

**De ontwikkeling van het zien tijdens de eerste twee levensjaren
bij kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 gram**

Omslag: Jacques van Nederpelt

CIP-GEGEVENS KONINKLIJKE BIBLIOTHEEK, DEN HAAG

Hermans, Agnes Josephina Maria

De ontwikkeling van het zien tijdens de eerste twee levensjaren bij kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 gram / Agnes Josephina Maria Hermans. - [S.I.:s.n.], - III.

Proefschrift Erasmus Universiteit Rotterdam. - Met lit. opg. - Met samenvatting in het Engels.

ISBN 90-9008831-8

Trefw.: visuele ontwikkeling ; prematuren / perinatale geneeskunde.

Dit onderzoek werd financieel mogelijk gemaakt door het Praeventiefonds, Den Haag

**De ontwikkeling van het zien tijdens de eerste twee levensjaren
bij kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 gram**

Development of visual functions during the first two years of life
in infants with birth weights between 1500 and 2500 gram

PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van de graad van doctor aan de
Erasmus Universiteit Rotterdam op gezag van de
rector magnificus
Prof. dr P.W.C. Akkermans M.A.
en volgens besluit van het college voor promoties.

De openbare verdediging zal plaatsvinden op
woensdag, 15 november 1995 om 13.45 uur

door

AGNES JOSEPHINA MARIA HERMANS

geboren te Heerlen

Promotiecommissie

promotor: Prof. dr J. van Hof-van Duin

promotor: Prof. dr M.W. van Hof

Overige leden

Prof. dr C.J. de Groot

Prof. dr S.P. Verloove-Vanhorick

Prof. dr J.W. Wladimiroff

denkend aan mijn moeder

denkend aan Peter

aan Jacques voor zijn toewijding

Inleiding	9
Hoofdstuk 1 Visuele afwijkingen en de ontwikkeling van het zien bij jonge kinderen	13
1.1 Visuele afwijkingen bij kinderen	14
1.2 Kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g, een heterogene groep	22
1.3 De ontwikkeling van het zien bij jonge kinderen: methoden van meting, ontwikkeling van visuele functies en referentiewaarden	25
1.4 Vraagstellingen en onderzoeksopzet	38
Hoofdstuk 2 Visual acuity in low birth weight (1500-2500 g) neonates	49
Hoofdstuk 3 Visual outcome of low birth weight infants (1500 - 2500 g) at one year of corrected age	65
Hoofdstuk 4 Effects of low birth weight (1500 - 2500 g) on visual development during the first two years after term age, a longitudinal study	79
Hoofdstuk 5 Early development of visual acuity in low-risk preterm infants with birth weights between 1500 and 2500 g	97
Slotbeschouwing	109
Conclusies	120
Aanbevelingen	121
Samenvatting en summary	127
Dankwoord	141
Curriculum vitae	144

Inleiding

Het is mogelijk om bij kinderen, al vanaf de eerste dag na de geboorte, een kwantitatief inzicht te krijgen in verschillende aspecten van 'het zien'. Door nu vanaf de geboorte systematisch metingen te doen kan de ontwikkeling van het gezichtsvermogen van zeer jonge kinderen in kaart worden gebracht. Tevens kan men voor elk kind op elke leeftijd ook een visuele ontwikkelingsleeftijd vaststellen door de uitkomsten van het onderzoek van bepaalde visuele functies te vergelijken met beschikbare referentiewaarden.

In Nederland zijn het met name de onderzoekers van de Infant Vision Unit (hoofd: Prof. dr J. van Hof-Van Duin) van de afdeling Fysiologie I van de Erasmus Universiteit Rotterdam geweest die zich vanaf 1981 hebben toegelegd op bestudering van het visuele systeem van zuigelingen en zeer jonge kinderen. Functioneel onderzoek van het visuele systeem werd zowel bij à terme geboren kinderen als bij te vroeg geboren zuigelingen en peuters uitgevoerd. Prof. dr J. van Hof-van Duin en medewerkers hebben gedragsmatige methoden ontwikkeld voor de bepaling van visuele functies bij zuigelingen en jonge kinderen en referentiewaarden opgesteld voor kinderen in de eerste vijf levensjaren voor de gezichtsscherpte, het gezichtsveld, de optokinetische nystagmus en de visuele dreigkniprespons. Het accent van de onderzoekslijn van de Infant Vision Unit ligt vooral op het opsporen van visuele afwijkingen bij kinderen met een mogelijk verhoogd risico voor afwijkingen in visuele functies, en niet zozeer op vroege opsporing van bijvoorbeeld strabismus of organische oogafwijkingen.

In dit kader is zowel door de Infant Vision Unit van de Erasmus Universiteit Rotterdam als ook door andere onderzoeksinstituten onderzoek gedaan naar de ontwikkeling van het zien bij neuropediatrie patiënten, kinderen met perinatale hypoxie en kinderen met een zeer laag geboortegewicht (Very Low Birth Weight; VLBW; 500 tot 1500 g). De resultaten wijzen op een verhoogd percentage afwijkingen bij deze kinderen in de gezichtsscherpte, het gezichtsveld, de optokinetische nystagmus, de visuele dreigkniprespons en de oogstand. Prospectief onderzoek bij VLBW-kinderen geeft aan dat tenminste tot en met de basisschoolleeftijd de kans op afwijkingen verhoogd kan zijn. Zo is de gemiddelde gezichtsscherpte bij VLWB-kinderen al op de gecorrigeerde leeftijd van drie maanden (correctie voor vroeggeboorte) significant lager dan bij kinderen met een normaal geboortegewicht. Het percentage afwijkingen in de gezichtsscherpte is al verhoogd vanaf de gecorrigeerde leeftijd van zes weken, en is op de gecorrigeerde leeftijd van één jaar ongeveer 18%. Verder blijkt ongeveer 15% van de VLBW-kinderen op de leeftijd van één jaar een afwijkende oogstand te hebben.

Vroege opsporing van visuele stoornissen is van belang uit het oogpunt van optimale behandeling van het kind en goede begeleiding van kind en ouders of verzorgers. Voor kinderen met ernstige neurologische stoornissen betekent dit dat onderzoek van visuele functies bij voorkeur al vanaf de leeftijd van zes weken moet worden verricht.

Voor kinderen met een zeer laag geboortegewicht hebben de resultaten van prospectief onderzoek tot de aanbeveling geleid dat bepaling van de gezichtsscherpte vanaf de leeftijd van negen maanden dient plaats te vinden. Daarnaast wordt ook onderzoek van

het gezichtsveld zinvol geacht wanneer VLBW-kinderen neurologische afwijkingen vertonen of wanneer 'retinopathy of prematurity' (ROP) aanwezig is (met littekenvorming en/of na cryocoagulatie). Onderzoek van de oogstand wordt vanaf de leeftijd van 3 maanden aanbevolen, waarbij het onderzoek met regelmatige tussenpozen herhaald moet worden, aangezien ook nog op de leeftijd van 5 jaar een afwijkende oogstand voor het eerst waargenomen kan worden.

De definitie van laag geboortegewicht die in dit proefschrift wordt gebruikt is afkomstig van de World Health Organisation (WHO). De WHO verstaat onder kinderen met een laag geboortegewicht (Low Birth Weight; LBW) kinderen die bij hun geboorte in de gewichtscategorie vallen van 500 tot 2500 g. Bij bestudering van de ontwikkeling van visuele functies bij kinderen is wereldwijd de aandacht tot nu toe voornamelijk uitgegaan naar het onderste deel van deze categorie, te weten kinderen met een zeer laag geboortegewicht (Very Low Birth Weight; 500 tot 1500 g) en naar kinderen met neurologische afwijkingen. Bij kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g, het bovenste deel van de Low Birth Weight categorie, is de visuele ontwikkeling vanaf de geboorte nog niet longitudinaal onderzocht. Wel zijn er aanwijzingen in de literatuur dat kinderen met een geboortegewicht lager dan 2000 g minder vaak een normale gezichtsscherpte vertonen op de kleuter- en basisschoolleeftijd en dat in deze categorie vaker een afwijkende oogstand voorkomt dan bij kinderen met een normaal geboortegewicht.

Tot nu toe is het echter niet goed mogelijk aan te geven of bij kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g al op de zuigelingenleeftijd sprake is van een verhoogd percentage visuele afwijkingen en of bijstelling van het screeningsbeleid voor vroege opsporing van visuele stoornissen voor deze groep gewenst is. Gezien de gevonden afwijkingen bij VLBW-kinderen zou dit het geval kunnen zijn. In dit promotie-onderzoek wordt getracht hieromtrent meer duidelijkheid te verschaffen.

Het doel van dit onderzoek is inzicht te verkrijgen in de ontwikkeling van het zien bij kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g in hun eerste twee levensjaren. De resultaten kunnen van belang zijn voor het beleid in Nederland ten aanzien van de vroege opsporing van afwijkingen in 'het zien'. De vraag die daartoe beantwoord dient te worden is of kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g een verhoogd risico hebben voor het krijgen van afwijkingen in bepaalde visuele functies en zo ja, om welke functies het gaat. Met dit onderzoek wordt de onderzoekslijn van de Infant Vision Unit van de Erasmus Universiteit Rotterdam voortgezet.

Er werd een prospectief onderzoek opgezet waarbij een aantal visuele functies, zowel in de neonatale periode als op de gecorrigeerde leeftijden (gecorrigeerd voor de vroeggeboorte) van 6 weken en respectievelijk 3, 6, 9, 12, 18 en 24 maanden, bepaald werd. Het onderzoek werd uitgevoerd op de Afdeling Kindergeneeskunde van het Zuiderziekenhuis in Rotterdam. Het onderzoekscohort werd gevormd door alle kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g die direct na de geboorte of in de eerste vier levensweken opgenomen werden op de Afdeling Kindergeneeskunde van het Zuiderziekenhuis. De gegevens werden verzameld in de periode januari 1987 - juli 1990. De

resultaten werden verwerkt en geanalyseerd op de afdeling Fysiologie I van de Erasmus Universiteit Rotterdam. Het onderzoek werd financieel mogelijk gemaakt door het Praeventiefonds (nr. 28-1430,1).

Het proefschrift is als volgt ingedeeld: In hoofdstuk 1 wordt een theoretisch kader geschetst van het onderwerp van dit proefschrift. Hierbij worden behandeld het vóórkomen van visuele afwijkingen bij kinderen, de mogelijke oorzaken daarvan, de invloed van visuele afwijkingen op de ontwikkeling van het kind en het beleid in Nederland ten aanzien van de vroege opsporing van visuele stoornissen. Hierna volgt een overzicht van kenmerken van de groep kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g waarbij aandacht besteed wordt aan de niet-visuele ontwikkeling. Tevens worden beschreven de visuele functies die in dit proefschrift aan de orde komen, de ontwikkeling van deze functies bij jonge kinderen en de in dit proefschrift gebruikte referentiewaarden. Het betreft de functies gezichtscherpte, het gezichtsveld, de optokinetische nystagmus en de visuele dreig-kniprespons. Tenslotte wordt kort ingegaan op enkele aspecten van de ontwikkeling van het oog en het centrale visuele systeem. Het eerste hoofdstuk wordt afgesloten met de vraagstellingen en een beschrijving van de onderzoeksopzet.

In de hoofdstukken twee tot en met vijf worden de onderzoeksresultaten weergegeven. Het tweede hoofdstuk bevat de resultaten van de bepaling van de gezichtscherpte bij neonaten met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g. Ook wordt een antwoord gegeven op de vraag of in de neonatale periode sprake is van ontwikkeling van de gezichtscherpte en of er verschil in (ontwikkeling van) de gezichtscherpte is tussen preterme en à terme geboren neonaten en tussen neonaten met en zonder perinatale risicofactoren ('high' en 'low-risk' kinderen). In het derde hoofdstuk worden de uitkomsten beschreven van het onderzoek van visuele functies op de gecorrigeerde leeftijd van 1 jaar bij kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g. Tevens komen in dit hoofdstuk de mogelijke effecten aan de orde van perinatale risicofactoren op visuele functies bij deze groep kinderen. Het vierde hoofdstuk bevat een overzicht van de resultaten van het onderzoek van visuele functies op de gecorrigeerde leeftijden van 6 weken en respectievelijk 3, 6, 9, 12, 18 en 24 maanden. Hierop volgen aanbevelingen voor een beleid, gericht op vroege opsporing van visuele afwijkingen. In het vijfde hoofdstuk tenslotte wordt verslag gedaan van de bepaling van de gezichtscherpte bij 'low-risk' preterme geboren kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g in hun eerste twee levensjaren. In dit hoofdstuk wordt onderzocht of deze groep kinderen de normale ontwikkeling van de gezichtscherpte volgt.

In de slotbeschouwing worden de vraagstellingen van dit proefschrift geëvalueerd aan de hand van de resultaten van het onderzoek, die vermeld staan in de hoofdstukken 2, 3, 4 en 5. Het proefschrift eindigt met conclusies en aanbevelingen.

HOOFDSTUK 1

Visuele afwijkingen en de ontwikkeling van het zien
bij jonge kinderen

1.1 Visuele afwijkingen bij kinderen

In dit proefschrift worden de resultaten weergegeven van onderzoek bij jonge kinderen van vier visuele functies die met gedragsmatige methoden zijn onderzocht. Het betreft onderzoek van de gezichtsscherpte, gezichtsveld, optokinetische nystagmus en visuele dreigkniprespons. Door bepaling van deze functies kan de visuele ontwikkeling van een kind kwantitatief worden vastgesteld en kan een indruk verkregen worden van de mate van ontwikkeling van het visuele systeem. Daarnaast werd bij elk kind de oogstand beoordeeld. Het onderzoek in dit proefschrift heeft zich dus beperkt tot functies, waarmee de ontwikkeling van 'het zien' bij jonge kinderen beschreven kan worden. Andere aspecten van 'het zien' zijn hier buiten beschouwing gebleven.

Afwijkingen in visuele functies kan men definiëren als waarden onder een bepaalde percentiel en ook als de betekenis die deze afwijkingen hebben voor het functioneren van het kind. De WHO hanteert een indeling naar 'impairment' (afwijking, verstoring op orgaanniveau), 'disability' (de gevolgen die een 'impairment' heeft voor het functioneren op individueel niveau) en 'handicap' (een nadeel als gevolg van een 'impairment' of 'disability' voor het sociale functioneren)(181). De WHO geeft in de categorie 'impairments' grenswaarden voor de gezichtsscherpte en het gezichtsveld. Deze waarden geven aan wanneer een functie als 'impaired' (afwijkend) beschouwd wordt. Bij het follow-up onderzoek onder 5-jarige kinderen met een zeer laag geboortegewicht en/of een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken werd dit WHO-concept toegepast (43,137,138). De resultaten van dit onderzoek geven op deze manier een goede indruk van de mate waarin afwijkingen in visuele functies invloed hebben op het dagelijks functioneren van 5-jarige kinderen. Een probleem is dat het concept nog niet uitgewerkt is voor afwijkingen in visuele functies bij zuigelingen en jonge kinderen.

Dit laatste geldt in zijn algemeenheid, wanneer men de criteria voor blindheid en slechthoortigheid bekijkt. De indeling van de WHO, maar ook andere gebruikte indelingen, zijn gebaseerd op waarden voor de gezichtsscherpte (en voor het gezichtsveld, wanneer gezichtsveldafwijkingen in de definitie zijn opgenomen) zoals die voor volwassenen gelden. Als maat voor 'severe low vision' (in sommige landen gelijkgesteld aan 'legal blindness') geeft de WHO een gezichtsscherpte op van minder dan 0,12 (6/48 of 20/160) (181). Maar voor een kind van drie maanden is dit een normale visus. Dit betekent dat een classificatie naar blindheid en slechthoortigheid volgens bijvoorbeeld de WHO-indeling voor zuigelingen en jonge kinderen onbruikbaar is.

Prevalentie- en incidentiecijfers, maar ook gegevens over de oorzaken van visuele afwijkingen bij kinderen, hebben meestal betrekking op de gezichtsscherpte of de oogstand. Hoewel blindheid en slechthoortigheid een enorme invloed hebben op het functioneren van een kind, komt hiermee toch een erg eenzijdig beeld naar voren van de prevalentie van visuele afwijkingen bij kinderen. Onder visuele afwijkingen bij jonge kinderen, ofwel afwijkingen in 'het zien', kunnen ook afwijkingen van het gezichtsveld of het binoculair

diepteziën worden verstaan. Ook kan men een afwezige visuele dreig-kniprespons of een asymmetrische monoculaire optokinetische nystagmus als visuele afwijkingen beschouwen wanneer zij op een bepaalde leeftijd vóórkomen, omdat zij een indruk geven over de mate van ontwikkeling van het visuele systeem op een bepaald moment.

Resultaten van onderzoek van visuele functies bij mogelijke risicogroepen dienen gezien te worden in relatie tot de prevalentie, incidentie en oorzaken van visuele afwijkingen bij kinderen in het algemeen. Alleen op deze manier kunnen resultaten van onderzoek bij mogelijke risicogroepen in perspectief worden geplaatst en kan een goede afweging worden gemaakt ten aanzien van de wenselijkheid van vroege opsporing.

1.1.1 Prevalentie en incidentie van visuele afwijkingen bij kinderen

Het is moeilijk een goed beeld te geven van de incidentie en prevalentie van visuele afwijkingen bij kinderen op landelijk niveau. De beschikbare gegevens hebben zoals gezegd vaak alleen betrekking op de prevalentie van blindheid en slechtziendheid. Gegevens over visuele afwijkingen worden bovendien meestal niet voor de gehele bevolking routinematig geregistreerd. Er bestaat in Nederland bijvoorbeeld geen meldingsplicht voor blindheid, slechtziendheid of amblyopie. Men is daarom voor prevalentie- en incidentiecijfers daarom aangewezen op onderzoeken die beperkt zijn tot een bepaald geografisch gebied of die onder een ziekenhuispopulatie zijn uitgevoerd. Een dergelijke gegevensverzameling draagt het risico in zich van onderrapportage (61). De werkelijke prevalentie ligt vaak hoger.

Ook het feit dat niet steeds dezelfde criteria gehanteerd worden om een bepaalde visuele functie als afwijkend te beschouwen, is een factor die de interpretatie van prevalentie- en incidentiecijfers bemoeilijkt. Een bepaalde visuele functie kan bovendien op diverse manieren onderzocht worden met voor elke wijze van bepaling andere referentiewaarden en dus andere frequenties van gemeten afwijkingen. Het hanteren van verschillende definities van blindheid, slechtziendheid maar ook van 'kinderen' maakt vergelijkingen tussen landen en studies eveneens moeilijk. Dit geldt ook voor de interpretatie van prevalentiecijfers die voor steeds andere leeftijdsgroepen zijn vastgesteld.

Incidentie- en prevalentiecijfers van blindheid bij kinderen kunnen dan ook slechts onder voorbehoud gegeven worden. Volgens het WHO-Bulletin (59) is de prevalentie van blindheid 0,2-0,3 per 1000 kinderen in geïndustrialiseerde landen en ongeveer 1,0-1,5 per 1000 kinderen in arme landen (zie 15 voor overzicht, 46,53,61,132,146,147). Er zijn ongeveer 1,5 miljoen blinde kinderen op de wereld, waarvan 90% in ontwikkelingslanden woont (53).

In Nederland worden cijfers over visuele afwijkingen, en over blindheid en slechtziendheid in het bijzonder, niet routinematig geregistreerd door het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Wel bevatte de gezondheidsenquête van 1986/1988 die door het CBS samen met het Nederlands Instituut voor Maatschappelijk Werk Onderzoek werd uitgevoerd, vragen met betrekking tot 'het zien'. Volgens deze enquête was 0,2% van de

kinderen uit de leeftijdscategorie van 5 tot 14 jaar 'zeer ernstig slechtziend', hetgeen betekent dat, met correctie, geen 'gewone letters' gelezen konden worden (29). Ook nog op een andere manier kan een indruk gegeven worden van het aantal blinde en slechtziende kinderen in Nederland. Weliswaar is deze benadering vrij grof en indirect: Op 1 januari 1980 verbleven 1334 kinderen en adolescenten, in leeftijd variërend van 7 tot 19 jaar, in de Nederlandse instituten voor blinde en slechtziende kinderen (124). Dit komt overeen met ongeveer 0,5 per 1000 Nederlandse kinderen in genoemde leeftijdscategorie (28). Dit cijfer is waarschijnlijk een onderschatting aangezien slechtziendheid frequent voorkomt onder mentaal geretardeerde kinderen, en deze kinderen niet in instituten voor blinde en slechtziende kinderen verblijven (174). Bovendien worden tegenwoordig veel kinderen ambulante begeleid. Het cijfer dat Van de Pol geeft van dezelfde orde van grootte als het cijfer van de WHO dat betrekking heeft op de geïndustrialiseerde landen (59).

Cijfers op bevolkingsniveau voor wat betreft een afwijkend gezichtsveld, een afwezige visuele dreig-knip respons of een asymmetrische optokinetische nystagmus zijn niet aanwezig. Over de frequentie van het vóórkomen van strabismus zijn wel cijfers beschikbaar, hoewel niet op bevolkingsniveau. In de leeftijdscategorie tot vijf jaar bedraagt deze in Nederland 1-3% (71,89,126). Dit cijfer is gebaseerd op enkele onderzoeken bij groepen kinderen uit eenzelfde geografisch gebied in Nederland en komt overeen met hetgeen ook internationaal gevonden wordt in deze groep (146, zie (127) voor een overzicht).

Hoewel er weinig gegevens beschikbaar zijn over de incidentie en prevalentie van visuele afwijkingen bij kinderen in het algemeen, zijn er wel cijfers beschikbaar over het vóórkomen van visuele afwijkingen bij kinderen met een laag (500 tot 2500 g) en zeer laag geboortegewicht (500 tot 1500 g)(49,180). Deze gegevens zijn merendeels afkomstig van onderzoek dat vanuit een bepaald ziekenhuis of in een bepaalde regio is verricht, en kunnen als zodanig niet zonder meer naar bevolkingsniveau vertaald worden. Bij een onderzoek onder 1485 Engelse kinderen met een geboortegewicht lager dan 2000 g is beschreven dat op de basisschoolleeftijd de gezichtsscherpte bij deze kinderen vaker suboptimaal was (17%) in vergelijking met kinderen van een normaal geboortegewicht. Ook ernstige afwijkingen van de gezichtsscherpte (1%) kwamen bij deze geboortegewichtscategorie vaker voor (3). Een dergelijke bevinding werd ook aangetroffen in een onderzoek onder 539 Deense schoolkinderen met een geboortegewicht lager dan 2000 g. Ook hier was de gezichtsscherpte vaker suboptimaal dan bij kinderen met een normaal geboortegewicht. Bij kinderen met een geboortegewicht lager dan 1500 g kwam dit het meest voor (50). Bij 22,5 % van de kinderen met een geboortegewicht lager dan 2000 g werd ook strabismus vastgesteld (50). Ook op 18-jarige leeftijd had maar 77% van de kinderen met een geboortegewicht lager dan 2000 g een optimale visus (51).

Resultaten van prospectief onderzoek van visuele functies bij Nederlandse VLBW-kinderen geven aan dat er bij alle onderzochte functies, te weten de gezichtsscherpte, het

gezichtsveld, de binoculaire en monoculaire OKN en de visuele dreig-kniprespons, sprake lijkt te zijn van een vertraagde ontwikkeling tot ongeveer de leeftijd van 6 maanden, en dat de prevalentie van afwijkingen in visuele functies verhoogd blijft tot tenminste de basisschoolleeftijd (71,126). Op 2,5 jarige leeftijd vertoonde 14 % van de 65 onderzochte kinderen een te lage binoculaire gezichtsscherpte, en 27% een te lage monoculaire gezichtsscherpte (71). Op de leeftijd van 6,5 jaar was de prevalentie van kinderen met een te lage monoculaire gezichtsscherpte nog steeds verhoogd, afhankelijk van de meetmethode variërend van 7,9 tot 19,8% van de onderzochte 450 kinderen (126,166).

Naast een verhoogd percentage afwijkingen in de gezichtsscherpte, werd ook beschreven dat bij VLBW-kinderen de prevalentie van afwijkingen in het binoculaire en monoculaire gezichtsveld, de binoculaire en monoculaire OKN en oogstand verhoogd was vanaf de leeftijd van 6 weken tot tenminste 6 jaar. (71,126,164, voor een overzicht (127)). Bij prospectief onderzoek onder 65 VLBW-kinderen bleek op de leeftijd van 2,5 jaar bij 5% van de kinderen een afwijkend gezichtsveld voor te komen, en bij 12 % een binoculaire of monoculaire OKN-asymmetrie (71). Op de leeftijd van 5 jaar waren de prevalentiecijfers voor een afwijkend binoculair en monoculair gezichtsveld respectievelijk 28 en 17%, en voor een binoculaire of monoculaire asymmetrische OKN 11 respectievelijk 25%. De oogstand was afwijkend bij 14% van de 450 onderzochte kinderen op deze leeftijd (126).

Bij 1,9% van de onderzochte 891 vijf-jarige Nederlandse kinderen met een zeer laag geboortegewicht of een zeer korte zwangerschapsduur werd een 'disability' of 'handicap' aangetroffen als gevolg van een visuele stoornis, en 0,7% van de kinderen bleek blind te zijn (138).

1.1.2 Etiologie van visuele afwijkingen bij kinderen

Het is moeilijk uitspraken te doen over de etiologie van visuele afwijkingen bij kinderen, omdat ook hier uniformiteit in de wijze van registreren ontbreekt. Visuele afwijkingen kan men indelen naar genetisch bepaalde oorzaken, prenatale oorzaken (bijvoorbeeld rubella, toxoplasmose, alcohol), perinatale oorzaken (bijvoorbeeld perinatale hypoxie, ROP) en postnatale (verworven) oorzaken (bijvoorbeeld vitamine A-deficiëntie) (15,53). Een dergelijke indeling geeft tegelijkertijd de mogelijkheden van preventie aan. Daarnaast kan men visuele afwijkingen anatomisch classificeren naar afwijkingen van het oog zelf en naar afwijkingen in het centrale visuele systeem.

Analoog aan het onderzoek naar de prevalentie van visuele afwijkingen, beperkt men zich bij onderzoek naar de oorzaken ervan ook vaak tot blindheid en slechtziendheid. Tot nu toe schort het wereldwijd niet alleen aan inzicht in de prevalentie, maar ook in de oorzaken van blindheid en slechtziendheid bij kinderen, alsmede in de veranderingen die zich daarin in de loop van de tijd voordoen. Via een nieuw gestandaardiseerd protocol, dat door het International Centre for Eye Health (ICEH), een instituut dat samenwerkt met de WHO, in 1990 is ontworpen, wordt geprobeerd daar verandering in te brengen (59).

Wereldwijd gezien wordt als belangrijkste oorzaak van blindheid bij kinderen de cornea-afwijkingen als gevolg van vitamine A-deficiëntie gezien (53). Uitgaande van de beschikbare informatie gelden als meest voorkomende oorzaken van blindheid en slechtiendheid in Afrika en Azië verlittekening van de cornea, secundair aan ondervoeding, vitamine A-deficiëntie, mazelen of herpes simplex infectie, naast ophthalmia neonatorum, cataract, congenitaal glaucoom en uveïtis.

In Europa en Noord-Amerika daarentegen blijken de voornaamste oorzaken van blindheid en slechtiendheid bij kinderen gelegen in genetisch bepaalde aandoeningen, waarvan congenitaal cataract, erfelijke retinale dystrofieën en albinisme de meest voorkomende zijn. Ongeveer de helft van de aandoeningen die blindheid bij kinderen veroorzaken lijkt genetisch bepaald (85,132,132,133). Andere belangrijke oorzaken of omstandigheden die geassocieerd worden met blindheid of slechtiendheid bij kinderen betreffen 'retinopathy of prematurity' (ROP), prematuriteit, perinatale hypoxie, en afwijkingen in het centrale zenuwstelsel als gevolg van perinatale omstandigheden zoals perinatale hypoxie (15,53,59,123,124,133,177). In het onderzoek van Williamson onder 0- tot 3-jarige kinderen werd bij eenderde van de kinderen met visuele stoornissen een relatie met perinatale omstandigheden gerapporteerd (177).

Uitkomsten van onderzoek, in Nederland verricht bij groepen preterme en à terme geboren kinderen, onder andere afkomstig uit ziekenhuizen in de regio Rotterdam, geven ook aan dat prematuriteit en perinatale hypoxie een negatieve invloed kunnen hebben op de visuele ontwikkeling, waarbij niet alleen de gezichtsscherpte, maar ook de ontwikkeling van het gezichtsveld, de binoculaire en monoculaire OKN en de visuele dreig-kniprespons gestoord kan zijn. Wanneer vroeggeboorte vergezeld gaat van perinatale of neonatale complicaties kan de visuele ontwikkeling vertraagd, en mogelijk blijvend afwijkend zijn (162,163). Hoewel preterme geboren kinderen zonder perinatale of neonatale complicaties de normale visuele ontwikkeling in de eerste levensjaren lijken te volgen (wanneer men uitgaat van een gecorrigeerde leeftijd voor de vroeggeboorte)(115,156,161,162,163,165), zijn er ook aanwijzingen dat gezonde preterme kinderen op 3- en 4-jarige leeftijd een afwijkende gezichtsscherpte gaan vertonen (57,141). Wat betreft VLBW-kinderen, die in meerderheid preterme geboren zijn, lijkt het evenwel duidelijk dat er sprake is van blijvende visuele afwijkingen. De prevalentie van diverse visuele functies was bij hen verhoogd tot tenminste de basisschoolleeftijd (71,126,127,138,164). Hoewel er aldus aanwijzingen zijn dat VLBW-kinderen als groep een verhoogde kans hebben op afwijkingen in de visuele functies, zijn de uitkomsten van onderzoek bij deze kinderen niet eensluidend over de relatie daarvan met de zwangerschapsduur. Terwijl bij sommige onderzoeken wél een verhoogde kans op afwijkingen afwezig leek bij afname van de zwangerschapsduur (71), werd bij andere onderzoeken geen verschil gevonden (126,138, 161).

Via retrospectief onderzoek bij kinderen die een toestand van perinatale hypoxie

doorgemaakt hebben, werd vastgesteld dat bij deze kinderen vaak visuele afwijkingen voorkomen. De afwijkingen varieerden van mild tot zeer ernstig. Ook blindheid werd bij deze kinderen aangetroffen (63,64,158). De grootste afwijkingen kwamen voor bij kinderen met neonatale convulsies en neurologische afwijkingen (63,64,158). Bij tweederde van deze kinderen was ook de oogstand afwijkend (66,158). De resultaten van prospectief onderzoek bij kinderen met (lichte) perinatale hypoxie wijzen op een voornamelijk vertraagde ontwikkeling van visuele functies (63,64,71). In de eerste zes maanden werden er meer visuele afwijkingen aangetroffen in de groep kinderen met perinatale hypoxie, dan bij een controlegroep. Bij kinderen met een zwangerschapsduur van minder dan 31 weken die ook neurologische afwijkingen vertoonden, kwamen de meeste visuele afwijkingen voor (63,64). Er werd bij deze prospectieve studies een normale visuele ontwikkeling gerapporteerd bij kinderen met perinatale hypoxie én een geboortegewicht van 1500 gram (64,71). Kinderen met neurologische afwijkingen vormden hierop een uitzondering. Hoewel deze uitkomsten de indruk wekken dat de gevolgen van perinatale hypoxie slechts tijdelijk en beperkt zijn voor wat betreft het effect op visuele functies, zijn de resultaten van retrospectieve en prospectieve studies niet goed vergelijkbaar. Er waren zowel verschillen in de wijze waarop perinatale hypoxie gedefinieerd werd, als ook verschillen tussen de onderzoeksgroepen voor wat betreft kenmerken zoals geboortegewicht en zwangerschapsduur. Men zou wel de conclusie kunnen trekken dat de afwijkingen in visuele functies groter kunnen zijn, naarmate het kind aan ernstiger hypoxie heeft blootgestaan.

Ook ROP is een belangrijke oorzaak van blindheid en slechtziendheid. Uitgaande van gegevens uit de periode 1975-1987, was de incidentie van blindheid en slechtziendheid tengevolge van ROP onder kinderen van 2 tot 13 jaar in Nederland 3,64 per 100.000 levendgeborenen. Er lijkt sprake te zijn van een toename van de incidentie ten opzichte van eerder onderzoek (27). De gevolgen voor de gezichtsscherpte lijken afhankelijk van het stadium waarin ROP verkeert. Prospectief onderzoek bij Nederlandse VLBW-kinderen tot de leeftijd van 2,5 jaar gaf aan dat alleen bij ROP-stadium 4 de gezichtsscherpte significant lager was en dat er ook meer afwijkingen in het gezichtsveld voorkwamen bij dit stadium. De gezichtsscherpte bij kinderen met ROP-stadium 3 (en behandeling met cryotherapie) bleek normaal te zijn (48,71). Er zijn aanwijzingen dat de ontwikkeling van het gezichtsveld bij kinderen met ROP-stadium 3 in de eerste twee levensjaren mogelijk vertraagd is (48,95). Over de ontwikkeling van het gezichtsveld op latere leeftijd is bij deze kinderen nog weinig bekend.

In Afrika is blindheid of slechtziendheid meestal een geïsoleerde aandoening, omdat preterm geboren kinderen en kinderen met een complexe genetische aandoening weinig overlevingskansen hebben (15). Daarentegen zijn in Europa en N-Amerika bij blindheid of slechtziendheid ook vaak andere delen van het centrale zenuwstelsel aangedaan. Dit blijkt enerzijds uit het feit dat blindheid en slechtziendheid vaak samengaat met mentale retardatie, neuromotorische ontwikkelingsstoornissen, spraak-taalstoornissen en spasticiteit

(61,123,138,146,177). Anderzijds hebben kinderen met neurologische afwijkingen, zoals 'cerebral palsy' of neuromotorische retardatie, ook vaak afwijkingen van gezichtsscherpte, gezichtsveld of oogstand die soms al op de à terme leeftijd worden vastgesteld (2,32,33,64,66,71,77,83,84,113,115,135,146,156,163). Ongeveer de helft van de kinderen en adolescenten met cerebral palsy bijvoorbeeld heeft een te lage gezichtsscherpte (135).

De relatie tussen uitkomsten van onderzoek van visuele functies en betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel wordt geïllustreerd door het gegeven dat VLBW-kinderen, maar ook 'high risk' preterm geboren kinderen, neuropediatrie patiënten en kinderen met een voorgeschiedenis van perinatale hypoxie vaak een asymmetrische binoculaire en monoculaire OKN vertonen (63,64,66,71,126,157,158,162,163,164). In veel gevallen is de asymmetrische binoculaire OKN gerelateerd aan ernstige schedelechografische bevindingen zoals intraventriculaire en parenchymale bloedingen, ventrikelverwijding en periventriculaire leucomalacie. Er wordt dan een slechtere respons waargenomen bij stimulatie naar de (meer) beschadigde hersenhelft (64,71,157,158,163,164).

De resultaten van follow-up onderzoek bij VLBW-kinderen wijzen bovendien uit dat er in veel gevallen sprake is van cerebrale slechthziendheid (71,126,164). Ook bij VLBW-kinderen en kinderen die een toestand van perinatale hypoxie hebben doorgemaakt, worden meer afwijkingen in gezichtsscherpte, gezichtsveld, OKN en oogstand waargenomen wanneer zij neurologische stoornissen of echografisch vastgesteld cerebrale afwijkingen vertonen. Voor VLBW kinderen is de kans hierop zelfs 5 tot 10 maal groter (64,66,71,158). Met name wordt een sterke associatie gevonden tussen visuele afwijkingen en het voorkomen van cysteuzen periventriculaire leukomalacie (58).

1.1.3 Preventie van visuele afwijkingen bij kinderen

Preventie van visuele afwijkingen is voorkómen dat de afwijking optreedt (primaire preventie), vroegtijdige opsporing en behandeling voordat de 'patiënt' zich er van bewust is (secundaire preventie), en beperking van de negatieve gevolgen van de opgetreden afwijking voor het kind en de ouders (tertiaire preventie) (128).

Door te zorgen voor een goede voedingstoestand, supplementatie van vitamine A, vaccinatie tegen mazelen en rubella en goede medicatie zou het grootste deel van de oorzaken van blindheid en slechthziendheid te voorkomen of te behandelen zijn, althans in een groot deel van de wereld. Dit vereist veelal wel een verbetering van het gezondheidszorgsysteem ter plaatse (15,53,60). In landen waar genetische oorzaken de overhand hebben kan men door het geven van genetisch advies en door prenatale diagnostiek de prevalentie van blindheid en slechthziendheid terugdringen (85). Als het gaat om de perinatale oorzaken van genoemde afwijkingen dan liggen de mogelijkheden voor primaire preventie bij verdere verbetering van de zorg voor aanstaande moeder en kind (60).

Het vroegtijdig onderkennen van een afwijkende oogstand kan, door een tijdige en

adequate behandeling, verlies van binoculair diepteziën en amblyopie voorkómen (secundaire preventie). Onvoldoende binoculair diepteziën kan negatieve effecten hebben op bijvoorbeeld de fijne oog-handcoördinatie en kan de opleiding voor bepaalde beroepen beletten dan wel onmogelijk maken (hoogwerkers, piloten, schepelingen, chirurg, oogarts)(125). Amblyopie wordt geassocieerd met een verhoogde kans op blindheid aan het niet-aangedane oog (153).

De mogelijkheden tot behandeling van visuele afwijkingen en ook het moment waarop dat zal plaatsvinden, zullen afhangen van de betreffende aandoening (37,60,62). Maar het lijkt gezien het bestaan van sensitieve perioden, en de plasticiteit van het centrale visuele systeem (zie paragraaf 1.3.7) wel aannemelijk dat behandeling het beste resultaat oplevert wanneer daarmee zo vroeg mogelijk wordt gestart. Tijdige opsporing van visuele afwijkingen is van belang, niet alleen voor een tijdige behandeling, maar ook voor een adequate begeleiding van kind en ouders/verzorgers, zodat negatieve gevolgen van visuele afwijkingen voor de verdere ontwikkeling van het kind zo goed mogelijk ondervangen worden.

Gevolgen van visuele afwijkingen voor de ontwikkeling van het kind liggen op velerlei terrein. Bij blinde en slechtziende kinderen en bij kinderen met ernstige gezichtsvelddefecten kan de ontwikkeling van de motoriek zowel vertraagd als anders zijn (73). Ook de spraak-taalontwikkeling (105), cognitieve ontwikkeling en de ontwikkeling van de hechting aan ouders of opvoeders hangt af van de mate waarin de gezichtsscherpte en de uitbreiding van het gezichtsveld van het kind zijn ontwikkeld. Het jonge kind leert immers met name door imitatie en wordt gestimuleerd door reacties van onder andere de ouders op zijn gedrag. Voor ouders van blinde en slechtziende kinderen kan het moeilijk zijn om enerzijds op een natuurlijke wijze met hun kind om te gaan en anderzijds er ook voor te zorgen dat zij de ontwikkeling van hun kind voldoende stimuleren (zie voor een overzicht (67)).

Kinderfysiotherapeutische begeleiding van de motorische ontwikkeling kan geïndiceerd zijn bij ernstige afwijkingen van gezichtsscherpte of gezichtsveld. Daarnaast lijken speciale programma's voor blinde en slechtziende kinderen gericht op het stimuleren van de visuele ontwikkeling van het kind en de begeleiding van de ouders, zelfs bij zeer slechtziende kinderen een gunstig effect op de visuele ontwikkeling te hebben (145).

1.1.4 Nederlands beleid vroege opsporing visuele afwijkingen

Sinds 1989 vindt er op de consultatiebureaus in Nederland systematisch onderzoek plaats onder zuigelingen en jonge kinderen tot de leeftijd van 4 jaar naar het vórkomen van visuele afwijkingen. Bij dit onderzoek, het Vroegtijdig Onderkennen van Visuele stoornissen (VOV), ligt de nadruk op het opsporen van organische oogafwijkingen zoals cataract en retinoblastoom, en op strabismus en amblyopie. Het VOV bestaat onder meer

uit een onderzoek met doorvallend licht, binoculaire en monoculaire volgbewegingen, een visusonderzoek, en een test naar het binoculair dieptezien. Deze laatste twee onderzoeken vinden plaats vanaf de leeftijd van 3 jaar, terwijl de eerstgenoemde onderdelen al vanaf de leeftijd van 4 weken worden onderzocht. De bepaling van de oogstand door middel van de cornea-reflexbeelden en de afdektest, vindt met name plaats rond de leeftijd van 6 tot 9 maanden. Ook enkele onderdelen van het Van Wiechenschema, een onderzoek naar de psychomotorische ontwikkeling van kinderen, maken deel uit van het VOV omdat deze onderdelen gericht zijn op een beoordeling van het visuele functioneren op een bepaald moment (89,90,93).

Door de samenstellers van de Preventiegids werd in 1993 een preventieprogramma voor vroege opsporing van amblyopie geformuleerd dat dezelfde strekking heeft als het VOV-onderzoek (128).

1.2 Kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g, een heterogene groep

1.2.1 Incidentie van kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g

Er is in Nederland geen wettelijke verplichting om zwangerschapsduur en geboortegewicht vast te leggen (169). Sinds 1982 bestaat er wel een Landelijke Verloskundige Registratietweede lijn (LVR-2) en sinds 1985 een voor de eerste lijn (LVR-1). In beide registraties worden gegevens vastgelegd over elke partus bij een zwangerschapsduur van 16 weken of meer, van zowel dood-als levendgeborenen. Dit registratiesysteem omvat onder andere het kenmerk 'geboortegewicht'. In 1991 werd 74,1% van alle geboorten geregistreerd via de LVR-1 of LVR-2 (25). Dit registratiesysteem biedt de mogelijkheid bij benadering aan te geven hoe groot de groep kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g landelijk gezien is.

De onderzoekspopulatie van dit proefschrift is geboren in 1987, 1988 en 1989 (tot 22 oktober). In 1987 werden in Nederland 187.000 kinderen levend geboren, en in 1988 186.000 (28). Uitgaande van gegevens, afkomstig van de LVR-1 en LVR-2 registratie en onder het voorbehoud dat deelname hieraan geen 100% is, bedroeg het aantal kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g in 1988 18600 (10%) (144). Het grootste deel daarvan, 7,4% had een geboortegewicht van 2000 tot 2500 g. In datzelfde jaar werd 2,3% van de kinderen geboren met een geboortegewicht van 500 tot 1500 g. Dit betekent dat kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g een ongeveer vier maal zo grote groep vormen als kinderen met een geboortegewicht van 500 tot 1500 g.

1.2.2 Factoren van invloed op de latere ontwikkeling

Kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g vormen net als kinderen met een zeer laag geboortegewicht een heterogene groep. Een deel van deze kinderen is te vroeg geboren (< 37 weken (180)). Hun geboortegewicht kan ofwel normaal zijn voor de zwangerschapsduur (appropriate for gestational age; AGA), of te laag (small for gestational age; SGA). De grens tussen deze twee categorieën is vaak de 10de percentiel van intra-uteriene groeicurven. In dit proefschrift worden hiervoor de Amsterdamse intra-uteriene groeicurven van Kloosterman gebruikt, die aangepast zijn voor sexe en pariteit (87). Van kinderen met een geboortegewicht onder de 10de percentiel (SGA) wordt verondersteld dat zij een toestand van intra-uteriene groeiretardatie hebben doorgemaakt. Toch is intra-uteriene groeiretardatie niet noodzakelijkerwijs hetzelfde als SGA (7,175).

Oorzaken van een laag geboortegewicht zijn divers. Naast sociaal-economische factoren, etniciteit, sexe, meerlingzwangerschap en geboorterangorde kunnen chromosomale en congenitale afwijkingen, intra-uteriene infecties en utero-placentaire insufficiëntie een rol spelen (4,109,185). Met name de SES (sociaal-economische status) heeft een belangrijke invloed op de latere ontwikkeling van het kind (94).

Kinderen met een te laag geboortegewicht voor de zwangerschapsduur vormen ook vanuit het oogpunt van pathogenese een heterogene groep (4). In de literatuur wordt vaak een onderscheid gemaakt in drie vormen van intra-uteriene groeiretardatie die elk een verschillende pathogenetische achtergrond hebben. Met name zou het moment waarop intra-uteriene groeiretardatie optreedt in de zwangerschap van belang zijn voor de latere ontwikkeling van het kind. Men onderscheidt een proportionele of symmetrisch te kleine vorm, waarbij zowel lengtegroei als schedelomtrek en gewicht zijn achtergebleven, een dysproportionele of asymmetrisch te kleine vorm, waarbij er voornamelijk achterstand in gewicht is, en een gecombineerd type (23,109,110,134,170). Maar er zijn ook aanwijzingen dat deze proportionaliteit binnen de groep kinderen met groeivertraging eerder een continuum is, waarbij de dysproportionaliteit toeneemt met de ernst van de groeiretardatie (88).

Een onderscheid in deze typen kan van belang zijn aangezien er verschillen in effecten op de hersenontwikkeling worden gerapporteerd. Bij de symmetrische vorm is de groei van de hersenen aangedaan, terwijl bij de dysproportionele vorm de hersenen, althans in zekere mate, gespaard blijven ('brain sparing')(23,30,88,134,175). Dit kan consequenties hebben voor de uitkomsten van follow-up onderzoek, ook met betrekking tot visuele functies. Dit hersensparend effect blijkt uit studies naar foetale bloedstroomsnelheidsprofielen die voornamelijk uitgevoerd zijn bij foetussen met een dysproportionele vorm van intra-uteriene groeiretardatie. In het laatste trimester van de zwangerschap werd een redistributie van de foetale bloedstroom vastgesteld, waarbij de bloedstroom naar de hersenen toenam (176,178,179).

Toch zijn er aanwijzingen dat ook bij de dysproportionele vorm het centrale zenuwstelsel minder optimaal functioneert. Zo werd beschreven dat de foetale

bewegingspatronen van foetussen met intra-uteriene groeiretardatie zowel kwalitatief als kwantitatief minder zijn dan die van normale foetussen (18,172).

1.2.3 Follow-up studies met betrekking tot de niet-visuele ontwikkeling bij kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g

De resultaten van follow-up onderzoek bij kinderen met een laag geboortegewicht (< 2500 g) zijn dikwijls moeilijk te interpreteren. Enerzijds speelt hierbij de heterogene samenstelling van de groep een rol, anderzijds zijn er vaak methodologische verschillen die het vergelijken van uitkomsten bemoeilijken. Daarnaast worden diverse diagnostische tests gebruikt, zijn er verschillen in de criteria waarmee een test als afwijkend beschouwd wordt en wisselt de leeftijd waarop onderzoek plaatsvindt (zie (42) voor een overzicht).

Kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g zijn ofwel preterm of à terme geboren. Ook kunnen zij al dan niet SGA zijn. Maar gezien de grens van 2500 g en het verloop van intra-uteriene groeicurven, zullen à terme AGA kinderen veruit in de minderheid zijn. Bij de interpretatie van resultaten van follow-up onderzoek zal met deze verschillen in gestatie en geboortegewicht, en dus met verschillen in etiologische achtergrond en effecten op de ontwikkeling, rekening gehouden moeten worden (154). Nog afgezien hiervan kunnen omstandigheden zoals perinatale hypoxie of kunstmatige beademing en zuurstoftoediening verschillen en zullen deze bij vergelijkingen tussen groepen meegenomen moeten worden.

VLBW-kinderen zijn vaak onderwerp van follow-up onderzoek (zie (42) voor een overzicht). Het percentage VLBW kinderen dat afwijkingen vertoont in de neuromotoriek, de spraak-taalontwikkeling, de mentale ontwikkeling en gedrag is verhoogd ten opzichte van kinderen met een normaal geboortegewicht. Afwijkingen zijn zowel vastgesteld in de eerste twee levensjaren als op de basisschoolleeftijd (14,26,43,119,131,168,184).

Dat het centrale zenuwstelsel op enigerlei wijze aangedaan is blijkt uit de resultaten van het POPS-onderzoek bij 5-jarigen. Eenderde van de 5-jarige POPS-kinderen (VLBW en/of gestatie < 32 weken) had een afwijkende neuromotoriek waarbij het meestal ging om 'minor neurological dysfunctions' (45). Bij ongeveer 30% van deze 5-jarigen was een spraak-taalachterstand vastgesteld en 12% bezocht het speciaal onderwijs (44,139). Dit laatste percentage is 11 maal zo hoog als bij 5-jarigen met een normaal geboortegewicht (139). Bij 80% van de kinderen met een spraak-taalachterstand treft men ook stoornissen aan in de mentale ontwikkeling, neuromotoriek of visuele functies (139).

Voor kinderen met een geboortegewicht lager dan 2500 g zijn er ook aanwijzingen in de literatuur dat de mentale ontwikkeling (14,94,143), spraak-taalontwikkeling en neuromotoriek (54,97) minder dan optimaal verloopt en dat er meer gedragsproblemen zijn (122). Meestal zijn de afwijkingen minder uitgesproken dan bij VLBW-kinderen. De ernst van de afwijkingen lijkt toe te nemen met afnemend geboortegewicht (97,143). Ook hier

wijst de aard van de afwijkingen op betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel.

Hoewel er niet altijd een effect van de gestatieduur op de uitkomsten wordt gevonden, is het wel duidelijk uit de resultaten van follow-up onderzoek dat preterme geboren kinderen als groep, en VLBW-kinderen, een verhoogd risico lopen op stoornissen in hun functioneren.

Er zijn aanwijzingen dat toevoeging van de factor intra-uteriene groeiretardatie aan een korte gestatieduur (prematuuriteit) de uitkomsten van follow-up onderzoek extra negatief beïnvloedt op het punt de mentale ontwikkeling (6,100), spraak-taalontwikkeling (100), leer en gedragsproblemen (131) en neuromotoriek (70,98,121). Er worden met name meer 'major' maar ook meer 'minor' neurologische afwijkingen aangetroffen (45,70,167). Ook de vroege communicatieve vaardigheden en de vroege motorische ontwikkeling is kwalitatief gezien in de eerste levensmaanden het minst ontwikkeld bij preterme geboren kinderen met intra-uteriene groeiretardatie (17,56).

Niet alleen bij te vroeg geboren SGA-kinderen maar ook bij à terme kinderen zijn er aanwijzingen dat intra-uteriene groeiretardatie, ook bij de dysproportionele vorm, een negatief gevolg heeft voor de onderzoeksuitkomsten op het gebied van neuromotoriek (70,120,155), mentale ontwikkeling (6,148), spraak-taalontwikkeling (6), en gedrag (6,173). Wat betreft dit laatste, gaat het voornamelijk om hyperactiviteit, concentratiestoornissen en 'clumsiness'. Hoewel bij de dysproportionele vorm van intra-uteriene groeiretardatie 'brain sparing' optreedt, lijken de resultaten vooralsnog uit te wijzen dat deze onvoldoende is.

Kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g zijn als geboortegewichtscategorie zelden onderwerp van follow-up studies. De uitkomsten van follow-up onderzoek bij kinderen met een laag geboortegewicht, waaronder zich ook kinderen bevonden met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g, lijken er op te wijzen dat stoornissen in de spraak-taalontwikkeling, neuromotorische en mentale ontwikkeling, en gedragsproblemen, ook bij de geboortegewichtscategorie van 1500 tot 2500 g, vaker voorkomen dan bij kinderen met een normaal geboortegewicht. Op basis van gegevens uit de literatuur lijken preterme geboren kinderen wat dit betreft meer risico hiervoor te lopen en kan intra-uteriene retardatie een additioneel negatief effect hebben.

1.3 De ontwikkeling van het zien bij jonge kinderen: methoden van meting, ontwikkeling van visuele functies en referentiewaarden

In dit proefschrift wordt de ontwikkeling beschreven van de gezichtsscherpte, het gezichtsveld, de optokinetische nystagmus, en de visuele dreig-kniprespons bij jonge kinderen met een laag geboortegewicht. Deze functies werden uitsluitend door middel van gedragsmatig onderzoek bepaald. Op deze manier kan men de visuele ontwikkeling van een

kind kwantificeren. Daarnaast werd bij elk onderzoek de oogstand beoordeeld en zijn de volgbewegingen van de ogen, de oogmotiliteit, de fixatie en de aanwezigheid van (latente) nystagmus onderzocht.

Voor elk van de visuele functies bestaan referentiewaarden, waarmee het mogelijk is te beoordelen of de visuele ontwikkeling van een individueel kind of van een groep kinderen op een bepaald moment binnen normale grenzen valt. Door metingen te doen op verschillende leeftijden kan de visuele ontwikkeling van een individueel kind en van groepen (risico) kinderen gevolgd worden. Met behulp van referentiewaarden kan men voor elk kind op elke onderzoeksleeftijd voor de gezichtsscherpte en het gezichtsveld een visuele ontwikkelingsleeftijd bepalen. De resultaten van de op één bepaalde leeftijd onderzochte functies tezamen vullen elkaar aan, waardoor een beoordeling van de visuele ontwikkeling van zowel een individueel kind als van een groep kinderen vollediger zal zijn.

Voor elk van de in dit proefschrift onderzochte visuele functies worden hieronder kort de principes van de meetmethode aangegeven. (In hoofdstuk 2 tot en met 5 treft men een uitgebreide beschrijving aan.) Voorts wordt ingegaan op de ontwikkeling van elke functie in de eerste levensjaren en op de beschikbare referentiewaarden. Daarna volgt een kort overzicht van de toepasbaarheid van deze methoden bij groepen kinderen. Deze paragraaf (1.3) wordt afgesloten met een beschrijving van enkele aspecten van de ontwikkeling van het oog en het centrale visuele systeem, voor zover van belang voor de hier onderzochte visuele functies.

1.3.1 Gezichtsscherpte

Methode

In dit promotie-onderzoek werd de gezichtsscherpte bepaald met de Acuity Card Procedure (ACP) (106) en uitgedrukt in cycles/degree (cy/deg) of in boogminuten (minutes of arc; min arc). De ACP is voortgekomen uit de 'Forced choice Preferential Looking method (FPL)(149,150). Beide methoden zijn gebaseerd op een aangeboren neiging van babies en jonge kinderen. Wanneer een patroon wordt aangeboden tegen een uniforme, neutrale achtergrond blijken babies en jonge kinderen voorkeur te hebben voor patronen (47).

Zowel de 'klassieke' FPL-methode als modificaties daarvan (13,19,68,91,101,102,103) bleken nogal tijdrovend (vaak vele uren). Bovendien was de apparatuur omvangrijk en moest de methode uitgevoerd worden door tenminste 2 mensen. Om deze redenen is de FPL-procedure minder geschikt voor toepassing in ziekenhuis, polikliniek of consultatiebureau.

De ACP is ontwikkeld om aan de bezwaren van de FPL-methode tegemoet te komen. Met de ACP kan in drie tot vijf minuten de gezichtsscherpte worden bepaald. De

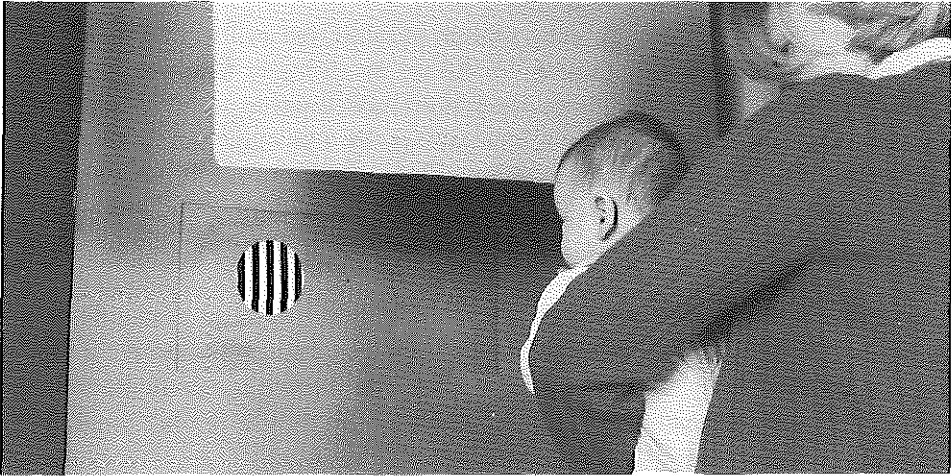


Fig. 1 De acuity card procedure .

procedure vereist geen ingewikkelde apparatuur en kan goed uitgevoerd worden, ook in ziekenhuizen en poliklinieken (onder andere: 63,115,142).

Bij het onderzoek van de gezichtsscherpte, zoals in dit proefschrift beschreven, werd gebruik gemaakt van het prototype acuity kaarten. De kaarten zijn egaal grijs met afmetingen van 28 bij 60 cm. Links en rechts op elke kaart bevinden zich twee ronde stimulusvlakken met een doorsnede van 8,5 cm. Eén van de twee stimulusvlakken bestaat uit een zwart-wit streep patroon van een bepaalde streepbreedte. Het andere vlak lijkt egaal grijs maar bestaat in werkelijkheid uit een zeer fijn streep patroon, dat voor het kind niet van grijs te onderscheiden is, de 'blank'. De set acuity kaarten bestaat uit 15 kaarten. Op elke kaart bevindt zich een zwart-wit patroon van een bepaalde streepbreedte. De streepbreedte tussen de kaarten varieert van 0,2 tot 50 cy/deg (160 tot 0,63 boogminuten) in ongeveer halve octaafstappen (een octaaf is een verdubbeling of halvering van de streepbreedte). Elke set kaarten bevat ook een kaart met daarop zowel aan de linker- én rechterkant een 'blank', om hiermee de reacties van het kind te kunnen beoordelen, wanneer er geen onderscheid kan worden gemaakt tussen zwart-witte streep patronen en de achtergrond (zie fig.1).

Na de introductie van de ACP, zijn er modificaties ontwikkeld op dit prototype acuity kaarten. Een voorbeeld hiervan zijn de 'Teller Acuity Cards' (TAC) die ook commercieel verkrijgbaar zijn. Op deze kaarten bevindt zich slechts één stimulusvlak, dat vierkant van vorm is, aan de linker- of rechterkant van de kaart. De 'blank' is egaal grijs, en niet een zeer fijn streep patroon, zoals bij dit promotie-onderzoek werd gebruikt. Een nadeel van de TAC lijkt te zijn dat het stimulusvlak contrasten langs de randen vertoont

met name bij de fijne streep patronen.

In dit promotie-onderzoek werd gebruik gemaakt van een set acuity kaarten, waarvan de spatiele frequentie toenam van 0,2 tot 50 cy/deg in halve octaafstappen. Daarnaast worden er door andere instituten 'sets' gebruikt, waarvan de streepbreedte van de patronen toeneemt met één, of 0,3 octaafstap. Er zijn onderzoeksinstituten die verschillende 'subsets' van acuity kaarten samenstellen, waarbij elke 'subset' begint met een andere spatiele frequentie. Deze 'subsets' kunnen onderling ook weer verschillen in de grootte van de geselecteerde streep patronen (57,104,106,107). De rol van de onderzoeker bij de uitvoering van de ACP kan variëren. Deze kan al dan niet op de hoogte zijn van de lokalisatie van het stimuluspatroon op de kaart of de spatiele frequentie ervan. Bij het hier beschreven onderzoek wist de onderzoeker niet waar het stimuluspatroon zich bevond, maar doordat de streep patronen van grof naar fijn werden aangeboden, had de onderzoeker tijdens het onderzoek wel een indruk van de grootte van het aangeboden streep patroon op een bepaald moment.

Het onderzoek van de gezichtsscherpte is zowel bij de FPL- methode als de ACP gebaseerd op de oog- en hoofdbewegingen die het kind vertoont als reactie op de aanbieder van een zwart-wit streep patroon. De gezichtsscherpte wordt bij de FPL- methode via een statistische procedure bepaald (149,150), terwijl bij de ACP het fijnste streep patroon waar het kind nog op reageert naar het subjectieve oordeel van de onderzoeker, de maat voor gezichtsscherpte is. Uit resultaten van onderzoek waarbij men de uitkomsten van verschillende FPL-methoden met elkaar vergeleken heeft blijkt bij 79% het verschil niet groter te zijn dan 0,5 octaaf en bij 89% is het verschil minder dan 1 octaaf (92).

Bij een vergelijking van ACP en FPL methoden met elkaar, lijkt de overeenstemming iets minder groot dan tussen FPL-methoden onderling. Bij onderzoek dat hiernaar gedaan is, werd gerapporteerd dat de uitkomsten in ongeveer 75 tot 90 procent van de onderzochte kinderen niet meer van elkaar verschilden dan 1 octaaf. In ongeveer de helft tot 2/3 van de resultaten was het verschil niet groter dan 0,5 octaaf (38,92,112,115, 151).

Bij onderzoek waarbij de uitkomsten van de bepaling van de gezichtsscherpte met 'Teller Acuity Cards' vergeleken worden met die met het prototype acuity kaarten, werd geen verschil in meetresultaat vastgesteld (41).

Omdat de ACP gebaseerd is op een subjectief oordeel van de onderzoeker heeft men de afgelopen jaren veel onderzoek gedaan naar de betrouwbaarheid van deze methode. Zowel de interobservator als intra-observator betrouwbaarheid voor diverse ACP-modificaties blijkt redelijk hoog. Bij onderzoek naar de interobservator betrouwbaarheid worden verschillen van minder dan 0,5 octaaf gerapporteerd in 65 tot 95% van de onderzochte kinderen. Bij 80 tot 100% van de onderzochte kinderen ligt de gezichtsscherpte niet verder uiteen dan 1 octaaf (40,72,78,104,106,107, zie (99) voor een overzicht). Voor de intra-

observator betrouwbaarheid worden ongeveer gelijke waarden gevonden (104,106,107). Hoewel ook voor kinderen met motorische stoornissen en mentale retardatie de interobservator betrouwbaarheid redelijk hoog is (79% ligt binnen 1 octaaf), is toch bij deze kinderen de variabiliteit in testuitkomst van dag tot dag groot (78,84).

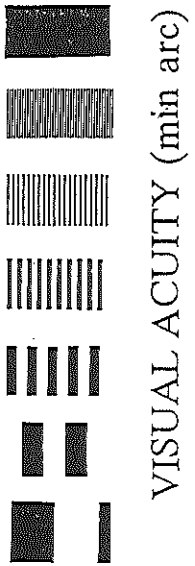
Bij monoculair onderzoek blijken waarden voor het gemiddelde interoculaire verschil uiteen te lopen van minder dan 0,3 octaaf tot 1 octaaf (20,21,72,86,104). De leeftijd van de onderzochte kinderen varieerde bij deze onderzoeken tussen 0 en 13 jaar. Uit onderzoek bij kinderen in de eerste levensjaren bleek dat het gemiddelde interoculaire verschil afneemt na de leeftijd van vijf maanden (21). Onderzoek naar de interobservator betrouwbaarheid voor het interoculaire verschil bij kinderen in de eerste vier levensjaren wees uit dat 54% van de uitkomsten binnen een half octaaf ligt, en 76% van de uitkomsten binnen 1 octaaf (99).

Ontwikkeling van de gezichtsscherpte

Zowel met de FPL methode als met de ACP is de ontwikkeling van de gezichtsscherpte bij zuigelingen en kinderen tot de leeftijd van 6 jaar bestudeerd. Ondanks de methodologische verschillen tussen en binnen de methoden bestaat er in grote lijnen overeenstemming over de vorm van dit ontwikkelingsproces vanaf ongeveer de eerste levensmaand. Voor wat betreft de waarden die de gezichtsscherpte bij neonaten kan aannemen, als ook de vraag of er in de neonatale periode enige ontwikkeling van de gezichtsscherpte is, is de overeenstemming in de literatuur minder groot.

De binoculaire gezichtsscherpte voor à terme en preterme geboren kinderen op de à terme leeftijd, gecorrigeerd voor de vroeggeboorte, loopt uiteen van 0,25 tot 1,1 cy/deg (16,21,24,39,57,83,117,160,161). Hoewel er aanwijzingen zijn dat de gezichtsscherpte toeneemt in de neonatale periode (24,117), is het meeste onderzoek verricht op één bepaald moment in die periode. Het verloop van de gezichtsscherpte kan op deze manier niet vastgesteld worden. (zie hoofdstuk 2, waarin dit onderwerp inmiddels nader uitgewerkt is (76)). In figuur 2 is de binoculaire ontwikkeling van de gezichtsscherpte weergegeven voor à terme geboren kinderen, waarbij de gezichtsscherpte is bepaald met verschillende gedragsmatige methoden. In het eerste levensjaar, en met name in de eerste zes levensmaanden, is er een sterke ontwikkeling van de gezichtsscherpte. Door sommige onderzoeksinstituten wordt nauwelijks toename van de gezichtsscherpte waargenomen op de leeftijd tussen 6 en 12 maanden (91,102,107). Door de meeste onderzoeksinstituten wordt een geleidelijke toename van de gezichtsscherpte in die periode gerapporteerd (35,115,151,161,165,171).

Uitgaande van gegevens van de Infant Vision Unit neemt de binoculaire gezichtsscherpte toe van ongeveer 1 cy/deg rond de à terme leeftijd tot 12 cy/deg (5 boogminuten) op de leeftijd van 1 jaar (71,115,161,165). Op 4 jaar is de gezichtsscherpte toegenomen tot 33 cy/deg (0,9 boogminuten) (72). Maar de gezichtsscherpte, bepaald met



VISUAL ACUITY (min arc)

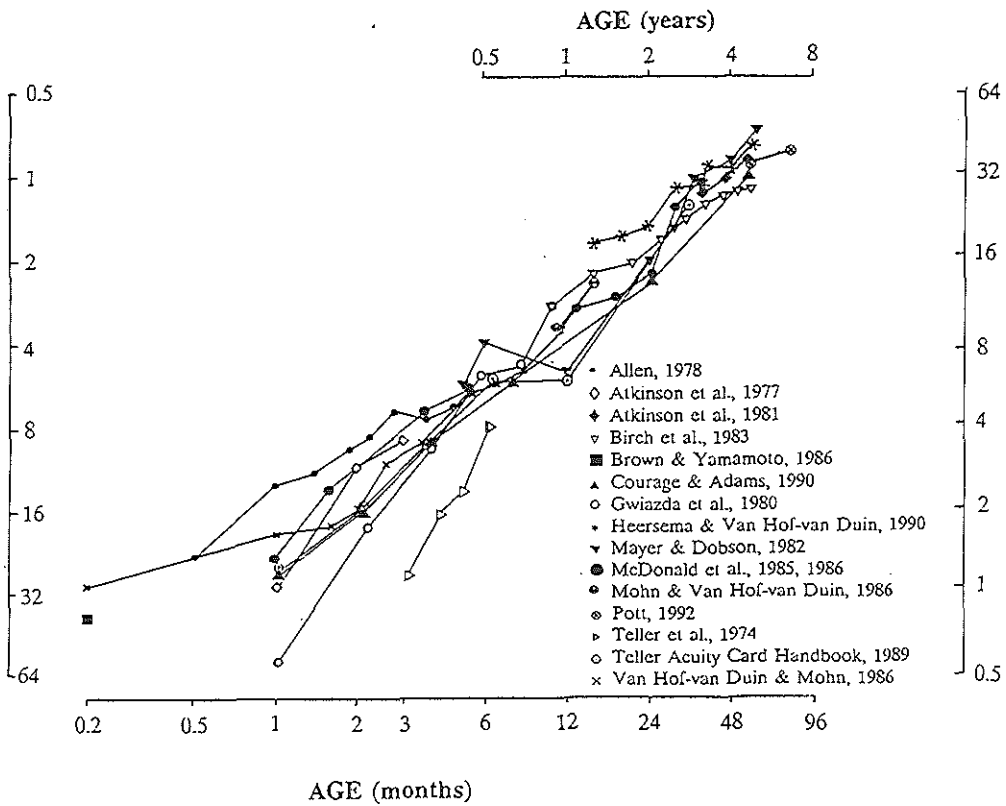


Fig. 2 De binoculaire gezichtscherpte van à terme geboren kinderen in de eerste levensjaren, vastgesteld met verschillende gedragsmatige technieken.

de ACP, is op de leeftijd van 6,5 jaar (37 cy/deg; 0.81 boogminuten) nog steeds lager dan bij volwassenen (42 cy/deg ofwel 0,72 boogminuten) (72,126).

De ontwikkeling van de gezichtsscherpte lijkt voor à terme en preterme kinderen, in ieder geval de eerste drie levensjaren, op nagenoeg dezelfde wijze te verlopen, wanneer men althans uitgaat van de gecorrigeerde leeftijd (22,115,161). Of dit ook geldt voor de neonatale periode staat nog niet vast. Sommige onderzoekers constateerden in deze periode iets hogere waarden bij preterme neonaten in vergelijking met à terme kinderen (16,161). Daar tegenover staan de bevindingen van anderen die juist hogere waarden beschrijven voor à terme neonaten (117), of geen verschil constateren (83)(zie hoofdstuk 2 (76)).

Referentiewaarden

In diverse onderzoeksinstituten zijn met een of beide methoden (FPL en ACP) kinderen onderzocht en normatieve waarden vastgesteld voor de binoculaire en monoculaire gezichtsscherpte in de eerste levensjaren vanaf de geboorte (22,35,71,72,91,102,104,107, 115,126,161,165).

Tot nog toe zijn er geen referentiewaarden met de ACP vastgesteld bij preterme kinderen vanaf de geboorte.

Met de ACP zijn voor à terme geboren Nederlandse kinderen van 3 weken tot 6,5 jaar referentiewaarden opgesteld door de Infant Vision Unit van de Erasmus Universiteit Rotterdam (71,72,115,126,165). Voor kinderen van 3 weken tot de leeftijd van 18 maanden zijn referentiewaarden beschikbaar die gebaseerd zijn op de ACP met een stapgrootte van 0,5 octaaf tussen opeenvolgende kaarten. Bij deze referentiewaarden zijn gegevens verwerkt van zowel à terme geboren kinderen als gezonde preterme kinderen (71,115,165). Vanaf de leeftijd van 12 maanden tot 6,5 jaar zijn ook referentiewaarden beschikbaar met 0,3 octaafstap (72,126,165). Deze octaafstapgrootte komt overeen met de aanbevelingen die de 'Committee on Vision' heeft gedaan (34).

1.3.2 Gezichtsveld

Methode

De afmetingen van het gezichtsveld kunnen kwantitatief, al vanaf de geboorte, met een gedragsmatige techniek worden vastgesteld. Deze methode, de kinetische perimetrie, is ontwikkeld door Van Hof-van Duin en Mohn (114,160).

De perimeteer is een zwarte vier-armige boogperimeteer, waarvan de armen loodrecht op elkaar staan (fig 3). De boog heeft een diameter van 80 cm en de armen zijn 4 cm breed. Aan de buitenzijde van de armen van de boog staan markeringen die zich op 5 graden afstand van elkaar bevinden. Deze markeringen geven de uitbreiding van het

gezichtsveld aan. De boog wordt geplaatst tegen een zwarte achtergrond (gordijn). Daarachter bevindt zich een onderzoeker (observator) die voor het kind onzichtbaar is, maar die zelf wel door middel van een opening in het gordijn oog- en hoofdbewegingen van het kind kan observeren. Het kind wordt gedurende de gehele procedure door een onderzoeker vastgehouden in het midden van de boog, waarbij de ogen van het kind zich op één hoogte bevinden met de horizontale armen van de boog. De procedure van de gezichtsveld bepaling verloopt als volgt. Wanneer het kind een zich centraal in de perimeter bevindende witte bal, met een doorsnede van 4 cm (6°) fixeert (naar het oordeel van de observator), wordt van buiten het gezichtsveld van het kind, dat wil zeggen van links, rechts, boven en onder, door een derde onderzoeker een andere witte bal (de perifere stimulus) langzaam langs één van de armen van de perimeter van perifeer naar de centrale bal bewogen. Het kind zal nu, wanneer deze tweede bal binnen zijn gezichtsveld komt, met oog- en/of hoofdbewegingen reageren. Deze reacties geven de buitengrenzen van het gezichtsveld weer voor die richting.

De procedure is gebaseerd op een 'four-choice' methode, waarbij in elke richting (links, rechts, boven of onder) drie maal een perifere stimulus wordt aangeboden (114). De aanbieder van de in totaal 12 'trials' geschiedt via een van te voren vastgestelde 'pseudo-random' volgorde. Voor de uitbreiding van het gezichtsveld in één richting wordt de mediaan berekend van de drie 'trials' in die richting. Men gaat er van uit dat de kans klein is dat bij 12 'trials' de oog- en hoofdbewegingen naar de perifere stimulus toe, op toeval berusten. Wanneer er tijdens de procedure veel spontane oogbewegingen werden geobserveerd, dat wil zeggen oogbewegingen in een andere richting dan die waar de perifere stimulus vandaan kwam, werd een Chi-kwadrat toets uitgevoerd, om de betrouwbaarheid van de procedure te toetsen (140).

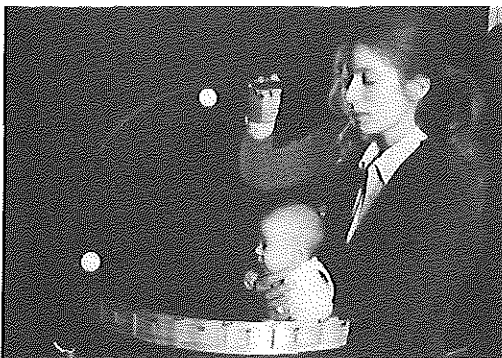


Fig. 3 Gezichtsveldbepaling door middel van kinetische perimetrie

Ontwikkeling

De ontwikkeling van het binoculaire en monoculaire gezichtsveld is met kinetische perimetrie kwantitatief vastgesteld bij zuigelingen en kinderen in hun eerste levensjaren. De uitbreiding van het binoculaire gezichtsveld bij neonaten is naar links en rechts langs de horizontale meridiaan ongeveer 30 graden, en langs de verticale meridiaan 10 tot 15 graden (114). Na deze leeftijd lijkt het gezichtsveld weer kleiner te worden (114,140). Als verklaring wordt hiervoor in de literatuur gegeven dat deze bevindingen waarschijnlijk te maken hebben met staargedrag, dat babies rond de leeftijd van vier weken tot zes weken vaak vertonen (79,114).

Tussen de tweede en achtste maand vindt er een snelle uitbreiding van het gezichtsveld plaats, waarna weer een periode van iets geleidelijker ontwikkeling volgt (114). Op de leeftijd van 55 tot 65 weken zijn met deze methode voor het rechter- en linker binoculaire veld waarden beschreven die ook bij controle-volwassenen vastgesteld worden. Voor het bovenveld is dit reeds op 34 weken het geval (71). De afmetingen van het onderveld hebben op de leeftijd van 1 jaar nog geen waarden bereikt die bij volwassenen gemeten worden (114). Het is nog onbekend wanneer dit wel het geval is.

Voor de afmetingen van het gemiddelde binoculaire gezichtsveld indien bepaald met kinetische perimetrie, worden op de leeftijd van 1 jaar waarden opgegeven van respectievelijk 90, 88, 54 en 63 graden voor de uitbreiding naar respectievelijk links, rechts, boven en onder (165). Na het eerste jaar vindt er nauwelijks meer uitbreiding van het gezichtsveld plaats. Op de leeftijd van 5 jaar is de uitbreiding van het gezichtsveld dan ook vergelijkbaar met de leeftijd van 4 jaar (126).

De uitbreiding van het monoculaire gezichtsveld laat een soortgelijke ontwikkeling zien met uitzondering van het nasale gezichtsveld. Hier vindt de ontwikkeling langzamer plaats en worden rond de leeftijd van 69 weken waarden beschreven die ook bij volwassenen gemeten worden (71).

Met de hier beschreven methode volgen preterme kinderen de ontwikkeling van het gezichtsveld, zoals die voor à terme kinderen is vastgesteld, mits de postnatale leeftijd gecorrigeerd wordt voor het aantal weken dat zij te vroeg geboren zijn (114,160,163).

Referentiewaarden

Met behulp van kinetische perimetrie zijn in de Infant Vision Unit van de Erasmus Universiteit Rotterdam referentiewaarden opgesteld voor het binoculaire gezichtsveld van Nederlandse kinderen vanaf de geboorte tot de leeftijd van vijf jaar. Monoculaire referentiewaarden zijn beschikbaar vanaf 7 weken tot de leeftijd van 5 jaar (71,114,126,165).

1.3.3 Optokinetische nystagmus

Methode

De optokinetische nystagmus (OKN) is de oculomotore respons op een zich in één richting bewegend (horizontaal, dan wel vertikaal) patroon dat een groot gedeelte van het gezichtsveld omvat. De OKN bestaat uit volgbewegingen in de richting van het bewegende patroon, afgewisseld met saccades in tegenovergestelde richting. Door de OKN wordt de bewegende omgeving op het netvlies gestabiliseerd. Bij dit promotie-onderzoek werd gebruik gemaakt van een 'random dot' patroon, dat bestond uit zwart-witte patronen opgebouwd uit eenheden met afmetingen van 1 cm². Alleen de horizontale OKN werd geobserveerd en beoordeeld op het aantal opgewekte saccades. Bij kinderen vanaf de leeftijd van 3 maanden was de snelheid waarmee het 'random dot' patroon bewogen werd ongeveer 30°/seconde, en bij jongere kinderen ongeveer 15°/seconde. Omdat kinderen op verschillende leeftijden gevoelig blijken te zijn voor verschillende snelheden, werd er steeds op gelet dat de respons optimaal was.

Ontwikkeling en referentiewaarden

De binoculaire OKN is bij à terme kinderen vanaf de geboorte richtingsymmetrisch. Bij preterme 'low-risk' kinderen is het mogelijk een symmetrische binoculaire OKN op te wekken vanaf een zwangerschapsduur van 35 weken (108,159,163).

De monoculaire OKN is in de eerste levensmaanden richtingsasymmetrisch, dat wil zeggen dat er meer saccades (snelle oogbewegingen) worden gezien bij stimulatie van temporaal naar nasaal in het gezichtsveld, dan omgekeerd. Deze asymmetrie verdwijnt bij à terme kinderen vanaf de 20ste week na de geboorte.

Tussen 'low-risk' preterme en à terme kinderen wordt geen verschil in ontwikkeling van een symmetrische monoculaire OKN waargenomen, mits de postnatale leeftijd gecorrigeerd wordt voor het aantal weken dat kinderen te vroeg geboren zijn. Na de 26ste week geldt het vóórkomen van een asymmetrische monoculaire OKN bij preterme geboren kinderen als een abnormale bevinding (159,162,163).

1.3.4 Visuele dreig-kniprespons

Methode, ontwikkeling, referentiewaarden

Onder de dreig-kniprespons wordt verstaan het sluiten van de oogleden als reactie op een snel naderend voorwerp. De tactiele component wordt veroorzaakt door de luchtverplaatsing die het naderende voorwerp teweegbrengt en is bij de mens al vanaf de geboorte aanwezig (159,162). De visuele component van de dreig-kniprespons kan worden opgewekt door een doorzichtige plaat tussen het naderende voorwerp en het gezicht te

plaatsen om op die manier tactiele stimulatie te vermijden. De reactie kan bij à terme geboren kinderen worden opgewekt vanaf 12 tot 17 weken na de geboorte.

Wanneer men uitgaat van de gecorrigeerde leeftijd blijkt de ontwikkeling van de visuele dreig-kniprespons bij gezonde pretermen kinderen vergelijkbaar te zijn met die van à terme kinderen (159,160,162,163).

1.3.5 Oogstand

Methode

In dit proefschrift wordt de oogstand beoordeeld door middel van de cornea-lichtreflexbeelden (Hirschberg test) en met behulp van de afdektest (covertest).

Ontwikkeling en referentiewaarden

Een rechte oogstand is normaal. Beoordeling van de oogstand is mogelijk vanaf de geboorte. Bij neonaten wordt vaak een divergente oogstand waargenomen (118), maar strabismus wordt pas aangetoond vanaf de eerste levensweken en maanden (8,118,127). Op de leeftijd van ongeveer 6 weken zijn de fixatiemogelijkheden van het kind beperkt en zijn oogbewegingen nog vaak ongeconjugeerd. Kinderen maken rond deze leeftijd een periode door, waarin de oogstand door staargedrag moeilijk is te beoordelen. Een betrouwbaar oordeel over de oogstand is daarom op deze leeftijd niet altijd mogelijk (9,79,114).

In Nederland bedraagt de prevalentie van strabismus in de leeftijdscategorie tot 5 jaar 1 tot 3% (71,89,126). Dit cijfer is gebaseerd op enkele onderzoeken bij groepen kinderen uit eenzelfde geografisch gebied in Nederland en komt overeen met internationale gegevens op deze leeftijd (146, zie (127) voor een overzicht).

1.3.6 Toepasbaarheid van gedragsmatige technieken bij kinderen

De Acuity-Card Procedure en de FPL/OPL methode zijn goed toepasbaar gebleken bij kinderen van wie vermoed werd dat zij een verhoogd risico hadden voor een afwijkende gezichtsscherpte. Met behulp van deze methode is de gezichtsscherpte vastgesteld bij te vroeg geboren kinderen, VLBW-kinderen, neuropediatrie patiënten, kinderen met oogheelkundige afwijkingen, mentaal geretardeerde kinderen, kinderen die een toestand van perinatale hypoxie doormaakten, en kinderen met ROP. Ook de meting van het gezichtsveld met behulp van kinetische perimetrie, observatie van de OKN en visuele dreig-kniprespons zijn bij deze groepen kinderen met succes toegepast om de mate van visuele ontwikkeling vast te stellen en te volgen. De beschikbare literatuur met betrekking tot de toepasbaarheid van deze gedragsmatige technieken is zeer uitgebreid. Er werd hier slechts een keuze uit gemaakt (2,22,32,48,55,63,71,77,78,84,95,111,112,115,126,135,136,142,

156,157,158,159,163,164,165).

Bij kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g zijn nog niet eerder resultaten beschreven van visuele functies, waarbij gebruik gemaakt werd van deze methoden.

1.3.7 Ontwikkeling van visuele functies gerelateerd aan ontwikkeling van het oog en het centraal visueel systeem

De mate waarin de hiervoor beschreven visuele functies op een bepaald moment ontwikkeld zijn, zal mede bepaald worden door het anatomische en functionele ontwikkelingsniveau van het oog en het centrale visuele systeem. Er is aangetoond dat voor de ontwikkeling van de gezichtsscherpte en het gezichtsveld, en ook voor het vóórkomen van een symmetrische monoculaire OKN en het optreden van een visuele dreig-knip-respons, niet alleen de rijping van de hersenen zelf of het oog van belang zijn, maar met name de functionele rijping van cortico-corticale en cortico-subcorticale verbindingen (12, 114,116).

De gehele retina en met name de fovea centralis is nog immatuur bij de geboorte. De ontwikkeling van de retina gaat nog door tot ten minste het 13^e jaar (75). De morfologische ontwikkeling van de fotoreceptoren van de perifere retina loopt voor op die van de fovea centralis (1,74,75). De kegeltjesdichtheid van de fovea centralis neemt weliswaar al vanaf de 30ste zwangerschapsweek toe tot minstens 45 maanden na de geboorte, maar tot de 1ste week na de geboorte is die toename gering (183). Op basis van het aantal fotoreceptoren dat zich bij de geboorte in de fovea centralis bevindt, kan theoretisch een waarde voor de gezichtsscherpte berekend worden. Deze waarde is zelfs hoger dan waarden die voor de gezichtsscherpte bij volwassenen gemeten worden met gedragsmatig of met electrofysiologisch onderzoek. Dit betekent dat de mate waarin de fovea centralis in morfologisch opzicht ontwikkeld is, geen beperkende factor voor de gezichtsscherpte bij neonaten kan zijn (116), maar dat in de verwerking van de visuele informatie in het centrale zenuwstelsel wel beperkingen aanwezig zijn.

Bij de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel spelen vier, elkaar gedeeltelijk overlappende processen, een rol, te weten neurogenesis, migratie, synaptogenesis en myelinisatie. Neurogenesis en migratie, en ook voor een deel de synaptogenesis, zijn processen die zich voornamelijk afspelen voor de geboorte, terwijl myelinisatie van het centrale zenuwstelsel voornamelijk na de geboorte plaatsvindt (130,182, zie voor een overzicht (52)). Synaptogenesis bestaat uit twee processen, vorming en eliminatie, waarbij synapseliminatie gezien wordt als een proces van 'remodelling'. Synapsen die functioneel worden blijven bestaan, de andere synapsen worden geëlimineerd (52,82).

In de visuele cortex vindt synaptogenesis plaats vanaf de 28 ste zwangerschapsweek tot de achtste postnatale maand. In de eerste twee maanden na de geboorte is de toename in synapsdichtheid gering, en tussen twee en vier maanden is de toename in de

synapsdichtheid het grootst (81,130). Door middel van de bepaling van de metabole activiteit van de hersenen (local metabolic rate for glucose; LCMRGI) werd vastgesteld dat vanaf de postnatale leeftijd van 3 maanden de metabole activiteit toeneemt in onder andere de occipitale cortex (31), hetgeen correspondeert met het tijdsverloop van de synaptogenese (130).

Hoewel er kleine verschillen in rijpingsnelheid zullen voorkomen tussen verschillende typen synapsen, lijkt de 'timing' en de snelheid van de synapsvorming genetisch bepaald te zijn (zie (130) voor een overzicht). Onderzoek heeft aangetoond dat, althans bij apen, bij vroeggeboorte en extra visuele ervaring geen effect optreedt op de 'timing' en snelheid van synaptogenese. Bij het proces van synapseliminatie zouden omgevingsinvloeden wél een rol kunnen spelen (130). Doordat dit proces van synapseliminatie vanaf de leeftijd van 8 maanden plaatsvindt en minstens doorgaat tot het 11^e jaar (80), zou dit kunnen betekenen dat er tot deze leeftijd ook plasticiteit van het centraal visueel systeem kan bestaan.

Ook het proces van myelinisatie gaat nog door tot minstens de leeftijd van 10 jaar (182), hetgeen mogelijkheden tot herstel van functies tot op deze leeftijd zou kunnen inhouden. Het proces van myelinisatie speelt zich niet in alle gebieden van het centrale zenuwstelsel op hetzelfde moment af. De n. opticus heeft op de 33ste zwangerschapsweek al het volwassen aantal axonen bereikt (129), maar het proces van myelinisatie is voor het eerst zichtbaar rond de 40ste zwangerschapsweek. In de tractus opticus en chiasma opticum zijn al rond de 36ste zwangerschapsweek gemyeliniseerde vezels aangetoond (96). Het myelinisatieproces in de n. opticus en tractus opticus is grotendeels voltooid op de leeftijd van 2 jaar (96), terwijl de myelinisatie van intra-corticale verbindingen bijvoorbeeld doorgaat tot rond het 10^e jaar (182).

Gebaseerd op bevindingen in dierexperimentele studies wordt aangenomen dat er ook bij mensen 'sensitieve perioden' in het centrale zenuwstelsel bestaan. Binnen deze perioden is het centrale zenuwstelsel bijzonder kwetsbaar voor veranderingen die door een abnormale input worden veroorzaakt. Scherpe beeldvorming op het netvlies is een voorwaarde voor een goede ontwikkeling. Een abnormale input van signalen, bijvoorbeeld ten gevolge van astigmatisme of strabismus, kan leiden tot veranderingen in de corticale verbindingen. De gevoeligheid voor een dergelijke abnormale input is aan het begin van de sensitieve periode het grootst. Deze verschillende vormen van visuele deprivatie lijken te corresponderen met verschillende sensitieve periodes, dat wil zeggen er kunnen verschillen bestaan in de tijdsperiode en de duur. Zo lijkt het begin van de sensitieve periode van cataract al vanaf de geboorte op te treden, voor astigmatisme op twee- of driejarige leeftijd, en voor strabismus op de leeftijd van ongeveer vier maanden. De duur van deze sensitieve perioden is nog onbekend (zie (163) voor een overzicht).

Tegelijkertijd houdt het bestaan van een sensitieve periode ook in dat ten gevolge van de aanwezige plasticiteit in het centrale zenuwstelsel sprake kan zijn van herstel van

de veranderingen die zijn opgetreden in de corticale verbindingen. Deze plasticiteit zou niet meer aanwezig zijn na de sensitieve periode. Het is vooralsnog onbekend wanneer een sensitieve periode eindigt. De gevoeligheid van het centrale visuele systeem voor een abnormale input van signalen is het grootst aan het begin van de sensitieve periode, hetgeen kan betekenen dat een vroege start van een behandeling ook een beter resultaat zal opleveren. Over de mechanismen die verantwoordelijk zijn voor de plasticiteit van het centrale zenuwstelsel, is nog veel onbekend. Bepaalde receptoren (NDMA; N-methyl-D-aspartaat) en calcium, maar ook hormonen zouden hier een rol kunnen spelen (zie (36) voor een overzicht). De overmaat aan synaptische verbindingen op een bepaald moment in de ontwikkeling, zou het anatomische substraat kunnen zijn voor plasticiteit (81,82).

Dat herstel mogelijk is, zelfs bij ernstige visuele stoornissen, blijkt bijvoorbeeld uit resultaten van onderzoek bij kinderen met neurologische afwijkingen, die tevens perinatale hypoxie hebben doorgemaakt. Herstel van alle onderzochte visuele functies werd geconstateerd, ook nog op de leeftijd van 16 jaar. Het is niet uitgesloten dat onder abnormale omstandigheden zoals bij perinatale hypoxie, de normale ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel en in het bijzonder van het centrale visuele systeem, anders verloopt. Er wordt verondersteld dat bij een normale ontwikkeling de sensitieve periode veel korter is dan bij een abnormale ontwikkeling. Het is ook mogelijk dat de sensitieve periode, als gevolg van hersenbeschadiging, verlaat kan optreden (65,66).

1.4 Vraagstellingen en onderzoeksopzet

Vraagstellingen

Het doel van het onderzoek van visuele functies bij kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g is inzicht te verkrijgen in het verloop van hun visuele ontwikkeling. Op basis van hetgeen al bekend is bij VLBW-kinderen en kinderen met een laag geboortegewicht (< 2500 g), werden hiertoe de volgende vraagstellingen geformuleerd.

1. De centrale onderzoeksvraag is of kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g een verhoogd risico hebben op afwijkingen in de gezichtsscherpte, het gezichtsveld, de OKN, de visuele dreig-kniprespons en de oogstand, en zo ja, in welke functies afwijkingen aanwezig zijn, en op welke leeftijd deze kunnen worden vastgesteld.
2. Kunnen er verschillen in de ontwikkeling van (bepaalde) visuele functies, of in de afwijkingen daarin, worden vastgesteld tussen preterme en à terme kinderen, tussen kinderen met of zonder intra-uteriene groeiretardatie, of tussen kinderen met of zonder perinatale risicofactoren zoals kunstmatige beademing en zuurstoftoediening? Het antwoord op deze vraag maakt het mogelijk eventuele risicogroepen binnen de geboortegewichtscategorie 1500-2500 g aan te wijzen.

3. Kan er al in de neonatale periode een onderscheid gemaakt kan worden tussen kinderen met een verhoogd risico op afwijkingen in de gezichtsscherpte en kinderen zonder dat risico? Hiertoe is inzicht vereist in de waarden die de gezichtsscherpte in deze periode kan aannemen, alsmede in de ontwikkeling ervan. Het antwoord hierop kan van belang zijn voor de bepaling van het tijdstip voor screening op afwijkingen in de gezichtsscherpte.

4. Is de gezichtsscherpte van 'low-risk' preterme kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g vanaf de geboorte tot de gecorrigeerde leeftijd van twee jaar vergelijkbaar met die van gezonde à terme kinderen met een normaal geboortegewicht?

Met het antwoord op deze vraag kan een aanbeveling gedaan worden ten aanzien van het gebruik van referentiewaarden voor de gezichtsscherpte, ook door instituten die een modificatie van de ACP gebruiken.

Deze vragen zijn uitgewerkt en beantwoord in de hoofdstukken 2 tot en met 5.

Onderzoeksopzet

In de hoofdstukken 2 tot en met 5 wordt uitgebreid ingegaan op de wijze waarop het onderzoek is uitgevoerd en op kenmerken van de onderzochte kinderen. In deze paragraaf worden daarom slechts de grote lijnen aangegeven.

Het onderzoek is prospectief van aard. Kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g werden vanaf hun geboorte gevolgd, waarbij zowel in de neonatale periode, als op de gecorrigeerde leeftijd (correctie voor het aantal weken dat een kind te vroeg geboren was) van 6 weken, respectievelijk 3, 6, 9, 12, 18 en 24 maanden, visuele functies werden onderzocht.

De onderzoeksgroep bestaat uit alle kinderen in deze geboortegewichtscategorie die geboren zijn tussen 15 januari 1987 en 22 oktober 1989 en die hetzij direct na de bevalling, hetzij in de neonatale periode, opgenomen werden op de Afdeling Kindergeneeskunde van het Zuiderziekenhuis in Rotterdam. Het betrof 258 kinderen, waarvan er 224 één of meerdere malen zijn onderzocht.

Het onderzoek naar de visuele ontwikkeling vond plaats tussen 15 januari 1987 en 1 juli 1990 en werd uitgevoerd op de Afdeling Kindergeneeskunde van het Zuiderziekenhuis. In de neonatale periode vond uitsluitend onderzoek van de binoculaire gezichtsscherpte plaats. Op alle andere genoemde leeftijden werd naast onderzoek van de binoculaire gezichtsscherpte ook onderzoek verricht van het gezichtsveld, de OKN, de visuele dreig-kniprespons en de oogstand. Op de gecorrigeerde leeftijd van 6 maanden werd ook monoclair onderzoek uitgevoerd van het gezichtsveld, de OKN en de visuele dreig-kniprespons en dit werd herhaald op latere leeftijden wanneer afwijkingen werden vastgesteld. Monoclair onderzoek van de gezichtsscherpte werd bij een afwijkende oogstand verricht vanaf de leeftijd van 3 maanden.

Het onderzoeksteam bestond uit drie personen, te weten een arts, een orthoptiste en een assistente.

Referenties

1. Abramov I, Gordon J, Hendrickson A, Hainline L, Dobson V en LaBossiere E. The retina of the newborn human infant. *Science* 1982;17:265-7.
2. Adams RJ, Courage ML. Assessment of visual acuity in children with severe neurological impairments. *J Pediatr Ophthalmol & Strabismus* 1990;27,4:185-9.
3. Alberman E, Benson J and Evans S. Visual defects in children of low birth weight. *Archives of Disease in Childhood* 1982;57:818-22.
4. Alberman E. Low birthweight and prematurity. In: *The epidemiology of childhood disorders*. Ed: Pless IB. Oxford University Press 1994;49-65.
5. Allen J. Visual acuity development in human infants up to 6 months of age. Unpublished doctoral dissertation. University of Washington, Seattle, Washington 1978.
6. Allen MC. Developmental outcome and followup of the small for gestational age infant. *Seminars in Perinatology* 1984;8,2:123-55.
7. Altman DG en Hytten FE. Intrauterine growth retardation: Let's be clear about it. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:1127-8.
8. Archer SM, Sondhi N en Helveston EM. Strabismus in infancy. *Ophthalmol* 1989;96:133-7.
9. Aslin RN en Salapatek P. Saccadic localization of peripheral targets by the very young human infant. *Perception and psychophysics* 1975;17:293-302.
10. Atkinson J, Braddick O, Moar K. Development of contrast sensitivity over the first 3 months of life in the human infant. *Vision Res* 1977;17:1037-44.
11. Atkinson J, French J, Braddick O. Contrast sensitivity functions of preschool children. *British J Ophthalmol* 1981;65:525-9.
12. Atkinson J. Human visual development over the first 6 months of life. A review and a hypothesis. *Human Neurobiol* 1984;3:61-74.
13. Atkinson J, Wattam-Bell J, Pimm-Smith E, Evans C, Braddick OJ. Comparison of rapid procedures in forced choice preferential looking for estimating acuity in infants and young children. *Doc Ophthalmol Proc Series* 1986;45:192-201.
14. Aylward GP, Pfeiffer SI, Wright A and Verhulst SJ. Outcome studies of low birth weight infants published in the last decade: a metaanalysis. *J Pediatr* 1989;115:515-20.
15. Baird G en Moore AT. Epidemiology. In: *The management of visual impairment in childhood*. Clin Dev Med 1993;128:1-8. Eds Fielder AR, Best AB, Bax MCO. Mackeith Press. Cambridge University Press.
16. Baraldi P, Ferrari F, Fonda S and Penne A. Vision in the neonate (fullterm and premature): preliminary result of the application of some testing methods. *Doc Ophthalmol* 1981;51:101-12.
17. Beek, van Y. The development of early communication in preterm infants. Thesis Vrije Universiteit Amsterdam 1993. ISBN 90-9006052-9.
18. Bekedam DJ, Visser GHA, de Vries JJ en Precht HFR. Motor behaviour in the growth-retarded fetus. *Early Human Dev* 1985;12:155-65.
19. Birch EE, Gwiazda J, Bauer JA, Naegele J and Held R. Visual acuity and its meridional variations in children aged 7-60 months. *Vision Res* 1983;23:1019-24.

20. Birch EE. Infant interocular acuity differences and binocular vision. *Vision Res* 1985;25,4:571-6.
21. Birch EE and Hale LA. Criteria for monocular acuity deficit in infancy and early childhood. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29,4:636-43.
22. Birch EE and Spencer R. Monocular grating acuity of healthy preterm infants. *Clin Vision Sci* 1991;6,4:331-4.
23. Brar HS en Rutherford SE. Classification of intrauterine growth retardation. *Sem Perinatol* 1988;12,1:2-10.
24. Brown AM and Yamamoto M. Visual acuity in newborn and preterm infants measured with grating acuity cards. *Am J Ophthalmol* 1986;102:245-53.
25. Buitendijk SE en Treffers PE. De Landelijke Verloskundige Registratie: een veelbelovend begin. *NTVG* 1993;137,34:1705-8.
26. Calame A, Fawer CL, Claey's V, Arrazola L, Ducret S and Jaunin L. Neurodevelopmental outcome and schoolperformance of very low birth weight infants at 8 years of age. *Eur J Pediatr* 1986;145:461-6.
27. Cats BP en Tan KEWP. Blindness and partial sight due to retinopathy of prematurity in the Netherlands: 1975-1987. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:1186-93.
28. CBS. Centraal Bureau voor de Statistiek. Statistisch zakboek 1988, 's Gravenhage, staatsuitgeverij, CBS publicaties.
29. CBS. Centraal Bureau voor de Statistiek en Nederlands Instituut voor Maatschappelijk Werk Onderzoek (NIMAWO). Lichamelijke beperkingen bij de Nederlandse bevolking 1986/1988. 's Gravenhage, sdu-uitgeverij/CBS publicaties, 1990.
30. Chiswick ML. Intrauterine growth retardation. *BMJ* 1985;291:845-8.
31. Chugani HT, Phelps ME, Mazziotta JC. Position emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol* 1987;22:487-97.
32. Cioni G, Ipata AE, Canapicchi R, Fazzi B, Van Hof-Van Duin J. MRI findings in children with cerebral visual impairment. In: *Infant Vision (EBBS Workshop Series)* Eds: Vital-Durand F, Atkinson J, Braddick O. Oxford University Press 1995;1-18.
33. Cioni G, Fazzi B, Ipata AE, Canapicchi R, Van Hof-van Duin J. Correlation between cerebral visual impairment and MR imaging in children with neonatal encephalopathy. *Dev Med Child Neurol* 1995. In press.
34. Committee on Vision. Recommended standard procedures for the clinical measurements and specification of visual acuity. *Adv Ophthalmol* 1980;41:103-48.
35. Courage ML and Adams RJ. Visual acuity assessment from birth to three years using the acuity card procedure: Cross-sectional and longitudinal samples. *Optom Vis Sci* 1990;713-8.
36. Daw NW. Mechanisms of plasticity in the visual cortex. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35,13:4168-79.
37. Delleman JW, Bleeker-Wagemakers EM en Van Schooneveld MJ. *NTVG* 1987;131,49:2226-30.
38. Dobson V, McDonald MA, Teller Y. Visual acuity of infants and young children: forced choice preferential looking procedures. *Am Orthopt J* 1985;35:118-25.
39. Dobson V, Schwartz TL, Sandstrom DJ, Michel L. Binocular visual acuity of neonates: the acuity card procedure. *Dev Med Child Neurol* 1987;29:199-206.
40. Dobson V, Carpenter NA, Bonvalot K and Bossler J. The acuity card procedure: interobserver agreement in infants with perinatal complications. *Clin Vis Sci* 1990;6,1:39-48.
41. Dobson V and Luna B. Prototype and Teller Acuity Cards yield similar acuities in infants and young children despite stimulus differences. *Clin Vis Sci* 1993;8,5:395-400.
42. Ens-Dokkum MH, Schreuder AM, Veen S, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Ruys JH. Evaluation

- of care for the preterm infant: review of the literature on follow-up of preterm and low birth weight infants. Report from the collaborative Project on Preterm and Small for gestational age infants (POPS) in The Netherlands. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1992;6,4:434-59.
43. Ens-Dokkum MH, Schreuder AM, Veen S. Outcome at five years of age in very preterm and very low birthweight infants in the Netherlands. Thesis 1993. ISBN 90-9005670-X.
 44. Ens-Dokkum MH, Schreuder A, Veen S, Verhulst FC, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Ruys JH. Problem behaviour of very preterm and very low birthweight children: 5-year follow-up of a national cohort. In: Ens-Dokkum MH, Schreuder AM, Veen S. Outcome at five years of age in very preterm and very low birthweight infants in the Netherlands. Thesis 1993;259-70.
 45. Ens-Dokkum MH, Veen S, Schreuder A, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Ruys JH. Neurological abnormalities in very preterm and very low birthweight children at five years of age: associations with motor and other problems. In: Ens-Dokkum MH, Schreuder AM, Veen S. Outcome at five years of age in very preterm and very low birthweight infants in the Netherlands. Thesis 1993;111-29. ISBN 90-9005670-X.
 46. Faal H, Minassian D, Sowa S en Foster A. National Survey of blindness and low vision in The Gambia: results. *Br J Ophthalmol* 1989;73:82-7.
 47. Fantz RL. Pattern vision in young infants. *Psychol Rec* 1958;8:3-47.
 48. Fetter WPF, Van Hof-Van Duin J, Baerts W, Heersema DJ and Wildervanck de Blécourt-Devillee. Visual acuity and visual field development after cryocoagulation in infants with retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr* 1992;81:25-8.
 49. FIGO. Report of the FIGO-subcommittee on Perinatal Epidemiology and Health Statistics following a workshop in Cairo, November 11-18, 1984, on the Methodology of Measurement and Recording on Infant Growth in the Perinatal Period. FIGO, London 1986.
 50. Fledelius H. Prematurity and the eye. *Acta Ophthalmol* 1976;128:11-245.
 51. Fledelius HC. Ophthalmic changes from age 10 to 18 years. *Acta Ophthalmol* 1981;59:64-70.
 52. Flynn JF. What is the neural substrate of strabismus? In: *Strabismus. A neurodevelopmental approach.* Springer Verlag, New York Inc. 1991;4-27.
 53. Foster A en Gilbert C. Epidemiology of childhood blindness. *Eye* 1992;6:173-6.
 54. Forslund M and Bjerre I. Follow-up of preterm children. I. Neurological assessment at 4 years of age. *Early Hum Dev* 1989;20:45-66.
 55. Friendly DS, Jaafar MS en Morillo DL. A comparative study of grating and recognition visual acuity testing in children with anisometric amblyopia without strabismus. *Am J Ophthalmol* 1990;110:293-9.
 56. Geerdink JJ. Early motor development in preterm infants. Thesis. Vrije Universiteit Amsterdam 1993. ISBN 90-9005761-7.
 57. Getz L, Dobson V en Luna B. Grating acuity development in 2-week-old to 3-year-old children born prior to term. *Clin Vision Sci* 1992;7,3:251-6.
 58. Gibson NA, Fielder AR, Trousance JQ, Levene MI. Ophthalmic findings in infants of very low birthweight. *Dev Med Child Neurol* 1990;32:7-13.
 59. Gilbert C, Foster A, Négrel AD en Thylefors B. Childhood blindness: a new form for recoding causes of visual loss in children. *Bulletin of the WHO* 1993;71,5:485-9.
 60. Gilbert C. Prevention of childhood blindness. In: *The management of visual impairment in childhood.* *Clin Dev Med* 1993;128:180-208. Eds Fielder AR, Best AB, Bax MCO. Mackeith Press. Cambridge
 61. Goggin M, O'Keefe M. Childhood blindness in the republic of Ireland. *B J Ophthalmol* 1991;75:425-9.
 62. Good WV. Ophthalmology of visual impairment. In: *The management of visual impairment in*

- childhood. *Clin Dev Med* 1993;128:30-47. Eds Fielder AR, Best AB, Bax MCO. Mackeith Press. Cambridge University Press.
63. Groenendaal F. Perinatale hypoxie en visuele functies bij zuigelingen en oudere kinderen. Thesis. Offsetdrukkerij Kanters BV, Aiblasserdam, 1988.
 64. Groenendaal F, Van Hof-van Duin J, Baerts W and Fetter WPF. Effects of perinatal hypoxia on visual development during the first year of (corrected) age. *Early Hum Dev* 1989;20:267-79.
 65. Groenendaal F en Van Hof-van Duin J. Partial visual recovery in two fullterm infants after perinatal hypoxia. *Neuropediat* 1990;21:76-8.
 66. Groenendaal F, Van Hof-van Duin J. Visual deficits and improvements in children after perinatal hypoxia. *J Visual Impairment & Blindness* 1992; 215-8.
 67. Groenveld M. In: The management of visual impairment in childhood. *Clin Dev Med* 1993;128: hoofdstuk 14. Eds Fielder AR, Best AB, Bax MCO. Mackeith Press. Cambridge University Press.
 68. Gwiazda J, Brill S en Held R. Infant visual acuity and its meridional variation. *Vision Res* 1978;18:1557-64.
 69. Gwiazda J, Brill S, Mohindra I, Held R. Preferential looking acuity in infants from two to fifty-eight weeks of age. *Am J Optom Physiol Optics* 1980;57:428-32.
 70. Hadders-Algra M, Huisjes HJ, and Touwen BCL. Preterm or small for gestational age infants. *European J of Pediatrics* 1988;147:460-7.
 71. Heersema DJ. Perinatale risicofactoren en visuele ontwikkeling bij jonge kinderen. Proefschrift 1989. Erasmus Universiteit Rotterdam.
 72. Heersema DJ and Van Hof-van Duin J. Age norms for visual acuity in toddlers using the acuity card procedure. *Clin Vision Sci* 1990;5,2:167-74.
 73. Helders PJM. Enige praktische ervaringen met zeer jonge kinderen met een visusstoornis. *T Kindergeneesk* 1985;53,1:26-31.
 74. Hendrickson AE, Yuodelis C. The morphological development of the human fovea. *Ophthalmol* 1984;91,6:603-12.
 75. Hendrickson A en Drucker D. The development of parafoveal and mid-peripheral human retina. *Beh Brain Res* 1992;49:21-31.
 76. Hermans AJM, Van Hof-van Duin J and Oudesluys-Murphy AM. Visual acuity in low birth weight (1500-2500 g) neonates. *Early Hum Dev* 1992;28:155-67.
 77. Hertz BG, Rosenberg J, Sjö O and Warburg M. Acuity card testing of patients with cerebral visual impairment. *Dev Med Child Neurol* 1988;30:632-7.
 78. Hertz BF, Rosenberg J. Effect of mental retardation and motor disability on testing with visual acuity cards. *Dev Med Child Neurol* 1992;34:115-22.
 79. Hopkins B and Van Wulfften Palthe T. Staring in infancy. *Early Hum Dev* 1985;12:261-7.
 80. Huttenlocher PR, de Courten Ch, Garey LJ en Van der Loos H. Synaptogenesis in human visual cortex - evidence for synapse elimination during normal development. *Neuroscience Letters* 1982;33:247-52.
 81. Huttenlocher PR en de Courten Ch. The development of synapses in striate cortex in man. *Human Neurobiol* 1987;6:1-9.
 82. Huttenlocher PR. Morphometric study of human cerebral cortex development. *Neuropsychologia* 1990;28,6:517-27.
 83. Ipata AE, Cioni G, Boldrini A, Bottai P and Van Hof-van Duin J. Visual acuity of low- and high-risk neonates and acuity development during the first year. *Behav Brain Res* 1992;49:107-14.
 84. Ipata AE, Cioni G, Bottai P, Fazzi B, Canapicchi R, Van Hof-Van Duin J. Acuity card testing in children with cerebral palsy related to magnetic resonance images, mental levels and motor disabilities.

- Brain Dev 1994;16:195-203.
85. Jay B. Causes of blindness in schoolchildren. *Br J Ophthalmol* 1987;294:1183-4.
 86. Katz B en Sireteanu R. The Teller Acuity Card Test: a useful method for the clinical routine? *Clin Vis Sci* 1990;5,4:307-23.
 87. Kloosterman GJ. On intrauterine growth. *I J Gynaecol Obstet* 1970;8,6:895-912.
 88. Kramer MS, McLean F, Olivier M, Willis DM and Usher R. Body proportionality and head and length 'sparing' in growth-retarded neonates: a critical reappraisal. *Pediatr* 1989;84,4:717-23.
 89. Lantau VK, Loewer-Sieger DH, Laar F Van. Vroegtijdig onderkennen van visuele stoornissen (VOV). *Tijdschr Kindergeneeskd* 1985;53,3:117-22.
 90. Lantau K. Vroegtijdig onderkennen van visuele stoornissen (VOV). Hoe staat het er mee. *T Jeugdgezondheidszorg* 1995;27,1:14-5.
 91. Lewis TL and Maurer M. Preferential looking as a measure of visual resolution in infants and toddlers: a comparison of psychophysical methods. *Child Dev* 1986;57:1062-75.
 92. Lewis TL, Reed MJ, Maurer D, Wyngaarden PA and Brent HP. An evaluation of acuity card procedures. *Clin Vision Sci* 1993;8,6:591-602.
 93. Loewer-Sieger DH, Wenniger-Prick L en Lantau VK. Vroegtijdige onderkenning van visuele stoornissen bij het jonge kind. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1987;131,49:2230-3.
 94. Low JA, Handley-Derry MH, Burke SO, Peters RD, Pater EA, Killen HL, Derrick EJ. Association of intrauterine fetal growth retardation and learning deficits at age 9 to 11 years. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167,6:1499-1505.
 95. Luna B, Dobson V, Carpenter NA and Biglan AW. Visual field development in infants with stage 3 retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:580-2.
 96. Magoon EH, Robb RM. Development of myelin in human optic nerve and tract. A light and electron microscopy study. *Arch Ophthalmol* 1981;99:655-9.
 97. Marlow N, D'souza SW, Chiswick ML. Neurodevelopmental outcome in babies weighing less than 2001 g at birth. *British Medical Journal* 1987;294:1582-6.
 98. Martikainen MA. Effects of intrauterine growth retardation and its subtypes on the development of the preterm infants. *Early Hum Dev* 1992;28,1:7-17.
 99. Mash C, Dobson V, Carpenter N. Interobserver agreement for measurement of grating acuity and interocular acuity differences with the Teller Acuity Card Procedure. *Vision Res* 1995;35,2:303-12.
 100. Mattilainen R, Heinonen K and Siren-Tiusanen H. Effect of intrauterine growth retardation (IUGR) on the psychological performance of preterm children at preschool age. *J Child Psychol Psychiat* 1988;29,5:601-9.
 101. Mayer DL and Dobson V. Assessment of vision in young children: a new operant approach yields estimates of acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1980;5:566-70.
 102. Mayer DL and Dobson V. Visual acuity development in infants and young children, as assessed by operant preferential looking. *Vision Res* 1982;22:1141-51.
 103. Mayer DL, Fulton AB and Hansen RM. Preferential looking acuity obtained with a staircase procedure in pediatric patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;23,4:538-43.
 104. Mayer DL, Beiser AS, Warner AF, Pratt EM, Raye KN, Lang JM. Monocular Acuity norms for the Teller Acuity Cards between ages one month and four years. *Invest Ophthalmol & Vis Sci* 1995;36,3:671-85.
 105. McConachie HR, Moore V. Early expressive language of severely visually impaired children. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:230-40.
 106. McDonald MA, Dobson V, Sebris SL, Baitch L, Varner D and Teller DY. The acuity card procedure: a rapid test of infant acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:1158-62.

107. McDonald MA, Sebris SL, Mohn G, Teller DY, Dobson V. Monocular acuity in normal infants: the acuity card procedure. *Am J Optometry & Physiological Optics* 1986;63,2:127-34.
108. McGinnis JM. The first occurrence of optic nystagmus. *Genetic Psychology Monographs* 1930;8,374-402.
109. Miller HC. Prenatal factors affecting intrauterine growth retardation. *Clin Perinatol* 1985;12,2:307-18.
110. Miller HC en Jekel JF. Malnutrition and growth retardation in newborn infants. *Pediatrics* 1989;83,3:443-4.
111. Mohindra I en Held R. Visual acuity of infants with ocular diseases. *Am J Ophthalmol* 1982;93:198-209.
112. Mohn G en Van Hof-van Duin J. Rapid assessment of visual acuity in infants and children in a clinical setting, using acuity cards. In: *Detection and management of visual impairment in pre-verbal children*. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1986;45:363-72. Ed: Jay B.
113. Mohn G en Van Hof-van Duin J. Preferential looking acuity in normal and neurologically abnormal infants and pediatric patients. In: *Detection and measurement of visual impairment in pre-verbal children* (Ed: Jay B). *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1986;45:221-30.
114. Mohn G en Van Hof-van Duin J. Development of the binocular and monocular visual fields of human infants during the first year of life. *Clin Vision Sci* 1986;1,1:51-64.
115. Mohn G, Van Hof-van Duin J, Fetter WPF, Groot de L, Hage M. Acuity assessment of non-verbal infants and children: clinical experience with the acuity card procedure. *Dev Med Child Neurol* 1988;30,232-44.
116. Mohn G en Van Hof-van Duin J. Development of spatial vision. In: Ed: Regan D. *Spatial vision*. Macmillan Series 1991.
117. Morante A, Dubowitz LMS, Levene M, Dubowitz V. The development of visual function in normal and neurologically abnormal preterm and fullterm infants. *Dev Med Child Neurol* 1982;24:771-84.
118. Nixon RB, Helveston EM, Miller K, Archer SM and Ellis FD. Incidence of strabismus in neonates. *Am J Ophthalmol* 1985;100:798-801.
119. Ouden AL, den. Early recognition of neurodevelopmental disturbances in very preterm infants. Thesis. Rijksuniversiteit Leiden 1991. ISBN:90-9004309-8.
120. Ounsted M, Moar VA and Scott A. Neurological development of small-for-gestational age babies during the first year of life. *Early Hum Dev* 1988;16:163-72.
121. Pena IC, Teberg AJ and Finello KM. The premature small for gestational age infant during the first year of life: Comparison by birth weight and gestational age. *J Pediatr* 1988;113:1066-73.
122. Pharoah PO, Stevenson CJ, Cooke RW, Stevenson RC. Prevalence of behaviour disorders in low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1994;70,4:271-4.
123. Phillips CI, Levy AM, Newton M en Stokoe NL. Blindness in schoolchildren: importance of heredity, congenital cataract, and prematurity. *Br J Ophthalmol* 1987;71:578-84.
124. Pol BAE, van der. Causes of visual impairment in children. *Doc Ophthalmol* 1986;61:223-8.
125. Polak BCP. Oogheekundige keuringseen. *NTVG* 1987;131,49:2236-38.
126. Pott JWR. Visuele functies bij 5-jarige kinderen in relatie tot een zeer laag geboortegewicht en/of een zeer korte zwangerschapsduur. Proefschrift 1992. Erasmus Universiteit Rotterdam.
127. Pott JWR, Van Hof-van Duin J, Heersema DJ, Fetter WPF, Schreuder AM, Verloove-Vanhorick SP. Strabismus in very low birth weight and/or very preterm children: discrepancy between age of onset and start of treatment. *Eur J Pediatr* 1995;154:225-9.
128. Preventiegids. Schaapveld K en Hrasing RA. Van Gorkum, Assen/Maastricht 1993.
129. Provis JM, Van Driel D, Bilson FA en Russell P. Human fetal optic nerve: overproduction and elimination of retinal axons during development. *J Comp Neurol* 1985;238:92-100.

130. Rakic P, Bourgeois J-P and Goldman-Rakic PS. Synaptic development of the cerebral cortex: implications for learning, memory, and mental illness. In: *The self-organizing brain: from growth cones to functional networks*. Progress in Brain Res 1994;102:227-43.
131. Robertson CMT, Etches PC and Kyle JM. Eight-year school performance and growth of preterm, small for gestational age infants: a comparative study with subjects matched for birth weight or for gestational age. *J Pediatr* 1990;116:19-26.
132. Robinson GC, Jan JE, Kinnis C. Congenital ocular blindness in children, 1945-1984. *Am J Dis Child* 1987;141,12:1321-5.
133. Rosenberg T, Flage T, Hansen E, Rudanko S-L, Viggosson G en Riise R. Visual impairment in Nordic children. *Acta Ophthalmol* 1992;70:155-64.
134. Rosso P, Winick M. Intrauterine growth retardation. A new systematic approach based on the clinical and biochemical characteristics of this condition. *J Perinat Med* 1974;2:147-60.
135. Schenk-Rootlieb AJF, Van Nieuwenhuizen O, Van der Graaf Y, Wittebol-Post D en Willemsse J. The prevalence of cerebral visual disturbance in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1992;34:473-80.
136. Scher MS, Dobson V, Carpenter NA en Guthrie RD. Visual and neurological outcome of infants with periventricular leukomalacia. *Dev Med Child Neurol* 1989;31:353-65.
137. Schreuder AM, Veen S, Ens-Dokkum MH, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Ruys JH. Standardised method of follow-up assessment of preterm infants at the age of 5 years: use of the WHO classification of impairments, disabilities and handicaps. Report from the collaborative Project on Preterm and Small for gestational age infants (POPS) in the Netherlands, 1983. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1992;6,3:363-80.
138. Schreuder AM, Veen S, Ens-Dokkum MH, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Ruys JH. Visual functions at 5 years of age, a follow-up study of very preterm and very low birthweight infants. In: Ens-Dokkum MH, Schreuder AM, Veen S. Outcome at five years in very preterm and very low birthweight infants in the Netherlands. Thesis 1993;169-80.
139. Schreuder AM, Ens-van Dokkum MH, Veen S, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Ruys JH. Language and speech delay at 5 years of age in very preterm and very low birthweight infants I: a follow-up study of a national cohort. In: Ens-Dokkum MH, Schreuder AM, Veen S. Outcome at five years in very preterm and very low birthweight infants in the Netherlands. Thesis 1993;185-99.
140. Schwartz TL, Dobson V, Sandstrom DJ en Van Hof-van Duin J. Kinetic perimetry assessment of binocular visual field shape and size in young infants. *Vision Res* 1987;27,12:2163-75.
141. Sebris SL, Dobson V, Hartmann EE. Assessment and prediction of visual acuity in 3- to 4-year old children born prior to term. *Human Neurobiol* 1984;3:87-92.
142. Sebris SL, Dobson V, McDonald MA and Teller DY. Acuity cards for visual acuity assessment of infants and children in clinical settings. *Clin Vision Sci* 1987;2,1:45-58.
143. Seidman DS, Laor A, Gale R, Stevenson DK, Maslach S, Danon YI. Birth weight and intellectual performance in late adolescence. *Obstet Gynecol* 1992;79,4:543-6.
144. SIG. Jaarboek verloskunde 1988, gebaseerd op gegevens uit de Landelijke Verloskundige Registratie eerste en tweede lijn. Utrecht: SIG informatiecentrum voor de gezondheidszorg, 1992.
145. Sonksen PM, Petrie A, Drew KJ. Promotion of visual development of severely visually impaired babies: evaluation of a developmentally based programme. *Dev Med Child Neurol* 1991;33:320-35.
146. Stayte M, Johnson A, Wortham C. Ocular and visual defects in a geographically defined population of 2-year-old children. *Br J Ophthalmol* 1990;74:465-8.
147. Stewart-Brown SL en Haslum MN. Partial sight and blindness in children of the 1970 birth cohort at 10 years of age. *J Epidem Community Health* 1988;42:17-23.

148. Teberg AJ, Walther FJ and Pena IC. Mortality, morbidity, and outcome of the small-for gestational infant. *Seminars in Perinatology* 1988;12,1:84-94.
149. Teller DY, Morse R, Borton R and Regal D. Visual acuity for vertical and diagonal gratings in human infants. *Vision Res* 1974;14:1433-39.
150. Teller DY. The forced-choice preferential looking procedure: a psychophysical technique for use with human infants. *Infant Behav and Development* 1979;2:135-53.
151. Teller DY, McDonald MA, Preston K, Sebris SL, Dobson V. Assessment of visual acuity in infants and children: the acuity card procedure. *Dev Med Child Neurol* 1986;28:779-89.
152. *Teller Acuity Card Handbook*, Chicago 1989, Stereo Optical Co, Inc.
153. Tommila V en Tarkkanen A. Incidence of loss of vision in the healthy eye in amblyopia. *Br J Ophthalmol* 1981;65:575.
154. Touwen BCL. Very low birth weight infants. *Eur J Pediatr* 1986;145:460.
155. Touwen BCL, Hadders-Algra M and Huisjes HJ. Hypotonia at six years in prematurely-born or small-for-gestational-age children. *Early Hum Dev* 1988;17:79-88.
156. Van Hof-van Duin J, Mohn G, Fetter WPF, Mettau JW, Baerts W. Preferential looking acuity in preterm infants. *Behavioural Brain Res* 1983;10:47-50.
157. Van Hof-van Duin J and Mohn G. Optokinetic and spontaneous nystagmus in children with neurological disorders. *Behavioural Brain Research* 1983;10:163-75.
158. Van Hof-van Duin J and Mohn G. Visual defects in children after cerebral hypoxia. *Behavioural Brain Research* 1984;14:147-55.
159. Van Hof-van Duin J and Mohn G. Vision in the preterm infant. In: *Continuity of neural functions from prenatal to postnatal life*. Ed. Prechtl HFR. *Clinics in Developmental Medicine* no.94. Spastics International Medical Publications, Oxford, 1984;93-114.
160. Van Hof-van Duin J and Mohn G. The development of visual function in preterm infants. *Ergebn exp Med* 1985;46:350-61.
161. Van Hof-van Duin J and Mohn G. The development of visual acuity in normal fullterm and preterm infants. *Vision Res* 1986;26,6:909-16.
162. Van Hof-van Duin J and Mohn G. Visual field measurement, optokinetic nystagmus and the visual threatening response: normal and abnormal development. In: *Detection and management of visual impairment in pre-verbal children*. Ed: Jay B. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1986;45:305-16.
163. Van Hof-van Duin J and Mohn G. Early detection of visual impairments. In: *Early detection and management of cerebral palsy*. Galjaard H, Prechtl HRF, Velickovic M. (Eds). Martinus Nijhoff Publishers. Dordrecht/Boston/Lancaster 1987;79-100.
164. Van Hof-van Duin J, Evenhuis-van Leunen A, Mohn G, Baerts W and Fetter WPF. Effects of very low birth weight (VLBW) on visual development during the first year after term. *Early Human Dev* 1989;20:255-66.
165. Van Hof-van Duin J, Heersema DJ, Groenendaal F, Baerts W and Fetter WPF. Visual field and grating acuity development in low-risk preterm infants during the first 2 1/2 years after term. *Behavioural Brain Res* 1992;49:115-22.
166. Van Hof-van Duin J en Pott JWR. The Rotterdam C-chart: visual acuity and interocular acuity differences in very low birth weight and/or very prematurely born children at the age of 5 years. In: *Infant Vision (EBBS Workshop Series)* Eds. Vital-Durand F, Atkinson J, Braddick O. Oxford University Press 1995;171-83.
167. Veelken N, Stollhoff K, Claussen M. Development and perinatal risk factors of very low-birth-weight infants. Small versus appropriate for gestational age. *Neuropediatrics* 1992;23,2:102-7.
168. Veen S, Ens-Dokkum MH, Schreuder AM, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Ruys JH. Impairments,

- disabilities, and handicaps of very preterm and very low birthweight infants at five years of age. *The Lancet* 1991;338:33-6.
169. Verloove-Vanhorick SP en Brand R. Perinatale registratie: een proefonderzoek naar koppeling van gegevens uit de Landelijke Verloskunde Registratie en de Landelijke Neonatologie Registratie. *NTVG* 1992;136,43:2127-31.
 170. Villar J en Belizan JM. The timing factor in the pathophysiology of the intrauterine growth retardation syndrome. *Obstet Gynecol Survey* 1982;37,8:499-506.
 171. Vital-Durand F. Acuity card procedures and the linearity of grating resolution development during the first year of human infants. *Behav Brain Res* 1992;49:99-106.
 172. Vliet MAT van, Martin Jr CB, Nijhuis JG, Prechtel HRF. Behavioural states in growth retarded fetuses. *Early Human Dev* 1985;12:183-97.
 173. Walther FJ. Growth and development of term disproportionate small-for-gestational age infants at the age of 7 years. *Early Hum Dev* 1988;18:1-11.
 174. Warburg M, Frederiksen P en Rattleiff. Blindness among 7700 mentally retarded Children in Denmark. In: *Visual handicap in children*. *Dev Med* 1979;23:56-7. Eds. Smith V en Keen J. Spastics International Medical Publications London.
 175. Warshaw JB. Intrauterine growth retardation: adaptation or pathology? *Pediatrics* 1985;76,6:998-9.
 176. Wijngaard JAGW, van den, Groenenberg IAL, Wladimiroff JW, Hop WCJ. Cerebral Doppler ultrasound of the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:845-9.
 177. Williamson WD, Desmond MM, Andrew LP, Hick RN. Visually impaired infants in the 1980s. *Clin Pediat* 1987;24:1-4.
 178. Wladimiroff JW, Tonge HM, Stewart PA. Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1986;93:471-5.
 179. Wladimiroff JW, Noordam MJ, Van Den Wijngaard JAGW en Hop WCJ. Fetal internal carotid and umbilical artery blood flow velocity waveforms as a measure of fetal well-being in intrauterine growth retardation. *Pediatric Research* 1988;24,5:609-12.
 180. World Health Organization. Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977;56:247-53.
 181. World Health Organization. International classification of impairments, disabilities, and handicaps. A manual of classification relating to the consequences of disease. Geneva: WHO, 1980. ISBN 92 4 154126 1.
 182. Yakovlev PI en Lecours A. The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In: *Regional development of the brain in early life*. Oxford: Blackwell 1967.
 183. Yuodelis C and Hendrickson A. A qualitative and quantitative analysis of the human fovea during development. *Vision Res* 1986;26,6:847-55.
 184. Zeben van-Van der Aa TM, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Ruys JH. Morbidity of very low birth weight infants at corrected age of two years in a geographically defined population. *The Lancet* 1989,i:253-5.
 185. Zhang H en Bracken MB. Tree-based risk factor analysis of preterm delivery and small-for-gestational-age birth. *Am J Epidem* 1995;141,1:70-8.

HOOFDSTUK 2

Visual acuity in low birth weight (1500 - 2500 g) neonates

AJM Hermans, J Van Hof-van Duin and AM Oudesluys-Murphy¹

*Department of Physiology I, Erasmus University Rotterdam and Department of Paediatrics¹
Zuiderziekenhuis Rotterdam, The Netherlands*

Published: Early Human Development 1992;28:155-67

Summary

Binocular grating acuity was tested in 138 low birth weight (LBW) neonates (birth weights ranging from 1500 to 2500 gram) by means of the prototype version of the Acuity Card Procedure. No surrounding screen was used. Mean visual acuity of 107 neonates successfully assessed at mean corrected ages of -1.9 weeks (± 1.9 wk) amounted to 0.58 cycles/degree (s.d. 0.71 octaves). Success rate was 77,5%. Mean postnatal age was 2.3 weeks (± 1.6 wk). Acuity values of various subgroups ranged between 0.68 cy/deg (s.d. 1.3 oct) in low-risk, small for gestational age (SGA) preterms (n=7), to 0.56 cy/deg (s.d. 0.7 oct) in SGA fullterms (n=34), independent whether at low- or at high-risk. These differences were not significant, although with multiple regression analysis with adjustment for corrected age of testing, mean acuity of low-risk preterms was slightly better than of low-risk fullterms ($P=0.055$). No significant change of acuity over corrected age could be demonstrated, except for a slight progress ($r=0.57$; $P<0.05$) in the subgroup of 13 low-risk fullterms. The high variability of acuity values in neonates and the slow acuity development at term age hamper assessment of differences between various subgroups of neonates.

Keywords: visual acuity, development, neonates, preterms, fullterms, SGA, AGA, low birth weight, low-risk

Introduction

There is no good agreement across laboratories and techniques on neonatal visual acuity values. Binocular visual acuity estimates of 1 cycle/degree (cy/deg) have been described in healthy fullterm newborns using the forced-choice preferential looking (FPL) technique (25,27), the Acuity-Card procedure (8,9) as well as with pattern visual evoked potential (VEP) techniques (3,4,23). One study by Atkinson and Braddick (2) claimed to find no significant differences between VEP and FPL acuity estimates using carefully matched stimulus parameters from repeated measures of a single infant from birth to 3 months of age. On the other hand, Brown and Yamamoto (7) were unable to assess visual acuity in neonates with Teller acuity cards, but reported values of 0.69 cy/deg using modified, so called 1-aperture acuity-cards. Furthermore, Birch *et al.* (6) reported a VEP acuity of 3.1 cy/deg at 36 weeks post conceptional age, whereas Norcia and Tyler (20) described VEP-acuity values of 4.5 cy/deg at 40 weeks post-conceptional age. At present no behavioural visual acuity norms obtained with 2-aperture acuity cards are available for (healthy) preterm infants in the neonatal period.

There is no general agreement on the rate of improvement of acuity over the first two months of life. While some studies (3,23) showed little or no improvement

during the first 1 to 2 postnatal months, other authors reported a smooth transition in visual development from the preterm through the neonatal and early postnatal period with improvement of visual acuity of 0.25-0.45 octaves per month (6,7,20).

Some beneficial effects of extra-visual experience in low-risk preterms have been described during the first year of life. The effects were however limited and more pronounced in the more preterm (gestation < 31 weeks) infants (21,25,26). As yet no advantageous effect of extra-visual experience in preterms has been demonstrated in the period round term age.

Preterm infants and infants who suffered perinatal insults are at risk of developing impaired visual acuity. Although visual acuity deficits could be demonstrated as early as 6 weeks corrected age (10,13,28), visual acuity differences between healthy and hospitalised newborns without neurological and ophthalmological abnormalities appeared not to be significant at term (7).

There is evidence from the literature that intra-uterine growth retardation (IUGR) adversely affects fetal brain development (5), although compensation mechanisms may exist (1,24). Long term effects of IUGR on the visual system have not been demonstrated (28), short term effects remain to be elucidated.

Earlier studies in our laboratory have described visual deficits in very low birth weight (VLBW, <1500 g) infants during the first years of life (28). Visual development in infants with birth weights ranging from 1500 to 2500 grams is as yet unknown, although this birth weight category is considerably larger than that of VLBW infants. As part of a prospective study on visual development during the first 2 years of life we assessed binocular visual acuity in newborns with birth weights ranging from 1500-2500 g. The aims of this study were to establish visual acuity norms in neonates, to investigate whether or not a progress in acuity development can be demonstrated in the neonatal period and to examine the possibilities of assessing differences in visual acuity between at-risk groups during the neonatal period. Visual acuity was tested using the acuity-card procedure, a procedure successfully used for testing acuity in fullterm and preterm infants as well as in pediatric patients (9,17,19).

Subjects

Subjects (n=107) were part of the study population (n=258) consisting of infants, born between January 15, 1987 and October 22, 1989. All infants were admitted to the pediatric department of the Zuiderziekenhuis at Rotterdam immediately after delivery or during the neonatal period. The Zuiderziekenhuis has a maternity clinic and a high care neonatal care unit (level 2 hospital (22)) and provides medical care for part of the city of Rotterdam and its immediate surroundings. The criteria for entry into the study were birth weight (from 1500 g up to and including 2500 g) and informed consent from

the parents. The study was approved by the Medical Ethical Committee of the Zuiderziekenhuis and the Erasmus University Rotterdam. During the neonatal period binocular visual acuity testing was limited to 138 infants, due to the medical condition and/or sleepiness of the neonates, and because of time constraints as a result of feeding procedures; in 5 cases parents refused to participate in the study. Eighty-eight infants were inborn; transport to a neonatal intensive care unit was necessary in 15 infants. Mean duration of hospitalization was 3.98 weeks (± 3.5 wk).

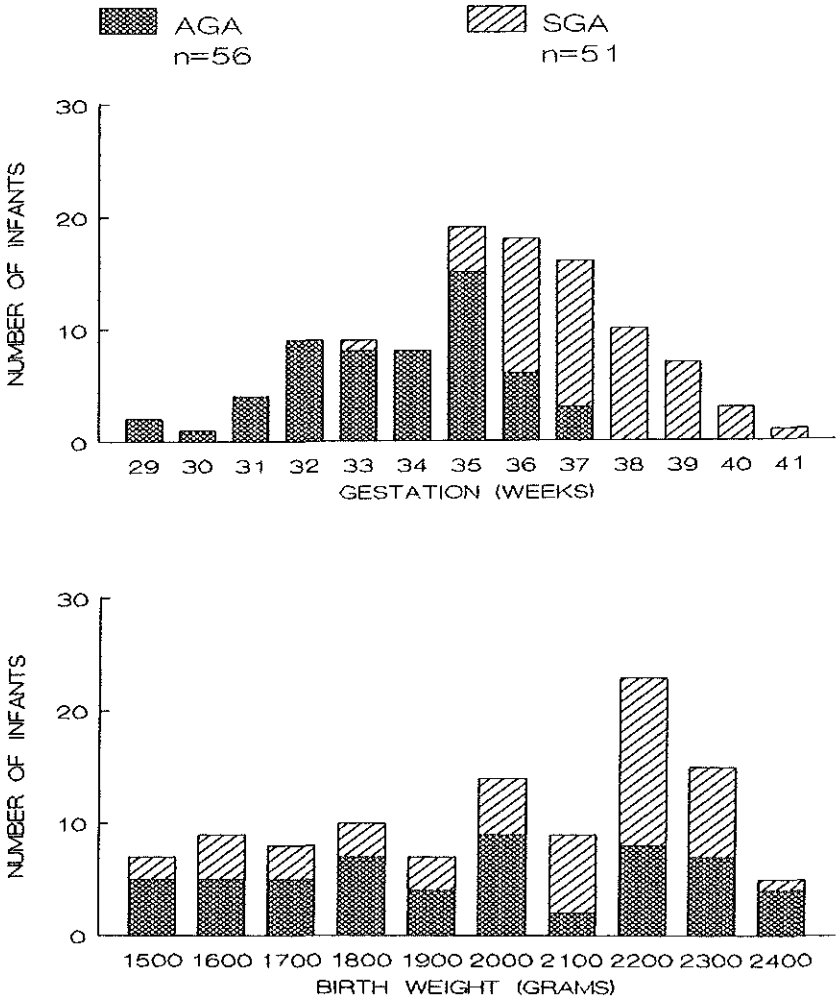


Fig. 1 Distribution of 107 LBW neonates according to gestation and birth weight

Table 1 Division of study population (n=107) into subgroups

70 Preterms	53 AGA	17 SGA
33 Low-risk	26	7
37 High-risk	27	10
37 Fullterms	3 AGA	34 SGA
13 Low-risk	1	12
24 High-risk	2	22

Medical data were obtained from the neonates pediatric records which included the mother's obstetrical information. For preterms and fullterms, duration of gestation was calculated from mother's last menstruation, obstetrical data and, where available, early prenatal ultrasound scans. The gestational duration was uncertain in 5 infants. In 4 of these 5 infants gestational duration was assessed by means of early prenatal ultrasound scans as well as, or in some cases only by means of a clinical assessment of gestational age as described by Dubowitz *et al.* (11). Neither of these methods had been used in one infant and the uncertainty in the duration of gestation was 2 weeks.

Infants were divided into 70 preterms (gestation < 37 completed weeks) and 37 fullterms (gestation from 37 completed weeks to 42 weeks) according to WHO-definitions (29).

Classification into small for gestational age (SGA) and appropriate for gestational age (AGA) was made according to "Amsterdam growth charts" using the 10th percentile as cutoff point. These charts are based on the Dutch population and contain corrections for sex and parity (15). Figure 1 shows the distribution of the newborns according to birth weight and duration of gestation. Seventy infants were born preterm (53 AGA and 17 SGA) and 37 fullterm (3 AGA and 34 SGA).

Division into optimally healthy (low-risk) and infants at risk (high-risk) was made according to criteria used in earlier studies (25). In order to establish normative values for visual acuity it was necessary to exclude all infants who would possibly have been exposed to perinatal or neonatal stress conditions. The criteria for high-risk used in this study were the need for obstetrical intervention because of fetal distress, an Apgar score of 6 or less at 5 minutes, mechanical ventilation for more than one day, oxygen treatment for more than 7 days, bilirubin concentration in serum ≥ 250 mmol/l, bradycardia needing medical treatment and clear neurological symptoms in the neonatal period.

Table 2 *General characteristics and factors used in multiple regression analysis (*) in n=107 LBW neonates*

· Gender (*)	male : n=61 female: n=46
· Race (*)	caucasian : n=74 non-caucasian: n=33
· Birth weight (grams) (*)	2047 ± 259
· Gestation (weeks) (*)	35.78 ± 2.43
· Preterms (*) Fullterms	n=70 n=37
· AGA (*) SGA	n=56 n=51
· Duration of hospital stay	mean: 3.98 weeks s.d. : 3.50 weeks
· Place of birth	inborn : n=88 outborn: n=19
· Neonatal transport to neonatal intensive care unit	yes: n=15 no : n=92
· Multiple pregnancy (*)	yes: n=22 no : n=85
· Mode of delivery (*)	vaginally occip. : n=81 vaginally breech : n=11 caesarian section: n=15
· Maternal hypertensive disorders of pregnancy (*)	yes: n=28 no : n=79
· Low/high-risk (*)	low-risk : n=46 high-risk: n=61
· obstetrical intervention because of fetal distress	no : n=70 yes: n=37
· apgarscore at 5 minutes	≤ 6: n=5 > 6: n=102
· neonatal neurological examination	normal: n=98 abnormal: n=9
· mechanical ventilation	≤ 1 day: n=103 > 1 day: n=4
· oxygen treatment	≤ 7 days: n=98 > 7 days: n=9
· bilirubin	≤ 250 mmol/l: n=97 > 250 mmol/l: n=10
· bradycardia needing medical treatment	no : n=87 yes: n=20
· Mortality	n=3, one during initial hospital stay

Neonates were classified as neurologically normal (n=98) in the absence of clear neurological symptoms in the neonatal period such as jitteriness, floppiness, hypo- or hypertonia, hyperexcitability and convulsions, and as abnormal (n=9) in the presence of such symptoms. None of the infants showed abnormalities in eye position or eye movements. The criterium "obstetrical intervention because of fetal distress" included conditions such as caesarian section because of (pre)eclampsia and solutio placentae, induction of labour because of growth retardation, and termination of delivery by the use of forceps or vacuum extraction.

As a standard procedure all infants who required oxygen treatment for more than 4 hours, were seen by an ophthalmologist during the neonatal period. In none of the examined infants signs of retinopathy of prematurity were present. Infants with persistent bradycardia or clear abnormal neurological signs underwent brain CT-scan examination. No gross abnormalities were seen. The subject group consisted of 46 low-risk and 61 high-risk infants. (See Table 1). Table 2 gives an overview of general characteristics and selected risk factors of the 107 reliably tested infants.

The infants were either tested in the nursery or in the high care neonatal unit. Ninety-one infants were tested in the nursery out of their bed and 5 infants in the high care neonatal unit out of bed or incubator. Two infants were tested in the nursery in bed and 9 infants in the high care neonatal unit in bed or incubator.

Methods

Visual acuity was tested with the prototype Acuity Card Procedure (16) using the version described by Mohn and van Hof-van Duin (17). The procedure was adjusted slightly to make it more suitable for testing neonates. The method is based on the preference babies show for a pattern when presented in a neutral surrounding (12). Two-aperture stimulus cards were used. The procedure was carried out without a surrounding screen. Details of the procedure have been described earlier (19).

At a test distance of 30-40 cm the baby is shown a series of gray cards which contain two circular targets. One of these targets was the test stimulus, the other consisted of fine stripes unresolvable to the infant. Test stimuli were high-contrast black and white gratings of equal space averaged luminance (14 cd/m^2) with stripe widths decreasing in half-octave steps (an octave is a doubling or halving of stripe width). Stripe widths of the gratings ranged from 0.19 cy/deg to 48 cy/deg. The test set contained 16 cards, with an additional card with two blank targets to gain an impression of the infant's reaction to an unresolvable grating. Visual acuity was defined as the smallest stripe width which elicited a staring preference in the baby as judged by an experienced observer, and was expressed in cycles/degree or minutes of arc.

The babies were tested only when they were awake spontaneously and when

their medical condition allowed it. If possible they were taken out of their incubator or bed and held in an upright position with the head supported and the acuity cards presented in front of the baby. Otherwise, they were tested in their incubator or bed lying supine or on one side and judgement of staring preference was made while the observer was standing beside the incubator or bed. In the supine position the test cards were held above the babies. When the baby was lying on one side test stimulus and "blank" could not be presented simultaneously, but were held in front of the baby's face alternately. Reactions of the baby were observed through a small peephole in the centre of each card, or, when the baby was lying in the bed or incubator, by looking over the card directly at the baby's face.

It usually took several seconds before a staring behaviour was elicited by a grating. The infant would slowly turn his or her eyes and or head towards the test stimulus and kept staring in that direction. Reactions to larger stripe widths could be difficult to judge because the test stimulus did not contain enough stripes. In such cases the test stimulus containing 6 stripes (0.26 cy/deg) was presented. When reactions could be judged confidently, cards were presented in a staircase procedure, in which stripe widths decreased in halve octaves. Each card was rotated by the observer to position the stimulus grating on the opposite side, whereafter a new judgement as to the location of the grating was made. Before presentation of the grating the observer was always blind to the location of the grating on the card. When the infant was judged not to see a test stimulus, gratings with coarser and finer stripe widths were presented successively (in half octave steps) until the observer had made at least two judgements of the finest visible grating. Only data from infants who remained fully awake throughout the procedure and in whom a confident judgement could be made were included in the analysis. The whole procedure took about 8-10 minutes and about 20 trials were usually required.

Statistical analysis included univariate analysis (Student's t-test, Chi-square with Yates correction, Pearson's correlation coefficient, Spearman's rank correlation coefficient, sign test), one-way analysis of variance, and a multiple regression analysis procedure. Analysis of residuals did not reveal violations of the assumptions made in the multiple regression procedure nor were signs of interactions between risk factors present. Statistical tests were performed at a significance level of 5%.

Results

Binocular visual acuity was assessed in the newborn period in 107 out of 138 infants (success rate 77.5%). Corrected ages varied from - 6.14 to 3.29 weeks and postnatal ages from 0.29 to 7.71 weeks. Thirty newborns were tested repeatedly, 23 infants twice, 3 infants 3 times, 2 infants 4 times, 1 infant 6 times and 1 infant 7 times.

Table 3 Mean binocular grating acuity and mean postnatal and corrected age of testing (in weeks) in 107 LBW neonates and subgroups

	n	acuity (cy/deg)	s.d. (oct)	postnatal age	s.d.	corrected age	s.d.
study population	107	0.58	0.71	2.31	1.63	-1.91	1.88
Preterms	70	0.60	0.73	2.78	1.68	-2.76	1.60
AGA-preterms	54	0.58	0.70	2.87	1.68	-3.17	1.39
SGA-preterms	16	0.67	0.84	2.50	1.60	-1.46	1.52
Fullterms	37	0.56	0.68	1.44	1.11	-0.03	1.22
AGA-fullterms	3	0.55	1.13	1.48	1.58	-1.10	1.57
SGA-fullterms	34	0.56	0.65	1.43	1.10	-0.23	1.19
AGA	56	0.58	0.71	2.79	1.69	-3.10	1.47
SGA	51	0.59	0.73	1.79	1.40	-0.64	1.42
Low-risk	46	0.59	0.78	1.81	1.32	-2.25	2.02
Low-risk PT	33	0.62	0.83	2.04	1.43	-2.99	1.76
Low-risk FT	13	0.52	0.65	1.21	0.77	-0.36	1.28
High-risk	61	0.58	0.66	2.69	1.74	-1.65	1.75
High-risk PT	37	0.58	0.64	3.43	1.63	-2.55	1.43
High-risk FT	24	0.57	0.71	1.56	1.26	-0.26	1.21

Mean binocular visual acuity

Mean binocular visual acuity was 0.58 cy/deg (s.d. 0.71 octaves). In these analyses only the first confident test result of each of the 107 infants is included. Apart from acuity estimates of 1.24 cy/deg \pm 0.87 octaves, obtained in 2 high-risk AGA fullterms, acuity values ranged from 0.52 cy/deg \pm 0.65 oct in low-risk fullterms to 0.68 cy/deg \pm 1.31 oct in low-risk SGA-preterms (see Table 3). Mean corrected age of testing was - 1.91 weeks \pm 1.88 and ranged from - 6.14 weeks to 3.29 weeks.

No differences in mean visual acuity were observed between preterms and fullterms, between AGA and SGA, or between low- and high-risk infants. In addition, no differences were seen between low- and high-risk preterms, fullterms, AGA and SGA-infants. Univariate and multiple regression analysis with adjustment for corrected age did not reveal differences in mean visual acuity between the subgroups AGA-preterms, SGA-preterms, AGA-fullterms and SGA-fullterms.

Within the low-risk group a marginally significant ($P=0.055$) difference could be demonstrated between preterms and fullterms, with low-risk preterms having 0.6 octaves higher mean visual acuities compared to low-risk fullterms (multiple regression analysis with adjustment for corrected age).

Development of visual acuity

The presence or absence of progress in acuity development during the neonatal period was examined in several ways.

Firstly, mean visual acuity using the first confident acuity estimate of each infant ($0.58 \text{ cy/deg} \pm 0.71$) was compared to that obtained at a corrected age as close as possible to term age ($0.60 \text{ cy/deg} \pm 0.7 \text{ oct}$). However, mean corrected age as close as possible to term age was -1.66 ± 1.87 weeks (median -1.57), which is only 2 days later than when first test results were used.

Secondly, the first confident test result of each infant was plotted against corrected age and postnatal age of testing respectively using linear regression analysis. Corrected age ranged from -6.14 to 3.29 weeks and postnatal age from 0.29 to 7.14 weeks. A Spearman rank correlation coefficient was calculated instead of Pearson's correlation coefficient in case violations of assumptions were suspected. In low-risk fullterms ($n=13$, $r=0.57$) improvement of visual acuity over corrected age was seen ($P<0.05$). No signs of progress in acuity development could be demonstrated in the total study population nor in any of the other subgroups.

In a third way of approaching the question whether development of acuity occurred during the neonatal period, results obtained in 30 repeatedly tested infants were analysed. The minimum time interval between first and last test session in individual infants was 2 days and the maximum interval 4.71 weeks. A Spearman rank correlation coefficient was calculated in each individual infant to assess development of visual acuity over corrected age. A sign test was applied to decide whether the chance of having more positive values (improvement of visual acuity over corrected age) than negative ones (deterioration of visual acuity over corrected age) in this group of 30 infants was statistically significant. This approach did not reveal relations between repeated measurements over corrected age ($P > 0.05$).

To examine if development of acuity could be demonstrated over a certain period of time, results of infants with test intervals between first and last assessment of

at least 2 weeks (n=9), were analysed. In only 3 infants progress in acuity development appeared to be significant ($P \leq 0.05$, Spearman rank correlation coefficient). No acuity development was seen in infants with test intervals of less than 2 weeks.

Finally, a repeated measurements analysis of variance was performed using data of all the infants, including the results of the repeatedly tested infants. No effects of respectively corrected age and postnatal age on visual acuity were seen ($P > 0.05$).

Relation with perinatal risk factors

Table 2 presents an overview of the selected factors. The criteria used for the classification into high- and low-risk infants were also analysed separately to examine their effect on visual acuity. Univariate analysis as well as multiple regression analysis with adjustment for corrected age revealed a (marginally) significant relation ($P=0.067$) between multiple pregnancy and visual acuity. Infants born from a multiple pregnancy had lower (0.32 oct) mean visual acuities compared with singleton born infants. The factor low/high-risk nor any of the factors used in the risk-classification or the factors gestational duration, birth weight and intra-uterine growth retardation influenced visual acuity in the neonatal period. The factor multiple pregnancy remained (marginally) significant ($P=0.06$) after adjustment for gestational duration, birth weight, intra-uterine growth retardation and high/low-risk in a multiple regression analysis.

Additionally, there was no significant difference in mean visual acuity between in or out of bed or incubator tested infants. However, mean visual acuity of infants tested in the nursery was 0.38 octaves higher than visual acuity of infants tested in the high care neonatal unit (multiple regression analysis with adjustment for corrected age; $P=0.07$). The majority of infants tested in the high care unit (n=14) was tested in bed or incubator (n=9). After adjustment for this factor (being tested in bed or incubator) the observed difference in mean visual acuity between nursery and high care unit disappeared.

Discussion

Mainly due to time constraints as a consequence of feeding procedures in the nursery, it proved impossible to test visual acuity in the total study population (n=258). This may have caused bias. However, the infants in which a confident estimate of visual acuity could be made (n=107) did not differ significantly from the not-tested infants (n=151) except for mean birth weight ($P=0.005$). Mean birth weight of the reliably tested infants was lower (2046 g \pm 259 g versus 2137 g \pm 246 g). None of the other general characteristics and (perinatal) risk factors (see Table 2), including mean duration of hospitalisation were significantly different. The tested infants can therefore

be considered to represent the total study population.

Despite the fact that not all the infant's acuity could have been assessed the method proved to be satisfactory once it was started. A confident estimate of visual acuity could be assessed in 107 out of 138 infants. This high success rate of 77.5% is in contrast with Brown and Yamamoto's results (7) who did not succeed in testing visual acuity using 2-aperture cards, but agrees with reports by Dobson *et al.* (9). The method did not take much time (about 8 to 10 minutes) and did not disturb nursing procedures. The infants tested in bed or incubator showed similar acuity values as those who could be taken out of bed or incubator; in addition, acuity values between infants tested in the nursery and the high care unit were comparable. The medical conditions which did not allow infants to be taken out of their beds or incubators obviously did not influence acuity. The Acuity Card Procedure can therefore easily be performed as a routine screening method of visual acuity, even in newborns in a nursery.

Acuity values obtained in newborns with birth weights ranging from 1500 to 2500 g and corrected ages between - 6.14 and 3.29 weeks are comparable with those described by Brown and Yamamoto (7), but are significantly lower than reported both in behavioural (9,19,25,27) and in electrophysiological (6,21) studies. Discrepancies in acuity values obtained with electrophysiological and behavioural methods have been reported and discussed earlier (for an overview, including a discussion on the neural basis of infant spatial vision, see (18)). The discrepancies between the present results and the other behavioural studies might possibly be explained by the fact that the medical condition of the LBW neonates did usually not allow to hold them in an upright position and keep them as alert and active as the healthy fullterm neonates reported in the other behavioural studies (9,19,25,27).

Similar to the investigations by Brown and Yamamoto (7) we were unable to demonstrate significant differences in mean visual acuity between high- and low-risk infants. This might be due to the very strict selection criteria used for the classification of the infants. As a consequence our so-called high-risk infant group is likely to contain a certain percentage of infants not particularly at high risk but probably more at some minor risk. Subsequently, mean visual acuity of truly high-risk infants could therefore be lower. Be that as it may, our present results do not allow to differentiate the high-risk infants in relation to the acuity estimates and/or variability (see Table 3).

A (marginally) significant difference ($P=0.055$) in mean visual acuity indicating a slight beneficial effect of extra visual experience, could only be demonstrated between low-risk preterm and low-risk fullterm infants. After adjustment for corrected age low-risk preterms have 0.6 octave higher mean visual acuities. Although the number of low-risk fullterms is rather small ($n=13$) this finding presents some evidence of an additional beneficial effect of extra visual experience in low-risk preterms in the neonatal period. Such an effect has previously been described during the first year of life by Norcia *et al.*(21), whereas in the studies by Van Hof-van Duin and Mohn (25,26)

some indications but no significant evidence was reported.

Considering norm values for visual acuity in the neonatal period, discrimination between low-risk preterm and low-risk fullterm infants is apparently necessary. Since no differences between any of the other subgroups could be demonstrated, in particular not between AGA and SGA-infants and between low- and high-risk infants, mean visual acuity of the total subject group could be used as norm value for these subgroups. However, one has to bear in mind that truly high-risk infants actually could have lower mean visual acuities.

No significant differences in mean visual acuity were seen when using the first reliable acuity estimates or the test results obtained as close to term age as possible. This may however have been caused by the small difference in corrected age of only 2 days.

Results of repeated measurements of visual acuity in all 30 infants did not show a clear improvement with corrected age. Analysis of data of 9 infants tested with an interval of at least two weeks showed some improvement of acuity with age. However, in only 3 infants this improvement was significant. This small number of infants as well as a possible learning effect does not allow firm conclusions about an increase in acuity in this period. On the other hand, the observed similar acuity estimates obtained in infants tested with intervals of less than 2 weeks may be used to underline the intertest reliability of the acuity card procedure in neonates.

Signs of improvement of visual acuity over corrected age round term age could only be demonstrated in low-risk fullterms, particularly in low-risk SGA-fullterms ($r=0.57$ and 0.52 respectively). This finding seems to confirm those of Norcia and Tyler (20), Brown and Yamamoto (7) and Birch *et al.* (6). However, no development of visual acuity over corrected age was seen in the total study group nor in any of the other subgroups, which agrees with Atkinson *et al.* (3) and with Porciatti *et al.* (23). Since improvement of acuity in the present study was observed in a rather small subgroup ($n=13$), and a repeated measurements analysis of variance of the total subject group did not reveal signs of improvement of acuity, strong conclusions about development of acuity in the total subject group cannot be drawn.

Considering possible risk factors, birth weight as such has no specific relation with visual acuity in neonates whose birth weights range between 1500 and 2500 gram. Apart from a beneficial effect of gestational duration in low-risk preterms compared with low-risk fullterms no other effects of gestation were seen. Confirming results described by Norcia *et al.* (21), multiple pregnancy was found to be a (marginal) risk factor for lower mean visual acuity, even after correction for gestation, birth weight, IUGR, or being at low- or at high-risk. The nature of multiple pregnancy as a risk factor is still unclear. None of the other analysed risk factors could be identified as to affect visual acuity in the neonatal period.

No pronounced beneficial nor adverse effects of intra-uterine growth retardation

(IUGR) on mean visual acuity could be demonstrated. The presumably negative influence of IUGR on fetal brain development (5) is therefore possibly well compensated for by a redistribution of fetal bloodflow in favor of the fetal brain (1,24).

Mean variability of acuity values during the neonatal period amounted to 0.71 octaves. This standard deviation is similar to that reported earlier (8,9,19,25) in the neonatal period, but is high compared to variability values of 0.27 to 0.5 octave described in children during the first year of life (19), and to the standard deviation of 0.4 octave in children between 1 and 4 years of age (14). The high neonatal variability together with the slow progress in acuity development during the neonatal period, seems to complicate assessment of minor differences between various subgroups, in particular if small numbers of infants are being compared.

Acknowledgements

We would like to thank M. Blijenberg-Mulder, W. Dell, C. Eveleens Maarse-Havermans, dr D.J. Heersema, H. de Man-Sonneveld, for their help in testing the infants, B.W.F. Weijer for technical assistance and dr Th. Stijnen for his advice on the statistical analysis. We greatly acknowledge the friendly cooperation of the nursing staff of the Zuiderziekenhuis. A.J.M. Hermans was financially supported by Praeventiefonds (28-1430), The Netherlands.

References

1. Arduini D, Rizzo G, Romanini C and Mancuso S. Fetal blood flow velocity waveforms as predictors of growth retardation. *Obstet Gynecol* 1987;70:7-10.
2. Atkinson J and Braddick OJ. Newborn contrast sensitivity measures: do VEP, OKN and FPL reveal differential development of cortical and subcortical streams? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30 (suppl):313.
3. Atkinson J, Braddick O and French J. Contrast sensitivity of the human neonate measured by the visual evoked potential. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979;18: 210-13.
4. Baraldi P, Ferrari F, Fonda S, and Penne A. Vision in the neonate: (full-term and premature): preliminary results of the application of some testing methods. *Doc. Ophthalmol* 1981;51:101-12.
5. Bekedam DJ, Visser GHA, de Vries JJ and Pechtl HFR. Motor behaviour in the growth retarded fetus. *Early Hum. Dev.*1985;12:155-65.
6. Birch EE, Birch DG, Petrig B and Uauy R. Retinal and cortical function of very low birth weight infants at 36 and 57 weeks postconception. *Clin Vision Sci* 1990;5,4:363-73.
7. Brown AM and Yamamoto M. Visual acuity in newborn and preterm infants, measured with grating acuity cards. *Am J Ophthalmol* 1986;102:245-53.
8. Dobson V, McDonald MA and Teller DY. Visual acuity of infants and young children: Forced-choice preferential looking procedures. *Am Orthopt J* 1985;35:118-25.

9. Dobson V, Schwartz TL, Sandstrom DJ, Michel L. Binocular visual acuity of neonates: the acuity card procedure. *Dev Med Child Neurol* 1987;29:199-206.
10. Dobson V, D'Antonio JA and Bonvalot K. Grating acuity in early infancy predicts grating acuity at age 1 year in infants with perinatal complications. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci* 1989;30 (suppl):142.
11. Dubowitz LMS, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *J Pediatrics* 1970;77:1-10.
12. Fantz RL. Pattern vision in young infants. *Psychol Rec* 1958;8:3-47.
13. Groenendaal F, van Hof-van Duin J, Fetter WPF, Groot L de, Hage M. Effects of perinatal hypoxia on visual development during the first year of (corrected) age. *Early Hum Dev* 1989;20:267-79.
14. Heersema DJ and Van Hof-van Duin J. Age norms for visual acuity in toddlers using the acuity card procedure. *Clin Vis Sci* 1990;5:167-74.
15. Kloosterman GJ. On intrauterine growth. *Int J Gynaecol Obstet* 1970;8,6,part 2:895-912.
16. McDonald MA, Dobson V, Sebris SL, Baitch L, Varner D and Teller DY. The Acuity Card Procedure: A Rapid Test of Infant Acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:1159-62.
17. Mohn G and Van Hof-van Duin J. Rapid assessment of visual acuity in infants and children in a clinical setting, using acuity cards. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1986;45:363-72.
18. Mohn G and Van Hof-van Duin J. In: *Vision and Visual Dysfunction. Vol 10: Spatial Vision (Chapter 7)*, pp 179-211. Ed: Regan, D.M. McMillan Press Libr. London.G.B. 1991.
19. Mohn G, Van Hof-van Duin J, Fetter WPF, De Groot L and Hage M. Acuity assessment in non-verbal infants and children: Clinical experience with the acuity card procedure. *Dev Med Child Neurol* 1988;30:232-44.
20. Norcia AM and Tyler ChW. Spatial frequency sweep VEP: visual acuity during the first year of life. *Vision Res* 1985;25,10:1399-1408.
21. Norcia AM, Tyler ChW, Picuch R, Clyman R and Grobstein J. Visual acuity development in normal and abnormal preterm human infants. *J Pediatr Ophthalmol Strab* 1987;24,2:70-4.
22. Paneth N, Kleiy JL, Wallenstein S, Marcus M, Pakter J and Susser M. Newborn intensive care and neonatal mortality in low-birth-weight infants. *N Eng J Med* 1982;307, 3:149-55.
23. Porciatti V, Vizzoni L, van Berger GP. Neurological age determination by evoked potentials. In: Francois J. Maione M. (ed). *Paediatric Ophthalmology*. John Wiley & Sons and Cortine Ve., pp 345-348, 1982.
24. Van den Wijngaard JAGW, Groenenberg IAL, Wladimiroff JW and Hop WCJ. Cerebral Doppler ultrasound of the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:845-49.
25. Van Hof-van Duin J and Mohn G. The development of visual acuity in normal fullterm and preterm infants. *Vision Res* 1986;26,6:909-16.
26. Van Hof-van Duin J, Mohn G, Fetter WPF, Mettau JW and Baerts W. Preferential looking acuity in preterm infants. *Behav Brain Res* 1983;10:47-51.
27. Van Hof-van Duin J, Mohn G, Groenendaal F and Evenhuis-van Leunen A. Visual acuity of newborn infants assessed with gratings and checkerboard patterns. *Behav Brain Res* 1987;26:242-43.
28. Van Hof-van Duin J, Evenhuis-van Leunen A, Mohn G, Baerts W and Fetter WPF. Effects of very low birth weight (VLBW) on visual development during the first year after term. *Early Hum Dev* 1989;20:255-66.
29. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977;56:247-53.

HOOFDSTUK 3

Visual outcome of low birth weight infants (1500 - 2500 g) at one year
of corrected age

AJM Hermans, J Van Hof-van Duin and AM Oudesluys-Murphy¹

*Department of Physiology I, Erasmus University Rotterdam and Department of Paediatrics¹,
Zuiderziekenhuis, Rotterdam, The Netherlands*

Published: Acta Paediatrica 1994;83:402-7.

Summary

Visual functions (grating acuity, visual field size, optokinetic nystagmus and eye alignment) were tested as part of a longitudinal study in 96 low birth weight infants (birth weight 1500 - 2500 g) at one year of corrected age. Except for optokinetic nystagmus, deficit rates of all visual functions were low, and the obtained values comparable with normal age values in fullterm infants. Effects of gestational duration, birth weight and intra-uterine growth retardation on visual functions could not be demonstrated. Some perinatal risk factors (mechanical ventilation, oxygen treatment for more than one day, the presence of maternal hypertensive disorders) and a less than optimal neurodevelopmental status at one year of age had a negligible effect on visual field size. The observed deficits are not likely to cause disability. Low birth weight infants appeared not to be at risk for developing visual deficits at one year of corrected age.

Key-words: Intra uterine growth retardation, low birth weight infants, outcome, perinatal risk factors, visual functions

Introduction

The incidence of visual impairment and the effects of (perinatal) risk factors on visual outcome have been studied in several differently defined birth weight categories at various ages.

In very low birth weight children (VLBW < 1500 g) the incidence of visual impairment is increased at least during the first 5 years of age (7,16,21). The fairly constant deficit rate from 1 year of age onwards suggests permanent visual impairment (7,16). In children whose birth weight had been less than 2000 g, visual impairment reported at school age and at 18 years of age consists mainly of mild deficits in visual acuity as well as a high percentage (17%) of strabismus (1,4,5).

The contributions of birth weight and gestational duration to visual deficits within low and very low birth weight categories have been analysed in several studies. It appears from these studies that birth weight as such cannot be related to adverse visual outcome (1,4,5,7), while gestational duration appears to be a clear risk factor in VLBW infants (7) but not in schoolchildren whose birth weight was less than 2000 g (1).

No effects of intra-uterine growth retardation (IUGR) on visual functions in the various birth weight categories could be demonstrated in the neonatal period (8), in the first year after term (6,21,22) or at either 1 or 2.5 years of corrected age (6). The only effect reported was an impaired binocular OKN in VLBW children at 1 year of age (7). Several studies disagree on the effects of such perinatal risk factors as prolonged mechanical ventilation and oxygen treatment in relation to visual deficits (4,6,7).

Even though children with birth weights between 1500 and 2500 g form a much larger population than VLBW children, their visual outcome has not been studied longitudinally from birth until now. As part of a prospective study in low birth weight (LBW) infants (1500-2500 g), we assessed visual functions during the neonatal period and at ages (corrected for gestational age) 6 weeks, 3, 6, 9, 12, 18 and 24 months. Here we report the visual outcome and effects of gestational duration, birth weight, IUGR (birth weight < p10 for gestational duration) and (perinatal) risk factors on visual functions at the corrected age of one year. The emphasis will be on determining whether this birth weight category or its preterms, fullterms, appropriate- or small for gestational age infants are at risk of developing visual deficits.

Patients

All infants in this study had been admitted to the Pediatric Department of the Zuiderziekenhuis in Rotterdam immediately after delivery or during the neonatal period. The criteria for entry into the study were birth weight (from 1500 g up to and including 2500 g) and informed consent from the parents. The study was approved by the Medical Ethical Committee of the Zuiderziekenhuis and the Erasmus University Rotterdam. Infants born between 15 January 1987 and 22 October 1989 were enrolled in the prospective study (n=258); data of the 96 infants who reached the age of one year (corrected for gestational age) before January 15, 1990 were analysed.

The Zuiderziekenhuis has a maternity department and a high care neonatal unit (level 2 hospital) (15) and provides medical care for part of the city of Rotterdam and its immediate surroundings. After discharge from the neonatal unit follow-up pediatric examinations took place regularly during the first year of life. Visual functions were tested on the pediatric outpatient clinic of the Zuiderziekenhuis usually during the same appointment.

Medical data of the infants were noted from the pediatric records which included the mother's obstetrical information. Duration of gestation was calculated from the mother's last menstruation, obstetrical data, and where available, early prenatal ultrasound examination. In two cases gestational duration remained uncertain and the clinical assessment of gestational age (2) was used to estimate gestation.

General characteristics of the study population and the risk factors which have been evaluated are presented in Table 1. Selection of these factors was based on earlier studies in our department (7,8,19). Using WHO-definitions (23) 61 infants were defined as preterms (gestation < 37 completed weeks) and 35 as fullterms (gestation between 37 completed weeks and 42 weeks). Infants were classified as small for gestational age (SGA) and appropriate for gestational age (AGA) according to the "Amsterdam growth charts", using the 10th percentile as the cutoff point. These charts are based on the Dutch

Table 1 General characteristics and factors used in univariate and multiple regression analysis ().*

- Gender (*)	male: n=57 female: n=39
- Race (*)	caucasian: n=76 non-caucasian: n=20
- Birth weight (grams)(*)	2104 ± 249 (median: 2183)
- Gestation (weeks)(*)	35.93 ± 2.45 (median: 36.3)
- Preterms (*)	61
Fullterms	35
- AGA (*)	52
SGA	44
- Place of birth	inborn: n=84 outborn: n=12
- Neonatal transport to neonatal intensive care unit	yes: n=9 no: n=87
- Multiple pregnancy (*)	yes: n=16 no: n=80
- Mode of delivery (*)	vaginally vertex: n=70 vag breech: n=7 caesarian section: n=19
- Maternal hypertensive disorders of pregnancy (*)	yes: n=23 no: n=73
- Mean apgarscore at 5 minutes (*)	8.69 ± 1.24
- Mechanical ventilation (*)	yes: n=8 no: n=88
- Oxygen treatment (*)	no: n=66 < 1 day: n=13 > 1 day < 1 wk: n=9 > 1 wk n=6
- Neonatal neurological examination (*)	normal: n=91 abnormal: n=5
- Bilirubin (mmol/l)(*)	190.7 ± 62.5
- Phototherapy (*)	yes: n=46 no: n=50
- Neurological examination at 1 year (*)	normal: n=71 less than optimal: n=10 - suspect: n=8 - abnormal: n=2

population and contain corrections for sex and parity (9). SGA-infants (< 10th percentile) were regarded as having suffered from intra-uterine growth retardation. Forty-four infants were SGA (12 preterms and 32 fullterms) and 52 AGA (49 preterms and 3 fullterms). As a standard procedure all infants who required oxygen treatment for more than 4 hours during the neonatal period (n=28) underwent ophthalmological examination during the neonatal period, within one to two months of postnatal age, and at one year of age. No signs of even mild retinopathy of prematurity or other ocular disorders were present in any of the children examined.

Visual functions were assessed using behavioural techniques. Postnatal ages at testing were adjusted for gestational duration. Mean corrected age at testing was 53.5 weeks (s.d. 5.2) and ranged between 45.0 and 67.3 weeks (median 52.3). Postnatal ages at testing varied between 45.4 and 70.7 weeks (mean 57.5, s.d 5.9, median 56.7).

Methods

Visual acuity

Binocular visual acuity was tested with the prototype Acuity Card Procedure (11) using the version described by Mohn and van Hof-van Duin (12,14). The method is based on the preference of infants to stare at a pattern in a uniform background rather than at the background (3). The infant was held in front of a grey screen at a test distance of 57 cm. Cards were presented through an opening from behind the screen. The location of the left/right position of the test stimulus (black and white striped patterns) varied randomly. The observer, who was unaware of the position of the patterns, watched the infant's eye and/or head movements through a peephole in the centre of each acuity card. Visual acuity can be assessed by presenting cards with patterns of decreasing stripe widths. The observer judged the infant's reaction as to the location of the test stimulus on the basis of eye and head movements. Visual acuity was defined as the smallest stripe width which could be detected and was expressed in minutes of arc (min.arc).

Visual field size

Binocular and monocular visual field sizes were assessed using kinetic perimetry as already described in detail by Mohn and Van Hof-van Duin (13). Two white balls each with a diameter of 4 cm, mounted on thin black metal sticks were used as stimuli. One ball, handled by the observer, served as a fixation target and was located at the centre of the two arcs of the perimeter. The other one represented the peripheral stimulus. The infant was held in an upright position with the head supported in the centre of the arc perimeter. A large uniform black screen was mounted behind the perimeter to avoid distraction of the

infant. An observer watched the infant through a peephole from behind this screen. During fixation on the central ball the peripheral target was slowly moved towards the centre along one of the arcs of the perimeter. Eye or head movements of the infant towards the peripheral ball were used to estimate the border of the visual field. Horizontal and vertical extensions of the visual field were assessed, with at least three trials in each of the four directions, which were tested in a semi-random sequence. The median of three trials was regarded as representing the visual field size in that direction.

Six trials of two (instead of one) peripheral targets presented simultaneously during central fixation were used to test for left- or right binocular directional preference.

Results of visual acuity and visual field assessments were compared with normal values obtained in fullterms in earlier studies, taking into account the differences in corrected ages at testing (7,13,14). Values below the P 5 for visual acuity and below P 2.5 for visual field size were considered abnormal. Field asymmetries of > 13 degrees were also considered abnormal.

Optokinetic nystagmus

Horizontal optokinetic nystagmus (OKN) was elicited by moving a large piece of paper (105 by 40 cm) at a distance of 40 cm in front of the infant's face. The velocity both to the left and to the right was about 15°/sec. The paper was covered with a pattern of randomly distributed black and white dots of 1 cm². The number of saccades in response to left and right stimulation was judged and compared.

Normally binocular OKN is symmetrical from birth onwards whereas monocular OKN shows a directional asymmetry up to about 3 to 6 months of corrected age with a better response to stimulation in a tempero-nasal direction (18,20).

Eye alignment

The presence or absence of eye contact, spontaneous nystagmus, fixation, following and convergence movements and ocular motility was noted. Eye alignment was tested with commonly used orthoptic techniques such as cornea light reflex (Hirschberg test), the cover- and uncover test and the prism test using a prism of 15 Diopters.

Additionally, binocular depth perception was tested in 47 infants using the Lang test with disparities of 550, 600 and 1200 seconds of arc; skiascopia without cycloplegia was performed in 38 children.

All functions were tested binocularly and, if strabismus was present also monocularly. Monocular visual field size and monocular OKN were assessed when deficits or asymmetries had been found on previous examinations at 6 or 9 months of corrected age,

or when no earlier data were available. When monocular OKN and monocular visual field sizes were normal at 6 or 9 months of corrected age these were assumed to be still normal at one year. These results were taken into account for calculating the incidence of asymmetrical monocular OKN and the deficit rate of monocular visual field size at one year of corrected age.

Statistical analysis

Statistical analysis included Student *t*-test, Paired *t*-test, Chi-square with Yates correction, Pearson's correlation, one way analysis of variance and a multiple regression analysis. This latter procedure was applied to adjust for possible confounding factors and to investigate interactions between the selected risk factors. Results of binocular acuity and binocular visual fields were analysed with adjustments for corrected age at testing.

Because not all infants underwent monocular examination of visual functions, analysis of risk factors was not performed on the results of monocular testing to avoid bias. For the same reason no division was made into groups of preterms, fullterms, AGA and SGA infants in respect to monocular testing.

Statistical tests were performed at a significance level of 5 %.

Results

The success rate of the binocularly tested functions ranged between 93.8 and 100%. None of the 96 infants showed a spontaneous nystagmus or ocular motility disorders.

Acuity

Mean binocular visual acuity in LBW infants amounted to 2.9 min.arc (s.d. 0.36 oct) and was not significantly different from that of control fullterms (22). Within the LBW group there were no significant differences between preterms and fullterms or AGA and SGA infants (Student *t*-test; multiple regression analysis with adjustment of corrected age). None of the selected risk factors (see Table 1) affected visual acuity (multiple regression analysis). Mean visual acuity at one year of corrected age was comparable with normal age values even in the five infants whose neonatal neurological assessment had been abnormal.

Individual acuity values of the tested 96 LBW infants (as well as of the subgroups preterms, fullterms, AGA and SGA) were comparable with normal age values for fullterms in a Dutch population (7,14) (analysis of covariance with correction for corrected age at testing; $P > 0.05$). In seven LBW infants a small acuity deficit of less than half an octave could be demonstrated (Table 2).

There was a positive relation between corrected age and postnatal age at testing and obtained acuity values (correlation coefficient 0.26; $P < 0.05$).

Table 2 Results of the tested visual functions and deficits (in numbers and percentages) in 96 LBW infants and subgroups. Monocular testing was not performed in all children, division into subgroups was not made.

	LBW		Preterms		Fullterms		AGA		SGA	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
acuity	7/96	7.3	4/61	6.6	3/35	8.6	3/52	5.8	4/44	9.1
visual field										
- binoc size	1/90	1.1	1/58	1.7	0/32	0.0	1/50	2.0	0/40	0.0
- binoc asymm	0/90	0.0	0/58	0.0	0/32	0.0	0/50	0.0	0/40	0.0
- preference	13/87	14.9	7/57	12.3	6/30	20.0	5/48	10.4	8/39	20.5
- monoc size	2/45	4.4								
binoc OKN	9/90	10.0	6/55	10.9	3/35	8.6	4/48	8.3	5/42	11.9
monoc OKN	17/52	32.7								
strabismus	3/94	3.2	0/60	0.0	3/34	8.8	0/51	0.0	3/43	7.0

Visual fields

Mean binocular visual fields of one year old LBW infants extended 90° to either side along the horizontal meridian, while the vertical extent was 60° in the superior and 68° in the inferior direction. These values are comparable with those of control fullterms (7,13) and low-risk VLBW preterms (22) even after adjustments for differences in corrected age at testing (ranging from 45 to 67.3 weeks of corrected age) (7). No significant differences were present in field sizes of preterms, fullterms, AGA or SGA infants (multiple regression analysis).

Although none of the infants had a binocular field asymmetry a binocular directional preference could be demonstrated in 13 infants. No differences were found in the preference rate between preterms and fullterms, or between AGA and SGA infants (Table 2), neither were there relations with selected risk factors (univariate analysis).

Gestational duration and birth weight as such did not affect visual field size values. However, the factors oxygen treatment for more than one day, the presence of maternal

hypertensive disorders, mechanical ventilation and a less than optimal neurodevelopmental status at one year of corrected age appeared to be related to a smaller (1-5°) mean visual field extent in both horizontal directions.

Except for a small lower field deficit (2°) in one infant, binocular field sizes of LBW infants at 1 year of corrected age were within normal ranges. In one infant the monocular visual field was 15° too small for age, but only along one meridian (Table 2). Even in the 5 infants who were neurologically abnormal in the neonatal period, visual fields were comparable with normal age values at one year of age, without any field deficits.

OKN

At 1 year of corrected age 10 % of the LBW infants had an asymmetrical binocular OKN, and in 32.7% monocular OKN was still asymmetrical (see Table 2). No significant differences in binocular OKN asymmetry rate were found between preterms and fullterms or between AGA and SGA infants (Chi-square with Yates correction; $P > 0.05$), nor were there relations with the selected risk factors (univariate analysis).

Strabismus

All infants with strabismus were SGA fullterms, two infants had a strabismus divergens and one infant a strabismus convergens (Table 2). Monocular visual acuity was within normal age values in one infant, while in the other two no confident estimate could be determined because of crying after occlusion.

Combinations of visual deficits

In five LBW infants there were deficits in two binocular visual functions. One infant with a hydrocephalus and abnormal neurological signs in the neonatal period, as well as at the age of one year, showed an asymmetrical binocular OKN, an asymmetrical monocular OKN as well as a visual acuity deficit, but no strabismus. In the other four LBW infants no distinct interactions were seen between deficits in binocular visual functions.

Discussion

At one year of corrected age LBW infants were not found to be a group at risk for deficits in binocular visual acuity, visual field size or eye alignment. Deficits were observed in binocular field preference and binocular and monocular OKN. However, these deficits are not likely to cause disabilities (24).

The group of LBW infants and its various subgroups (preterms, fullterms, SGA and

AGA) had acuity values and visual fields comparable with normal age values obtained in control fullterms (7,13,14), and in low-risk VLBW preterms (22). Screening for refractive errors did not reveal abnormalities except in one infant with hypermetropia (ODS + 4.5) and 2 infants with anisometropia (-3, -2; -3,-1). The obtained acuity values appeared to be unaffected by gestational duration, birth weight or any of the other selected risk factors. Contrary to the impaired mean visual acuity of VLBW infants, acuity values of LBW and of low-risk VLBW infants (22) apparently follow the normal growth curve. Because of the low deficit rate (7.3%) and the actual small deficit (within half an octave) it is unlikely that LBW infants are at risk of developing impairments in visual acuity. Our results confirm the results obtained in schoolchildren whose birth weight had been less than 2000 g, where acuity was also mildly affected (1,4,5), but contrasts with findings in VLBW infants in whom both the incidence (18%) and the actual visual acuity impairment at one year of age was found to be considerably higher (7,21).

No influence of intra-uterine growth retardation could be demonstrated on visual field development. If anything, AGA infants showed a somewhat smaller (4°) mean lower visual field size compared with SGA infants. Risk factors such as oxygen treatment, mechanical ventilation, maternal hypertensive disorders and a less than optimal neurodevelopmental status at one year were found to be related to a somewhat smaller horizontal extent of the visual field. Although this could represent some adverse effect of perinatal hypoxia on visual field size, the actual difference (up to 5°) is negligible when the accuracy of the method of testing is taken into account.

In this study the incidences of binocular (1.1%) and monocular (4.4%) visual field deficits were lower than those found in VLBW-infants (7,21). Also, since the actual deficits were small and field asymmetries were absent, LBW infants (1500-2500 g) in this study do not seem to be at risk of a disability or handicap due to a visual field impairment (24).

Binocular (10%) and monocular (32.7%) OKN asymmetry rates in LBW infants correspond fairly well with the results reported in VLBW infants at 1 year of corrected age (7,21). Binocular OKN examination can be used to investigate the functional consequences of perinatal brain damage (18). Our results may therefore suggest the presence of non-optimal brain development in LBW infants. Since routine ultra-sound examination of the brain was not performed in all infants, a relationship between the direction of the OKN asymmetry with the localization of possible perinatal brain damage could not be established. The incidence of asymmetrical binocular OKN could not be related to factors such as mechanical ventilation, intra uterine growth retardation (unlike VLBW infants (7)), or oxygen treatment, Apgarscore and other factors associated with perinatal hypoxia.

The high incidence of monocular OKN asymmetry (32.7%) with a preference for temporal rather than nasal stimulation seems to suggest an interrupted development of the cortical pathways underlying the monocular OKN response. This could be partly related to the presence of binocular OKN asymmetry (10%) and in two cases by the presence of strabismus, but apparently is possible without other clinical symptoms such as strabismus,

anisometropia or loss of binocular depth perception. In this connection it is interesting to note that seven of the infants with an asymmetrical monocular OKN who were tested for binocular depth perception, showed a positive response to the Lang stereo test and 10 (of 13 tested) showed no abnormalities with the Prism test. However, these findings do not exclude the possibility of later onset of strabismus in infants with an asymmetrical monocular OKN at one year of age, as was illustrated in one infant without strabismus at one year of age but with a strabismus convergens during visual follow-up examination at 18 and 24 months.

In contrast to the high incidence of strabismus (about 15%) described in VLBW infants (7,16,21), the incidence of strabismus in LBW infants in the present study (3.2 %) was well within normal limits for the Dutch population (7,10). Although Fledelius (4) reported a much higher percentage of strabismus (17%) in LBW children, his birth weight category was differently defined (< 2000 g) and examination took place at school age. In our LBW population strabismus was seen only in fullterm SGA infants. However, the number of infants (n=3) is too small to draw conclusions about effects of IUGR or other perinatal risk factors.

None of the visual functions showed a clear relation with either neuromotor development in the neonatal period or at one year. Neurodevelopmental status had no impact on visual functions at one year of age in LBW infants.

In conclusion, our results at one year of corrected age indicate that except for OKN, LBW infants are not at risk of developing deficits in visual functions. Deficit rates were low and the actual deficits small. Preterm birth, low birth weight and IUGR had no significant effects on visual functions. The observed deficits are not likely to cause disabilities (24).

Acknowledgements

We thank the medical and nursing staff of the Zuiderziekenhuis in Rotterdam as well as the parents and infants for their participation in this study. We also thank M. Blijenberg-Mulder, W. Dell, C. Eveleens Maarse-Havermans, Dr. D.J. Heersema, H. de Man-Sonneveld and A. Evenhuis- Van Leunen for their help in testing the infants, B. Weyer for technical assistance and Dr. Th. Stijnen for his advice on the statistical analysis. A.J.M. Hermans was financially supported by Praeventiefonds, The Netherlands (grant 28-1430,1).

References

1. Alberman E, Benson J, Evans S. Visual defects in children of low birth weight. *Arch Dis Child*

- 1982;57:818-22.
2. Dubowitz LMS, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *J Pediatrics* 1970;77:1-10.
 3. Fantz RL. Pattern vision in young infants. *Psychol Record* 1958;8:43-7
 4. Fledelius H. Prematurity and the Eye. Ophthalmic 10-year follow-up of children of low and normal birth weight. *Acta Ophthalmol Suppl* 1976;128:11-245.
 5. Fledelius HC Ophthalmic changes from age of 10 to 18 years. *Acta Ophthalmol* 1981;59:64-70.
 6. Groenendaal F, Van Hof-van Duin J, Baerts W, Fetter WPF. Effects of perinatal hypoxia on visual development during the first year of (corrected) age. *Early Hum Dev* 1989;20:267-79.
 7. Heersema DJ. Perinatal risk factors and visual development in young children. Dissertation. Erasmus University Rotterdam. Erasmus Universiteits Drukkerij, 1989.
 8. Hermans AJM, Van Hof-van Duin J, Oudesluis-Murphy AM. Visual acuity in low birth weight (1500-2500 g) neonates. *Early Hum Dev* 1992;28:155-67.
 9. Kloosterman GJ. On intrauterine growth. *Int J of Gynecol Obstet* 1970;8, 6, part 2: 895-912.
 10. Lantau VK, Loewer-Sieger DH, Van Laar F. Vroegtijdig onderkennen van visuele stoornissen (VOV). *Tijdschr Kindergeneeskd* 1985;53,3:117-22.
 11. McDonald M, Dobson V, Sebris SL, Baitch L, Varner, D, Teller DY. The acuity card procedure: a rapid test of infant acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:1158-62.
 12. Mohn G, Van Hof-van Duin J. Rapid assessment of visual acuity in infants and children in a clinical setting, using acuity cards. In: Jay B (ed) *Detection and Measurement of Visual Impairment in Pre-Verbal Children*. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1986;45:363-72.
 13. Mohn G, Van Hof-van Duin J. Development of the binocular and monocular visual fields of human infants during the first year of life. *Clin Vis Sci* 1986;1:51-64.
 14. Mohn G, Van Hof-van Duin J, Fetter WPF, Groot de L, Hage M. Acuity assessment of non-verbal infants and children: Clinical experience with the acuity card procedure. *Dev Med Child Neurol* 1988;30:232-44.
 15. Paneth N, Kiely JL, Wallenstein S, Marcus M, Pakter J, Susser M. Newborn intensive care and neonatal mortality in low-birth-weight infants. *N Eng J Med* 1982;307,3:149-55.
 16. Pott JWR. Visual functions in 5 year old children in relation to a very low birthweight and/or a very preterm birth. Dissertation. Erasmus University Rotterdam. Erasmus Universiteits Drukkerij, 1992.
 17. Van Hof-van Duin J, Mohn G. Visual defects in children after cerebral hypoxia. *Brain Res* 1984;14,2:147-55.
 18. Van Hof-van Duin J, Mohn G. Vision in the preterm infant. In: Prechtl HFR (ed) *Continuity of Neural Functions from Prenatal to Postnatal Life*. *Clinics in Developmental Medicine* no. 94, ~~Spitta~~ Int. Med. Publications, London, 1984;93-114.
 19. Van Hof-van Duin J, Mohn G. The development of visual acuity in normal fullterm and preterm infants. *Vision Res* 1986;26,6:909-16.
 20. Van Hof-van Duin J, Mohn G. Visual field measurements, optokinetic nystagmus and the visual threatening response: normal and abnormal development. In: B.Jay (Ed). *Detection and measurement of visual impairment in pre-verbal children*. *Doc Ophthalmol (Proc Ser)* 1986;45:305-16.
 21. Van Hof-van Duin J, Evenhuis-van Leunen A, Mohn G, Baerts W, Fetter WPF. Effects of very low birth weight (VLBW) on visual development during the first year after term. *Early Hum Dev* 1989;20:255-66.
 22. Van Hof-van Duin J, Heersema DJ, Groenendaal F, Baerts W, Fetter WPF. Visual field and grating acuity development in low-risk preterm infants during the first 2 ½ years after term. *Beh Brain Res* 1992;49:115-22.

23. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977;56:247-53.
24. WHO. International classification of impairments, disabilities, and handicaps. World Health Organisation, Geneva, 1980.

HOOFDSTUK 4

Effects of low birth weight (1500-2500 g) on visual development during the first two years after term age, a longitudinal study

AJM Hermans, J Van Hof-van Duin and AM Oudesluys-Murphy¹

Department of Physiology I, Erasmus University Rotterdam and Department of Paediatrics¹ Zuiderziekenhuis, Rotterdam, The Netherlands

Submitted

Summary

Visual functions (grating acuity, visual field size, optokinetic nystagmus, visual threat response and eye alignment) were assessed in 224 infants with birth weights between 1500 and 2500 g at 6 weeks, 3, 6, 9, 12, 18 and 24 months corrected age. Visual development of all functions was found delayed during the first 6 to 9 months after term as compared with norm values obtained in healthy fullterm infants, but fell within normal ranges in most infants from 9 months onward. Except for extremely low vision in 2 children, deficits in binocular visual acuity and visual field size appeared to be small and predominantly present during the first 6 months of life. The prevalence of strabismus was within normal ranges (< 5%) from 3 months onwards. On the other hand, the rates of binocular and monocular asymmetrical optokinetic nystagmus as well as that of unilateral binocular directional preference remained increased up to the age of 2 years. Since these persistent visual deficits did not lead to visual disabilities, infants with birth weights between 1500 and 2500 g appeared not to be at risk for developing visual disabilities during the first two years of corrected age.

No significant adverse effects of preterm birth, intra uterine growth retardation or perinatal risk factors on visual functions could be demonstrated.

Birth weight between 1500 and 2500 g as such *does not appear to be an indication for early screening of visual deficits*. However, in infants with continuous convergent strabismus monocular acuity assessment from 3 months onward is advisable and when birth weight 1500-2500 g is complicated by neurological abnormalities visual screening is recommended at 9 months of corrected age with retesting at later ages.

Key words: Visual functions, low birth weight, visual outcome, preterm birth, intra uterine growth retardation

Introduction

Previous studies have indicated that children with birth weights below 2000 g and particularly below 1500 g (very low birth weight, VLBW) are at risk for delayed and/or permanent visual impairment (1,5,6,8,19,26,28). On the other hand, infants with birth weights between 1500 and 2500 g (low birth weight, LBW) did not appear to be at risk for developing visual disabilities at one year of corrected age. Yet, some visual deficits were still present at that age, such as impaired binocular and monocular OKN and binocular left or right directional preference (11).

Analysis of the contributions of possible risk factors for visual deficits have shown that birth weight and intra uterine growth retardation could not be related to abnormal visual outcome, while gestational duration appeared to be a clear risk factor in VLBW

infants during the first 2.5 years of age (8), but not at 5 years of age (19), nor in one-year-olds with birth weights 1500-2500 g (11), or in school children whose birth weight is less than 2000 g (1).

So far, visual development has not been studied longitudinally in low birth weight (LBW) infants (1500-2500 g) from birth onward, even though these children form a larger population than VLBW children. In the present study visual functions were assessed in LBW infants during the neonatal period and at the ages of 6 weeks, 3, 6, 9, 12, 18 and 24 months corrected for gestational age. Here we report the results from 6 weeks of corrected age onwards. Details on visual outcome at term age and a first report on outcome at 12 months are published elsewhere (10,11). The aims of the study were (i) to ascertain the rate of visual impairment at the various test ages and to investigate whether the observed deficits are temporary or permanent, (ii) to determine whether this birth weight category or its fullterms, preterms, appropriate- or small for gestational age infants are at risk of developing visual deficits and if so (iii) to decide on the most suitable test age for screening for visual deficits in these children.

Patients

The study population consisted of all (258) infants born between January 15, 1987 and October 22, 1989 with a birth weight from 1500 to and including 2500 g, who had been admitted to the Pediatric Department of the Zuiderziekenhuis in Rotterdam immediately after delivery or in the neonatal period. The study was approved by the Medical Ethics Committee of the Zuiderziekenhuis and the Erasmus University Rotterdam. The Zuiderziekenhuis has a maternity department and a high care neonatal unit (level 2 Hospital (18)) and provides medical care for the southern part of the city of Rotterdam and its immediate surroundings. Informed consent from the parents was obtained in 237 infants. Due to mortality (n=8) and transfer to other hospitals (n=5) 224 infants of the original study group were enrolled in the prospective study. The characteristics of the 224 infants who could be tested longitudinally reflected the original study group of 258 infants (Chi square with Yates correction, Student's *t*-test, $P > 0.05$). Data were collected between January 15, 1987 and December 16, 1989. For children of 12, 18 and 24 months of corrected age, additional data were collected up to July 1990. As a consequence 54 subjects could be studied longitudinally during the first 24 months of corrected age. Visual functions were tested on the the pediatric outpatient clinic of the Zuiderziekenhuis.

Medical data of the infants were noted from the pediatric records, which included the mother's obstetrical information. Duration of gestation was calculated from the mother's last menstruation, obstetrical data and, where available, early prenatal ultrasound examinations. In 8 cases gestational duration remained uncertain and the clinical assessment of gestational age according to Dubowitz (3) was used to estimate gestation.

Mean gestational age was 35.7 weeks (s.d. 2.3). Using WHO definitions 155 infants were defined as preterms (gestation < 37 completed weeks) and 69 fullterms (gestation between 37 completed weeks and 42 weeks)(29). Mean birth weight was 2101 g (s.d. 247; median 2125 g). Infants were classified as appropriate for gestational age (AGA) and small for gestational age (SGA) made according to the 'Amsterdam growth charts' using the 10th percentile as the cutoff point. These charts are based on the Dutch population and contain corrections for sex and parity (13). SGA infants (<10th percentile) were regarded as having suffered from intra uterine growth retardation (IUGR). Ninety infants were SGA (27 preterms and 63 fullterms) and 134 AGA (128 preterms and 6 fullterms).

According to criteria used in earlier studies (8,10,11,24,27) infants were classified as being at low-risk or at high-risk for adverse visual outcome. The specific criteria for inclusion as low-risk were: no need for obstetrical intervention because of fetal distress, an Apgar score > 6 at 5 minutes; mechanical ventilation for respiratory problems for no longer than one day; oxygen treatment for no longer than 7 days; bilirubin concentration in serum \leq 250 mmol/l; no bradycardiac episodes needing medical treatment; and no neonatal neurological abnormalities such as jitteriness, floppiness, hypo- or hypertonia, hyperexcitability or convulsions. Hundred-and-six infants were low-risk (65 AGA and 41 SGA; 72 preterms and 34 fullterms) and 118 high-risk (69 AGA and 49 SGA; 83 preterms and 35 fullterms).

All infants who required oxygen treatment for more than 4 hours during the neonatal period (n=69) underwent ophthalmological examination during the neonatal period, within one to two months postnatally and at one year of age. No signs of even mild retinopathy of prematurity or other ocular disorders were present in any of the children examined.

Methods

Visual functions were assessed on the pediatric outpatient clinic of the Zuiderziekenhuis, where patients had appointments for follow-up pediatric examinations up to the age of free walking. After that age separate appointments were made for visual assessment. At each test age the visual developmental age could be determined by testing four visual functions using behavioural techniques.

Visual acuity

Visual acuity was tested with the prototype Acuity Card Procedure (15) using the version described by Mohn *et al.* (17). The method is based on the preference of infants to stare at a pattern when this is presented against a uniform background (4). The infant was held in front of a grey screen at a test distance of 40 cm in infants up to 6 months and 57 cm in children of 6 months of corrected age and older. Cards were presented through an

opening from behind the screen. The location of the left/right position of the test stimulus (black and white striped patterns) varied randomly. The observer, who was unaware of the position of the patterns, watched the infant's eye and head movements through a peephole in the centre of each acuity card. The test set contained 16 cards, with stripe widths decreasing in half-octave steps (an octave is doubling or halving of stripe width) from 150 to 0.6 minutes of arc. Visual acuity was defined as the smallest stripe width which could be detected and was expressed in minutes of arc (min.arc).

Visual field size

Binocular and monocular visual field sizes were assessed using kinetic perimetry with an arc perimeter as already described in detail by Mohn and Van Hof-van Duin (16). Two white balls, each with a diameter of 4 cm and mounted on thin black metal sticks were used as stimuli. One ball, handled by the observer, served as a fixation target and was located at the centre of the two arcs of the perimeter. The other one represented the peripheral stimulus. The infant was held in an upright position with the head supported in the centre of the the arc perimeter. A large uniform black screen was mounted behind the perimeter to avoid distraction of the child. An observer watched the child through a peephole from behind this screen. During fixation on the central ball the peripheral target was slowly moved towards the centre along one of the arcs of the perimeter. Eye and head movements of the infants towards the peripheral stimulus were used to estimate the border of the visual field. Horizontal and vertical extensions of the visual field were assessed, with at least three trials in each of the four directions, which were tested in a semi-random sequence. The median of three trials was regarded as representing the field size in that direction.

The presence of left or right binocular directional preference was tested from 6 months onwards. For this purpose six additional trials were given with two (instead of one) peripheral targets presented simultaneously during central fixation.

Results of visual acuity and visual field assessments were compared with normal values obtained in control fullterms and preterms in earlier studies, taking into account the differences in corrected ages at testing (8,9,16,17,24,25,27). Values below the P5 for visual acuity and (since visual fields were measured in four directions) below the P 2.5 for visual field size were considered abnormal. At 18 and 24 months corrected age acuity values were regarded as abnormal if they were 1.65 standard deviation below the mean acuity of control fullterms and preterms (17). Visual field asymmetries of more than 130 were also considered abnormal.

Optokinetic nystagmus (OKN)

Horizontal OKN was elicited by moving a large piece of paper, covered with a pattern of randomly distributed black and white dots of 1 cm², at a distance of 40 cm in front of the infant's face. The velocity both to the left and to the right was about 15°/sec in younger infants and about 30°/sec in infants over 6 months of age. The number of saccades in response to left and right stimulation was judged and compared.

Normally, binocular OKN is directionally symmetrical from birth onward, whereas monocular OKN shows a directional asymmetry up to about 3 to 6 months of corrected age, with a better response (more saccades) to stimulation in a temporo-nasal direction (2,22,25)

Directionally asymmetrical binocular OKN was considered abnormal at all ages, whereas monocular OKN was considered abnormal when it was still asymmetrical in children of 6 months and older.

Visual threat response

The visual component of the threat response was tested by examining the response to a rapidly approaching object, while the infant was fixating from behind a clear perspex sheet. A positive response consists of blinking of the eyes, and develops in normal babies from 17 weeks after birth (22,25). Absence of the binocular visual threat was considered abnormal in children of 6 months and older.

Eye alignment

Eye alignment was examined with commonly used orthoptic tests such as the cornea light reflex (Hirschberg test), the cover-and uncover test and the prism test using a prism of 15 Diopters.

At all test ages direct and indirect pupillary reflexes were tested and the presence or absence of eye contact, spontaneous nystagmus, fixation, following, convergence movements and ocular motility was noted.

Additionally, binocular depth perception was tested in 156 children of 12 months and above, using the Lang test with disparities of 550, 600 and 1200 seconds of arc. Retinoscopy without cycloplegia was performed in 130 children aged one year or more.

Visual functions were tested binocularly at all ages. Monocular visual acuity was tested in children with strabismus. Monocular visual field size and monocular OKN were tested at 6 months in all children and at later ages when no earlier data were available or when deficits or asymmetries had been found on previous examinations. When monocular OKN and monocular visual field were normal at 6 months of corrected age, they were assumed still to be normal at older test ages. These results were taken into account for calculating

the prevalence of asymmetrical OKN and the deficit rate of monocular visual field size at later ages.

Statistical analysis

Statistical analysis included Student's *t*-test and Chi-square with Yates correction. Results of binocular acuity and binocular visual fields were analysed with adjustments for corrected age at testing.

Because not all children underwent monocular examination of visual functions at all test ages, no division was made into groups of preterms, fullterms, AGA and SGA children in respect to monocular testing.

Results

The 224 infants were visually assessed in 843 test sessions. During the study period 6 infants were lost to follow up due to mortality ($n = 1$), moving ($n = 2$) and refusal of parents to participate further ($n = 3$). Some infants did not complete enough trials for a reliable test outcome, while parents of others were unable to attend every follow-up assessment. As a result different numbers of infants per visual function were assessed at each test age. Whereas visual acuity values could be obtained in 223 children at one or more test sessions, visual field sizes were measured in only 212 children. At each test age visual functions of about 60% of the infants could be assessed.

The success rate of binocularly tested functions ranged between 81 and 100 % except for visual field size testing at 6 weeks (65.8%). Failures were mainly due to fatigue and especially at 6 weeks to attention problems (the so called staring behaviour (12)). Due to refusal of wearing an eye patch, the success rate of monocular testing decreased from 78.9% at 6 months to about 50% at 2 years of corrected age.

Testing time for all binocular tests together was about 10 to 15 min at 6 weeks and at 3 months and amounted to 20 to 25 min from 6 months onwards for combined binocular and monocular testing.

Binocular results obtained with the various tests are shown in Tables 1, 2, and 3. The numbers of successfully tested infants at each test age are indicated together with the mean values and standard deviations of the test results and/or the numbers and percentages of individual deficits at the various test ages.

Visual acuity

Individual acuity values of the tested 223 LBW infants were in 33 children at some time below the P5 values for fullterms in a Dutch population (8,17). Small acuity deficits of less

than half an octave (n=22) occurred frequently during the first three months after term age, whereas temporary deficits of less than one octave were encountered in nine children during the first year (Table 1). In two LBW infants severe acuity deficits were measured. These children could only be assessed on three occasions; their acuity values were 79 and 20 min.arc at 9 months and 18 months in one child (with cortical atrophy) and 17 min.arc at 2 years in the other child. These values were excluded for the calculation of the mean acuity as presented in Table 1.

Mean binocular acuities (after exclusion of the values obtained in the two low-vision children) were not significantly different from those of control fullterms from three to 12 months, but 0.3 octaves lower at 6 weeks and 0.7 and 0.5 octaves lower at respectively 18 and 24 months (8,9,17).

Monocular visual acuity was assessed in 4 children with strabismus. In three children monocular acuity values were comparable with normal age values for fullterms (5), whereas in one (low vision) child acuity in both eyes was below normal, despite correction for hypermetropia.

Table 1 Numbers of tested infants, mean binocular visual acuity and individual deficits in 223 LBW-infants (1500-2500 g) tested longitudinally at various test ages

	infants tested		visual acuity		deficits		corrected age		postnatal age	
	n	mean <i>min arc</i>	sd <i>oct</i>	n	%	mean <i>wk</i>	sd <i>wk</i>	mean <i>wk</i>	sd <i>wk</i>	
6 weeks	134	22.1	0.71	14/134	10.4*	5.9	1.7	10.1	2.3	
3 months	152	8.8	0.60	8/152	5.3	13.9	2.5	18.1	3.4	
6 months	131	4.1	0.46	1/131	0.8	25.4	3.0	29.5	4.3	
9 months	99	3.3**	0.41	4/99	4.0	39.1	3.3	43.3	3.9	
12 months	129	2.8	0.36	4/129	3.1	54.7	5.5	59.0	6.2	
18 months	69	2.4**	0.46	1/69	1.5	76.7	6.4	80.8	7.0	
24 months	54	2.0**	0.43	2/54	3.7	109.9	9.0	113.8	9.1	

* Fullterms > preterms (P=0.01)

** After exclusion of extremely low values obtained in two low vision children (see text)

Visual fields

Individual binocular visual fields were often found impaired in the tested 212 LBW infants during the first 6 months after term (see Table 2). However, actual deficits were usually within 10° below the P 2.5 of control fullterms and low risk VLBW preterms (8,16,27). At 6 weeks the deficits were mainly restricted to the vertical meridian of the visual field. Binocular field asymmetries were more common at 3 and 6 months corrected age than decreased field sizes. From 9 months onwards none of the LBW children had a binocular field asymmetry and binocular field size deficits were within 5° below the P 2.5 of control children. Binocular directional preferences were tested from 6 months onwards and were often encountered in LBW children.

Mean binocular visual fields of LBW infants were comparable with those of control fullterms and low-risk preterms of similar corrected ages.

The rate of monocular field defects declined from 38% (39 deficits in 104 tested infants) at 6 months to 15% (10 of 67 infants) at 9 months and remained about 7% from 12 months onwards. Actual deficits were mainly within 13° too small for age.

Table 2 Results of visual field testing (numbers and percentages) in 212 LBW infants (1500-2500 g) tested longitudinally at various test ages

corrected age	infants tested	visual field size (degree \pm s.d.)				deficits and/or asymmetries		binocular preference	
		left	right	upper	lower	n	%	n	%
6 weeks	97	28 \pm 12	28 \pm 13	14 \pm 9	11 \pm 11	60/97	61.9*		
3 months	148	56 \pm 15	58 \pm 15	36 \pm 12	36 \pm 13	48/148	32.4		
6 months	130	76 \pm 13	77 \pm 12	52 \pm 10	54 \pm 11	32/130	24.6	28/127	22.0
9 months	96	88 \pm 6	88 \pm 7	59 \pm 10	66 \pm 11	3/96	3.1	13/88	14.8
12 months	122	90 \pm 3	90 \pm 4	60 \pm 8	69 \pm 9	1/122	0.8	15/115	13.0
18 months	70	90 \pm 4	90 \pm 3	60 \pm 10	71 \pm 10	5/70	7.1	3/67	4.5
24 months	54	91 \pm 3	90 \pm 3	60 \pm 7	69 \pm 8	4/54	7.4	7/51	13.7

* SGA > AGA (P < 0.05)

OKN, visual threat and strabismus

Binocular OKN was asymmetrical in about 10% of the LBW children during the first year after term and remained abnormal in 5 to 7% during the second year (Table 3). Monocular OKN development was abnormal with an asymmetry rate of 74.5% at 6 months of corrected age (in 76 of 102 tested LBW infants) and 40.7% at 9 months (in 24 of 59 tested children). From 9 months onwards monocular OKN remained asymmetrical in about 30% of the infants.

In contrast to findings in control infants (25), the *visual threat* response was still absent in 30.7% of the LBW infants at 3 months of corrected age (Table 3), but was present in nearly all children from 6 months onward.

The rate of *strabismus* in LBW infants was comparable with normal values (14) except at 6 weeks of corrected age (Table 3). Strabismus appeared to be repeatedly present in 6 infants. The time of onset of persistent strabismus could be specified in only 3 cases: 6 weeks in 2 infants and 18 months in one; in 3 other cases the onset was sometime during the first year of life. Two of the 6 infants with persistent strabismus were neurologically impaired (one with hydrocephalus, one with cortical atrophy); all 6 were referred to an ophthalmologist.

Table 3 Individual numbers of deficits and numbers of tested infants with asymmetrical binocular OKN, absence of visual threat response and/or strabismus in 223 LBW infants tested longitudinally at various test ages

corrected age	asymmetrical binoc OKN		absence of visual threat		strabismus	
	n	%	n	%	n	%
6 weeks	14/134	10.5			36/129	27.9
3 months	21/150	14.0	43/140	30.7	8/150	5.3
6 months	14/127	11.0	6/130	4.6	5/133	3.8
9 months	9/93	9.7	1/99	1.0	4/100	4.0
12 months	12/113	10.6	1/126	0.8	3/127	2.4
18 months	3/58	5.2	0/70	0.0	3/72	4.2
24 months	4/54	7.4	0/55	0.0	2/56	3.6

Ocular motility disorders (usually abducens nerve restrictions) were found in 14 LBW infants. Eight appeared normal at follow-up, whereas four infants were seen only once; one of these had a spontaneous nystagmus and a strabismus convergens. Two neurologically impaired infants presented with persistent binocular abducens restrictions. They showed also other visual abnormalities such as reduced visual acuity, strabismus and refractive errors. Except for these two infants, combinations of visual deficits rarely occurred in LBW infants of 6 months corrected age and older. On the other hand, interactions between deficits in binocular visual functions occurred often during the first 3 months after term age.

Differences between subgroups

At 6 weeks of corrected age, slightly higher *visual acuity* deficit rates were found in fullterms (9 deficits in 42 tested LBW infants) than in preterms (5 out of 92) (Chi-squared test with Yates correction, $P=0.01$), whereas SGA infants (28 out of 46 tested) showed a higher *visual field size* deficit rate compared with AGA infants (20 of 51 tested) (Chi-square with Yates correction, $P<0.05$). Except for these findings no other significant differences in deficit rates of visual acuity, binocular field size, binocular OKN or strabismus could be demonstrated at any test age between fullterms and preterms, between AGA and SGA infants or low- and high-risk infants (Chi-square with Yates correction, $P >0.05$).

Binocular depth perception was tested in 156 children of 12 months and older. In 132 clear positive responses to the Lang stereo test could be demonstrated, whereas 24 children showed indistinct or negative responses.

Refractive errors were screened for in 130 LBW children of 12 months and older using retinoscopy without cycloplegia. In 25 infants refractive errors were found. Hypermetropia ($> +2.5$ D) was present in 5 infants, myopia (> -2 D) in 4, and astigmatism (> 1.5 D) in 16 (9 binocular and 7 monocular). Anisometropia (> 1 D) was present in 9 infants.

All infants with visual deficits were referred to the paediatrician and/or an ophthalmologist.

Discussion

The aim of the present study was to provide data on the development of visual functions in LBW infants from birth to two years of corrected age.

Visual deficits in all tested functions were observed in LBW infants during the first

6 months after term age. However, these deficits disappeared after 6 months, suggesting a *delayed visual development* in infants with birth weights between 1500 and 2500 gram. Control fullterm infants show a rather steep acuity and visual field development between 2 and 5 months of age (16,24). The transient (and small) acuity and field defects as observed in LBW infants might be explained by a developmental delay of about 3 months. This suggestion is supported both by the presence of positive visual threat responses in almost all LBW children at 6 months (instead of at 3 months as is found in control infants) and by the dramatic reduction of monocular OKN asymmetries between 6 and 9 months. Still, other deficits such as binocular left or right field preference and asymmetrical binocular and monocular OKN remained present until 2 years after term age. This indicates that the visual deficits of LBW infants cannot be explained by delayed visual development only. Therefore, infants with birth weights between 1500 and 2500 g seem to be at risk for a delayed early visual development as well as for visual deficits at least till 2 years of corrected age. However, these visual deficits were not found to be of clinical relevance or did not cause visual disabilities (30) at least during the first 2 years after term.

Exceptions to this general rule were encountered in three LBW infants. Two children had severe neurological abnormalities (cortical atrophy in one; spastic diplegia with a hydrocephalus in the other child) and persistent visual deficits during the first 2 years of life leading to disabilities and handicaps. Both children presented with strabismus; the child with cortical atrophy was besides hypermetropic also cerebrally blind, while the other child showed repeatedly visual field size defects and (binocular as well as monocular) OKN asymmetries, but only once a slightly decreased visual acuity. The third exception is a child whose visual acuity was extremely low (16.7 min.arc) at 2 years of age. This child had a normal visual acuity at 3 months of age but was not visually examined until 2 years of age.

Consistent with a delayed development is the finding that the mean *visual acuity* of LBW infants was 0.3 octaves below that of control fullterms (17.8 min.arc) at 6 weeks of corrected age. This confirms and extends the results obtained in LBW neonates (10). At both ages the variability of 0.71 oct was rather high (10,17,24,27). From 3 months until 12 months mean visual acuities of LBW's were comparable with values obtained in control fullterms and in healthy preterms (17,21,24,27). At 18 and 24 months however, mean acuities of LBW children were 0.7 and 0.5 octaves lower than of fullterms (8,9,17,24,27). This discrepancy is higher than can be explained by the use of a different set of acuity cards in the control studies of children of 18 and 24 months, where stripe widths on the cards decreased in smaller steps (of 0.3 instead of 0.5 octaves) (9). Our findings therefore may suggest a tendency to lower mean acuities in LBW children after 12 months of corrected age. This trend towards lower mean acuities in older LBW children confirms results described by other authors in preterms from 30 months onward (7,21) and in children with birth weights less than 2000 g tested at school age (1,5) and at 18 years of age (6). Additional studies in older LBW children are needed to determine whether or not

the tendency to lower mean acuities after 12 months of corrected age represents actual acuity deficits and could lead to low acuities at school age.

Individual acuity values were very low in only two LBW children, one of these was considered cerebrally blind, since ophthalmological examination revealed no abnormalities apart from hypermetropia. The lower number of individual acuity deficits at 12 months of corrected age as compared with our earlier report (11) can be explained by a slightly higher lower limit of control values used in the earlier study.

Despite the small individual visual field size deficits often encountered in LBW infants during the first 6 months after term, mean binocular *field sizes* were comparable in all directions with values obtained in control fullterms (8,16) and control VLBW preterms (27). A slightly smaller horizontal extent of the visual field (6-10° in left and right direction together), measured at 18 and 24 months of corrected age, might possibly be due to the horizontal limits of the perimeter (to 95° on each side in the present study instead of 105° used for control infants).

Because of the low binocular and monocular visual field deficit rates and the actual small deficits encountered in LBW infants from 9 months onward, LBW infants (1500-2500 g) in this study do not seem to be at risk of a disability or handicap due to a visual field impairment (30).

The rate of asymmetrical binocular OKN was abnormal in LBW infants at all test ages. In other studies (23,25) binocular OKN asymmetries were found to be related to the location of brain dysfunction, with a poorer response to the (more) damaged hemisphere. Because of this, binocular OKN examination may be used to detect traces of perinatal brain damage that may have occurred without further clinical symptoms. As a result, functional consequences of perinatal brain damage with non-optimal brain development is suggested in 5 to 7 % of LBW infants (23). A relationship between the direction of the binocular OKN asymmetry with the location of possible perinatal brain damage could not be established since ultra-sound examinations were performed only in a few infants.

During normal visual development monocular OKN is symmetrical from 4 to 6 months of corrected age onward (2,22,25). Asymmetrical monocular OKN with a preference for nasal rather than temporalward stimulation after 6 months occurs in case of delayed development and in patients with asymmetrical binocular OKN, continuous strabismus convergens, loss of binocular depth perception and when the development of the cortical pathways underlying the monocular OKN response is otherwise interrupted (2,26). The last mentioned possibly applies to the high percentage of unexplained asymmetrical monocular OKN in the older LBW children, since in most cases asymmetrical monocular OKN was not associated with asymmetrical binocular OKN, strabismus or absence of binocular depth perception. The high frequency of binocular left or right field preference in the absence of gross field defects, also suggests non-optimal brain development.

The incidence of strabismus in LBW infants was comparable with normal age values

except for at 6 weeks of corrected age (14). These results are in contrast with findings in school children with birth weights of less than 2000 g (5) and in VLBW children during the first 5 years of life. The frequency of strabismus in both birth weight categories was much higher, about 15% (5,8,19,20,26).

As to refractive errors, the frequencies of myopia (3%) and hyperopia (3.7%) in LBW infants were lower than values reported in VLBW (19) and preterm children (5), although the percentages of astigmatism and anisometropia were comparable in the three study groups.

Clinical implications of the observed visual deficits in LBW infants at the various test ages: At 6 weeks of corrected age many visual deficits were present, although actual acuity and field abnormalities were small. However, at this age, horizontal eye movements are better developed than vertical. This may explain deficits along the vertical extent of the visual fields in cases of delayed development. In addition, infants often exhibited periods with disconjugated eye movements and showed a so called 'staring behaviour' (12,16) i.e. they seemed to be asleep with open eyes and had small attentional spans. As a consequence, visual results of LBW infants of 6 weeks of age were often difficult to interpret, especially with eye alignment and visual field assessment and have to be regarded more of theoretical than of practical interest. The presence of a visual threat response can be used from 3 months onwards, to differentiate between normal and delayed visual development. Monocular OKN responses were found to be a useful instrument for the detection of a disturbed visual development in LBW infants from 6 months onwards. At all test ages binocular OKN testing appeared a useful diagnostic tool for assessment of unilateral brain damage in LBW infants.

Our present results indicated clear differences in visual outcome within the low birth weight category (<2500g; (29)) i.e. between infants with birth weights between 1500 and 2500 g and VLBW (< 1500 g) infants. In both groups visual development appeared to be temporarily delayed, with most deficits occurring during the first 6 months after term. However, in contrast to the present findings in LBW infants, both the percentages as well as the actual values of deficits of visual acuity, visual field, OKN and strabismus remained high in VLBW infants, at least until 5 years of age. In addition, visual deficits were often apparent across a range of functions in VLBW infants (8,19,26). It seems then that VLBW infants (<1500g) are at a higher risk for visual impairments than infants with birth weights between 1500 and 2500 g.

Effects of gestation and intra uterine growth retardation on the visual development of LBW infants must be considered low, since they were limited to 6 weeks of corrected age and the deficits were small. Except for this, no significant differences in the rate of visual deficits could be demonstrated between fullterms and preterms, nor between SGA and AGA infants at the various test ages ($P>0.05$).

No differences between low- and high-risk LBW infants were observed at any test age. These results are at variance with other studies in preterm infants (17,25) and might be explained by the very strict selection criteria used for the classification of the infants in the present study. Our so-called high-risk infants are probably not at particularly high risk but at more minor risk, and cannot be compared with real high risk infants such as encountered in studies of VLBW infants and in infants who had suffered from perinatal hypoxia.

As to the question whether and when screening for visual abnormalities should take place, our results suggest that *for clinical purposes* birth weights between 1500 and 2500 g as such are no indication for *early* screening for visual deficits. Early screening for visual deficits is recommended only when LBW is complicated by neurological abnormalities or strabismus. In infants with continuous convergent strabismus monocular acuity assessment from 3 months onwards is advisable, since early detection is essential for optimal results of treatment and the prevention of amblyopia. In view of the delayed maturation of visual functions in LBW infants and the fact that visual testing of monocular OKN and visual threat is not useful before 6 months of corrected age whereas occlusion is usually not tolerated above 9 months, visual assessment of LBW infants *with neurological abnormalities* is recommended at 9 months of corrected age. Since earlier studies in our institute have indicated that visual deficits are not necessarily stable over time, the diagnosis of a given visual deficit should be substantiated by a repeat examination at a later age. Additional data are needed to see if the observed visual deficits up to 2 years lead to disabilities at older ages and to determine whether these LBW children are at risk for acuity deficits at school age.

Acknowledgements

We thank M. Blijenberg-Mulder, W. Dell, Dr D.J. Heersema, C. Eveleens Maarse-Havermans, H. de Man-Sonneveld and A. Evenhuis-van Leunen for their help in examining the infants and B.L.F. Weijer for technical assistance. Thanks are also due to the medical and nursing staff of the paediatric department of the Zuiderziekenhuis and the parents and their infants for their participation. A.J.M. Hermans was financially supported by Praeventiefonds, 's Gravenhage, The Netherlands (grant 28-1430,1).

References

1. Alberman E, Benson J, Evans S. Visual defects in children of low birth weight. *Arch Dis Child* 1982;57:818-22.
2. Atkinson J. Development of optokinetic nystagmus in the human infant and monkey infant:an

- analogue to development in kittens. In: Freeman, R.D. (Ed) *Developmental Neurobiology of Vision*. New York Plenum, 1979;277-87.
3. Dubowitz LMS, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *J Pediatrics* 1970;77:1-10.
 4. Fantz RL. Pattern vision in young infants. *Psychol Record* 1958;8:43-7.
 5. Fledelius H. Prematurity and the Eye. Ophthalmic 10-year follow-up of children of low and normal birth weight. *Acta Ophthalmol Suppl* 1976;128:11-245.
 6. Fledelius HC. Ophthalmic changes from age of 10 to 18 years. *Acta Ophthalmol* 1981;59:64-70.
 7. Getz L, Dobson V and Luna B. Grating acuity development in 2- week-old to 3-year-old children born prior to term. *Clin Vision Sci* 1992;7:251-6.
 8. Heersema DJ. Perinatale risicofactoren en visuele ontwikkeling bij jonge kinderen. Published thesis. Erasmus University Rotterdam 1989. Erasmus Universiteits Drukkerij.
 9. Heersema DJ, Van Hof-van Duin J. Age norms for visual acuity in toddlers using the acuity card procedure. *Clin. Vision Sci.* 1990;5:167-74.
 10. Hermans AJM, Van Hof-van Duin J, Oudesluys-Murphy AM. Visual acuity in low birth weight (1500-2500 g) neonates. *Early Hum Dev* 1992;28:155-67.
 11. Hermans AJM, Van Hof-van Duin J, Oudesluys-Murphy AM. Visual outcome of low birth weight infants (1500-2500 g) at one year of corrected age. *Acta Paediatrica* 1994;83:402-7.
 12. Hopkins B, Van Wulfften Palthe T. Staring in infancy. *Early Hum Dev* 1985;12:261-7.
 13. Kloosterman GJ. On intrauterine growth. *Int J of Gynecol Obstet* 1970;8,6,part 2:895-912.
 14. Lantau VK, Loewer-Sieger DH, Van Laar F. Vroegtijdig onderkennen van visuele stoornissen (VOV). *Tijdschr. Kindergeneeskd* 1985;53,3:117-22.
 15. McDonald M, Dobson V, Sebris SL, Baitch L, Varner D, Teller DY. The acuity card procedure: a rapid test of infant acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:1158-62.
 16. Mohn G, Van Hof-van Duin J. Development of the binocular and monocular visual fields of human infants during the first year of life. *Clin Vis Sci* 1986;1:51-64.
 17. Mohn G, Van Hof-van Duin J, Fetter WPF, Groot de L, Hage M. Acuity assessment of non-verbal infants and children: Clinical experience with the acuity card procedure. *Dev Med Child Neurol* 1988;30:232-44.
 18. Paneth N, Kiely JL, Wallenstein S, Marcus M, Pakter J, Susser M. Newborn intensive care and neonatal mortality in low-birth-weight infants. *N Eng J Med* 1982;307,3:149-55.
 19. Pott JWR. Visuele functies bij 5-jarige kinderen in relatie tot een zeer laag geboortegewicht en/of een zeer korte zwangerschapsduur. Published thesis. Erasmus University Rotterdam 1992. Erasmus Universiteits Drukkerij.
 20. Pott JWR, Van Hof-van Duin J, Heersema DJ, Fetter WPF, Schreuder AM, Verloove-Vanhorick SP. Strabismus in very low birth weight and/or very preterm children: discrepancy between age of onset and start of treatment. *Eur J Pediatr* 1995;154:225-9.
 21. Sebris SL, Dobson V and Hartman EE. Assessment and prediction of visual acuity in 3- to 4-year-old children born prior to term. *Hum Neurobiol* 1984;3,87-92.
 22. Van Hof-van Duin J, Mohn G. Vision in the preterm infant. In: Prechtl HFR (ed) *Continuity of Neural Functions from Prenatal to Postnatal Life*. Clinics in Developmental Medicine no. 94, Spastics Int. Med. Publications, London,1984;93-114.
 23. Van Hof-van Duin J, Mohn G. Visual defects in children after cerebral hypoxia. *Brain Res* 1984;14,2:147-55.
 24. Van Hof-van Duin J, Mohn G. The development of visual acuity in normal fullterm and preterm infants. *Vision Res* 1986;26,6:909-16.
 25. Van Hof-van Duin J, Mohn G. Visual field measurements, optokinetic nystagmus and the visual

- threatening response: normal and abnormal development. In: B. Jay (Ed). Detection and measurement of visual impairment in pre-verbal children. *Doc.Ophthalmol Proc Ser* 1986;45:305-16.
26. Van Hof-van Duin J, Evenhuis-van Leunen A, Mohn G, Baerts W, Fetter WPF. Effects of very low birth weight (VLBW) on visual development during the first year after term. *Early Hum Dev* 1989;20:255-66.
 27. Van Hof-van Duin J, Heersema DJ, Groenendaal F, Baerts W, Fetter WPF. Visual field and grating acuity development in low-risk preterm infants during the first 2 ½ years after term. *Behav Brain Res* 1992;49:115-22.
 28. Van Hof-Van Duin J and Pott JWR. The Rotterdam C-chart: visual acuity and interocular acuity differences in very low birth weight and/or very prematurely born children at the age of 5 years. In: *Infant Vision (EBBS Workshop Series)*. Eds: Vital-Durand F, Atkinson J, Braddick O. Oxford University Press 1995;chapter 12:171-83.
 29. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977;56:247-53.
 30. WHO. International classification of impairments, disabilities, and handicaps. World Health Organisation, Geneva, 1980.

HOOFDSTUK 5

Early development of visual acuity in low-risk preterm infants with
birth weights between 1500 and 2500 g

AJM Hermans, J van Hof-van Duin and AM Oudesluys-Murphy¹

*Department of Physiology I, Erasmus University Rotterdam and Department of Pediatrics¹,
Zuiderziekenhuis, Rotterdam, The Netherlands*

To be submitted

Summary

Binocular grating acuity was tested in 65 low-risk preterms with birth weights between 1500 and 2500 g. Visual acuity was behaviourally assessed with the Acuity Card Procedure in the neonatal period and at the ages of 6 weeks, 3, 6, 9, 12, 18 and 24 months (corrected for preterm birth). Mean grating acuity in low-risk preterm neonates was lower compared with values in control fullterms and healthy preterms at term age but from 6 weeks until 2 years of corrected age mean visual acuity was normal. Although within the normal range, at 24 months a tendency was observed towards lower mean visual acuity. Additional studies are needed to determine whether this trend represents a risk for acuity deficits at later ages. Low-risk preterms with birth weights between 1500 and 2500 g still lagged behind in acuity development until about six months when postnatal age was concerned. Except for the neonatal period, the variability was comparable with reports from other studies. The development of visual acuity was rapid during the first six months, with a more gradual increase afterwards.

These findings in low-risk preterms with birth weights between 1500 and 2500 g are in agreement with studies in normal control fullterms and healthy preterms. The obtained visual acuity data from 6 weeks until 2 years of age may be used as norms.

Keywords: visual acuity, development, preterms, low birth weight

Introduction

Several techniques have been developed for behavioural testing of visual acuity in infants and young children during the past years. Grating acuity can be quantitatively vely assessed with preferential looking techniques which are based on the infant's preference for a patterned target rather than a blank one (13). The classic Forced-choice Preferential Looking procedure (FPL)(43,44) and its operant modifications (operant preferential looking procedure with reinforcement (18,30,31) with or without a staircase procedure (4,19,32)) as well as the Acuity Card Procedure (ACP)(34,35) have been used successfully in normal preterm and fullterm infants as in pediatric patients (14,24,25,27,38,45, 49,50, 51,52). Compared to FPL-procedures the ACP proved to be a more rapid test for visual acuity and is more easily applicable in clinical settings (36,42).

Both procedures have provided visual acuity norms in preterm and fullterm infants. Normative monocular and binocular values for healthy fullterm and preterm infants and children are available from term age until the age of six years with FPL-procedures (2,3,5,6,10,18,31,49) and ACP (9,12,20,21,33,35,38,40,45,46,52).

Basic test procedures for both FPL-techniques and ACP are clearly defined. Although laboratories have made adjustments on the procedures, normative data from

FPL-procedures and ACP are usually within one octave of one another (28,36,38) and variabilities are comparable. There is general agreement on the fast development of visual acuity especially in the first six months of life. While little or no increase of visual acuity in the second part of the first year of life has been described in some studies (27,31,35,33), others reported a steady improvement of acuity in this period (9,38,49,52,54).

Previous studies in healthy preterms and low-risk preterms with very low birth weight (<1500 g; VLBW) have indicated, that development of visual acuity was very similar to that of fullterms at least during the first 30 months of life (7,17,36,37,38,49,50,52). However, development was only comparable when postnatal age was corrected for preterm birth. Preterms still lagged behind in acuity development until about eight months of age when calculated from the postnatal age (7,48,49). A tendency for lower acuity values round the age of three years has been described in healthy preterms although development still was within normal ranges (17,41). However, development of visual acuity in low-risk VLBW-preterms was normal, at least until the age of 2.5 years. This development has not been studied at later ages (52). Visual acuity has been described to be less than optimal in schoolchildren with birth weights below 2000 g when compared with normal fullterms (1,15,16).

Development of visual acuity in healthy preterms in the first years after term age has been studied so far using the FPL-procedure (7,41,49), the ACP with circular stimulus fields (36,38,52) and the ACP with Teller Acuity Cards (TAC), which consist of rectangular stimulus fields (17).

Here we report on the development of binocular grating acuity from birth until two years of corrected age in low-risk preterms with birth weights between 1500 and 2500 g, using the Acuity Card Procedure with circular stimulus fields. These data have not been available up to now. Infants were part of a longitudinal study on visual development from birth in infants with birth weights between 1500 and 2500 g (22,23). Aims of this part of the longitudinal study were (1) to compare our results with data from other studies in preterms and (2) to determine whether development of visual acuity of healthy preterms with birth weighs between 1500 and 2500 g is comparable with control fullterms throughout the first two years of life. If our data are comparable with those obtained in fullterms they could be used as norm data, even when TAC (with rectangular stimulus fields) are used.

Subjects

Development of visual acuity was studied longitudinally from birth until the age of two years in 65 low risk preterms with birth weights between 1500 and 2500 g. Entry criteria for the longitudinal study were birth weight (1500 - 2500 g), and admittance at the pediatric department of the Zuiderziekenhuis in Rotterdam, immediately after delivery or within the neonatal period. The original study population consisted of 258 infants born between

January 15, 1987 and October 22, 1989 (for details of the study group and procedures see chapter 4).

Gestational age was calculated from the mother's last menstruation, obstetrical data, and, where available, early prenatal ultrasound scans. The study population consisted of 74 preterms (gestation less than 37 weeks (55)) complying with low-risk classification criteria: no need for obstetrical intervention because of fetal distress, an Apgar score > 6 at 5 minutes; mechanical ventilation for respiratory problems for no longer than one day; oxygen treatment for no longer than 7 days; bilirubin concentration in serum ≤ 250 mmol/l; no bradycardiac episodes needing medical treatment; and no neonatal neurological abnormalities such as jitteriness, floppiness, hypo- or hypertonia, hyperexcitability or convulsions (22,23,52).

At every test age eye alignment was judged, using the cornea light reflex, cover-test and the prism test with a 15 Diopter prism. One low-risk preterm infant who presented with strabismus was excluded. Screening for refractive errors using retinoscopy without cycloplegia was performed at 12, 18 and 24 months of corrected age and eight infants were excluded from the analyses at every test age because of hypermetropia ($> + 2.5$ D), myopia (> -2 D), astigmatism (> 1.5 D) or anisometropia (> 1 D).

In the remaining 65 low-risk preterms, duration of gestation ranged between 29.9 and 36.7 weeks, with a mean of 35.1 weeks (s.d. 1.3 weeks; median 35.3). Birth weight ranged between 1565 and 2500 g with a mean of 2124 g (s.d. 222 g; median 2135). In 55 infants birth weight was appropriate for gestational age ($> P10$ for gestational age), ten infants were small for gestational age ($< P 10$ for gestational age) (26).

None of the infants showed signs of retinopathy of prematurity.

The study was approved by the Medical Ethical Committee of the Zuiderziekenhuis and of the Erasmus University Rotterdam.

The Zuiderziekenhuis has a high care neonatal unit and provides medical care for the southern part of the city of Rotterdam and its immediate surroundings (39).

Method

Visual acuity was tested binocularly with the prototype Acuity Card Procedure (34) using the version described by Mohn and Van Hof-van Duin (36) (see (38) for a detailed description). From 6 weeks to 6 months of corrected age infants were held in front of a uniform grey screen at a distance of 40 cm. The distance was 57 cm for the older infants. Neonates were tested at a distance of 30-40 cm without the screen. Whenever possible they were tested out of the bed or incubator, otherwise they were visually assessed in the bed or incubator (see (22) for details of the procedure in neonates). Acuity cards were presented either through an opening in the screen or, in neonates, they were held in front of the infant. The test set consisted of 16 different acuity cards, each covered with two

circular targets. One of these consisted of a black and white grating of a certain stripe width (test stimulus), while the other one consisted of very fine black and white stripes unresolvable to the infant. Acuity cards were presented with increasingly smaller stripe widths of the gratings. The location of the left/right position of the test stimulus varied randomly. Stripe widths decreased in about half octave steps from 0.2 to 50 cycles/degree (an octave is a doubling or halving of stripe width). An experienced observer watched the infant's eye and head movements through a peephole in the center of each acuity card. The observer was unaware of the location of the target stimulus, but did know that the spatial frequency of successive cards increased. Grating acuity was defined as the smallest stripe width which could be detected and was expressed in cycles/degree (cy/deg) or minutes of arc (min.arc).

Visual acuity testing required about 20 to 30 trials. The procedure took about 8 to 10 minutes in neonates and about 5 minutes from 6 weeks of corrected age onwards.

Results

Table 1 shows the results of grating acuity testing of the 65 low risk preterms at the various test ages and Figure 1 shows the development of visual acuity according to postnatal (a) and corrected age (b).

A reliable test result was obtained in 77.5% of the tested neonates. From 6 weeks onwards the success rate of binocular acuity testing ranged between 85 and 100%. At each test age a different number of infants was tested. This was due to the study design (data were collected up to July 1990), as well as the inability of parents to attend every follow up session with their child. About 60% of the available low risk preterms were tested at each test age.

Mean grating acuity of newborns was 0.60 cy/deg and improved rapidly during the first 6 months of age (Fig.1). Acuity increased with 1.3 octave between the neonatal period and 6 weeks of corrected age and also between 6 weeks and 3 months of corrected age. Improvement of acuity was 1.1 octave between 3 and 6 months of corrected age. There is a more gradual increase up to 24 months of corrected age. Between 6 and 12 months of corrected age acuity as well as between 12 and 24 months of corrected age acuity improved with about 0.5 octave.

The variability was found to change with age. The standard deviation decreased from 0.71 octave at about term age to about 0.3 to 0.4 octaves from 6 months onwards, except for at the corrected age of 18 months (0.53 octave).

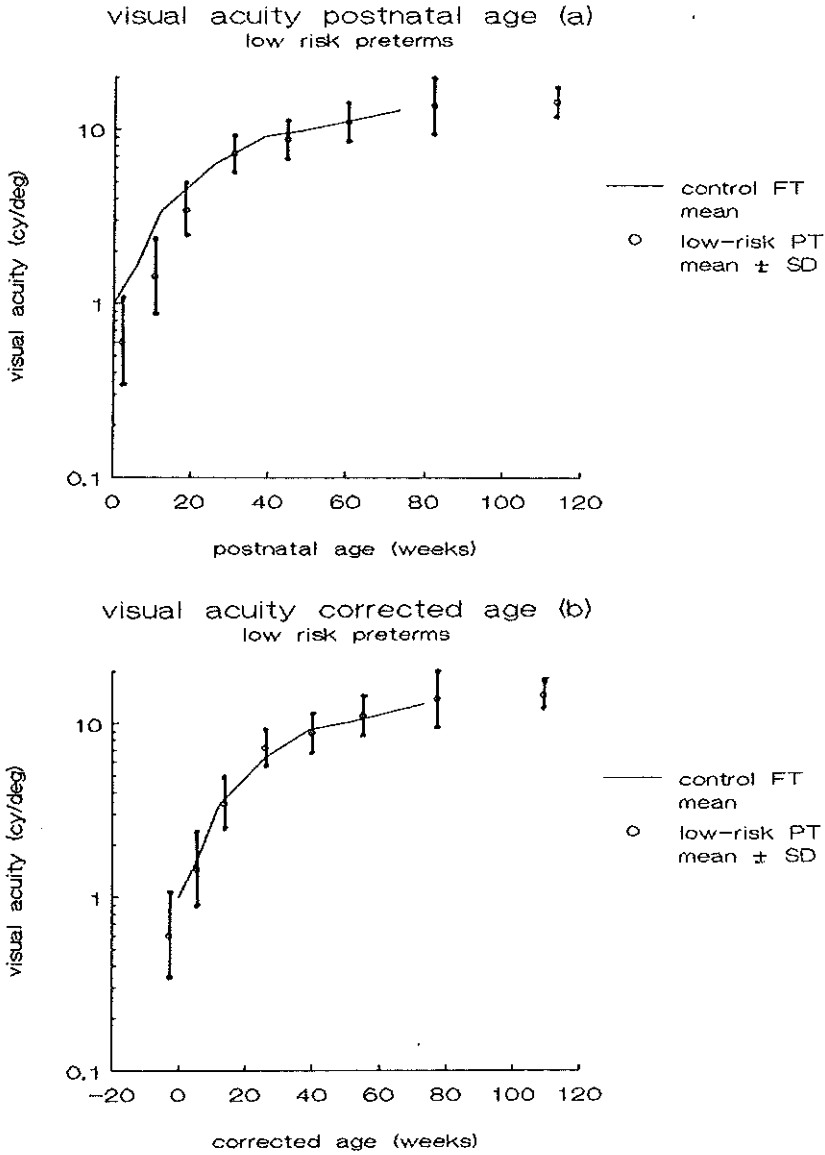


Fig. 1 The development of binocular visual acuity in 65 low-risk preterm infants (PT) according to postnatal (a) and corrected (b) age, compared with development in control fullterms (FT)

Table 1 Numbers of infants tested and mean binocular grating acuity in 65 low risk preterms with birth weight between 1500 and 2500 g tested at various test ages

	infants tested	visual acuity	corrected age	postnatal age			
	n	mean (cy/deg)	sd (oct)	mean (wk)	sd (wk)	mean (wk)	sd (wk)
neonatal period	30	0.60	0.84	-3.0	1.8	2.1	1.5
6 weeks	37	1.44	0.71	5.5	1.6	10.5	2.0
3 months	42	3.44	0.48	13.7	2.5	18.6	2.6
6 months	36	7.23	0.35	25.9	2.5	30.8	2.9
9 months	25	8.73	0.37	39.9	3.0	44.6	2.8
12 months	33	11.02	0.37	55.0	5.8	60.0	5.7
18 months	17	13.68	0.53	77.2	7.1	82.0	7.1
24 months	8	14.39	0.27	109.1	10.5	113.6	10.7

Discussion

Visual acuity data were compared with those from preterms and fullterms in other studies, in order to determine whether low risk preterms (1500 - 2500 g) have acuity values within normal ranges between birth and two years of age.

Mean binocular grating acuity in low-risk preterm neonates (1500 and 2500 g) was lower compared with values in control fullterm neonates (about 1 cy/deg) and healthy preterm neonates as obtained with FPL and ACP (12,25,36,37,47,48,49,50), but comparable with data obtained in some other studies of preterm neonates (8). Mean corrected age at testing of the low-risk neonates in the present study was -3.0 weeks (s.d. 1.8 wk), which is lower than reported in some of the other studies (0-1 month). This could explain the observed low mean visual acuity in the low-risk preterms with birth weights between 1500 and 2500 g. The observed variability in the neonatal period in the present study is rather high, but is reported in other studies in neonates as well (8,10,17).

Van Hof-van Duin and co-workers developed normative data in healthy fullterm and preterm infants from 6 weeks up to 60 weeks of age using ACP with 0.5 octave steps

(20,38,52). This gave the opportunity to compare each individual acuity value of low risk preterms with birth weights between 1500 and 2500 g with these norms and to take into account the exact corrected age at testing. Acuity data obtained in low-risk preterms (1500 - 2500 g) were found to be comparable when corrected age was used (Paired T-test; $P > 0.05$) (20,52). Only minor differences were noticed at 6, 9 and 12 months of corrected age (0.2 octaves), but were regarded not to be of any clinical importance in view of the variability of the procedure (Paired T-test; $P < 0.05$).

At the age of 18 months, mean visual acuity of low-risk preterms (1500 - 2500 g) was comparable with mean visual acuity values in normal fullterms and preterms from our laboratory using the ACP with 0.5 octave steps (38). Comparison between our results from 6 weeks to 2 years of corrected age with norms obtained in other studies also revealed quite similar results (6,7,9,31,34,35,45,46,54). If anything, the obtained results in low-risk preterms (1500 - 2500 g) are higher. Compared with some studies mean acuity in the present study is 0,5-1 octave higher at 6, 12 or 18 months of corrected age (27,31,35). These differences could be attributed to differences in and variability between procedures (11,28,29,38).

Recently, monocular acuity norms for the Teller Acuity Cards have been developed in infants between 1 month and 4 years (33). In this study acuity cards with rectangular stimulus fields were used as well as subsets of acuity cards which started with various spatial frequencies. The reported monocular norms were lower at all test ages than the binocular acuity values in low risk preterms (1500 - 2500 g) in the present study. The difference in mean visual acuity ranged from 0.4 octave up to 9 months of corrected age to 0.6-0.7 octave up to the age of two. A comparison between the binocular data obtained in low risk preterms of the present study and monocular data for TAC in healthy preterms revealed even higher differences. The data from the present study are about one octave higher (17). The differences observed between the present study and the monocular data obtained with TAC (17,33) are however within the ranges often reported between binocular and monocular acuity data (6,35,38,45). Additionally, the use of subsets of acuity cards may have influenced the testers causing a more conservative judgment (17,33). Furthermore, in our study infants were always held by trained testers and not by parents. This may have influenced the infant's alertness in a positive way and in turn may have raised acuity values.

At 24 months of corrected age only eight low-risk preterms (1500 - 2500 g) were visually assessed. However, mean visual acuity of these infants was comparable with acuity of all tested infants at two years of corrected age ($n=54$) (see chapter 4) and with norms from other studies (9,33,35,46). Mean visual acuity of low-risk preterms with birth weights between 1500 and 2500 g is about 0.5 octaves lower when compared with norms as obtained with 0.3 octave steps (21). This difference in mean visual acuity at 24 months of corrected age may suggest a tendency to lower mean visual acuities in low-risk preterms (1500 - 2500 g). The same trend was also observed in low risk preterms from 3 years of

corrected age onwards (17,41) and in schoolchildren with birth weights below 2000 g (1,15,16). Lower visual acuity was not reported in VLBW-low risk preterms until the age of 2 1/2 years (52). Since VLBW children at 6 years of age still show impaired visual acuity, adverse visual outcome at later ages cannot be excluded in low-risk VLBW-preterms (40,53).

At term age and at 6 weeks of corrected age standard deviations are rather high compared with variabilities described in some other studies (25,33), but comparable with others at this age (8,12,17). After 6 weeks the standard deviation decreased to about 0.3 to 0.4 octaves and remained fairly constant until 2 years of age. At 18 months of corrected age a slightly higher standard deviation was noticed (0.53 octaves). This value was comparable with findings in other studies for this age (17,21,38,49) and probably reflects the difficulty to test this age group.

In the present study a rapid development of visual acuity has been observed during the first 6 months of corrected age and a more gradual increase until the age of two years. Between 6 and 12 months of corrected age acuity increased with 0.5 octave, which is more than described in some studies (33,46). Our findings in low-risk preterms (1500 - 2500 g) confirm results of most studies on visual acuity development in fullterm and preterm infants (9,6,38,49,52,54).

In agreement with other studies (37,38,49) visual acuity development in low risk preterms (1500 - 2500 g) lagged behind of fullterms of the same postnatal age. Catch up occurred only after the age of 6 months. The difference is greatest at 6 weeks of age (one octave). Although acuity values again are statistically significantly lower at nine and 12 months of postnatal age (Paired T-test; $P < 0.05$), the difference at these later ages is again small (0.2 octaves).

The present results also confirm earlier findings that preterms do not benefit from extra visual experience (6,38) and stresses the importance of using the corrected age at testing when results are compared with those of control fullterms, at least in the first 6 to 9 months of life.

In conclusion, binocular grating acuity development of low risk preterms with birth weight between 1500 and 2500 g may be considered to be normal from 6 weeks to two years of corrected age. Until the corrected age of 9 months it is still necessary to use the corrected age at testing. Mean visual acuity in low risk preterm neonates is lower than reported in control fullterms at term age. Development was rapid in the first six months, with a more gradual increase in acuity later. At 24 months of corrected age a trend was observed towards lower mean visual acuity. Additional studies are needed to determine whether low risk preterms (1500 -2500 g) are at risk for acuity deficits at later ages. The reported data in low risk preterms with birth weights between 1500 and 2500 g from 6 weeks until two years of age can be used as norms in preterms.

Acknowledgements

The authors thank M. Blijenberg-Mulder, W. Dell, Dr D.J. Heersema, C. Eveleens Maarse-Havermans, H. de Man-Sonneveld and A. Evenhuis-van Leunen for their help in acuity testing and B.L.F. Weijer for technical assistance. Thanks are also due to the medical and nursing staff of the Paediatric Department of the Zuiderziekenhuis and the parents and infants for their participation. A.J.M. Hermans was financially supported by Praeventiefonds, 's Gravenhage, The Netherlands (grant 28-1430,1).

References

1. Alberman E, Benson J and Evans S. Visual defects in children with low birth weight. *Arch Dis Child* 1982;57:818-22.
2. Atkinson J, Braddick O, Moar K. Development of contrast sensitivity over the first 3 months of life in the human infant. *Vision Res* 1977;17:1037-44.
3. Atkinson J, French J, Braddick O. Contrast sensitivity functions of preschool children. *British J Ophthalmol* 1981;65:525-9.
4. Atkinson J, Wattam-Bell J, Pimm-Smith E, Evans C, Braddick OJ. Comparison of rapid procedures in forced choice preferential looking for estimating acuity in infants and young children. *Doc Ophthalmol Proc Series* 1986;45:192-201.
5. Birch EE, Gwiazda J, Bauer JA, Naegele J and Held R. Visual acuity and its meridional variations in children aged 7-60 months. *Vision Res* 1983;23:1019-24.
6. Birch EE and Hale LA. Criteria for monocular acuity deficit in infancy and early childhood. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29,4:636-43.
7. Birch EE and Spencer R. Monocular grating acuity of healthy preterm infants. *Clin Vision Sci* 1991;6,4:331-4.
8. Brown AM and Yamamoto M. Visual acuity in newborn and preterm infants measured with grating acuity cards. *Am J Ophthalmol* 1986;102:245-53.
9. Courage ML and Adams RJ. Visual acuity assessment from birth to three years using the acuity card procedure: Cross-sectional and longitudinal samples. *Optom Vis Sci* 1990; 713-8.
10. Dobson V and Teller DY. Visual acuity in human infants: a review and comparison of behavioural and electrophysiological studies. *Vision Res* 1978;18:1469-83.
11. Dobson V, McDonald MA, Teller Y. Visual acuity of infants and young children: forced choice preferential looking procedures. *Am Orthoptic J* 1985;35:118-25.
12. Dobson V, Schwartz TL, Sandstrom DJ, Michel L. Binocular visual acuity of neonates: the acuity card procedure. *Dev Med Child Neurol* 1987;29:199-206.
13. Fantz RL. Pattern vision in young infants. *Psychol Record* 1958;8:43-7.
14. Fetter WPF, Van Hof-Van Duin J, Baerts W, Heersema DJ and Wildervanck de Blécourt-Devilée. Visual acuity and visual field development after cryocoagulation in infants with retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr* 1992;81:25-8.
15. Fledelius H. Prematurity and the eye. *Acta Ophthalmol* 1976;128:11-245.
16. Fledelius HC. Ophthalmic changes from age 10 to 18 years. *Acta Ophthalmol* 1981;59:64-70.
17. Getz L, Dobson V and Luna B. Grating acuity development in 2- week-old to 3-year-old children born

- prior to term. *Clin Vision Sci* 1992;7:251-6.
18. Gwiazda J, Brill S, Mohindra I, Held R. Preferential looking acuity in infants from two to fifty-eight weeks of age. *Am J Optom Physiol Optics* 1980;57:428-32.
 19. Gwiazda J, Wolfe JM, Brill S, Mohindra I, Held R. Quick assessment of preferential looking acuity in infants. *Am J Optom Physiol Optics* 1980;57:420-7.
 20. Heersema DJ. Perinatale risicofactoren en visuele ontwikkeling bij jonge kinderen. Published thesis. Erasmus University Rotterdam. Erasmus Universiteits Drukkerij, 1989.
 21. Heersema DJ, Van Hof-van Duin J. Age norms for visual acuity in toddlers using the acuity card procedure. *Clin Vision Sci* 1990;5:167-74.
 22. Hermans AJM, Van Hof-van Duin J, Oudesluys-Murphy AM. Visual acuity in low birth weight (1500-2500 g) neonates. *Early Hum Dev* 1992;28:155-67.
 23. Hermans AJM, Van Hof-van Duin J, Oudesluys-Murphy AM. Visual outcome of low birth weight infants (1500-2500 g) at one year of corrected age. *Acta Paediatrica* 1994;83:402-7.
 24. Hertz BG, Rosenberg J, Sjö O and Warburg M. Acuity card testing of patients with cerebral visual impairment. *Dev Med Child Neurol* 1988;30:632-7.
 25. Ipata AE, Cioni G, Boldrini A, Bottai P and Van Hof-van Duin J. Visual acuity of low- and high-risk neonates and acuity development during the first year. *Behav Brain Res* 1992;49:107-14.
 26. Kloosterman GJ. On intrauterine growth. *Int J Gynecol Obstet* 1970;8,6,part 2:895-912.
 27. Lewis TL and Maurer M. Preferential looking as a measure of visual resolution in infants and toddlers: a comparison of psychophysical methods. *Child Dev* 1986;57:1062-75.
 28. Lewis TL, Reed MJ, Maurer D, Wyngaarden PA and Brent HP. An evaluation of acuity card procedures. *Clin Vision Sci* 1993;8,6:591-602.
 29. Mash C, Dobson V, Carpenter N. Interobserver agreement for measurement of grating acuity and interocular acuity differences with the Teller Acuity Card Procedure. *Vision Res* 1995;35,2:303-12.
 30. Mayer DL and Dobson V. Assessment of vision in young children: a new operant approach yields estimates of acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1980;5:566-70.
 31. Mayer DL and Dobson V. Visual acuity development in infants and young children, as assessed by operant preferential looking. *Vision Res* 1982;22:1141-51.
 32. Mayer DL, Fulton AB and Hansen RM. Preferential looking acuity obtained with a staircase procedure in pediatric patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;23,4:538-43.
 33. Mayer DL, Beiser AS, Warner AF, Pratt EM, Raye KN, Lang JM. Monocular Acuity norms for the Teller Acuity Cards between ages one month and four years. *Invest Ophthalmol & Vis Sci* 1995;36,3:671-85.
 34. McDonald MA, Dobson V, Sebris SL, Baitch L, Varner D and Teller DY. The acuity card procedure: a rapid test of infant acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:1158-62.
 35. McDonald MA, Sebris SL, Mohn G, Teller DY, Dobson V. Monocular acuity in normal infants: the acuity card procedure. *Am J Optometry & Physiological Optics* 1986;63,2:127-34.
 36. Mohn G and Van Hof-van Duin J. Rapid assessment of visual acuity in infants and children in a clinical setting, using acuity cards. In: *Detection and management of visual impairment in pre-verbal children*. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1986;45:363-72. Ed: Jay B.
 37. Mohn G and Van Hof-van Duin J. Preferential looking acuity in normal and neurologically abnormal infants and pediatric patients. In: *Detection and measurement of visual impairment in pre-verbal children* (Ed: Jay B). *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1986;45:221-30.
 38. Mohn G, Van Hof-van Duin J, Fetter WPF, Groot de L, Hage M. Acuity assessment of non-verbal infants and children: Clinical experience with the acuity card procedure. *Dev Med Child Neurol* 1988;30:232-44.
 39. Paneth N, Kiely JL, Wallenstein S, Marcus M, Pakter J, Susser M. Newborn intensive care and

- neonatal mortality in low-birth-weight infants. *N Eng J Med* 1982;3:149-55.
40. Pott JWR. *Visuele functies bij 5-jarige kinderen in relatie tot een zeer laag geboortegewicht en/of een zeer korte zwangerschapsduur*. Published thesis, Erasmus University Rotterdam, Erasmus Universiteits Drukkerij, 1992.
 41. Sebris SL, Dobson V, Hartmann EE. Assessment and prediction of visual acuity in 3- to 4-year old children born prior to term. *Human Neurobiol* 1984;3:87-92.
 42. Sebris SL, Dobson V, McDonald MA and Teller DY. Acuity cards for visual acuity assessment of infants and children in clinical settings. *Clin Vision Sci* 1987;2,1:45-58.
 43. Teller DY, Morse R, Borton R and Regal D. Visual acuity for vertical and diagonal gratings in human infants. *Vision Res* 1974;14:1433-39.
 44. Teller DY. The forced-choice preferential looking procedure: a psychophysical technique for use with human infants. *Infant Behav and Development* 1979;2:135-53.
 45. Teller DY, McDonald MA, Preston K, Sebris SL, Dobson V. Assessment of visual acuity in infants and children: the acuity card procedure. *Dev Med Child Neurol* 1986;28:779-89.
 46. Teller Acuity Card Handbook, Chicago 1989, Stereo Optical Co, Inc.
 47. Van Hof-van Duin J and Mohn G. Vision in the preterm infant. In: *Continuity of neural functions from prenatal to postnatal life*. Ed. Prechtl HFR. *Clinics in Developmental Medicine* 1984;94:93-114. Spastics International Medical Publications Oxford, Blackwell Scientific Publications Ltd, Philadelphia. Lippincott JB Co.
 48. Van Hof-van Duin J and Mohn G. The development of visual function in preterm infants. *Ergebn Exp Med* 1985;48:350-61.
 49. Van Hof-van Duin J and Mohn G. The development of visual acuity in normal fullterm and preterm infants. *Vision Res* 1986;26,6:909-16.
 50. Van Hof-van Duin J and Mohn G. Early detection of visual impairments. In: *Early detection and management of cerebral palsy*. Eds. Galjaard H, Prechtl HFR, Velickovic M. Martinus Nijhoff Publishers Dordrecht, Boston, Lancaster 1987;79-100.
 51. Van Hof-van Duin J, Evenhuis-van Leunen A, Mohn G, Baerts W and Fetter WPF. Effects of very low birth weight (VLBW) on visual development during the first year after term. *Early human dev* 1989;20:255-66.
 52. Van Hof-van Duin J, Heersema DJ, Groenendaal F, Baerts W, Fetter WPF. Visual field and grating acuity development in low-risk preterm infants during the first 2 ½ years after term. *Behav Brain Res* 1992;49:115-22.
 53. Van Hof-van Duin J and Pott JWR. The Rotterdam C-chart: visual acuity and interocular acuity differences in very low birth weight and/or very prematurely born children at the age of 5 years. In: *Infant Vision (EBBS Workshop Series)*. Eds. Vital-Durand V, Atkinson J, Bråddick O. Oxford University Press. Chapter 12, 171-183, 1995.
 54. Vital-Durand F. Acuity card procedures and the linearity of grating resolution development during the first year of human infants. *Behav Brain Res* 1992;49:99-106.
 55. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977;56:247-53.

SLOTBESCHOUWING

In dit proefschrift werd een onderzoek beschreven naar de ontwikkeling van een aantal visuele functies vanaf de geboorte tot de leeftijd van twee jaar bij kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g. Deze visuele functies belichten bepaalde aspecten van 'het zien' en werden kwantitatief vastgesteld. Er werd onderzoek verricht naar de gezichtsscherpte, het gezichtsveld, de optokinetische nystagmus en de visuele dreig-knip respons. Het doel van het onderzoek was inzicht te verkrijgen in de visuele ontwikkeling van kinderen met een laag (1500 tot 2500 g) geboortegewicht. De centrale vraag daarbij luidde: Hebben kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g een verhoogd risico op afwijkingen in de gezichtsscherpte, het gezichtsveld, de optokinetische nystagmus, de visuele dreig-kniprespons of de oogstand? Het antwoord op deze vraag zou kunnen leiden tot beleidsaanbevelingen voor de vroegtijdige opsporing van visuele afwijkingen.

Om zo mogelijk nog gerichter risicogroepen te kunnen aanwijzen, werd onderzocht of er verschillen in de visuele ontwikkeling konden worden vastgesteld tussen preterme en à terme geboren kinderen, tussen kinderen met en zonder intra-uteriene groeiretardatie, en kinderen met en zonder perinatale risicofactoren. Om dezelfde reden werd nagegaan of er al in de neonatale periode kinderen zijn aan te wijzen met een te lage gezichtsscherpte.

De onderzoekspopulatie bestond uit alle kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g, die tussen 15 januari 1987 en 22 oktober 1989 geboren waren in het Zuiderziekenhuis in Rotterdam, of daar in de neonatale periode waren opgenomen. De visuele ontwikkeling werd prospectief, vanaf de geboorte tot de leeftijd van twee jaar, gevolgd. Op acht verschillende testleeftijden, namelijk in de neonatale periode, de gecorrigeerde leeftijd van 6 weken en 3, 6, 9, 12, 18 en 24 maanden, werden visuele functies onderzocht. In de hoofdstukken 2 tot en met 5 wordt verslag gedaan van dit onderzoek. In deze slotbeschouwing worden aan de hand van de doelstelling en vraagstellingen de resultaten van het onderzoek besproken.

De resultaten van dit onderzoek wijzen uit dat door onderzoek op de genoemde leeftijden de visuele ontwikkeling van kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g goed beschreven kan worden. Van de totale onderzoeksgroep van 258 kinderen werd bij 224 kinderen (87%) vanaf de gecorrigeerde leeftijd van zes weken één of meerdere malen visuele functies onderzocht. De onderzochte groep bleek representatief voor de totale onderzoeksgroep aangezien er geen significant verschil werd vastgesteld in zwangerschapsduur, geboortegewicht en intra-uteriene groeiretardatie, en ook niet in het vóórkomen van perinatale risicofactoren zoals zuurstoftoediening en kunstmatige beademing.

Het bleek voor de ouders niet altijd mogelijk om met hun kind(eren) op alle testleeftijden de Polikliniek Kindergeneeskunde te bezoeken. Ook is een aantal kinderen in hun eerste twee levensjaren overleden of zijn ouders en kinderen verhuisd. Op elke onderzoeksleeftijd werd bij ongeveer 60% van de kinderen, die deze leeftijd bereikten

onderzoek verricht. Bij een aantal kinderen met afwijkingen in visuele functies vond geen follow-up onderzoek plaats, maar gezien de resultaten van het onderzoek bij kinderen met dit geboortegewicht lijkt het niet waarschijnlijk dat de uitkomsten wezenlijk zouden veranderen wanneer zij wel onderzocht waren.

Praktisch alle kinderen met een geboortegewicht lager dan 2500 g zullen als gevolg van het beleid dat de meeste ziekenhuizen in Nederland voeren, op zijn minst voor observatie, opgenomen worden op een kinderafdeling. Dit betekent dat alle kinderen die met dit geboortegewicht waren geboren, ook daadwerkelijk opgenomen werden op de Afdeling Kindergeneeskunde van het Zuiderziekenhuis in Rotterdam.

Landelijk gezien is de groep kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g volgens gegevens uit 1988 ongeveer vier maal zo groot als die van kinderen met een geboortegewicht van 500 tot 1500 g (58). Uit de jaaroverzichten van het Zuiderziekenhuis blijkt dat kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g een ongeveer 11 maal zo grote groep vormen als kinderen met een geboortegewicht onder de 1500 g. In 1987 bijvoorbeeld vormde de VLBW groep 0,77 % van het totale aantal levendgeboren kinderen in dit ziekenhuis (8 van de 1038); de groep kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2499 g 8,7% (90 van de 1038). Voor 1988 (en 1989) wijken deze verhoudingen daar nauwelijks van af. Een eerste verklaring voor deze verhoudingen tussen VLBW-kinderen en kinderen met een geboortegewicht van 1500 en 2500 g in het Zuiderziekenhuis kan zijn dat bijna alle VLBW-kinderen opgenomen worden in het Sophia Kinderziekenhuis (academisch kinderziekenhuis Rotterdam). Daarnaast heeft het Zuiderziekenhuis een 'high care unit' (52), hetgeen betekent dat zieke kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g juist dáár opgenomen kunnen worden.

Aangezien belangrijke gegevens zoals de SES (sociaal-economische status) ontbreken, kan niet zonder meer gesteld worden dat de in dit promotie-onderzoek onderzochte kinderen representatief zijn voor kinderen die in Nederland met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g worden geboren. Het is mogelijk dat de uitkomsten van dit onderzoek een minder positief beeld opleveren van de visuele ontwikkeling van deze kinderen dan zou gelden voor een representatieve groep, omdat juist zieke kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g in het Zuiderziekenhuis opgenomen worden.

Uit dit promotie-onderzoek is gebleken dat kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g geen verhoogd risico hebben op afwijkingen in visuele functies. Wel kunnen een aantal kanttekeningen geplaatst worden. Allereerst bleek de ontwikkeling van alle onderzochte functies gedurende de eerste 6 tot 9 maanden vertraagd te verlopen. Daarnaast bleef het percentage kinderen met een asymmetrische binoculaire en monoculaire OKN en een unilaterale richtingsvoorkeur van het gezichtsveld (dat wil zeggen een 'verwaarlozing' van de andere kant van het gezichtsveld; 'field preference') verhoogd tot de leeftijd van twee jaar.

Zowel het aantal afwijkingen in de gezichtsscherpte als in het gezichtsveld is vanaf de leeftijd van 9 maanden niet meer verhoogd. Bovendien zijn de vastgestelde afwijkingen klein. De visuele dreig-kniprespons is vanaf de leeftijd van 6 maanden bij nagenoeg alle kinderen aanwezig en het percentage kinderen met strabismus is vanaf de leeftijd van 3 maanden vergelijkbaar met waarden die voor de gehele Nederlandse bevolking gelden. Deze resultaten sluiten aan bij bevindingen bij VLBW-kinderen en kinderen met lichte perinatale hypoxie die met dezelfde gedragsmatige methoden werden onderzocht (25,26,29,68). Maar bij VLBW-kinderen blijft ook na de leeftijd van 9 maanden het percentage afwijkingen duidelijk verhoogd, zelfs tot op de basisschoolleeftijd (29,53,68,70).

Toch is het niet uitgesloten dat er naast een vertraagde ontwikkeling van de gezichtsscherpte ook sprake is van een latere abnormale ontwikkeling van deze functie bij kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g. Dit blijkt weliswaar niet uit de gemiddelde gezichtsscherpte op 18 en 24 maanden, die nog steeds vergelijkbaar is met de normale ontwikkeling zoals die voor de gezichtsscherpte is vastgesteld met de ACP en 0,5 octaafstappen tussen de kaarten (46,49). Vanaf de leeftijd van 12 maanden bestaat ook de mogelijkheid om de gezichtsscherpte te bepalen met acuity kaarten die 0,3 octaaf van elkaar verschillen. Door onderzoekers van de Infant Vision Unit zijn hier referentiewaarden voor opgesteld (29,30). Bij vergelijking met deze referentiewaarden bleek de gemiddelde gezichtsscherpte op de leeftijd van 18 en 24 maanden 0,5 octaaf lager te zijn. Dit verschil kan (gedeeltelijk) verklaard worden uit het gegeven dat door het gebruik van 0,3 octaafstappen een nauwkeuriger maat voor de gezichtsscherpte kan worden vastgesteld. Maar het verschil kan ook een aanwijzing zijn voor een latere minder optimale gezichtsscherpte. Ook in de literatuur wordt melding gemaakt van een minder optimale ontwikkeling van de gezichtsscherpte bij preterme kinderen en kinderen met een geboortegewicht lager dan 2000 g, zowel op kleuter- en basisschoolleeftijd, als in de adolescentie (2,19,20,22). De bevindingen bij kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g, en ook die van de 'low-risk' preterme kinderen van dit geboortegewicht, lijken hierbij aan te sluiten. Onderzoek op de basisschoolleeftijd zal moeten uitwijzen of op de leeftijd van 18 en 24 maanden al de eerste tekenen aanwezig waren van een afwijkende ontwikkeling.

Het door ons gevonden percentage kinderen met strabismus in de geboortegewichtscategorie 1500 tot 2500 g is vergelijkbaar met het percentage dat voor de Nederlandse bevolking geldt, namelijk ongeveer 3 % (29,42,53). Dit percentage is aanzienlijk lager dan bij VLBW-kinderen, waarbij de prevalentie op 1 jaar al 15% is (29,54,68), en kinderen met een geboortegewicht lager dan 2000 g, waar een percentage van 22,5 % werd gerapporteerd op 10-jarige leeftijd (19). Hoewel bij dit laatste onderzoek een deel van de kinderen een vergelijkbaar geboortegewicht heeft als de kinderen van dit promotie-onderzoek, moet de verklaring voor dit grote verschil toch liggen in andere verschillen tussen de onderzochte kinderen. Uit recent onderzoek bij VLBW-kinderen is gebleken dat

er ook nog op 5-jarige leeftijd voor het eerst een afwijkende oogstand kan worden waargenomen (54). Zo er al een conclusie te trekken valt uit het verschil in het vóórkomen van strabismus tussen ons onderzoek en het onderzoek bij kinderen met een geboortegewicht lager dan 2000 g (19), dan zou deze conclusie zijn dat onderzoek op latere leeftijd aan te bevelen lijkt bij kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g.

Terwijl de afwijkingen in de gezichtsscherpte, het gezichtsveld en de visuele dreig-knip-respons slechts van tijdelijke aard bleken te zijn, bleef het percentage kinderen met een asymmetrische binoculaire en monoculaire OKN, en een 'field preference' verhoogd, in ieder geval tot de leeftijd van twee jaar. Het is vooralsnog onduidelijk welke consequenties deze afwijkingen hebben voor het dagelijks functioneren van het kind. Ze lijken op deze leeftijd geen 'disability' op te leveren, dat wil zeggen dat er geen beperking van hun individuele functioneren werd opgemerkt (77).

Omdat een binoculaire asymmetrische OKN vaak voorkomt in samenhang met een unilaterale hersenbeschadiging (29,63,64,66,67) zouden de bevindingen bij kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g kunnen duiden op een doorgemaakte hersenbeschadiging die (nog) niet tot een duidelijke uitval van functies heeft geleid. Deze resultaten zijn in overeenstemming met bevindingen bij kinderen met een geboortegewicht lager dan 1500 g waarbij zelfs tot de leeftijd van 5 jaar een hoog percentage kinderen met een asymmetrische binoculaire OKN werd waargenomen (29,53,68).

Vijf-jarige 'POPS'-kinderen (VLBW en/of zwangerschapsduur < 32 weken) met visuele 'disabilities' en 'handicaps' vertoonden ook vaak afwijkingen in de neuromotoriek, mentale- en spraak-taalontwikkeling (57). Onderzoek op bijvoorbeeld de basisschoolleeftijd zou moeten uitwijzen of bij kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g niet alleen meer afwijkingen in visuele functies vóórkomen, maar ook of er op andere gebieden meer afwijkingen worden vastgesteld, zoals in de spraak-taal- of mentale ontwikkeling, als een mogelijk gevolg van een eventuele hersenbeschadiging.

In ons onderzoek was het percentage kinderen met een asymmetrische monoculaire OKN verhoogd. In de literatuur wordt, ook bij VLBW-kinderen, een significante relatie beschreven tussen een asymmetrische monoculaire OKN enerzijds, en een afwijkende oogstand, een te lage binoculaire visus, afwezig binoculair diepteziën en ernstige gezichtsveldafwijkingen anderzijds (53,63,64,66). Meestal gaat het om een continu aanwezige strabismus convergens die gerelateerd is aan een monoculaire OKN asymmetrie (29,53,68). Bij ons onderzoek kon een dergelijk verband niet worden vastgesteld. Enerzijds was daarvoor het percentage kinderen met strabismus vanaf de leeftijd van 3 maanden (< 5%) te laag, anderzijds was bij een groot deel van de kinderen met een asymmetrische OKN wél binoculair diepteziën aanwezig. Het hoge percentage kinderen met een asymmetrische monoculaire OKN kan wél duiden op onvoldoende functionele rijping van cortico-subcorticale banen (5,48,50).

Onze bepaling van de gezichtsscherpte bij zuigelingen in de neonatale periode laat zien, dat het met behulp van de acuity card procedure zeer goed mogelijk is om al bij kinderen op hun eerste levensdag de gezichtsscherpte vast te stellen. Dit geldt ook voor preterme kinderen met een gecorrigeerde leeftijd van -6,1 weken en hoger. Er werd in de eerste weken na de geboorte geen ontwikkeling van de gezichtsscherpte aangetoond, behalve bij een kleine groep low-risk à terme geboren kinderen. Dit vormt een tegenstelling met bevindingen in de literatuur die aangeven dat in deze periode de gezichtsscherpte toeneemt met ongeveer 0,45 octaaf per maand (10). Het laatstgenoemde onderzoek is echter gebaseerd op een klein aantal onderzochte kinderen. Aan de andere kant is er een grote variabiliteit in de uitkomsten in de neonatale periode bij kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g, namelijk 0,71 octaaf. Dit kan tot gevolg hebben dat een mogelijk aanwezige toename van de gezichtsscherpte in deze periode in feite niet vastgesteld wordt.

Het is evenwel ook mogelijk dat in de eerste weken na de geboorte weinig ontwikkeling van de gezichtsscherpte kan optreden, gezien het ontwikkelingsproces dat zich in deze periode zowel in het oog als het centrale visuele systeem afspeelt. De fotoreceptoren van de fovea zijn geen beperkende factor voor gezichtsscherpte rond de à terme datum (31,32,50,78), maar de sterkste toename van synapsen in het centrale zenuwstelsel treedt juist op tussen de tweede en de vierde postnatale maand (34,35,55). In deze periode wordt wél een sterke toename van de gezichtsscherpte gevonden, ook bij kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g. De bevindingen bij kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g lijken dan ook aan te sluiten bij het ontwikkelingsniveau van het oog en centrale zenuwstelsel. Gezien dit ontwikkelingsniveau lijkt een toename van de gezichtsscherpte in de periode vlak na de geboorte zelfs onwaarschijnlijk.

De gemiddelde gezichtsscherpte van neonaten met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g is lager dan wat in de literatuur wordt opgegeven (17,36,65,67). Blijkbaar is de beperkende factor de mate waarin neonaten met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g op de onderzochte (gecorrigeerde) leeftijd alert en actief bleven tijdens de bepaling van de gezichtsscherpte.

Het bleek niet mogelijk om in de neonatale periode een onderscheid tussen de 'low'- en 'high-risk' groep te maken voor wat betreft hun gemiddelde gezichtsscherpte. Met dezelfde methode was dit wél mogelijk tussen preterme neonaten met en zonder neurologische afwijkingen (36), hoewel het verschil klein was (0,24 octaaf). In het onderzoek van Ipata et al. (36) werd een aanzienlijk lagere variabiliteit gerapporteerd dan bij neonaten met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g, maar de gemiddelde gecorrigeerde leeftijd was hoger dan bij het huidige onderzoek. Het blijft voornamelijk onduidelijk of met de ACP al in de neonatale periode 'at-risk' kinderen voor een lage gezichtsscherpte aangewezen kunnen worden. Voor kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g lijkt dit niet het geval te zijn. Daar zij als groep niet te vergelijken zijn met 'echte' 'high-risk' kinderen zoals VLBW-kinderen of kinderen met neurologische

stoornissen (36), lijkt het aan te bevelen het onderzoek naar het verloop van de gezichtsscherpte in de neonatale periode te herhalen bij bijvoorbeeld VLBW-kinderen of kinderen met neurologische afwijkingen.

Er werd geen duidelijk effect van de zwangerschapsduur op de visuele ontwikkeling in de eerste twee levensjaren waargenomen. Ook de resultaten van ons onderzoek naar het verloop van de gezichtsscherpte bij 'low-risk' preterme kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g geven niet aan dat er verschillen waren afhankelijk van de zwangerschapsduur. De resultaten daarvan wijzen duidelijk uit, dat preterme 'low-risk' kinderen dezelfde ontwikkeling volgen in hun eerste twee levensjaren als à terme controle-kinderen, wanneer althans gecorrigeerd wordt voor de vroeggeboorte. Alleen op de à terme leeftijd was de gemiddelde gezichtsscherpte lager dan waarden die meestal in de literatuur worden opgegeven (17,36,47,65,67). De reden daarvan kan zijn dat in het onderhavige onderzoek de gemiddelde gecorrigeerde leeftijd enkele weken lager was dan bij de neonaten in de andere studies. Voor alle andere testleeftijden geldt dat zowel de gemiddelde gezichtsscherpte, als de standaarddeviatie en de mate van ontwikkeling vergelijkbaar was met controle-groepen (8,16,29,46,49,69). De resultaten van ons onderzoek naar de gezichtsscherpte bij 'low-risk'-preterme kinderen zijn dan ook van dien aard dat de hier gevonden waarden voor de gezichtsscherpte vanaf de leeftijd van 6 weken gebruikt kunnen worden als referentiewaarden voor preterme en à terme kinderen, ook wanneer een modificatie van de ACP, zoals de TAC-procedure wordt gebruikt (16,22,46).

Wanneer men uitgaat van de postnatale leeftijd, blijken 'low-risk'-preterme kinderen tot de leeftijd van 6 maanden achter te lopen op voldragen controle-kinderen. Deze bevinding is in overeenstemming met de resultaten van eerdere studies bij preterme kinderen (9,49,65,67). Het onderstreept ook het belang om tenminste tot en met de leeftijd van 6 maanden, de gecorrigeerde leeftijd te gebruiken bij de beoordeling van de visuele ontwikkelingsleeftijd van preterme kinderen. De resultaten laten ook zien dat bij preterme kinderen de gezichtsscherpte niet hoger is in vergelijking met à terme kinderen als een gevolg van de hogere postnatale leeftijd (en dus een langere periode waarin visuele ervaring werd opgedaan). Hiermee worden ook de resultaten van eerder verricht onderzoek bevestigd (9,49). Blijkbaar begint bij 'low-risk' preterme kinderen de ontwikkeling van de gezichtsscherpte pas bij het bereiken van de à terme leeftijd.

Onze bevinding dat zwangerschapsduur geen duidelijk negatief effect heeft op de ontwikkeling van visuele functies komt grotendeels overeen met de resultaten van onderzoek bij VLBW-kinderen. Hoewel er aanwijzingen zijn dat VLBW-kinderen als groep een verhoogde kans op afwijkingen in visuele functies hebben, wordt bij de meeste onderzoeken geen duidelijke invloed van de zwangerschapsduur waargenomen (53,57,65). Een dergelijk verband tussen zwangerschapsduur en visuele afwijkingen werd wél aangegeven in een prospectief onderzoek bij VLBW-kinderen op de leeftijd van 1 en 2,5 jaar (29). Hoe korter de gestatie, hoe meer kans op afwijkingen in de gezichtsscherpte of

het gezichtsveld. Gezien de relatief lange zwangerschapsduur van de onderzoeksgroep van dit promotie-onderzoek (gemiddelde gestatieduur 35,7 weken; s.d. 2,3 weken; mediaan 35,7 weken; 29,3-41,4 weken) in vergelijking met de gerapporteerde VLBW-kinderen (gemiddeld 30 weken)(29) is het ook niet waarschijnlijk dat er verschillen in het aantal afwijkingen of het gemiddelde gezichtsveld of de gemiddelde gezichtsscherpte kunnen worden vastgesteld bij kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g.

Intra-uteriene groeiretardatie had blijkens ons onderzoek geen significant effect op de visuele ontwikkeling tijdens de eerste twee levensjaren bij kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g. Bij de analyses werd beoordeeld of de factor intra-uteriene groeiretardatie, afzonderlijk of in combinatie met zwangerschapsduur, geboortegewicht en perinatale risicofactoren, van invloed was op de gemiddelde gezichtsscherpte of het gezichtsveld (multiple regressie-analyse). Bovendien werd op alle leeftijden het aantal afwijkingen in de verschillende visuele functies vergeleken tussen kinderen met en zonder intra-uteriene groeiretardatie. Hoewel alleen in de neonatale periode en op de gecorrigeerde leeftijd van 1 jaar een multiple regressie-analyse werd uitgevoerd, lijkt het onwaarschijnlijk dat met een dergelijke analyse op de andere testleeftijden, ook gezien het merendeels lage percentage afwijkingen, een significante relatie zou zijn vastgesteld. Bovendien zal een mogelijk aanwezig effect van intra-uteriene groeiretardatie op de andere testleeftijden van voorbijgaande aard zijn geweest, aangezien op 1-jarige leeftijd nauwelijks enige invloed van deze factor op de gezichtsscherpte en het gezichtsveld was waar te nemen.

Ook het gebruik van Nederlandse intra-uteriene groeicurven bij kinderen van niet-Nederlandse afkomst (een kwart tot bijna eenderde van de onderzoeksgroep) lijkt niet tot verschuivingen in de uitkomsten met betrekking tot het effect van intra-uteriene groeiretardatie te hebben geleid. Bij multiple regressie-analyse bleek het 'van niet-Nederlandse afkomst zijn' geen verband te houden met een gemiddeld lagere gezichtsscherpte in de neonatale periode en op 1-jarige leeftijd, en een gemiddeld kleiner gezichtsveld op 1-jarige leeftijd.

Ten behoeve van het onderzoek werden kinderen ingedeeld in small-for gestational age (SGA) en appropriate for gestational age (AGA) op basis van de 10de percentiel volgens intra-uteriene groeicurven, die beschikbaar zijn voor de Nederlandse bevolking (39). In dit onderzoek werd intra-uteriene groeiretardatie gelijkgesteld aan SGA (71; conform overleg Nederlandse Werkgroep Neonatologie en de Nederlandse Groeistichting). De begrippen SGA en intra-uteriene groeiretardatie hoeven echter niet noodzakelijkerwijs hetzelfde te betekenen (4,73). Kloosterman hanteert zelf in zijn leerboek (40) de 2,3 percentiellijn om onderscheid te maken tussen normaal en dysmatuur en deze grens zou ook volgens Versluys (71) met name rond de à terme datum, een goede richtlijn zijn om de kinderen met matige groeiretardatie van de meer ernstige vormen te onderscheiden.

Vanwege de keuze voor de 10de percentiel van een intra-uteriene groeicurve is het

mogelijk dat kinderen met intra-uteriene groeiretardatie niet geselecteerd zijn. Ook zijn ernstiger vormen van intra-uteriene groeiretardatie niet als aparte groep onderkend en werd met deze indeling geen onderscheid gemaakt tussen de dysproportionele en proportionele vorm van intra-uteriene groeiretardatie. Aangezien bij de analyses van de resultaten ook onderzocht is of de factoren zwangerschapsduur en geboortegewicht van invloed zijn op visuele functies, lijkt het aannemelijk dat de nadelen van een indeling, gebaseerd op een 10de percentiellijn, voor een deel ondervangen zijn. Dit wordt ondersteund door de bevinding dat ook bij à terme SGA-kinderen, die voor een aanzienlijk deel van het dysproportionele type zullen zijn, geen verschil leek te bestaan in gemiddelde gezichtsscherpte en gemiddeld gezichtsveld in de neonatale periode (alleen gezichtsscherpte) en op 1 jaar (multiple regressie-analyse).

De keuze voor de 10de percentiel is gemaakt omdat hiermee de huidige onderzoeksresultaten vergeleken kunnen worden met die van VLBW-kinderen waarbij met dezelfde gedragsmatige technieken visuele functies werden bepaald (29,68,69). Ook is een vergelijking mogelijk met resultaten van andere onderzoeksinstituten die gebruikt hebben gemaakt van een dergelijke indeling (23,57,59). Hoewel er enige discussie is over de nauwkeurigheid van de percentielgrenzen van de intra-uteriene groeicurven (41), die gebaseerd zijn op geboortegewichten van Nederlandse kinderen geboren tussen 1931 en 1965, zijn de percentielgrenzen nog niet opnieuw vastgesteld en voor Nederlandse kinderen de eerste keuze (39,71).

Buitenlandse onderzoeksinstituten maken veelal gebruik van andere intra-uteriene groeicurven (bijvoorbeeld: 44,62). Ook het onderzoek naar de visuele ontwikkeling van VLBW-kinderen is gebaseerd op niet-Nederlandse intra-uteriene groeicurven (62). Dit kan tot verschuivingen in de indeling van SGA en AGA kinderen hebben geleid waardoor onze resultaten slechts onder voorbehoud met die van andere instituten vergeleken kunnen worden.

Er zijn aanwijzingen in de literatuur dat de gezichtsscherpte van kinderen met intra-uteriene groeiretardatie lager is dan bij kinderen zonder intra-uteriene groeivertraging (23,59). De metingen werden uitgevoerd met een andere methode dan de ACP. Dit zou enerzijds kunnen betekenen dat de in dit promotie-onderzoek toegepaste methoden onvoldoende gevoelig zijn voor de opsporing van negatieve effecten van intra-uteriene groeiretardatie. Anderzijds is het mogelijk dat intra-uteriene groeiretardatie invloed uitoefent op heel specifieke delen van het centrale visuele systeem. Een van de onderzoeken had betrekking op kinderen van 4 jaar (23), wat mogelijk een aanwijzing is voor een op latere leeftijd optredende afwijkende ontwikkeling. Gezien deze bevindingen is een negatieve invloed van intra-uteriene groeiretardatie op visuele functies niet uit te sluiten.

Het ontbreken van enig significant effect van intra-uteriene groeiretardatie op de visuele ontwikkeling bij kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g kan ook een

aanwijzing zijn voor het bestaan van een hersensparend effect, zoals dat door Wladimiroff et al. beschreven werd (74,75,76). Bij deze onderzoeken werd een redistributie van de foetale bloedstroom waargenomen ten gunste van de cerebrale circulatie. Ook bij VLBW-kinderen zou een dergelijk mechanisme een rol kunnen spelen. Bij deze kinderen werd alleen een relatie gezien tussen intra-uteriene groeiretardatie en afwijkingen in de binoculaire OKN op 1-jarige leeftijd (29). Deze bevinding zegt wel iets over een effect op de hersenontwikkeling, omdat een asymmetrische binoculaire OKN vaak vastgesteld wordt bij unilaterale hersenlesies (29,63,64,67). Maar afgezien hiervan, werd bij VLBW-kinderen in hun eerste vijf levensjaren geen duidelijk effect van intra-uteriene groeiretardatie op de ontwikkeling van visuele functies waargenomen (29,53,57,68).

Onze resultaten sluiten niet aan bij bevindingen waarbij wel een negatieve invloed van intra-uteriene groeiretardatie werd waargenomen, zoals de bevinding dat foetale bewegingspatronen kwalitatief en kwantitatief minder optimaal zijn bij foetussen met intra-uteriene groeiretardatie (7,72). Ook de effecten van intra-uteriene groeiretardatie op de spraak-taalontwikkeling, neuromotorische en mentale ontwikkeling, kwaliteit van de vroege motorische ontwikkeling en de vroege communicatieve vaardigheden (3,6,21,28,51,60,61) duiden op een negatieve invloed op de hersenontwikkeling, een invloed die niet kon worden aangetoond op de ontwikkeling van visuele functies.

Ook perinatale risicofactoren bleken geen effect van enig belang te hebben op afwijkingen in visuele functies. De geselecteerde perinatale factoren kunnen een uiting zijn van perinatale hypoxie. Bij ernstige perinatale hypoxie kunnen grote visuele afwijkingen voorkomen (64). Daarnaast geven resultaten van follow-up onderzoek bij kinderen met 'lichte' perinatale hypoxie én een geboortegewicht van meer dan 1500 g aan, dat de effecten ervan slechts tijdelijk kunnen zijn. Op de gecorrigeerde leeftijd van 1 en 2,5 jaar functioneren deze kinderen visueel normaal (25,26,29). Deze resultaten komen overeen met de huidige resultaten bij kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g. Ook bij VLBW-kinderen bleken perinatale risicofactoren die perinatale hypoxie kunnen aangeven, niet duidelijk gerelateerd te kunnen worden aan visuele afwijkingen. Alleen kunstmatige beademing langer dan 1 week bleek hier de kans op strabismus en een binoculaire OKN te verhogen op de gecorrigeerde leeftijd van 1 jaar (29).

Behalve dat in dit promotie-onderzoek een analyse werd gemaakt van afzonderlijke perinatale risicofactoren werd ook nagegaan of er verschillen in het aantal afwijkingen in visuele functies bestonden tussen 'low-risk' en 'high-risk' kinderen. De criteria voor deze classificatie waren afkomstig uit eerder onderzoek dat op de afdeling Fysiologie I van de Erasmus Universiteit (Infant Vision Unit) is verricht (65,69). Op basis van deze criteria werden kinderen na de geboorte in een van beide categorieën ondergebracht. Op geen enkele testleeftijd, ook niet in de neonatale periode, werd een significant verschil waargenomen in ofwel het aantal afwijkingen, ofwel de gemiddelde gezichtsscherpte. Een reden hiervoor kan zijn dat deze groep kinderen niet werkelijk 'high-risk' is, zoals VLBW-

kinderen. Ook is het mogelijk dat onze selectiecriteria voor de 'high-risk' groep niet streng genoeg waren, zodat veel kinderen die eigenlijk niet echt 'high-risk' zijn, toch in deze categorie terecht gekomen zijn. Aangezien uit de bevindingen van de multiple regressie-analyses niet blijkt dat de factoren uit de 'risk'- classificatie enige relatie vertoonden met de onderzochte visuele functies, kan op basis van perinatale risicofactoren of de 'low'- en 'high risk' classificatie geen onderscheid gemaakt worden tussen kinderen met en zonder verhoogd risico op visuele afwijkingen.

Hoewel kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g als groep geen verhoogd risico hebben op blijvende visuele afwijkingen, die in de eerste twee jaar tot 'disabilities' of 'handicaps' leiden, geldt dit niet voor kinderen die ook ernstig neurologisch afwijkend zijn. Deze kinderen vertoonden wel blijvende afwijkingen in visuele functies. Twee kinderen, met ernstige neurologische afwijkingen (een kind met corticale atrofie, het andere met een diplegia spastica en een hydrocephalus), hadden beiden een afwijkende oogstand. Het kind met corticale atrofie was cerebraal blind, bij het andere kind werden afwijkingen in de gezichtsscherpte en gezichtsveld vastgesteld en was de binoculaire en monoculaire OKN asymmetrisch. Deze resultaten zijn een bevestiging van eerder verricht onderzoek, waar bij kinderen met neurologische stoornissen ook vaak visuele afwijkingen worden aangetroffen (1,14,15,33,36,37,56,63,66,67).

Er bevonden zich in de hier onderzochte groep van 224 kinderen, met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g, twee kinderen met een zeer lage visus. Eén kind was ernstig neurologisch gestoord (zie hierboven) en werd als cerebraal blind beschouwd. Het andere kind had, behoudens een hypermetropie, geen andere afwijkingen. De zeer lage gezichtsscherpte werd bij dit kind op 2-jarige leeftijd vastgesteld. Uit verslagen van de oogarts bleek dat op 7-jarige leeftijd de visus met correctie nagenoeg normaal was. Hieruit blijkt, zoals ook in de literatuur al gerapporteerd is, dat visuele afwijkingen niet stabiel blijven en er niet op één bepaling van de gezichtsscherpte kan worden afgegaan wanneer men groepen patiënten volgt (18,27, zie (45) voor een overzicht).

De bevindingen van ons onderzoek houden in dat er onder de onderzochte groep kinderen één kind als blind beschouwd kan worden (0,45%). Dit percentage is vele malen hoger dan wat in Westerse landen wordt opgegeven, namelijk 0,02 tot 0,03 (24), en ook wat de gezondheidsenquête van het CBS rapporteert bij kinderen tussen 5 en 14 jaar (0,2 %)(13), maar het is nog steeds lager dan bij VLBW-kinderen (0,7%)(57). Bij deze cijfers dient men wel te bedenken dat er verschillen in de definitie 'blind' en 'slechtziend' voorkomen. In tegenstelling tot resultaten bij VLBW-kinderen, bleek ROP als oorzaak van blindheid of slechtziendheid bij kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g niet voor te komen (11,29). Omdat bij ons onderzoek blindheid uitsluitend voorkwam bij een ernstig neurologisch gestoord kind, en de geboortegewichtscategorie 1500 tot 2500 g als groep een

normale ontwikkeling van de gezichtsscherpte laat zien, blijft onze conclusie gehandhaafd, dat kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g geen verhoogd risico hebben op een lage gezichtsscherpte. Als er ook ernstige neurologische afwijkingen aanwezig zijn, dan is de kans hierop wel verhoogd.

Naar aanleiding van de resultaten van dit onderzoek naar de ontwikkeling van het zien bij kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g, lijkt het niet noodzakelijk om bij alle kinderen met dit geboortegewicht vroegtijdig visuele functies te bepalen. Wel wordt aanbevolen om vanaf de leeftijd van negen maanden onderzoek te doen naar de gezichtsscherpte en het gezichtsveld bij kinderen die ernstig neurologisch gestoord zijn. Dit betekent een uitbreiding van de inhoud van het VOV-onderzoek, en aldus een verandering van het beleid zoals dat op dit moment in Nederland wordt uitgevoerd ten aanzien van de vroegtijdige opsporing van visuele stoornissen (VOV)(43).

Conclusies

Kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g zijn geen risicogroep voor het verkrijgen van visuele afwijkingen in hun eerste twee levensjaren. Zij laten als groep voornamelijk een vertraagde ontwikkeling zien, die zich rond de negende maand heeft genormaliseerd. Hoewel het aantal afwijkingen in enkele functies tot de leeftijd van twee jaar verhoogd blijft, lijken deze afwijkingen vooralsnog geen 'disabilities' te veroorzaken. Op geen enkele testleeftijd, ook niet in de neonatale periode, kon een duidelijke negatieve invloed op visuele functies worden vastgesteld van zwangerschapsduur, geboortegewicht, intra-uteriene groeiretardatie of perinatale risicofactoren.

'Low-risk' preterme kinderen volgen vanaf de gecorrigeerde leeftijd van zes weken de normale ontwikkeling van de gezichtsscherpte. Het blijft nodig om tot tenminste de leeftijd van 6 maanden, de postnatale leeftijd te corrigeren voor de vroeggeboorte. De bij dit onderzoek gerapporteerde waarden van de gezichtsscherpte in de neonatale periode, en gedurende de eerste twee jaar bij 'low-risk'-preterme kinderen, kunnen als referentiewaarden worden gebruikt. Dit geldt ook wanneer de gezichtsscherpte met een modificatie van de hier gebruikte methode wordt bepaald. Screening op visuele afwijkingen wordt alleen dan noodzakelijk geacht wanneer kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g tevens neurologische afwijkingen vertonen.

Aanbevelingen

1. Nader onderzoek naar de gezichtsscherpte op de basisschoolleeftijd is aangewezen bij kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g, om te kunnen beoordelen of zij een verhoogd risico hebben op een afwijkende gezichtsscherpte op die leeftijd.
2. Nader onderzoek op de basisschoolleeftijd is aangewezen bij kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g om te beoordelen of de tot de leeftijd van twee jaar blijvend verhoogde afwijkingen in de OKN en 'field preference' geleid hebben tot visuele 'disabilities'.
3. Het VOV-programma (Vroegtijdige Onderkenning van Visuele stoornissen) dient uitgebreid te worden met een onderzoek naar de gezichtsscherpte en het gezichtsveld, niet alleen bij kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g die ook ernstig neurologisch afwijkend zijn, maar bij alle kinderen met neurologische stoornissen. Dit onderzoek dient vanaf de leeftijd van negen maanden deel uit te gaan maken van het VOV. Daarnaast dient bij alle kinderen met een geboortegewicht lager dan 1500 g de gezichtsscherpte bepaald te worden vanaf de leeftijd van negen maanden. Het aangekondigde kosten-effectiviteitsonderzoek van de VOV dient uitgevoerd te worden met inbegrip van deze uitbreiding.
4. Het WHO-concept waarbij visuele afwijkingen worden geclassificeerd als 'impairments', 'disabilities' en 'handicaps' dient toepasbaar gemaakt te worden voor zuigelingen en jonge kinderen.
5. Er dient een eenduidige definitie gehanteerd te worden voor blindheid, slechtziendheid en andere visuele stoornissen. Deze definitie dient voor zuigelingen en jonge kinderen ontwikkeld te worden.

Referenties

1. Adams RJ, Courage ML. Assessment of visual acuity in children with severe neurological impairments. *J Pediatr Ophthalmol & Strabismus* 1990;27,4:185-9.
2. Alberman E, Benson J and Evans S. Visual defects in children of low birth weight. *Archives of Disease in Childhood* 1982;57:818-22.
3. Allen MC. Developmental outcome and followup of the small for gestational age infant. *Seminars in Perinatology* 1984;8,2:123-55.
4. Altman DG en Hytten FE. Intrauterine growth retardation: Let's be clear about it. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:1127-8.
5. Atkinson J. Human visual development over the first 6 months of life. A review and a hypothesis.

- Human Neurobiol 1984;3:61-74.
6. Beek Y, van. The development of early communication in preterm infants. Thesis Vrije Universiteit Amsterdam 1993. ISBN 90-9006052-9.
 7. Bekedam DJ, Visser GHA, de Vries JJ en Precht HFR. Motor behaviour in the growth-retarded fetus. *Early Human Dev* 1985;12:155-65.
 8. Birch EE and Hale LA. Criteria for monocular acuity deficit in infancy and early childhood. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29,4:636-43.
 9. Birch EE and Spencer R. Monocular grating acuity of healthy preterm infants. *Clin Vision Sci* 1991;6,4:331-4.
 10. Brown AM en Yamamoto M. Visual acuity in newborn and preterm infants measured with grating acuity cards. *Am J Ophthalmol* 1986;102:245-53.
 11. Cats BP en Tan KEWP. Blindness and partial sight due to retinopathy of prematurity in the Netherlands: 1975-1987. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:1186-93.
 12. CBS. Centraal Bureau voor de Statistiek. Statistisch zakboek 1988, 's Gravenhage, staatsuitgeverij, CBS publicaties.
 13. CBS. Centraal Bureau voor de Statistiek en Nederlands Instituut voor Maatschappelijk Werk Onderzoek (NIMAWO). Lichamelijke beperkingen bij de Nederlandse bevolking 1986/1988. 's Gravenhage, sdu-uitgeverij/CBS publicaties, 1990.
 14. Cioni G, Ipata AE, Canapicchi R, Fazzi B, Van Hof-Van Duin J. MRI findings in children with cerebral visual impairment. In: *Infant Vision (EBBS Workshop Series)* Eds: Vital-Durand F, Atkinson J, Braddick O. Oxford University Press 1995;1-18.
 15. Cioni G, Fazzi B, Ipata AE, Canapicchi R, Van Hof-van Duin J. Correlation between cerebral visual impairment and MR imaging in children with neonatal encephalopathy. *Dev Med Child Neurol* 1995. In press.
 16. Courage ML en Adams RJ. Visual acuity assessment from birth to three years using the acuity card procedure: Cross-sectional and longitudinal samples. *Optom Vis Sci* 1990; 713-8.
 17. Dobson V, Schwartz TL, Sandstrom DJ, Michel L. Binocular visual acuity of neonates: the acuity card procedure. *Dev Med Child Neurol* 1987;29:199-206.
 18. Dobson V. Visual acuity testing by preferential looking techniques. In: *The eye in infancy*. Ed: Isenberg SJ. Second Ed. St. Louis: Mosby 1994;131-56.
 19. Fledelius H. Prematurity and the eye. *Acta Ophthalmol* 1976;128:11-245.
 20. Fledelius HC. Ophthalmic changes from age 10 to 18 years. *Acta Ophthalmol* 1981;59:64-70.
 21. Geerdink JJ. Early motor development in preterm infants. Thesis. Vrije Universiteit Amsterdam 1993. ISBN 90-9005761-7.
 22. Getz L, Dobson V and Luna Beatriz. Grating acuity development in 2-week-old to 3-year-old children born prior to term. *Clin Vision Sci* 1992;7,3:251-6.
 23. Getz L, Dobson V, Luna B. Development of grating acuity, letter acuity, and visual fields in small-for-gestational-age preterm infants. *Early Hum Dev* 1994;40:59-71.
 24. Gilbert C, Foster A, Négrel AD en Thylefors B. Childhood blindness: a new form for recoding causes of visual loss in children. *Bulletin of the WHO* 1993;71,5:485-9.
 25. Groenendaal F. Perinatale hypoxie en visuele functies bij zuigelingen en oudere kinderen. Thesis. Offsetdrukkerij Kanters BV, Alblasterdam 1988.
 26. Groenendaal F, Van Hof-van Duin J, Baerts W and Fetter WPF. Effects of perinatal hypoxia on visual development during the first year of (corrected) age. *Early Hum Dev* 1989;20:267-79.
 27. Groenendaal F, Van Hof-van Duin J. Visual deficits and improvements in children after perinatal hypoxia. *J Visual Impairment & Blindness* 1992;215-8.

28. Hadders-Algra M, Huisjes HJ, and Touwen BCL. Preterm or small for gestational age infants. *European J of Pediatrics* 1988;147:460-7.
29. Heersema DJ. Perinatale risicofactoren en visuele ontwikkeling bij jonge kinderen. Proefschrift 1989. Erasmus Universiteit Rotterdam.
30. Heersema DJ and Van Hof-van Duin J. Age norms for visual acuity in toddlers using the acuity card procedure. *Clin Vision Sci* 1990;5,2:167-74.
31. Hendrickson AE, Yuodelis C. The morphological development of the human fovea. *Ophthalmol* 1984;91,6:603-12.
32. Hendrickson A en Drucker D. The development of parafoveal and mid-peripheral human retina. *Beh Brain Res* 1992;49:21-31.
33. Hertz BG, Rosenberg J, Sjö O and Warburg M. Acuity card testing of patients with cerebral visual impairment. *Dev Med Child Neurol* 1988;30:632-7.
34. Huttenlocher PR en de Courten Ch. The development of synapses in striate cortex in man. *Human Neurobiol* 1987;6:1-9.
35. Huttenlocher PR. Morphometric study of human cerebral cortex development. *Neuropsychologia* 1990;28,6:517-27.
36. Ipata AE, Cioni G, Boldrini A, Bottai P and Van Hof-van Duin J. Visual acuity of low- and high-risk neonates and acuity development during the first year. *Behav Brain Res* 1992;49:107-14.
37. Ipata AE, Cioni G, Bottai P, Fazzi B, Canapicchi R, Van Hof-Van Duin J. Acuity card testing in children with cerebral palsy related to magnetic resonance images, mental levels and motor disabilities. *Brain Dev* 1994;16:195-203.
38. Jaarverslag 1988, Kindergeneeskunde Zuiderziekenhuis Rotterdam.
39. Kloosterman GJ. On intrauterine growth. *I J Gynaecol Obstet* 1970;8,6:895-912.
40. Kloosterman GJ. De voortplanting van de mens. Uitgeversmaatschappij Centen 1981.
41. Kwan AL, Verloove-Vanhorick SP, Verwey RA, Brand R en Ruys JH. Percentielgrenzen voor geboortegewicht van vroeggeborenen moeten worden herzien. *NTVG* 1994;138,10:519-22.
42. Lantau VK, Loewer-Sieger DH, Laar F Van. Vroegtijdig onderkennen van visuele stoornissen (VOV). *Tijdschr Kindergeneeskd* 1985;53,3:117-22.
43. Lantau K. Vroegtijdig onderkennen van visuele stoornissen (VOV). Hoe staat het er mee. *T Jeugdgezondheidszorg* 1995;27,1:14-5.
44. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M and Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediat* 1963;793-800.
45. Mash C, Dobson V, Carpenter N. Interobserver agreement for measurement of grating acuity and interocular acuity differences with the Teller Acuity Card Procedure. *Vision Res* 1995;35,2:303-12.
46. Mayer DL, Belser AS, Warner AF, Pratt EM, Raye KN, Lang JM. Monocular Acuity norms for the Teller Acuity Cards between ages one month and four years. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36,3:671-85.
47. Mohn G en Van Hof-van Duin J. Rapid assessment of visual acuity in infants and children in a clinical setting, using acuity cards. In: *Detection and management of visual impairment in pre-verbal children. Doc Ophthalmol Proc Ser* 1986;45:363-72. Ed: Jay B.
48. Mohn G en Van Hof-van Duin J. Development of the binocular and monocular visual fields of human infants during the first year of life. *Clin Vision Sci* 1986;1,1:51-64.
49. Mohn G, Van Hof-van Duin J, Fetter WPF, Groot de L, Hage M. Acuity assessment of non-verbal infants and children: clinical experience with the acuity card procedure. *Dev Med Child Neurol* 1988; 30,232-44.
50. Mohn G en Van Hof-van Duin J. Development of spatial vision. In: Ed: Regan D. *Spatial vision.*

Macmillan Series 1991.

51. Ounsted M, Moar VA and Scott A. Neurological development of small-for-gestational age babies during the first year of life. *Early Hum Dev* 1988;16:163-72.
52. Paneth N, Kiely JL, Wallenstein S, Marcus M, Pakter J, Susser M. Newborn intensive care and neonatal mortality in low birth weight infants. *N Eng J Med* 1982;307,3:149-55.
53. Pott JWR. Visuele functies bij 5-jarige kinderen in relatie tot een zeer laag geboortegewicht en/of een zeer korte zwangerschapsduur. Proefschrift 1992. Erasmus Universiteit Rotterdam.
54. Pott JWR, Van Hof-van Duin J, Heersema DJ, Fetter WPF, Schreuder AM, Verloove-Vanhorick SP. Strabismus in very low birth weight and/or very preterm children: discrepancy between age of onset and start of treatment. *Eur J Pediatr* 1995;154:225-9.
55. Rakic P, Bourgeois J-P and Goldman-Rakic PS. Synaptic development of the cerebral cortex: implications for learning, memory, and mental illness. In: *The self-organizing brain: from growth cones to functional networks*. *Progress in Brain Res* 1994;102:227-43.
56. Schenk-Rootlieb AJF, Van Nieuwenhuizen O, Van der Graaf Y, Wittebol-Post D en Willemsse J. The prevalence of cerebral visual disturbance in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1992;34:473-80.
57. Schreuder AM, Veen S, Ens-Dokkum MH, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Ruys JH. Visual functions at 5 years of age, a follow-up study of very preterm and very low birthweight infants. In: Ens-Dokkum MH, Schreuder AM, Veen S. *Outcome at five years in very preterm and very low birthweight infants in the Netherlands*. Thesis 1993;169-80.
58. SIG. Jaarboek verloskunde 1988, gebaseerd op gegevens uit Landelijke Verloskundige Registratie eerste en tweede lijn. Utrecht: SIG informatiecentrum voor de gezondheidszorg, 1992
59. Stanley OH, Fleming PJ and Morgan MH. Abnormal development of visual function following intrauterine growth retardation. *Early Hum Dev* 1989;19:87-101.
60. Teberg AJ, Walther FJ and Pena IC. Mortality, morbidity, and outcome of the small-for gestational infant. *Seminars in Perinatology* 1988;12,1:84-94.
61. Touwen BCL, Hadders-Algra M and Huisjes HJ. Hypotonia at six years in prematurely-born or small-for-gestational-age children. *Early Hum Dev* 1988;17:79-88.
62. Usher R and McLean F. Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: Standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J Pediatr* 1969;74,6:901-910.
63. Van Hof-van Duin J and Mohn G. Optokinetic and spontaneous nystagmus in children with neurological disorders. *Behavioural Brain Research* 1983;10:163-75.
64. Van Hof-van Duin J and Mohn G. Visual defects in children after cerebral hypoxia. *Behavioural Brain Research* 1984;14:147-55.
65. Van Hof-van Duin J and Mohn G. The development of visual acuity in normal fullterm and preterm infants. *Vision Res* 1986;26,6:909-16.
66. Van Hof-van Duin J and Mohn G. Visual field measurement, optokinetic nystagmus and the visual threatening response: normal and abnormal development. In: *Detection and management of visual impairment in pre-verbal children*. Ed: Jay B. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1986;45:305-16.
67. Van Hof-van Duin J and Mohn G. Early detection of visual impairments. In: *Early detection and management of cerebral palsy*. Galjaard H, Prechtl HRF, Velickovic M. (Eds). Martinus Nijhoff Publishers. Dordrecht/Boston/Lancaster 1987;79-100.
68. Van Hof-van Duin J, Evenhuis-van Leunen A, Mohn G, Baerts W and Fetter WPF. Effects of very low birth weight (VLBW) on visual development during the first year after term. *Early Human Dev* 1989;20:255-66.

69. Van Hof-van Duin J, Heersema DJ, Groenendaal F, Baerts W and Fetter WPF. Visual field and grating acuity development in low-risk preterm infants during the first 2 1/2 years after term. *Behavioural Brain Res* 1992;49:115-22.
70. Van Hof-van Duin J en Pott JWR. The Rotterdam C-chart: visual acuity and interocular acuity differences in very low birth weight and/or very prematurely born children at the age of 5 years. In: *Infant Vision (EBBS Workshop Series)* Eds. Vital-Durand F, Atkinson J, Braddick O. Oxford University Press 1995;171-83.
71. Versluys C. Keuze van voor Nederland bruikbare perinatale groeicurven. *Tijdschrift Kinderge- neeskunde* 1980;48,6:158-166.
72. Vilet MAT, van, Martin Jr CB, Nijhuis JG, Prechtl HRF. Behavioural states in growth retarded fetuses. *Early Human Dev* 1985;12:183-197.
73. Warshaw JB. Intrauterine growth retardation: adaptation or pathology? *Pediatrics* 1985;76,6:998-9.
74. Wijngaard JAGW, van den, Groenenberg IAL, Wladimiroff JW, Hop WCJ. Cerebral Doppler ultrasound of the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:845-9.
75. Wladimiroff JW, Tonge HM, Stewart PA. Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. *British J Obstet and Gynaecology* 1986;93:471-5.
76. Wladimiroff JW, Noordam MJ, Van Den Wijngaard JAGW en Hop WCJ. Fetal internal carotid and umbilical artery blood flow velocity waveforms as a measure of fetal well-being in intrauterine growth retardation. *Pediatric Research* 1988;24,5:609-12.
77. World Health Organization. International classification of impairments, disabilities, and handicaps. A manual of classification relating to the consequences of disease. Geneva: WHO, 1980. ISBN 92 4 154126 1.
78. Yuodelis C and Hendrickson A. A qualitative and quantitative analysis of the human fovea during development. *Vision Res* 1986;26,6:847-55.

SAMENVATTING EN SUMMARY

Samenvatting

In dit proefschrift is een onderzoek beschreven naar de ontwikkeling van 'het zien' tijdens de eerste twee levensjaren, bij kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g. Het is mogelijk om bij kinderen al vanaf de geboorte bepaalde aspecten van het gezichtsvermogen door middel van gedragsmatig onderzoek te kwantificeren. In dit promotie-onderzoek is de gezichtsscherpte, het gezichtsveld, de optokinetische nystagmus en de visuele dreig-kniprespons onderzocht. De ontwikkeling van de gezichtsscherpte en het gezichtsveld werd kwantitatief vastgesteld. Voor beide functies zijn referentiewaarden beschikbaar waardoor het mogelijk is de mate van ontwikkeling in een visuele ontwikkelingsleeftijd uit te drukken. Voorts is bij het onderzoek van de optokinetische nystagmus en de visuele dreig-kniprespons beoordeeld of er een omslagpunt in de ontwikkeling was opgetreden. De uitkomsten van het onderzoek van gezichtsscherpte, gezichtsveld, OKN en visuele dreig-kniprespons vullen elkaar aan bij de beoordeling van de visuele ontwikkeling op een bepaald moment. Met de vier onderzochte functies kan men zowel de visuele ontwikkeling van een individueel kind, als van groepen kinderen, vaststellen en volgen in de tijd.

Door onderzoekers van zowel de Infant Vision Unit van de Erasmus Universiteit Rotterdam als van andere instituten, is de ontwikkeling van het gezichtsvermogen onderzocht bij kinderen waarvan vermoed wordt dat zij een verhoogd risico hebben op afwijkingen in visuele functies. Bij de Infant Vision Unit ligt het accent op het onderzoek van visuele functies bij VLBW-kinderen (Very Low Birth Weight; 500 - 2500 g), neuropediatrie patiënten en bij kinderen met perinatale hypoxie. Bij deze drie groepen kinderen is het percentage afwijkingen in visuele functies vaak verhoogd. Retrospectief en ook prospectief onderzoek bij VLBW-kinderen in hun eerste vijf levensjaren heeft uitgewezen dat er sprake is van zowel een vertraagde als een blijvend afwijkende visuele ontwikkeling. De resultaten van deze onderzoeken hebben reeds geleid tot aanbevelingen op het gebied van vroege opsporing van visuele afwijkingen.

Er zijn aanwijzingen in de literatuur dat ook kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g meer kans hebben op een minder dan optimaal verlopende visuele ontwikkeling. Tot nu toe is de visuele ontwikkeling van kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g niet prospectief vanaf de geboorte gevolgd. Het doel van ons onderzoek was inzicht te verkrijgen in het verloop van de ontwikkeling van verschillende aspecten van 'het zien' bij kinderen met dit geboortegewicht. Met de resultaten van dit onderzoek kunnen zowel aanbevelingen voor de vroege opsporing van visuele afwijkingen worden gedaan alsmede aanbevelingen die gericht zijn op een optimale begeleiding van kind en ouders of verzorgers.

De onderzoekspopulatie werd gevormd door alle kinderen die tussen 15 januari 1987 en

22 oktober 1989 geboren waren met een geboortegewicht tussen 1500 en 2500 g en die direct na de bevalling, of tijdens hun eerste vier levensweken, opgenomen werden op de Afdeling Kindergeneeskunde van het Zuiderziekenhuis in Rotterdam. Het betrof 258 kinderen. Het onderzoek van de visuele functies vond plaats tussen 15 januari 1987 en 1 juli 1990 en werd verricht in de neonatale periode, en op de leeftijd van 6 weken, en 3, 6, 9, 12, 18 en 24 maanden. Alle leeftijden werden gecorrigeerd voor het aantal weken dat een kind te vroeg geboren was. In de neonatale periode werd uitsluitend onderzoek van de gezichtsscherpte verricht. Op alle andere leeftijden vond daarnaast ook onderzoek plaats van het gezichtsveld, optokinetische nystagmus (OKN) en visuele dreig-kniprespons. Voorts werd bij elk onderzoek de oogstand beoordeeld. Bij 107 kinderen was het mogelijk om in de neonatale periode de gezichtsscherpte te bepalen. Bij 224 kinderen werd één of meerdere malen onderzoek verricht vanaf de gecorrigeerde leeftijd van 6 weken. Het bleek niet mogelijk om elk kind op alle leeftijden te onderzoeken. Op elke leeftijd werd bij ongeveer 60% van de onderzoeksgroep de visuele ontwikkeling bepaald. Als gevolg van de onderzoeksopzet (gegevens werden verzameld tot juli 1990) was het ook niet mogelijk om alle kinderen tot en met hun tweede jaar te onderzoeken. Dit had tot gevolg dat bij 54 kinderen visuele functies werden onderzocht op de gecorrigeerde leeftijd van twee jaar.

De uitkomsten van het onderzoek van de visuele functies werden ook geanalyseerd op verschillen in de visuele ontwikkeling tussen preterme (< 37 weken zwangerschapsduur) en à terme kinderen (37-42 weken zwangerschapsduur) en tussen kinderen met intra-uteriene groeiretardatie (SGA; small for gestational age) en zonder intra-uteriene groeiretardatie (appropriate for gestational age). Het onderscheid hiertussen werd gemaakt op basis van de 10^e percentiel van intra-uteriene groeicurven, die beschikbaar zijn voor Nederlandse kinderen. Om de effecten van een aantal perinatale risicofactoren op de visuele ontwikkeling te kunnen beoordelen werden de kinderen volgens bepaalde criteria ingedeeld in 'low'- en 'high-risk'.

Het functionele onderzoek van het visuele systeem vond steeds plaats op de Afdeling Kindergeneeskunde van het Zuiderziekenhuis en de gegevens werden bewerkt op de Erasmus Universiteit Rotterdam, afdeling Fysiologie I. Het onderzoek werd financieel mogelijk gemaakt door het Praeventiefonds (nr. 28-1430).

In hoofdstuk 1 wordt ingegaan op de prevalentie en etiologie van visuele afwijkingen bij kinderen alsmede op de gevolgen van een afwijkende visuele ontwikkeling voor het kind en zijn ouders of verzorgers. Tevens wordt een beschrijving gegeven van het Nederlandse beleid ten aanzien van de vroegtijdige onderkenning van visuele afwijkingen bij kinderen. Daarna volgen enkele kenmerken van kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g, waarbij ook de niet-visuele ontwikkeling aan de orde komt. De principes van de gedragsmatige methoden die bij het huidige onderzoek zijn gebruikt, worden nader toegelicht, alsmede de gebruikte referentiewaarden. Na een kort overzicht van hetgeen reeds bekend is over de ontwikkeling van de onderzochte visuele functies bij jonge

kinderen, wordt ingegaan op enkele aspecten van de ontwikkeling van het oog en het centrale visuele systeem. Hierbij wordt een verband gelegd met de ontwikkeling van de in dit promotie-onderzoek onderzochte visuele functies. Het hoofdstuk wordt afgesloten met de vraagstellingen van het huidige onderzoek en een beschrijving van de onderzoeksopzet.

In Hoofdstuk 2 worden de resultaten beschreven van het onderzoek naar het verloop van de binoculaire gezichtsscherpte in de neonatale periode bij kinderen met een geboortegewicht tussen 1500 en 2500 g. De binoculaire gezichtsscherpte voor zwart-witte streepatronen werd getest met de Acuity Card Procedure (ACP), met dien verstande dat het gebruikelijke 'achtergrondscherp' achterwege gelaten werd. Bij 77.5% van de kinderen (107 van de onderzochte 138 kinderen) werd een betrouwbare waarde voor de binoculaire gezichtsscherpte vastgesteld.

De gecorrigeerde leeftijd waarop de kinderen onderzocht werden, varieerde van -6,14 weken tot 3,29 weken (gemiddelde -1,9 wk; s.d. 1,9 wk), terwijl de postnatale leeftijd uiteenliep van 0,29 tot 7,71 weken (gemiddelde 2,3 wk; s.d. 1,6 wk). Dertig kinderen werden meerdere malen getest. Het onderzoek van de gezichtsscherpte nam per kind ongeveer acht tot tien minuten in beslag.

De gemiddelde gezichtsscherpte bedroeg 0,58 cy/deg (s.d. 0,71 octaaf) op de gecorrigeerde leeftijd van -1,91 weken (s.d. 1,88 wk). De postnatale leeftijd was 2,3 weken (s.d. 1,6 wk). Voor de berekening van dit gemiddelde werd van elk kind de eerste betrouwbare meting van de gezichtsscherpte gebruikt. In de literatuur worden met vergelijkbare gedragsmatige methoden meestal hogere (ongeveer 1 cy/deg) waarden opgegeven. Het verschil zou kunnen berusten op het gegeven dat de medische conditie van de hier onderzochte neonaten meestal niet zodanig was dat zij gedurende enige tijd alert en actief gehouden konden worden, zoals in andere studies. Ondersteuning voor dit vermoeden bestaat in de relatief hoge variabiliteit (0,71 octaaf) die bij de neonaten gevonden werd.

De gemiddelde waarden van de gezichtsscherpte voor de verschillende subgroepen varieerde van 0,68 cy/deg (s.d. 1,3 oct) voor low-risk preterme SGA kinderen (n=7) tot 0,56 cy/deg (s.d. 0,71 oct) voor à terme SGA kinderen, ongeacht of zij 'low'- of 'high risk' waren (n=34). Tussen de diverse subgroepen werden geen statistisch significante verschillen vastgesteld, hoewel de gemiddelde gezichtsscherpte van de preterme 'low-risk' neonaten iets hoger was dan die van de à terme 'low-risk' kinderen. Dit verschil in gemiddelde gezichtsscherpte zou kunnen duiden op een positieve invloed op de ontwikkeling van de gezichtsscherpte, als gevolg van de extra visuele ervaring die preterme neonaten opdoen in vergelijking tot à terme kinderen.

Er werden geen verschillen in gemiddelde gezichtsscherpte vastgesteld tussen 'low-risk' en 'high-risk' neonaten. Dit kan een gevolg zijn van de criteria waarmee de kinderen ingedeeld werden en zou kunnen inhouden dat de hier 'high-risk' genoemde groep ook voor een deel uit kinderen bestond die waarschijnlijk niet 'echt' 'high-risk' zijn. De

gemiddelde gezichtsscherpte van echte 'high-risk' kinderen zou dan lager kunnen zijn. Met dit voorbehoud kan men, aangezien er geen significante verschillen tussen de subgroepen konden worden aangetoond, de hier vastgestelde waarden voor de gezichtsscherpte in deze periode als referentiewaarden gebruiken. Deze conclusie lijkt gerechtvaardigd omdat ook zwangerschapsduur, geboortegewicht, intra-uteriene groeiretardatie, alsmede risicofactoren zoals kunstmatige beademing en zuurstoftoediening niet van invloed waren op de gemiddelde gezichtsscherpte.

Er werd op verschillende manieren onderzocht of er een toename van de gezichtsscherpte in het verloop van de neonatale periode kon worden vastgesteld. Slechts bij een kleine groep neonaten, namelijk à terme 'low-risk' kinderen ($n=13$), werd een positieve ontwikkeling van de gezichtsscherpte in de neonatale periode waargenomen. Aangezien voor de gehele groep, alsmede voor de andere subgroepen, geen ontwikkeling kon worden vastgesteld, werd aan deze bevinding geen grote betekenis gehecht.

De grote variabiliteit van de gezichtsscherpte, alsmede de nagenoeg ontbrekende ontwikkeling van de gezichtsscherpte in de neonatale periode lijken een verklaring voor het feit dat verschillen tussen subgroepen niet konden worden aangetoond.

De uitkomsten van het onderzoek van gezichtsscherpte, gezichtsveld, optokinetische nystagmus en oogstand op de gecorrigeerde leeftijd van één jaar worden gepresenteerd in hoofdstuk 3. Het betrof 96 kinderen, die vóór 15 januari 1990 deze leeftijd hadden bereikt.

De gemiddelde binoculaire gezichtsscherpte op de gecorrigeerde leeftijd van 1 jaar was 10.34 cy/deg (2,9 boogminuten; s.d. 0,36 oct) en bij zeven kinderen (7.3%) werd een kleine (minder dan 0,5 octaaf) afwijking van de gezichtsscherpte geconstateerd. Als gevolg van een iets hogere ondergrens waarde bij de gebruikte referentiewaarde is het aantal afwijkingen op deze leeftijd hoger dan hetgeen in hoofdstuk 4 wordt gerapporteerd. Het gemiddelde binoculaire gezichtsveld naar links, rechts, boven en onder was respectievelijk 90, 90, 60 en 68 graden. Slechts één kind had een kleine afwijking van het binoculaire gezichtsveld en één kind van het monoculaire gezichtsveld. Geen enkele maal werd een asymmetrisch binoculair gezichtsveld vastgesteld. Bij 14,9% van de onderzochte kinderen (13 van de 87 kinderen) was een binoculaire unilaterale richtingsvoorkeur in het gezichtsveld aanwezig.

Zowel de gezichtsscherpte als het gezichtsveld hadden op 1-jarige leeftijd waarden bereikt die ook bij controle-kinderen met een normaal geboortegewicht worden gemeten.

Het percentage kinderen met een asymmetrische binoculaire (10%) en monoculaire (32,7%) OKN was hoog op de leeftijd van 1 jaar. Een asymmetrische binoculaire OKN wordt in de literatuur in verband gebracht met unilateraal hersenletsel. Er werd gesuggereerd dat dit bij deze groep kinderen eveneens het geval zou kunnen zijn.

De vastgestelde monoculaire OKN asymmetrie kon slechts gedeeltelijk in verband gebracht worden met de aanwezigheid van een binoculaire OKN asymmetrie (10%) en met de aanwezigheid van strabismus (bij 2 kinderen) en werd ook aangetroffen zonder

aantoonbaarbare klinische symptomen zoals strabismus of afwezigheid van binoculair diepteziën.

Het percentage kinderen met strabismus (3,2%) was vergelijkbaar met het percentage dat voor de gehele Nederlandse bevolking geldt.

De factoren 'afwezigheid van intra-uteriene groeiretardatie', 'zuurstoftoediening gedurende meer dan een dag', 'zwangerschapshypertensie', 'kunstmatige beademing' en een 'minder-optimale neuromotorische ontwikkeling op 1 jaar', bleken gerelateerd te zijn aan een gemiddeld kleiner binoculair gezichtsveld. Maar de verschillen waren dermate klein (1-5 graden) dat ze verwaarloosbaar worden geacht. Afgezien hiervan kon geen enkel effect van zwangerschapsduur, geboortegewicht en intra-uteriene groeiretardatie, noch van een van de perinatale risicofactoren worden vastgesteld op de gemiddelde gezichtsscherpte en het gemiddelde gezichtsveld. Tussen preterme en à terme kinderen, en tussen AGA en SGA kinderen werden geen verschillen in gemiddelde gezichtsscherpte en gezichtsveld vastgesteld en ook werden geen verschillen aangetoond tussen deze groepen in het aantal afwijkingen in de gezichtsscherpte, de OKN en het vóórkomen van een unilaterale richtingsvoorkeur in het gezichtsveld.

De uitkomsten van het onderzoek van visuele functies op de leeftijd van één jaar geven aan dat de gevonden afwijkingen in gezichtsscherpte, gezichtsveld en oogstand klein zijn. Het verhoogde percentage afwijkingen in binoculaire en monoculaire OKN heeft voorsnog niet geleid tot wat in de WHO-terminologie een 'disability' wordt genoemd. Zwangerschapsduur, geboortegewicht, intra-uteriene groeivertraging en perinatale risicofactoren zoals kunstmatige beademing hebben geen aantoonbaar negatieve invloed op visuele functies op de leeftijd van één jaar. Kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g lijken geen verhoogd risico te hebben op visuele 'disabilities'.

In hoofdstuk 4 wordt ingegaan op de bevindingen van het onderzoek naar de visuele ontwikkeling bij 224 kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g in hun eerste twee levensjaren. De testleeftijden waren 6 weken, en 3, 6, 9, 12, 18 en 24 maanden. Alle leeftijden werden gecorrigeerd voor de vroeggeboorte. Op alle testleeftijden vond binoculair onderzoek plaats van gezichtsscherpte, gezichtsveld, optokinetische nystagmus en visuele dreig-kniprespons. Daarnaast werd op de gecorrigeerde leeftijd van 6 maanden, en ook later (in geval van afwijkingen), monoclair onderzoek verricht van het gezichtsveld, de OKN en de visuele dreig-kniprespons. Op alle leeftijden werd de oogstand beoordeeld. Monoclair onderzoek van de gezichtsscherpte werd steeds uitgevoerd wanneer een afwijkende oogstand werd vastgesteld.

Het bleek met name bij het onderzoek van het gezichtsveld en de oogstand op de leeftijd van 6 weken dat kinderen vaak staren. De resultaten van gezichtsveldonderzoek en oogstand zijn op deze leeftijd dan ook moeilijk te interpreteren en hebben beperkte klinische betekenis. Afgezien hiervan was het succespercentage, dat wil zeggen het percentage metingen met een betrouwbaar testresultaat, voor de binoculair onderzochte

functies hoog (81-100%). Het succespercentage van monoclair onderzoek nam af van 78,9% op de leeftijd van 6 maanden tot 50% op 2 jarige leeftijd, doordat vanaf de leeftijd van negen maanden de oogpleister steeds moeilijker geaccepteerd werd.

Er leek bij kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g sprake van een vertraagde ontwikkeling van alle onderzochte functies. De gevonden afwijkingen in gezichtsscherpte en binoculaire en monoculaire gezichtsveld waren klein en vanaf 9 maanden was het percentage afwijkingen niet meer verhoogd. Een positieve visuele dreigkniprespons was bij praktisch alle kinderen vanaf de gecorrigeerde leeftijd van 6 maanden aanwezig. Het percentage kinderen met strabismus was vanaf 3 maanden lager dan 5%, hetgeen vergelijkbaar is met de waarde die voor de gehele Nederlandse bevolking geldt.

Daarnaast bleef het percentage afwijkingen in de binoculaire en monoculaire OKN verhoogd tot de leeftijd van twee jaar, evenals het vóórkomen van een unilaterale richtingsvoorkeur van het gezichtsveld. Vooralsnog hebben deze afwijkingen niet tot 'disabilities' geleid.

Uitzonderingen op dit algemene beeld werden bij drie kinderen aangetroffen. Bij twee kinderen is een zeer lage gezichtsscherpte gevonden. Eén van deze kinderen was ernstig neurologisch gestoord (corticale atrofie) en was cerebraal blind, het andere kind vertoonde een hypermetropie. Het derde kind, met een hydrocephalus en spastische diplegie, had afwijkingen in het gezichtsveld, de monoculaire en binoculaire OKN, en de gezichtsscherpte (een kleine afwijking op één leeftijd).

Afgezien van deze twee kinderen met een zeer lage gezichtsscherpte, zijn er ook aanwijzingen dat de gemiddelde gezichtsscherpte op de gecorrigeerde leeftijd van 18 en 24 maanden -hoewel binnen normale grenzen- minder optimaal is. Onderzoek op de basisschoolleeftijd zal moeten uitwijzen of deze bevindingen tot een lage gezichtsscherpte op die leeftijd zullen leiden.

Vanaf de leeftijd van 6 weken kon op geen enkele leeftijd enig verschil worden vastgesteld in het aantal afwijkingen tussen preterme en à terme kinderen, tussen AGA en SGA kinderen, en tussen 'low-risk' en 'high-risk' kinderen. Enerzijds is het waarschijnlijk dat de in dit onderzoek toegepaste selectiecriteria voor de 'risk' classificatie onvoldoende onderscheidend vermogen hebben. Anderzijds zijn de hier 'high-risk' genoemde kinderen niet vergelijkbaar met 'high risk' kinderen zoals VLBW-kinderen en kinderen met perinatale hypoxie.

Het verdient aanbeveling alleen dan te screenen op visuele functies bij kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g wanneer er neurologische stoornissen aanwezig zijn of strabismus. Voor de opsporing en evaluatie van een afwijkende oogstand, in het bijzonder strabismus convergens, wordt onderzoek vanaf de leeftijd van 3 maanden aanbevolen. De gecorrigeerde leeftijd van 9 maanden lijkt de meest geschikte screeningsleeftijd voor visuele functies. De aanvankelijk vertraagde visuele ontwikkeling heeft zich op deze leeftijd genormaliseerd en monoclair onderzoek is nog redelijk goed uitvoerbaar. Omdat visuele afwijkingen in de loop van de tijd kunnen veranderen, dient het

onderzoek bovendien op latere leeftijden herhaald te worden.

In hoofdstuk 5 wordt het verloop van de gezichtsscherpte besproken bij 65 'low-risk' preterme kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500. De gezichtsscherpte is bepaald in de neonatale periode en op de gecorrigeerde leeftijd van 6 weken en respectievelijk 3, 6, 9, 12, 18 en 24 maanden. De resultaten van kinderen met een refractie-afwijking (bepaald met onverwijde retinoscopie) en kinderen met strabismus werden van de analyses uitgesloten.

De gemiddelde gezichtsscherpte in de neonatale periode was 0,60 cy/deg, een waarde lager dan meestal met gedragsmatig onderzoek op de à terme leeftijd wordt opgegeven in de literatuur. De neonaten in het huidige onderzoek werden evenwel op een lagere gemiddelde gecorrigeerde leeftijd getest (-3 weken) dan de neonaten in andere studies (0-1 maand). Het verschil in gemiddelde gezichtsscherpte zou hierop kunnen berusten. Vanaf de gecorrigeerde leeftijd van 6 weken tot 24 maanden was de gemiddelde gezichtsscherpte vergelijkbaar met normaalwaarden, zoals die in Rotterdam door de Infant Vision Unit zijn vastgesteld en ook met resultaten van andere instituten. Er zijn evenwel aanwijzingen dat op de leeftijd van 24 maanden de gemiddelde gezichtsscherpte minder dan optimaal is. Deze bevinding zou kunnen passen bij resultaten die in literatuur gerapporteerd worden bij kinderen met een laag geboortegewicht (< 2500 g).

In de neonatale periode en op de gecorrigeerde leeftijd van 6 weken was de variabiliteit nog vrij hoog (0,7 oct), daarna nam de standaarddeviatie af en was vergelijkbaar met waarden zoals die in de literatuur worden aangetroffen (0,3-0,4 oct). De enigszins hoge standaarddeviatie op de gecorrigeerde leeftijd van 18 maanden, die overigens ook in de literatuur regelmatig wordt opgegeven, is waarschijnlijk een weerspiegeling van het feit dat deze leeftijdsgroep betrekkelijk moeilijk te onderzoeken is.

De resultaten van dit onderzoek bij 'low-risk' preterme kinderen zijn een bevestiging van eerder verricht onderzoek waaruit ook blijkt dat preterme kinderen tot de leeftijd van 6 maanden achter lopen in de ontwikkeling van de gezichtsscherpte, wanneer men uitgaat van de postnatale leeftijd. Als men resultaten van preterme kinderen wil vergelijken met à terme kinderen, blijft het gebruik van de gecorrigeerde leeftijd nodig tot tenminste zes à negen maanden.

Uit ons onderzoek blijkt dat 'low-risk' preterme kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g de normale ontwikkeling volgen van de gezichts-scherpte vanaf de gecorrigeerde leeftijd van zes weken. De hier gerapporteerde resultaten zijn bruikbaar als referentiewaarden, ook voor onderzoeksinstituten die een modificatie van de ACP toepassen.

Uit de resultaten van dit promotie-onderzoek naar de ontwikkeling van 'het zien' tijdens de eerste twee levensjaren van kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g kan als eindconclusie worden getrokken dat deze kinderen geen risicogroep vormen voor het verkrijgen van visuele afwijkingen. De visuele ontwikkeling is voornamelijk vertraagd. Het percentage afwijkingen in enkele functies blijft verhoogd tot de leeftijd van twee jaar. Op basis van deze resultaten worden aanbevelingen gedaan voor de vroegtijdige opsporing van visuele afwijkingen en voor toekomstig onderzoek bij kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g.

Summary

In this thesis the visual development is described of infants with birth weights between 1500 and 2500 g during their first two years of life. From birth onwards it is possible to make a quantitative judgment of certain visual functions using behavioural techniques. Visual acuity, visual field size, optokinetic nystagmus (OKN) and the visual threat response are the subjects of this research. Additionally, eye alignment is assessed. Both visual acuity and field size were measured quantitatively, and data were compared with normative values. Furthermore, at each test it was observed if developmental changes had occurred in the OKN as well as the visual threat response. In this way development of these four visual functions could be expressed as a developmental age. The outcome of each function may provide additional information for the outcome of the other functions. Visual development of both individual infants and 'at-risk' groups of infants can be followed prospectively by examination of these visual functions at regular intervals.

In the past developmental aspects of visual functions in 'at-risk' children for adverse visual outcome have been studied by researchers in the Infant Vision Unit of the Erasmus University Rotterdam, as well as in other research institutes. The main research field of the Infant Vision Unit has been up to now the visual development of infants with very low birth weight (VLBW; 500 - 2500 g), neuropediatric patients and infants with perinatal hypoxia. The prevalence of visual deficits is increased in these infants. Research in VLBW-infants showed delayed as well as permanent adverse visual outcome, at least until school age. Results in these at risk groups have led to recommendations for the early detection of visual impairment.

Some reports in the literature suggest that infants with birth weights between 1500 and 2500 g may also be at risk for visual impairments. As yet, visual development from birth onwards has not been studied in infants in this birth weight group. The aim of this study was to gain an insight into the early visual development of infants with birth weights between 1500 and 2500 g. The results could lead to recommendations for the early detection of visual impairments as well as advice on the educational management of the visual impaired child for the parents or carers.

The study population consisted of all infants (n=258) born between January 15, 1987 and October 22, 1989 with birth weights between 1500 and 2500 g who were admitted to the Pediatric Department of the Zuiderziekenhuis in Rotterdam immediately after delivery or within four weeks of birth. Infants were tested in the neonatal period, at 6 weeks, and 3, 6, 9, 12, 18 and 24 months of age. The ages were corrected for gestational age. In the neonatal period assessment was restricted to binocular visual acuity (in 107 infants), whereas from 6 weeks onwards binocular visual field size, the binocular OKN, the binocular visual threat response and eye alignment were also assessed in 224 infants.

Monocular acuity was tested in infants with strabismus. Monocular OKN and field size were assessed from 6 months onwards in all infants. These tests were repeated at later ages when no earlier data were available or in case of deficits or asymmetries. About 60 % of the available infants were tested at each individual test age. Assessment of visual functions took place between January 15, 1987 and July 1, 1990. Therefore, in 54 infants visual functions were assessed at two years of corrected age.

The results of the assessment of visual functions were also analysed to detect differences in development between preterms (< 37 weeks gestation) and fullterms (37-42 weeks gestation) and between infants with intra-uterine growth retardation (SGA; small for gestational age) and without intra-uterine growth retardation (AGA; appropriate for gestational age). The definition of SGA used was that the birth weight was under the tenth percentile of intra-uterine growth curves for the Dutch population. To investigate effects of perinatal risk factors on visual development infants were divided into low- and high-risk infants, according to specific criteria as used in earlier studies.

Visual functions were assessed at the Department of Pediatrics of the Zuiderziekenhuis, and data were analysed at the Erasmus University Rotterdam, Department of Physiology I. The study was financially supported by Praeventiefonds (nr 28-1430).

The prevalence and etiology of visual impairment in children is described in chapter 1, as well as the consequences of impaired visual functions with regard to developmental aspects and educational guidance, and the Dutch policy of early detection of visual deficits. Some relevant characteristics of infants with birth weights between 1500 and 2500 g are presented, including non-visual development. The principles of the behavioural techniques and normative data used are discussed and development of the assessed visual functions is reviewed. Some aspects of development of the eye and the central visual system are concerned with and are related to the development of the tested visual functions. The chapter ends with the general questions underlying the study and a description of the study design.

In chapter 2 the results are presented of the assessment of binocular grating acuity in neonates with birth weights between 1500 and 2500 g. Grating acuity was tested with the prototype version of the Acuity Card Procedure (ACP) but no surrounding screen was used. Visual acuity was successfully assessed in 107 of 138 neonates tested (77.5%). The mean visual acuity was 0.58 cy/deg (s.d. 0.71 octaves) at mean corrected age of -1.9 weeks (s.d. 1.88 wk) which corresponded with a mean postnatal age of 2.3 weeks (s.d. 1.6 wk). Mean acuity was lower than values reported in the literature. This was possibly due to the medical condition of the infants in this study, which did not allow them to be held in an upright position and kept as alert as fullterm neonates with normal birth weight in other behavioural studies.

Acuity values in subgroups ranged between 0.68 cy/deg (s.d. 1.3 oct) in low-risk, SGA preterms to 0.56 cy/deg (s.d. 0.7 oct) in fullterm SGA infants (both low- and high-risk). Differences between subgroups were not statistically significant, although preterms had somewhat higher mean visual acuities than fullterms. This may suggest some beneficial effect on grating acuity as a consequence of the extra visual experience preterms have compared to fullterms.

No differences were observed in mean visual acuity between low- and high-risk neonates. However, this might have been a consequence of the criteria we used for the classification. More extremely high-risk neonates may have lower acuities. Since no differences were seen between the various subgroups, and birth weight, gestational duration, intra-uterine growth retardation as well as perinatal risk factors did not influence mean visual acuity in any way, acuity data in neonates with birth weights between 1500 and 2500 g may be used as norms.

A slight progress in visual acuity in the course of the neonatal period was observed only in low-risk fullterms. It was concluded that the high variability of acuity values as well as the slow development of visual acuity in the neonatal period were findings which limited the assessment of differences between subgroups.

The visual outcome at one year of corrected age is described in infants with birth weights between 1500 and 2500 g in chapter 3. Visual acuity, visual field size, OKN and eye alignment were assessed in 96 infants who reached the age of one year before January 15, 1990.

Mean binocular visual acuity was 10.34 cy/deg (2.9 min.arc; s.d. 0.36 oct) and a small (less than 0.5 oct) deficit was present in seven infants. Mean binocular field size extended to 90° to either side along the horizontal meridian, while the vertical extent was 60° in the superior and 68° in the inferior direction. There were very few field size deficits, but a unilateral field preference was noted in 14.9% of the infants. Both mean acuity and field sizes were comparable with those obtained in control fullterms.

The percentage of infants with an asymmetrical binocular (10%) and monocular OKN (32.7%) was increased. It was suggested that an asymmetrical binocular OKN could be associated with unilateral brain damage in these infants. An asymmetrical monocular OKN was observed even in the absence of strabismus or binocular depth perception. Strabismus was seen in 3.2 % of the infants, which is comparable with data in the Dutch population.

No effects of gestational duration, birth weight or intra-uterine growth retardation could be demonstrated on any of the visual functions. Some perinatal risk factors (mechanical ventilation, oxygen treatment for more than one day, the presence of maternal hypertensive disorders) and the absence of intra-uterine growth retardation as well as a less-optimal neurodevelopmental status at one year had a small effect on field size. The effects were too small (1-5°) to be of any clinical importance.

The results at one year of corrected age indicated that deficits in acuity, field size and eye alignment were small. As yet, the increased percentage of monocular and binocular OKN as well as unilateral field preference did not lead to visual disabilities. Infants with birth weight between 1500 and 2500 g appeared not to be at risk of developing visual deficits at one year of corrected age.

Chapter 4 is concerned with the outcome of assessment of visual functions (grating acuity, field size, optokinetic nystagmus, visual threat response and eye alignment) in 224 infants with birth weights between 1500 and 2500 g) at the corrected ages of 6 weeks, and 3, 6, 9, 12, 18 and 24 months.

At 6 weeks of corrected age assessment of visual field size and eye alignment was hampered by the often observed 'staring behaviour' i.e. infants seemed to be asleep with open eyes and had small attention spans. As a consequence, these results are difficult to interpret and have to be regarded more as of theoretical than of clinical interest. Success rates for testing binocular functions from 3 months onwards were high (81-100%), but success rates for monocular testing decreased from 78.9% at 6 months to 50% at two years of corrected age. This was due to the fact that occlusion was often not tolerated.

Visual development in all tested functions was found to be delayed during the first 6 to 9 months after term when compared to norm values obtained in healthy fullterms. Deficits in visual acuity and visual field size were small and the deficit rate was not increased from 9 months onwards. A positive visual threat response was observed in nearly all infants from 6 months onwards. The prevalence of strabismus was within the normal range (<5%) from 3 months onwards.

On the other hand, rates of binocular and monocular OKN asymmetry as well as of unilateral binocular directional field preference remained increased up to the age of two years. Since these deficits have not caused visual disabilities up to this age, infants within this birth weight group (1500 - 2500 g) appeared not to be at risk of visual disabilities during the first two years.

Exceptions were encountered in three children. Two of them had extremely low visual acuity. One of these infants, with cortical atrophy, was considered cerebrally blind. The other child was hypermetropic (and wore spectacles on examination). The third child, with spastic diplegia and hydrocephalus, repeatedly showed visual field size defects, binocular and monocular OKN asymmetries and once a small acuity deficit. Both children with neurological abnormalities presented with strabismus.

Furthermore, at 18 and 24 months there were signs of a less than optimal development of visual acuity in infants with birth weights between 1500 and 2500 g. But future research at school age will have to determine whether this is a sign of adverse development.

There were no significant differences between preterms and fullterms, or between AGA and SGA infants or low-and high-risk infants. It was concluded that our 'high-risk' infants are not comparable with high-risk VLBW infants or infants with perinatal hypoxia.

Birth weight between 1500 and 2500 g as such does not appear to be an indication for early screening of visual functions. Only when severe neurological conditions are present, or strabismus, is visual screening recommended. Examination of monocular visual acuity from 3 months onwards is advisable in infants with continuous convergent strabismus. In view of the delayed maturation of visual functions and the fact that monocular testing is usually not tolerated after 9 months, the most suitable test age for screening of visual functions is 9 months of corrected age. Since visual deficits are not necessarily stable over time, follow-up examinations should also take place.

In chapter 5 visual acuity development is described in 65 low-risk preterm infants. Acuity was assessed in the neonatal period, and at the corrected ages of 6 weeks, and 3, 6, 9, 12, 18 and 24 months of corrected age. Results of children with refractive errors or strabismus were excluded.

Mean visual acuity at mean corrected age of - 3 weeks (sd 1.8 wk) was 0.60 cy/deg (sd 0.84 oct), which is lower than most reports in the literature and possibly reflects the difference in mean test ages between the present study (-3 weeks) and other reports (0-1 month). Visual acuity is comparable with values obtained in control fullterms and healthy preterms from 6 weeks of corrected age onwards. At 24 months visual acuity appeared to be less than optimal, which confirms some findings in the literature in preterms and children with low birth weight.

Variability was rather high in the neonatal period and at 6 weeks of corrected age, but afterwards was comparable with those reported in other studies.

In support of other studies the results in these low-risk preterms indicate that development of visual acuity lags behind until 6 months where postnatal age is concerned. Corrected for duration of gestation remains necessary until about at least 6 to 9 months of age.

Since development of visual acuity in low-risk preterms with birth weights between 1500 and 2500 g was normal from 6 weeks onwards, the obtained data can be used to refer to as norms, even when visual acuity is assessed with modifications of the acuity card procedure.

The results of this research on visual development in infants with birth weights between 1500 and 2500 g have shown that these infants are not at risk for visual disabilities in the first two years of life. Visual development of some functions is delayed, while deficits in others remain increased until two years of age. Recommendations regarding the early screening for visual deficits as well as for future research in this birth weight group have been made.

Dankwoord

Tussen 1987, het jaar waarin ik met het onderzoek dat ten grondslag ligt aan dit proefschrift ben gestart, en 1995 liggen acht lange jaren. Van 1987 tot 1990 werkte ik op de afdeling Fysiologie I van de Erasmus Universiteit en vond het uitvoerende deel van het onderzoek plaats. Het overlijden van mijn moeder in 1988 en van mijn goede vriend Peter Wensing in 1989 heeft op die periode een zwaar stempel gedrukt. Daarna, toen ik als schoolarts bij de GGD Rotterdam e.o. ging werken, bleef het schrijven van het proefschrift toch mijn leven nog voor een groot deel bepalen. Alle mensen, familie, vrienden, burens, en collega's van de Afdeling Fysiologie I en van de GGD die in de afgelopen acht jaar, op enig moment met mij hebben meegeleefd, hebben zonder meer allen een bijdrage geleverd aan dit proefschrift. Het spijt mij dat ik voor jullie zo weinig tijd heb vrijgemaakt. Ik beloof beterschap van nu af aan.

Een aantal mensen wil ik in het bijzonder bedanken. Allereerst geldt dit voor de kinderen in het Zuiderziekenhuis en hun ouders, zonder wie het onderzoek niet mogelijk was geweest. Het was geen geringe opgave voor hen om steeds tijd voor ons vrij te maken.

Op de gehele periode terugkijkend dank ik mijn promotor prof. dr J. van Hof-van Duin. Jacomijn, dank je voor de ruimte en steun die je mij in die eerste jaren, waarin ik het soms erg moeilijk had, gegeven hebt. Maar ook toen ik als schoolarts ging werken, bleef je bereid mij te begeleiden bij het schrijven van de artikelen en het proefschrift. Dit heb ik steeds heel erg gewaardeerd. Hoewel je het mij niet altijd gemakkelijk maakte, heb ik veel van je geleerd.

Ook mijn promotor, prof. dr M.W. van Hof, wil ik bedanken. Ries, jij hebt het mogelijk gemaakt dat ik op de afdeling Fysiologie I dit onderzoek kon uitvoeren. Door jouw kritische opmerkingen heb ik het onderzoek in een ruimer perspectief kunnen plaatsen. Bovendien vormden zij mede de aanzet tot het eerste hoofdstuk.

De leden van de promotie-commissie, prof. dr C.J. de Groot, prof. dr S.P. Verloove-Vanhorick en prof. dr J.W. Wladimiroff bedank ik er voor zitting te hebben genomen in de kleine promotiecommissie en voor de beoordeling van het manuscript.

De kinderen werden onderzocht op de Afdeling Kindergeneeskunde van het Zuiderziekenhuis in Rotterdam. Daar vormde dr A.M. Oudesluis-Murphy de schakel tussen ouders, artsen en verpleegkundigen van de kinderafdeling en ons onderzoeksteam. Anne Marie, ook nadat het onderzoek allang was afgesloten, ben je mij blijven aanmoedigen. De telefoongesprekken met jou gaven mij altijd veel nieuwe energie. Jouw 'dead-line', Pinksteren 1995, heeft de afronding echt versneld.

Het doen van onderzoek heeft geen geringe gevolgen voor de gang van zaken op een kinderafdeling. Het vereist van alle betrokkenen grote flexibiliteit, zeker als het dan ook nog uitgevoerd wordt door mensen van buiten het ziekenhuis. Alle artsen en verpleegkundigen van de afdeling Kindergeneeskunde van het Zuiderziekenhuis, speciaal

van de Kinderpoli, wil ik dan ook zeer bedanken voor de medewerking aan ons onderzoek. Eddy Kopp, Martin Baartmans en Willem van IJperen, in die tijd arts-assistent in opleiding voor kinderarts, respectievelijk kinderarts, wil ik in het bijzonder vermelden. Jullie hebben het werken in het Zuiderziekenhuis voor mij een stuk leuker gemaakt!

Het onderzoek heb ik niet alleen uitgevoerd. Mieke Blijenberg-Mulder, die ook de onderzoeksgegevens administratief verwerkte en de afspraken maakte, en Winnie Dell, orthoptiste, hebben samen met mij praktisch alle kinderen onderzocht. Ik heb steeds op jullie kunnen bouwen, en dat vond ik erg fijn. Mieke, jij bent in die jaren voor mij echt onmisbaar geweest. Onze lunchpauzes, die niet alleen van belang waren voor de voortgang van het onderzoek, zal ik nooit vergeten.

Andere medewerksters van de Infant Vision Unit zijn bijgesprongen met het testen van de kinderen. Heleen Frenkel, Angenita Evenhuis-van Leunen, Hanneke de Man-Sonneveld en Corstien Eveleens Maarse-Havermans, jullie hulp was veel waard. In het bijzonder wil ik Thea Heersema noemen. Thea, van jou heb ik heel in het begin geleerd hoe 'het zien' onderzocht moest worden. Ook heb je me wegwijz gemaakt in dBase3 en heb ik veel gehad aan onze discussies over het onderzoek van visuele functies.

In de jaren dat ik op de afdeling Fysiologie I werkte, waren er (gelukkig!) enkele lotgenoten-promovendi. Max Maxwell, Judith van Neerven, Hans Lemij en Jan Willem Pott, jullie aanwezigheid heeft voor mij een groot verschil gemaakt! Dit geldt ook voor Titia Brantsma-van Wulfften Palthe.

Yvonne Aberson-Kap wil ik niet alleen bedanken omdat zij vele malen literatuur voor mij heeft opgezocht. Yvonne, jij hebt de gave om sfeer te scheppen. Nadat ik bij jou was komen buurten (of andersom) ging ik er weer met frisse moed tegenaan.

Ook aan Ben Weijer ben ik veel dank verschuldigd. Ben, jij hebt de figuur in hoofdstuk 1 gemaakt en ook de testopstellingen. Bovendien heb ik ontelbare keren een beroep op jou gedaan voor allerlei klussen, en nooit tevergeefs.

Verder verdient prof. dr H. Collewijn een plaats in dit dankwoord. Han, ook nadat ik allang niet meer op de afdeling Fysiologie I werkte, was ik steeds welkom. Vooral tijdens de maanden van de afronding van het proefschrift heb ik vaak van je gastvrijheid gebruik kunnen maken. Mijn dank gaat zeker ook uit naar Suzanne Markesteijn. Suzanne, ik mocht altijd aan 'jouw' computer werken, en bovendien heb je me vaak met raad en daad ter zijde gestaan als WP iets deed wat ik niet wilde.

Kinderen onderzoeken en gegevens verzamelen is één ding. Deze gegevens dan ook nog op een statistisch verantwoorde manier analyseren, is iets heel anders. Dr Th. Stijnen, Universitair Hoofddocent van de afdeling Epidemiologie en Biostatistiek van de Erasmus Universiteit Rotterdam, heeft voor mij op dit punt een belangrijke rol gespeeld. Door onze gesprekken ben ik zeer geïnteresseerd geraakt in statistiek en epidemiologie. Dit hoop ik

in mijn werk als jeugdarts nog verder uit te bouwen. Bovendien heb ik van hem geleerd om te gaan met SPSS, iets waar ik de afgelopen jaren veel profijt van hem gehad (en in de toekomst hoop te hebben).

Dat het schrijven van een proefschrift, naast een full-time baan en het volgen van een opleiding, een enigszins moeilijke combinatie is, dat heb ik de afgelopen jaren ondervonden. Ik wil dan ook Hein Raat, hoofd van de Afdeling Jeugdzorg van de GGD Rotterdam e.o., en vooral Gijs-Willem van Omme, 'mijn' rayonmanager bedanken. Ik vond het heel moeilijk om af en toe mijn proefschrift voorrang te geven boven de 'productie'. Jullie hebben veel begrip getoond en wanneer het nodig was, mij de gelegenheid gegeven om aan mijn proefschrift te werken.

Engelien de Ruyter en Shana Kasanom van de Bibliotheek van de GGD Rotterdam e.o., bij jullie kon ik altijd terecht om achter de computer recente literatuur op te zoeken. Bovendien wisten jullie zeer snel artikelen te bemachtigen die ik op het laatste moment nog echt nodig had.

Prof. dr P.J.M. Helders, mijn vroegere 'baas' in het Wilhelmina Kinderziekenhuis, heeft mij van tijd tot tijd een stimulerende zet gegeven. Maar Paul, jou wil ik ook nog voor iets anders bedanken. Jij bent er mede 'verantwoordelijk' voor dat ik geneeskunde ben gaan studeren en door jou heb ik mijn wetenschappelijke belangstelling ontdekt.

Mijn zus Ellen, en mijn vriendinnen May Kwee Liem en Ingrid Bloem, jullie hebben mijn vaak lange (telefonische) klaagzangen steeds geduldig aangehoord. Ik heb veel aan jullie gehad. Dit geldt ook voor mijn vriendin Inge Coveen, die de afronding van dit proefschrift helaas niet meer heeft kunnen meemaken. Net als ik, werkte mijn vriendin Inge van den Berg de afgelopen jaren aan haar proefschrift. Inge, ik heb je heel erg nodig gehad. Je wist altijd precies die dingen te zeggen die mij stimuleerden om door te gaan. Lieve Ellen en vriendinnen, bedankt dat jullie er waren.

En dan Jacques. Dit proefschrift heb ik aan jou opgedragen. Ons leven samen heeft tot nu toe wel erg in het teken van dit proefschrift gestaan. Het is voor jou, vanaf het moment dat wij elkaar leerden kennen, altijd vanzelfsprekend geweest dat het af moest. Jij hebt daarin zelf een belangrijk aandeel gehad. Je hebt niet alleen de Nederlandse teksten van commentaar voorzien en de omslag ontworpen, maar vooral stond je altijd naast mij. Dit proefschrift is ook van jou. Ik verheug me op ons leven na 15 november!

Wiefs,
fessie

Curriculum Vitae

Agnes Josephina Maria (Jessie) Hermans werd op 23 juni 1955 in Heerlen geboren. In 1972 behaalde zij haar HBS-B diploma aan het Coriovallum College te Heerlen. Daarna volgde zij de opleiding Fysiotherapie aan de Academie voor Fysiotherapie in Heerlen, die in 1976 werd afgesloten met de Bevoegdheid Fysiotherapeut.

Zij was van 1976 tot en met 1979 als fysiotherapeute werkzaam op de Afdeling Kinderfysiotherapie (hoofd: Prof. dr P.J.M. Helders) van het Wilhelmina Kinderziekenhuis in Utrecht. In 1977 behaalde zij in Den Haag de 'Neuro-Developmental-Treatment'-aantekening (Bobath-aantekening). In hetzelfde jaar verkreeg zij ook de aantekening voor de theoretische cursus 'Intensive Care verpleging van zieke pasgeborenen en vroeggeborenen'.

Van 1979 tot 1986 volgde zij de studie Geneeskunde aan de Universiteit van Utrecht, die in november met het arts-examen werd afgesloten. Van 1979 tot 1984 maakte zij deel uit van de redactie van het Nederlands Tijdschrift voor Fysiotherapie.

Van 1987 tot 1990 was zij als wetenschappelijk onderzoeker verbonden aan de afdeling Fysiologie I van de Erasmus Universiteit Rotterdam (hoofd: Prof. dr M.W. van Hof). In deze periode heeft zij onder leiding van Prof. dr J. van Hof-van Duin aan dit promotie-onderzoek gewerkt. Het onderzoek naar de visuele ontwikkeling van kinderen met een geboortegewicht van 1500 tot 2500 g vond plaats in de periode 1987 - 1990 op de afdeling Kindergeneeskunde van het Zuiderziekenhuis te Rotterdam (hoofd: Dr R.N. Sukhai). De directe begeleiding in het Zuiderziekenhuis berustte bij dr A.M. Oudesluys-Murphy.

Zij is sinds 1991 in dienst van de GGD Rotterdam en omstreken (hoofd: Prof. dr F. Sturmans) en werkt als schoolarts van de Afdeling Jeugdzorg (hoofd: dr H. Raat) in de deelgemeente Delfshaven (Spangen, Bospolder-Tussendijken). In 1991 en 1992 werkte zij mee aan het tot stand komen van de Standaard Kinderen met Koorts van het Nederlands Huisartsen Genootschap. In 1994 startte zij met de opleiding Sociale Geneeskunde, tak Jeugdgezondheidszorg (TNO-Preventie en Gezondheid, Leiden).