

De pupilreactie belicht

Klinische aspecten van de normale en abnormale pupilreactie

A.L.W. Groot¹, A.E.D. Groot², L.M. Maillette de Buy Wenniger¹, W. de Vries¹, V.J.J. Odekerken², A. Petzold^{3†}.

¹ Afdeling Oogheelkunde & Expertise Centre for Neuro-ophthalmology, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam.

² Afdeling Neurologie, Amsterdam UMC, Universiteit van Amsterdam.

³ Expertise Centre for Neuro-ophthalmology & Department of Neurology, Amsterdam UMC, Amsterdam, The Netherlands; Moorfields Eye Hospital & The National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, UK; UCL Queen Square Institute of Neurology, London, UK; ORCID: 0000-0002-0344-9749

Aantal woorden: 1671 (van 1800)

Dames en heren,

Het testen van pupilreacties is een waardevol, snel en goedkoop diagnosticum voor neurologische en oogheelkundige aandoeningen. Het testen van pupilreacties geeft informatie over de lokalisatie van de afwijking: is het een afferent probleem (oogbol, retina, nervus opticus), hersenstamopathologie, of een efferent probleem (parasympatische vezels van nervus oculomotorius of de m. sfincter pupillae)?

Casuïstiek

Casus 1: Een 40-jarige vrouw klaagt over verminderd zicht aan haar linkeroog, waarbij het zicht donkerder en vager is dan aan het rechteroog. Voor de klachten begonnen was er sprake van pijn achter het linkeroog die verergerde bij oogbewegingen. De pijn is zes dagen later verdwenen. Verder heeft zij geen klachten, met name geen neurologische uitval. De visus is rechts 1.0 en links 0.4. Bij het testen van de pupilreacties vindt u het volgende: bij schijnen in het rechteroog vindt een vlotte en nauwe constrictie van beide pupillen plaats; bij schijnen in het linkeroog is de pupilconstrictie beiderzijds veel trager en worden de pupillen ook minder klein. Bij het afwisselend schijnen in linker- en rechteroog treedt er een relatieve verwijding van beide pupillen tijdens schijnen in het linkeroog.

Casus 2: Een 78-jarige man vraagt een verwijzing naar de oogarts voor evaluatie van zijn geleidelijke visusdaling. In zijn dossier leest u dat het linkeroog al tijden blind is. In het linkeroog meet u inderdaad geen lichtperceptie, het rechteroog komt niet verder dan 0.6 met brilcorrectie. Bij schijnen in het linkeroog gebeurt er niets met beide pupillen.

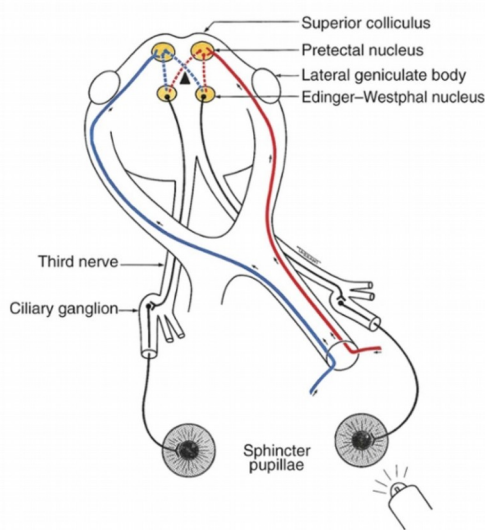
Casus 3: Een 20-jarige buschauffeur heeft een acute ernstige pijnloze visusdaling aan één oog sinds een dag. Hij vertelt dat het gehele beeld zwart is. Zelfs vingers tellen op 1 meter afstand lukt niet. Het oogheelkundig onderzoek is normaal en alle hersenzenuwtesten zijn intact; met name de pupilreacties zijn normaal.

Neuroanatomie van de pupilreflex

De pupilreactie op licht verloopt via het autonome zenuwstelsel en is in principe bilateraal en symmetrisch. Het afferente deel loopt via het sensorische zenuwstelsel, het efferente ([cholinergic](#))

deel via het autonome, parasympatische zenuwstelsel. De pupillen vernauwen reflexmatig door retinale lichtinval, door accommodatie, en door parasympatische activiteit.

De nervus opticus fungeert als *afferente* deel van de reflexbaan, verlaat het oog als tractus opticus en bereikt het chiasma opticum via de orbita en schedelbasis. In het chiasma opticum komen beide oogzenuwen samen. De vezels voor de visus reizen naar het corpus geniculatum laterale, terwijl die voor de pupilreactie eerder afsplitsen naar de nucleus pretectalis. De informatie van de temporale retinahelften komen terecht in de ipsilaterale, en de nasale retinahelften in de contralaterale nucleus pretectalis in de hersenstam. Vanuit elke nucleus pretectalis worden beiderzijds de kernen van Edinger-Westphal aangestuurd: zo is er altijd een bilaterale respons bij unilaterale belichting. Vanuit de kern van Edinger-Westphal reizen *efferente* preganglionaire parasympatische vezels met de n. oculomotorius naar het ganglion ciliaire. Daar schakelen de vezels en wordt de m. sphincter pupillae geïnnerveerd via de nn. ciliares brevis.¹



Het testen van de pupilreacties

Een goede evaluatie van de pupilreacties omvat de volgende stappen. Vooraf wordt de patiënt geïnstrueerd in de verte te kijken. Als een patiënte op je neus kijkt of anders (om de accommodatied reflex uit te schakelen) is het makkelijk fouten bij de beoordeling van de pupil reflex te maken:

1. Zijn de pupillen in rust even groot en rond?
2. Bij een pupilverschil: wordt het verschil groter in het licht, of in het donker of blijft het gelijk? Is de pupil perfect rond, of niet?
3. Is beiderzijds de directe pupilreactie op licht aanwezig en symmetrisch?
4. Is beiderzijds de indirecte (consensuele) pupilreacties op licht aanwezig en symmetrisch?
5. Is er beiderzijds een consistente vernauwing bij 'swinging flashlight test' in een kamer met gedimd licht? Herhaaldelijk wordt gedurende 2-3 seconden om en om in elk oog geschenen en gelet op de pupilgrootte en snelheid van constrictie.

Afwijkingen in deze testen zijn tot vijf verschillende patronen te herleiden:

Patroon 1: De pupillen zijn in rust asymmetrisch. De asymmetrie is groter in een donkere omgeving. Er is een goede lichtreactie in beide pupillen.

Kijk bij aanvang van de test eerst goed of er reeds een pupilgrootteverschil bestaat. Eén op de vijf mensen heeft een geringe anisocorie van maximaal rond 1mm.² Deze asymmetrie persisteert in gelijke mate bij elke belichting. Dit is fysiologisch en heeft geen verder consequentie.

Als een unilaterale ptosis, miosis en anhidrosis samengaan, dient aan een Horner syndroom gedacht te worden. Door uitval van de sympathische innervatie overheerst de parasympatische innervatie, waardoor de pupilvernauwing verklaard wordt. Aangezien de nervus opticus normaal functioneert, zijn de lichtreacties beiderzijds normaal. Een Horner syndroom kan aangeboren (vaak is eer een iris in het oog lichter gekleurd) of verworven zijn, bij een acuut ontstane en dus verworven vorm dient aanvullend onderzoek met spoed ingezet te worden om een dissectie van de carotis uit te sluiten. Een niet acute, maar minder dan een jaar oude Horner heeft uitgebreid routine onderzoek nodig van het hersenen tot de thorax.

Valkuil: Denk bij een rood oog met unilaterale miosis met fotofobie en visusdaling aan een uveitis.

Patroon 2. De pupillen zijn in rust asymmetrisch. De asymmetrie is groter in een verlichte omgeving. De kleine pupil reageert op licht, de grote pupil reageert niet op licht.

Indien de grotere pupil niet reageert (=tonic pupil) kan er sprake zijn van een wijde, vaak niet geheel ronde tonische pupil, ofwel pupillotonie of syndroom van Holmes-Adie. Deze meestal unilaterale afwijking komt vaker voor bij jonge vrouwen bij wie de aangedane pupil groter is dan de andere pupil en directe en consensuele reactie op licht uitblijft of slechts gering is. Tijdens herstel zie je vaak segmentaal innervatie met zogenoemde "vermiform movements" van de sfincter. Dit syndroom kan asymptomatisch zijn of tot fotofobie of leesklachten leiden door trage accommodatie bij convergentie (licht-convergentie dissociatie). Een combinatie met areflexie van de benen Achilles pes en overmatig zweten wordt Adie-Holmes syndroom genoemd.

De pupil kan na een stomp trauma door bijvoorbeeld een bal op het oog tijdelijke of permanente areflexie vertonen, waarbij meestal een mydriase (en in mindere gevallen miosis) voorkomt. Traumatische irisschade leidt doorgaans tot een niet mooi ronde pupil.

Bij een medicamenteuze mydriase is de pupil perfect rond en reageert deze tijdelijk niet meer. Bekende middelen zijn atropine, cyclopentolaat, homatropine, scopolamine, tropicamide, fenylefrine en cocaïne. Afhankelijk van welk middel gebruikt wordt duurt een medicamenteuze mydriase enkele uren tot twee weken. Bij bilaterale medicamenteuze mydriase is er overigens geen asymmetrie.

Valkuil: Wanneer er naast de afwijkende pupil ook een afwijkende oogstand of oogmotoriek bestaat moet gedacht worden aan een laesie van de n. oculomotorius. Bij een laesie van de n. oculomotorius blijft de consensuele pupilreactie behouden.

Retrochiasmale laesies, zoals bijvoorbeeld infarcten, tumoren of bloedingen in de tractus optica of hersenstam kunnen zich ook uiten met pupilafwijkingen, hoewel deze dan vaak gepaard gaan met oogbewegingsstoornissen. De a. communicans posterior heeft een nauwe relatie met de n. oculomotorius en daarmee ook met de vezels die de pupilreactie verzorgen. Bij compressie en dus uitval gaat dit gepaard met acute pijn, een unilateraal abducerend oog met grote lichtstijve pupil (de parasympatische innervatie vervalst), en kan wijzen op een aneurysma of dissectie van deze arterie. Dit est verder onderzoek met spoed. Een ernstige hersenstamlaesie door inklemming of lokaal letsel kan daarnaast leiden tot bewustzijnsstoornissen, een bradycardie en een onregelmatige ademhalingen afwezige pupilreflex.

Patroon 3: De pupillen zijn beiderzijds klein, reageren beide niet op licht.

Bij lang bestaande neurosyfilis komen Argyll-Robertson pupillen voor (ook wel neerbuigend 'prostitute's pupils' genoemd): een bilateraal asymmetrische aandoening van het preectale gebied van de kern van Edinger-Westphal die leidt tot kleine, irregulaire pupillen die met fel licht niet vernauwen en in het donker slecht vergroten.

Valkuil: Medicatie zoals opioïden en parasymphicomimetica zoals pilocarpinedruppels geven doorgaans een bilaterale miosis waarbij de lichtreactie wel aanwezig, maar soms lastig te beoordelen kan zijn. Die pupil word kleiner als wij ouder worden. Dus een Sseniele miosis komt vaak voor op hogere leeftijd.

Patroon 4: Pupillen zijn in rust even groot, maar linker pupil en rechter pupil reageren beide niet op licht in het linkeroog. Bij schijnen in het rechteroog is de directe en indirecte pupilreactie intact.

Dit duidt op een *absoluut* linkszijdig afferent defect vóór het chiasma opticum. Bij schijnen in het aangedane oog gebeurt er niets met de pupillen; de informatie wordt immers niet doorgegeven. Bij het schijnen in het gezonde oog vernauwen beide pupillen zich wel, door de bilaterale verbinding naar de kernen van Edinger-Westphal. Deze situatie doet zich voor bij een ernstige retinale of opticopathie waarbij het aangedane oog geen lichtperceptie heeft. Casus 2 beschrijft een doorgemaakte retinale arteriële occlusie links, terwijl de geleidelijke visusdaling van het rechteroog zou kunnen passen bij cataract.

Een absoluut afferent defect gaat dus per definitie samen met een ernstige visusdaling. Een volledige monoculaire blindheid met normale pupilreacties zoals in casus 3 is dus fysiologisch niet te verklaren en laat aan non-organische visus verlies denken.

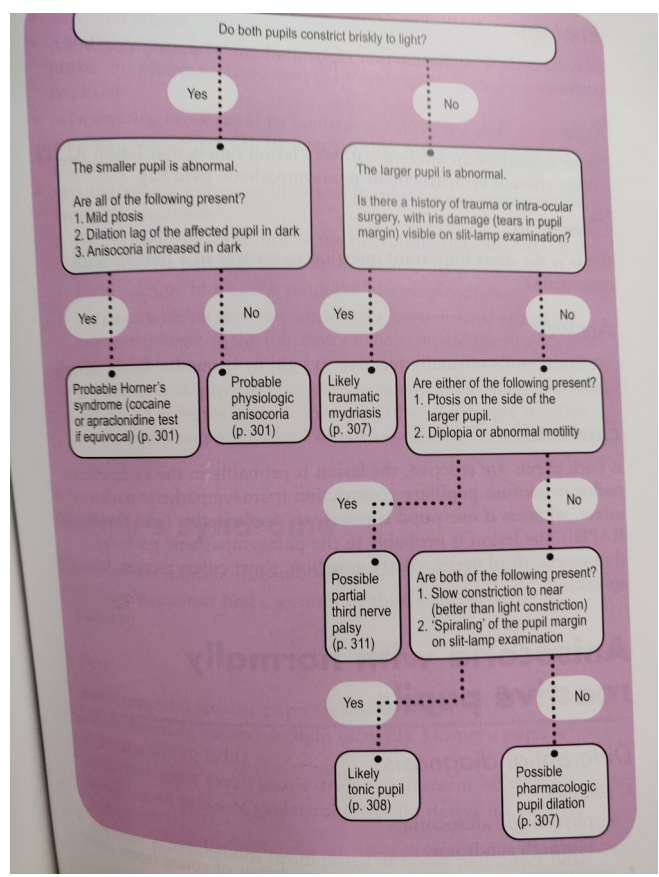
Patroon 5: Pupillen zijn in rust even groot. Beide pupillen reageren op direct en indirect op lichtaanbod, bij de 'swinging flashlight test' wordt de linker pupil groter tijdens schijnen in het linkeroog.

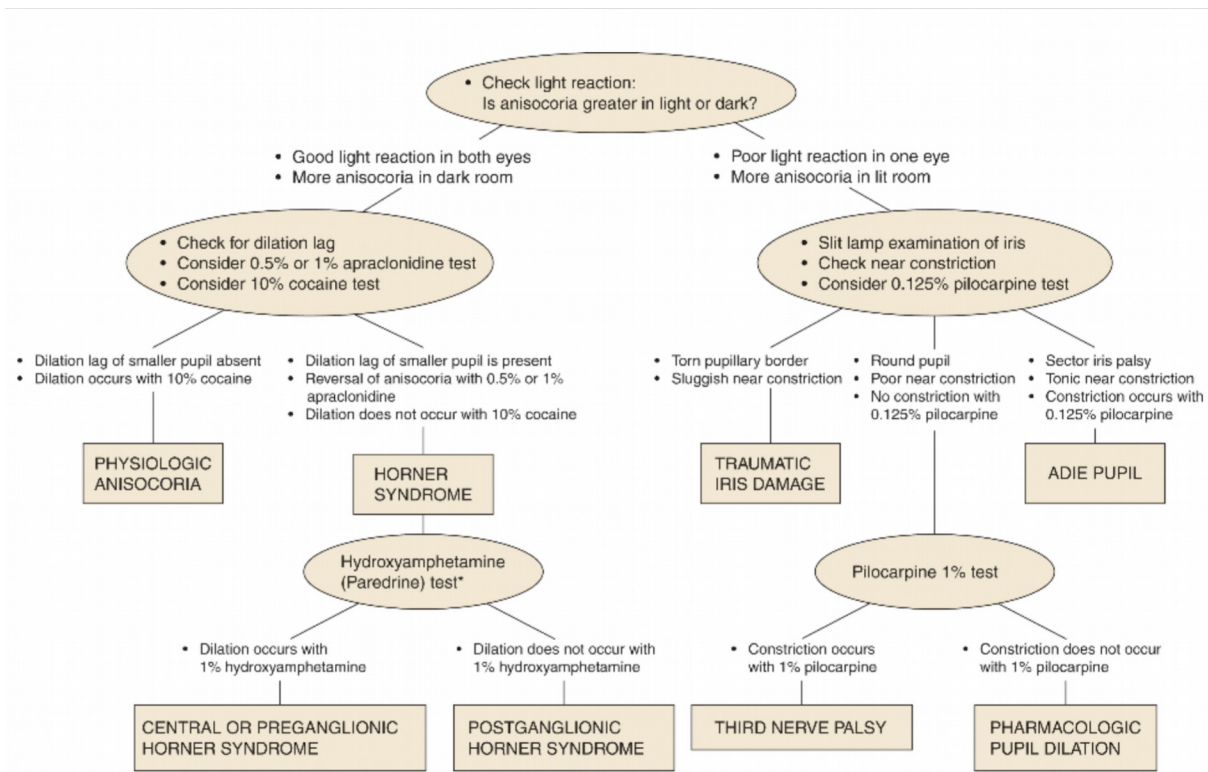
Er is sprake van *relatief* afferent pupildefect (RAPD, of Marcus Gunn pupil, vernoemd naar een bekende Schotse oogarts). Dit wordt veroorzaakt door een incomplete, pre-chiasmale, linkszijdige opticuslaesie, zoals een neuritis optica in casus 2. Bij het alternerend beschijnen van eerst het gezonde oog, en dan het aangedane oog wordt de pupil van de aangedane kant groter in plaats van kleiner. Dit komt doordat er relatief minder sterke lichtprikkel wordt doorgegeven tijdens schijnen in het aangedane oog dan vlak daarvoor in het gezonde oog. Naast incomplete opticuslaesies kan een RAPD ook veroorzaakt worden door ernstige mediatroebelingen of retinale aandoeningen, welke door een oogarts uitgesloten kunnen worden. Of door een groot temporaal gezichtsveldverlies door een beroerte wat de neuroloog onderzoekt.

Valkuil: Het vaststellen van een relatief afferent pupildefect kan lastig zijn bij bijvoorbeeld subtiele gevallen of donkere ogen of een fysiologische anisocorie, en blijft een subjectief gegeven. Bij een duidelijk verschil kan een RAPD worden gekwantificeerd middels het voorzetten van donkere filters voor het goede oog, waardoor de intensiteit van de lichtstimulus wordt afgezwakt. Met filters in oplopende dichtheid wordt achtereenvolgens getest tot er een balans gevonden is.³ Nieuwere en objectievere methoden worden onderzocht, onder andere door het vastleggen van de pupilgrootte met echografie of infraroodcamera welke in veel oogheelkundige praktijken voorhanden is. Hiermee wordt getracht een objectieve maat voor de pupilreactie te geven.^{4[1]}

Dames en heren, pupilreacties dienen getest te worden bij elke patiënt met neurologische of visuele klachten. Hierbij dient gelet te worden op de basisgrootte en vorm van de pupillen, op de directe en consensuele lichtreactie en op het eventueel aanwezige relatief afferent pupildefect: beide

pupilreacties verlopen in principe symmetrisch bij intacte reflexbanen. Van groot belang is ook het testen van overige hersenzenuwen. Bij andere neurologische uitval zoals verlaagd bewustzijn, hersenzenuwuitval zoals oogmotoriek of gestoorde vitale functies dient aanvullend onderzoek verricht te worden om andere ernstige aandoeningen uit te sluiten.





Bronvermelding

1. Bowling B, Kanski JJ. Clinical ophthalmology: a systematic approach. Achtste druk. Hoofdstuk 19 Neuro-ophthalmology: Pupils; Anatomy; Afferent pupillary defect. p806-7.
2. [Hijdra A, Koudstaal PJ, Roos RAC. Neurologie. Derde druk, Maarssen, Elsevier gezondheidszorg 2003. Hersenzenuwen, p61-62.](#)
3. American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course: Neuro-ophthalmology. United States of America, 2015. Practical tips in testing for a relative afferent pupillary defect, p85-86.
4. Meneguette NS, Emanuel Ramos de Carvalho J, Petzold A. A 30s test for quantitative assessment of a relative afferent pupillary defect (RAPD): the infrared pupillary asymmetry (IPA). Journal of Neurology (2019) 266:969-74.

[The Wills Eye Manual: office and emergency room diagnosis and treatment of eye disease. Hoofdstuk 2: differential diagnosis of ocular signs, neuro-ophthalmic abnormalities. Afferent pupillary defect.](#)

[Hijdra A, Koudstaal PJ, Roos RAC. Neurologie. Derde druk, Maarssen, Elsevier gezondheidszorg 2003. Hersenzenuwen, p61-62.](#)

[Kuks JBM, Pott JWR. Oculomotoriekstoornissen vanuit hersenstam en hersenzenuwen. Nervus, jaargang 1, maart 2016.](#)

[Calliauw L, Caemaert J. Neurochirurgie voor de algemene practicus. Garant, Leuven/Apeldoorn. Schedel en hersentraumata, symptomen van de acute hematomen. p67](#)

[Larner AJ. False localising signs. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:415-418.](#)

References

[1] **Kelbsch, C.; Strasser, T.; Chen, Y.; Feigl, B.; Gamlin, P. D.; Kardon, R.; Peters, T.; Roecklein, K. A.; Steinhauer, S. R.; Szabadi, E.; Zele, A. J.; Wilhelm, H. and Wilhelm, B. J. (2019). *Standards in Pupillography.*, *Frontiers in Neurology* 10 : 129.**