

# **Metodologia e Dispositivo Portátil para Avaliação do Reflexo Pupilar**

*Full papers*

**Hedenir Monteiro Pinheiro**  
Instituto de Informática  
Universidade Federal de Goiás  
hedenir@gmail.com

**Eduardo Nery Rossy Camilo**  
Médico Oftalmologista  
eduardo\_nery@hotmail.com

**Ronaldo Martins da Costa**  
Instituto de Informática  
Universidade Federal de Goiás  
ronaldomc12@gmail.com

## **Abstract**

O exame da pupila oferece uma avaliação objetiva das funções visuais e das vias vegetativas do olho. Informações essenciais podem ser obtidas em um curto espaço de tempo. Isso faz da inspeção da pupila uma parte importante dos exames oftalmológicos e dos exames médicos gerais de rotina. Porém, a despeito dos avanços tecnológicos, a rotina de exames da pupila não tem apresentado avanços significativos nos últimos 100 anos. O propósito desse trabalho é desenvolver um método e um dispositivo portátil que permita testar o reflexo pupilar. Esse método pode aprimorar o diagnóstico de problemas neurológicos e oftalmológicos, evitando testes desnecessários e permitindo uma precoce intervenção terapêutica. Além de abrir uma linha para novos estudos envolvendo diagnóstico auxiliado por computador. Os resultados obtidos demonstram que o pupilômetro e a metodologia desenvolvida mostrou ser uma efetiva, não invasiva e objetiva forma portátil de testar o reflexo pupilar por meio de estímulos luminosos.

## **Keywords**

Reflexo pupilar, Pupilográfico, Pupilômetro

## **Introdução**

O exame da pupila oferece uma avaliação objetiva das funções visuais e das vias vegetativas do olho. Informações essenciais podem ser obtidas em um curto espaço de tempo. Isso faz da inspeção da pupila uma parte importante dos exames oftalmológicos, neurológicos e dos exames médicos gerais de rotina (Wang et al. 2008).

A despeito dos avanços tecnológicos e do substancial progresso no entendimento das patologias sobre o sistema nervoso central (SNC), a rotina de exames da pupila usando uma fonte de luz não tem apresentado avanços significativos nos últimos 100 anos (Pava and Woodward 2012). O exame pupilar implica em se registrar o tamanho, simetria, e a reação à luz de ambas as pupilas. A análise desses parâmetros é significativamente afetada por fatores tais como diferença na iluminação ambiente, acuidade visual do indivíduo examinado, intensidade do estímulo luminoso e método usado para direcionar o estímulo (Pava and Woodward 2012).

Diversas condições patológicas podem romper as vias neurais responsáveis pelo controle orbital e pelos reflexos visuais, patologias essas que podem se manifestar de várias maneiras, incluindo, ophtalmoplegia, síndrome oculosimpática, síndrome de Parinaud, e ptose (Crabbe et al. 2011). Dentre os exames médicos em geral, o exame pupilar é considerado um método simples e conveniente de avaliação das funções autonômicas. A maioria dos pacientes com desordem autonômica mostra evidências de déficit no sistema

simpático ou parassimpático na pupila (Wermund and Wilhelm 2010)(Martinez-Ricarte et al. 2013)(Stalcup et al. 2013).

O sistema parassimpático controla as reações à luz com o sistema central dorsal do mesencéfalo. O sistema de reflexo aferente à entrada de luz nos humanos é caracteristicamente tensionado, permitindo uma análise detalhada em caso de lesão na entrada aferente. Para se diagnosticar o funcionamento pupilar como normal, as pupilas devem estar isocóricas e ambas devem reagir igualmente à luz. Anisocoria indica um problema na via aferente pupilar. Desordem pupilar pode envolver a via aferente ou a via eferente. As desordens parassimpáticas incluem a síndrome dorsal mesencefálica, paralisia do terceiro nervo, e pupila tônica (Phillips et al. 2013).

Em exames oftalmológicos, o prejuízo no reflexo pupilar na retina pigmentosa realizado através de oscilação de flashes luminosos é um importante sinal clínico. Quando este exame apresenta resultados anormais, isto pode indicar a perda na visão da via aferente pregeniculada (retina, nervo ótico, quiasma, e trato ótico) (Campos et al. 2008) (Bremner 2009),(Bär et al. 2009). O desenvolvimento de um pupilômetro portátil, capaz de registrar e quantificar eficientemente os movimentos pupilares pode ser utilizado para diagnosticar pacientes com perda visual (Campos et al. 2008).

Em exames neurológicos, o tamanho pupilar e o reflexo à luz têm sido usados como parâmetro clínico para detectar herniação cerebral, coma e como indicador de prognóstico para pacientes com HT severa. Estudos tem mostrado perda no reflexo pupilar em pacientes com mal de Parkinson sem evidente disfunção autonômica (Duailibi et al. 2007)(Volpe et al. 2000).

O terceiro nervo craniano está intimamente ligado à parte medial do lóbulo temporal (uncos do hipocampo) e áreas do tronco cerebral. Por isso, qualquer lesão ou hipoperfusão no mesencéfalo ou nas fibras eferentes causam dilatação pupilar (Pava and Woodward 2012)(Bergamin et al. 2003)(Shwe-Tin et al. 2012)(Léon et al. 2012). A detecção precoce pode estar associada a um melhor progresso clínico e pode facilitar o início do tratamento (Duailibi et al. 2007)(da Costa and Gonzaga 2012).

Nos últimos anos, dispositivos com iluminação infravermelho incluindo câmeras digitais têm permitido avanços nos sistemas digitais, que permitem pesquisadores executarem estudos repetíveis e não invasivos do tamanho da pupila e de sua reação usando um método objetivo (Pava and Woodward 2012)(Campos et al. 2008)(Giza et al. 2011)(Bittner et al. 2014)(Gassel 1961). Contudo, não há um dispositivo portátil capaz de testar diretamente o reflexo consensual pupilar.

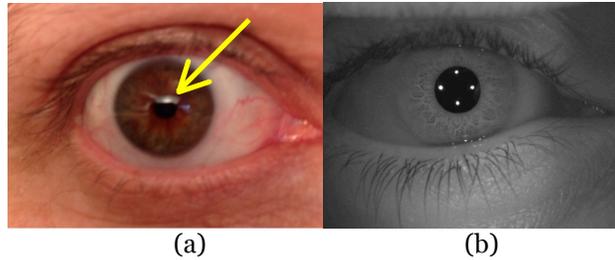
O propósito desse trabalho é desenvolver um método efetivo e um dispositivo portátil que permita testar o reflexo consensual pupilar. Esse método pode aprimorar o diagnóstico de problemas neurológicos e oftalmológica nos pacientes, evitando testes desnecessários e permitindo uma precoce intervenção terapêutica.

## **Anatomia do Sistema Ocular Humano**

Um dos maiores desafios em trabalhar com imagens do olho humano está em se empregar a técnica correta para captura das imagens. Essa tarefa não é trivial, principalmente por causa da estrutura visível do olho humano, que é composta por esclera e íris, as quais refletem a luz visível excepcionalmente bem. Esses reflexos formam pontos brancos que se sobrepõem as imagens, atrapalhando uma correta mensuração da pupila em seus movimentos de contração e dilatação.

Pesquisas na área da biometria tem proposto equipamentos especiais com iluminação Near Infra-Red (NIR) para capturar imagens do olho humano (da Costa and Gonzaga 2012)(Giza et al. 2011)(Bittner et al. 2014)(Gassel 1961)(Ropper 1990). Esse tipo de iluminação não é visível ao olho humano e portanto não oferece estímulo visual para a pupila executar os movimentos de miose e midríase.

Para aplicar a técnica correta, é necessário entender o sistema ótico humano. O nervo ótico transporta o sinal visual aferente capturado através dos olhos para a região do núcleo de Edinger-Westphal, cujos axons estão direcionados para os oculomotores direito e esquerdo. Por isso, qualquer movimento executado por um dos olhos é reproduzido no outro (Chen et al. 2010)(Chen et al. 2008)(Hentati et al. 2012)(Jan et al. 2012)(Wilhelm 2010)(Kawasaki et al. 2012)(Zaidi et al. 2006). A figura 1 mostra um exemplo de uma imagem capturada com iluminação natural e outra capturada com iluminação NIR.



**Figura 1: Diferença entre a iluminação comum (a) e a iluminação NIR (b) para obter imagens do olho humano.**

## Materiais e Métodos

### Construção do Pupilômetro

Para aplicar e testar a metodologia proposta, um pupilômetro foi construído baseado no reflexo consensual. O pupilômetro possui um sistema de iluminação com luz visível que varia a estímulo luminoso de 0 (zero) a 38 lux, posicionado a 3 centímetros de distância dos olhos.

Enquanto o sistema de iluminação estimula a pupila, um conjunto de quatro LED's infravermelho fornecem luz invisível ao olho humano, permitindo que a câmera registre as imagens. Esses LED's operam em à frequência de 850 nm, que é uma faixa de onda invisível ao olho humano e que por conseguinte não estimula a dilatação ou contração da pupila. A câmera utilizada para registrar as imagens foi uma Point Grey Firefly MV 0.3 MP Mono USB 2.0 (Microm MTV022), conforme a especificação apresentada na Tabela 1.

Característica	Descrição
Resolução	752 x 480
Frames por Segundo	60 fps
Megapixel	0.3
Sensor	Aptima MT9Vo22
Tipo de Sensor	CMOS
Interface	USB 2.0
Tamanho do Pixel	6.0 $\mu\text{m}$

**Tabela 1. Especificação da Câmera**

A Figura 2 mostra o pupilômetro sendo utilizado por um voluntário.



**Figura 2: voluntário utilizando o pupilômetro.**

### **Criação de uma base de dados de vídeos**

O pupilômetro construído possui circuito integrado controlado por um software desenvolvido em C++ que permite definir os parâmetros da filmagem, são eles:

- Tempo de gravação;
- Início do estímulo visual;
- Duração do estímulo visual;
- Intensidade do estímulo visual.

Com esses parâmetros, é possível definir as características de filmagem necessárias para cada tipo de pesquisa. Para realização das filmagens foram selecionados 20 voluntários sem doenças oculares nem sistêmicas pré-existentes. Cada voluntário saudável foi colocado em uma sala de testes escura por aproximadamente 5 minutos para se adaptar à escuridão. Antes de iniciar as gravações, foi pedido aos voluntários que não piscassem.

Os experimentos foram realizados com gravações de 50 segundos, à uma taxa de gravação de 60 frames por segundo. A cada 10 segundos, um estímulo visual de 1 lux era aplicado durante 10 segundos. Portanto, em cada vídeo gravado, foram registrados 3 intervalos sem estímulos visuais e 2 intervalos com estímulo visual. A metodologia de estímulo visual adotada é demonstrada na Tabela 2.

A duração de cada período de estímulo pupilar foi definida com o intuito de garantir a completa captura, com uma margem de segurança, dos movimentos de contração e dilatação da pupila. A intensidade do estímulo visual de 1 lux foi escolhida por permitir uma eficiente estimulação da pupila, promovendo sua completa contração, sem causar desconforto à pessoa que está sendo filmada. Diferentemente de outros estudos presentes na literatura (Chang et al. 2013), a fonte de luz branca está posicionada a 3 centímetros do olho que está sendo estimulado e em um ambiente protegido contra iluminação externa, conforme mostrado na Figura 2.

<b>Frames</b>	<b>Estímulo Visual</b>
1 – 600	Desligado
601 – 1200	Ligado
1201 – 1800	Desligado
1801 – 2400	Ligado
2401 – 3000	Desligado

**Tabela 2. Especificação dos períodos de estímulo visual.**

Essa metodologia foi aplicada em ambos os olhos. Inicialmente foi aplicado estímulo luminoso no mesmo olho que estava sendo gravado. Posteriormente foi aplicado o estímulo no olho oposto ao que estava sendo gravado para testar o reflexo consensual.

Para avaliar os resultados, seis medidas similares às do teste executado por (Chang et al. 2013) foram aplicadas. Eles usaram entretanto, estímulos visuais na faixa de 0.6 a 2.1 segundos de duração. Os voluntários não estavam em ambiente protegido contra iluminação externa, estavam em uma sala parcialmente iluminada, então era aplicado estímulos visuais a partir de 25 lux, para estimular a dilatação da pupila, até 35 lux, caso mais brilhante, para estimular a contração da pupila.

Por outro lado, o pupilômetro construído neste trabalho isola completamente os olhos dos voluntários da iluminação externa, conforme visto na Figura 2. Os estímulos visuais aplicados foram de 0 (zero) lux para

estimular a completa midríase e de 1 lux para estimular a máxima miose, sem desconforto ao voluntário. As seis métricas usadas para testar a metodologia foram:

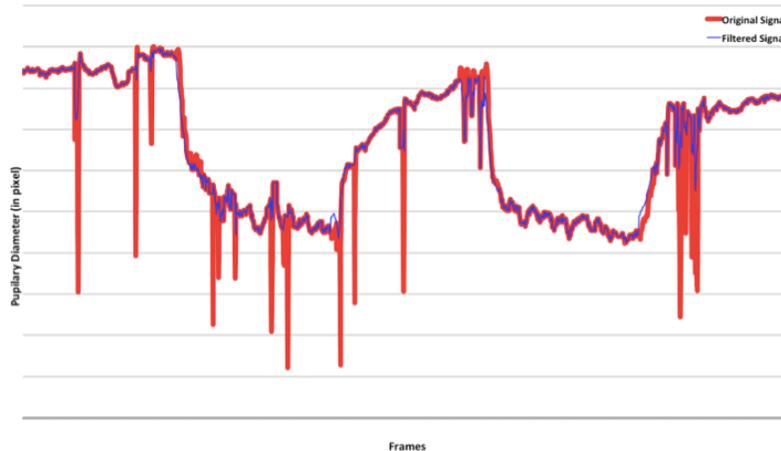
- Máxima Midríase – demonstra o tamanho máximo da pupila antes da contração;
- Máxima Miose – demonstra o menor diâmetro após a contração;
- Amplitude (Amp) – mostra em percentual o quanto a pupila contraiu após aplicação do estímulo visual de 1 lux.
- Latência (Lat) – mostra o tempo em segundos para o início da contração da pupila após a aplicação do estímulo visual;
- Tempo para a máxima contração (TMC) – demonstra em que ponto dos 10 segundos de estimulação visual a pupila alcança a máxima contração.
- Tempo para máxima dilatação (TMD) – demonstra em que período dos 10 segundos de ausência de iluminação a pupila alcança a máxima dilatação.

As variáveis analisadas incluem idade, sexo, máxima midríase, máxima miose, amplitude, latência, tempo para a máxima contração e tempo para a máxima dilatação. Os resultados das variáveis categóricas foram expressos em suas frequências relativas e absolutas, enquanto que as variáveis quantitativas foram expressas por meio da sua média e desvio padrão.

A autorização para execução dessas mensurações foi submetida e aprovada pelo comitê de ética em pesquisa (CEP), em projeto submetido à Plataforma Brasil, sob o número CAAE 23723213.0.0000.5083.

## Resultados

A solicitação para que os voluntários não piscassem e mantivessem os olhos fixados em um ponto luminoso do pupilômetro nem sempre foi seguida. Em alguns casos, a movimentação dos olhos e as piscadas dos voluntários causaram falhas na detecção da pupila introduzindo ruídos ao sinal. A Figura 3 mostra um exemplo do sinal original com ruído e o mesmo sinal filtrado pelo algoritmo da média da vizinhança.



**Figura 3: Exemplo de sinal filtrado pelo algoritmo da vizinhança média.**

Foram gerados ao todo 160 vídeos, sendo de 6 a 12 vídeos de 20 pessoas diferentes. Dos quais 5 voluntários eram do sexo feminino (25%) e 15 do sexo masculino (75%). A média de idade foi de  $29.0 \pm 8.2$  anos. Todos os vídeos foram normalizados pela norma Z-score.

As tabelas 3 e 4 mostram os valores médios e os desvios padrões de todos os vídeos dos voluntários. O primeiro período corresponde aos frames 601 – 1800 e o segundo período corresponde aos frames 1801 – 2400, nos quais a iluminação branca estava ligada.

As métricas usadas foram escolhidas para obter o período de transição, nos quais a pupila estivessem em sua maior contração em reação ao estímulo luminoso.

A tabela 3 apresenta os valores registrados do olho direito sendo filmado, com estímulos luminosos aplicados nesse mesmo olho.

	1º Período		2º Período	
	Média	DP <sup>1</sup>	Média	DP <sup>1</sup>
Midríase	1.61	0.47	1.64	0.56
Miose	0.02	0.02	0.02	0.05
Amp	1.34%	-	1.40%	-
Lat	0.54 seg	0.13 seg	0.49 seg	0.15 seg
TMC	0.20 seg	0.10 seg	0.23 seg	0.44 seg
TMD	3.59 seg	0.51 seg	3.35 seg	0.73 seg

<sup>1</sup> – Desvio Padrão

**Tabela 3. Resposta Direta**

A tabela 4 mostra os valores do olho direito sendo filmado, porém com os estímulos luminosos sendo aplicados ao olho esquerdo.

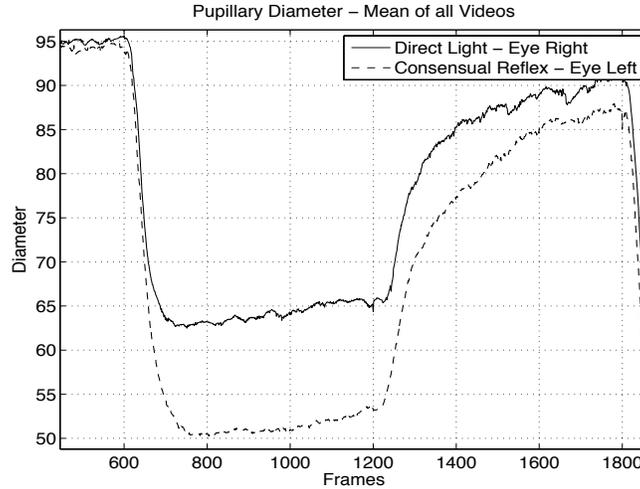
	1º Período		2º Período	
	Média	DP <sup>1</sup>	Média	DP <sup>1</sup>
Midríase	1.44	0.25	1.41	0.39
Miose	0.02	0.03	0.01	0.04
Amp	1.14%	-	1.15%	-
Lat	0.47 seg	0.15 seg	0.45 seg	0.28 seg
TMC	0.17 seg	0.04 seg	0.17 seg	0.05 seg
TMD	3.56 seg	0.65 seg	3.69 seg	0.60 seg

<sup>1</sup> – Desvio Padrão

**Tabela 4. Resposta Consensual**

Foram notadas algumas diferenças entre a distribuição das respostas do reflexo pupilar. A miose no reflexo consensual foi maior do que no reflexo direto. A midríase, amplitude, latência e TMC no reflexo consensual foram menores que no reflexo direto. O TMD variou de acordo com o período analisado.

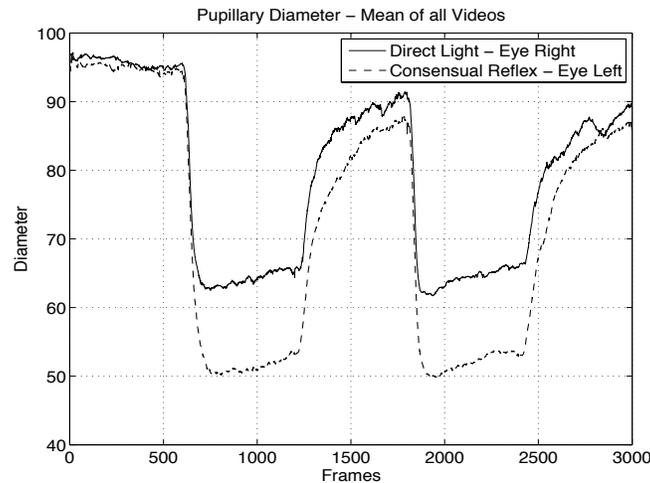
O gráfico apresentado na Figura 4 apresenta a diferença entre os números da tabela 3 e 4 especialmente entre a midríase, miose e latência.



**Figura 4: Diâmetro pupilar entre os frames 550 e 850.**

A Figura 5 mostra as análises entre as diferenças de comportamento da pupila quando da resposta direta e do resposta consensual em um maior período de tempo.

As Figuras 4 e 5 mostra que as pupilas estavam simétricas quando a gravação iniciou. Entretanto, as pupilas se tornaram assimétricas após os estímulos luminosos e assim permaneceram durante todo o estudo.



**Figura 5: Diâmetro pupilar entre os frames 950 e 2050.**

## Discussão

A pupilografia tem sido usada para categorizar as características das oscilações do teste luminoso, mas ela não se tornou uma ferramenta efetivamente usada na prática oftalmológica para identificar ou observar pacientes com perda visual neurogênica (Volpe et al. 2000).

O pupilômetro construído tem se mostrado ser um equipamento portátil, não invasivo e efetivo para identificação de alterações pupilares baseado em estímulos luminosos. As imagens capturadas foram analisadas de maneira eficiente, sem a necessidade de repetir os exames por erro nas mensurações. Em alguns casos, os movimentos dos voluntários causaram falhas na detecção da pupila introduzindo ruídos ao sinal. Para resolver esse problema foi utilizado o algoritmo da vizinhança média. Outra característica do pupilômetro construído nessa pesquisa é que ele veda completamente os olhos dos voluntários contra

iluminação exterior. Os estímulos visuais variaram de 0 lux, a fim de estimular a completa dilatação da pupila, a 1 lux para estimular a máxima contração, sem causar desconforto ao voluntário.

Os testes mostraram diferenças no diâmetro da pupila quando considerado o reflexo direto à luz e quando considerado o reflexo consensual. Essas diferenças entre os tipos de reflexos ainda que sutis, mostram a importância e a necessidade de se utilizar um método computacional para realizar as análises, uma vez que essas diferenças não são detectadas em um exame clínico comum. A diferença entre o reflexo direto e o reflexo consensual chamado de aferente relativo pupilar está presente em 0.3 log da população mundial (Volpe et al. 2000)(Shwe-Tin et al. 2012). Nicholas J. Volpe descobriu que voluntários com defeito pupilar aferente (APD) simuladas foram similares a pacientes com APD resultantes de neuropatias óticas. A magnitude das diferenças entre os olhos com diferentes níveis de APDs para cada parâmetro foi a mesma independentemente se foi usado uma APD simulado ou verdadeiro.

As pupilas se adaptaram de maneira simétrica à escuridão, entretanto, elas se tornaram assimétricas após os estímulos luminosos e permaneceram assim durante todo o estudo. Mostrando que as vias óticas aferentes e eferentes possuem propriedades de despolarização e repolarização em dois sentidos. Assim são necessários mais estudos para interpretar e padronizar essas características.

## Conclusão

O pupilômetro permite a avaliação do tamanho, simetria, e reação à luz das pupilas. Fatores que poderiam interferir nos testes foram minimizados ou eliminados, tais como: luz ambiente, experiência do observador, intensidade dos estímulos luminosos, e o método usado para direcionar os estímulos.

Portanto, o pupilômetro e a metodologia desenvolvida se mostrou ser uma efetiva, não invasiva, objetiva e uma forma portátil de testar o reflexo pupilar por meio de estímulos luminosos.

Esse trabalho pode também abrir uma linha para novos estudos envolvendo diagnóstico auxiliado por computador (DAC). Adaptações no software podem possibilitar estudos para identificar sinais de doenças prováveis. Contudo, pesquisas adicionais são necessárias para melhor parametrizar o tempo necessário para adaptação ao escuro, a intensidade da luz, a duração dos estímulos luminosos e o intervalo entre eles.

## Agradecimentos

Agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo suporte fornecido que proporcionou a realização deste trabalho.

## REFERENCES

- Bär, K.-J., Schulz, S., Koschke, M., Harzendorf, C., Gayde, S., Berg, W., Voss, A., Yeragani, V. K., and Boettger, M. K. 2009. "Correlations between the autonomic modulation of heart rate, blood pressure and the pupillary light reflex in healthy subjects," *Journal of the neurological sciences* (279:1), Elsevier, pp. 9–13.
- Bergamin, O., Zimmerman, M. B., and Kardon, R. H. 2003. "Pupil light reflex in normal and diseased eyes: diagnosis of visual dysfunction using waveform partitioning," *Ophthalmology* (110:1), Elsevier, pp. 106–114.
- Bittner, D. M., Wieseler, I., Wilhelm, H., Riepe, M. W., and Müller, N. G. 2014. "Repetitive pupil light reflex: potential marker in Alzheimer's disease?," *Journal of Alzheimer's Disease* (42:4), IOS Press, pp. 1469–1477.
- Bremner, F. 2009. "Pupil evaluation as a test for autonomic disorders," *Clinical Autonomic Research* (19:2), Springer, pp. 88–101.

- Campos, V. R., Salgado, R., Rocha, M. C., Duailibi, S., and Laranjeira, R. 2008. “Prevalência do beber e dirigir em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil Drinking-and-driving prevalence in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil,” *Cad. sa{ú}de p{ú}blica* (24:4), SciELO Brasil, pp. 829–834.
- Chang, D. S., Arora, K. S., Boland, M. V., Supakontanasan, W., and Friedman, D. S. 2013. “Development and Validation of an Associative Model for the Detection of Glaucoma Using Pupillography,” *American journal of ophthalmology* (156:6), Elsevier, pp. 1285–1296.
- Chen, Y., Adjouadi, M., Han, C., Wang, J., Barreto, A., Rishe, N., and Andrian, J. 2010. “A highly accurate and computationally efficient approach for unconstrained iris segmentation,” *Image and Vision Computing* (28:2), Elsevier, pp. 261–269.
- Chen, Y., Wang, J., Han, C., Wang, L., and Adjouadi, M. 2008. “A robust segmentation approach to iris recognition based on video,” in *Applied Imagery Pattern Recognition Workshop, 2008. AIPR’08. 37th IEEE*, pp. 1–8.
- Da Costa, R. M., and Gonzaga, A. 2012. “Dynamic features for iris recognition,” *Systems, Man, and Cybernetics, Part B: Cybernetics, IEEE Transactions on* (42:4), IEEE, pp. 1072–1082.
- Crabbe, J. C., Harris, R. A., and Koob, G. F. 2011. “Preclinical studies of alcohol binge drinking,” *Annals of the New York Academy of Sciences* (1216:1), Wiley Online Library, pp. 24–40.
- Duailibi, S., Pinsky, I., and Laranjeira, R. 2007. “Prevalence of drinking and driving in a city of Southeastern Brazil,” *Revista de saude publica* (41:6), SciELO Brasil, pp. 1058–1061.
- Ferrari, G. L., Marques, J. L. B., Gandhi, R. A., Emery, C. J., Tesfaye, S., Heller, S. R., Schneider, F. K., and Gamba, H. R. 2007. “An approach to the assessment of diabetic neuropathy based on dynamic pupillometry,” in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2007. EMBS 2007. 29th Annual International Conference of the IEEE*, pp. 557–560.
- Gassel, M. M. 1961. “False localizing signs: A review of the concept and analysis of the occurrence in 250 cases of intracranial meningioma,” *Archives of neurology* (4:5), American Medical Association, pp. 526–554.
- Giza, E., Fotiou, D., Bostantjopoulou, S., Katsarou, Z., Gerasimou, G., Gotzamani-Psarrakou, A., and Karlovasitou, A. 2011. “Pupillometry and 123I-DaTSCAN imaging in Parkinson’s disease: a comparison study,” *International Journal of Neuroscience* (122:1), Informa Healthcare New York, pp. 26–34.
- Hentati, R., Hentati, M., and Abid, M. 2012. “Development a New Algorithm for Iris Biometric Recognition,” *International Journal of Computer and Communication Engineering* (1:3).
- Jan, F., Usman, I., and Agha, S. 2012. “Iris localization in frontal eye images for less constrained iris recognition systems,” *Digital Signal Processing* (22:6), Elsevier, pp. 971–986.
- Kawasaki, A., Crippa, S. V., Kardon, R., Leon, L., and Hamel, C. 2012. “Characterization of pupil responses to blue and red light stimuli in autosomal dominant retinitis pigmentosa due to NR2E3 mutation,” *Investigative ophthalmology & visual science* (53:9), ARVO, pp. 5562–5569.
- Léon, L., Crippa, S. V., Borruat, F.-X., and Kawasaki, A. 2012. “Differential effect of long versus short wavelength light exposure on pupillary re-dilation in patients with outer retinal disease,” *Clinical & experimental ophthalmology* (40:1), Wiley Online Library, pp. e16–e24.
- Martinez-Ricarte, F., Castro, A., Poca, M. A., Sahuquillo, J., Exposito, L., Arribas, M., and Aparicio, J. 2013. “Infrared pupillometry. Basic principles and their application in the non-invasive monitoring of neurocritical patients,” *Neurolog{í}a (English Edition)* (28:1), Elsevier, pp. 41–51.
- Pava, M. J., and Woodward, J. J. 2012. “A review of the interactions between alcohol and the endocannabinoid system: implications for alcohol dependence and future directions for research,” *Alcohol* (46:3), Elsevier, pp. 185–204.
- Phillips, L., Robertson, D., Melson, M. R., Garland, E. M., and Joos, K. M. 2013. “Pediatric Ptosis as a Sign of Treatable Autonomic Dysfunction,” *American journal of ophthalmology* (156:2), Elsevier, pp. 370–374.
- Ropper, A. H. 1990. “The opposite pupil in herniation,” *Neurology* (40:11), AAN Enterprises, p. 1707.
- Shwe-Tin, A., Smith, G. T., Checketts, D., Murdoch, I. E., and Taylor, D. 2012. “Evaluation and calibration of a binocular infrared pupillometer for measuring relative afferent pupillary defect,” *Journal of Neuro-Ophthalmology* (32:2), LWW, pp. 111–115.
- Stalcup, S. T., Tuan, A. S., and Hesselink, J. R. 2013. “Intracranial Causes of Ophthalmoplegia: The Visual Reflex Pathways,” *Radiographics* (33:5), Radiological Society of North America, pp. E153–E169.
- Volpe, N. J., Plotkin, E. S., Maguire, M. G., Hariprasad, R., and Galetta, S. L. 2000. “Portable pupillography of the swinging flashlight test to detect afferent pupillary defects,” *Ophthalmology* (107:10), Elsevier, pp. 1913–1921.

- Wang, S., Wang, J. J., and Wong, T. Y. 2008. "Alcohol and eye diseases," *Survey of ophthalmology* (53:5), Elsevier, pp. 512–525.
- Wermund, T. K., and Wilhelm, H. 2010. "[Pupillary disorders-diagnosis, diseases, consequences],," *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* (227:11), pp. 845–851.
- Wilhelm, H. 2010. "Disorders of the pupil," *Handbook of clinical neurology* (102), pp. 427–466.
- Zaidi, F. H., Bremner, F. D., Gregory-Evans, K., Cocker, K. D., and Moseley, M. J. 2006. "Subretinal membranes are associated with abnormal degrees of pupil evasion: an index of clinical macular dysfunction," *British journal of ophthalmology* (90:9), BMJ Publishing Group Ltd., pp. 1115–1118.