الحدقة المحوسب.

كان قطر الحدقة الوسطي لمجموعة الدراسة في ظروف الإضاءة القوية 1.93 ملم وفي الظروف الخافتة 3.51 ملم، وكانت هذه القيم أقل عند الذكور منها عند الإناث ومعروف أنّ الحدقة أوسع عند الإناث.

وتناقص قطر الحدقة بشكل هامّ إحصائيا مع التقدّم في العمر لكلّ من ظروف الإضاءة الخافتة والقوية، وهذا ما ألقى بظلاله على الصعوبات في تشخيص العيب الحدقي الوارد النسبي بطريقة الضوء الومضي المتأرجح، إذ أنّه تعذر الحصول على نتيجته عند 8 مرضى وكان 6 منهم في المجموعة العمرية الثالثة (60–80) سنة ، أمّا الحالتين الباقيتين فكانت لمريضي سكري متقدم مختلط باعتلال أعصاب وتثبت حدقات وبالتالي لم يمكن تقييم حركية الحدقات وكانوا ضمن المجموعة العمرية الثانية (40–60) سنة.

أمّا عن صعوبة الحصول على نتيجة الاختبار عند 6 مرضى من المجموعة الأكثر تقدماً بالعمر فكان مردّها صغر قطر الحدقة؛ الأمر الذي أعاق إمكانية تقبض الحدقة لمستوى أكثر لبلوغها مستوى الإعاقة الميكانيكية للنسيج القزحي كما وأنّ مجال الحركة أضحى أقل وقد لا تبلغه قدرة عين الفاحص وكذلك فإنّ ذلك قطر الحدقة الصغير أعاق إمكانية ملاحظة حركة الحدقة بسبب تداخل حواف الحدقة مع المنعكس الضيائي لبوركنجي عن القرنية.

وكما ذكرنا ببداية المناقشة فقد صادفت دراستنا نسبة شيوع عالية للعيب الحدقي الوارد النسبي؛ وكان نصيب الإصابات ذات الطبيعة العصبية هو الأعلى حيث شكلت إصابات العصب البصري وعلى رأسها اعتلال العصب البصري الإقفاري غير الالتهابي 69% من مجمل أسباب العيب الحدقي الوارد، وبذا نجد أنّ العيب الوارد الحدقي أكثر ما ينحاز ويتحسس لإصابات العصب البصري وللعلم فإنّه عادة ما يظهر بدرجات أعلى في الإصابات العصبية ومع ذلك يشيع حدوث التحسن في تلك الآفات ولا تكون درجة الإعاقة في الرؤية متناسبة مع شدّة العيب الحدقي الوارد المكتشف؛ على العكس من إصابات الشبكية والتي عادة ما ينبغي أن تبلغ امتداداً واضحاً لتسبب عيباً حدقياً وارداً نسبياً وبدرجة أقل من سابقتها العصبية، وتحسن الرؤية غالبا ما يكون ضعيفاً إلى في حالات استثنائية تطوّر فيها العيب الوارد حديثاً وتمّ تدبيره بشكل إسعافي (انفصال شبكية شامل للطخة تم إصلاحه خلال أيام)، ويبقى الإنذار الأسوأ مع اعتلالات اللطخة المسببة لتطور العيب الحدقة الوارد حيث أنّها تكون قد اشتملت جزءاً لابأس به من مستقبلات الرؤية المركزية.

ومن بين الحالات التي تم تشخيصها بعيب حدقي وارد كانت لسيدة 43 سنة مشخصة باعتلال عصب بصري زرقي ثنائي الجانب أشده أيمن وموضوعة على علاج لذلك، وأظهر الفحص عندها تقعر ثنائي الجانب عميق مركزي أشده أيمن مع وضوح بثقوب الصفيحة المصفوية مع ضغط عين مع العلاج في الطرفين 10 ملم زئبقي مع العلاج بقطرة تيمودور، كما أبرزت فحصين لساحة بصرية بينهما 9 أشهر يظهران تدهور في نتائج فحص الساحة رغم تأكيد المريضة استخدامها العلاج ومتابعتها الروتينية لقياس ضغط العين والذي كان يتأرجح بين 9 ل 12 ملم زئبقي، ولوحظ أنّ عيب الساحة البصرية يقلّد الإصابات العصبية حيث أنّه يحترم الخط العمودي مع عيب ساحة صدغي مزدوج أشده أيمن مع عيب أنفي علوي أيمن، وعند سؤالها عن سبب أول مراجعة لها عند طبيب العينية قالت أنّها تشتكي من صداع وذكرته لطبيب العينية عندما كانت برفقة والدتها التي تتابع عنده بسبب زرق مزمن، وعندها تم تشخيصها على أنّها مريضة زرق سوي التوتر، وتحسن الصداع قليلا لديها مع العلاج ، تمّ استجوابها عن أي أعراض عامّة فكشفت عن تاريخ طويل من غياب واضطراب الدورة الشهرية مع زيادة في الوزن و ثر بالحليب، وتمّ توجيهها لطبيبي الغدد والعصبية ليصار إلى تشخيصها ب ورم غدة نخامية مفرز للبرولاكتين يملأ السرج التركي مع أرجحية أمامية لليمين؛ وعليه يجب أن لا نتسرّع بالحكم على الأشياء من عناوينها القريبة وإنّما يجب نفي الأخطر بدرجة عالية من الثقة على الأدنى بالاستجواب السريري العريض وطلب الاستشارات في الحالات المشكّكة.

وعن وسطي عمر الأشخاص المكتشفين بعيب حدقي وارد نسبي فكان الفارق واضحاً جدّاً مع الأشخاص السليمين، حيث تبيّن أنّ الإصابات المسبّبة لظهور هذه العلامة ترجح لإصابة المسنين رغم وجود سببيات أخرى لها بفئات الشباب لكن ما سبق يوجّه لأهمية هذه العلامة وتقصّيها بشكل روتيني عند الكهول حيث أنّ تقصي هذه العلامة عند الشباب سيكون موجّه بشكوتهم الحادّة والواضحة (رض– التهاب عصب بصري ....) والتي لن تدع لنا مجالاً لنسيانها، أمّا عند الشيوخ فقد تكون دلالة لمرض خفيّ غير متظاهر سريرياً وهامّ إنذارياً كالإصابة الزرقية غير المتناظرة، كما أنّها تساعد بفهم أوضح لسبب شكوى الكهول فلا يعزى مثلاً نقص الرؤية الواضح لساد بسيط وإنّما لاعتلال عصب بصري إقفاري مرافق؛ وبالتالي تجنّب إجراء جراحات لا طائل منها والدخول مع المريض بمشاكل مهنية وأخلاقية.

التمويل: هذا البحث ممول من جامعة دمشق وفق رقم التمويل (501100020595).

References:

1. ASCHER, K. W. (1962). The first pupillary light reflex test ever performed. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, *60*, 53–59.
2. Bailey, C. J., & Guth, L. (1959). Role of the sympathetic nervous system in the pupillary response to darkness. *Experimental Neurology*, *1*(2), 166–170. https://doi.org/10.1016/0014-4886(59)90034-2
3. BIRREN, J. E., CASPERSON, R. C., & BOTWINICK, J. (1950). Age changes in pupil size. *Journal of Gerontology*, *5*(3), 216–221. https://doi.org/10.1093/geronj/5.3.216
4. Bradley, M. M., Miccoli, L., Escrig, M. A., & Lang, P. J. (2008). The pupil as a measure of emotional arousal and autonomic activation. *Psychophysiology*, *45*(4), 602–607. https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2008.00654.x
5. Cakmak, H. B., Cagil, N., Simavli, H., Duzen, B., & Simsek, S. (2010). Refractive error may influence mesopic pupil size. *Current Eye Research*, *35*(2), 130–136. https://doi.org/10.3109/02713680903447892
6. Cakmak, H. B., Cagil, N., Simavli, H., & Raza, S. (2012). Corneal white-to-white distance and mesopic pupil diameter. *International Journal of Ophthalmology*, *5*(4), 505–509. https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2012.04.19
7. Cascone, L., Medaglia, C., Nappi, M., & Narducci, F. (2020). Pupil size as a soft biometrics for age and gender classification. *Pattern Recognition Letters*, *140*, 238–244. https://doi.org/10.1016/j.patrec.2020.10.009
8. *Central Control _ Anatomy and Physiology I*. (n.d.).
9. Cowen, R. (n.d.). *EYES ON THE WORKPLACE*. http://www.nap.edu/catalog/799.html
10. Emami, P., Czorlich, P., Fritzsche, F. S., Westphal, M., Rueger, J. M., Lefering, R., & Hoffmann, M. (2017). Impact of glasgow coma scale score and pupil parameters on mortality rate and outcome in pediatric and adult severe traumatic brain injury: A retrospective, multicenter cohort study. *Journal of Neurosurgery*, *126*(3), 760–767. https://doi.org/10.3171/2016.1.JNS152385
11. Gao, Y., Barreto, A., Zhai, J., & Rishc, N. (2007). Digital filtering of pupil diameter variations for the detection of stress in computer users. *WMSCI 2007 - The 11th World Multi-Conference on Systemics, Cybernetics and Informatics, Jointly with the 13th International Conference on Information Systems Analysis and Synthesis, ISAS 2007 - Proc.*, *2*(305), 30–35.
12. Hammond, C. J., Snieder, H., Spector, T. D., & Gilbert, C. E. (2000). Factors affecting pupil size after dilatation: The twin eye study. *British Journal of Ophthalmology*, *84*(10), 1173–1176. https://doi.org/10.1136/bjo.84.10.1173
13. Hutt, L. D., & Anderson, J. P. (1967). The relationship between pupil size and recognition threshold. *Psychonomic Science*, *9*(8), 477–478. https://doi.org/10.3758/BF03330905
14. Khandelwal, A., Mishra, R. K., Singh, S., Singh, S., & Rath, G. P. (2019). Dilated pupil as a diagnostic component of brain death-Does it really matter? *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, *31*(3), 356. https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000521
15. Monticelli, F., Preiss, U., Hitzl, W., & Keller, T. (2016). Pupil function as an indicator of being under the influence of central nervous system-acting substances from a traffic-medicine perspective – Part II. *Medicine, Science and the Law*, *56*(1), 19–25. https://doi.org/10.1177/0025802415580004
16. Oddo, M., Taccone, F., Galimberti, S., Rebora, P., & Citerio, G. (2021). Outcome Prognostication

of Acute Brain Injury using the Neurological Pupil Index (ORANGE) study: Protocol for a prospective, observational, multicentre, international cohort study. *BMJ Open*, *11*(5), 1–5. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-046948

17. Ren, P., Barreto, A., Huang, J., Gao, Y., Ortega, F. R., & Adjouadi, M. (2014). Off-line and on-line stress detection through processing of the pupil diameter signal. *Annals of Biomedical Engineering*, *42*(1), 162–176. https://doi.org/10.1007/s10439-013-0880-9
18. Szabadi, E. (2018). Functional Organization of the Sympathetic Pathways Controlling the Pupil: Light-Inhibited and Light-Stimulated Pathways. *Frontiers in Neurology*, *9*(December). https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01069
19. Torres-Salomao, L. A., Mahfouf, M., & El-Samahy, E. (2015). Pupil diameter size marker for incremental mental stress detection. *2015 17th International Conference on E-Health Networking, Application and Services, HealthCom 2015*, 286–291. https://doi.org/10.1109/HealthCom.2015.7454513
20. Whiting, S. B., Wass, S. V., Green, S., & Thomas, M. S. C. (2021). Stress and Learning in Pupils: Neuroscience Evidence and its Relevance for Teachers. *Mind, Brain, and Education*, *15*(2), 177–188. https://doi.org/10.1111/mbe.12282
21. Xu, R., Wang, H., Thibos, L. N., & Bradley, A. (2017). Interaction of aberrations, diffraction, and quantal fluctuations determine the impact of pupil size on visual quality. *Journal of the Optical Society of America A*, *34*(4), 481. https://doi.org/10.1364/josaa.34.000481
22. Yüzgeç, Ö., Prsa, M., Zimmermann, R., & Huber, D. (2018). Pupil Size Coupling to Cortical States Protects the Stability of Deep Sleep via Parasympathetic Modulation. *Current Biology*, *28*(3), 392-400.e3. https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.12.049