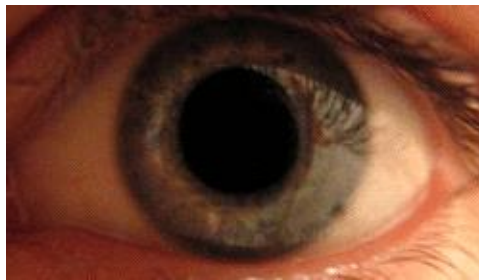


‘Eye-phone or human eye’

Pupillometrie via app vs. conventionele
pupilcontrole met het menselijk oog



J.M.L.M. Pouwels

Intensive Care Verpleegkundige/Neural Practitioner i.o.

Dr. C. Hoedemaekers

Internist-Intensivist, Medisch Werkplek Manager

J. Limpers

Hoofdverpleegkundige unit C1B/C1C

Samenvatting

Introductie: Het beoordelen van pupilreacties vormt een essentieel onderdeel van het neurologische onderzoek. Afwijkende pupilreacties kunnen een aanwijzing zijn voor intracerebrale pathologie of verslechtering van de (cerebrale) toestand van de patiënt (o.a. compressie op de N. Oculomotorius cq. hersenstam) en kan aanleiding zijn voor aanvullend onderzoek en/of aanvullende beeldvorming.

Pupillometrie met behulp van een automatisch device heeft zijn waarde bewezen en is nauwkeuriger dan observaties met het blote oog [1,2,3].

Het research team van de afdeling Neurochirurgie heeft een iPhone®-app ontwikkeld waarmee pupilcontroles kunnen worden uitgevoerd. Pupillometrie met behulp van portable device op zakformaat kan praktische en economische voordelen hebben ten opzichte van bestaande gevalideerde devices. Met deze studie wordt de bruikbaarheid en betrouwbaarheid van de app onderzocht bij patiënten op een intensive/medium care met acuut hersenletsel.

Methode: Het betreft een prospectief observationeel onderzoek. Op de afdeling intensive/medium care van het RadboudUMC wordt, bij patiënten met acuut hersenletsel, pupil-licht-reactie gemeten met behulp van twee methodes. Pupillometrie met behulp van een iPhone®-app wordt vergeleken met de conventionele pupilcontrole namelijk met het menselijk oog. Tijdens de uitvoering worden maximale en minimale pupildiameter, gemeten en geobserveerd, het percentage van constrictie berekend en vergeleken met elkaar, onder gelijke omstandigheden.

Resultaat:

Er is een verschil in absolute pupildiameter, gemeten door een iPhone®-app en door een verpleegkundige met het blote oog. De afwijkingen t.o.v. de gouden standaard zijn significant kleiner bij de iPhone®-app dan bij de metingen met het blote oog.

Conclusie:

Het meten van de maximale en minimale pupildiameter en de pupil-licht-reactie met behulp van een smartphone-app verschilt met het meten door een verpleegkundige met het blote oog. Bovendien wijken de metingen van de smartphone-app minder af van de gouden standaard dan de metingen met het blote oog, dit geldt zowel voor het meten van de maximale en minimale pupildiameter als de pupil-licht-reactie.

Inleiding

Reeds in 1812 wordt het belang van pupilcontrole beschreven [4]. Later is veel onderzoek verricht naar de samenhang tussen afwijkende pupilreacties en prognostische uitkomst van patiënten met diverse neurologische aandoeningen (neurotrauma, subarachnoïdale bloeding, subduraal hematoom) [5, 6, 7, 8]. De fysiologie van het contraheren van de pupillen na het inschijnen van een lichtbundel verloopt via een aantal zenuwbanen (Nervus Opticus en Nervus Oculomotorius) welke ontspringen in de hersenstam en in het mesencephalon. Afwijkende pupilreactie is een teken van potentieel catastrophale afwijkingen in de hersenen en vormt een essentieel onderdeel van het klinisch neurologisch onderzoek op de intensive/medium care. Bij patiënten onder sedatie is onderzoek van de pupilreacties vaak de enige mogelijke vorm van klinisch neurologisch onderzoek welke niet door sedatie wordt beïnvloed. Verandering in pupilreacties is vaak een aanleiding voor het verrichten van aanvullende diagnostiek, zoals bv. een CT scan.

De traditionele observatie van de pupillen is subjectief, dit blijkt uit een studie die de interobserver beoordelingen heeft vergeleken [2].

Conventioneel pupil onderzoek, in het bijzonder bij patiënten met cerebrale pathologie, is minder betrouwbaar dan pupillometrie met behulp van een automatisch device. Afwijkingen van 18%-39% worden beschreven in de literatuur [9]. Bovendien is de betrouwbaarheid tussen verschillende professionele observatoren groter en zijn de verschillen in observaties kleiner bij pupillometrie met behulp van een automatisch device [2, 3].

Daarbij beperkt een meting met het blote oog zich tot het wel of niet contraheren van een of beide pupillen en het maken van een ruwe schatting van de grootte. Een device meet daarentegen ook de latentie snelheid en de constrictie snelheid.

Toch is pupillometrie met een device nog geen standaard in Nederland. Mogelijke oorzaken hiervan zijn de kosten voor aanschaf en de grootte van het device. Immers, de bestaande devices passen niet in de jaszak van een arts en/of verpleegkundige. Een oplossing hiervoor zou een applicatie op een smartphone kunnen zijn. Er is een applicatie ontwikkeld door het researchteam van de afdeling Neurochirurgie van het RadboudUMC. Bij gezonde vrijwilligers is deze applicatie getest en gebleken dat deze applicatie betrouwbaarder is dan beoordelen van de pupilreacties op licht met het blote oog. Met het huidige onderzoek wordt de bruikbaarheid van de pupilapp op de een smartphone getest op de afdeling intensive/medium care bij patiënten met acuut hersenletsel.

Probleemstelling

Conventionele pupilcontrole is relatief onbetrouwbaar in het beoordelen van de diameter en de reactie op licht. Devices hebben hun waarde en betrouwbaarheid bewezen, maar zijn duur en niet op zakformaat. De vraag is of een smartphone-app een goed alternatief zou kunnen zijn.

Doelstelling

Meten van verschillen tussen pupillometrie van een pupilapplicatie op een smartphone in vergelijking met de klassieke pupilcontrole met het menselijke oog bij patiënten op een intensive/medium care met acuut hersenletsel.

Onderzoeksvraag

Is er een verschil tussen pupilcontrole met behulp van een pupilapplicatie op een smartphone en conventionele pupilcontrole met het menselijk oog bij patiënten met acuut hersenletsel op de intensive/medium care in het RadboudUMC ?

Methodiek

Het onderzoek is een prospectief observationeel onderzoek op de intensive/medium care van het RadboudUMC in Nijmegen, Nederland. Het RadboudUMC is een Academisch level 3 Traumacentrum. Het centrum voorziet in een regiofunctie. Het onderzoek vindt plaats op de afdeling Intensive Care, een level I Intensive Care met 39 volwassen bedden en 11 Medium Care bedden.

Populatie

Het onderzoek is uitgevoerd bij 11 volwassen patiënten met acuut hersenletsel, in de maand september 2017 op de intensive/medium care opgenomen in het RadboudUMC. Belangrijkste inclusie criteria waren acuut hersenletsel, waarbij pupilcontrole geïndiceerd is.

Exclusie criteria waren patiënten waarbij pupilcontrole (technisch) niet uitvoerbaar was, patiënten met bekend oogletsel. En patiënten met een aandoening die pupilreactie onbetrouwbaar maakt (bv blindheid, ernstig cataract etc.). Tevens werden patiënten geëxcludeerd met bekende licht geïnduceerde epilepsie.

Dataverzameling

Meting met de smartphone applicatie De smartphone applicatie maakt gebruik van een iPhone 6 (Apple Inc. Californië, USA). Deze applicatie maakt gebruik van een camera met 8-megapixel iSight-camera met pixels van 1,5 μ . En een 1080p HD-video-opnamefunctie (30 bps of 60 bps). De lichtintensiteit van de flash is 42 lumen. De applicatie berekent de pupilgrootte achteraf in mm.

Bij de meting van de verschillende patiënten is steeds dezelfde smartphone gebruikt. Alle metingen zijn door 1 persoon (JP) uitgevoerd. Tegelijk met het inschijnen van licht in de pupil via de smartphone werd de pupilgrootte door de verpleegkundige gemeten en vastgelegd. Alle metingen zijn verricht met standaard omgevingslicht zoals op dat moment op de IC aanwezig. De lichtsterkte van het omgevingslicht is met behulp van een lichtintensiteitsmeter (Voltcraft® MS-200 LED) gemeten.

Door middel van het activeren van de app '*Pupil Assessment*',TM wordt een fotoscherm actief. In het fotoscherm bevindt zich een scherpstelvlak voor het scannen van de iris, voor een optimale focus. Nadat de camera goed gericht is, tikt de onderzoeker op de capture-knop. De volgende acties vinden dan plaats: 1) de lamp van de iPhone® wordt gedurende 2 seconden geactiveerd, 2) de eerste foto wordt genomen binnen de latentietijd van een pupilreactie, 3) de tweede foto is genomen bij het einde van de lichtstimulatie.

De app berekent vervolgens de maximale pupildiameter de minimale pupildiameter en de pupillichtreactie. De meetresultaten van het onderzoek werden digitaal opgeslagen in het device en overgenomen in een excell bestand.

Meting door de verpleegkundige

Een gediplomeerd intensive/medium care verpleegkundige met ervaring in het uitvoeren van onderzoek naar de pupil-licht-reactie heeft direct voor en tegelijkertijd met het inschijnen van licht via de iPhone®, de pupildiameter vastgelegd. De verpleegkundige was geblindeerd voor de meetresultaten van de iPhone®-app en maakte geen gebruik van een voorbeeld sjabloon. Achteraf werd de pupilreactie handmatig berekend. De gegevens werden gedocumenteerd door de verpleegkundige en overgenomen in een excell bestand.

De volgende demografische gegevens werden gedocumenteerd: leeftijd, geslacht, kleur ogen, ras, aard van het hersenletsel, gebruik van morfine of morfinomimetica en/of, gebruik van adrenerge medicatie.

Data analyse

De maximale pupildiameter werd gedefinieerd als pupildiameter voor inschijnen van licht. De minimale pupildiameter werd gedefinieerd als pupildiameter na het inschijnen van licht en de pupil-licht-reactie was gedefinieerd als:

$$\frac{\text{Max.}\varnothing - \text{Min}\varnothing}{\text{Max. } \varnothing} \times 100\%$$

Er is in dit onderzoek gebruik gemaakt van een gouden standaard. Deze gouden standaard werd bepaald door gebruik te maken van een referentiemarker. Deze marker, gemaakt van roestvrijstaal, wordt geplaatst direct onder het onderste ooglid, en heeft een vaste diameter van exact Ø 3,96 mm. De pupilgrootte van de gouden standaard werd berekend door het aantal pixels van de pupil te vergelijken met het aantal pixels van de bekende referentie waarde.

De meting van de pupilapp (zonder correctie d.m.v. de referentie marker) werd vergeleken met de gouden standaard. Tevens is de meting door de verpleegkundige vergeleken met de gouden standaard. Dit is gedaan voor de maximale diameter, minimale diameter en verschil tussen maximale en minimale diameter (pupil-licht-reactie).

Statistiek

Verschillen tussen de metingen zijn weergegeven als verschil met de gouden standaard (in mm). De verandering in pupildiameter door licht (pupil-licht-reactie) is weergegeven als percentage. Het verschil tussen de app en de verpleegkundige is weergegeven in mm voor de maximale en minimale pupilgrootte en in % voor de reactie op licht. Verschillen tussen de verpleegkundige en app zijn geanalyseerd dmv een t test. Een p waarde < 0.05 werd beschouwd als statistisch significant.

Resultaten

Twaalf patiënten werden in het onderzoek geïnccludeerd. 1 patiënt werd geëxcludeerd omdat er geen gouden standaard beschikbaar was (2 ogen). 3 opnames van een oog bij 3 verschillende patiënten werden geëxcludeerd i.v.m. onvoldoende kwaliteit van de foto om de grootte van de pupil betrouwbaar te kunnen beoordelen. Van 19 ogen was dus een meting van verpleegkundige, app en gouden standaard beschikbaar. Deze resultaten worden hier beschreven.

Tabel 1

Demografische gegevens (n = 11)	
Leeftijd (jr)	55,82 [41-70]
Geslacht n(%)	
Man	7 (64)
Ras n(%)	
Aziatisch	2(18)
Europees	9(82)
Kleur ogen n(%)	
Donker bruin	5(46)
Blauw	3(27)
Grijs	1(9)
Grijs/blauw	1(9)
Grijs/groen	1(9)
Morfinomimetica n(%)	3(27)
Adrenerge medicatie n(%)	2(18)
Opname indicatie n(%)	
TBI	5(46)
SAH	2(18)
CVA-H	2(18)
RIP	1(9)
Encephalitis	1(9)

Waardes zijn gegevens als absolute waarde of mediaan [25 en 75% kwartiel].

TBI = Neurotrauma

SAH = Subarachnoïdale Bloeding

CVA-H = Cerebro Vascular Accident Hemorrhagisch

RIP = Ruimte Innemend Proces

De demografische gegevens staan vermeld in tabel 1. Er werden 7 mannen geïncleueerd, 4 vrouwen met een mediane leeftijd van 53 jaar. Het meest voorkomende hersenletsel was neurotrauma. De intensiteit van het omgevingslicht was 160[128-281] lux.

Verschil in maximale diameter

Table 1 Verschil van pupildiameter en pupillaire licht reflex vergeleken met gouden standaard

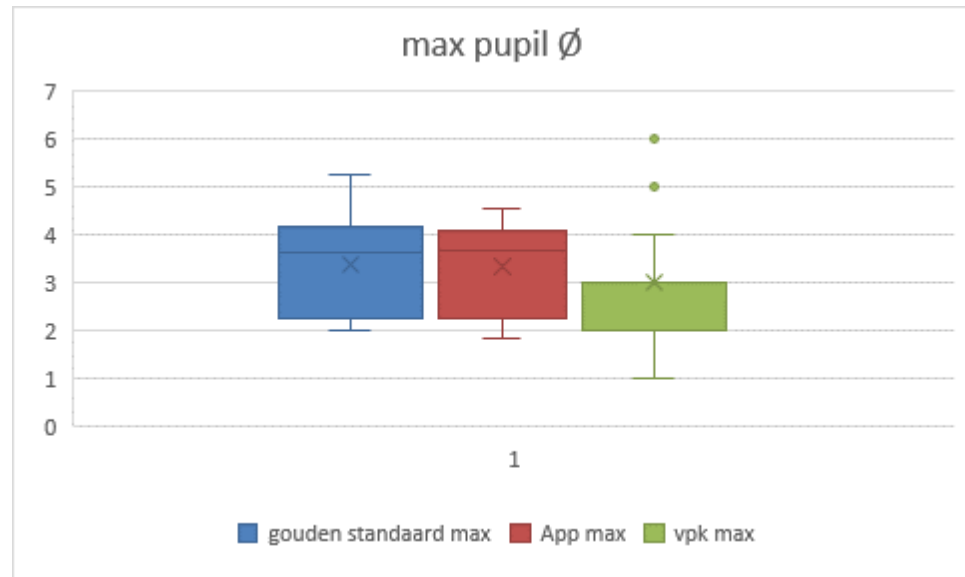
	Verschil van Gouden standaard				
	Gemiddelde	P-waarde	Abs. Gemiddelde	Std.	Abs. Std.
Min. Examiners (mm)	0.5	0.008	0.8	0.8	0.5
Min. App (mm)	-0.1	0.199	0.2	0.2	0.1
Max. Examiners (mm)	0.4	0.084	0.8	0.9	0.6
Max. App (mm)	0.1	0.422	0.2	0.3	0.2
PLR. Examiners (%)	-10.2	0.004	11.8	13.6	12.2
PLR. App (%)	3.2	0.013	4.5	5.1	3.9

Het gemiddelde verschil in maximale diameter tussen de app en de gouden standaard was 0.1 ± 0.3 mm ($p=0.422$). Het gemiddelde verschil in de maximale diameter tussen de verpleegkundige en de gouden standaard bedroeg 0.4 ± 0.9 mm ($p=0.084$). De app had een geringere afwijking tov de gouden standaard dan de verpleegkundige, dit is echter niet significant ($p=0.149$)

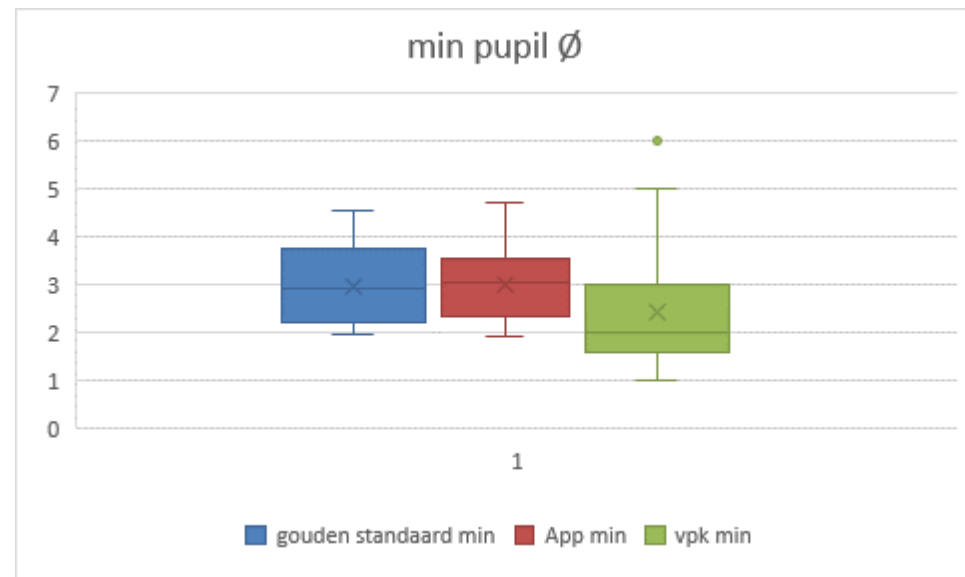
Het gemiddelde verschil in minimale diameter tussen de app en de gouden standaard was -0.1 ± 0.2 mm ($p=0.199$). Het gemiddelde verschil in de minimale diameter tussen de verpleegkundige en de gouden standaard bedroeg 0.5 ± 0.8 mm ($p=0.008$). De app had een geringere afwijking tov de gouden standaard dan de verpleegkundige, dit is significant ($p=0.003$).

Het gemiddelde verschil in pupil-licht-reactie tussen de app en de gouden standaard was $3.2 \pm 5.1\%$ ($p=0.013$). Het gemiddelde verschil in pupil-licht-reactie tussen de verpleegkundige en de gouden standaard was $-10.2 \pm 13.6\%$ ($p=0.004$). De app had een geringere afwijking tov de gouden standaard dan de verpleegkundige, dit is significant ($p<0.001$).

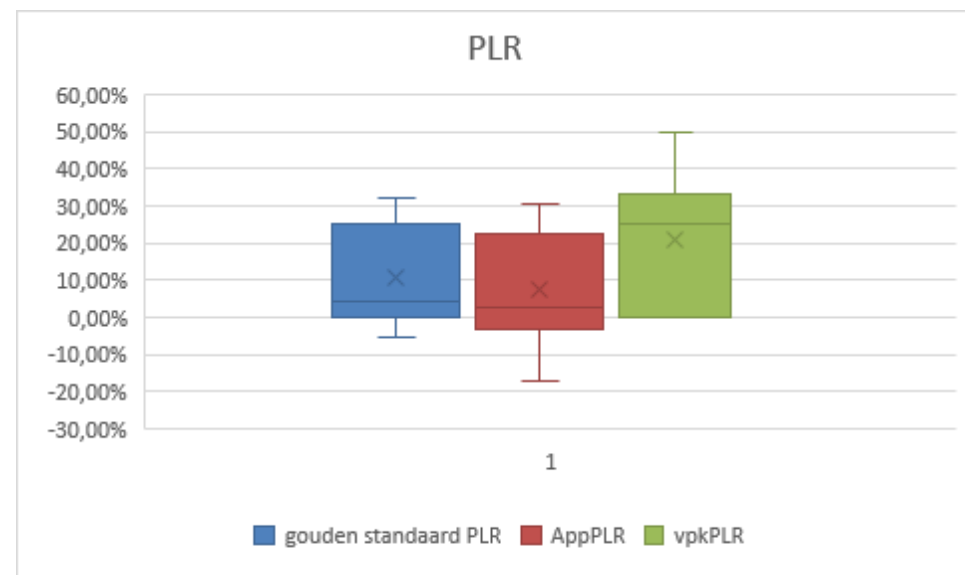
mm



mm



PLR



Discussie

Het vaststellen van de pupilreactie, de maximale en minimale pupildiameter met de pupilapp is betrouwbaarder dan met het blote oog. Hierbij is voor het eerst gebruik gemaakt van een app op een smartphone ipv een dedicated gevalideerd device.

De bevindingen komen overeen met de literatuur. Couret et al (2016) beschrijft een discrepantie van 18% (72/406) tussen conventionele pupilcontrole en pupilcontrole met een device. Bij pupillen met een diameter < 2 mm zelfs een discrepantie van 39% (24/61).

Is het verschil tussen app en verpleegkundige klinisch relevant? Een gemiddelde afwijking van 0,8 mm (std=0,85 mm) tussen de gouden standaard en de verpleegkundige tegenover een gemiddelde afwijking van 0,2 mm (std=0,25 mm) tussen de gouden standaard en de app kan mogelijk klinisch relevant zijn in herhaalde metingen. Echter dienen hiervoor meerdere metingen herhaalt te worden in de loop van de tijd om hier definitieve uitspraken over te kunnen doen.

Van klinische betekenis wordt het wanneer de app pupil-licht-reactie waarneemt, waar een verpleegkundige een lichtstijve pupil observeert.

Tevens zijn er in de literatuur aanwijzingen dat latentiesnelheid en constrictiesnelheid van toegevoegde waarde kan zijn in het vroegtijdig opsporen van pathologie in het brein. [10, 11]

Beperkingen van het onderzoek.

Het onderzoek is uitgevoerd bij een kleine populatie, met uiteenlopende neurologische pathologie. Er is geen correctie uitgevoerd voor omgevingslicht.

Voor het onderzoek werden hygiënische voorzorgsmaatregelen getroffen t.a.v. reiniging van de iPhone®. Wanneer gebruik gemaakt wordt van persoonlijke smartphones dient hier rekening mee te worden gehouden.

Dit geldt evenzeer voor het nemen van maatregelen met betrekking tot privacy en bescherming van patiëntgegevens.

Conclusie

Het onderzoek toont aan dat bij een kleine populatie patiënten met diverse neurologische aandoeningen op de intensive/medium care, het bepalen van de pupil-licht-reactie en de maximale en minimale pupildiameter met een iPhone®-app en het blote oog (verpleegkundigen) van elkaar verschilt. Daarbij is aangetoond dat zowel de minimale, de maximale pupildiameter als de pupil-licht-reactie gemeten met het blote oog meer afwijkt van de gouden standaard dan gemeten met de app.

De klinische relevantie van de afwijkingen is onbekend.

Aanbeveling

Het verdient aanbeveling de studie uit te breiden door de iPhone®-app te vergelijken met een gevalideerd device.

In navolging van deze studie lijkt het zinvol om onderzoek te verrichten bij een grotere populatie naar de klinische relevantie van de bevindingen. Tevens is het interessant om de klinische relevantie van de latentiesnelheid en van de pupil-licht-reactiesnelheid te onderzoeken.

Gezien de verschillen tussen gevalideerde devices, de iPhone®-app en het menselijk oog moet elke critical care unit overwegen om over te gaan op objectieve pupilcontrole ten faveure van de conventionele pupilcontrole met het menselijk oog.

Referenties:

- [1] The use of automated pupillometry in critical care. DWM Olson, M Fishel - Critical Care Nursing Clinics, 2016
- [2] Interrater reliability of pupillary assessments; DWM Olson, et al. - Neurocritical care, 2016
- [3] Automated pupillometer for monitoring the critically ill patient: a critical appraisal; SF Zafar, JI Suarez - Journal of critical care, 2014
- [4] Cases of apoplexy and lethargy upon the coma diseases; J. Cheyne M.D., 1812
- [5] Pupillary reactivity upon hospital admission predicts long-term outcome in poor grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. Mack, W.J., et al. - Neurocrit Care, 2008.
- [6] Acute subdural hematoma: outcome and outcome prediction. Koc, R.K., et al. - Neurosurg Rev, 1997.
- [7] Outcome after severe brain trauma due to acute subdural hematoma. Leitgeb, J., et al. - Journal of neurosurgery, 2012.
- [8] Prognostic value of the Glasgow Coma Scale and pupil reactivity in traumatic brain injury assessed pre-hospital and on enrollment: an IMPACT analysis. Marmarou, A., et al. - J Neurotrauma, 2007.
- [9] Reliability of standard pupillometry practice in neurocritical care: an observational, double-blinded study. Couret D., et al. – Critical Care, 2016.
- [10] Infrared pupillometry, the Neurological Pupil index and unilateral pupillary dilation after traumatic brain injury: implications for treatment paradigms. Chen et al., 2014.
- [11] Correlations Between Hourly Pupillometer Readings and Intracranial Pressure Values; Mc Nett, M, et al, 2017.