

PERINATALE RISICOFACTOREN EN VISUELE ONTWIKKELING

BIJ JONGE KINDEREN

(PERINATAL RISK FACTORS AND VISUAL DEVELOPMENT

IN YOUNG CHILDREN)

PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van de graad van doctor  
aan de Erasmus Universiteit Rotterdam  
op gezag van de Rector Magnificus  
Prof. Dr. C.J. Rijnvos  
en volgens besluit van het college van dekanen.  
De openbare verdediging zal plaats vinden op  
vrijdag 24 november 1989 om 15.00 uur

door

DOROTHEA JANTJE HEERSEMA

geboren te Groningen

universiteits  
*Erasmus*  
DRUKKERIJ

1989

## PROMOTIECOMMISSIE

Promotor: Prof. Dr. M.W. van Hof

Overige leden: Mevr. Dr. J. van Hof-van Duin  
Prof. Dr. A. Gramsbergen  
Prof. Dr. P.J.J. Sauer

Publicatie van dit proefschrift werd mede mogelijk gemaakt door financiële steun van de Dr. W.H. Phelps Stichting voor spastici.

Aan mijn ouders



*So it is that the brain investigates the brain, theorizing about what brains do when they theorize, finding out what brains do when they find out, and being changed forever by the knowledge.*

*(Patricia Smith Churchland, 1986, Neurophilosophy)*



## INHOUDSOPGAVE

pagina

### Hoofdstuk 1 Inleiding

I	Introductie	11
II	A. Visuele stoornissen bij perinatale risicofactoren en cerebral palsy	13
	B. Etiologie van slechthoofzienheid en blindheid bij jonge kinderen	14
III	A. Ontwikkeling van de visuele functies gedurende de eerste levensjaren	16
	B. Enkele aspecten van de normale ontwikkeling van het CZS, toegespitst op het visuele systeem	18
IV	A. Perinatale beschadiging van het CZS: epidemiologische aspecten	24
	B. Perinatale beschadiging van het CZS: pathogenetische mechanismen	30
	C. Pathogenese van perinatale beschadiging en het visuele systeem	35
V	Vraagstellingen	36

### Hoofdstuk 2 Methodes

Gezichtsscherpte	40
Gezichtsvelden	44
Optokinetische nystagmus	45
Dreigknip respons	46
Stereopsis	47
Orthoptisch onderzoek	48

### Hoofdstuk 3 De ontwikkeling van de binoculaire en de monoculaire gezichtsscherpte bij kinderen van 0 tot 4 jaar.

#### Deel I: 1 tot 4 jaar

Inleiding	50
Methodes	52
Onderzoeksgroep	53
Resultaten	53
Statistiek	57
Discussie	59
Conclusie	63

## Deel II: 0 tot 1 jaar

Inleiding	64
Methoden	64
Onderzoeksgroep	64
Statistiek	65
Discussie	67

### **Hoofdstuk 4 De ontwikkeling van het binoculaire en monoculaire gezichtsveld bij kinderen van 0 tot 4 jaar**

Inleiding	68
Onderzoeksgroep	70
Apparatuur	70
Procedure	70
Resultaten	71
Discussie	77
Conclusie	80

### **Hoofdstuk 5 Ontwikkeling van visuele functies na perinatale hypoxie bij kinderen tot de leeftijd van 2½ jaar**

Inleiding	82
Patiënten	84
Methoden	85
Resultaten	86
Discussie	98
Conclusie	101

### **Hoofdstuk 6 Ontwikkeling van visuele functies in het eerste levensjaar bij kinderen met een zeer laag geboortegewicht (VLBW)**

Inleiding	103
Patiënten en methoden	
Cohort 1	105
Cohort 2	106
Resultaten	108
Discussie	137
Conclusie	139

### **Hoofdstuk 7 Visuele functies bij kinderen met een zeer laag geboortegewicht op de leeftijd van 2½ jaar**

Inleiding	142
-----------	-----



Patiënten	143
Methoden	143
Resultaten	144
Discussie	162
Conclusie	165
<b>Hoofdstuk 8 Algemene discussie en conclusies</b>	<b>167</b>
<b>Samenvatting</b>	<b>179</b>
<b>Summary</b>	<b>183</b>
<b>Referenties</b>	<b>186</b>
<b>Appendix</b>	<b>206</b>
<b>Dankwoord</b>	<b>214</b>
<b>Curriculum vitae</b>	<b>216</b>



# Hoofdstuk 1

## Inleiding

### I Introductie

In 1862 confronteerde de Britse orthopeed Dr.W.J.Little de Obstetrical Society in Londen met zijn ideeën over de etiologie van mentale en fysieke handicaps bij kinderen. Hij beschreef een groep van 63 kinderen met spasticiteit en/of slapheid van 1 of meer ledematen. In zijn praktijk als orthopeed en als adviseur in een "asiel voor idioten" was hem opgevallen dat in de groep kinderen met deformiteiten aan arm of been vaak bijzondere omstandigheden waren opgetreden rondom de geboorte b.v. een moeilijke of vroegtijdige bevalling, een afwijkende ligging en een laat optreden van de spontane ademhaling. Aan de hand van de bevindingen bij obductie van doodgeboren of direct postpartum overleden kinderen probeerde hij het verband te leggen tussen geboortetrauma en asphyxie en het overlijden van deze kinderen en tevens met later optredende handicaps. Opvallend hierbij was dat de afwijkingen door Little werden gelocaliseerd in het ruggemerg. Dit was ook zijn argument tegen directe traumata als enige causale factoren voor latere motorische handicaps. Traumata door de geboorte zouden namelijk vooral optreden bij het hoofd en de nek, terwijl juist de benen vaker aangedaan waren in zijn groep patiënten. Het onderste deel van het ruggemerg, volgens Little verantwoordelijk voor de afwijkingen van de benen, was naar zijn mening niet erg gevoelig voor direct trauma tijdens de geboorte. Hij concludeerde daaruit dat andere factoren zoals prematuriteit en asphyxie de beschadiging zouden kunnen veroorzaken. Hoewel de voordracht zeer werd gewaardeerd was er wel enige twijfel aan de frequentie waarmee dergelijke complicaties zouden optreden. Een van de vragenstellers (de voorzitter van de Obstetrical Society Dr. Tyler Smith) zei dat hij hemiplegie altijd zag ontstaan in de periode van het doorbreken van de tanden en dit dan ook als oorzakelijke factor zag. Een ander merkte op dat de meeste kinderen in zijn praktijk na dergelijke problemen rond de geboorte zich goed ontwikkelden.

In zijn antwoord gaf Little toe dat andere oorzaken mogelijk 20 tot 30 keer zo frequent kunnen optreden als de moeilijke bevalling.

Dezelfde argumenten als geopperd door de toehoorders van Little worden ook nu nog, zij het in iets gewijzigde vorm naar voren gebracht bij het zoeken naar de oorzaak van

cerebrale beschadiging bij kinderen. Het meeste onderzoek is hierbij gedaan naar de oorzaak van cerebral palsy. Onder cerebral palsy wordt verstaan een categorie van handicaps met chronische non-progressieve aandoeningen van houding en/of motoriek met een centrale oorzaak, die beginnen op jonge leeftijd (MacKeith et al. 1959). In de verdere inleiding hoop ik duidelijk te maken dat men ondanks de vele onderzoeken die inmiddels zijn verricht nog niet veel verder is dan in de tijd van Little met betrekking tot de oorzaak van cerebrale beschadiging bij jonge kinderen. Met name de invloed van perinatale factoren is nog steeds in discussie.

Naast de nadruk die door Little werd gelegd op het motorische systeem en het optreden van deformiteiten bleek ook in het visuele systeem schade te kunnen optreden en werd door hem al het voorkomen van strabismus en myopie beschreven. Behalve het motorische systeem kan namelijk ook het visuele systeem zijn aangetast bij cerebrale beschadiging. De visuele beschadigingen kunnen gelocaliseerd zijn in het gehele traject vanaf het oog tot en met de visuele cortex, met eventueel uitbreiding naar andere delen van de cortex en subcorticale structuren.

Door Van Hof-Van Duin en Mohn werd in 1984 een groep patiënten beschreven die stoornissen in gezichtsscherpte, gezichtsvelden en/of optokinetische nystagmus hadden na perinatale hypoxie.

Dit onderzoek werd later uitgebreid in het proefschrift van Groenendaal (1988) door onderzoek van met name jongere patiënten, met als conclusie dat perinatale hypoxie de kans op het ontstaan van afwijkingen in visuele functies vergroot.

In het huidige proefschrift zal worden geprobeerd deze lijn van onderzoek voort te zetten door met name het prospectieve onderzoek uit te breiden tot de leeftijd van 2½ jaar. Hierbij wordt aandacht geschonken aan de ontwikkeling van het visuele systeem bij jonge kinderen en aan beschadigingen die daarin kunnen optreden. Gepoogd zal worden dit in verband te brengen met ideeën over pathogenese van perinatale beschadiging en over de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel (CZS). Beschrijving van een aantal aspecten heeft reeds plaats gevonden in het proefschrift van Groenendaal. Waar nodig zal dit worden herhaald en uitgebreid.

Mogelijk kan het onderzoek van het visuele systeem bijdragen aan een zo compleet mogelijk beeld van cerebrale beschadigingen bij jonge kinderen.

Daarnaast is het ook voor individuele patiënten van belang om naast de motorische ook de visuele mogelijkheden en problemen zo goed mogelijk vast te stellen. Dit kan

van belang zijn bij een vroegtijdig therapeutisch ingrijpen, danwel bij verdere ontwikkeling en opvoeding waarbij visuele handicaps een beperkende factor kunnen vormen.

## **II A. Visuele stoornissen bij perinatale risicofactoren en cerebral palsy**

Zoals eerder genoemd beschreef Little reeds stoornissen van het visuele systeem bij kinderen met cerebral palsy en wel met name strabismus en myopie. Dat het onderkennen van visuele stoornissen belangrijk is bij deze kinderen werd aangetoond in de onderzoeken van Harcourt (1974) en Hiles et al. (1975). Hiles et al. beschreven de goede resultaten van strabismus behandeling bij een groep cerebral palsy kinderen en Harcourt toonde het belang aan van het onderkennen van defecten in het gezichtsveld bij de opvoeding. Dit benadrukt het belang van onderzoek van het visuele systeem bij deze groep kinderen, gezien de frequentie van de visuelehandicaps.

Ook na Little is er aandacht geweest voor het voorkomen van visuele stoornissen bij cerebral palsy. Met name strabismus en refractie afwijkingen zijn vaak beschreven (Breakey 1955, Schacat 1957, Douglas 1960, Smith 1965, Fantl en Perlstein 1967).

Black (1982) onderzocht 120 kinderen met cerebral palsy en mentale retardatie en vond bij 50% strabismus, bij 50% refractie afwijkingen en bij 15% een spontane nystagmus. Slechts 20% van de kinderen werd hierbij als visueel normaal geclassificeerd. Hoewel bij een deel van de kinderen specifieke afwijkingen zoals refractie afwijkingen, retinopathie van de prematuur (ROP) en congenitale rubella aanwezig waren, was de oorzaak van de visuele stoornissen het vaakst gelegen in het CZS.

Naast deze onderzoeken gericht op visuele stoornissen bij cerebral palsy patiënten zijn er diverse onderzoeken verricht bij kinderen met specifieke risico factoren zoals laag geboortegewicht of korte zwangerschapsduur. Het betreft hier follow-up onderzoeken waarbij het visuele onderzoek een deel vormt van het gehele onderzoek of onderzoeken naar de frequentie van specifieke beschadiging zoals retinopathie van de prematuur (retinopathy of prematurity, ROP).

Een voorbeeld hiervan is het onderzoek van Keith en Kitchen (1983) bij 111 kinderen waarvan het geboortegewicht lager was dan 1500 gram. Zij vonden bij 33 kinderen significante oculaire afwijkingen (19% strabismus, 17% refractie afwijkingen en 10% ROP). Door Rickards et al. (1987) werden bij kinderen met een extreem laag

geboortegewicht (<1000 gr.) bij 38% visuele stoornissen gevonden.

Onderzoek naar het vóórkomen van ROP bij prematuren geeft een wisselende frequentie variërend van 5% tot 60% (Reisner et al. 1985, Schaffer et al. 1985, Darlow et al. 1988, Ng et al. 1988).

Onderzoek naar visuele stoornissen veelal na perinatale problemen, waarbij de oorzaak van de stoornis gelegen was in het CZS, werd o.a. verricht door Van Hof-Van Duin en Mohn (1984a, 1986c, 1987, 1989). Hierbij werden kinderen onderzocht met een laag geboortegewicht en/of een korte zwangerschapsduur. In 1984 werden door Van Hof-Van Duin en Mohn 18 patiënten beschreven met stoornissen van de gezichtsscherpte, gezichtsvelden, optokinetische nystagmus en oogstand. Al deze patiënten hadden een vorm van perinatale hypoxie doorgemaakt en tevens neurologische stoornissen. In deze groep patiënten bleken de à terme geboren kinderen meer visuele afwijkingen te hebben dan de prematuur geboren kinderen.

Door Groenendaal (1988) werd een grote groep patiënten onderzocht na perinatale hypoxie. Ook hij vond afwijkingen in alle onderzochte visuele functies, maar geen verschil in de frequentie van afwijkingen bij prematuur en à terme geboren kinderen. Opmerkelijk hierbij was de mogelijkheid tot herstel van stoornissen in de loop van de ontwikkeling, waarbij zelfs volledig herstel mogelijk was. Ook door Van Nieuwenhuizen (1987) werd een groep patiënten beschreven met visuele stoornissen en cerebrale afwijkingen, waarbij de oorzaak perinataal werd gezocht.

Uit bovengenoemde publicaties blijkt dat diverse stoornissen van het visuele systeem samen kunnen gaan met het optreden van perinatale risicofactoren als hypoxie, premature geboorte en/of een laag geboortegewicht.

## **II B. Etiologie van slechtziendheid en blindheid bij jonge kinderen**

Het belang van perinatale factoren in de etiologie van visuele stoornissen wordt geïllustreerd door Williamson et al. (1987). Bij onderzoek van 102 blinde kinderen geboren tussen 1980 en 1983 bleek bij 50% de oorzaak prenataal te zijn en bij 1/3 van de kinderen was de oorzaak perinataal. Tevens had een hoog percentage van de kinderen multiple handicaps zoals cerebral palsy bij 48%. In totaal was bij 1/3 van de kinderen de oorzaak van de visuele stoornis gelegen in beschadiging van het CZS.

Ook bij onderzoek in Nederland werden soortgelijke percentages gevonden. Bleeker-Wagemaker (1981) toonde bij haar onderzoek naar de oorzaken van blindheid bij mentaal geretardeerde kinderen aan dat de oorzaak bij 36% perinataal te vinden was, nl. bij 9% ROP, bij 8% congenitaal cataract, bij 8% opticus atrofie, altijd in combinatie met cerebrale afwijkingen, en bij 11 % was de oorzaak cerebraal gelegen. Bij 42% van de kinderen was waarschijnlijk een genetische oorzaak aanwezig en bij 11% werd een prenatale oorzaak (meestal rubella) gevonden. Bij het onderzoek van Schappert-Kimmijser (1975) bij 1300 ernstig visueel gehandicapte kinderen, van wie 480 ook mentale deficiënties hadden, was bij 13,5% de oorzaak perinataal te vinden. Zij geeft hierbij aan dat de kinderen werden verzameld via scholen voor visueel gehandicapte kinderen zodat er waarschijnlijk sprake is van een ondervertegenwoordiging van mentaal geretardeerde kinderen in deze onderzoeksgroep.

Ook bij het vervolgonderzoek (Van der Pol 1986) was sprake van een ondervertegenwoordiging van deze groep. Door Van der Pol werd bij 66,5% van de kinderen de oorzaak van de slechtziendheid of blindheid gevonden in de perinatale periode of gedurende de eerste jaren van de ontwikkeling. Retinopathie van de prematuur was aanwezig bij 6,7% en opticus atrofie bij 15,2% van de kinderen. Bij 46,1% was de oorzaak zeer waarschijnlijk gelegen in genetische factoren. Niet vermeld in dit onderzoek is het percentage kinderen met cerebrale afwijkingen.

Dat juist bij mentaal gehandicapte kinderen blindheid of slechtziendheid frequent kan optreden wordt o.a. beschreven door Warburg et al. in 1979. Bij de geregistreerde populatie van mentaal gehandicapte kinderen bleek minstens 3,9% blind (gedefinieerd als een gezichtsscherpte van minder dan of gelijk aan 6/60) te zijn. De oorzaak van de blindheid bleek bij 35% gelegen te zijn in het CZS. Infecties waren verantwoordelijk voor 13% van de afwijkingen en genetische factoren voor 17%.

Uit de bovengenoemde onderzoeken kan worden geconcludeerd dat de oorzaak van blindheid bij kinderen bij 11 tot 35 % mogelijk in het CZS is gelocaliseerd en dat blindheid bij kinderen frequent gecombineerd voorkomt met andere handicaps als cerebral palsy en/of mentale retardatie. Tevens lijkt de oorzaak van blindheid bij 30 tot 60% in de perinatale periode te liggen.

### III A. Ontwikkeling van de visuele functies gedurende de eerste levensjaren

Bij het onderzoek van de visuele ontwikkeling is zowel gedragsmatig als electrofysiologisch onderzoek mogelijk. Aangezien in dit proefschrift gebruik wordt gemaakt van gedragsmatige methoden zal hier de nadruk op liggen in de onderstaande bespreking. Voor een gedetailleerde beschrijving van de methoden zie hoofdstuk 2.

#### *Gezichtsscherpte*

Zowel met behulp van electrofysiologische als met gedragsmatige methoden is onderzoek gedaan naar de ontwikkeling van de gezichtsscherpte na de geboorte.

Gedragsmatig onderzoek van de gezichtsscherpte is mogelijk sinds ca. 15 jaar. Nadat Fantz in 1958 aantoonde dat babies een voorkeur hebben voor fixatie van patronen in een neutrale omgeving en patronen kunnen discrimineren, werd vanaf ca. 1974 van deze bevinding gebruik gemaakt om de gezichtsscherpte te bepalen (Teller et al. 1974, Gwiazda et al. 1978, Atkinson et al. 1982).

Bij deze methoden worden patronen aangeboden tegen een neutrale, meestal grijze ondergrond en een observator beoordeelt of het kind een voorkeur heeft voor fixatie van dit patroon. Door het patroon uit steeds kleinere details op te bouwen, wordt het voor het kind steeds moeilijker dit patroon te onderscheiden en zal de fixatievoorkeur verdwijnen. Zo kan het kleinste detail waarvoor het kind nog een fixatie voorkeur heeft worden vastgesteld. De methoden die gebruik maken van deze procedure zijn de Forced-choice Preferential Looking methode (FPL, Teller et al. 1974, Gwiazda et al. 1978, Allen 1979, Atkinson et al. 1982), de Operante Preferential Looking methode (OPL, Mayer en Dobson 1980) en de Acuity-card methode (McDonald et al. 1985).

Op basis van deze voorkeursfixatie zijn verschillende methoden uitgewerkt, die overeenkomstige resultaten opleveren. Met deze gedragsmatige methoden werd een gezichtsscherpte bepaald van ca. 30 boogminuten vlak na de geboorte en een toename tot ca. 3 boogminuten op de leeftijd van 1 jaar.

Bij electrofysiologische technieken worden patronen aangeboden aan het kind en kan elektrische activiteit worden afgeleid met behulp van electrodes op het achterhoofd (visual evoked potentials = VEP). Indien gebruik werd gemaakt van patroon stimulatie werd een snelle toename van de gezichtsscherpte waargenomen in het eerste levensjaar (voor een overzicht zie Sokol 1988). De exacte groeisnelheid en het tijdstip waarop



waarden werden bereikt die overeenkomen met volwassen waarden varieerde met de gebruikte techniek. Wanneer werd gelet op de amplitudes van de responses, dan werden al gedurende de eerste drie levensjaren volwassen waarden bereikt. Andere onderzoeken waarbij latentietijden gemeten worden suggereren dat tot in de puberteit nog een maturatie van de VEP respons plaatsvindt (DeVries-Khoe en Spekrijse 1983). De gezichtsscherpte bepaald m.b.v. VEP onderzoek is meestal hoger dan de gezichtsscherpte bepaald met gedragsmatige technieken (Hamer et al. 1989).

### *Gezichtsveld*

De ontwikkeling van het gezichtsveld in de eerste jaren na de geboorte is alleen vastgesteld met behulp van gedragsmatige methoden. Hierbij worden reacties van kinderen op perifeer aangeboden stimuli, waargenomen door een observator, gebruikt als maat voor de grootte van het gezichtsveld. In de eerste 8 weken na de geboorte is door meerdere onderzoekers vastgesteld dat de grootte van het gezichtsveld sterk afhankelijk is van de alertheid van het kind (Mohn en Van Hof-Van Duin 1986b, Schwartz et al. 1987).

Evenals bij volwassenen wordt de exacte grootte van het gezichtsveld beïnvloed door de eigenschappen van de perifere en de centrale stimulus (voor een overzicht zie Mohn en Van Hof-Van Duin 1986b). Bij gebruik van de kinetische boogperimetrie (Van Hof-Van Duin en Mohn 1985) ontwikkelt het gezichtsveld zich snel vanaf de tweede maand na de geboorte. Na de achtste maand nadert het gezichtsveld langzaam tot volwassen waarden.

### *Optokinetische nystagmus*

De optokinetische nystagmus (OKN) is de oculomotore respons op een in één bepaalde richting bewegend patroon, waardoor het beeld van de buitenwereld wordt gestabiliseerd op de retina. De oogbewegingen bestaan hierbij uit volgbewegingen in de richting van de beweging van het patroon en snelle terugslagen, de zgn. saccades. De OKN is op te wekken bij pasgeborenen vanaf de 36<sup>ste</sup> zwangerschapsweek (MacGinnis 1930, Van Hof-Van Duin en Mohn 1984b), waarbij de volgbewegingen eerder tot ontwikkeling komen dan de saccades. De snelheid waarmee de volgbewegingen gemaakt worden en het aantal saccades neemt toe in het eerste levensjaar.

Wanneer het patroon binoculair wordt aangeboden, verloopt de normale respons bij stimulatie naar links en naar rechts symmetrisch. Dat wil zeggen dat de volgtalheid en het aantal saccades vrijwel hetzelfde zijn bij stimulatie in beide richtingen.

Bij monoclulaire aanbieding, met een stimulatie richting van de slaap naar de neus toe (temporo-nasaal) is de respons vanaf de geboorte aanwezig. Bij aanbieding in de tegengestelde richting (naso-temporaal) is de respons aanvankelijk afwezig tot gering. Pas op de leeftijd van 3 tot 6 maanden of later wordt de monoclulaire OKN symmetrisch bij stimulatie in temporo-nasale en naso-temporale richting (Atkinson 1979, Naegle en Held 1982, Van Hof-Van Duin en Mohn 1984b).

### *Visuele dreigkniprespons*

De dreigkniprespons is het knipperen met de ogen als reactie op een snel naderend voorwerp. De respons kan worden onderscheiden in een tactiele en een visuele component. De tactiele component (via luchtbeving) is bij de mens vanaf 34 weken gestatie aanwezig (Rademaker en Gelderblom 1930). De visuele component kan afzonderlijk worden onderzocht door een glasplaat tussen het kind en het naderende voorwerp te plaatsen. Van Hof-Van Duin en Mohn (1984b,1986d) toonden aan dat de visuele component in de eerste weken na de geboorte afwezig is en na gemiddeld 3 maanden tot ontwikkeling komt.

De fysiologische achtergronden van de ontwikkeling van deze visuele functies wordt in het volgende deel besproken in relatie met de ontwikkeling van het oog en het CZS bij de mens.

### **III B. Enkele aspecten van de normale ontwikkeling van het CZS, toegespitst op het visuele systeem**

Het embryo bestaat aanvankelijk uit 3 cellagen nl. ectoderm, mesoderm en entoderm. Het CZS inclusief het oog ontwikkelt zich uit het ectoderm. Rond de 18<sup>e</sup> dag van de gestatie ontstaat de neurale plaat die overgaat in een neurale groeve. Sluiting van de neurale groeve begint in het middelste deel, waarna het caudale en rostrale deel volgen. Rond de 25<sup>e</sup> dag is de sluiting voltooid. Vanuit het rostrale deel van de neurale buis ontwikkelen zich de hersenen, waarbij het telencephalon zich sterk ontwikkelt en over

het diencephalon en het mesencephalon heenplooit en zo de grote hersenen vormt. Het ruggemerg ontwikkelt zich uit het caudale deel van deze neurale buis. Het oppervlak van de grote en de kleine hersenen vergroot zich sterk en sulci en gyri ontwikkelen zich in een strikte volgorde (Chi et al. 1977) gedurende de tweede helft van de gestatie.

In het gebied rondom het centrale kanaal vormt zich de ventriculaire laag, waarin uit germinale cellen via celdeling de neuronen en gliacellen worden gevormd die vervolgens vanuit deze germinale laag migreren naar de cortex. Hoe elke cel zijn juiste plaats bepaalt is niet bekend. Rakic heeft bij de aap (1972) aangetoond dat de neuronen migreren via gliacellen, die een leidraad vormen en de gehele ruimte overspannen van ventriculaire laag tot aan de oppervlakte van de cortex. Nadat deze gids-functie is voltooid differentiëren deze gliacellen zich tot astrocyten, oligodendrocyten en ependymcellen in de cerebrale cortex. In de cerebellaire cortex en het ruggemerg echter blijven deze radiaire gliacellen aanwezig.

De ontwikkeling van de cerebrale cortex bij de mens kan worden beschreven in 5 stadia (Sidman en Rakic 1973):

Stadium 1 (7<sup>e</sup>-10<sup>e</sup> week)

Vorming van de corticale plaat door migratie van neuronen uit de germinale matrix naar de oppervlakte van de cortex.

Stadium 2 (10<sup>e</sup>-11<sup>e</sup> week)

Primaire condensatie van de corticale plaat. In dit stadium neemt de migratie af en breidt de intermediaire zone (gelegen tussen ventriculaire laag en de corticale plaat) zich uit en bereiken axonen uit de thalamus reeds de cortex.

Stadium 3 (11<sup>e</sup>-13<sup>e</sup> week)

Opnieuw toename van de migratie van neuronen naar de corticale plaat en opsplitsing van de corticale plaat in 2 lagen.

Stadium 4 (13<sup>e</sup>-15<sup>e</sup> week)

Secundaire condensatie van de corticale plaat. Geleidelijke afname van de migratie van neuronen, hoewel migratie nog doorgaat tot ca. de 5<sup>e</sup> postnatale maand.

Stadium 5 (16<sup>e</sup> wk-postnataal)

Verdere maturatie van de corticale plaat.

Er is een gedifferentieerde migratie van neuronen van verschillende cellagen, waarbij de diepst gelegen cellagen meestal het eerst ontstaan. De verdere ontwikkeling van de cortex verschilt per gebied. Voordat de dendrieten zich ontwikkelen ontstaat vrijwel altijd eerst het axon en pas nadat het axon synapsen heeft gevormd begint de differentiatie van de dendrietenboom.

Samenhangend met de verschuiving in de localisatie van de neuronen vindt ook een verandering in de bloedvoorziening plaats. In het gebied rondom het centrale kanaal waar aanvankelijk deling van cellen en ontwikkeling tot neuronen en gliacellen optreedt is de bloedvoorziening rijk. Nadat de meeste cellen uit deze germinale matrix zijn gemigreerd, neemt ook de bloedvoorziening af van dit gebied en wordt dit een eindarteriegebied. Dit heeft consequenties voor het soort beschadigingen die op kunnen treden door stoornissen in de bloedvoorziening op een bepaald tijdstip van de ontwikkeling.

Zoals later zal worden besproken zijn tot 32-34 weken zwangerschapsduur vooral beschadigingen in het periventriculaire gebied te verwachten, terwijl daarna veelal corticale en hersenstam beschadiging kan optreden.

In de cerebrale cortex vindt synapsvorming plaats nadat de neuronen op hun plaats zijn beland. Wel zijn dan axonen uit andere gebieden, zoals b.v. de thalamus, de cortex al binnen getreden. De eerste synapsen zijn axo-dendritisch en ontstaan boven en onder de corticale plaat in de toekomstige lagen I en VI (Molliver et al. 1973). De eerste synapsen in de corticale plaat verschijnen rond de 23<sup>e</sup> week.

Onderzoek bij de rhesusaap (Rakic et al. 1986) toonde aan dat de synaptogenese vrijwel gelijktijdig plaats vindt in verschillende corticale gebieden, evenals de reductie van het aantal synapsen daarna. Huttenlocher en de Courten (1987) toonden aan in de visuele cortex van de mens dat synaptogenese vooral plaats vindt tussen 2 en 4 maanden na de geboorte en dat eliminatie van 40% van de synapsen plaatsvindt tussen 8 maanden en 11 jaar. In tegenstelling tot Rakic et al. (1986) bij de rhesusaap vonden zij wel verschillen tussen verschillende gebieden. In het frontale gebied werd namelijk een maximale synapsdichtheid gezien op 2-jarige leeftijd in tegenstelling tot in de visuele schors op de leeftijd van 8 maanden.

Hoewel bij andere cortexgebieden is aangetoond dat celdood kan optreden (Cowan et al. 1984), is dit in de visuele cortex niet bewezen (Garey en De Courten 1983). Waarschijnlijk betekent de reductie in het aantal synapsen dan ook dat het aantal

synapsen per neuron vermindert.

Myelinisatie van nervus en tractus opticus, cortico-subcorticale en intra-corticale verbindingen treedt grotendeels pas op na de geboorte en niet in alle gebieden op hetzelfde tijdstip (Yakovlev en Lecours 1967, Magoon en Robb 1981, Takashima et al. 1980). De myelinisatie van de intra-corticale verbindingen gaat nog door in de eerste en tweede decade (Yakovlev en Lecours 1967).

Voor het corpus geniculatum laterale geldt dat na de geboorte het aantal spinae op soma en dendrieten toeneemt met een maximum dichtheid op 4 maanden postnataal waarna een reductie optreedt tot de leeftijd van 9 maanden (Garey en De Courten 1983). Tevens nemen de neuronen toe in grootte in de eerste maanden postnataal, waarbij dit iets eerder optreedt in de parvocellulaire dan in de magnocellulaire lagen. Op de leeftijd van 2 jaar zijn de cellen volwassen van grootte (Hickey 1977).

Voor het oog zelf geldt dat de lengte van het oog toeneemt van 16,5 mm bij 40 weken gestatie tot 23 mm op volwassen leeftijd (Larsen 1971). Ook de media zijn helder vanaf 40 weken gestatie (Kalina 1979, Hansen en Fulton 1988).

Het brekend vermogen van het oog heeft in het eerste jaar na de geboorte een geringe hypermetrope afwijking, die daarna volgens de meeste auteurs afneemt in grootte (Braddick et al. 1979, Banks 1980, Atkinson en Braddick 1988), hoewel door Ingram en Barr (1979) geen duidelijke afname van de hypermetropie werd beschreven bij kinderen tussen 1 en 3½ jaar. Tevens bestaat bij kinderen in de eerste jaren twee maal zo vaak astigmatisme als bij volwassenen (Mohindra et al. 1978, Fulton et al. 1980, Howland en Sayles 1984).

De ontwikkeling van de retina verloopt in centrifugale richting met uitzondering van de fovea centralis. De ontwikkeling van de perifere retina is altijd verder gevorderd dan de ontwikkeling van de fovea centralis (Abramov et al. 1982, Hendrickson en Yuodelis 1984, Provis et al. 1985), maar continueert tot minstens 15 maanden postnataal (Drucker et al. 1989). De ontwikkeling van de fovea centralis gaat door tot minstens 45 maanden postnataal (Yuodelis en Hendrickson 1986). Het buitenste segment van de kegeltjes vermeerderd in deze periode met een factor 15 in lengte.

Er vindt een migratie van kegeltjes naar de fovea centralis plaats, terwijl ook de staafjes in centripetale richting migreren. Door Wilson (1988) is berekend dat deze toename van de kegeltjes dichtheid per lengte eenheid in combinatie met de toename van de axiale lengte van het oog leidt tot een toename van de kegeltjes dichtheid als functie van de

gezichtshoek met een factor 4,64.

Door meerdere auteurs werd berekend dat deze eigenschappen van het oog zou kunnen leiden tot een gezichtsscherpte van 1,5 tot 2 boogminuut bij de geboorte (Banks et al. 1987, Wilson 1988, Mohn en Van Hof-Van Duin 1989). Uitgaande van metingen bij volwassenen kwam Wilson (1988) tot een toename van de gezichtsscherpte van 5 boogminuten bij de geboorte tot 0,85 boogminuten op volwassen leeftijd.

Deze theoretische waarden zijn hoger dan de waarden gevonden bij gedragsmatige technieken, zodat waarschijnlijk de retina niet de beperkende factor is voor de gedragsmatig bepaalde gezichtsscherpte.

Het lijkt aannemelijk dat deze veranderingen in de anatomische structuur gerelateerd zijn aan de functionele veranderingen van het visuele systeem na de geboorte. Zo kunnen de myelinisatie van optische banen en de verandering in het aantal synapsen in de visuele cortex mogelijk mede bepalend zijn voor de ontwikkeling van de gezichtsscherpte na de geboorte. Voor de ontwikkeling van het gezichtsveld spelen naast de primaire visuele structuren ook andere gebieden een rol, zoals de hogere visuele associatie gebieden en subcorticale structuren.

Ook bij de ontwikkeling van de monoculaire optokinetische nystagmus is de verbinding van de visuele cortex met subcorticale structuren van belang. Door Van Hof-Van Duin (1978) werd gepostuleerd dat voor de ontwikkeling van de naso-temporale component de aanwezigheid van binoculaire neuronen in de cortex een vereiste was. Gebleken is dat volwassenen met een deficiente stereopsis ook meestal een asymmetrie van de monoculaire OKN hadden (Crone 1977, Van Hof-Van Duin en Mohn 1986b). Bij de kat werd het belang van de visuele cortex in de naso-temporale component van de OKN beschreven door Hoffmann (1982).

Voor de visuele dreigkniprespons is de pariëtale cortex een belangrijke structuur. Shibutani et al. (1984) toonden bij de aap aan dat door microstimulatie van cellen in de pariëtale associatiecortex (area 7a) een oogkniprespons kon worden opgewekt terwijl ook elektrische activiteit in deze cellen werd geregistreerd bij het naderen van een visuele stimulus.

De laatste jaren is de mogelijkheid ontwikkeld om ook de metabole ontwikkeling van het cerebrum te bestuderen via Positron Emission Tomography (PET) scanning. Om ethische redenen is dit voornamelijk gedaan bij kinderen die perinatale problemen doormaakten. Door Thorp et al. (1988) werd onderzoek gedaan bij à terme kinderen

naar de verdeling van  $^{18}\text{F}$  fluordeoxyglucose om een indruk te verkrijgen van het metabolisme in verschillende delen van de hersenen. Hier bleken de motorische cortex en de thalamus metabool het actiefst te zijn, terwijl het striatum en de frontale cortex minder actief waren. Ook door Chugani en Phelps (1986) werd een lagere metabole activiteit in het striatum gemeten. In tegenstelling tot bij volwassenen vonden Thorp et al. bij neonaten dat de occipitale en frontale cortex relatief hypoactief waren. Zij postuleerden dat het metabolisme gerelateerd is aan de synapsdichtheid en de mate van vertakking van de dendrietboom, die in de neonatale periode pericentraal het verst ontwikkeld zijn. Chugani et al. (1987) toonden aan dat op de leeftijd van 3 maanden postnataal het metabolisme in de pariëtale, temporale en occipitale cortex al sterk gestegen was, terwijl de frontale cortex en de visuele associatie cortex pas in de maanden daarna een sterke stijging van het metabolisme vertoonden. Tussen 3 en 8 jaar was het metabolisme in alle corticale gebieden ca. twee maal zo hoog als bij volwassenen, waarna een langzame daling optrad.

Ook bij onderzoek van de regionale bloeddorstrooming werd bij pasgeborenen een andere verdeling gevonden dan bij volwassenen, met een lage doorstroming van de frontale en een iets hogere doorstroming van de temporale en occipitale gebieden (Younkin et al. 1988).

Gezien de anatomische en electrofysiologische veranderingen die optreden in de postnatale periode, is het aannemelijk dat beschadiging van het cerebrum in deze periode verschillende effecten op de visuele functies kan hebben.

Daarnaast hebben experimentele onderzoeken bij dieren aangetoond dat visuele deprivatie tijdens de vroege ontwikkeling kan leiden tot permanente visuele stoornissen en aanleiding kan geven tot electrofysiologische en anatomische neuronale veranderingen. Neuronale veranderingen zijn irreversibel indien visuele deprivatie aanwezig is gedurende een specifieke periode van de ontwikkeling (Hubel en Wiesel 1970). Ook bij de mens is het zeer waarschijnlijk dat dergelijke sensitieve perioden bestaan. De duur en het verloop van deze sensitieve perioden zijn niet exact bekend maar zolang nog ontwikkeling van visuele functies plaats vindt, is deze periode waarschijnlijk nog niet afgesloten, zodat ze zich zeker tot 5 à 6 jaar en mogelijk tot in de puberteit uitstrekt.

In het volgende deel wordt ingegaan op de ideeën die in de loop van de jaren zijn ontwikkeld met betrekking tot gestoorde cerebrale ontwikkeling en de invloed van

perinatale factoren hierop.

#### **IV A. Perinatale beschadiging van het CZS: epidemiologische aspecten**

In de laatste 150 jaar zijn zeer vele onderzoeken uitgevoerd naar de oorzaak van cerebrale beschadiging bij kinderen, waarbij de meeste aandacht is uitgegaan naar perinatale problemen. Hiervan werd perinataal zuurstoftekort als belangrijkste factor gezien, benoemd als asphyxie, ischaemie, hypoxie of een combinatie daarvan. Aangezien er vrijwel altijd een combinatie van hypoxie en ischaemie optreedt zal in dit proefschrift verder over hypoxie worden gesproken.

Omdat het hier niet mogelijk is een overzicht te geven van de vele publicaties over perinatale hypoxie en neurologische ontwikkeling, worden slechts enkele publicaties genoemd. Hierbij is getracht de belangrijkste ideeën te bespreken die in de loop van de jaren naar voren zijn gekomen.

##### **IV A.1. Leidt perinatale hypoxie tot cerebral palsy ?**

*(Cazauvieilh, 1827 en Little, 1862)*

Het onderzoek naar beschadiging van het CZS bij kinderen is de laatste 1½ eeuw vooral gericht geweest op stoornissen in het motorische systeem en wel vooral op de cerebral palsy. Reeds door Shakespeare (Richard III) werd beschadiging van het motorische systeem toegeschreven aan omstandigheden rond de geboorte nl. de vroeggeboorte en in 1827 werd door Cazauvieilh het verband gelegd tussen beschadiging van het cerebrum en motorische stoornissen. Hij relateerde een beschadiging van één hemisfeer aan het optreden van een contralaterale parese. Dit leidde tot meer gericht onderzoek van het cerebrum bij kinderen, die ofwel direct postpartum ofwel later overleden. Echter pas na de publicaties van de Britse orthopeed Little (1862) werd de aandacht gericht op perinatale factoren zoals prematuriteit, moeilijke bevalling, hypoxie en hun relatie met de beschadiging van het motorische systeem.

Door verschillende auteurs zijn de resultaten van Little in meerdere of mindere mate bevestigd. Aanvankelijk waren dit vooral retrospectieve onderzoeken, maar later ook prospectieve onderzoeken. Bij deze onderzoeken werd meestal een groep kinderen met perinatale hypoxie, prematuriteit, geboorte trauma of combinaties daarvan onderzocht,



waarbij men vond dat de frequentie van cerebral palsy verhoogd was (Benda 1945, Eastman et al. 1962, Dweck et al. 1974, Scott 1976, Thompson et al. 1977, Kamper et al. 1978, De Souza en Richards 1978, Mayer en Wingate 1978, Dale en Stanley 1980, Fitzhardinge 1980, Finer et al. 1981, Holdon et al. 1982, Mellits et al. 1982).

Een voorbeeld is het onderzoek van Scott (1976), die bij 23 overlevenden uit een groep van 48 kinderen, geboren zonder cardiale activiteit of bij wie het langer duurde dan 20 minuten voordat de spontane ademhaling op gang kwam, 6 kinderen vond met een cerebral palsy (25% tegen een normale frequentie van 2/1000).

Bij deze onderzoeken werd soms gezien dat de frequentie van cerebral palsy bij prematuur geboren kinderen lager is dan bij à terme geboren kinderen na perinatale hypoxie (Scott 1976, Nelson en Ellenberg 1981). Andere publicaties vermelden echter juist het omgekeerde effect (Thomson et al. 1977, Gunn et al. 1983) of geen effect van de zwangerschapsduur (Marriage en Davis 1977, Mulligen et al. 1980, Bergman et al. 1983).

Ook in recente prospectieve onderzoeken zoals het National Collaborative Perinatal Project (NCP), waarin 50.000 kinderen in de Verenigde Staten vallen (Ellenberger en Nelson 1979, Nelson en Ellenberger 1981, 1982), werd een verband gevonden tussen indicatoren van perinatale hypoxie en het optreden van cerebral palsy.

Bij de meeste van de retrospectieve onderzoeken was geen controlegroep aanwezig. Bij onderzoek waarbij dit wel het geval was (Niswander et al. 1975, Low et al. 1983) werd geen significante rol van perinatale hypoxie gevonden. De rol van perinatale hypoxie op het optreden van latere motore handicaps is dus zeker niet éénduidig. Reeds aan het begin van deze eeuw werd dit uitgedrukt in een nieuwe hypothese.

#### **IV A.2. Perinatale hypoxie en cerebral palsy zijn beiden het gevolg van reeds aanwezige beschadiging van het CZS door intra-uteriene of genetische factoren**

*(Freud, 1897)*

Reeds door Freud werd in 1897 getwijfeld aan het eenduidig causale verband tussen perinatale factoren en cerebral palsy. Met name wees hij de classificatie van cerebral palsy naar etiologie af, omdat het bepalen van het tijdstip van beschadiging vaak niet mogelijk was, meerdere causale factoren in pre-, peri- en postnatale perioden van belang kunnen zijn en omdat classificatie op basis van etiologie geen klinische betekenis had.

In de vijftiger en zestiger jaren van deze eeuw kwamen enkele nieuwe ideeën naar voren die hier min of meer op voortbouwden. Liliënfeld en Parkhurst postuleerden in 1951 dat dezelfde pre- en perinatale factoren de oorzaak zijn van zowel mortaliteit als morbiditeit. D.w.z. dat pathogene factoren, die pre- en perinataal optreden, afwijkingen kunnen geven variërend van spontane abortus tot leerstoornissen.

Dit bleek slechts voor een klein aantal factoren aantoonbaar. Veel kinderen die aan deze factoren waren blootgesteld bleken zich normaal te ontwikkelen, zodat het risico op cerebrale beschadiging bij het optreden van deze factoren gering was. Bovendien waren veel kinderen met cerebrale beschadiging niet aan deze factoren bloot gesteld zodat slechts een klein percentage van de beschadigingen eventueel aan deze factoren toe was te schrijven. In een recent onderzoek (Hadders-Algra et al. 1988) werd slechts een zeer gering verband aangetoond tussen leer- en gedragsstoornissen op de leeftijd van 6 en 9 jaar en perinatale risicofactoren.

In 1965 introduceerde Chefetz het postulaat van de reproductieve inefficiëntie. Dit houdt in dat moeders van cerebraal palsy kinderen in hun voorgeschiedenis meer abortussen, doodgeboren kinderen en vaginale bloedingen zouden hebben dan moeders van kinderen zonder cerebraal palsy. In een groep van 275 moeders van cerebraal palsy kinderen werd bij 78% tekenen gevonden van reproductieve infertiliteit en bij de controle groep slechts bij 30%. Bij correctie van deze gegevens voor zwangerschapsduur bleek dit effect echter niet meer aantoonbaar te zijn. Ook Drillien et al. (1962) vonden geen verschil in de voorgeschiedenis van moeders van kinderen met een laag geboortegewicht met en zonder cerebraal palsy. Dit laatste werd bevestigd door Alberman (1965), Churchill et al. (1975) en Spiers en Davis (1982). Waarschijnlijk moet de aanvankelijk gevonden relatie tussen voorgeschiedenis en cerebraal palsy dus verklaard worden door het verband tussen zwangerschapsduur en de frequentie van cerebraal palsy, zoals door meerdere auteurs (Stewart en Reynolds 1974, Kitchen et al. 1982, Hagberg et al. 1984) is gevonden. Het rechtstreekse verband tussen voorgeschiedenis en cerebraal palsy is dan niet aanwezig.

Deze twee hypothesen van Liliënfeld en Parkhurst en van Chefetz konden dus niet worden bevestigd door andere onderzoekers, zodat de oorspronkelijke ideeën van Little nog min of meer overeind bleven.

#### **IV A.3. Beschadiging van het CZS heeft perinatale hypoxie en/of cerebral palsy tot gevolg, waarbij de intra-uterien reeds aanwezige beschadiging kan verergeren door de perinatale hypoxie**

*(Touwen en Huisjes, 1984 en Nelson en Ellenberger 1986)*

In de laatste publicaties van het reeds beschreven onderzoek uit de Verenigde Staten (Nelson en Ellenberger 1986) wordt bij het gebruik van multivariate statistische methodieken het verband tussen perinatale hypoxie en het optreden van cerebral palsy slechts aangetoond in een klein percentage van de kinderen. Bij onderzoek op de leeftijd van 7 jaar bleken 189 van de 41.018 kinderen in het NCPP cerebral palsy te hebben. Van deze kinderen had 21 % minstens 1 teken van ernstige perinatale hypoxie. Echter 1/3 van deze groep had ook ernstige congenitale malformaties buiten het CZS en bij 50% er was voldoende reden om aan te nemen dat de cerebral palsy veroorzaakt was door prenatale problemen.

Bij de groep kinderen met tekenen van hypoxisch-ischaemische encephalopathie bleek 13% cerebral palsy te hebben. Nelson en Ellenberger (1986) concludeerden dan ook dat slechts 3 tot 13 % van de cerebral palsy een duidelijke associatie had met perinatale hypoxie.

Hoewel bij de eerste publicaties van Nelson en Ellenberger uit het NCPP een positieve correlatie aanwezig was tussen perinatale hypoxie en cerebral palsy, wordt in de latere publicaties beschreven dat slechts bij een klein percentage van een causaal verband mag worden gesproken.

Soortgelijke gegevens zijn verkregen in een groot onderzoek in West-Australië (Blair en Stanley 1988). Hier werden alle kinderen met cerebral palsy geboren tussen 1975 en 1980 vergeleken met een controle groep (n=549). Er werd inderdaad een verband gevonden tussen perinatale asphyxie en cerebral palsy, maar met een relatief risico van 2,84. Slechts bij 8% (15/243) van de kinderen werd perinatale hypoxie gezien als mogelijke oorzaak van hun hersenbeschadiging.

Behalve uit follow-up onderzoeken zou men ook uit de frequentie van vóórkomen van cerebral palsy iets kunnen afleiden over de oorzaak. Gezien de verbetering van de perinatale zorg in de laatste tientallen jaren, zeker in West-Europa, zou verwacht kunnen worden dat de incidentie van cerebral palsy daalt indien perinatale beschadiging een belangrijke oorzakelijke factor is. Bij het onderzoek naar de incidentie en

prevalentie van cerebraal palsy worden aanzienlijke verschillen gevonden afhankelijk van uitgangsgroep en onderzoekstechniek. De onderzoeksleeftijd is van belang omdat onderzoek op jonge leeftijd een onderschatting van het aantal kinderen met cerebraal palsy zal geven. Daarnaast is ook de manier waarop gegevens worden verzameld van belang. Bij onderzoek van Levin et al. (1949) en Wishik (1956) bleek dat bij het verzamelen van geregistreerde gegevens een aantal patiënten werd gemist die bij huisbezoek wel werden gevonden. Ook kunnen verschillen in beoordeling tussen onderzoekers leiden tot een verschil in het aantal patiënten.

Eigenlijk kunnen alleen gegevens van onderzoekers die over de loop van (tientallen) jaren dezelfde techniek hebben gebruikt, worden betrokken in de analyse.

In een review van Paneth en Kiely (1984) werd geconcludeerd dat tussen het einde van de jaren 50 en het einde van de jaren 70 er geen duidelijke verandering bleek te zijn opgetreden van de incidentie van cerebraal palsy in de beschreven onderzoeken (Lagergren 1981, Stanley 1979, Kudrjavcec et al. 1983, Hagberg et al. 1984). De incidentie bedroeg gemiddeld 2 per 1000 levend geboren.

Deze gegevens kunnen vertroebeld worden doordat de laatste jaren de overlevingskansen van kinderen met een laag geboortegewicht en/of een korte zwangerschapsduur aanzienlijk zijn gestegen (Kiely et al. 1981). Omdat in deze groep de incidentie aanzienlijk hoger ligt dan in de à terme geboren groep, zou dit een daling van de incidentie bij de à terme geboren groep kunnen maskeren. Door o.a. Stanley en Atkinson (1981), Alberman et al. (1982b) en Hagberg et al. (1982) is geprobeerd dit effect te berekenen, waarbij het aandeel van de kinderen met een laag geboortegewicht leidde tot een geringe toename van de incidentie van cerebraal palsy.

Hoewel dit een zeer indirect bewijs is, duidt het ontbreken van een duidelijke daling toch op een mogelijk minder grote rol van de perinatale beschadiging dan wordt gedacht, en sluit dit aan bij de eerder genoemde gegevens uit de grote prospectieve studies.

Schijnbaar in tegenspraak met de resultaten bij groepen bestaande uit zowel prematuur als à terme geboren kinderen zijn de bevindingen bij de follow-up van kinderen met een zeer laag geboortegewicht of korte zwangerschapsduur. Juist bij deze groepen werd via nu beschikbare methoden als Nuclear Magnetic Resonance (NMR) en schedel echografie een relatie aangetoond tussen beschadigingen die ontstaan in de neonatale periode en latere handicaps (Stewart 1985, De Vries et al. 1985, Graham et al. 1987).

De hogere frequentie van cerebraal palsy bij kinderen met een korte zwangerschapsduur (Dale en Stanley 1980, Hagberg et al. 1982, Stanley 1984, Pharoah et al. 1987b) in combinatie met het ontstaan van cerebrale afwijkingen in de neonatale periode zou erop kunnen wijzen dat er verschillende etiologische mechanismen een rol spelen bij prematuur en à terme geboren kinderen, zoals gesuggereerd door Paneth en Stark (1983). Dit kon echter niet worden bevestigd door Stanley en English (1986) en Pharoah et al. (1987).

Uit post mortem onderzoek is voorts gebleken dat de diagnose cerebrale beschadiging door perinatale hypoxie niet altijd juist is. Onderzoek door Chaney et al. (1986) bij obductie van 1146 patiënten uit een grote instelling voor mentaal gehandicapten toonde aan dat bij deze populatie in 50% van de gevallen ten onrechte de diagnose perinatale hypoxie als enige oorzaak was gesteld. Er bleek namelijk ofwel een duidelijk andere oorzaak aanwezig te zijn dan wel een laesie die vroeg in de zwangerschap moest zijn ontstaan. Van de 258 patiënten die waren opgenomen onder de diagnose geboortetrauma werd bij 131 dit niet bevestigd bij obductie. Bij 81 (31,4%) was een prenatale oorzaak aantoonbaar en bij 12% een postnatale oorzaak. Bij 38% was geen duidelijke diagnose mogelijk bij obductie.

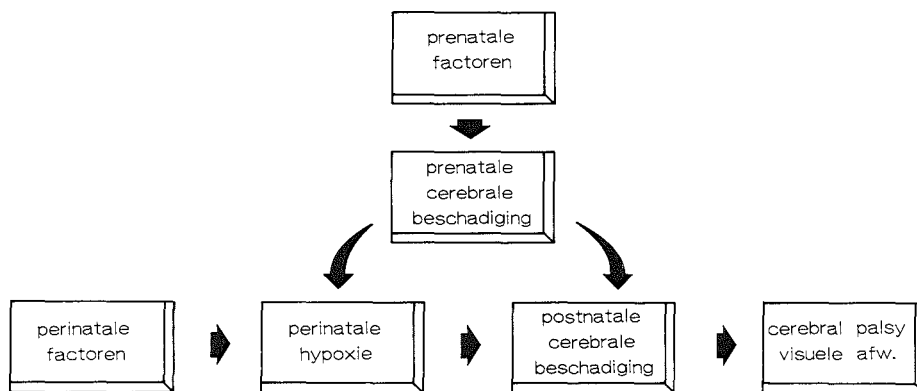
Concluderend kan gezegd worden dat er een paradox bestaat tussen enerzijds de relatie die meermalen is gevonden tussen perinatale factoren en permanente beschadiging en anderzijds de bevindingen die toch wijzen op het belang van prenatale factoren bij het ontstaan van beschadiging (Touwen en Huisjes 1984).

Prenatale beschadiging zou gecombineerd kunnen optreden met perinatale hypoxie. De oorzaak van de uiteindelijke handicap is dan zeer moeilijk te achterhalen.

Er bestaat dus nog steeds onzekerheid over het belang van perinatale factoren bij beschadiging van het cerebrum. Ondanks ontelbare studies bij groepen hypoxische kinderen zijn er op statistische gronden nog steeds weinig harde bewijzen en zou het kunnen zijn dat Freud gelijk heeft met zijn uitspraak dat de oorzaak gezocht moet worden in "intra-uteriene en kindgebonden" factoren. Een combinatie van deze 2 opvattingen zou kunnen worden samengevat in het volgende model (zie Fig 1.1).

De prenatale factoren waaraan gedacht zou kunnen worden zijn o.a. door Stanley (1984) beschreven. Naast genetische factoren leidend tot een familiale dispositie kunnen ook exogene factoren een rol spelen. Te denken valt hierbij aan virale, bacteriële en

teratogene factoren. Ook voedingsdeficiënties kunnen invloed hebben en maternale factoren in de vroege zwangerschap. Door de mogelijke combinatie met perinatale factoren is het belang van afzonderlijke factoren moeilijk te onderzoeken.



*Fig. 1.1*

#### **IV B. Perinatale beschadiging van het CZS: pathogenetische mechanismen**

Naast epidemiologische onderzoeken zijn er de laatste 150 jaar ook veel onderzoeken geweest naar de pathogenese van cerebrale beschadiging bij kinderen door perinatale factoren. Reeds in 1827 werd door Cazauvieilh het verband gelegd tussen beschadiging van één hemisfeer en contralaterale parese. Dit, in combinatie met de ideeën van Little rond 1850, leidde tot meer gericht onderzoek van het cerebrum bij kinderen die ofwel direct post partum ofwel later overleden. In 1867 vond Virchow periventriculair gliaweefsel, wat door hem werd toegeschreven aan stoornissen in de nutritie, de voedselvoorziening van dit gebied. In het licht van nog te beschrijven latere opvattingen kan dit als een heel modern inzicht worden gezien.

In de periode van 1868 tot 1877 publiceerde Parrot (zie Banker en Larroche 1962) meerdere artikelen waarin ook hij de periventriculaire afwijkingen beschrijft en dit gebied als een eindarteriegebied omschrijft.

In 1920 werd door Holland de nadruk gelegd op de veneuze obstructie, door moulage tijdens de geboorte, die de intracerebrale afwijkingen zou veroorzaken. In verschillende artikelen tussen 1924 en 1958 benadrukte Schwartz het drukverschil tussen de intra-uteriene en extra-uteriene omgeving, wat een verklaring zou kunnen zijn voor schommelingen in de bloeddorstrooming en zo tot bloedingen dan wel infarceringen leidt. Dit laatste mechanisme werd eveneens door Rydberg beschreven in 1932, nl. een daling van de intracerebrale bloeddorstrooming, door daling van de bloeddruk, die aanleiding zou geven tot cerebrale beschadiging. In 1962 werd door Banker en Laroche als eersten de nadruk gelegd op het borderzone infarct als oorzaak van de periventriculaire laesies. Hoewel Towbin in 1968 nogmaals de veneuze trombose als belangrijke factor voor het ontstaan van intracerebrale bloedingen beschreef, is de nadruk de laatste 20 jaar toch gelegd op de verklaring van de intracerebrale laesies vanuit de arteriele bloedvoorziening en het capillaire vaatbed. (De Reuck 1971, 1977, Volpe en Pasternak 1977, Takashima et al. 1978, Pape en Wigglesworth 1979).

In het menselijk embryo bestaat een germinale matrix, die tegen de wand van de ventrikels ligt, met een vasculair netwerk daarin. Hier worden de neuronen en gliacellen gevormd, die van hieruit migreren naar de cortex en andere structuren. Dit gebied is rijk gevasculariseerd middels verwijde capillairen en venulen met fragiele wanden. Naarmate de functie van de germinale matrix vermindert gaat dit netwerk in regressie van occipitaal naar frontaal. Rond de 30<sup>ste</sup> zwangerschapsweek is het beperkt tot het caput van het caudatum en à terme is het geheel verdwenen.

In het witte stof gebied naast de ventrikels bevinden zich vroeg in de zwangerschap waterscheidingsgebieden tussen de penetrerende vertakkingen van de a. cerebri media en de aa. choroideae posteriores en tussen ventriculo-fugale en ventriculo-petale vertakkingen van de a. cerebri media (Pape en Wigglesworth 1979).

Door schommelingen in de bloeddruk en bloedvoorziening na de geboorte kunnen vooral in deze gebieden afwijkingen optreden.

Tijdens de geboorte kan de arteriële bloeddruk stijgen en de hartfrequentie dalen. Bovendien stijgt de intracranieële druk waarschijnlijk tijdens de geboorte (Lou 1988). Na de geboorte is er meestal een periode van hypotensie vooral bij kinderen met matige tot

ernstige distress (Volpe 1976, Lou en Friis-Hansen 1979). Waarschijnlijk kan deze periode van hypotensie leiden tot het ontstaan van periventriculaire leucomalacie in de waterscheidingsgebieden. Door Miall-Allen et al. (1987) is dit beschreven bij kinderen met een zwangerschapsduur van minder dan 31 weken. Periventriculaire leucomalacie komt dus vooral voor bij kinderen met een korte zwangerschapsduur (tot 31-33 weken). Vaak wordt deze aanvankelijk ischaemische beschadiging gecompliceerd door het optreden van bloedingen. Ook kan het hypoxisch-ischaemische insult leiden tot progressieve metabole achteruitgang met verlies van phosphocreatine (Hope et al. 1984). Na de periode van hypotensie herstelt de bloeddruk tot normale waarden. In de eerste dagen na de geboorte treden echter vaak schommelingen op in de bloeddruk (Lou en Friis-Hansen 1979, Perlman et al. 1983, Van Bel et al. 1987). Via herhaalde echografische opnames is aangetoond dat periventriculaire bloedingen meestal 12 tot 72 uur na de geboorte optreden (Levene et al. 1982, Baan en Rays 1987). Deze periventriculaire bloedingen treden frequent op bij prematuur geboren kinderen. De bloedingen kunnen beperkt blijven tot het periventriculaire gebied (subependymale bloedingen) of doorbreken naar de ventrikel of naar het parenchym.

Infarceringen en bloedingen ontstaan dus met name in gebieden met specifieke vascularisatiepatronen, waarbij de gebrekkige autoregulatie van de cerebrale doorbloeding rondom de geboorte een belangrijke factor is.

Niet alleen de bloedvoorziening van de germinale matrix verandert, ook die van de overige delen. Aanvankelijk is er een grote mate van overlap tussen de leptomeningeale vaten en de aa. cerebri ant. media en post. Tegen de 40e zwangerschapsweek is dit patroon gewijzigd en kan men meer spreken van een volwassen patroon. Bij à terme kinderen die perinatale hypoxie doormaken kan dit leiden tot ischaemische beschadiging in overgangsggebieden of eindarteriegebieden. Deze eindarteriegebieden bevinden zich op de grens van de verzorgingsgebieden van de aa. cerebri anterior, media en posterior (Levene et al. 1985). Dit kan resulteren in corticale cysteuze afwijkingen met name in de waterscheidingsgebieden en tot status marmoratus (=gliosevorming in de basale ganglia) door infarcering van dit eindarteriegebied. Tevens bevindt zich een relatief avasculaire driehoek in de witte stof in de diepte van de sulcus (Takashima et al. 1978) en kan ook bij à terme kinderen nog soms periventriculaire leucomalacie optreden (Armstrong en Norman 1974).



Samenvattend kan gezegd worden dat intracerebrale bloedingen met name optreden bij prematuur geboren kinderen tot een zwangerschapsduur van 32-34 weken en gelocaliseerd zijn in het gebied naast de ventrikels. Hierbij kan doorbraak optreden naar het parenchym of naar de ventrikels.

Ischaemische beschadiging kan zowel bij prematuur geboren als bij à terme geboren kinderen optreden, alleen is de voorkeurslocalisatie verschillend. Bij prematuur geboren kinderen treedt met name periventriculaire leucomalacie (PVL) op soms in combinatie met bloedingen. Bij à terme geboren kinderen is de beschadiging met name gelocaliseerd in de cortex, basale ganglia, cerebellum of hersenstam.

De scheiding in localisatie is echter niet strikt, ook bij prematuren kunnen corticale laesies optreden en PVL kan ook voorkomen bij à terme geboren kinderen.

De nadruk is in de periode na het onderzoek van Little dus vooral komen te liggen op beschadiging van het CZS. In recente publicaties (Sladky en Rorke 1986, Clancy et al. 1989) werd echter beschreven dat door perinatale hypoxie ook schade aan de voorhoorns van het ruggemerg kan optreden. Dit komt overeen met de oorspronkelijke hypothese van Little (1962).

Ook metabole factoren kunnen een rol spelen bij de hypoxisch-ischaemische beschadiging van bepaalde gebieden in de hersenen. Vooral de hippocampus, basale ganglia en delen van de cerebrale cortex zijn gevoelig voor hypoxisch-ischaemische beschadiging bij à terme geboren kinderen. Volgens Johnston en Silverstein (1986) is dit te verklaren door de distributie van specifieke excitatoire neurotransmitters zoals glutamaat. Een gebied dat rijk is aan excitatoire synapsen in de periode rond de 40<sup>ste</sup> zwangerschapsweek is de globus pallidus (Greenamyre et al. 1984, 1987). In ischaemische gebieden neemt de glutamaat concentratie toe (Benveniste et al. 1984) en glutamaat kan neuronen beschadigen (Coyle 1983). Bij à terme kinderen is aangetoond dat met name in de basale ganglia hoge concentraties glutamaat aanwezig zijn (Greenamyre et al. 1984). Beschadiging van de basale ganglia door perinatale asphyxie zou dus niet alleen te verklaren zijn vanuit vasculaire factoren (eindarteriegebied) maar ook door de aanwezigheid van glutamaat als excitatoire neurotransmitter. Door Meldrum (1985) is gesuggereerd dat de concentratie van excitatoire receptoren in de motorische schors dit gebied gevoelig maakt voor beschadiging en zo cerebral palsy kan veroorzaken.

Men heeft geprobeerd deze patronen van beschadiging na te bootsen in experimentele modellen. Bij de Beagle is dit deels gelukt door Goddard-Finegold et al. (1980), nl. de periventriculaire bloeding. Bij de aap bleek dit moeilijker te realiseren. Veel onderzoek is in dit opzicht gedaan door Myers (Myers 1969, 1972, 1977), Brann (Brann en Myers 1975) en Sechzer (1973) bij rhesusapen. Aanvankelijk werd dit geprobeerd via totale asphyxie postnataal. Als dit langer werd toegepast dan 20 minuten dan trad beschadiging op van met name de hersenstam (coll.inf., oliva sup., vestibulaire kernen, ventro-laterale thalamus, Purkinje cellen van het cerebellum en de nuclei gracilis en cuneatus) en bleven de cerebrale hemisferen intact. In 1969 beschreef Myers een aap die na het experiment een beeld toonde dat vrijwel identiek was aan dat van de hypoxisch-ischeemische encephalopathie bij de mens. Bij P.A. onderzoek bleek beschadiging van hersenstam en nodulaire atrofie periventriculair te bestaan. Bij nader onderzoek bleek dat al voor de aanvang van de asphyxie de navelstreng pH 7.09 was. Deze toevallige bevinding leidde tot het model van de partiële asphyxie waarbij al in utero een zuurstoftekort wordt veroorzaakt. Bij apen die hieraan werden blootgesteld werd oedeem en haemorrhagische necrose van de gehele cortex en basale ganglia gevonden en bij minder ernstige of minder langdurige hypoxie cortexbeschadiging met pseudocysten. Ook het klinische beeld leek veel op dat van de hypoxisch-ischeemische encephalopathie. Als derde model werd een combinatie van partiële en totale asphyxie toegepast. Hierbij traden laesies op van caudatum, putamen, globus pallidus en cortex. Concluderend kan men zeggen dat alleen als ook partiële asphyxie in utero werd toegediend een beeld werd gevonden dat overeen komt met de afwijkingen gevonden bij à terme geboren kinderen. Brierley et al. (1969) hebben door systemische hypotensie bij de aap wel corticale laesies in de waterscheidingsgebieden kunnen veroorzaken die sterk leken op de infarceringen bij à terme kinderen.

Naast beschadiging van het CZS is er nog een specifieke beschadiging van het oog, die kan optreden in de perinatale periode, de retinopathie van de prematuur (ROP). Dit is een beschadiging die met name optreedt bij prematuur geboren kinderen. De incidentie bij kinderen met een zeer laag geboortegewicht varieert van 9,5 tot 60,1 % (Phelps 1979, Keith en Kitchen 1984, Reisner et al. 1985, Darlow 1988, Ng et al. 1988). Retinopathie van de prematuur blijkt vooral voor te komen na een korte zwangerschapsduur en langdurige beademing, waarbij zuurstoftoediening één van de belangrijkste factoren is

(Brown et al. 1987, Prendiville en Schuilenberg 1988). ROP zou bij 2% van de overlevenden met een zeer laag geboortegewicht leiden tot blindheid (Phelps 1979).

In de pathogenese van ROP lijken zogenaamde spindle cellen een belangrijke rol te spelen (Kretzer en Hittner 1988). Deze cellen migreren in de retina tijdens de normale ontwikkeling in centrifugale richting vanaf de nervus opticus, waarbij ze zich in utero in relatief hypoxische omstandigheden bevinden. Na een te vroege geboorte komen ze in een relatief hyperoxische omgeving. Dit induceert deze cellen tot productie van angiogene factoren en stopt de migratie. Neovascularisatie ontstaat op de grens van de vasculaire en avasculaire retina en na de ontwikkeling van myofibroblasten kan tractie optreden met loslaten van de retina. De retinopathie kan spontaan in regressie gaan zonder dat littekenvorming of andere afwijkingen ontstaan.

In stadium ROP 3+ wordt op dit moment veelal cryotherapie gegeven. In een nog lopend onderzoek zijn hiervan positieve resultaten beschreven (Anonymous 1988).

#### **IV C. Pathogenese van perinatale beschadiging en het visuele systeem**

Beschadiging van de occipitale cortex of van retino-striatale verbindingen kan leiden tot centrale visuele stoornissen. Ischaemische beschadiging van de visuele cortex of van de witte stof onder de cortex zou kunnen ontstaan in de perinatale periode. Daarnaast kunnen periventriculaire laesies (vooral optredend tot 32 à 34 weken zwangerschapsduur) directe beschadiging van visuele verbindingen geven, met name rondom de occipitale hoorn van de ventrikels.

Naast deze directe beschadiging kan ook de normale ontwikkeling van het cerebrum worden verstoord. Migratie van neuronenvindt plaats tot minstens 5 maanden postnataal (Sidman en Rakic 1973) en verandering van de radiaire gliestructuur door periventriculaire beschadiging zou dit kunnen verstoren (Sarnat 1987). De nog migrerende cellen kunnen hierdoor niet de juiste laag in de cortex bereiken. Ook hydrocephalus kan door rek van de radiaire gliacellen het normale proces verstoren.

Dubowitz et al. (1985) beschreven het optreden van vertraagde myelinisatie. Dit zou kunnen leiden tot vertraagde visuele ontwikkeling, dan wel tot asymmetrische ontwikkeling van b.v. het gezichtsveld of optokinetische nystagmus. Door Mellor en Fielder (1980) werd bij hun groep kinderen met een vertraagde visuele ontwikkeling echter geen verlenging van de latentietijden bij VEP onderzoek gezien.

De Vries et al. (1987) beschreven dat kinderen met periventriculaire leucomalacie geen verlies van visuele responses hadden, maar wel strabismus, terwijl kinderen met cysteuse afwijkingen in de witte stof die occipitaal gelocaliseerd waren corticaal blind waren. Bij beide groepen kinderen werd vertraagde myelinisatie rondom de occipitale hoorn van de laterale ventrikels gezien. Door De Vries et al. werd benadrukt dat met name beschadiging van de witte stof onder de cortex aanleiding geeft tot visuele stoornissen. Deze beschadigingen van de witte stof traden met name op bij kinderen met een zwangerschapsduur van 33 tot 38 weken.

Ook door Van Nieuwenhuizen (1987) werd in zijn groep patiënten met centrale visuele stoornissen frequent laesies van de witte stof in het occipitale gebied gevonden, zowel naast de occipitale hoorn gelegen als vlak onder de grijze stof. Daarnaast werd in deze groep patiënten ook bij 50% aantasting van de visuele cortex zelf gevonden.

Ronen et al. (1983) beschreven bij 6 patiëntjes met corticale blindheid, dat slechts bij 1 patiënt de afwijkingen beperkt waren tot de visuele cortex, bij de overigen waren uitgebreidere beschadigingen aanwezig.

Whiting et al. (1985) beschreven het optreden van permanente corticale visuele stoornissen, waarbij periventriculaire leucomalacie en/of beschadiging van de occipitale cortex werd gezien.

## **V Vraagstellingen**

Het bovenstaande heeft geleid tot een aantal vraagstellingen, die voortbouwen op reeds verricht onderzoek op de afdeling Fysiologie I van de Erasmus Universiteit Rotterdam, waarbij de ontwikkeling van visuele functies bij jonge kinderen, van zowel normale zuigelingen als van afwijkende kinderen is onderzocht.

De normale ontwikkeling van de gezichtsscherpte, gezichtsvelden, optokinetische nystagmus en dreigkniprespons werd bij à terme geboren kinderen vastgesteld met behulp van gedragsmatige methoden tot de leeftijd van 1 jaar (Mohn en Van Hof-Van Duin 1986a, 1986c, Mohn et al. 1988, Van Hof-Van Duin en Mohn 1986a, 1986c, 1986d). Wanneer alleen sprake was van een te vroege geboorte zonder andere bedreigende omstandigheden, dan was de visuele ontwikkeling vergelijkbaar met de ontwikkeling van op tijd geboren kinderen (Van Hof-Van Duin en Mohn 1983, 1986a).

Daarnaast werd de ontwikkeling van visuele functies bij diverse groepen patiënten beschreven. Afwijkingen in de ontwikkeling van de gezichtsscherpte, optokinetische nystagmus, gezichtsveld en visuele dreigkniprespons werden op verschillende leeftijden beschreven bij kinderen met (Van Hof-Van Duin en Mohn 1983, 1984a, 1984b, 1986c, 1987, Groenendaal 1988, Groenendaal et al. 1989) en zonder neurologische afwijkingen (Van Hof-Van Duin en Mohn 1984b, 1986c, 1987, 1989, Van Hof-Van Duin et al. 1989, Groenendaal 1988, 1989).

Kinderen die perinatale hypoxie hadden doorgemaakt bleken vaak afwijkingen in visuele functies te hebben, met name wanneer ook sprake was van neurologische afwijkingen (Van Hof-Van Duin en Mohn 1984a, Groenendaal 1988, Groenendaal et al. 1989). Bij prematuur geboren kinderen werd dit effect als minder ernstig gezien dan bij à terme geboren kinderen door Van Hof-Van Duin en Mohn (1984a), terwijl Groenendaal juist bij prematuur geboren (met een zwangerschapsduur van minder dan 31 weken) de meeste afwijkingen zag.

Invloed van perinatale hypoxie op visuele functies werd bij retrospectief onderzoek op verschillende leeftijden gezien en bij prospectief onderzoek tot de leeftijd van 6 maanden aangetoond. Tevens werd door Groenendaal beschreven dat in de loop van de ontwikkeling herstel van visuele afwijkingen kan optreden.

Bij kinderen met een zeer laag geboortegewicht werd in het eerste levensjaar bij meer dan 50% van de kinderen afwijkingen gezien in visuele functies bij retrospectief onderzoek (Van Hof-Van Duin et al. 1989). De meeste afwijkingen werden gevonden op de leeftijd van 6 maanden, terwijl daarna de frequentie van afwijkingen afnam. De aanwezigheid van visuele afwijkingen in deze groep kinderen bleek gerelateerd aan het voorkomen van neurologische en/of schedelechografische afwijkingen.

Ook bij deze groep kinderen kon herstel van visuele afwijkingen optreden, maar niet duidelijk was of dit bij alle kinderen het geval was. Met behulp van prospectief onderzoek kan meer inzicht worden verkregen in de mogelijkheid van herstel van visuele afwijkingen en in de frequentie van blijvende visuele afwijkingen. Bovendien geeft dit de mogelijkheid de relatie vast te stellen tussen visuele afwijkingen en specifieke risicofactoren als zwangerschapsduur en geboortegewicht.

Zoals hierboven beschreven is de ontwikkeling van visuele functies nog niet voltooid op de leeftijd van 1 jaar. Bij kinderen die een abnormale visuele ontwikkeling doormaken is onderzoek na de leeftijd van 1 jaar noodzakelijk om vertraagde visuele

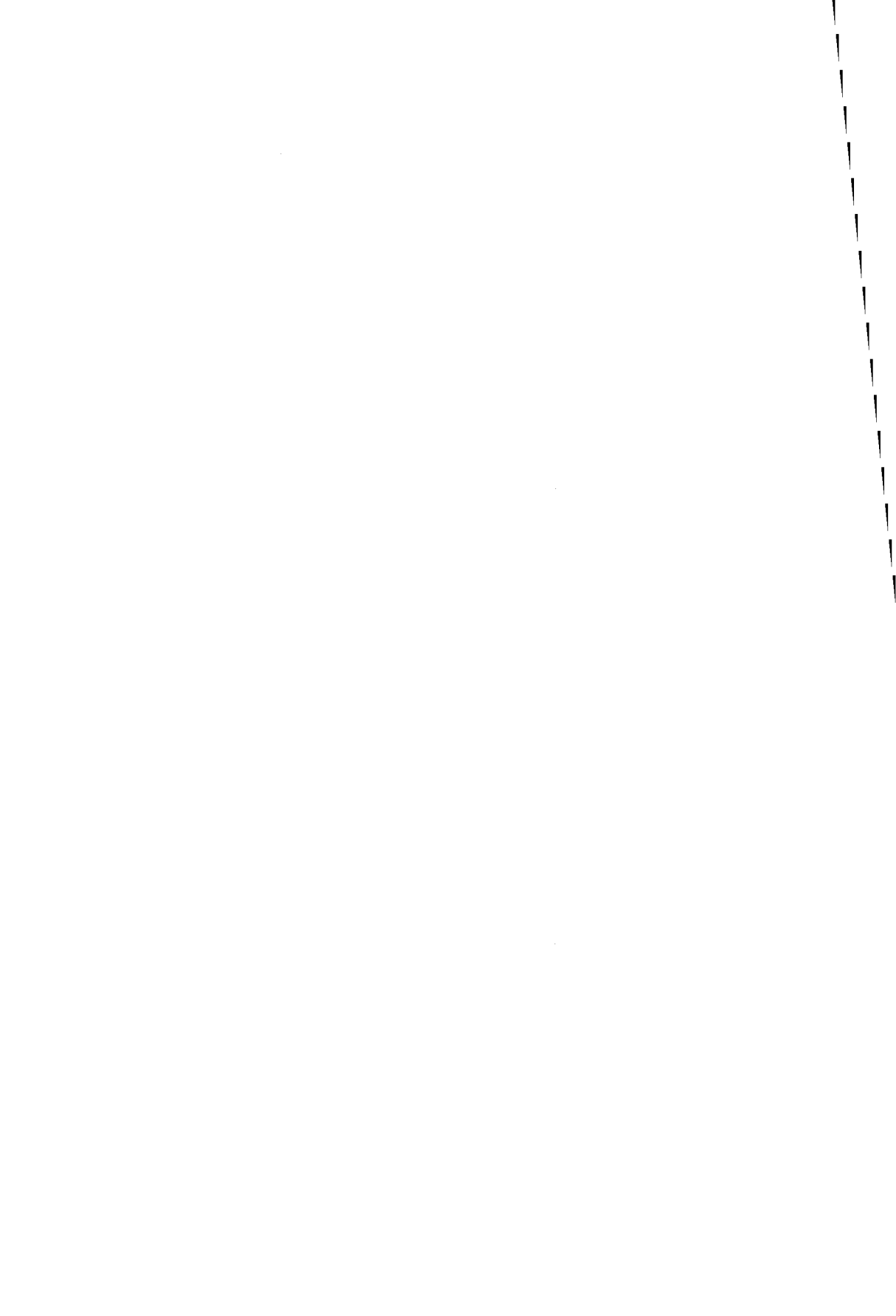
ontwikkeling te onderscheiden van permanente visuele afwijkingen.

Zoals beschreven is de ontwikkeling van de gezichtsscherpte en het gezichtsveld tot nu toe vooral onderzocht bij kinderen tot de leeftijd van 1 jaar, zodat een goede vergelijking met de ontwikkeling bij kinderen boven de leeftijd van 1 jaar, waarvan verwacht kan worden dat ze een ongestoorde ontwikkeling doormaken, nog niet mogelijk was. Dit heeft geleid tot de volgende vraagstellingen:

- A. *Hoe verloopt de normale ontwikkeling van de gezichtsscherpte en het gezichtsveld bij kinderen van 0 tot 4 jaar?*
  
- B.
  1. *Welke visuele functies kunnen afwijkend zijn bij kinderen met perinatale risicofactoren, zoals een zeer laag geboortegewicht (VLBW) en/of perinatale hypoxie?*
  
  2. *Hoe is het verloop van stoornissen in visuele functies tijdens de eerste 3 levensjaren?*
  
  3. *Hoe is de relatie tussen neurologische afwijkingen en afwijkingen in het visueel systeem?*
  
  4. *Welke perinatale factoren, zoals perinatale hypoxie, geboortegewicht en zwangerschapsduur, spelen een rol bij beschadiging van het visuele systeem?*
  
  5. *Op welke leeftijd heeft screeningsonderzoek de meeste waarde?*

Om tot beantwoording van deze vraagstellingen te komen wordt gebruik gemaakt van gedragsmatige methoden, die worden besproken in hoofdstuk 2. Daarna volgt de normale ontwikkeling van de gezichtsscherpte (hoofdstuk 3) en gezichtsvelden (hoofdstuk 4) bij kinderen tot de leeftijd van 4 jaar. Vervolgens wordt in hoofdstuk 5 de ontwikkeling van visuele functies besproken bij kinderen met perinatale hypoxie als min of meer geïsoleerde risicofactor. Hoofdstuk 6 beschrijft het onderzoek van de visuele ontwikkeling tot 1 jaar bij kinderen met een zeer laag geboortegewicht, die veelal meerdere risico factoren hadden, terwijl in hoofdstuk 7 hierop werd voortgebouwd tot de leeftijd van 2½ jaar.

In hoofdstuk 8 volgt een bespreking van de resultaten.



## Hoofdstuk 2

### Methoden

Bij het onderzoek van de in dit proefschrift beschreven kinderen werd uitsluitend gebruik gemaakt van gedragsmatige technieken. Het onderzoek werd steeds verricht door 2 of 3 ervaren onderzoekers. De kinderen onder de leeftijd van 1 jaar werden door 3 onderzoekers onderzocht en boven de leeftijd van 1 jaar door 2 of 3 onderzoekers. De visuele functies, die zowel binoculair als monoculair werden onderzocht, waren:

1. Gezichtsscherpte
2. Gezichtsvelden
3. Optokinetische nystagmus
4. Dreigknip respons
5. Stereopsis
6. Algemeen orthoptisch onderzoek
  - oogbewegingen
  - oogstand
  - pupilreflexen
  - (refractie screening)

#### 1. Gezichtsscherpte

De gezichtsscherpte bij kinderen van 0 tot 4 jaar werd onderzocht met behulp van verschillende technieken:

- a. Acuity-card methode
- b. Amsterdamse plaatjeskaart  
(evt. Ffooks symbolen test)

Methode a werd in principe bij alle kinderen toegepast. De gebruikte stimuli hierbij waren zwart-witte streepatronen (gratings), met een hoog contrast verschil tussen zwart en wit.

Methode b werd slechts toegepast bij de kinderen van 2½ jaar die beschreven worden in hoofdstuk 5 en 7.



### *a. Acuity-card methode*

Door Fantz werd in 1958 aangetoond dat kinderen een patroon fixeren dat wordt aangeboden in een neutrale omgeving. Van dit gegeven is daarna gebruik gemaakt om methodes te ontwikkelen voor het testen van de gezichtsscherpte bij kinderen. Een recent ontwikkelde techniek, die zeer bruikbaar is voor het snel bepalen van de gezichtsscherpte bij jonge kinderen is de Acuity-card methode (McDonald et al. 1985). Hierbij wordt ervan uitgegaan dat een kind patronen zal fixeren die worden aangeboden in een neutrale omgeving, mits het deze patronen kan onderscheiden.

De door ons gebruikte opstelling bestond uit een grijs scherm met 2 zijpanelen en een rechthoekige opening (A) van 30 cm hoog en 45 cm breed (zie Fig 2.1). Het kind werd door een onderzoeker of door een ouder vastgehouden, zodanig dat het zich voor het midden van de opening bevond. De ouder of onderzoeker kon de opening in het scherm niet zien, doordat een scherm (B) het uitzicht hierop belemmerde.

De afstand van de ogen van het kind tot aan het scherm bedroeg 40 cm (babies tot 6 maanden), 57 cm (6 maanden tot en met 1 jaar) of 80 cm (vanaf 1 jaar).

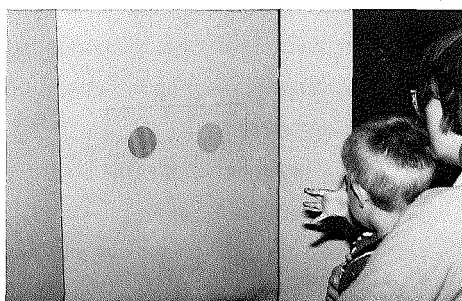
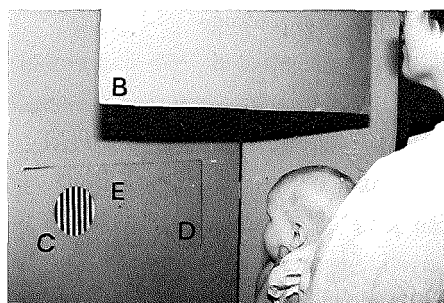
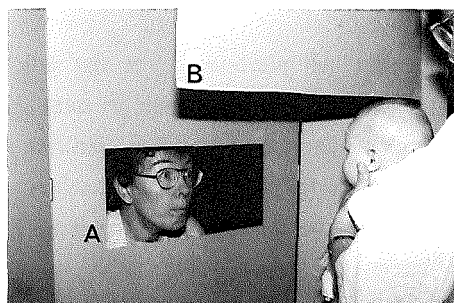
Achter dit scherm stond de observator, die via de opening contact kon maken met het kind. In de opening konden grijze rechthoekige kaarten worden geplaatst, waarop 2 ronde stimulus vlakken van 8,5 cm doorsnede aanwezig waren. Namelijk aan één zijde het te testen zwart-witte streeppatroon (C) en aan de andere zijde een controle vlak (D). Dit controle vlak bestond uit een patroon opgebouwd uit zeer smalle strepen, die niet te onderscheiden waren voor het kind op de gebruikte testafstand. Dit vlak had dezelfde kleur en gemiddelde luminantie als de andere zijde. De beide vlakken waren aangebracht aan weerszijden van een centraal kijkgat (E).

Op opeenvolgende kaarten bevonden zich streeppatronen die afnamen in streepbreedte met halve of  $1/3$  octaaf stappen<sup>1</sup>.

De observator plaatste de kaarten in de opening en beoordeelde vervolgens de voorkeursfixatie van het kind door observatie van hoofd en/of oogbewegingen. De observator begon met het aanbieden van brede streeppatronen om de reacties van het kind te leren kennen. Elke kaart werd twee maal aangeboden met het te testen streeppatroon links of rechts op de kaart, waarbij de observator niet wist aan welke zijde het streeppatroon zich bevond.

---

<sup>1</sup> Een octaaf stap is een verdubbeling of halvering van de streepbreedte.



*Fig. 2.1 Het bepalen van de gezichtsscherpte met de Acuity-card methode. De aandacht van het kind wordt getrokken naar het scherm door de observator. Door het plaatsen van een kaart met stimulus vlakken worden zwart-witte streeppatronen aangeboden. De fixatie van de patronen door het kind wordt beoordeeld door de observator via een centraal kijkgat. Voor uitleg van A t/m E zie tekst.*

Ook werd een kaart aangeboden met aan twee zijden een controle vlak om het afwezig zijn van voorkeursfixatie te herkennen. Als de observator de reacties van het kind op brede streeppatronen goed beoordeelde, werd de testprocedure begonnen. Zolang de reacties van het kind nog zeer duidelijk waren, werden in snelle opeenvolging kaarten met steeds fijnere streeppatronen aangeboden. Naarmate de reacties (oog en/of hoofd bewegingen, fixatie tijd, verbale responsen, aanwijzen) minder zeker werden, werd elke kaart minstens 2 keer aangeboden. Wanneer de observator geen voorkeursfixatie van de patroonzijde kon waarnemen, werd terug gegaan naar de vorige kaart (met bredere strepen). Indien deze weer goed werd beoordeeld, werd opnieuw de volgende kaart met een fijner streeppatroon aangeboden. Dit werd enkele malen herhaald totdat de observator zeker was van haar oordeel. Het dunste streeppatroon (hoogste spatiële frequentie), dat het kind volgens de observator kon waarnemen, werd genomen als waarde voor de gezichtsscherpte.

Hoewel deze methode subjectiever is dan de eerder ontwikkelde Forced-choice Preferential Looking methode (zie inleiding) is aangetoond dat de methode goed

reproduceerbaar is en vergelijkbare resultaten geeft met de FPL methode (Dobson et al. 1986, Mohn en Van Hof-Van Duin 1986a).

De gezichtsscherpte getest via deze methode wordt meestal uitgedrukt in cycles/degree, dit is het aantal zwarte en witte strepen per graad gezichtshoek. Omrekening naar meer gebruikelijke eenheden kan eenvoudig plaats vinden.

Indien: gezichtsscherpte =  $a$  cy/deg, dan komt dit overeen met  $60/2a$  boogminuten of met  $6/(180/a)$  Snellen equivalent

Als een kind op de leeftijd van 1 jaar een gezichtsscherpte voor streepatronen heeft van 10 cy/deg (de streepbreedte is hierbij 0,49 mm op een testafstand van 57 cm), dan komt dit overeen met 3 boogminuten en 6/18 Snellen equivalent.

De resultaten van de gezichtsscherpte bepalingen in dit proefschrift zullen worden weergegeven in boogminuten.

#### *b. Amsterdamse plaatjeskaart*

Dit is een kaart voor het testen van de gezichtsscherpte op afstand bij kinderen vanaf 2½ jaar. Op de kaart bevinden zich symbolen in afnemende grootte (van  $D=20$  tot  $D=5$ ). De symbolen zijn twee dimensionale zwart-wit tekeningen van voorwerpen uit de normale omgeving van kinderen. Bij de door ons gevolgde procedure werden de symbolen eerst aan het kind getoond op korte afstand (40-50 cm) en werd gevraagd de symbolen te benoemen. Symbolen die het kind niet kende werden daarna niet meer gebruikt.

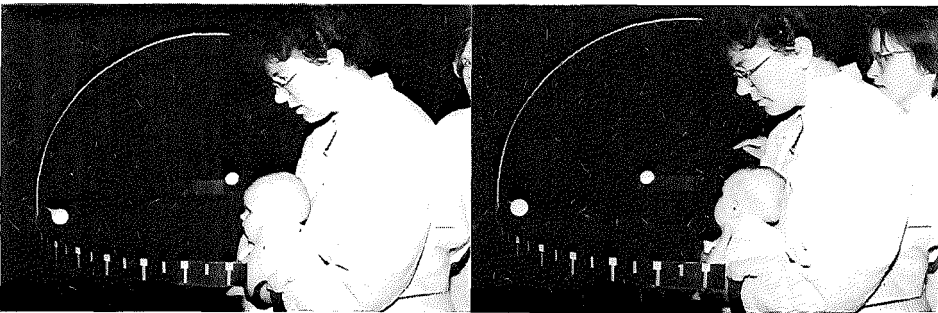
Daarna ging de onderzoeker op een afstand van 4 meter staan en wees de symbolen aan. De gezichtsscherpte werd dan bepaald door de laatste regel op de kaart te nemen waarvan de symbolen nog goed werden benoemd of aangewezen.

#### *Ffooks symbolen test*

Bij enkele 2½ jarige kinderen, met name bij taalproblemen, werd indien de plaatjeskaart niet lukte geprobeerd de Ffooks test af te nemen. Hierbij kreeg het kind 3 losse zwarte plastic figuren (vierkant, cirkel en driehoek) op een witte ondergrond. De onderzoeker had een boekje met deze figuren in verschillende groottes. Vervolgens wees de onderzoeker een figuur aan en vroeg het kind deze zelfde figuur te pakken. Dit werd herhaald met steeds kleinere figuren op een afstand van 4 meter totdat een indruk werd verkregen van de gezichtsscherpte van het kind.

## 2. Gezichtsveld

Gezichtsveld onderzoek bij kinderen onder de leeftijd van ca. 5 jaar is niet mogelijk via de gebruikelijke methoden zoals b.v. de Goldmann perimeter. Bij het onderzoek van de kinderen zoals beschreven in dit proefschrift werd gebruik gemaakt van kinetische boogperimetrie zoals ontwikkeld door Van Hof-Van Duin en Mohn (1985). De opstelling van deze methode bestond uit een 4-armige matzwarte boog met een diameter van 80 cm. De armen waren 4 cm breed. Aan de buitenzijde van de boog stonden de graden van het gezichtsveld aangegeven (zie Fig. 2.2).



*Fig. 2.2 Het bepalen van het gezichtsveld met kinetische boogperimetrie. De aandacht van het kind wordt naar de centrale witte bal getrokken, waarna vanuit de periferie een tweede bal naar centraal worden bewogen. Wanneer de perifere witte bal de grens van het gezichtsveld bereikt zal het kind reageren door oog- en/of hoofdbewegingen, die worden waargenomen door de observator achter het zwarte scherm. Vervolgens kan de grootte van het gezichtsveld worden afgelezen.*

Het kind zat op schoot bij moeder of onderzoeker, zodanig dat de ogen zich in het centrum van de boog bevonden. Het hoofd werd hierbij ondersteund. Babies tot de leeftijd van ca. 9 maanden werden door een staande onderzoeker op dezelfde manier in de boog gepositioneerd.

De boog werd geplaatst voor een zwart gordijn, waarachter een observator stond die de oogbewegingen van het kind kon waarnemen. Via een centrale witte bal (diameter 4 cm) werd de aandacht van het kind getrokken. Wanneer de observator aangaf dat het kind goed centraal fixeerde werd door een tweede onderzoeker een 2<sup>de</sup> witte bal vanuit de periferie naar centraal bewogen. De snelheid waarmee de perifere bal naar binnen werd bewogen was afhankelijk van de leeftijd van het kind. Bij zeer jonge kinderen tot

ca. 3 maanden werd een snelheid van  $1,5^\circ$  tot  $3^\circ$  per seconde gebruikt, waarbij niet geheel aan de buitenzijde van de perimeter werd begonnen, maar  $\pm 20^\circ$  voor de te verwachte gezichtsveld grootte (Van Hof-Van Duin en Mohn 1985). Bij oudere kinderen was de stimulatie snelheid ca.  $3^\circ$  tot  $5^\circ$  per seconde, waarbij ook werd begonnen op een plaats afhankelijk van de te verwachten gezichtsveld grootte. Bijvoorbeeld bij het nasale gezichtsveld werd begonnen op  $\pm 70^\circ$ .

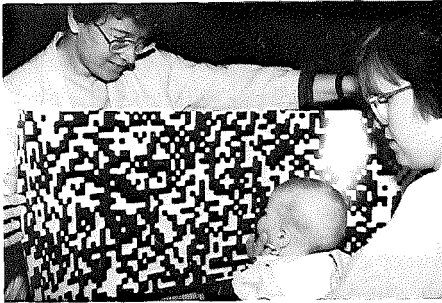
De reactie van het kind op deze perifere stimuli werd aangegeven door de observator (zie Fig. 2.2). De grootte van het gezichtsveld werd afgelezen door de tweede onderzoeker. Daarna werd de aandacht weer centraal getrokken en kon de volgende aanbieding plaatsvinden. De perifere aanbiedingen vonden plaats volgens een tevoren bepaalde pseudo-random volgorde. Uit elke richting vond 3 maal een aanbieding plaats. De uitbreiding van het gezichtsveld werd daarna berekend door de mediane waarde te bepalen van de 3 aanbiedingen per richting. Naast gerichte oog- en hoofdbewegingen van het kind naar een perifere stimulus konden ook spontane bewegingen in andere richtingen optreden, die de bepaling van het gezichtsveld minder betrouwbaar konden maken. Om deze onbetrouwbaarheid te onderkennen werd een Chi-kwadraat toets toegepast waarbij het aantal gerichte bewegingen tegen het aantal spontane bewegingen in dezelfde richting werd getoetst (Schwartz et al. 1987). Bepalingen die onbetrouwbaar bleken te zijn werden niet opgenomen in de resultaten.

### **3. Optokinetische nystagmus**

De optokinetische nystagmus (OKN) werd opgewekt door het aanbieden van random-dot patronen (zwart-wit patronen opgebouwd uit eenheden van  $1 \text{ cm}^2$ ) die in horizontale richting werden bewogen voor de ogen van het kind op een afstand van 40-50 cm (zie Fig. 2.3).

Dit patroon kon aanwezig zijn op een groot vel papier ( $105 \times 40 \text{ cm}$ ) dat door de onderzoeker werd bewogen of aan de binnenzijde van een draaitrommel waarin het kind zich bevond samen met de onderzoeker. De stimulatie snelheid bij aanbieding via het vel papier was ca.  $15^\circ/\text{sec}$  voor kinderen tot 3 maanden en daarboven ca.  $30^\circ/\text{sec}$ , maar altijd zodanig dat een optimale respons werd verkregen. Bij aanbieding in de draaitrommel werden de stimuli aangeboden met snelheden van  $15^\circ$ ,  $30^\circ$  en  $75^\circ/\text{sec}$ . Het patroon werd hierbij zowel naar links (counter-clockwise) als naar rechts (clockwise) bewogen. De oogbewegingen bestaan uit volgbewegingen in de richting van de stimulatie en snelle

terugslagen in de andere richting (saccades).



*Fig. 2.3 Het onderzoek van de optokinetische nystagmus door bewegen van een random-dot patroon. De onderzoeker observeert de oogbewegingen van het kind.*

De oogbewegingen werden door de onderzoeker geobserveerd en beoordeeld op kwaliteit van volgbeweging en op symmetrie bij stimulatie naar links en naar rechts.

Op de afdeling Fysiologie I konden deze oogbewegingen ook worden geregistreerd met behulp van electro-oculografische registratie met Ag-AgCl elektroden op de laterale ooghoek van beide ogen. De oogbewegingen werden uitgeschreven via DC versterking. De relatieve snelheid van de langzame volgbeweging naar links en naar rechts en het aantal saccades per tijdseenheid kon zo worden bepaald.

De normale binoculaire optokinetische nystagmus is vanaf de geboorte richtings-symmetrisch bij stimulatie naar links en naar rechts. De monoculaire OKN in de eerste 3 tot 6 maanden na de geboorte verloopt asymmetrisch met een betere respons bij stimulatie in temporo-nasale richting (Van Hof-Van Duin en Mohn 1984, 1986c).

#### **4. Dreigknip respons**

De dreigkniprespons werd getest door een hand of voorwerp snel naar het hoofd van het kind te brengen. De normale respons hierop is knipperen met de ogen, waarbij een onderscheid kan worden gemaakt tussen een visuele en een tactiele component. Eerst werd de visuele component onderzocht door een stuk plexiglas tussen het hoofd van het kind en de naderende hand te houden, zodat de luchtstroom werd tegengehouden. De visuele dreigkniprespons is normaal aanwezig vanaf ca. 3 maanden na de geboorte (Van Hof-Van Duin en Mohn 1986d). Bij afwezigheid van de visuele component werd de tactiele component onderzocht door het plexiglas weg te halen.



*Fig. 2.4 Visuele dreigkniprespons. De onderzoeker brengt een hand naar het kind toe, terwijl plexiglas tussen de hand en het hoofd van het kind wordt gehouden. Het kind reageert met oogknippen.*

## 5. Stereopsis

De aanwezigheid van stereopsis (binoculair dieptezien) kan worden onderzocht door één beeld met een bepaald hoekverschil aan beide ogen afzonderlijk aan te bieden. Bij de Lang test wordt dit bereikt door een random dot patroon te bedekken met een laagje uit kunststof bestaande cilinders en bij de Titmus test door het gebruik van een bril met glazen, waarvan de polarisatie richting verschillend is. De aanwezigheid van stereopsis werd onderzocht op de leeftijd van 2½ jaar.

De Lang test bestaat uit een kaartje waarop zich 3 figuren bevinden, die slechts kunnen worden waargenomen als het kind diepte perceptie heeft. De figuren lijken zich dan boven het vlak van het kaartje te bevinden. De mate van stereoscopisch zien kan worden uitgedrukt in dispariteit (dit is het hoekverschil tussen de projectie op de retina van het linker en rechter oog, uitgedrukt in boog seconden). De 3 figuren op de Lang kaart hebben een verschillende dispariteit (550, 600 en 1200 boogsec.).

Door het kaartje voor het kind te houden op een afstand van 40 cm kon de reactie van het kind worden geobserveerd. Als het kind duidelijk greep naar de figuren of ze kon benoemen, werd de test als positief beoordeeld. Een negatieve test kon zowel afwezigheid van stereoscopisch zien als ook het niet begrijpen van de test betekenen. Het onderscheid daartussen was tot de leeftijd van 3 à 4 jaar moeilijk te maken.

Bij de Titmus test is het dragen van een bril met gepolariseerde glazen noodzakelijk. Via het testen van de vlieg (dispariteit 1000 boogsec) kon aan/afwezigheid van stereoscopisch zien worden getest. Kwantificering hiervan was mogelijk via het aanbieden van rijen beestjes (400, 200 en 100 boogsec) en rondjes (tot 20 boogsec). Deze test was meestal

toepasbaar vanaf ca. 2½ jaar, maar echt quantificeren van de stereopsis was op deze leeftijd nog moeizaam.

## **6. Algemeen orthoptisch onderzoek**

Hierbij werd gebruik gemaakt van de gebruikelijke onderzoeksmethoden. Het aanwezig zijn van binoculaire volgbewegingen werd onderzocht door het bewegen van voorwerpen (speelgoedbeestjes en poppetjes). Indien volgbewegingen aanwezig waren kon vervolgens de motiliteit van de ogen worden onderzocht in verschillende richtingen. Indien afwijkingen van de motiliteit aanwezig waren werd het onderzoek uitgebreid door monoclair onderzoek van de motiliteit.

Vervolgens werd de oogstand beoordeeld d.m.v. de symmetrie van reflex-beelden op de cornea (Hirschberg test). Terwijl het kind een lampje of speeltje fixeerde kon het optreden van een instelbeweging worden onderzocht tijdens het plaatsen en weer weghalen van een hand voor één oog daarvan (afdek test).

Een nadere beoordeling van de oogstand vond plaats via de prismatest. Hierbij werd via een prisma van 15 dioptrieën de afbeelding op de retina verschoven in temporale richting. Indien het kind binoculaire samenwerking heeft leidt dit tot dubbelbeelden en zal dit gecorrigeerd worden door een beweging naar binnen (nasaal) van het oog waarvoor het prisma zich bevindt. Een zodanige nasaalwaardse beweging duidt op binoculaire samenwerking. De directe prismatest werd voor beide ogen uitgevoerd.

Daarna werd de indirecte prismatest uitgevoerd. Hierbij werd het prisma met de basis nasaal voor een oog geplaatst, waardoor de afbeelding op de retina naar nasaal werd verschoven. Omdat correctie hiervan een divergente beweging vereist zal deze test gewoonlijk negatief zijn. Hiermee kon het aanwezig zijn van een dominantie van één van de ogen worden onderzocht.

Met deze combinatie van reflexbeelden, afdekttest en prismatest kon de aanwezigheid van een eso/exotropie (strabismus convergens/divergens) of eso/exoforie (latent strabismus) worden vastgesteld.

Hierna testte de onderzoeker de directe en de indirecte pupilreflex.

Voor het screenen van de refractie bij de groep kinderen van 2½ jaar werd gebruik gemaakt van de techniek van isotrope fotorefractie (Howland et al. 1983) en van skiascopie zonder cycloplegie.





## Hoofdstuk 3<sup>1</sup>

### De ontwikkeling van de binoculaire en de monoculaire gezichtsscherpte bij kinderen van 0 tot 4 jaar

Dit hoofdstuk beschrijft de ontwikkeling van de gezichtsscherpte vanaf de leeftijd van 0 jaar tot de leeftijd van 4 jaar zoals bepaald met behulp van de Acuity-card techniek. Het eerste deel beschrijft de resultaten bij kinderen van 1 tot 4 jaar. Dit zijn geheel nieuwe gegevens.

In het tweede deel worden met dezelfde statistische methoden als in het eerste deel eerder door Mohn en Van Hof-Van Duin (1986a) verzamelde en gepubliceerde resultaten, aangevuld met nieuwe gegevens, bewerkt om referentiegrenzen bij kinderen van 0 tot 60 weken op vergelijkbare wijze op te stellen als bij kinderen van 1 tot 4 jaar.

#### Deel I

##### Inleiding

Tot de leeftijd van 2½ à 3 jaar is het niet mogelijk de gezichtsscherpte te bepalen met behulp van conventionele methoden als plaatjes- en letterkaarten. Voor het gebruik van deze methoden is het noodzakelijk dat kinderen kunnen praten of wel op een betrouwbare manier figuren kunnen aanwijzen.

In de laatste 15 jaar zijn verschillende gedragsmatige technieken ontwikkeld om toch de gezichtsscherpte te kunnen vaststellen. Bij al deze methoden wordt ervan uitgegaan dat kinderen patronen fixeren indien deze worden aangeboden in een neutrale omgeving, zoals aangetoond door Fantz in 1958. Ondanks verschillende uitvoeringen van de zogenaamde Forced-choice Preferential Looking (FPL) techniek (Teller et al. 1974, Gwiazda et al. 1978, Atkinson et al. 1982), zijn door verschillende onderzoekers in diverse onderzoekscentra vergelijkbare gegevens verkregen. De gezichtsscherpte op de leeftijd van 1 jaar bedraagt nog slechts ca. 3 boogminuten, wat lager is dan bij volwassenen, die met gebruik maken van dezelfde stimuli een gezichtsscherpte van

---

<sup>1</sup> Geaccepteerd: D.J.Heersema en J. Van Hof-Van Duin "Age norms for visual acuity in toddlers using the acuity card procedure" in *Clinical Vision Sciences* en in verkorte vorm: D.J. Heersema en J. Van Hof-Van Duin: "Gedragsmatige bepaling van de gezichtsscherpte bij kinderen van 1 tot 4 jaar" in het *Tijdschrift voor Kindergeneeskunde*.

minder dan 1 boogminuut kunnen bereiken.

Bij de leeftijdsgroep van 1 tot 4 jaar is met bovengenoemde methoden weinig onderzoek verricht. Kinderen in deze leeftijds periode zijn moeilijker te onderzoeken. Ze zijn snel afgeleid, zodat bij het onderzoek goed de aandacht moet worden vastgehouden en de duur van het onderzoek niet te lang mag zijn. Om hieraan tegemoet te komen werd de preferential looking methode gemodificeerd tot een methode met beloning (de operante preferential looking: OPL). Met behulp hiermee kon het onderzoek worden uitgebreid tot de peuter leeftijd (Mayer en Dobson 1980, Birch et al. 1983). De belangrijkste nadelen van de FPL/OPL methoden zijn dat er steeds 2 tot 3 onderzoekers noodzakelijk zijn en dat het succespercentage bij peuters vrij laag is. Een ander nadeel vormt de grootte van de opstelling, die (poli-) klinisch gebruik moeilijk maakt.

Om een methode te ontwikkelen die goed bruikbaar is in klinische omstandigheden, minder onderzoekers vereist en eenvoudig te verplaatsen is, werd de Acuity-card methode ontwikkeld (McDonald et al. 1985). Deze methode werd beschreven in Hoofdstuk 2.

De Acuity-card methode is tot nu toe vooral gebruikt bij kinderen tot 1 jaar en onderzoeken in diverse centra (Dobson et al. 1986, McDonald et al. 1986a, Mohn en Van Hof-Van Duin 1986a, Sebris et al. 1987, Teller et al. 1986, Mohn et al. 1988) gaven vergelijkbare resultaten als met de standaard FPL methode. Tevens bleek de methode klinisch goed bruikbaar te zijn bij normale kinderen, bij kinderen met oogheelkundige afwijkingen en bij mentaal gehandicapte kinderen (Mohn et al. 1988, Van Hof-Van Duin et al. 1987, Sebris et al. 1987, Hertz et al. 1988).

Met de Acuity-card methode zijn slechts gegevens bekend bij kleine groepen kinderen tussen 1 en 4 jaar (McDonald et al. 1986b) en leeftijds normen ontleend aan een voldoende aantal kinderen ontbreken.

In dit proefschrift wordt de ontwikkeling van visuele functies bij verschillende risicogroepen ook boven de leeftijd van 12 maanden beschreven. Om deze reden was het noodzakelijk het onderzoek uit te breiden met de normale ontwikkeling van de gezichtsscherpte bij kinderen tussen 1 en 4 jaar, voor het vaststellen van referentie waarden.

In de eerste 8 à 9 maanden na de geboorte neemt de gezichtsscherpte snel toe en daarna langzamer (Van Hof- Van Duin en Mohn 1986a). De psychometrische functie (het percentage juiste keuzes als functie van de spatiële frequentie) verloopt steiler in

de leeftijdsgroep boven 1 jaar dan bij jongere kinderen (Mayer en Dobson 1982). Deze gegevens maken het mogelijk de Acuity-card methode te modificeren door kleinere stap groottes te gebruiken tussen opeenvolgende kaarten. In tegenstelling tot hele of halve octaafstappen<sup>2</sup> zoals gebruikt in voorgaande studies, werd gebruik gemaakt van 1/3 octaafstappen.

Hiermee werd tevens het advies opgevolgd van de "Committee on Vision" (1980) met betrekking tot het testen van de gezichtsscherpte bij oudere kinderen en volwassenen. De aanbevolen stapgrootte is 0,1 log-unit, wat overeen komt met 1/3 octaaf stap. Deze stapgrootte wordt reeds gebruikt bij enkele letterkaarten, zoals de Sloan kaart (1959). Met deze gemodificeerde Acuity-card methode werd onderzoek gedaan bij kinderen op consultatiebureaus te Zoetermeer en Vlaardingen.

### **Methoden**

Voor het vaststellen van de gezichtsscherpte werd gebruik gemaakt van de opstelling, zoals beschreven in hoofdstuk 2 (zie Fig. 2.1).

De streepatronen varieerden in spatiële frequentie tussen 30 en 0,3 boogminuten met stapgroottes tussen de kaarten van 1/3 octaaf. De luminantie varieerde tussen de 35 en 45 cd/m<sup>2</sup>. De totale set kaarten bestond uit 23 kaarten. De gebruikte streepatronen werden fotografisch gemaakt (Neroc) en bij het maken van de kaarten werd assistentie verleend door de Centrale Research Werkplaats (Erasmus Universiteit Rotterdam).

De duur van de test vanaf het bepalen van de juiste positie van het kind tot de laatste presentatie werd opgenomen. Het testen van de gezichtsscherpte begon altijd binoculair, waarna geprobeerd werd dit ook monoculair te doen door een oog af te dekken met een oogpleister, een bril met één opening of moeders hand.

Het onderzoek werd uitgevoerd door onderzoekers die allen ruime ervaring hadden met de Acuity-card methode.

Voordat het onderzoek van de gezichtsscherpte werd uitgevoerd, werd eerst orthoptisch onderzoek verricht. Hierbij werd gekeken naar oogstand, oogmotiliteit en pupil reflexen. Aan alle ouders werd vooraf toestemming gevraagd en uitleg gegeven over het doel van het onderzoek.

---

<sup>2</sup> Een octaafstap is een verdubbeling of halvering van de streepbreedte.

### **Onderzoeksgroep**

De onderzoeksgroep bestond uit 237 kinderen, die werden onderzocht tijdens het normale controle bezoek aan consultatiebureaus te Vlaardingen en Zoetermeer. De resultaten van 26 kinderen werden niet gebruikt wegens prematuriteit (n=5), perinatale complicaties (n=7), mentale retardatie (n=4), adoptie met ontbreken van gegevens over de voorgeschiedenis (n=3) en strabismus (n=7).

De resultaten van 211 gezonde à terme geboren kinderen werden gebruikt voor de berekening van de referentiewaarden.

Tevens werden 22 volwassenen (leeftijd 23 - 32 jaar) met dezelfde methode onderzocht om vergelijking met de gezichtsscherpte van volwassenen mogelijk te maken. Deze volwassenen waren indien noodzakelijk gecorrigeerd tot een gezichtsscherpte van minimaal 6/6 (Snellen).

De inter-observer betrouwbaarheid voor de binoculaire gezichtsscherpte bepaling werd onderzocht bij 50 kinderen tussen 1 en 2½ jaar oud. Bij deze kinderen werd de binoculaire gezichtsscherpte bepaling herhaald door een tweede observator, die niet op de hoogte was van de uitkomst van de eerste bepaling.

### **Resultaten**

Het was mogelijk de binoculaire gezichtsscherpte te bepalen bij 210 kinderen. De resultaten van de individuele bepalingen zijn weergegeven in Fig. 3.1.

Voor de binoculaire gezichtsscherpte werden de kinderen ingedeeld naar leeftijd in 10 groepen van 21 kinderen, waarin de gezichtsscherpte toenam van 1,8 boogminuten (SD 0,31 oct.) op de leeftijd van 1,2 jaar tot 0,9 boogminuten (SD 0,37 oct.) op de leeftijd van 4,2 jaar (zie Tabel 3.1).

De gemiddelde binoculaire gezichtsscherpte van volwassenen was 39 boogseconden (SD 0,29 oct.) Het succes percentage voor de binoculaire gezichtsscherpte bepaling was 99,5% en de gemiddelde testduur was 3,3 minuten (SD 1,16).

Het onderzoek van de inter-observer betrouwbaarheid liet een goede overeenkomst zien tussen de onderzoekers. Bij de onderzochte 50 kinderen was het verschil tussen de eerste en tweede test kleiner dan of gelijk aan 1 testkaart (= 1/3 octaaf) bij 41 kinderen (82%) en kleiner dan of gelijk aan 3 testkaarten (= 1 octaaf) bij 49 kinderen (98%) (zie Fig. 3.2).

Tabel 3.1

Aantal onderzochte kinderen en gemiddelde binoculaire gezichtsscherpte per leeftijdsgroep.

Leeftijd (jaren)	N	Gezichtsscherpte (boogmin)	SD (oct)	Testtijd (min)
1,13-1,25	21	1,78	0,31	2,87
1,25-1,38	21	1,71	0,51	3,37
1,39-1,67	21	1,51	0,41	3,64
1,67-1,95	21	1,69	0,43	3,19
1,96-2,38	21	1,34	0,27	3,66
2,38-1,60	21	1,21	0,27	3,66
2,66-3,16	21	1,02	0,36	3,31
3,21-3,50	21	1,03	0,43	3,60
3,54-4,00	21	0,97	0,27	3,31
4,01-4,25	21	0,90	0,37	3,50
23-32	22	0,65	0,29	

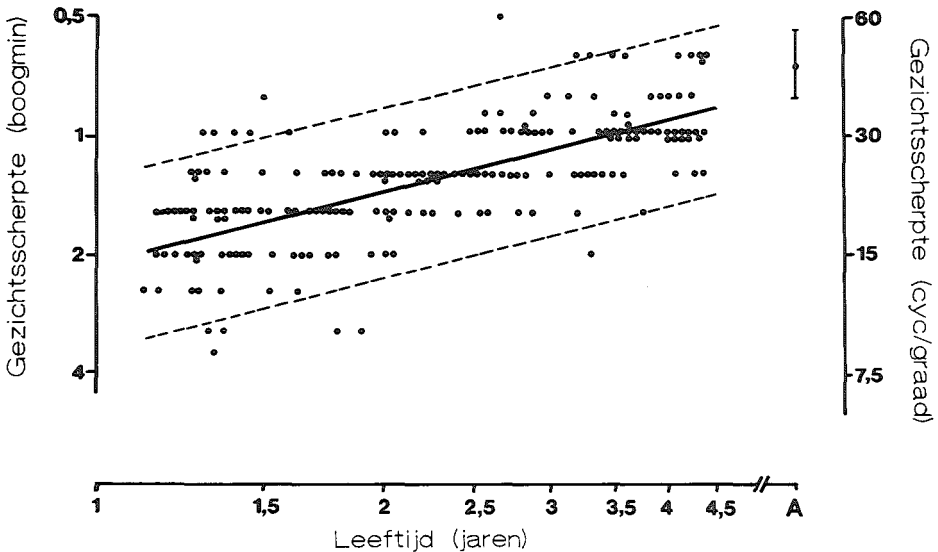
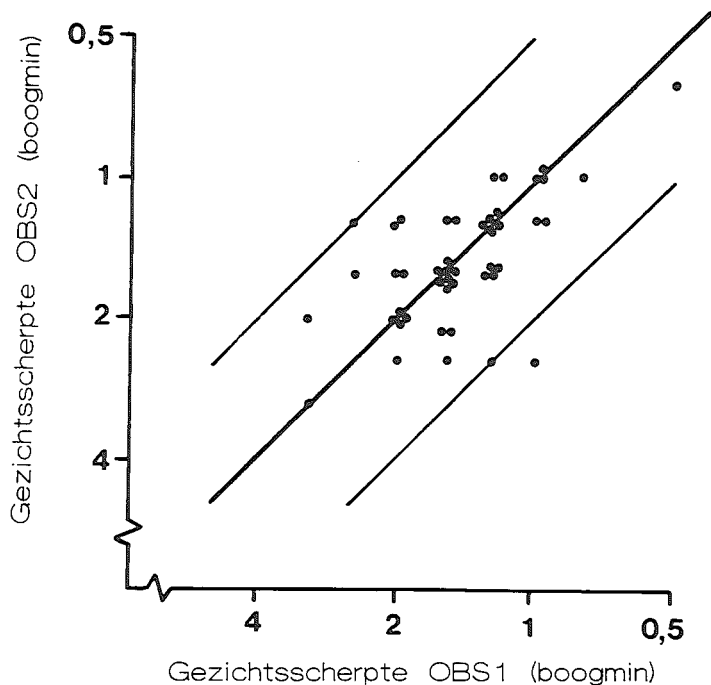


Fig. 3.1 Binoculaire gezichtsscherpte als functie van de leeftijd bij 210 gezonde à terme geboren kinderen. Elk puntje is de gezichtsscherpte waarde van 1 kind. De getrokken lijn is de regressie lijn van log (gezichtsscherpte) tegen log (leeftijd). De stippellijnen geven de 5% en 95% grenzen aan. "A" is de gemiddelde gezichtsscherpte  $\pm$  1SD van 22 volwassenen bepaald met dezelfde methode.



*Fig. 3.2 Vergelijking van de binoculaire gezichtsscherpte bepaling bij 50 kinderen van 1 tot 2½ jaar door 2 verschillende onderzoekers bij hetzelfde kind. De centrale lijn geeft geen verschil aan tussen beide bepalingen en de buitenste lijnen een verschil van 1 octaaf.*

Het bepalen van de monoculaire gezichtsscherpte voor beide ogen was mogelijk bij 119 kinderen en voor één van beide ogen bij 13 kinderen.

De resultaten van de bepaling in het oog dat als eerste werd getest zijn weergegeven in Fig. 3.3 (n = 132). De gemiddelde monoculaire gezichtsscherpte nam toe van 1,7 boogminuten (SD 0,42 oct) op de leeftijd van 1,2 jaar tot 1 boogminuut (SD 0,38 oct.) op 4,2 jaar. De gemiddelde monoculaire gezichtsscherpte van de volwassenen was 0,7 boogminuten (SD 0,25 oct.). De kinderen werden ingedeeld in 10 groepen van 13 tot 15 kinderen (zie Tabel 3.2).

Het met succes testen van de monoculaire gezichtsscherpte werd gedefinieerd als het bereiken van een betrouwbare gezichtsscherpte bepaling in beide ogen. Het succespercentage varieerde van 50% op de leeftijd van 1,25 jaar tot 100% op de leeftijd van 4 jaar. Dit is weergegeven in Fig. 3.4.

Tabel 3.2

Aantal onderzochte kinderen en gemiddelde monoculaire gezichtsscherpte per leeftijdsgroep.

Leeftijd (jaren)	N	Gezichtsscherpte (boogmin)	SD (oct)	Testtijd (min)
1,13-1,29	13	1,73	0,43	2,20
1,33-1,57	13	1,79	0,33	1,93
1,58-2,00	13	1,67	0,32	2,13
2,00-2,44	13	1,48	0,37	2,19
2,44-2,60	13	1,28	0,37	1,63
2,67-3,16	13	1,52	0,36	2,07
3,21-3,42	13	1,23	0,19	2,22
3,46-3,83	13	1,05	0,21	1,93
3,84-4,04	13	1,07	0,25	1,61
4,06-4,25	15	0,97	0,38	1,84
23-32	22	0,72	0,25	

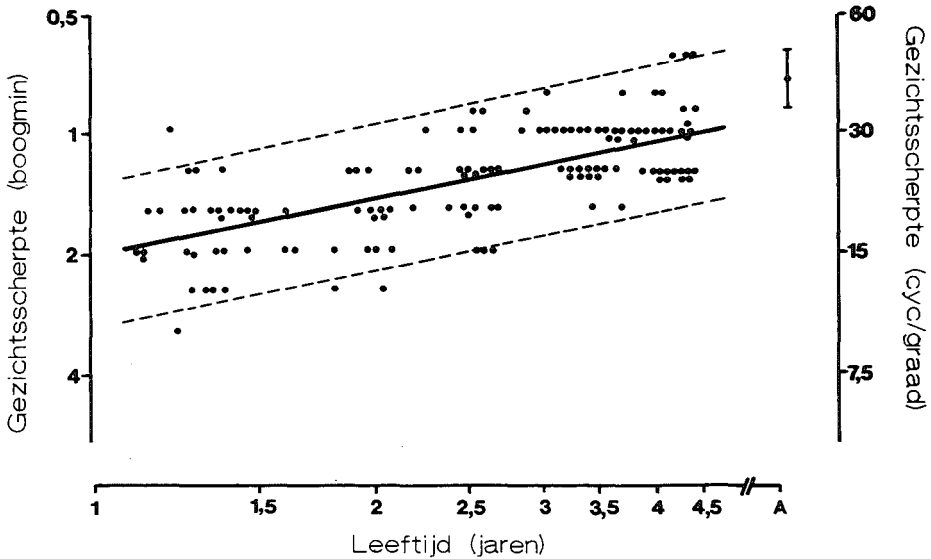


Fig. 3.3 Monoculaire gezichtsscherpte als functie van de leeftijd bij 132 gezonde à terme geboren kinderen. Voor de gebruikte afkortingen zie Fig. 3.1.

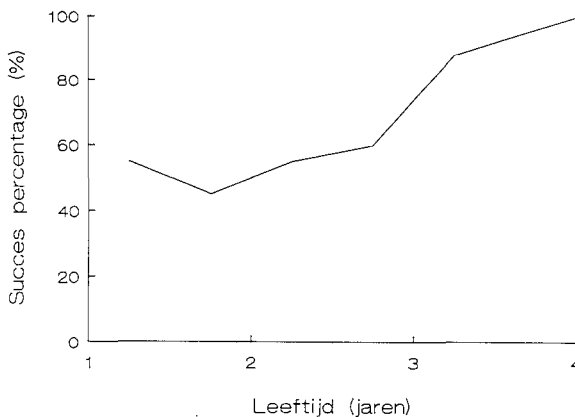


Het niet toelaten van het afdekken van één oog was altijd de reden voor het mislukken van de test. De gemiddelde testduur van de monoculaire bepaling van één oog was 2,05 minuten (SD 1,0 min).

Het verschil tussen de gezichtsscherpte van beide ogen was kleiner dan of gelijk aan 1/3 octaaf bij 110 kinderen (92%) en kleiner dan of gelijk aan 1 octaaf bij 119 kinderen (100%) (zie Fig. 3.5).

De binoculaire gezichtsscherpte was beter dan de monoculaire gezichtsscherpte van het beste oog bij 39 kinderen en minder goed bij 32 kinderen. Bij 56 kinderen was er geen verschil tussen de binoculaire gezichtsscherpte en de hoogste monoculaire waarde. Wanneer de binoculaire gezichtsscherpte werd vergeleken met de gezichtsscherpte van het eerst geteste oog, dan was er geen verschil bij 62 kinderen; de binoculaire waarde was beter dan de monoculaire bij 48 kinderen en minder goed bij 22 kinderen.

Hierbij was geen duidelijk verschil aanwezig tussen de verschillende leeftijdsgroepen.

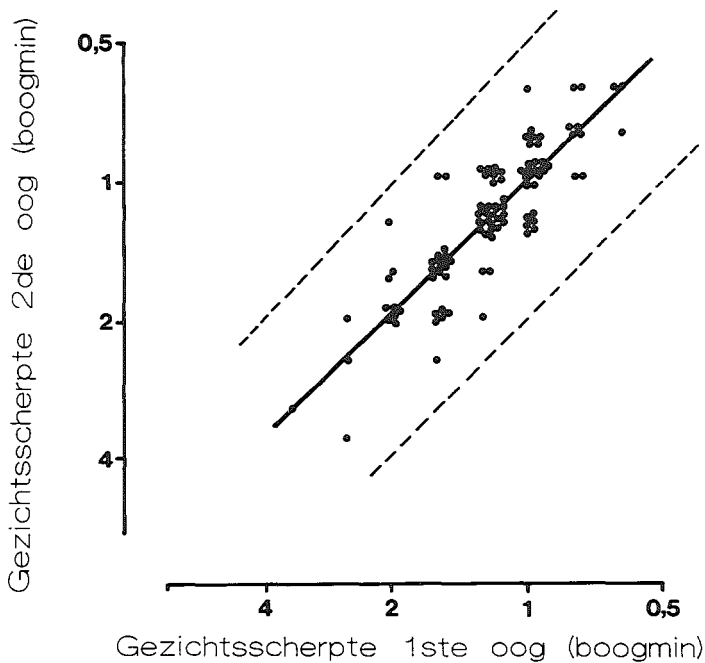


*Fig. 3.4 Succes percentage van de monoculaire gezichtsscherpte bepaling uitgezet tegen de leeftijd.*

### Statistiek

Groepen van 21 kinderen voor de binoculaire bepalingen en 13 kinderen voor de monoculaire bepalingen werden gevormd na rangschikking op leeftijd (zie Tabel 3.1 en 3.2). De spreiding van de gezichtsscherpte binnen de groepen werd uitgerekend. Omdat de spreiding niet significant toe- of afnam met de leeftijd, kon de gemiddelde spreiding

voor de gehele groep worden berekend. Deze gemiddelde spreiding bedroeg 0,12 log-units (0,40 octaaf) voor de binoculaire gezichtsscherpte en 0,10 log-units (0,33 octaaf) voor de monoculaire gezichtsscherpte. Om de ontwikkeling van de gezichtsscherpte te karakteriseren werd de lineaire regressie van de gezichtsscherpte tegen de leeftijd bepaald, beide op logaritmische schaal. Dit leverde de volgende vergelijkingen op:  $y = -0,56x + 0,30$  voor de binoculaire gezichtsscherpte en  $y = -0,51x + 0,32$  voor de monoculaire gezichtsscherpte, waarbij  $y = \log(\text{gezichtsscherpte in boogminuten})$  en  $x = \log(\text{leeftijd in jaren})$ .



*Fig. 3.5 Vergelijking van de monoculaire gezichtsscherpte bepaling van beide ogen. De getrokken lijn betekent geen verschil tussen beide bepalingen en de gestippelde lijn geeft een verschil van 1 octaaf aan.*

Toepasbaarheid van het model werd getoetst door ANOVA van de residuele spreiding tussen de leeftijdsgroepen tegen de spreiding binnen de groepen. Omdat de F-test geen significante waarden bereikte (binoculair :  $F_{(8,200)} = 1,53, p > 0,05$ , monoculair  $F_{(8,122)} = 0,49, p > 0,05$ ), werden de modellen aanvaard als goede weergaven van de groei van

binoculaire en monoculaire gezichtsscherpte in deze leeftijdsperiode.

Met de gemiddelde waarden voor de spreiding werden buitenste referentie grenzen opgesteld (Bezemer 1981). De 5% en 95% grenzen werden berekend met een betrouwbaarheid van 90% (tabellen volgens Owen 1962). De referentie grenzen liggen dan op 1,8 SD van de regressie lijn ofwel 0,69 octaaf voor de binoculaire en 0,59 octaaf voor de monoculaire bepaling.

Het verschil in hellings coefficient en intercept voor de binoculaire en de monoculaire regressie lijn was niet significant (t-test). Evenmin was er een significant verschil tussen de binoculaire waarden en de monoculaire waarden van het beste oog (Wilcoxon Rang-teken toets), maar het verschil van de binoculaire waarde ten opzichte van de monoculaire waarde van het eerst geteste oog was wel significant (Wilcoxon Rang-teken toets,  $p < 0.01$ ).

### **Discussie**

De gemodificeerde Acuity-card methode was een snelle methode met een hoog succespercentage voor de (poli-)klinische bepaling van de binoculaire gezichtsscherpte bij peuters. De modificatie door het gebruik van 1/3 octaaf stappen, in tegenstelling tot halve of hele octaaf stappen, bleek goed bruikbaar te zijn bij deze leeftijdsgroep.

Herhaling van de binoculaire bepaling door verschillende onderzoekers bij hetzelfde kind gaf goed vergelijkbare resultaten te zien.

De resultaten laten een geleidelijke groei zien van de binoculaire en de monoculaire gezichtsscherpte van 1 tot 4 jaar, waarbij de volwassenen waarden nog niet geheel worden bereikt.

Als de resultaten worden vergeleken met die van andere auteurs, eveneens bereikt met streppatronen maar met verschillende technieken (OPL: Mayer en Dobson 1982, Birch et al. 1983, Van Hof-Van Duin en Mohn 1986a, Contrast sensitiviteit<sup>1</sup> : Atkinson et al. 1981, Acuity-cards: McDonald et al. 1986b, Mohn et al. 1988), dan wordt een soortgelijke groei van de binoculaire gezichtsscherpte gezien (zie Fig. 3.6). De resultaten van deze auteurs liggen echter in de leeftijdsgroep van 1 tot 2½ jaar 0,5 tot 1 octaaf lager dan die beschreven in dit hoofdstuk.

---

1 Contrast sensitiviteit is een techniek waarbij de contrast drempel voor het onderscheiden van een aantal streepbreedtes van verschillende grijsgradaties wordt bepaald.

Vergeleken met de resultaten bij babies tot 1½ jaar (Mohn et al. 1988), zoals beschreven in deel 2 van dit hoofdstuk, liggen de waarden gevonden met de 1/3 stapgroottes ca. 0,4 octaaf hoger. Dit verschil kan worden verklaard door het gebruik van halve octaaf stappen bij de babies.

De verschillen met de bovengenoemde auteurs kunnen diverse oorzaken hebben. Het gebruik van hele octaaf stappen in enkele onderzoeken leidt eveneens tot lagere waarden. Daarnaast speelt met name in de OPL onderzoeken de langere testduur een rol, waarbij de motivatie van de kinderen mogelijk afneemt.

Bij het onderzoek van McDonald et al. (1986b) werd bij 34 van de 201 kinderen de kaart met de hoogste spatiële frequentie aangewezen als gezichtsscherpte waarde. De kinderen hadden mogelijk nog een hogere waarde kunnen bereiken, indien kaarten met fijnere streeppatronen aangeboden waren.

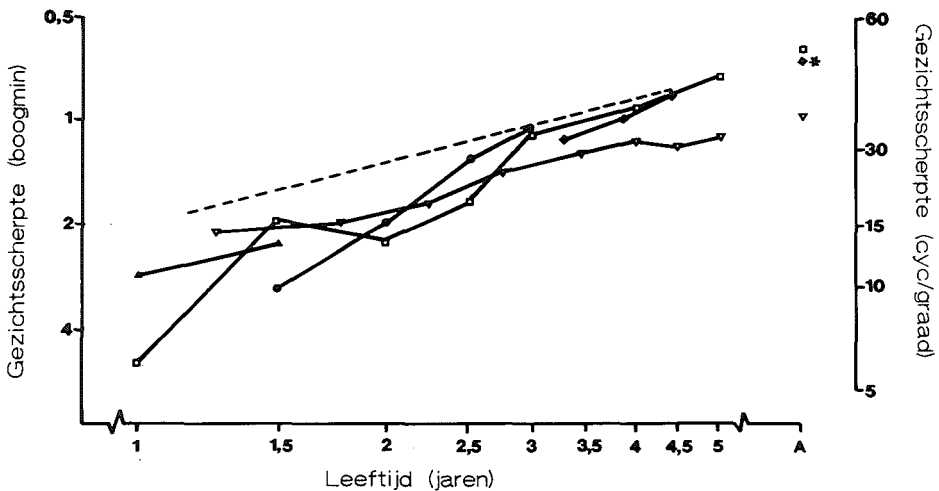


Fig. 3.6 *Vergelijking van de ontwikkeling van de binoculaire gezichtsscherpte bij kinderen van 1 tot 4 jaar, zoals bepaald in verschillende laboratoria door diverse onderzoekers. OPL: □ Mayer en Dobson 1982 en ▽ Birch 1983; Contrast gevoeligheid: ◆ Atkinson et al. 1982; Acuity-cards: ● McDonald et al. 1986a; ▲ Mohn et al. 1988; -- \* Heersema en Van Hof- Van Duin 1988.*

Verder is opmerkelijk dat gedurende de onderzochte leeftijdsperiode van 1 tot 4 jaar het respons patroon van de kinderen verandert. Aanvankelijk zijn alleen oog- en hoofdbewegingen aanwezig, terwijl oudere kinderen ook verbale responsen geven en/of patronen gaan aanwijzen. Deze verbale responsen en het aanwijzen zijn vooral aanwezig bij relatief eenvoudige taken zoals het onderscheiden van de bredere streepatronen. Als de taak moeilijker wordt (bij de smallere strepen), worden de reacties meestal aarzelend. In het hier beschreven onderzoek werd voornamelijk gelet op oog bewegingen, wat volgens de observatoren meestal een iets hogere gezichtsscherpte waarde opleverde dan wanneer werd uitgegaan van het aanwijzen door het kind. Mogelijk speelt ook dit een rol bij de verschillen in resultaten bereikt door diverse auteurs.

De spreiding van de gezichtsscherpte waarden was met 0,4 octaaf iets hoger dan de spreiding bij de volwassenen van 0,29 octaaf. Deze spreiding ligt tussen de spreiding van 0,27 octaaf en 0,5 octaaf zoals beschreven door Mohn et al. (1988) bij kinderen van 1 en 1½ jaar, maar is kleiner dan de spreiding tussen 0,5 en 1 octaaf bij jonge kinderen (Mayer en Dobson 1982, McDonald et al. 1986a, Van Hof-Van Duin en Mohn 1986a). Vergeleken met de spreiding gevonden door Atkinson et al. (1981) met de contrast gevoeligheid methode van 0,14 tot 0,20 octaaf ligt de spreiding in dit onderzoek op een iets hoger niveau.

De betrouwbaarheid van de binoculaire gezichtsscherpte bepaling was hoog en vergelijkbaar met de inter-observer verschillen gevonden door McDonald et al. (1986b) in dezelfde leeftijds groep en door McDonald et al. (1986a) bij jongere kinderen.

Het verschil in gezichtsscherpte tussen de ogen was in dezelfde orde van grootte als het inter-observer verschil, zodat dit niet zozeer echte verschillen tussen ogen weerspiegelt als wel de spreiding van de bepaling. Van een significant verschil in gezichtsscherpte tussen beide ogen kan pas worden gesproken bij een verschil van 1 octaaf of meer.

De binoculaire gezichtsscherpte was gemiddeld steeds iets hoger dan de monoculaire gezichtsscherpte, maar het verschil in helling en intercept van de regressie lijn was niet significant. Ook bij individuele kinderen was de binoculaire gezichtsscherpte niet duidelijk hoger dan de monoculaire gezichtsscherpte. Het verschil tussen de gemiddelde binoculaire en monoculaire gezichtsscherpte bij volwassenen was wel significant, maar vrij klein.

Het aantal onderzoeken naar de ontwikkeling van de monoculaire gezichtsscherpte bij kinderen van 1 tot 4 jaar is zeer beperkt (McDonald et al. 1986b, Lewis en Maurer

1986). Deze auteurs rapporteren lagere waarden voor de monoculaire gezichtsscherpte dan in ons onderzoek. Het verschil met McDonald (1986b) kan wederom voor een deel worden verklaard door het gebruik van sets kaarten met een begrensde bovenwaarde. Het succespercentage voor de monoculaire gezichtsscherpte bepaling varieert in de literatuur van 57% tot 94% op 18 en 36 maanden (Lewis en Maurer 1986), 67% bij 18 tot 32 maanden (Dobson et al. 1986) en 75% tot 100% op 24 en 36 maanden (McDonald et al. 1986b). In het hier beschreven onderzoek varieerde het succespercentage van 50% tot 2½ jaar tot 100% op de leeftijd van 4 jaar.

De groeisnelheid van de gezichtsscherpte in deze leeftijds groep, zoals weergegeven door een hellings coëfficiënt van 0,56, is kleiner dan de groeisnelheid (coëfficiënt=0,90) bij de jongere leeftijds groep zoals beschreven in deel 2 van dit hoofdstuk. Dit is echter te verwachten bij een functie die een bepaalde plateau waarde heeft.

De volwassen waarde werd nog niet bereikt op de leeftijd van 4,2 jaar. In enkele onderzoeken (Atkinson et al. 1981, Mayer en Dobson 1982) werd het bereiken van een gezichtsscherpte waarde voor streepatronen van 1 boogminuut gerapporteerd op de leeftijd van 3 tot 5 jaar en als volwassen waarde aangegeven. Hierbij moet echter in rekening worden gebracht dat volwassenen, niet alleen voor streepatronen, maar ook voor letter optotypen een gezichtsscherpte kunnen bereiken die hoger is dan 1 boogminuut (Snellen equivalent 6/6) (Campbell en Green 1965, Riggs 1965).

Dit bleek ook bij in dit onderzoek waar de gemiddelde waarde voor de binoculaire gezichtsscherpte van de volwassenen 0,65 boogminuten was.

Ook met behulp van electrofysiologische methoden, zoals met visual evoked potentials (VEP), kan onderzoek worden gedaan naar de ontwikkeling van de gezichtsscherpte bij kinderen. De resultaten die hiermee door diverse onderzoekers zijn verkregen variëren met de gebruikte technieken. Wanneer de amplitude van de VEP als maat werd genomen, werden al volwassen waarden gerapporteerd variërend van het eerste tot het derde levensjaar (zie voor een overzicht Sokol 1988). Nam men echter de latentietijd als maat, dan werd door enkele onderzoekers een ontwikkeling gevonden die doorging tot aan de puberteit (De Vries-Khoe en Spekreijse 1982). Deze ontwikkeling van de latentietijd zou in verband kunnen staan met de toename van de mate van myelinisatie in de nervus en tractus opticus (Magoon en Robb, 1981) en in corticale-subcorticale verbindingen (Yakovlev en Lecours 1967).

Naast de mate van myelinisatie zijn nog tenminste 2 factoren te noemen die een rol kunnen spelen bij de ontwikkeling van de gezichtsscherpte. Ten eerste hebben histologische onderzoeken aangetoond dat de ontwikkeling van de fovea centralis doorgaat tot de leeftijd van minstens 4 jaar (Hendrickson en Yuodelis 1984, Yuodelis en Hendrickson 1986). Ten tweede is er een duidelijke verandering van het aantal synapsen in de visuele cortex gedurende de eerste levensjaren. Van 2 tot 4 maanden na de geboorte vindt er een sterke toename plaats van het aantal synapsen, terwijl vanaf 8 maanden tot 11 jaar eliminatie van synapsen in de visuele cortex optreedt waarbij ca. 40% verloren gaat (Huttenlocher et al. 1982; Huttenlocher en De Courten 1987). Hoewel de neuronale mechanismen nog onbekend zijn lijkt het aannemelijk dat behalve de rijping van de fovea centralis ook de toename van de mate van myelinisatie, de ontwikkeling van het corpus geniculatum laterale en de synaptogenese en de afname van het aantal synapsen in de visuele cortex en andere corticale gebieden een rol spelen bij de ontwikkeling van de gezichtsscherpte.

### **Conclusie**

De gemodificeerde Acuity-card methode is goed bruikbaar bij kinderen van 1 tot 4 jaar. De binoculaire gezichtsscherpte nam toe van 1,8 boogminuten tot 0,9 boogminuten van 1 tot 4 jaar en de monoculaire gezichtsscherpte van 1,7 tot 1 boogminuut.

De verschillen bij de herhaling van de binoculaire gezichtsscherpte bepaling door een tweede observator waren kleiner dan of gelijk aan 1 octaaf bij 92% van de 50 geteste kinderen.

Het succes percentage van de gezichtsscherpte bepaling met de gemodificeerde Acuity-card methode was bijna 100% voor de binoculaire bepaling en nam toe van 50% op de leeftijd van 1 tot 2 jaar tot 100% op de leeftijd van 4 jaar voor de monoculaire bepaling. De methode was snel met een gemiddelde testtijd van 3,3 minuten voor de binoculaire bepaling en 2 minuten voor de monoculaire bepaling.

Door dit deel van het onderzoek was het mogelijk de resultaten bij de in volgende hoofdstukken beschreven risicogroepen te vergelijken de resultaten bij kinderen zonder perinatale risicofactoren. Tevens kunnen de resultaten van individuele kinderen worden beoordeeld volgens de hier beschreven referentiewaarden (zie ook de Appendix).

## Deel II

### Inleiding

Door Van Hof-Van Duin en Mohn (FPL/OPL, 1986a) en Mohn et al. (Acuity-cards, 1988) werd de ontwikkeling van de gezichtsscherpte beschreven bij babies tot de leeftijd van ca. 1½ jaar. Door hen werd aangetoond dat de gezichtsscherpte snel toeneemt in de eerste postnatale maanden terwijl daarna deze groei langzamer verloopt. Om op dezelfde manier als in deel 1 van dit hoofdstuk referentie grenzen op te stellen werden de door hen verkregen resultaten aangevuld met nieuwe gegevens en opnieuw bewerkt.

Dit werd gedaan om 3 redenen. Ten eerste worden referentiegrenzen betrouwbaarder naarmate ze gebaseerd zijn op grotere aantallen kinderen. Dit werd bij de groep peuters bewerkstelligd door de hele leeftijdsperiode als één groep te nemen.

Ten tweede maakt de indeling in afzonderlijke leeftijdsgroepen het moeilijk kinderen te vergelijken die qua leeftijd tussen deze groepen in vallen. De derde reden is de aansluiting met de resultaten verkregen bij kinderen tussen 1 en 4 jaar, zoals beschreven in deel 1 van dit hoofdstuk.

### Methoden

Voor het vastleggen van de normale ontwikkeling van de gezichtsscherpte bij kinderen tot 60 weken werd evenals in het eerdere onderzoek gebruik gemaakt van de Acuity-card methode maar nu met een stapgrootte van ½ octaaf tussen opeenvolgende kaarten. De gevolgde procedure was zoals beschreven in hoofdstuk 2 (methoden).

### Onderzoeksgroep

De onderzochte groep bestond uit 54 kinderen tussen 4 en 54 weken, die werden getest tijdens hun reguliere bezoek aan het consultatiebureau.

Deze kinderen voldeden aan de volgende voorwaarden:

1. Ontbreken van perinatale complicaties
2. Normaal verloop van de ontwikkeling tot op het tijdstip van onderzoek
3. Geen afwijkingen bij het orthoptisch onderzoek.



De gegevens werden gecombineerd met de eerder verkregen resultaten bij 100 kinderen van 3 tot 60 weken. De resultaten van deze kinderen zijn eerder gepubliceerd door Mohn en Van Hof-Van Duin (1986a) en Mohn et al. (1988).

Hoewel deze kinderen vaak meerdere malen waren onderzocht werd nu slechts één onderzoeksresultaat betrokken in de berekeningen. De keuze van de bepaling, die werd betrokken in de berekeningen, werd gedaan door alleen een optimale verdeling van de resultaten over de gehele leeftijds periode na te streven zonder de uitkomsten in beschouwing te nemen. Er kan dus worden gesproken van een transversale opbouw van de resultaten.

De resultaten van prematuur en à terme geboren kinderen werden samengevoegd, omdat in het onderzoek van Van Hof-van Duin en Mohn met de FPL/OPL methoden (1986a) geen significant verschil werd gevonden tussen de ontwikkeling van de gezichtsscherpte mits gebruik werd gemaakt van de gecorrigeerde leeftijd. Dit is de postnatale leeftijd gecorrigeerd voor de vroeggeboorte.

### **Statistiek**

De gezichtsscherpte waarde werd omgerekend tot een logaritmische waarde zoals gebruikelijk (Westheimer 1979). Door transformatie van de leeftijd tot eveneens logaritmische waarden werd een verdeling gevonden van de gezichtsscherpte die goed wordt beschreven door een lineair model (zie Fig. 3.7) met als vergelijking:

$\log(v) = -0,90 \log(l) + 1,95$ , waarbij  $l$  = leeftijd in weken en  $v$  = gezichtsscherpte in boogminuten.

Toepasbaarheid van het model werd getoetst door leeftijdsgroepen te vormen en de residuele spreiding tussen de leeftijdsgroepen die niet wordt verklaard door het lineaire model te toetsen tegen de spreiding binnen de groepen (ANOVA).

Omdat hierbij geen significante afwijking van het model werd gevonden [ $F_{(8,144)}=1,14$ ,  $p>0,05$ ) werd dit geaccepteerd als goede weergave van het verloop van de gezichtsscherpte.

De spreiding van de gezichtsscherpte toonde een significante afname met de leeftijd ( $F=4,37$ ,  $p<0,05$ ).

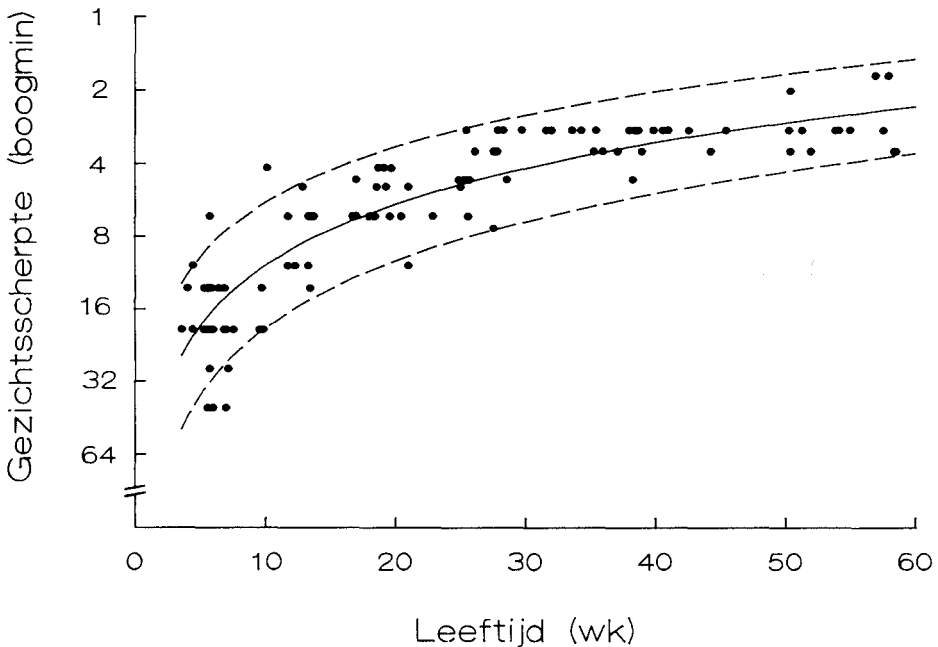
Om referentiegrenzen op te kunnen stellen voor de gezichtsscherpte was het dus noodzakelijk de spreiding als functie van de leeftijd te beschouwen. Hiervoor werd eveneens een lineair model gemaakt van spreiding tegen leeftijd, waarbij de leeftijd

logaritmisch is uitgezet. Hieruit volgt de vergelijking:  $SD = -0,07 \log(l) + 0,24$ , waarbij de SD wordt uitgedrukt in log-units en  $l =$  de leeftijd in weken.

Deze SD werd vervolgens terug geplaatst in de ontwikkeling van de gezichtsscherpte volgens de leeftijd, zodat referentiegrenzen konden worden opgesteld nl.:

$$\begin{aligned} \text{Bovengrens: } \log(v) &= -0,90 \log(l) + 1,95 - 1,8 [-0,07 \log(l) + 0,24] \\ &= -0,77 \log(l) + 1,52 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Ondergrens: } \log(v) &= -0,90 \log(l) + 1,95 + 1,8 [-0,07 \log(l) + 0,24] \\ &= -1,03 \log(l) + 2,38 \end{aligned}$$



*Fig. 3.7 Binoculaire gezichtsscherpte als functie van de leeftijd bij 154 kinderen van 3 tot 60 weken. Elk puntje is de gezichtsscherpte waarde van 1 kind. De getrokken lijn is de regressie lijn van  $\log$  (gezichtsscherpte) tegen  $\log$  (leeftijd). De stippellijnen geven de 5% en 95% grenzen aan.*

## **Discussie**

De resultaten leveren een groeicurve op waarbij een snelle groei plaats vindt in de eerste maanden na de geboorte met in de tweede helft van het eerste jaar een geleidelijke afbuiging. Hierbij wordt de ontwikkeling in de eerste 3 weken na de geboorte buiten beschouwing gelaten. Het is mogelijk dat in deze leeftijdsperiode nog geen ontwikkeling plaats vindt, maar dat kan met behulp van de hier besproken gegevens niet worden bepaald.

De gezichtsscherpte voor streepatronen neemt toe van 33 boogminuten op 3 weken tot 2,5 boogminuten op de leeftijd van 1 jaar. Deze waarde op 1 jaar is 0,33 octaaf lager dan de gezichtsscherpte van 2 boogminuten zoals beschreven in het eerste deel van dit hoofdstuk. Dit verschil kan worden verklaard door het gebruik van halve octaaf stappen bij de groep onder 1 jaar tegenover het gebruik van 1/3 octaaf stappen bij de groep boven 1 jaar.

De spreiding neemt af van 0,8 octaaf op 3 weken tot 0,4 octaaf op 1 jaar. Deze laatste waarde is gelijk aan de spreiding die werd gevonden bij de kinderen van 1 tot 4 jaar zoals beschreven in deel 1 van dit hoofdstuk.

Met behulp van de gegevens uit dit tweede deel kunnen de resultaten van individuele kinderen worden beoordeeld en kan tevens een vergelijking worden gemaakt met de verschillende onderzoeksgroepen uit dit proefschrift.

Met dank aan de consultatiebureaus te Vlaardingen en Zoetermeer, waar dit onderzoek werd uitgevoerd.

## Hoofdstuk 4

### De ontwikkeling van het binoculaire en monoculaire gezichtsveld bij kinderen van 0 tot 4 jaar

#### Inleiding

Voor het vaststellen van de grootte van het binoculaire en het monoculaire gezichtsveld is kinetische boogperimetrie een bruikbare methode bij kinderen van 0 tot 12 maanden (Mohn en Van Hof-Van Duin 1986b, Van Hof-Van Duin en Mohn 1985, 1986c, 1987, Schwartz et al. 1987).

Ook is deze methode met succes gebruikt voor het bepalen van het gezichtsveld bij verschillende groepen pediatrische patiënten zoals kinderen met een verhoogd risico voor visuele afwijkingen (Van Hof-Van Duin en Mohn 1986, 1987, Van Hof-Van Duin et al. 1989, Groenendaal 1988, Groenendaal et al. 1989), mentaal gehandicapte kinderen (Van Hof-Van Duin en Mohn 1987) en kinderen met retinopathie van de prematuur (Luna et al. 1988).

Hoewel kinetische boogperimetrie is gebruikt bij kinderen boven de leeftijd van 1 jaar, is het nog niet precies bekend wanneer volwassen afmetingen van het gezichtsveld worden bereikt. Normatieve waarden vanaf 1 jaar bij het gebruik van kinetische boogperimetrie zijn tot nu toe niet gepubliceerd.

In de eerste 2 maanden na de geboorte is de grootte van het gezichtsveld sterk afhankelijk van de alertheid van de baby en kan ook het wel of niet gebruiken van een fopspeen van invloed zijn op de bepaling (Mohn en Van Hof-Van Duin 1986b, Schwartz et al. 1987). Daarnaast speelt de sterke fixatie, het zgn. "staren", wat kinderen vooral op de leeftijd van 6 weken kunnen doen (Hopkins en Van Wulfften Palthe 1985) een belangrijke rol. Door deze factoren is niet duidelijk of het gezichtsveld een ontwikkeling in grootte doormaakt in de eerste 2 maanden na de geboorte.

Met behulp van kinetische boogperimetrie hebben Mohn en Van Hof-Van Duin (1986b) aangetoond dat zowel het binoculaire als het monoculaire gezichtsveld snel groeit vanaf 2 maanden na de geboorte, waarbij de vorm van het gezichtsveld steeds vrijwel identiek was aan die van volwassenen. Deze hoge groeisnelheid nam af tussen 8 maanden en 1 jaar, waarbij de bovenzijde van het gezichtsveld volwassen waarden had bereikt op de leeftijd van 1 jaar. In horizontale richting en naar beneden werden nog niet geheel volwassen afmetingen gevonden.

Mayer et al. (1988) vonden in tegenstelling tot Van Hof-Van Duin en Mohn dat op de leeftijd van 6 maanden reeds volwassen afmetingen werden gevonden. Zij gebruikten voor het vaststellen van het gezichtsveld een LED perimeter, waarbij het centrale fixatie lampje uitging tijdens de presentatie van de perifere stimulus. De afwezigheid van een centrale stimulus kan een verklaring zijn voor het verschil met het onderzoek van Mohn en Van Hof-Van Duin.

Evenals bij volwassenen wordt de grootte van het gemeten veld bij kinderen namelijk bepaald door de eigenschappen van de perifere stimulus, zoals grootte, vorm en bewegingssnelheid en door de aan- of afwezigheid van een centrale stimulus (Tronick 1972, Harris en MacFarlane 1974, Aslin en Salatapek 1975, MacFarlane et al. 1976, de Schonen et al. 1978, Lewis et al. 1985, Mohn en Van Hof-Van Duin 1986b, Mayer et al. 1988). Daarnaast speelt ook de manier waarop de reactie van het kind wordt gemeten een belangrijke rol. Bij alle bovengenoemde onderzoeken werd gebruik gemaakt van observatie van hoofd- en oogbewegingen als reactie op een perifere stimulus. Finlay en Ivinskis (1984) daarentegen gebruikten veranderingen in het hartritme als maat voor het optreden van een reactie op de perifere stimulus. Zij maten een vertraging van het hart ritme, zonder dat dit nog gepaard ging aan oog- en/of hoofdbewegingen. Dit zou erop kunnen duiden dat alle bovengenoemde methodes een onderschatting zijn van de grootte van het gezichtsveld bij jonge kinderen.

Bij oudere kinderen kan m.b.v. de Goldmann perimeter het gezichtsveld worden gemeten waarbij het kind zelf de waarneming van een perifere stimulus aangeeft. Lakowski en Aspinall (1969) en Matsuo (1974) beschreven dat het gezichtsveld bij kinderen vanaf 5 jaar, gemeten met de Goldmann perimeter dezelfde afmetingen had als bij volwassenen. Bowering et al. (1989) daarentegen liet zien dat het gezichtsveld nog toenam in grootte tussen 5 en 6 jaar, terwijl Liao (1973) nog een toename in grootte en een afname van de luminantie discriminatie drempel beschreef bij kinderen tussen 6 en 12 jaar.

Bij kinderen vanaf 2 jaar werd door Cummings et al. (1988) gebruik gemaakt van een LED perimeter. Bij dit onderzoek werd geen verandering gevonden in de grootte van het gezichtsveld tussen 2 en 5 jaar.

De doelstellingen van het onderzoek in dit hoofdstuk waren:

- 1) Het beschrijven van de ontwikkeling van het gezichtsveld bij kinderen van 1 tot 4½ jaar met behulp van kinetische boogperimetrie.
- 2) Het vaststellen van de leeftijd waarop volwassen afmetingen worden bereikt.

3) Het opstellen van referentiewaarden voor de leeftijdsgroep van 10 weken tot 4½ jaar als vergelijking voor de overige onderzoeksgroepen van kinderen met perinatale risicofactoren in dit proefschrift.

De grens van 10 weken is gekozen omdat beneden deze leeftijd factoren als alertheid en gebruik van een fopspeen interfereren. De bovengrens van 4½ jaar is gekozen omdat boven deze leeftijd bepaling van het gezichtsveld m.b.v. de Goldmann perimeter meestal mogelijk is.

### **Onderzoeksgroep**

De onderzoeksgroep bestond uit 109 gezonde à terme geboren kinderen, variërend in leeftijd van 1 tot 4½ jaar. De perinatale periode was zonder complicaties. De kinderen werden onderzocht tijdens een bezoek aan het consultatiebureau. De resultaten werden gecombineerd met de resultaten van 73 kinderen voor het binoculaire gezichtsveld en 43 kinderen voor het monoculaire gezichtsveld (leeftijd 10 tot 52 weken). De resultaten van deze laatste kinderen zijn eerder gepubliceerd door Mohn en Van Hof-Van Duin (1986b). Bij 19 volwassenen (26-36 jaar) werd op identieke manier de grootte van het gezichtsveld vastgesteld.

### **Apparatuur**

De gebruikte opstelling is beschreven in Hoofdstuk 2.

In tegenstelling met het onderzoek bij de kinderen beneden 1 jaar werd hierbij gebruik gemaakt van een perimeter waarvan de armen zich uitstrekten over 110°.

### **Procedure**

De bepaling van het gezichtsveld werd verricht door 2 of 3 onderzoekers. Het kind zat bij moeder op schoot met zijn/haar hoofd in het centrum van de boogperimeter. De kin werd ondersteund of het hoofd werd vastgehouden om het hoofd zo goed mogelijk in dezelfde stand te houden. Tijdens het onderzoek werd de positie van het hoofd meermalen gecontroleerd en gecorrigeerd indien noodzakelijk. Het aanbieden van de perifere stimulus en het waarnemen van de reacties van het kind vonden plaats zoals beschreven in hoofdstuk 2.

In alle 4 richtingen (links, rechts, boven en onder) werd de stimulus 3 keer aangeboden. Vrijwel alle kinderen voltooiden de 12 aanbiedingen, maar de resultaten van de kinderen die tenminste 2 aanbiedingen per richting voltooiden werden opgenomen in de resultaten. De mediane waarde van alle aanbiedingen in een bepaalde richting werd genomen als waarde voor het gezichtsveld in die richting. Wanneer door het kind veel spontane oogbewegingen werden gemaakt, werd een  $X^2$  test uitgevoerd om de kans op een reactie in de richting van een perifere stimulus te bepalen vergelijken met de kans op een reactie in dezelfde richting in afwezigheid van een perifere stimulus (Schwartz et al. 1987). De uitbreiding van het onder veld was meestal beperkt tot  $70^\circ$ , door de positie van moeder en kind in de boog.

Voor het monoculaire onderzoek werd gebruik gemaakt van oogplakkers. De testduur werd opgenomen. Het onderzoek werd als regel begonnen met de bepaling van het binoculaire gezichtsveld, waarna indien mogelijk de uitbreiding van het monoculaire gezichtsveld werd vastgesteld. Voorafgaande aan het onderzoek werd orthoptisch onderzoek verricht.

## **Resultaten**

### *Binoculair*

Het was mogelijk het binoculaire gezichtsveld te bepalen bij 104 van de 109 onderzochte kinderen. De individuele resultaten in de 4 richtingen zijn weergegeven in Fig. 4.1 in combinatie met de resultaten van de bepaling bij de 73 eerder onderzochte kinderen onder de leeftijd van 1 jaar. De ontwikkeling van het gezichtsveld in de vier onderzochte richtingen kon worden weergegeven door een exponentiële groeicurve. De gevonden parameters zijn weergegeven in Tabel 4.1. In Fig. 4.1 is te zien dat het gezichtsveld in het eerste jaar snel groeit en in het tweede jaar langzaam het plateau nadert. De ontwikkeling van het boven veld verloopt hierbij sneller dan die van het linker en rechter veld. Het linker en rechter gezichtsveld bereiken 95% van de asymptotische waarde op de leeftijd van 55 en 65 weken respectievelijk en het boven veld op de leeftijd van 34 weken. Het onderzoek van het onderste deel van het gezichtsveld was beperkt tot ca.  $70^\circ$  door de positie van moeder en kind in de boog.

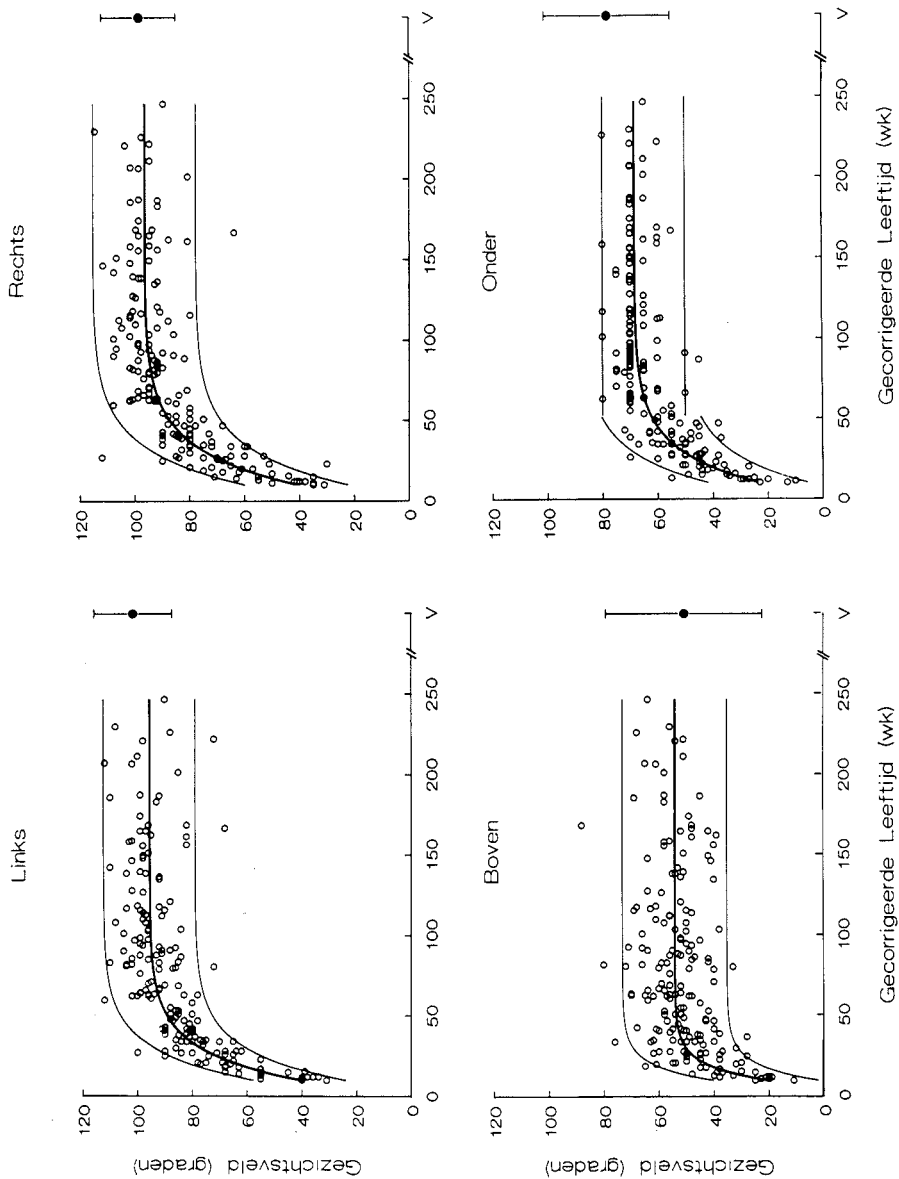


Fig. 4.1 De ontwikkeling van het binoculaire gezichtsveld in vier richtingen bij 177 kinderen. Elke cirkel geeft een individuele meting weer. De middelste lijnen zijn de exponentiële groeicurves en de buitenste lijnen de 2,5 en 97,5 referentiegrenzen. "V" is de volwassen waarde  $\pm 2SD$ .



Tabel 4.1

Ontwikkeling van het binoculaire gezichtsveld volgens een niet-lineaire exponentiële groeicurve gemaakt met behulp van de kleinste kwadraten methode:

$y = a + b \times \exp(c \times \text{leeftijd})$ . Standard-errors tussen haakjes.

y	a	b	c	SD <sup>1</sup>
Links	95,65 (0,97)	-94,10 (7,85)	-0,054 (0,005)	8,4
Rechts <sup>2</sup>	96,90 (1,19)	-86,40 (6,84)	-0,044 (0,005)	9,4
Boven	54,22 (0,90)	-95,33 (28,90)	-0,106 (0,022)	9,5
Onder	68,51 (0,90)	-72,20 (5,93)	-0,048 (0,005)	9,0 <sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Standaard deviatie rondom de groeicurve

<sup>2</sup> Met uitsluiting van 1 extreme waarde (6°)

<sup>3</sup> SD beneden 52 weken

<sup>4</sup> 2,5 en 97,5 (50° en 80°) percentielen boven 52 weken

Voor de bepaling van referentie grenzen werd de exponentiële groeicurve  $\pm 2SD$  genomen. Gezien de vergelijking in 4 richtingen die steeds plaats zal vinden, werd gekozen voor het gebruik van 2,5% en 97,5% referentiegrenzen in tegenstelling tot de 5% en 95% grenzen bij de gezichtsscherpte. Omdat de waarden van het onder veld boven de leeftijd van 1 jaar scheef verdeeld waren werd voor deze leeftijds periode de 2,5 en 97,5 percentiel waarde genomen als onder en bovengrens.

Bij de onderzochte volwassenen waren de gemiddelde waarden en standaard deviaties  $101,5^\circ \pm 7,1^\circ$  voor het linker veld,  $99,0^\circ \pm 6,8^\circ$  voor het rechter veld,  $50,7^\circ \pm 14,2^\circ$  voor het boven veld en  $78,1^\circ \pm 11,5^\circ$  voor het onder veld. Er was geen significant verschil tussen de asymptotische waarde van de groeicurves en de volwassen waarden voor het rechter en het boven veld. Wel was de asymptotische waarde van het linker veld  $5^\circ$  kleiner dan de gemiddelde waarde van de volwassenen ( $p < 0,05$ ). Eveneens was het gezichtsveld aan de onderzijde significant kleiner bij de kinderen dan bij de volwassenen, maar dit kan worden verklaard door de positie van moeder en kind in de test opstelling. De gemiddelde duur van de bepaling varieerde van 2,8 minuten tot 3,32 minuten in de verschillende leeftijdsgroepen (zie Fig. 4.2). De testtijd nam niet significant toe of af gedurende deze leeftijdsperiode (zie Fig. 4.2 en Tabel 4.2).

De resultaten van 5 kinderen werden beoordeeld als onbetrouwbaar. Bij 3 kinderen waren te veel spontane oogbewegingen aanwezig en 2 kinderen gingen huilen tijdens de bepaling. Dit leidde tot een succes percentage van 71% tot 100% in de verschillende leeftijdsgroepen (zie Fig. 4.3). Tevens werden gegevens verkregen bij 40 kinderen waarbij

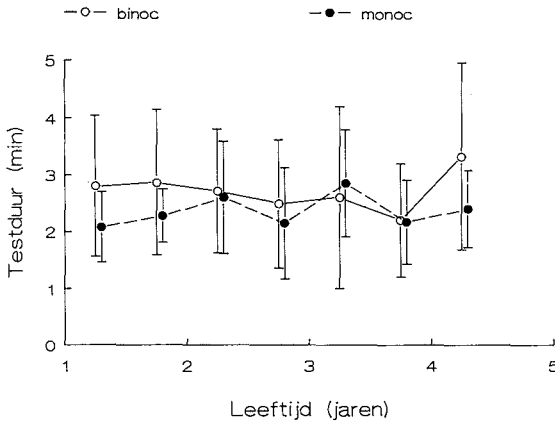
de boogperimeter in schuine stand werd geplaatst. Hoewel dit onvoldoende was voor het berekenen van een exacte groeicurve zijn de resultaten vergelijkbaar met de bovenstaande resultaten voor de rechte stand.

*Tabel 4.2*  
*Aantal onderzochte kinderen met succespercentage en testtijd.*

Leeftijd	Aantal	Binoc (%)	Monoc (%)	Testtijd binoc (SD)	Testtijd monoc (SD)
1,0-1,5	27	25 (93)	10 (37)	2,80 (1,24)	2,08 (0,62)
1,5-2,0	28	28 (100)	7 (25)	2,87 (1,28)	2,28 (0,47)
2,0-2,5	17	16 (94)	12 (71)	2,71 (1,09)	2,60 (0,99)
2,5-3,0	11	10 (91)	7 (64)	2,49 (1,13)	2,15 (0,98)
3,0-3,5	12	12 (100)	10 (83)	2,60 (1,60)	2,85 (0,94)
3,5-4,0	9 <sup>1</sup>	7 (100)	9 (100)	2,20 (1,00)	2,17 (0,74)
4,0-4,5	10 <sup>2</sup>	6 (86)	9 (90)	3,32 (1,64)	2,40 (0,68)
Totaal	114	104	64		

<sup>1</sup> Binoculair onderzoek werd niet verricht bij 2 kinderen.

<sup>2</sup> Binoculair onderzoek werd niet verricht bij 3 kinderen.



*Fig. 4.2 Gemiddelde testtijd van de binoculaire en de monoculaire gezichtsveld bepaling.*

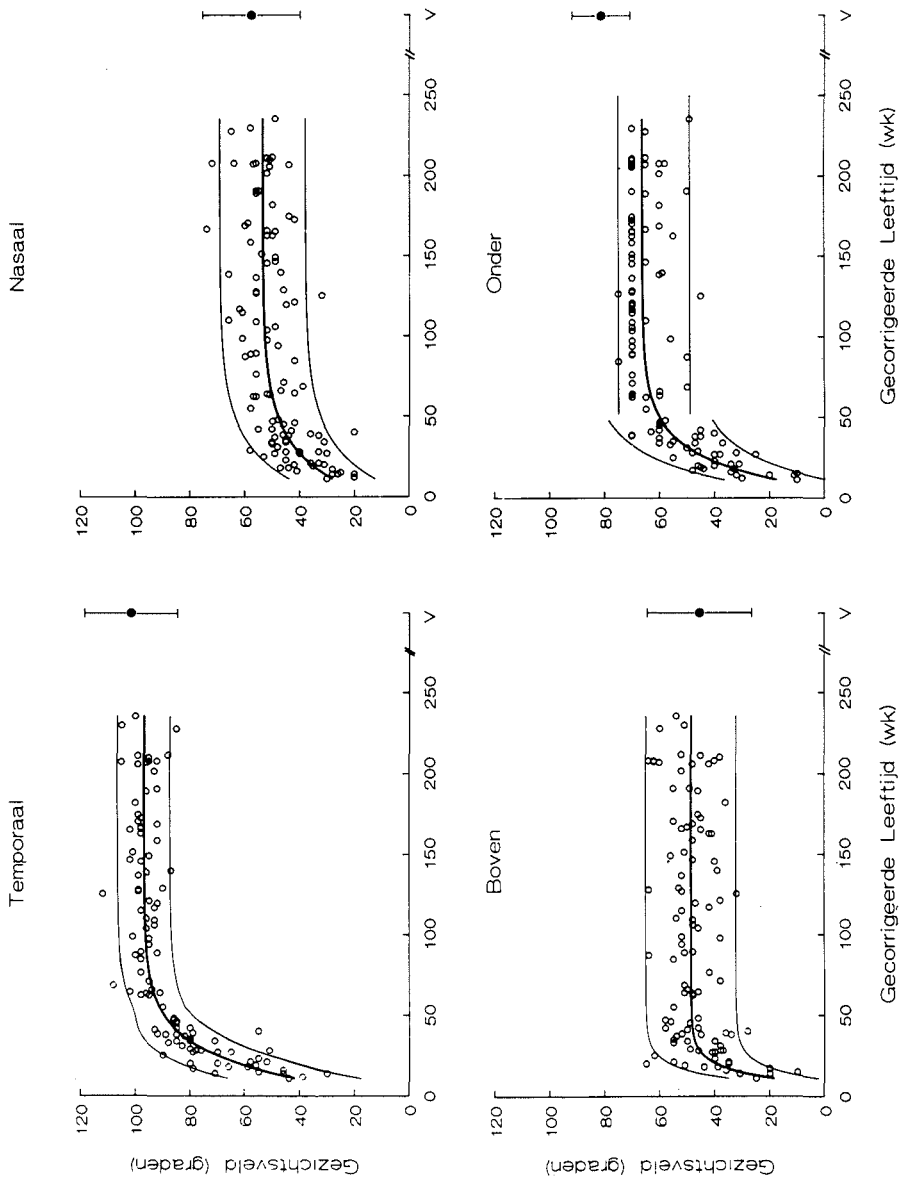


Fig. 4.4 De ontwikkeling van het monoculaire gezichtsveld in vier richtingen bij 105 kinderen. Elke cirkel geeft een individuele meting weer. De middelste lijnen zijn de exponentiële groeicurves en de buitenste lijnen de 2,5 en 97,5 referentiegrenzen. "V" is de volwassen waarde  $\pm 2SD$ .

### Monoculair

Bepaling van het monoculaire gezichtsveld was mogelijk bij 62 van de 114 kinderen. Individuele waarden, gecombineerd met de resultaten in de jongere leeftijdsgroep bij 43 kinderen, zijn aangegeven in Fig. 4.4 voor het temporale, nasale, boven en onder veld. Evenals bij het binoculaire gezichtsveld kon bij het monoculaire gezichtsveld de ontwikkeling in de 4 richtingen worden weergegeven door exponentiële groeicurves (zie Tabel 4.3).

Voor het monoculaire veld werd 95% van de asymptotische waarde bereikt op de leeftijd van 58 weken voor het temporale veld, op 69 weken voor het nasale veld en op 35 weken voor het boven veld.

Referentiewaarden werden opgesteld door de exponentiële groeicurve  $\pm 2SD$  te nemen voor het temporale, nasale en boven veld. Omdat de spreiding van het temporale veld significant afnam in het eerste jaar werd een lineaire vergelijking van deze afname opgesteld ( $SD = 14,1 - 0,18 \times \text{leeftijd}$ ).

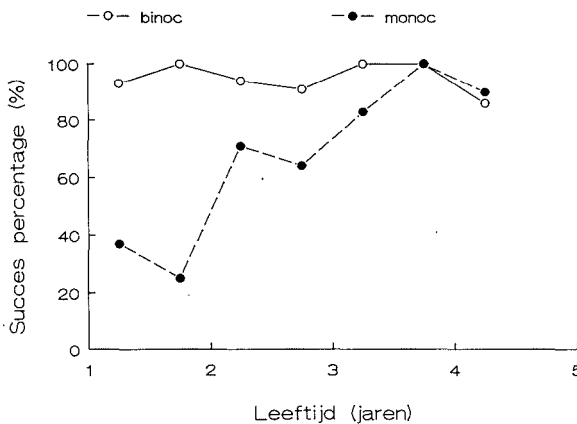


Fig. 4.3 Succes percentage van de binoculaire en de monoculaire gezichtsveld bepaling op verschillende leeftijden.

Bij de onderzochte volwassenen waren de gemiddelde waarden en standaard deviaties  $101,5^\circ \pm 8,4^\circ$  voor het temporale veld,  $57,8^\circ \pm 8,9^\circ$  voor het nasale veld,  $45,5^\circ \pm 9,5^\circ$  voor het boven veld en  $81,3^\circ \pm 5,3^\circ$  voor het onder veld. Er was geen significant verschil tussen de asymptotische waarde van de groeicurves en de volwassen waarden behalve

voor het onder veld. De asymptotische waarde van het onder veld was significant kleiner dan de gemiddelde volwassen waarde.

De gemiddelde testduur was 2,40 minuten (SD 0,82 min) en vergelijkbaar in alle leeftijds groepen (zie Tabel 4.2 en Fig. 4.2). Mislukken van de bepaling werd bij 2 kinderen veroorzaakt door te veel spontane oogbewegingen. De belangrijkste reden was echter het weigeren van het afdekken van een oog d.m.v. een oogplakker. Het succes percentage varieerde dan ook van 25% bij de 1½ tot 2 jarigen tot 100% bij de 4 tot 4½ jarigen (zie Fig. 4.3).

*Tabel 4.3*

*Ontwikkeling van het monoculaire gezichtsveld volgens een niet-lineaire exponentiële groeicurve gemaakt met behulp van de kleinste kwadraten methode:*

*$y = a + b \times \exp(c \times \text{leeftijd})$ . Standard-errors tussen haakjes.*

y	a	b	c	SD <sup>1</sup>
Temp.	97,0 (1,1)	-97,5 (10,5)	-0,052 (0,006)	12,3-4,8 <sup>2</sup>
Nasaal	53,7 (1,2)	-39,2 (7,6)	-0,039 (0,009)	7,8
Boven	48,7 (1,0)	-134,3 (80,0)	-0,136 (0,040)	8,2
Onder	66,4 (1,1)	-87,4 (11,2)	-0,053 (0,007)	9,4 <sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Standaard deviatie rondom groeicurve

<sup>2</sup> Tot 52 weken: SD=14,1-0,18 x leeftijd. Van 1 tot 4½ jaar SD=4,8 (p<0,01)

<sup>3</sup> Tot 52 weken

<sup>4</sup> 2,5 en 97,5 percentiel (49° en 75°) boven 1 jaar

## Discussie

Kinetische boogperimetrie is een snelle en succesvolle methode voor het bepalen van het gezichtsveld bij kinderen van 1 tot 4½ jaar. Dit betekent een uitbreiding van het gebruik van deze methode van de leeftijdsgroep beneden 1 jaar naar de peuter leeftijd (Van Hof-Van Duin en Mohn 1986c, Mohn en Van Hof-Van Duin 1986b). Voor het in dit hoofdstuk beschreven experiment werd een perimeter gebruikt waarbij de armen waren verlengd tot 110°, omdat verwacht werd dat de metingen van het temporale gezichtsveld groter zouden zijn dan 90°.

Zowel het binoculaire als het monoculaire gezichtsveld laat een snelle groei zien in het eerste levensjaar en een langzamere ontwikkeling daarna tot volwassen afmetingen. Het rechter en linker binoculaire veld tonen vrijwel dezelfde ontwikkeling en bereiken 95%

van de plateau waarde op de leeftijd van 55 en 65 weken (zie Fig. 4.5). Het boven veld bereikt de plateau waarde op de leeftijd van 34 weken. Dit is in overeenstemming met de eerdere resultaten van Mohn en Van Hof-Van Duin (1986b) en met onderzoek van Cummings et al. (1988), die boven de leeftijd van 2 jaar geen ontwikkeling van het gezichtsveld meer vonden. Bij het gebruik van de Goldmann perimeter worden volwassen waarden pas gevonden op de leeftijd van 5 jaar, maar hierbij worden kleine perifere stimuli gebruikt (Lakowski en Aspinall 1969, Liao 1973, Matsuo et al. 1974 en Bowering et al. 1989).

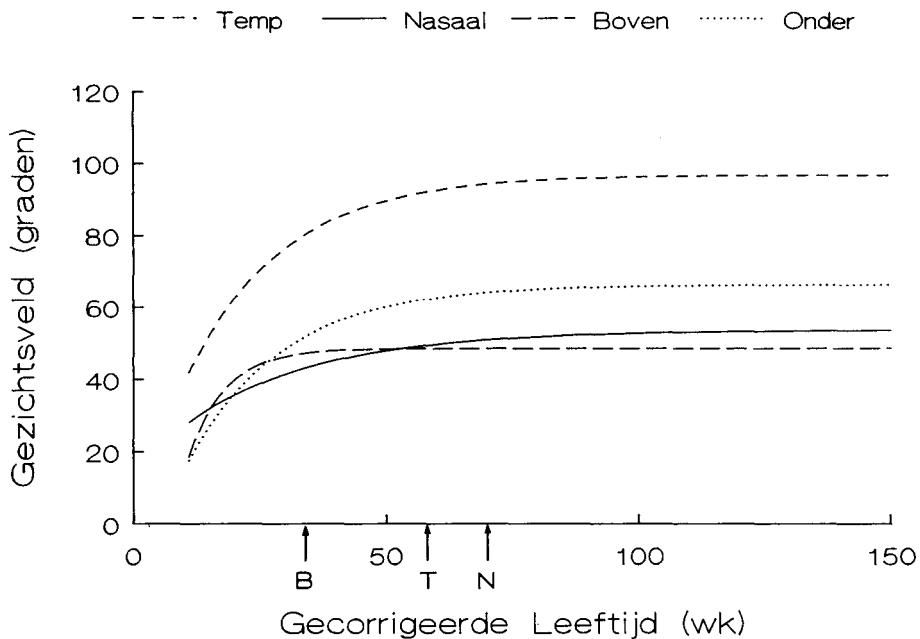


Fig. 4.5 Vergelijking van de exponentiële groeicurves van het monoculaire gezichtsveld in de vier richtingen. T, N en B geven de leeftijd aan wanneer voor het temporale, nasale en boven veld 95% van de asymptotische waarde is bereikt.

Het nasale gezichtsveld ontwikkelt zich geleidelijker dan het temporale veld en het boven veld en bereikt op 69 weken 95% van de plateau waarde. Ook Maurer et al. (1986) en Lewis et al. (1985) beschreven dat de ontwikkeling van het nasale veld langzamer verloopt dan het temporale veld. Ditzelfde verschil in ontwikkeling werd ook bij katten

beschreven (Sireteanu en Maurer 1982).

De ontwikkeling in grootte die het m.b.v. kinetische boogperimetrie bepaalde gezichtsveld doormaakt na de geboorte zou kunnen worden gerelateerd aan de anatomische ontwikkeling van de optische centra. De perifere retina ontwikkelt zich in een centrifugale richting na de geboorte (Provis et al. 1985), maar is steeds verder in z'n ontwikkeling dan de fovea centralis (Abramov et al. 1982, Yuodelis en Hendrickson 1986). Door Drucker en Hendrickson (1989) werd een centrifugale ontwikkeling van de perifere retina beschreven, waarbij het maturatie proces van het parafoveale en mid-temporale gebied op 15 maanden voltooid leek te zijn. Het is dus niet uit te sluiten dat de ontwikkeling van de retina bijdraagt tot de ontwikkeling van het gezichtsveld.

Daarnaast zijn ook andere structuren betrokken bij het localiseren van perifere stimuli, zoals de nervus en tractus opticus, de visuele, parietale en frontale cortex en de colliculus superior. Zoals reeds in hoofdstuk 1 en 3 is besproken maken ook deze structuren een verdere ontwikkeling door na de geboorte, zodat hiervan zeker een bijdrage in de ontwikkeling van het gezichtsveld is te verwachten. Voor het verschil in groeisnelheid van de diverse velden is op dit moment nog geen goede verklaring aanwezig. Wel werd door Bowering et al. (1989) een identiek resultaat gevonden bij het gebruik van de Goldmann perimenter. Zij vonden namelijk een significante toename van het gezichtsveld van 5 tot 6 jaar met uitzondering van het boven veld, dat geen verdere groei meer liet zien.

Gedurende de leeftijdsperiode van 1 tot 4½ jaar vindt eveneens een verschuiving plaats van het reactie patroon van de kinderen. Tot ca. 2½ jaar reageerden de kinderen direct op de perifere stimulus met oog- en hoofdbewegingen, soms in combinatie met grijpen. Oudere kinderen daarentegen waren in staat alleen te wijzen naar de perifere stimulus zonder daarbij de centrale fixatie los te laten. Instructie van deze kinderen was soms moeilijk omdat het te sterk benadrukken van de centrale fixatie ertoe leidde dat er geen reactie meer kwam op de perifere stimulus.

Hoewel de spreiding tussen de individuen vrij groot is, is bewezen dat de methode bruikbaar is voor het opsporen van defecten in het gezichtsveld (Van Hof-Van Duin en Mohn 1986c, 1987, Van Hof-Van Duin et al. 1989, Groenendaal et al. 1989). Vooral bij kinderen met neuro-motorische handicaps zoals een hemiparese bestaat vaak twijfel aan het bestaan van een gezichtsveld defect. Het opsporen daarvan is van belang voor de verzorging en behandeling van deze kinderen.

## **Conclusie**

De opzet van dit deel van het onderzoek was de uitbreiding van de kinetische boogperimetrie naar een oudere leeftijdsgroep en het opstellen van goede referentie waarden. Het gezichtsveld werd bepaald bij 114 kinderen van 1 tot 4½ jaar. De resultaten werden vergeleken met de resultaten van 19 volwassenen. Volwassen waarden werden bereikt op de leeftijd van 55 en 65 weken voor het linker en rechter binoculaire veld, en op 34 weken voor het boven veld. Het monoculaire veld bereikte maximale afmetingen op ca. 69 weken na de geboorte. Het succespercentage varieerde van 86% tot 100% voor de binoculaire bepaling en van 25% tot 100% voor de monoculaire bepaling. De gemiddelde testduur was 2 tot 3 minuten.

Door het toevoegen van de resultaten van een eerder onderzoek bij kinderen van 10 tot 52 weken konden exponentiële groeicurves worden berekend, die de ontwikkeling van het gezichtsveld weergaven van 10 weken tot 4½ jaar.

Met dit onderzoek zijn referentiewaarden opgesteld (zie Appendix), die kunnen worden gebruikt bij de overige onderzoeksgroepen in dit proefschrift.

Met dank aan de medewerkers van het consultatiebureau te Vlaardingen, waar dit onderzoek is verricht.





## Hoofdstuk 5

### Ontwikkeling van visuele functies na perinatale hypoxie bij kinderen tot de leeftijd van 2½ jaar

#### Inleiding

Gebleken is dat kinderen na perinatale hypoxie afwijkingen in de visuele ontwikkeling kunnen vertonen (Morante et al. 1982, Van Hof-Van Duin en Mohn 1984a, Van Nieuwenhuizen en Willemse 1984, Dubowitz et al. 1985, Groenendaal 1988, Groenendaal et al. 1989). Door Groenendaal (1988) is aangetoond dat kinderen na ernstige perinatale hypoxie meer afwijkingen in visuele functies hadden dan kinderen die geen hypoxie hadden doorgemaakt. Eerder werd bij retrospectief onderzoek gesuggereerd dat kinderen met een korte zwangerschapsduur relatief minder afwijkingen zouden hebben dan à terme geboren kinderen (Van Hof-Van Duin en Mohn 1984a). Dit kon door Groenendaal (1988) niet worden bevestigd. Bij zijn onderzoek bleken de kinderen met een korte zwangerschapsduur (<31 weken) juist relatief meer visuele afwijkingen te hebben dan à terme geboren kinderen. Bij beide onderzoeken (Van Hof-Van Duin en Mohn 1984a, Groenendaal 1988) bleek dat in de loop van de ontwikkeling verbetering kon optreden.

Prospectief onderzoek van visuele functies werd door Groenendaal uitgevoerd tot de leeftijd van 6 maanden. Het percentage afwijkingen bleek lager te zijn dan in de retrospectieve onderzoeken, met name bij kinderen met een ongecompliceerd verloop na perinatale hypoxie. Dit betrof à terme geboren kinderen die na enkele dagen observatie naar huis konden. Zoals in hoofdstuk 1, 3 en 4 is beschreven vindt ook na de eerste levensmaanden een verdere structurele en functionele ontwikkeling plaats van het visuele systeem. Voor het onderkennen van afwijkingen in visuele functies, die zich op latere leeftijd ontwikkelen of die pas op latere leeftijd kunnen worden onderzocht, is onderzoek op oudere leeftijd nodig. Daarnaast kan een verdere ontwikkeling leiden tot verbetering van aanvankelijk aanwezige stoornissen in visuele functies.

Om deze ontwikkeling verder vast te leggen werd het prospectieve onderzoek van Groenendaal voortgezet tot de leeftijd van 2½ jaar. De resultaten van de door hem onderzochte groep kinderen met een geboortegewicht van minder dan 1500 gram zullen worden besproken in hoofdstuk 6 en 7 in combinatie met een grotere groep kinderen van hetzelfde geboortegewicht. De kinderen met een geboortegewicht van meer dan

1500 gram worden in dit hoofdstuk besproken.

Dit betrof 47 kinderen, geboren tussen augustus 1985 en januari 1986, die perinatale hypoxie hadden doorgemaakt en die opgenomen waren in het Academisch Ziekenhuis Rotterdam of het Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam.

De onderzochte kinderen voldeden allen aan tenminste één van de volgende criteria:

- \* een afwijkende foetale hartfrequentie gevolgd door neurologische afwijkingen in de eerste levensweek
- \* metabole acidose van het navelstrengbloed: een pH < 7.20 en een base excess < -10.0 mmol/l
- \* een 5-minuten Apgar score van  $\leq 6$
- \* beademing in de eerste levensweek waarbij een arteriele pO<sub>2</sub> kleiner dan 40 mm Hg optrad of waarbij zich ernstige hypoxische accidenten voordeden met een snelle daling van de transcutane pO<sub>2</sub>
- \* beademing vanaf de geboorte gedurende meer dan 7 dagen

Deze (klinische) criteria werden gehanteerd omdat het niet gebruikelijk en praktisch moeilijk realiseerbaar is in de pre- en perinatale periode het arteriële zuurstof gehalte te bepalen.

Een afwijkende foetale hartfrequentie zowel voor als tijdens de partus kan een maat zijn voor het optreden van hypoxie (voor een overzicht zie Caldeyro-Barcia 1985), maar daarbij moet worden beschouwd dat de interpretatie van de registratie vaak afhankelijk is van de beoordelaar (Helfland et al. 1985).

De pH van het navelstrengbloed, zowel arterieel als veneus gemeten, is een betrouwbare indicator voor de foetale oxygenatie (Huch en Huch 1984, Huisjes en Aarnoudse 1979). De Apgarscore is een maat voor de toestand van de pasgeborene (Apgar 1953), waarbij de ademhaling, hartfrequentie, kleur, reactie op prikkels en de spiertonus worden beoordeeld. Hoewel hypoxie niet de enige oorzaak van een lage Apgarscore is, lijkt het toch een bruikbare indicator voor perinatale hypoxie (Huisjes en Aarnoudse 1979, Sykes et al. 1982, Silverman et al. 1985), maar voor een kritische bespreking zie Marrin en Paes (1988).

In de neonatale periode wordt een arteriele pO<sub>2</sub> waarde van minder dan 40 mm Hg als hypoxie beschouwd (Swyer 1975). Door Fetter (1983) is aangetoond dat transcutane pO<sub>2</sub> meting geen goede maat is voor de arteriele pO<sub>2</sub> waarde, maar dat voor individuele

kinderen wel grote verschuivingen van de arteriële  $pO_2$  weerspiegeld worden in de transcutane  $pO_2$ .

Bij langdurige beademing kunnen ook bij adequate beademing hypoxische periodes optreden.

### **Patiënten**

In de periode van augustus 1985 tot en met januari 1986 hadden 50 pasgeborenen met een geboortegewicht van meer dan 1500 gram perinatale hypoxie doorgemaakt volgens één of meer van de bovengenoemde criteria. Van deze kinderen zijn 3 kinderen overleden in de neonatale periode. Aan de ouders van de overlevende 47 kinderen werd gevraagd medewerking te verlenen aan het onderzoek. 39 ouders waren bereid tot medewerking. Het betrof 17 prematuur en 22 à terme geboren kinderen. Gedurende de eerste maanden werden de volgende aantallen kinderen onderzocht; 35 kinderen op 6 weken<sup>1</sup>, 35 kinderen op 3 maanden<sup>1</sup>, 35 kinderen op 6 maanden<sup>1</sup> en 28 kinderen op 9 maanden. De leeftijd van de prematuur geboren kinderen werd gecorrigeerd voor de vroeggeboorte. Op de leeftijd van 2½ jaar konden 27 kinderen nogmaals worden onderzocht. Drie kinderen waren inmiddels geremigreerd en 2 kinderen waren niet meer op te sporen. Door de ouders van 5 kinderen werd geweigerd op 2½ jarige leeftijd mee te werken aan het onderzoek.

De zwangerschapsduur varieerde van 29 tot 42 weken en het geboortegewicht van 1530 tot 4440 gram. De verdeling van de zwangerschapsduur is uitgezet in Fig. 5.1.

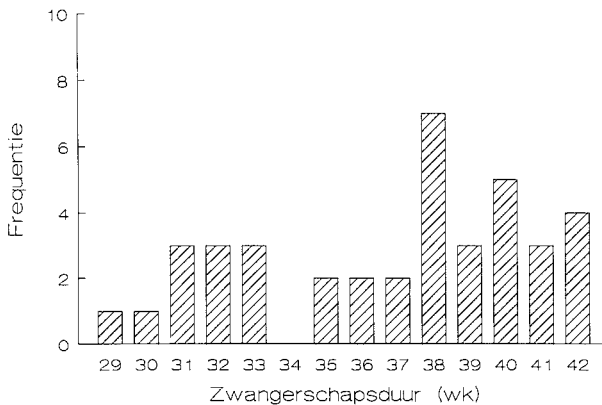
Bij de gehele groep (n=39) werden de volgende kenmerken van perinatale hypoxie gevonden : een abnormale foetale hartfrequentie (n=28), een navelstreng pH van 7,20 of lager (n=18), een lage 1 en/of 5 minuten Apgarscore (n=19), een arteriële  $pO_2$  tijdens beademing van minder dan 40 mm Hg (n=9) en beademing gedurende tenminste 7 dagen (n=4). Bij 8 kinderen werd slechts één aanwijzing voor hypoxie gevonden terwijl de overige 31 kinderen allen 2 of meer kenmerken toonden.

Bij 13 kinderen was het beloop na de perinatale hypoxie ongecompliceerd en was de opnameduur beperkt tot enkele dagen in het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam. 5 kinderen waren gedurende gemiddeld 10 dagen opgenomen op de "medium care" afdeling van het Dijkzigt ziekenhuis en hadden de volgende complicaties: dysmaturitas (n=1), hypoglycaemie (n=1), hyperbilirubinaemie (n=1) en

---

<sup>1</sup> Beschreven door Groenendaal (1988, Hoofdstuk 6).

neuromotorische afwijkingen (n=2). De overige 21 kinderen waren opgenomen in het Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam. Bij deze groep kinderen werden frequent complicaties gezien nl. hyperbilirubinaemie (n=6), convulsies (n=1), schedelechografische afwijkingen (n=7), neurologische afwijkingen (n=9), beademing langer dan 1 week (n=4) en shock (n=1).



*Fig. 5.1 Histogram van de zwangerschapsduur bij 39 kinderen.*

## Methoden

Met uitzondering van 4 kinderen, die werden onderzocht op de polikliniek van het Sophia Kinderziekenhuis, werden alle kinderen onderzocht op de afdeling Fysiologie I van de Erasmus Universiteit te Rotterdam op de gecorrigeerde leeftijden van 6 weken, 3, 6 en 9 maanden en 2½ jaar. De resultaten van het onderzoek tot op de leeftijd van 6 maanden zijn reeds beschreven door Groenendaal (1988). Tijdens het eerste levensjaar werden visuele functies onderzocht, met behulp van de methoden en procedures zoals omschreven in hoofdstuk 2.

Op alle leeftijden werden de oogstand, de binoculaire gezichtsscherpte, het binoculaire gezichtsveld en de binoculaire OKN bepaald. Monoculair onderzoek van de gezichtsvelden en OKN vond indien mogelijk plaats op de leeftijd van 3, 6 en 9 maanden. Op de leeftijd van 2½ jaar werd getracht alle functies ook monoculair te onderzoeken en het binoculair dieptezien te bepalen. Het onderzoek van de binoculaire

en monoculaire dreigkniprespons vond plaats op de testleeftijden van 3, 6 en 9 maanden en screening van de refractie op 2½ jaar.

Voor het bepalen van de gezichtsscherpte werd de Acuity-card methode met stapgroottes van een half octaaf gebruikt tot en met de leeftijd van 9 maanden. Op 2½ jarige leeftijd werden kaarten met stapgroottes van 1/3 octaaf gebruikt.

De resultaten werden kwalitatief beoordeeld (oogstand, oogbewegingen, dreigkniprespons, OKN via observatie) ofwel kwantitatief vastgesteld (gezichtsscherpte, gezichtsveld, optokinetische nystagmus met registratie) en beoordeeld met behulp van de in hoofdstuk 3 en 4 beschreven referentiegrenzen. Deze grenzen bevonden zich voor de gezichtsscherpte op 5% niveau van de normale populatie en voor het gezichtsveld op 2,5% niveau per onderzochte richting (zie hoofdstuk 3 en 4). Tevens werd een verschil in het temporale linker en rechter binoculaire gezichtsveld van meer dan 13° als asymmetrisch beschouwd.

Bij alle kinderen die in de neonatale periode zuurstof toegediend kregen vond oogheelkundige controle plaats.

## **Resultaten**

In Tabel 5.1 worden de aantallen en percentages kinderen vermeld met een afwijkende score per onderzochte visuele functie per testleeftijd. In Fig. 5.2 is het percentage afwijkingen uitgezet als histogram op de verschillende leeftijden. Het percentage afwijkingen is berekend naar het aantal succesvolle bepalingen per onderzochte functie. Een bespreking van de resultaten volgt hieronder per functie.

### *Gezichtsscherpte (V)*

De gemiddelde binoculaire gezichtsscherpte voor zwart-witte streepatronen ( $\pm 1$  SD) nam gedurende de eerste 9 maanden toe van 15,7 boogminuten ( $\pm 0,57$  octaaf) op de leeftijd van 6 weken tot 3,2 boogminuten ( $\pm 0,43$  octaaf) op de leeftijd van 9 maanden. Op de leeftijd van 2½ jaar was de gemiddelde binoculaire gezichtsscherpte 1,34 boogminuten  $\pm 0,37$  octaaf en de gemiddelde monoculaire gezichtsscherpte 1,43 boogminuten  $\pm 0,43$  octaaf. Hiermee volgt de onderzoeksgroep de gemiddelde gezichtsscherpte ontwikkeling van kinderen zonder perinatale risico factoren zoals beschreven in hoofdstuk 3 (zie Fig. 5.3).

Tabel 5.1

Aantal (N) en percentage (%) afwijkingen in visuele functies op de gecorrigeerde leeftijden van 6 weken, 3, 6 en 9 maanden en 2½ jaar bij 39 kinderen met een geboortegewicht van meer dan 1500 gram, die perinatale hypoxie hadden doorgemaakt. Bij deze en volgende tabellen zijn de volgende afkortingen gebruikt: V = gezichtsscherpte, VF = gezichtsveld, OKN = optokinetische nystagmus, Stand = oogstand, VT = visuele dreigkniprespons, bin = binoculair, mon = monoculair.

Functie		6 wk	3 mnd	6 mnd	9 mnd	2½ jaar
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
V	bin	0 (0)	1 (3)	2 (6)	2 (7)	1 (4)
	mon	-	-	-	-	4 (16)
VF	bin	4 (12)	4 (12)	2 (6)	4 (14)	0 (0)
	mon	-	3 (14)	3 (9)	1 (4)	4 (17)
OKN	bin	11 (34)	7 (20)	8 (22)	5 (18)	1 (4)
	mon	-	25 (100)	34 (97)	21 (78)	1 (4)
Stand		6 (17)	3 (9)	3 (9)	2 (7)	2 (7)
VT	bin	-	1 (3)	0 (0)	0 (0)	-
	mon	-	8 (40)	2 (2)	0 (0)	-
Geteste kinderen		35	35	35	28	27

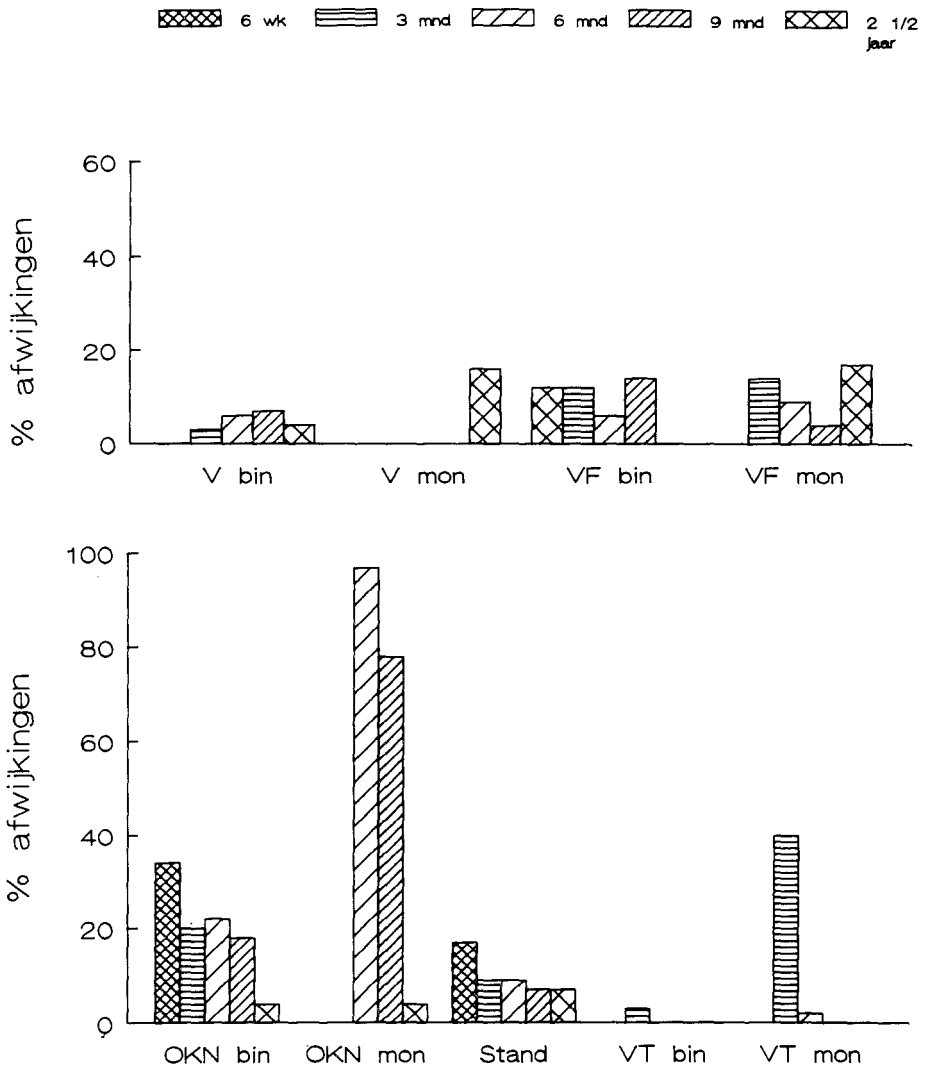


Fig. 5.2 Histogram van het percentage afwijkingen in de verschillende visuele functies op de gecorrigeerde leeftijden van 6 weken, 3, 6 en 9 maanden en 2½ jaar.



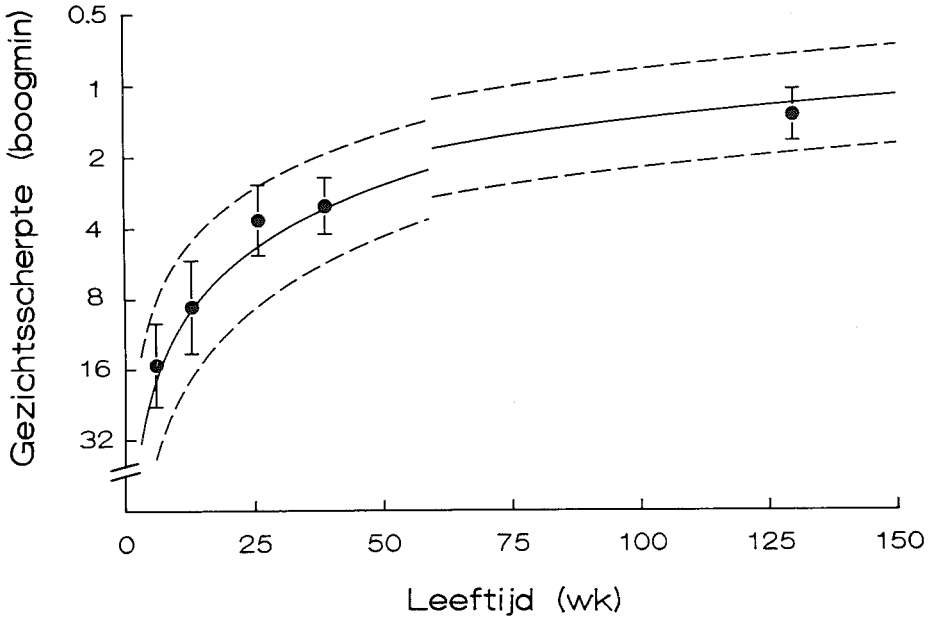


Fig. 5.3 Ontwikkeling van de binoculaire gezichtsscherpte bepaald m.b.v. de Acuity-card methode. Het ronde symbool is de gemiddelde waarde van de groep post-hypoxische kinderen ( $\pm$  1SD). De getrokken lijn geeft het normale verloop weer bij kinderen zonder perinatale problemen en de gestippelde lijnen de 5% en 95% referentiegrenzen.

Wel zijn individuele afwijkingen aanwezig bij 0 tot 7% van de kinderen in de eerste 9 maanden (zie Tabel 5.1). Eén patiëntje werd onderzocht op de leeftijd van 2½ jaar met eigen correctie van +4 dioptrieën.

Het aantal kinderen met een te lage binoculaire gezichtsscherpte op 2½ jarige leeftijd bedroeg 1 van de 27 met de Acuity-card methode. Met de Amsterdamse plaatjeskaart werd bij 2 kinderen een gezichtsscherpte van 2 boogminuten of meer vastgesteld. Bij 1 van deze twee kinderen werd bij refractie bepaling<sup>2</sup> een cilindrische afwijking van ca. 3 dioptrieën gevonden, die de lage gezichtscherpte zou kunnen verklaren.

<sup>2</sup> De refractie werd gescreend m.b.v. isotrope fotorefractie (Howland et al. 1983) en skiascopie zonder cycloplegie.

Het aantal kinderen met een te lage monoclulaire gezichtsscherpte voor één van beide ogen bepaald m.b.v. de Acuity-card methode op de leeftijd van 2½ jaar bedroeg 4, van wie 1 ook binoculair een te lage waarde bereikte. Bij deze kinderen was het helaas niet mogelijk de gezichtsscherpte te bepalen met behulp van de plaatjeskaart. De refractie screening leverde geen duidelijke afwijkingen op.

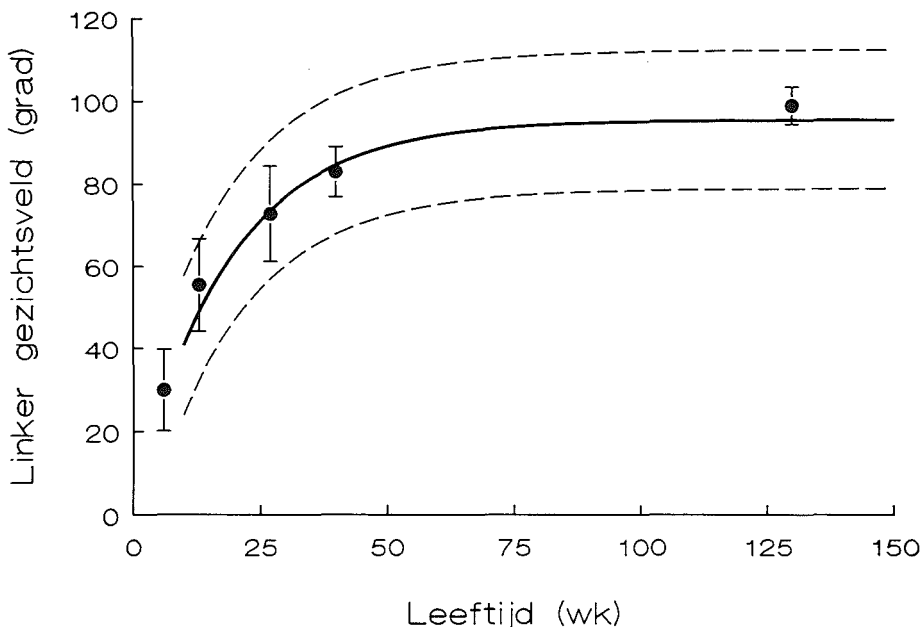
Bij 4 kinderen werd bij één van beide ogen een afwijkende gezichtsscherpte gevonden bij de plaatjeskaart, waarbij allen m.b.v. de Acuity-card methode een gezichtsscherpte waarde binnen de normen hadden. Bij deze 4 kinderen werd twee maal een cilindrische afwijking van ca. 2 dioptrieën in de refractie gezien en twee maal een myopie van ca. - 1 dioptrie. Gezien de onderzoeks afstand van 80 cm was te verwachten dat deze kinderen bij de Acuity-card methode een normale gezichtsscherpte zouden bereiken.

#### *Gezichtsveld (VF)*

Het binoculaire gezichtsveld was op alle leeftijden gemiddeld even groot als bij kinderen zonder perinatale problemen, zoals beschreven in hoofdstuk 4. Dit is voor het linker temporale gezichtsveld geïllustreerd in Fig. 5.4. Ook het monoclulaire gezichtsveld toonde een ontwikkeling die overeen kwam met de ontwikkeling zoals beschreven in hoofdstuk 4. Het percentage kinderen met een te klein of asymmetrisch binoculair gezichtsveld was tot en met 9 maanden gemiddeld 12% en op de leeftijd van 2½ jaar gereduceerd tot 0%. Voor het monoclulaire gezichtsveld werd in het eerste jaar een daling van het percentage afwijkingen geconstateerd van 14% tot 4%. Op de leeftijd van 2½ jaar was het percentage afwijkingen gestegen tot 16%. In alle gevallen betrof het afwijkingen kleiner dan 5° van de referentiegrenzen.

#### *Optokinetische nystagmus (OKN)*

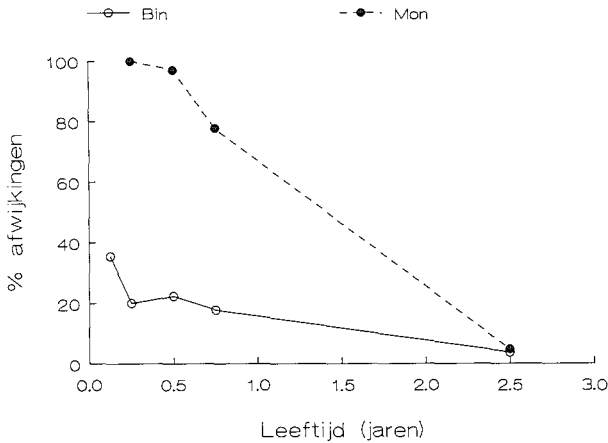
De binoculaire en de monoclulaire OKN werden beoordeeld bij draaisnelheden van 15°, 30° en 75° per seconde. Zoals reeds door Groenendaal (1988) is beschreven nam het percentage kinderen met een asymmetrische binoculaire OKN af van 36% op de leeftijd van 6 weken tot 22% op de leeftijd van 6 maanden. Op de leeftijd van 9 maanden was het percentage afwijkingen gedaald tot 18%, terwijl op de leeftijd van 2½ jaar nog slechts 1 kind (4%) een asymmetrische binoculaire OKN had (zie Tabel 5.1 en Fig. 5.5).



*Fig. 5.4 Ontwikkeling van het binoculaire linker gezichtsveld. Het ronde symbool is de gemiddelde waarde van de groep post-hypoxische kinderen ( $\pm$  ISD). De getrokken lijn geeft het normale verloop weer bij kinderen zonder perinatale problemen en de gestippelde lijnen de 2,5% en 97,5% referentiegrenzen.*

Op de leeftijd van 3 maanden hadden alle kinderen een asymmetrische monoculaire OKN, met een voorkeur voor stimulatie in temporo-nasale richting. Op de leeftijd van 6 en 9 maanden had nog steeds respectievelijk 97% en 78% een asymmetrische monoculaire OKN bij stimulatie van linker en/of rechter oog. Met name werd een asymmetrie gezien bij een stimulatie snelheid van 75° per seconde. Bij 2 kinderen van 6 maanden en 1 kind van 9 maanden werd een asymmetrie van de monoculaire OKN gezien met een voorkeur voor stimulatie in naso-temporale richting. Bij deze kinderen kwam de voorkeursrichting overeen met de voorkeursrichting van de binoculaire OKN. Op de leeftijd van 2½ jaar had nog slechts 1 van de onderzochte kinderen een asymmetrische monoculaire OKN (met een betere respons bij stimulatie in temporo-nasale richting voor beide ogen). Hij had tevens een strabismus convergens. Bij een

andere kind met een strabismus convergens werd geen asymmetrie van de monoculaire OKN waargenomen op de leeftijd van 2½ jaar.



*Fig. 5.5 Het percentage asymmetrische waarden van de monoculaire en binoculaire OKN op de testleeftijden van 6 weken, 3, 6 en 9 maanden en 2½ jaar.*

#### *Oogstand (Stand)*

Op de leeftijd van 6 weken werd bij 2 kinderen een convergente en bij 4 kinderen een divergente oogstand vastgesteld (zie Tabel 5.1). Van de 4 kinderen met een divergente oogstand bleken 3 bij later onderzoek een rechte oogstand te hebben, terwijl één kind later een convergente oogstand had.

Bij de kinderen met een convergente oogstand op 6 weken bleef deze ook bij later onderzoek aanwezig, zodat het aantal kinderen met een convergente oogstand op de leeftijd van 3 en 6 maanden 3 bedroeg. Op de leeftijd van 9 maanden en 2½ jaar hadden nog 2 kinderen een convergente oogstand. Van de 3 kinderen die op 6 maanden een convergente oogstand hadden, zag 1 ouderpaar af van verdere deelname aan het onderzoek. De kinderen met een convergente oogstand werden vanaf de leeftijd van 6 maanden verwezen naar de oogarts.

#### *Visuele dreigkniprespons (VT)*

De binoculaire visuele dreigkniprespons was bij één van de kinderen afwezig op de leeftijd van 3 maanden, maar bij alle kinderen positief vanaf 6 maanden.

De monoculaire visuele dreigkniprespons was bij 8 kinderen nog afwezig op de leeftijd van 3 maanden en bij 2 kinderen op de leeftijd van 6 maanden, maar daarna bij alle kinderen aanwezig.

### *Stereopsis*

Op de leeftijd van 2½ jaar werd geprobeerd de aanwezigheid van binoculair dieptezien te onderzoeken met behulp van de Lang en de Titmus test. Van de onderzochte 27 kinderen hadden 23 kinderen bij één van beide tests een positieve respons. Bij 8 kinderen was bij de Lang test geen duidelijk positieve reactie aanwezig terwijl 4 van deze kinderen ook bij de Titmus geen positieve respons te zien gaven.

Twee van deze kinderen hadden een strabismus convergens, die de afwezigheid van dieptezien zou kunnen verklaren (Cooper en Feldman 1978), terwijl bij de overige 2 kinderen geen duidelijk onderscheid kon worden gemaakt tussen het niet begrijpen van de opdracht en het echt afwezig zijn van dieptezien.

### *Combinaties van afwijkingen*

In Tabel 5.2 en 5.3 zijn de combinaties van visuele afwijkingen vermeld op de leeftijden van 9 maanden en 2½ jaar. Op de leeftijd van 6 weken en 3 maanden was een relatie aanwezig tussen het vóórkomen van een afwijkende oogstand en een asymmetrische binoculaire OKN. De overige afwijkingen kwamen vooral geïsoleerd voor. Op de leeftijd van 6 maanden hadden 3 kinderen een afwijkende oogstand, van wie 2 ook een te lage binoculaire gezichtsscherpte hadden en 1 tevens een asymmetrische binoculaire OKN en een afwijkend gezichtsveld had.

Op de leeftijd van 9 maanden hadden beide kinderen met een afwijkende oogstand ook een lage binoculaire gezichtsscherpte, een asymmetrische binoculaire OKN en een afwijkend gezichtsveld.

Tabel 5.2

Het optreden van combinaties van afwijkingen in de verschillende visuele functies bij 28 kinderen op de leeftijd van 9 maanden. De onderstreepte velden geven de aantallen kinderen weer met afwijkingen in de binoculaire gezichtsscherpte (V bin), het binoculaire gezichtsveld (VF bin), het monoculaire gezichtsveld (VF mon), de binoculaire OKN (OKN bin), de monoculaire OKN (OKN mon) en de oogstand (Stand). In de niet-onderstreepte velden zijn de combinaties van afwijkingen met de andere functies aangegeven.

	V bin	VF bin	VF mon	OKN bin	OKN mon	Stand
V bin	<u>2</u>					
VF bin	2	<u>4</u>				
VF mon	1	1	<u>1</u>			
OKN bin	2	3	1	<u>5</u>		
OKN mon	2	3	1	4	<u>21</u>	
Stand	2	2	1	2	2	<u>2</u>

Op theoretische gronden zou kunnen worden verwacht dat er een relatie bestaat tussen een asymmetrische binoculaire OKN en een asymmetrisch gezichtsveld, doordat beide afwijkingen gelokaliseerd kunnen zijn in dezelfde hemisfeer. Een asymmetrisch gezichtsveld, waarbij het linker veld kleiner is dan het rechter veld, zou dan overeen komen met een asymmetrische binoculaire OKN met een betere respons bij stimulatie van rechts naar links. Deze overeenkomst werd op de leeftijd van 6 maanden gevonden bij 2 van de drie kinderen met een asymmetrisch gezichtsveld en op 9 maanden bij 1 van de 2.

Van de kinderen met een asymmetrische monoculaire OKN had op 6 maanden slechts 5% en op 9 maanden 11% een convergente oogstand.

Op de leeftijden van 6 weken en 3 maanden komen dus vooral geïsoleerde afwijkingen voor, terwijl op de leeftijd van 6 en 9 maanden een gering aantal kinderen meerdere afwijkingen heeft. Op 2½ jarige leeftijd was alleen bij 1 kind een combinatie van afwijkingen in binoculaire en monoculaire OKN, oogstand, monoculaire gezichtsscherpte en gezichtsveld aanwezig.

Tabel 5.3

Het optreden van combinaties van afwijkingen in de verschillende visuele functies op de leeftijd van 2½ jaar. Voor een verklaring en voor de gebruikte afkortingen zie Tabel 5.2.

	V bin	V mon	VF bin	VF mon	OKN bin	OKN mon	Stand
V bin	<u>1</u>						
V mon	1	<u>4</u>					
VF bin	0	0	<u>0</u>				
VF mon	0	2	0	<u>4</u>			
OKN bin	0	1	0	1	<u>1</u>		
OKN mon	0	1	0	1	1	<u>1</u>	
Stand	0	1	0	1	1	1	<u>2</u>

#### Neurologische ontwikkeling en visuele functies

Bij 11 kinderen werden in het eerste levensjaar neurologische afwijkingen (Dr. W.P.F. Fetter) gezien die bij 2 kinderen leidden tot blijvende afwijkingen, nl. een spastische tetraparese bij één kind, terwijl het andere kind een ernstige spastische tetraplegie had met een hydrocephalus waarvoor een drain werd aangelegd. De overige 9 kinderen hadden geringe afwijkingen in houding of spiertonus ofwel matige overprikkelbaarheid, die op de leeftijd van 6 maanden waren verdwenen.

De resultaten van de visuele onderzoeken die gevonden werden bij deze kinderen staan vermeld in Tabel 5.4. Het aantal afwijkingen in de gezichtsscherpte, gezichtsveld en oogstand was op alle testleeftijden beperkt tot 1 of 2. Wel was bij alle kinderen de monoculaire OKN nog asymmetrisch op de leeftijd van 6 maanden en was ook de monoculaire dreigkniprespons nog bij 7 kinderen negatief op 6 maanden.

De 2 kinderen met neurologische afwijkingen tot na 6 maanden hadden beiden een strabismus convergens en een lage binoculaire gezichtsscherpte op de leeftijd van 6 en 9 maanden. Het percentage afwijkingen kwam overeen met het percentage afwijkingen

in de gehele groep.

Op de leeftijd van 2½ jaar was de binoculaire gezichtsscherpte te laag bij 2 kinderen en hadden eveneens 2 kinderen afwijkingen in het monoculaire gezichtsveld. Bij één kind was een strabismus convergens aanwezig.

*Tabel 5.4*

*Aantal afwijkingen in visuele functies op de testleeftijden van 6 weken, 3, 6 en 9 maanden en 2½ jaar bij 11 kinderen met tijdelijke of blijvende neurologische afwijkingen. Afkortingen: zie Tabel 5.1.*

Functie	6 wk	3 mnd	6 mnd	9 mnd	2½ jaar
V bin	0	1	2	2	2
mon	-	-	-	-	1
VF bin	0	1	2	2	0
mon	-	2	2	1	2
OKN bin	2	7	2	2	1
mon	-	7	11	5	1
Stand	3	3	2	2	1
VT bin	-	1	0	0	-
mon	-	3	2	0	-

#### *Schedelechografie en visuele functies*

Bij 8 van alle onderzochte kinderen werd één of meermalen echografisch onderzoek van de schedel verricht (Dr. W. Baerts). Dit waren alle kinderen, die opgenomen waren in het Sophia Kinderziekenhuis en het echografisch onderzoek werd op klinische indicatie verricht. Bij één kind werden geen afwijkingen gezien, twee kinderen hadden lichte tot matige afwijkingen nl. een subependymale bloeding en een intraventriculaire bloeding zonder ventrikeldilatatie, terwijl bij 5 kinderen ernstige afwijkingen werden gezien als een intraventriculaire bloeding met ventrikeldilatatie (n=1), intraventriculaire bloeding met intraparenchymale bloeding (n=1), intraventriculaire bloeding met hydrocephalus waarvoor drainage (n=1), cerebraal oedeem (n=1) en periventriculaire cysteuze afwijkingen (n=1).

In Tabel 5.5 zijn de resultaten van de visuele functies vermeld bij de 7 kinderen die



lichte tot ernstige echografische afwijkingen hadden. Bij 2 kinderen werd een strabismus convergens en een lage binoculaire gezichtsscherpte gezien. Deze kinderen hadden tevens neurologische afwijkingen. Bij 3 kinderen werd een afwijkend binoculair gezichtsveld en bij 2 kinderen een asymmetrische monoculaire OKN gezien op de leeftijd van 9 maanden.

Gezien de kleine aantallen kinderen is het niet mogelijk een statistisch significant verband te vinden tussen afwijkingen in echografisch onderzoek en visuele afwijkingen, maar de suggestie wordt gewekt dat kinderen met ernstige afwijkingen in het echografisch onderzoek in de neonatale periode vaker visuele afwijkingen hebben. In hoofdstuk 6 en 7 volgt hiervan een nadere uitwerking.

*Tabel 5.5*

*Aantal afwijkingen in visuele functies op de testleeftijden van 6 weken, 3, 6 en 9 maanden en 2½ jaar bij 7 kinderen met intracranieële echografische afwijkingen. Afkortingen: zie Tabel 5.1.*

Functie		6 wk	3 mnd	6 mnd	9 mnd	2½ jaar
V	bin	0	1	2	2	0
	mon	-	-	-	-	0
VF	bin	0	0	1	3	0
	mon	-	2	2	1	1
OKN	bin	2	2	2	2	1
	mon	-	3	6	2	1
Stand		2	2	2	2	1
VT	bin	-	1	0	0	-
	mon	-	2	2	0	-

*Vershil in visuele functies tussen à terme en prematuur geboren kinderen*

Bij de ontwikkeling van de gemiddelde gezichtsscherpte en de grootte van het gezichtsveld was geen significant verschil aanwezig tussen de à terme en de prematuur geboren groep (T-test,  $p > 0,05$ ). Evenmin was er een verschil in het aantal kinderen met een lage gezichtsscherpte in beide groepen op de verschillende testleeftijden (Chikwadrat,  $p > 0,05$ ). Ook de ontwikkeling van het gezichtsveld was voor beide groepen gelijk, alleen op de leeftijd van 9 maanden was het aantal kinderen met een afwijkend

gezichtsveld relatief hoger in de prematuur geboren groep (4 van de 10) dan in de à terme geboren groep (0 van de 19) (Chi-kwadraat,  $p > 0,05$ ). Ditzelfde verschil werd gevonden in het aantal kinderen met een afwijkende binoculaire OKN op de leeftijd van 9 maanden (4/10 prematuren en 1/19 fullterms). Zowel voor de binoculaire OKN als voor het binoculaire gezichtsveld was dit verschil op de leeftijd van 2½ jaar niet meer aanwezig. Voor de oogstand werd geen significant verschil gevonden tussen de prematuur en de à terme geboren groep.

### **Discussie**

Het percentage afwijkingen van de binoculaire gezichtsscherpte, binoculaire gezichtsveld, binoculaire en monoculaire OKN en oogstand op 2½ jaar bij de 27 kinderen varieerde van 0 tot 7%, wat overeenkwam met de gehanteerde normen (hoofdstuk 3 en 4). Het aantal kinderen met een strabismus convergens op de leeftijd van 2½ jaar (2 van de 27) is hoger dan het percentage in de normale populatie (Lantau en Loewer-Sieger 1987). Gezien de kleine aantallen kinderen is dit statistisch echter niet significant.

Het percentage afwijkingen in het monoculaire gezichtsveld was 12%, waarbij het hier merendeels afwijkingen van minder dan 5° van de referentiewaarden betrof.

Voor wat betreft de monoculaire gezichtsscherpte werd een percentage afwijkingen van 16% gevonden, die deels door refractie afwijkingen konden worden verklaard. De afwijkingen die daardoor niet werden verklaard, betroffen de gezichtsscherpte voor streepatronen bij 4 kinderen.

Voor de binoculaire en de monoculaire OKN werd een afname van het percentage afwijkingen waargenomen van 34% tot 4% en van 97% tot 4% respectievelijk. De aanvankelijk geconstateerde asymmetrieën verdwenen in de loop van de ontwikkeling. Bij 11 van de in dit hoofdstuk beschreven 39 kinderen, die alle perinatale hypoxie hadden doorgemaakt, werden in het eerste jaar problemen in de neuromotorische ontwikkeling gezien, waarbij slechts 2 kinderen ook na de leeftijd van 6 maanden blijvende afwijkingen hadden. Helaas kon bij één van deze kinderen het visuele onderzoek op de leeftijd van 2½ jaar niet worden uitgevoerd. Bij het kind dat wel werd onderzocht werd een strabismus convergens gezien en een asymmetrie van de binoculaire en monoculaire OKN.

Een asymmetrie in de binoculaire OKN kan veroorzaakt worden door een beschadiging van de occipitale of de pariëtale cortex, de basale ganglia, het cerebellum en de

hersenstam (Yee et al. 1982). Het verdwijnen van deze asymmetrie zou dan kunnen duiden op een overname van de functie door omringende gebieden of door vorming van andere verbindingen. Daarnaast zou ook een verschil in de snelheid van myelinisatie tussen de beide hemisferen, zoals wel beschreven bij kinderen met cerebrale beschadigingen (Dubowitz en Bydder 1985), een rol kunnen spelen. Het herstel van de symmetrie zou erop kunnen duiden dat bij de hier onderzochte kinderen weliswaar sprake is van een gering verschil in maturatie, maar dat dit in het eerste jaar verdwijnt, zonder blijvende schade. Bij de door ons onderzochte groep kinderen vond geen NMR onderzoek plaats, zodat over de invloed van myelinisatie hier geen uitspraak mogelijk is. De binoculaire OKN zou mogelijk een gevoelig gegeven kunnen zijn voor geringe beschadiging of verschil in rijping van de verschillende cerebrale gebieden. Ook in de eerdere onderzoeken van Van Hof-Van Duin en Mohn (1983, 1984a, 1986c, 1987) en Groenendaal (1988, et al. 1989) werd bij vrijwel alle cerebraal beschadigde kinderen een asymmetrische binoculaire OKN gevonden. Door Van Hof- Van Duin et al. (1989) werd ook bij kinderen met een zeer laag geboortegewicht een lager percentage afwijkingen gevonden bij onderzoek op de leeftijd van 9 en 12 maanden dan op 6 maanden.

Het hoge percentage asymmetrieën in de monoculaire OKN op de leeftijd van 6 en 9 maanden, met een betere respons bij stimulatie in temporo-nasale richting trad met name op bij de hoge stimulatie snelheden. Hoewel dit kan duiden op vertraagde visuele ontwikkeling (delayed visual maturation, Fielder et al. 1985), is het ook mogelijk dat de monoculaire OKN bij hoge stimulatie snelheden langer asymmetrisch blijft dan de beschreven asymmetrie op 3 tot 6 maanden (Atkinson 1979, Naegele en Held 1982, Van Hof-Van Duin en Mohn 1986c).

De visuele dreigkniprespons daarentegen was bij alle kinderen aanwezig, met slechts bij één kind een later ontstaan (op 6 maanden i.p.v. 3 maanden) van de binoculaire respons. Dit zou erop kunnen wijzen dat deze respons minder gevoelig is en alleen afwezig is bij ernstig beschadigde kinderen (Van Hof- Van Duin en Mohn 1984a, 1986c, 1987, Groenendaal 1988).

De oogstand op de leeftijd van 6 weken bleek geen betrouwbare maat te zijn voor het optreden van strabismus op latere leeftijd. Op deze leeftijd treden nog frequent ongeconjungeerde oogbewegingen op (Aslin 1981) en is binoculair zien waarschijnlijk nog niet aanwezig.

Voor de hier onderzochte kinderen geldt dat het percentage afwijkingen in de binoculaire gezichtsscherpte, binoculaire en monoculaire OKN en het binoculaire gezichtsveld op de leeftijd van 2½ jaar overeenkomt met dat in de normale populatie, terwijl voor de monoculaire gezichtsscherpte, het monoculaire gezichtsveld en de stereopsis de percentages afwijkingen hoger zijn. Gezien de kleine groep kinderen betekent dit niet noodzakelijkerwijs een significante verhoging t.o.v. de normale populatie.

Bij de kinderen met een geboortegewicht > 1500 gram, die perinatale hypoxie doormaakten en die in dit hoofdstuk werden beschreven, bleek dus in de eerste 2½ jaar een vermindering van het aantal afwijkingen in visuele functies op te treden.

Het optreden van verbeteringen of herstel van visuele afwijkingen in het eerste levensjaar is eerder beschreven bij premature kinderen en na perinatale hypoxie (Van Hof-Van Duin en Mohn 1986c, Van Hof-Van Duin et al. 1989, Groenendaal 1988), waarbij herstel van de afwijkingen vooral optrad vanaf 6 maanden na de geboorte.

Bij meerdere patiënten is beschreven dat in de eerste levensmaanden reacties op visuele stimuli aanwezig waren, terwijl daarna de visuele reacties snel verbeterden tot normale waarden. Dit werd *delayed visual maturation* genoemd (Fielder et al. 1985, Illingworth 1960, Hoyt et al. 1983). Daarnaast werd ook bij corticale blindheid na hartstilstand bij kinderen van 2 tot 3 jaar geleidelijke verbetering gezien (Weinberger et al. 1962).

Zowel de oorzaak van de visuele afwijkingen als de achtergronden van eventuele verbeteringen zijn niet met zekerheid bekend. Zoals beschreven in hoofdstuk 1 kan perinatale hypoxie aanleiding geven tot beschadiging van het CZS. Bij premature kinderen treedt haemorrhagische en/of ischemische beschadiging vooral op in het periventriculaire gebied, terwijl bij à terme geboren kinderen ook beschadiging van de cortex, basale ganglia en hersenstam optreedt (Volpe 1976, Pape en Wigglesworth 1979, Kreusser et al. 1984, De Vries en Dubowitz 1985, Baerts en Barth 1986). Bij de in dit hoofdstuk beschreven kinderen werd geen verschil gezien in de frequentie van visuele afwijkingen op de leeftijd van 2½ jaar tussen premature en à terme geboren kinderen, zoals eerder gesuggereerd (Van Hof-Van Duin en Mohn 1984a) en bij dierexperimenteel onderzoek aangetoond (voor een overzicht: Van Hof en Wildervanck de Blécourt 1984). Op de leeftijd van 9 maanden waren meer afwijkingen aanwezig in de prematuur geboren groep.

Het was echter bij deze groep kinderen niet mogelijk de mate van hypoxie te quantificeren, zoals bij dierexperimenteel onderzoek, zodat vergelijking moeilijk is. Bovendien treden bij prematuur geboren kinderen vaker complicaties op, die de beschadiging door perinatale hypoxie kunnen verergeren.

In hoofdstuk 6 en 7 wordt kort ingegaan op de mogelijkheid van herstel van visuele afwijkingen, waarna in hoofdstuk 8 een verdere bespreking volgt.

### **Conclusie**

Bij de onderzochte groep kinderen (n=39) met perinatale hypoxie en een geboortegewicht van meer dan 1500 gram zonder neurologische afwijkingen konden geen duidelijke aanwijzingen worden gevonden voor een blijvend verhoogde frequentie van visuele afwijkingen. Bij aanwezigheid van neurologische en/of echografische afwijkingen werden wel meer visuele afwijkingen waargenomen.

Gedurende het eerste jaar trad verbetering op van het aantal afwijkingen in de binoculaire gezichtsscherpte en de binoculaire en de monoculaire OKN. Op de leeftijd van 2½ jaar waren met name nog afwijkingen van de monoculaire gezichtsscherpte en het monoculaire gezichtsveld aanwezig.

Bij kinderen die naast perinatale hypoxie nog verschillende andere risico factoren hebben als een zeer laag geboortegewicht en/of een korte gestatieduur hoeft de relatie neurologische en visuele afwijkingen niet altijd zo duidelijk op te treden, zoals zal worden besproken in hoofdstuk 6 en 7.



## Hoofdstuk 6

### Ontwikkeling van visuele functies in het eerste levensjaar bij kinderen met een zeer laag geboortegewicht (VLBW)

#### Inleiding

Kinderen met een zeer laag geboortegewicht (<1500 gram) hebben een risico op het ontwikkelen van neuromotorische handicaps. Daarnaast kunnen ook zintuiglijke handicaps optreden bij deze kinderen, zoals b.v. stoornissen in de visuele ontwikkeling (Keith en Kitchen 1983, Van Hof-Van Duin en Mohn 1987, Van Hof-Van Duin et al. 1989). Vroegtijdige onderkenning van deze stoornissen kan van belang zijn voor diagnose en behandeling (Egan 1979, Helders 1985).

De reden voor het ontstaan van visuele handicaps bij deze kinderen kan zowel in het oog zelf als ook in het CZS zijn gelegen.

Retinopathie van de prematuur (retinopathy of prematurity, ROP) is een afwijking van de retina, die kan leiden tot blindheid. Rond 1950 werd dit herkend als een belangrijke oorzaak van blindheid bij prematuur geboren kinderen. Door Phelps (1981) is berekend dat ca. 2,5% van de kinderen met een geboortegewicht beneden de 1500 gram blind worden door ROP. De incidentie van ROP neemt toe bij afname van de zwangerschapsduur (Ng et al. 1988). De ernst van de aandoening kan worden gekarakteriseerd door een indeling in stadia (Committee for classification of retinopathy of prematurity 1984), waarbij in stadium 1, 2 en 3 de afwijkingen beperkt blijven tot het extra foveale gebied en bij stadium 4 ook de fovea wordt aangedaan. Vanaf stadium 3 plus (plus classificatie betekent de aanwezigheid van verwijding en kronkeling van de vaten in de achterpool) wordt het toepassen van cryocoagulatie of fotocoagulatie aangeraden ter preventie van verdere progressie van de aandoening (Palmer en Phelps 1986, Anonymous 1988). Verdere progressie leidt tot ingroei van bloedvaten in het glasachtig lichaam en kan via tractie tot loslating van het netvlies leiden (Kretzer en Hittner 1988).

Als incidentie van alle vormen van ROP samen worden percentages gerapporteerd van 19,9% tot 60,1% bij kinderen met een zeer laag geboortegewicht, afhankelijk van de populatie die wordt bestudeerd en de frequentie waarmee funduscopie wordt verricht (Reisner et al. 1981, Darlow 1988, Schaffer et al. 1985, Ng et al. 1988).

Bij onderzoek in Nederland werd een incidentie van 27,6% gevonden bij een

zwangerschapsduur van minder dan 32 weken (Cats en Tan 1985).

ROP kan leiden tot blindheid door aantasting van de macula. Daarnaast kan aantasting van de perifere retina mogelijk aanleiding geven tot gezichtsveld afwijkingen (Luna et al. 1988, Tamai et al. 1983).

Naast afwijkingen in het oog zelf kan ook beschadiging van het CZS leiden tot stoornissen in visuele functies. Bij kinderen met een zeer laag geboortegewicht worden frequent intracraniale bloedingen en ischaemische beschadigingen in de vorm van periventriculaire leucomalacie gezien (Pape en Wigglesworth 1979, Levene et al. 1982, De Vries en Dubowitz 1985, Baerts en Barth 1986, Volpe 1989). Daarnaast kan ischaemische beschadiging van de witte stof onder de cortex leiden tot cystevorming, die samen kan gaan met visuele stoornissen (De Vries et al. 1987).

Door Van Hof-Van Duin et al. (1989) werd in een retrospectief onderzoek bij 54% van de door hen in het eerste levensjaar onderzochte VLBW kinderen afwijkingen in de visuele functies gevonden nl. lage gezichtsscherpte (13,1%), afwijkingen van het gezichtsveld (15,1%) en OKN (25,2%) en strabismus (32,9%), waarbij een relatie bleek te bestaan met neurologische handicaps en met cerebrale beschadiging zoals vastgelegd met behulp van schedelechografisch onderzoek. Het hoogste percentage afwijkingen in dit onderzoek werd gevonden op de leeftijd van 6 maanden, waarna het percentage afwijkingen verminderde.

Voor het vaststellen van de veranderingen in de afwijkingen van visuele functies geeft prospectief onderzoek de meeste informatie, vooral als de relaties van afwijkingen in de visuele functies met perinatale factoren als zwangerschapsduur en geboortegewicht worden bestudeerd. In dit hoofdstuk worden de onderzoeken van Van Hof-Van Duin et al. (1989) en Groenendaal et al. (1988) voortgezet door een prospectief onderzoek van de visuele functies bij kinderen met een zeer laag geboortegewicht. Het doel van dit onderzoek is het bepalen van de frequentie van visuele afwijkingen in het eerste levensjaar, het verloop van deze afwijkingen, de relatie met perinatale factoren, neurologische afwijkingen en schedelechografische bevindingen.

Het onderzoek werd verricht in samenwerking met de afdeling neonatologie van het Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam.



## **Patiënten en methoden**

Het onderzoek werd uitgevoerd bij kinderen met een geboortegewicht minder dan 1500 gram, opgenomen in het Sophia Kinderziekenhuis en geboren tussen 1 augustus 1985 en 31 december 1987. Kinderen geboren in het eerste jaar van het onderzoek zullen afzonderlijk worden besproken, omdat deze groep kinderen op de leeftijd van 1 jaar ontwikkelings neurologisch werd onderzocht door een onafhankelijk onderzoeker (N. Weisglas-Kuperus, kinderarts) en omdat deze groep tevens op de leeftijd van 2½ jaar werd onderzocht (zie hoofdstuk 7). Dit maakt het tevens mogelijk twee afzonderlijke cohorten te onderzoeken en de resultaten te vergelijken, omdat in deze periode zowel onderzoekstechniek als behandelings methoden kunnen zijn gewijzigd. De twee cohorten zullen afzonderlijk worden besproken waarna de resultaten worden vergeleken.

### **Cohort 1**

#### **Patiënten**

In de periode van 1 augustus 1985 tot en met 31 juli 1986 werden in het Sophia Kinderziekenhuis 114 kinderen opgenomen met een geboortegewicht lager dan 1500 gram. Van deze groep overleden 21 kinderen. Van de 93 overlevende kinderen werden 81 één of meerdere malen onderzocht op de gecorrigeerde leeftijden (leeftijd gecorrigeerd voor de vroeggeboorte) van 6<sup>1</sup> weken, 3<sup>1</sup>, 6<sup>1</sup> en 9 maanden en 1 jaar. Vijf kinderen werden éénmaal, 4 kinderen 2 maal, 8 kinderen 3 maal, 33 kinderen 4 maal en 31 kinderen op alle testleeftijden onderzocht. Bij 2 kinderen, die na enkele maanden zijn overleden, werden éénmalig de visuele functies bepaald. Het geboortegewicht van de 83 kinderen varieerde van 690 tot 1499 gram (gemiddeld 1149 gram, SD 209 gram) en de zwangerschapsduur varieerde van 24 6/7 tot 37 weken (gemiddeld 30 6/7 wk, SD 2 3/7 wk). De verdelingen van zwangerschapsduur en geboortegewicht zijn weergegeven in Fig. 6.1.

#### **Methoden**

De kinderen werden onderzocht tijdens hun bezoek aan de polikliniek van het Sophia Kinderziekenhuis op de gecorrigeerde leeftijd van 6 weken, 3, 6 en 9 maanden en 1 jaar. Het onderzoek werd meestal verricht nadat de kinderen waren onderzocht door

---

<sup>1</sup> Door Groenendaal et al. (1989) werden de resultaten van 17 kinderen reeds beschreven.

de kinderarts (Dr. W.P.F. Fetter) en de revalidatie-arts (Drs. L.E. Borst). Visuele functies werden vastgesteld door 3 ervaren onderzoekers. Op alle testleeftijden werden de gezichtsscherpte, het gezichtsveld, de OKN en de oogstand binoculair bepaald. Bepaling van de binoculaire visuele dreigkniprespons vond plaats vanaf 3 maanden en de monoculaire dreigkniprespons, de monoculaire OKN en het monoculaire gezichtsveld werden onderzocht op de leeftijd van 6 maanden. Herhaling van deze monoculaire functies vond plaats als deze bij het eerste onderzoek afwijkend werden bevonden. Bovendien vond op alle leeftijden orthoptisch onderzoek plaats. Monoculaire gezichtsscherpte werd bepaald indien er sprake was van strabismus. Het gehele onderzoek duurde 20 tot 30 minuten per patiënt. Voor het bepalen van deze functies werd gebruik gemaakt van de in hoofdstuk 2 beschreven methoden.

De neurologische ontwikkeling werd beoordeeld gedurende de neonatale periode en op de leeftijd van 6 weken volgens Prechtl (1977). Op de leeftijden van 3, 6 en 9 maanden en 1 jaar werd een neurologisch onderzoek verricht (aangepast aan Touwen 1976). Op de leeftijd van 1 jaar werd de mentale en motorische ontwikkeling vastgelegd (Bayley ontwikkelings-schalen volgens Van der Meulen en Smrkowski 1983).

Tijdens opname en op de gecorrigeerde leeftijd van 6 weken (soms 3 maanden) werd schedelechografisch onderzoek verricht (Dr. W. Baerts).

Bij 75 kinderen vond één of meerdere malen funduscopisch onderzoek plaats in de neonatale periode (Dr. M. Wildervanck de Blécourt-Dévilée). Tevens werden alle kinderen verzocht op de leeftijd van 1 jaar de oogarts te bezoeken voor refractiebepaling.

## **Cohort 2**

### **Patiënten**

Van 1 augustus 1986 tot 31 december 1987 werden 164 kinderen opgenomen in het Sophia kindziekenhuis met een geboortegewicht lager dan 1500 gram. Hiervan overleden 35 kinderen. Van de 129 overlevende kinderen werden 111 kinderen op één of meerdere tijdstippen onderzocht op de gecorrigeerde leeftijden van 6 weken, 3, 6 en 9 maanden en 1 jaar. Tien kinderen werden één maal onderzocht, 13 kinderen 2 maal, 10 kinderen 3 maal, 40 kinderen 4 maal en 38 kinderen 5 maal.

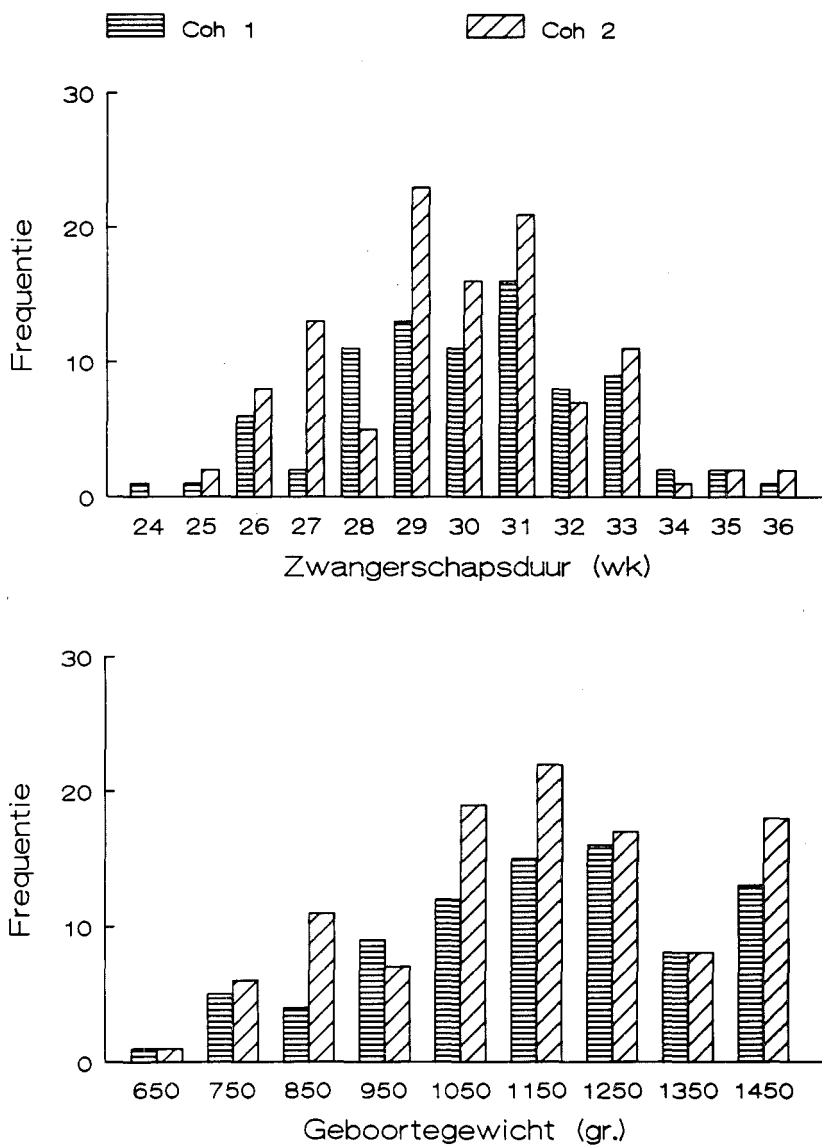


Fig. 6.1 Verdeling van zwangerschapsduur en geboortegewicht bij de kinderen met een geboortegewicht van minder dan 1500 gram uit het eerste en het tweede cohort.

Het geboortegewicht in de groep onderzochte kinderen varieerde van 660 gram tot 1499 gram (gemiddeld 1144 gr, SD 212 gr) en de zwangerschapsduur varieerde van 25 1/7 weken tot 36 3/7 weken (gemiddeld 30 wk, SD 2 3/7 wk) (zie Fig. 6.1).

## **Methoden**

Het onderzoek werd op dezelfde manier verricht als bij de kinderen van cohort 1. Het neurologisch onderzoek op de leeftijd van 1 jaar vond echter niet plaats door een onafhankelijke onderzoeker, doch door de kinderarts tijdens het bezoek aan de polikliniek. Bij 106 kinderen vond één of meerdere malen funduscopisch onderzoek plaats.

## **Resultaten**

Het aantal en het percentage afwijkingen in de onderzochte visuele functies zijn vermeld in Tabel 6.1 en 6.2 en Fig. 6.2. Het percentage afwijkingen is berekend ten opzichte van het aantal kinderen waarbij de betreffende functie was bepaald, met uitzondering van de monoculaire OKN, de monoculaire visuele dreigniprespons en het monoculaire gezichtsveld. Bij deze laatste functies werd de bepaling niet herhaald indien deze bij voorgaand onderzoek niet afwijkend was. Derhalve leek het de beste oplossing om indien dit het geval was deze kinderen mee te tellen bij de kinderen zonder afwijkingen. Hieronder vindt een bespreking plaats van de resultaten per functie.

### *Gezichtsscherpte (V)*

#### *Cohort 1*

De gezichtsscherpte werd vergeleken met de referentie waarden, die in hoofdstuk 3 zijn beschreven. Het percentage afwijkingen in de gezichtsscherpte voor streepatronen varieerde van 8% op de leeftijd van 6 weken tot 19% op de leeftijd van 1 jaar. Het aantal kinderen met een te lage gezichtsscherpte bedroeg 12 op de leeftijd van 1 jaar, waarvan 3 kinderen ROP graad 4 hadden. Bij 1 kind met ROP graad 3 bleek bij refractie-onderzoek een myopie van -3 dioptrieën aanwezig. Bij 5 kinderen waren ernstige neurologische afwijkingen aanwezig.

De gemiddelde gezichtsscherpte nam toe van 20,8 boogminuten  $\pm$  0,73 octaaf op de leeftijd van 6 weken tot 3,78 boogminuten  $\pm$  0,97 octaaf op de leeftijd van 1 jaar (zie Fig. 6.3). Vergeleken met de ontwikkeling van de gezichtsscherpte bij kinderen zonder

perinatale risicofactoren (hoofdstuk 3, deel 2) is de gezichtsscherpte van de VLBW groep significant lager op 3, 6 en 9 maanden en 1 jaar (T-tests met Bonferonni-Holmes correctie,  $p < 0,05$ ).

### Cohort 2

Het percentage afwijkingen in de gezichtsscherpte varieerde van 6 tot 17% met het hoogste percentage afwijkingen op 1 jaar. Op deze leeftijd hadden 14 kinderen een te lage gezichtsscherpte. Twee van deze 14 kinderen hadden een myopie van -4 en -9 dioptrie, en 4 kinderen hadden neurologische afwijkingen. De gemiddelde gezichtsscherpte nam toe van 40,5 boogminuten  $\pm 0,67$  octaaf op de leeftijd van 6 weken tot 3,36 boogminuten  $\pm 0,53$  octaaf op de leeftijd van 1 jaar, waarbij de gemiddelde waarde met name op 9 maanden en 1 jaar onder de normale ontwikkeling lag (zie Fig. 6.3). Voor het verloop in het eerste jaar lag de gemiddelde waarde significant lager op de leeftijden van 6 wk, 3 en 9 maanden en 1 jaar dan bij de groep kinderen zonder perinatale risicofactoren (T-tests met Bonferonni-Holmes correctie,  $p < 0,05$ ).

### *Gezichtsveld (VF)*

#### Cohort 1

Het percentage kinderen met een te klein of asymmetrisch binoculair gezichtsveld is het hoogst op de leeftijd van 6 maanden (32%) en neemt daarna af tot 16% op 1 jaar. Van de 10 kinderen die op 1 jaar nog afwijkingen in het gezichtsveld hadden, hebben 3 kinderen matige tot ernstige neurologische afwijkingen en 2 kinderen ROP graad 4. Van de overige kinderen had 1 kind een strabismus convergens. Het gemiddelde binoculaire gezichtsveld ontwikkelt zich vrijwel volgens de normale curve (zie Fig. 6.4).

Het percentage afwijkingen in de monoculaire gezichtsvelden daalde van 21% op 6 maanden tot 5% op 1 jaar. Op de leeftijd van 1 jaar zijn slechts 12 kinderen monoculair onderzocht, zodat dit een te laag percentage kan weergeven.

#### Cohort 2

Het percentage kinderen met een te klein of asymmetrisch binoculair gezichtsveld daalde van 34% op 6 weken tot 5% op de leeftijd van 1 jaar. Voor de 4 kinderen die op de leeftijd van 1 jaar nog afwijkingen in het binoculaire gezichtsveld hadden gold

dat bij één kind cryotherapie was verricht wegens ROP graad 3 plus en dat bij 3 kinderen tevens een neurologische afwijking aanwezig was. De gemiddelde grootte van het binoculaire gezichtsveld was in het eerste jaar vergelijkbaar met de gemiddelde ontwikkeling bij kinderen zonder specifieke risicofactoren (zie Fig. 6.4). Het percentage afwijkingen in het monoculaire gezichtsveld nam af van 12% op de leeftijd van 6 maanden tot 1% op de leeftijd van 1 jaar. Dit laatste percentage is mogelijk te laag omdat op de leeftijd van 1 jaar bij slechts 8 kinderen het monoculaire gezichtsveld werd onderzocht.

*Tabel 6.1*

*Aantal (N) en percentage (%) afwijkingen in visuele functies op de gecorrigeerde leeftijden van 6 weken, 3, 6 en 9 maanden en 1 jaar bij 83 kinderen met een geboortegewicht van minder dan 1500 gram, geboren tussen 1 aug. 1985 en 31 juli 1986. Gebruikte afkortingen: V = gezichtsscherpte, VF = gezichtsveld, OKN = optokinetische nystagmus, Stand = oogstand, VT = visuele dreigkniprespons, bin = binoculair, mon = monoculair.*

Functie		6 wk		3 mnd		6 mnd		9 mnd		1 jaar	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
V	bin	6	(8)	12	(18)	10	(15)	6	(11)	12	(19)
VF	bin	10	(15)	5	(8)	20	(32)	7	(13)	10	(16)
	mon	-		-		12	(21)	6	(16)	2	(5)
OKN	bin	16	(22)	19	(29)	12	(18)	9	(16)	8	(13)
	mon	-		-		46	(76)	18	(46)	7	(12)
Stand		8	(11)	12	(18)	15	(22)	9	(17)	11	(17)
VT	bin	-		9	(14)	5	(8)	4	(9)	0	(0)
	mon	-		-		14	(24)	8	(18)	1	(2)
Geteste kinderen		73		67		67		56		64	

## *Optokinetische nystagmus (OKN)*

### *Cohort 1*

De OKN werd opgewekt door het met de hand bewegen van een groot vel met een random-dot patroon. De stimulatie snelheid was afhankelijk van de leeftijd en varieerde van ca. 15° tot 30° per seconde. De binoculaire optokinetische nystagmus was bij 29% van de kinderen afwijkend op de leeftijd van 3 maanden en nog bij 13% op de leeftijd van 1 jaar (zie Fig. 6.2). Op deze laatste leeftijd waren dit 4 kinderen met neurologische afwijkingen, 3 met ROP graad 4 en 1 met ROP graad 3.

Het percentage asymmetrieën in de monoculaire optokinetische nystagmus daalde van 76% op de leeftijd van 6 maanden tot 12% op de leeftijd van 1 jaar. Bij de kinderen waarbij de monoculaire OKN asymmetrisch bleef met een betere respons bij stimulatie in temporo-nasale richting bestond in 5 van de 7 gevallen eveneens een strabismus.

*Tabel 6.2*

*Aantal (N) en percentage (%) afwijkingen in visuele functies op de gecorrigeerde leeftijden van 6 weken, 3, 6 en 9 maanden en 1 jaar bij 111 kinderen met een geboortegewicht van minder dan 1500 gram, geboren tussen 1 aug. 1986 en 31 dec. 1987. Zie Tabel 6.1 voor de gebruikte afkortingen.*

Functie	6 wk		3 mnd		6 mnd		9 mnd		1 jaar	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
V bin	9	(12)	8	(10)	7	(8)	5	(6)	14	(17)
VF bin	23	(34)	13	(17)	18	(21)	3	(4)	4	(5)
mon	-		-		9	(12)	1	(2)	1	(1)
OKN bin	8	(10)	16	(20)	12	(14)	2	(3)	7	(9)
mon	-		-		50	(59)	16	(21)	10	(14)
Stand	18	(24)	8	(9)	13	(16)	10	(13)	11	(13)
VT bin	-		16	(20)	5	(6)	1	(1)	2	(3)
mon	-		-		22	(24)	2	(3)	1	(1)
Geteste kinderen	83		83		88		80		82	

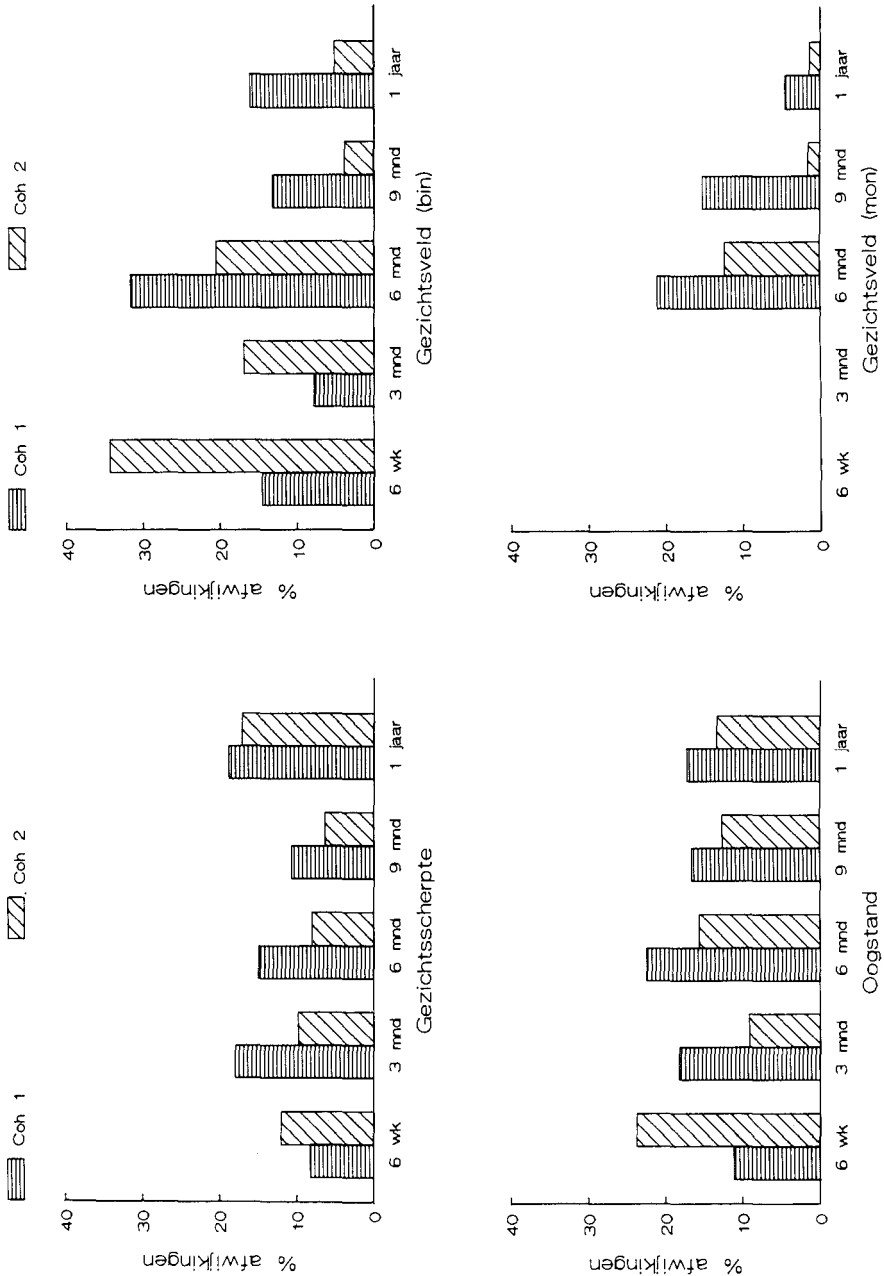


Fig. 6.2 Histogrammen van de percentages afwijkingen in de verschillende visuele functies op de gecorrigeerde leeftijden van 6 weken, 3, 6 en 9 maanden en 1 jaar.



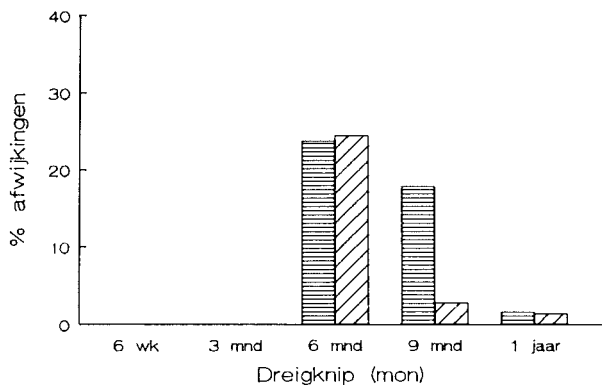
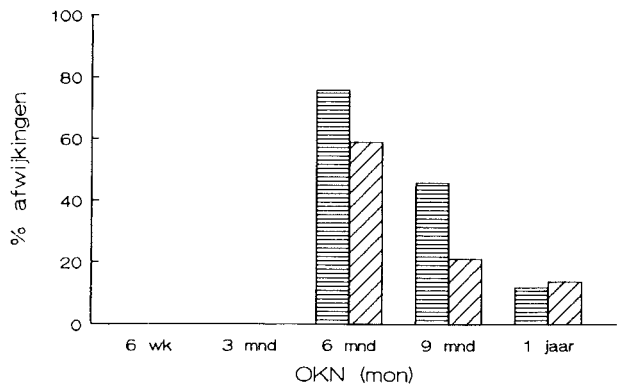
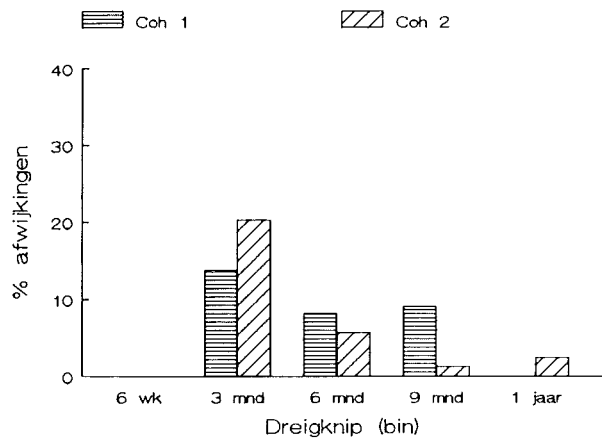
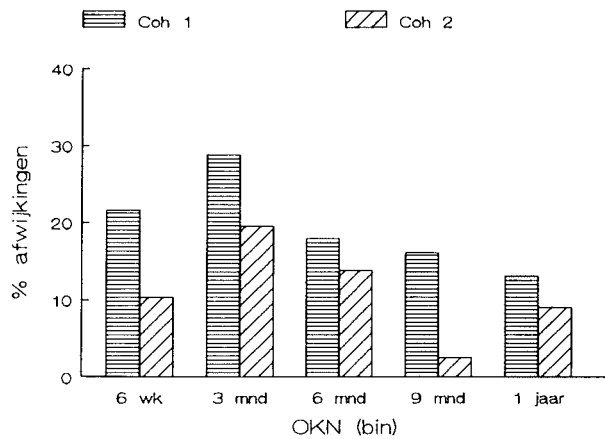


Fig. a

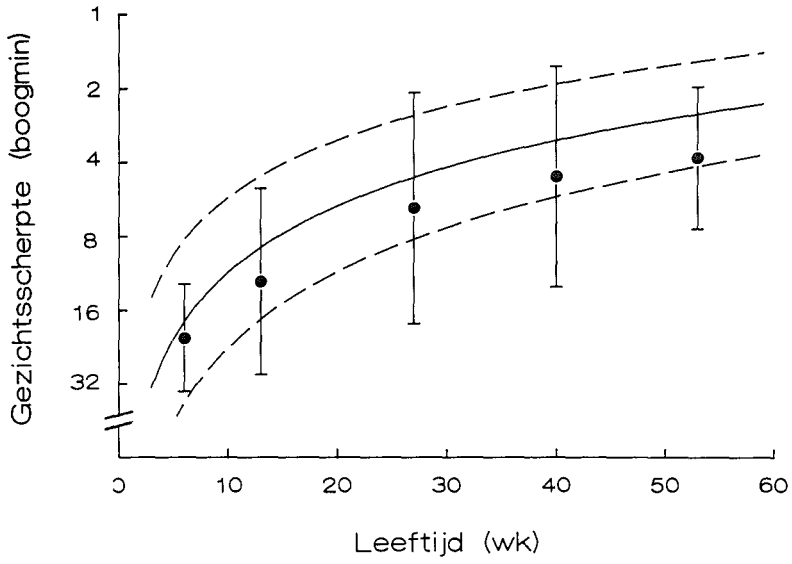


Fig. b

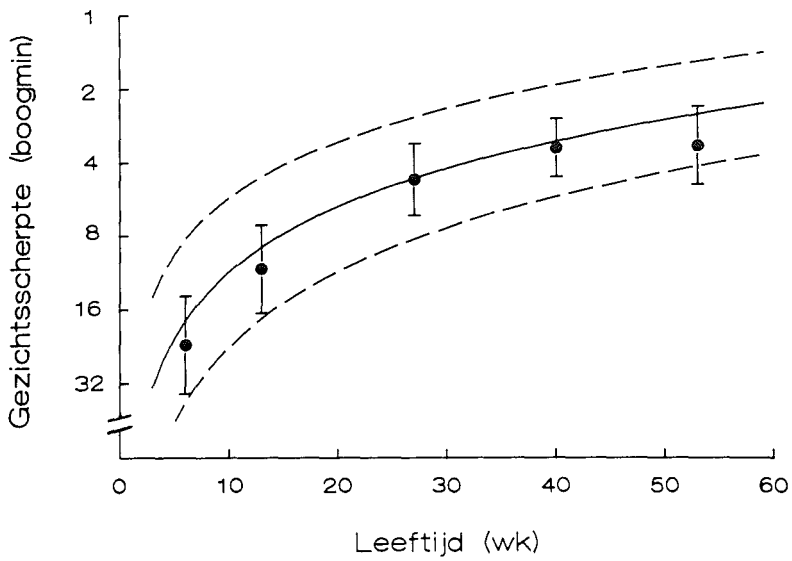


Fig. a

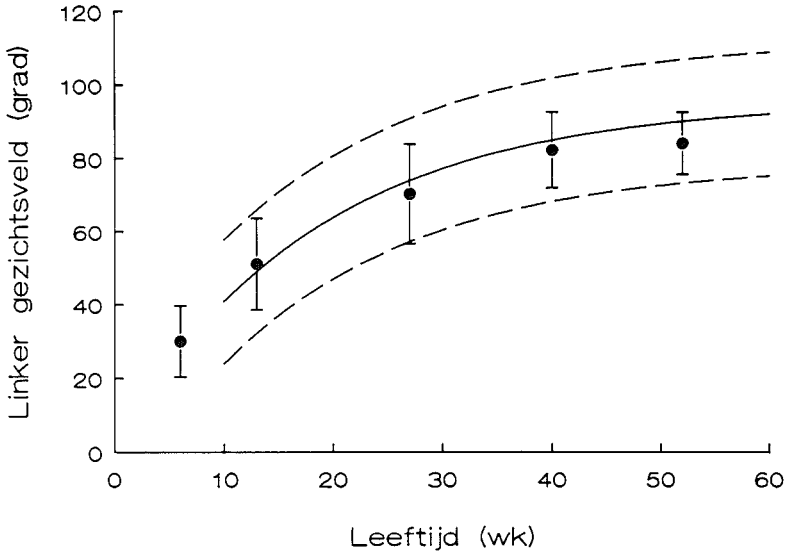
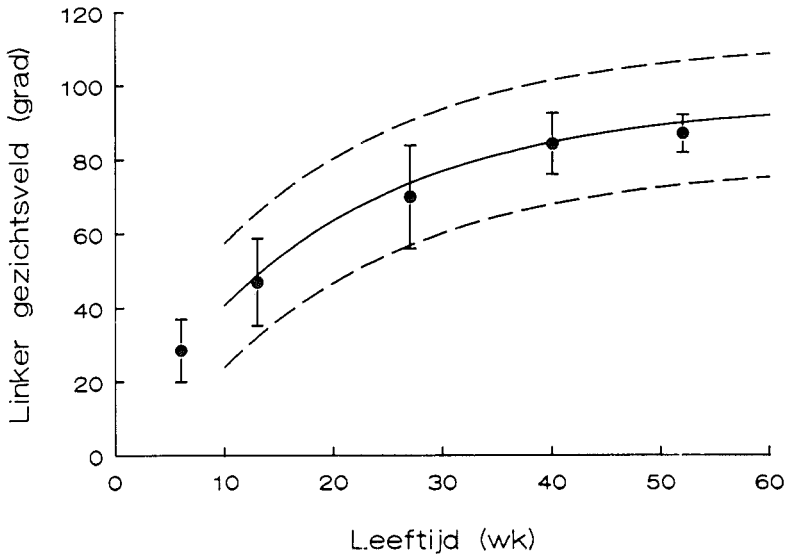


Fig. b



*Fig. 6.3 (pagina 114) Ontwikkeling van de binoculaire gezichtsscherpte bepaald m.b.v. de Acuity-card methode voor het eerste (Fig.a) en het tweede cohort (Fig.b). De ronde symbolen zijn de gemiddelde waarden  $\pm 1$  SD op de gecorrigeerde leeftijden van 6 weken, 3, 6 en 9 maanden en 1 jaar. De getrokken lijn geeft het normale verloop weer bij kinderen zonder perinatale problemen en de gestippelde lijnen de 5% en 95% referentiegrenzen.*

*Fig. 6.4 (pagina 115) Ontwikkeling van het binoculaire linker gezichtsveld van het eerste (Fig.a) en het tweede cohort (Fig.b). De ronde symbolen geven de gemiddelde waarden  $\pm 1$  SD op de testleeftijden van 6 weken, 3, 6, en 9 maanden en 1 jaar. De getrokken lijn geeft het normale verloop weer bij kinderen zonder perinatale problemen en de gestippelde lijnen de 2,5% en 97,5% referentiegrenzen.*

### Cohort 2

De binoculaire optokinetische nystagmus was afwijkend bij 3% tot 19% van de kinderen. Op de leeftijd van 1 jaar hadden nog 7 kinderen een afwijkende respons, die in 4 gevallen gecombineerd was met een neurologische handicap. Het percentage asymmetrieën in de monoculaire OKN nam af van 59% op 6 maanden tot 14% op de leeftijd van 1 jaar. Het blijven bestaan van een asymmetrische respons werd met name gezien bij kinderen die tevens een strabismus hadden.

### Oogstand (Stand)

#### Cohort 1

Het percentage kinderen met een strabismus convergens of divergens bedroeg circa 17% op de verschillende testleeftijden. Bij 13 kinderen (16%) bleek sprake te zijn van een convergente (n=9) of een divergente oogstand (n=4) op de leeftijd van 6,9 of 12 maanden. Bij 5 kinderen werd op 6 weken een afwijkende oogstand gevonden die bij herhaald onderzoek niet meer aanwezig was.

#### Cohort 2

Het percentage kinderen met een strabismus convergens of divergens bedroeg ca. 12% op alle testleeftijden, met uitzondering van 24% op de leeftijd van 6 weken.

Op de leeftijd van 6 weken hadden 18 kinderen een afwijkende oogstand. Een convergente oogstand was bij 7 kinderen aanwezig, van wie bij 6 kinderen de oogstand later recht was, terwijl bij 7 van de 11 kinderen met een divergente oogstand later geen afwijkingen meer werden gevonden. Op de leeftijd van 3 maanden hadden 13 kinderen

een afwijkende oogstand, van wie bij 5 kinderen op latere leeftijd geen strabismus meer aanwezig was. Vanaf de leeftijd van 6 maanden was geen verschuiving van een afwijkende oogstand naar een rechte oogstand meer aanwezig. Wel werd bij 2 kinderen een verschuiving van een divergente naar een convergente oogstand waargenomen. In totaal was bij 13 kinderen (12%) sprake van een convergente (n=9) of divergente oogstand (n=4) op de leeftijd van 6, 9 of 12 maanden.

### *Visuele dreigkniprespons (VT)*

#### Cohort 1

De binoculaire visuele dreigkniprespons was nog negatief bij 14% van de onderzochte kinderen op 3 maanden en bij 1 kind op de leeftijd van 1 jaar. Dit betrof een kind met een graad 4 ROP en een zeer lage gezichtsscherpte. Eén patiëntje met een ernstige tetraparese en psychomotore retardatie had tot op 9 maanden een negatieve binoculaire dreigkniprespons, maar werd op 1 jarige leeftijd niet meer onderzocht.

Bij 24% van de kinderen was de monoculaire visuele dreigkniprespons op de leeftijd van 6 maanden nog negatief bij het rechter en/of linker oog, terwijl op de leeftijd van 1 jaar nog bij één kind met ROP graad 4 een negatieve dreigkniprespons aan één oog werd gevonden.

#### Cohort 2

Bij 21% van de kinderen was de binoculaire visuele dreigkniprespons nog negatief op de leeftijd van 3 maanden, terwijl slechts 2 kinderen (3%) op 1 jaar nog een negatieve dreigkniprespons hadden. Voor de monoculaire visuele dreigkniprespons gold dat het aantal kinderen met een negatieve respons daalde van 20 op 6 maanden tot 1 op de leeftijd van 1 jaar. Dit laatste kind had tevens een ernstige myopie.

Tabel 6.3

Vergelijking van de afwijkingen in de verschillende visuele functies van cohort 1 op de leeftijd van 6 maanden. De onderstreepte getallen zijn het aantal afwijkingen in de binoculaire gezichtsscherpte (V), het binoculaire en monoculaire gezichtsveld (VF bin en mon), de binoculaire en monoculaire OKN (OKN bin en mon), de oogstand (Stand), de binoculaire en monoculaire visuele dreigknip respons (VT bin en mon) en de aanwezigheid van een spontane nystagmus (Nyst). De niet onderstreepte getallen geven de combinaties van afwijkingen in telkens twee functies weer.

	V	VF bin	VF mon	OKN bin	OKN mon	Stand	VT bin	VT mon	Nyst
V	<u>10</u>								
VF bin	5	<u>20</u>							
VF mon	3	5	<u>12</u>						
OKN bin	1	2	0	<u>7</u>					
OKN mon	6	14	9	6	<u>46</u>				
Stand	9	6	3	4	10	<u>15</u>			
VT bin	4	3	1	1	3	4	<u>5</u>		
VT mon	5	8	3	3	11	5	5	<u>14</u>	
Nyst.	5	3	0	0	2	5	2	3	<u>5</u>

#### Interacties van afwijkingen in verschillende visuele functies

Het verband tussen afwijkingen in visuele functies op de leeftijd van 6 maanden en 1 jaar is voor cohort 1 weergegeven in Tabel 6.3 en 6.4. Op de leeftijd van 6 maanden was bij 9 van de 10 kinderen met een te lage gezichtsscherpte ook een afwijkende oogstand aanwezig. Bij 4 van de 5 kinderen met een negatieve binoculaire dreigkniprespons was ook de binoculaire gezichtsscherpte te laag. Verder was een duidelijk verband aanwezig tussen de aanwezigheid van een asymmetrische OKN en de aanwezigheid van strabismus. Een combinatie van een asymmetrische binoculaire OKN en een asymmetrisch gezichtsveld, waarbij de localisatie van de afwijking in dezelfde hemisfeer zou kunnen zijn, was op de leeftijd van 6 weken bij 2 kinderen, op de leeftijd van 3 maanden bij 1 kind, op 6 maanden ook bij 1 kind, op 9 maanden niet en op 1 jaar bij 1 kind aanwezig. Dit betrof steeds verschillende kinderen.

Tabel 6.4

Vergelijking van de afwijkingen in de verschillende visuele functie van cohort 1 op de leeftijd van 1 jaar. Voor een verklaring van de gebruikte afkortingen zie Tabel 6.3.

	V	VF bin	VF mon	OKN bin	OKN mon	Stand	VT bin	VT mon	Nyst
V	<u>12</u>								
VF bin	5	<u>10</u>							
VF mon	1	1	<u>2</u>						
OKN bin	3	2	0	<u>4</u>					
OKN mon	3	5	1	2	<u>7</u>				
Stand	8	6	1	4	5	<u>11</u>			
VT bin	0	0	0	0	0	0	<u>0</u>		
VT mon	1	1	0	0	0	1	0	<u>1</u>	
Nyst.	4	3	1	0	1	4	0	1	<u>4</u>

Op de leeftijd van 1 jaar was eveneens een relatie aanwezig tussen lage gezichtsscherpte en een afwijkende oogstand (8 van de 12 kinderen met een lage gezichtsscherpte) en tussen een asymmetrische monoculaire OKN en een afwijkende oogstand (5 van de 7 kinderen met een asymmetrische monoculaire OKN). Bij de kinderen met een afwijkende oogstand werd bij 4 van de 11 ook een asymmetrie in de binoculaire OKN gevonden, met een betere respons bij stimulatie in temporo-nasale richting van het dominante oog. De asymmetrie van de monoculaire OKN was dan eveneens met een betere respons in temporo-nasale richting.

Bij het tweede cohort werd op de leeftijd van 9 en 12 maanden evenals bij het eerste cohort vaak een combinatie gevonden van een afwijkende oogstand en een asymmetrische monoculaire OKN. Een combinatie van een asymmetrie van de binoculaire OKN en het binoculaire gezichtsveld trad slecht 1 maal op (op de leeftijd van 6 maanden).

#### *Relatie van visuele functie bij onderzoek op verschillende leeftijden*

Om enig inzicht te verkrijgen betreffende de verschuivingen van de afwijkingen in het eerste levensjaar werden sensitiviteit, specificiteit, voorspellende waarde van een

positieve (afwijkende) en een negatieve (normale) test op de verschillende leeftijden voor de uitkomst op 1 jaar en de correlatie tussen de bepalingen op de verschillende leeftijden berekend. De sensitiviteit geeft aan welk percentage van de kinderen met een afwijkende score op 1 jaar ook bij eerder onderzoek een afwijkende score had. De specificiteit geeft het percentage kinderen aan met een normale score bij eerder onderzoek van het aantal met een normale score op 1 jaar. De voorspellende waarde van een positieve test is het percentage kinderen met afwijkingen in een visuele functie, dat ook op 1 jaar nog afwijkingen heeft. De voorspellende waarde van een negatieve test geeft aan hoeveel kinderen met een normale beoordeling ook op 1 jaar nog een normale beoordeling hadden.

In Tabel 6.5 en 6.6 staan de berekende waarden op de verschillende testleeftijden voor de oogstand en gezichtsscherpte op 1 jaar. De correlatie tussen de uitkomsten van de gezichtsscherpte bepaling op de verschillende leeftijden staat vermeld in Tabel 6.7. Hieruit blijkt dat de uitkomsten op de leeftijden van 6 maanden en 9 maanden een significante correlatie hebben met de uitkomsten op de leeftijd van 1 jaar.

*Tabel 6.5*

*Voorspellende waarde van de gezichtsscherpte bepaling voor de uitkomst op 1 jaar.*

leeftijd	sens.	spec.	pred. pos. test	pred. neg. test
6 wk	0,33	0,94	0,50	0,88
3 mnd	0,60	0,91	0,60	0,91
6 mnd	0,64	1	1	0,91
9 mnd	0,50	1	1	0,70

Hoewel geen besliskundige analyse is uitgevoerd en aan de percentages geen absolute waarde mag worden toegekend aangezien de metingen niet geheel onafhankelijk zijn uitgevoerd, lijkt uit deze gegevens te kunnen worden afgeleid dat onderzoek op de leeftijd van 6 of 9 maanden een optimale voorspelling geeft van de binoculaire gezichtsscherpte op 1 jaar. Omdat onderzoek op de leeftijd van 6 maanden ook monoculair goed mogelijk is, lijkt dit een goede onderzoeksleeftijd te zijn. Voor het binoculaire gezichtsveld en de binoculaire en de monoculaire OKN echter daalt het percentage afwijkingen na de leeftijd van 6 maanden nog aanzienlijk, zodat bij



onderzoek op de leeftijd van 6 maanden een overschatting van het aantal blijvende afwijkingen zal optreden.

*Tabel 6.6*

*Voorspellende waarde van de oogstand bepaling voor de uitkomst op 1 jaar.*

leeftijd	sens.	spec.	pred. pos. test	pred. neg. test
6 wk	0,50	0,94	0,57	0,91
3 mnd	0,78	0,91	0,64	0,95
6 mnd	0,90	0,93	0,75	0,98
9 mnd	0,89	1	1	0,97

*Tabel 6.7*

*Spearman correlatie coëfficiënten tussen de gezichtsscherpte bepalingen op de verschillende onderzoeksleeftijden.*

leeftijd	6 wk	3 mnd	6 mnd	9 mnd	1 jaar
6 wk	-				
3 mnd	0,27 <sup>3</sup>	-			
6 mnd	0,27 <sup>3</sup>	0,51 <sup>1</sup>	-		
9 mnd	0,13	0,27	0,41 <sup>2</sup>	-	
1 jaar	0,20	0,24	0,46 <sup>1</sup>	0,51 <sup>1</sup>	-

<sup>1</sup>p<0,001, <sup>2</sup>p<0,01, <sup>3</sup>p<0,05

*Relatie met peri- en postnatale factoren (cohort 1 en 2).*

Het verband tussen verschillende risicofactoren en het optreden van afwijkingen in visuele functies op de leeftijd van 1 jaar werd onderzocht. Gekozen werd voor die factoren waarvan beschreven is dat ze invloed kunnen hebben op het ontstaan van neurologische afwijkingen en/of het ontstaan van ROP en waarvan de gegevens bij de meeste kinderen bekend waren. De verdeling van de onderzochte risicofactoren staat vermeld voor de 2 cohorten vermeld in Tabel 6.8.

Indien de bloeddruk in de tweede helft van de zwangerschap hoger was dan 140/90 (minstens 2 maal gemeten) bij een normale bloeddruk in de periode voor de

zwangerschap was er sprake van zwangerschaps geïnduceerde hypertensie (toxicose). Voor het beoordelen van het aanwezig zijn van intra-uteriene groeivertraging door indeling in AGA (appropriate for gestational age) en SGA (small for gestational age) werd gebruik gemaakt van de indeling volgens Usher en McLean (1969), zoals gebruikelijk in het Sophia Kinderziekenhuis. Bij een geboortegewicht van minder dan 2 maal de standaarddeviatie werd gesproken van intra-uteriene groeiretardatie (SGA). De gestatie werd bepaald aan de hand van de obstetrische anamnese en van uiterlijke kenmerken (zogenaamde Farr-score, 1966). Het bestaan van een open ductus arteriosus met links-rechts shunt werd vastgesteld m.b.v. echocardiografisch onderzoek (Elzenga en Spritzer 1984). Voor het bestaan van sepsis tijdens de opname periode werd een positieve bloed en/of liquor kweek vereist.

Als bilirubine spiegel werd de hoogste gemeten waarde tijdens de opname periode genomen. Zowel de duur van de beademing als de duur van de fotherapie werden ingedeeld in 3 categorieën, namelijk niet, gedurende minder dan 1 week en gedurende meer dan 1 week.

De visuele functies waarmee de relatie met deze factoren werd onderzocht waren de binoculaire gezichtsscherpte, de binoculaire OKN, het binoculaire gezichtsveld en de oogstand op de leeftijd van 1 jaar. De monoculaire OKN werd niet in de berekeningen betrokken, omdat deze niet bij alle kinderen werd onderzocht op de leeftijd van 1 jaar. Omdat de afwijkingen in de monoculaire OKN meestal gecombineerd zijn met afwijkingen in de oogstand, kan met de uitkomsten voor de oogstand enig inzicht worden verkregen betreffende de monoculaire OKN.

Tussen beide cohorten werd geen verschil gevonden in de verdeling van de risicofactoren. Ook werd tussen beide cohorten geen significant verschil gevonden in het percentage visuele afwijkingen op de leeftijd van 1 jaar. Voor de analyse van de relatie met perinatale risicofactoren werden beide groepen samengevoegd om zo een betrouwbaarder analyse te kunnen uitvoeren.

Om inzicht te verkrijgen in het belang van individuele risicofactoren werd eerst het effect van elke perinatale factor afzonderlijk op de 4 visuele functies op de gecorrigeerde leeftijd van 1 jaar bepaald met behulp van univariate analyse.

Hoewel univariate analyse een globaal overzicht geeft van de belangrijkste factoren, is het niet mogelijk hiermee interacties tussen factoren te onderzoeken. Significante verbanden van bepaalde factoren kunnen verloren gaan, doordat ze vooral optreden bij

b.v. een langere zwangerschapsduur. Zo kan b.v. het effect van intra-uteriene groeiretardatie bij een groep kinderen die geselecteerd is op het geboortegewicht gecamoufleerd worden doordat deze intra-uteriene groeiretardatie vooral optrad bij de kinderen met een langere zwangerschapsduur. Om deze redenen is het gewenst het effect van de individuele factoren gezamenlijk te onderzoeken. Voor discrete uitkomst variabelen is hiervoor logistische regressie analyse een veel gebruikte methode. Voor de univariate analyse werd gebruik gemaakt van parametrische (T-test, ANOVA) en non-parametrische tests (Wilcoxon, Chi-kwadraat, Fisher exact).

Zoals in Tabel 6.8 is aangegeven bleek een statistisch significante relatie aanwezig te zijn voor een aantal factoren. Er bleek een significant verband te bestaan tussen een te lage gezichtsscherpte en een korte zwangerschapsduur (T-test  $p < 0.001$ ), een laag geboortegewicht (T-test  $p < 0,05$ ), de duur van de postnatale beademing (Chi-kwadraat  $p < 0,001$ ), een persisterende ductus arteriosus (Chi-kwadraat,  $p < 0,05$ ) en de afwezigheid van intra-uteriene groeivertraging ( $p < 0,05$ ). Voor het optreden van afwijkingen in het gezichtsveld was een verband aanwezig met een korte zwangerschapsduur (T-test,  $p < 0,05$ ) en voor een afwijkende binoculaire OKN met een laag geboortegewicht (T-test,  $p < 0,05$ ), een langdurige beademing ( $p < 0,001$ ) en het mannelijk geslacht (Chi-kwadraat,  $p < 0,05$ ). Een afwijkende oogstand was gerelateerd aan een korte zwangerschapsduur (T-test,  $p < 0,05$ ) een laag geboortegewicht (T-test,  $p < 0,001$ ), een langdurige beademing (Chi-kwadraat,  $p < 0,001$ ) en het mannelijk geslacht (Chi-kwadraat,  $p < 0,05$ ).

Om deze relaties verder te bepalen en mogelijke foutenbronnen, zoals bovengenoemd, te onderkennen werd gebruik gemaakt van logistische regressie analyse. Het was niet mogelijk alle factoren tegelijkertijd te onderzoeken door de beperkingen opgelegd door het aantal onderzochte kinderen en het percentage afwijkingen (5-17%). Het mogelijke effect van elke factor (dus ook voor de factoren die bij univariate analyse niet significant waren) voor de uitkomst met correctie voor de overige factoren werd onderzocht door per tweetal factoren een model te berekenen. De factoren die hierbij van belang bleken ( $p < 0,05$ ) werden vervolgens gecombineerd en de daaruit verkregen gegevens staan vermeld in Tabel 6.9. Het bleek niet mogelijk de relatie van het optreden van hypertensie met een afwijkende gezichtsscherpte en met een afwijkende oogstand vast te stellen, omdat alle kinderen met afwijkingen in de genoemde functies tot de groep zonder zwangerschapshypertensie behoorden. Bij univariate analyse was echter geen significant verband aanwezig (Chi-kwadraat,  $p > 0,05$ )

Tabel 6.8

Frequentie van de diverse risicofactoren in de twee jaarcohorten. Univariaat verband tussen perinatale factoren en de uitkomsten van de visuele functies op één jaar. Tussen haakjes aangegeven zijn de relaties die bij multivariate analyse niet meer significant waren. (AGA= appropriate for gestational age, SGA = small for gestational age volgens de indeling van Usher en McLean; V=gezichtsscherpte, VF=Gezichtsveld, O=OKN en S=oogstand).

Risicofactoren		Cohort 1 n=83	Cohort 2 n=111	Relatie met visuele functies
geslacht	man	37	51	O <sup>1</sup> S <sup>1</sup>
	vrouw	47	60	
ras	cauc.	63	86	ns
	niet cauc	20	25	
gemelli	eenling	63	92	ns
	1 <sup>st</sup> gem.	9	9	
	2 <sup>de</sup> gem.	7	7	
bevalling	vaginaal	31	31	ns
	sectio	42	63	
	stuit	8	18	
inborn	acad.	64	87	ns
	niet	18	23	
apgar 5 minuten		7,29 ± 2,1	7,78 ± 1,7	ns
gestatie		30,5 ± 2,4	30,1 ± 2,3	V <sup>2</sup> VF <sup>1</sup> (S <sup>1</sup> )
geboortegewicht		1148 ± 209	1154 ± 224	(V <sup>1</sup> ) (O <sup>1</sup> ) (S <sup>2</sup> )
AGA	AGA	56	63	(V <sup>1</sup> )
	SGA	27	47	
sepsis	niet	72	94	ns
	wel	11	17	
toxicose	niet	70	94	ns
	wel	13	17	
open ductus	niet	68	81	(V <sup>1</sup> )
	wel	15	29	
fototh	niet	15	23	ns
	< 1 week	49	58	
	> 1 week	19	29	
bilirubine		163 ± 46	162 ± 46	ns
beademing	niet	20	34	(V <sup>2</sup> ) O <sup>2</sup> S <sup>2</sup>
	< 1 week	26	36	
	> 1 week	37	41	

<sup>1</sup> p < 0,05, <sup>2</sup> p < 0,01

*Tabel 6.9  
 Relatie tussen de resultaten van het onderzoek van de visuele functies op de leeftijd van 1 jaar en perinatale risicofactoren. Uitkomsten van logistische regressie analyse.*

	coëfficiënt ( $\beta$ )	odds ratio ( $e^{\beta}$ )	confidence interval ( $e^{\beta \pm 1,65\sigma}$ )
<u>Gezichtsscherpte</u>			
zwangerschapsduur (wk)	-0,40	0,67	0,55- 0,80 *
constante	10,31		
<u>Oogstand</u>			
zwangerschapsduur (wk)	-0,11	0,90	0,73- 1,10
beademing			
niet	-0,21	0,81	0,16- 3,99
< 1 week	0	1	
> 1 week	1,72	5,58	1,76-17,72 *
geslacht			
0=vrouw	1,19	3,29	1,37- 7,85 *
1=man			
constante	0,01		
<u>Bin. OKN</u>			
zwangerschapsduur (wk)	-0,28	0,76	0,55- 1,05
beademing			
niet	-0,28	0,76	0,07- 8,55
< 1 week	0	1	
> 1 week	2,52	12,42	1,99-77,48 *
geslacht			
0=vrouw	1,42	4,13	1,28-13,33 *
1=man			
groeivertraging			
0=AGA	2,00	7,38	4,09-30,26 *
1=SGA			
constante	2,96		
<u>Gezichtsveld</u>			
zwangerschapsduur (wk)	-0,25	0,78	0,63- 0,93 *
constante	9,32		

\*  $p < 0,05$

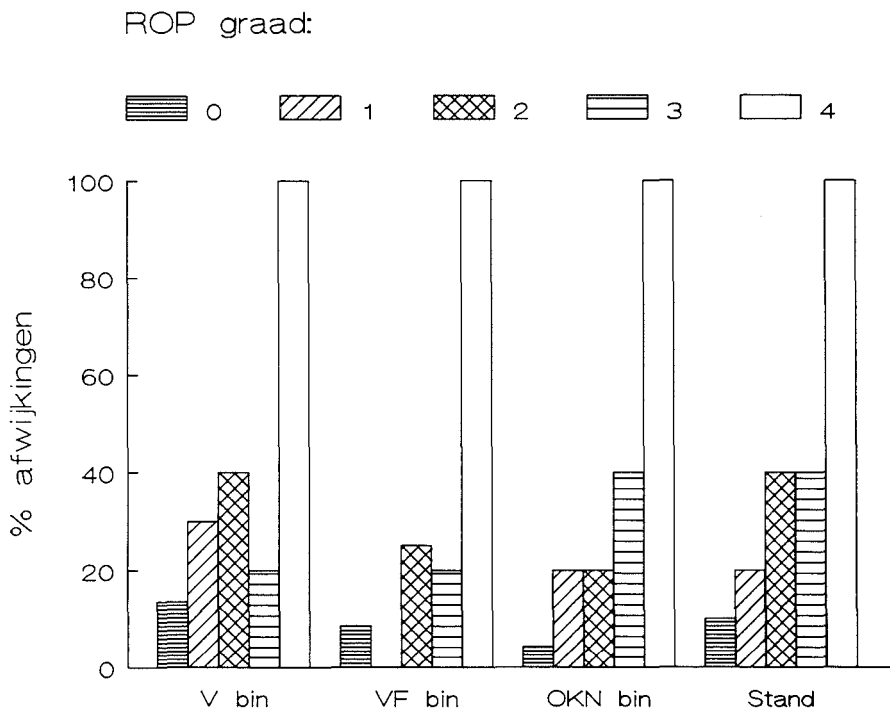
Gezien het feit dat correctie voor zwangerschapsduur veelal een duidelijk effect had werd deze steeds aan het model toegevoegd ook als zwangerschapsduur alleen niet significant was (zie ook Schmitz 1986). Met deze procedure bleek het mogelijk voor alle in de analyse betrokken visuele functies een model op te stellen. De verkregen coëfficiënten en odds ratios staan vermeld in Tabel 6.9. Indien de odds ratio groter dan 1 is betekent dit dat de kans op een afwijking groter is naarmate de betreffende factor een hogere waarde aanneemt. B.v. een odds ratio van 3,29 voor het geslacht bij de oogstand betekent dat jongetjes een grotere kans hebben op een afwijkende oogstand dan meisjes, mits is gecorrigeerd voor de zwangerschapsduur en de duur van de beademing. Indien de odds ratio kleiner is dan 1, dan is de kans op een afwijking kleiner bij een grotere waarde van de betreffende factor. Bijvoorbeeld de kans op een te lage gezichtsscherpte neemt af bij toename van de zwangerschapsduur. Een factor heeft alleen dan een significant verband met de onderzochte visuele functie, indien de grenzen van het 95% betrouwbaarheids interval van de odds ratio beide groter dan wel kleiner dan 1 zijn.

Voor de gezichtsscherpte bleek alleen een significant verband te bestaan met een kortere zwangerschapsduur. Het effect van het geboortegewicht, de beademingsduur, de intra-uteriene groeivertraging en persisterende ductus arteriosus verdween bij correctie voor de zwangerschapsduur.

Voor de oogstand was een significant verband aanwezig met een beademingsduur van langer dan 1 week en met het mannelijk geslacht. Het effect van zowel een laag geboortegewicht als een kortere zwangerschapsduur was niet meer aantoonbaar na correctie voor duur van de beademing.

Voor het gezichtsveld was alleen een significant verband aan te tonen met een kortere zwangerschapsduur. Ook bij de univariate analyse was dit de enige factor waarmee een significant verband aanwezig was.

Afwijkingen in de binoculaire OKN waren gerelateerd aan beademing langer dan 1 week, het mannelijk geslacht en het optreden van intra-uteriene groeivertraging, terwijl de relatie met het geboortegewicht na correctie voor de beademingsduur niet meer aanwezig was.



*Fig. 6.5 Het percentage afwijkingen in de binoculaire gezichtsscherpte (V bin), binoculaire gezichtsveld (VF bin), binoculaire OKN (OKN bin) en de oogstand (stand) op de leeftijd van 1 jaar voor de kinderen zonder ROP (n=118) en met ROP stadium 1 (n=10), 2 (n=5), 3 (n=10) en 4 (n=3).*

*Relatie tussen het optreden van retinopathie van de prematuur en visuele functies (cohort 1 en 2).*

In het eerste cohort bevonden zich 11 kinderen met ROP, van wie 2 met stadium 1, 2 met stadium 2, 3 met stadium 3 en 4 met stadium 4. In het tweede cohort bevonden zich 26 kinderen met retinopathie, van wie 14 met stadium 1, 5 met stadium 2 en 7 met stadium 3. In het tweede cohort had geen van de kinderen stadium 4. Alle kinderen met ROP stadium 3 plus (n=10) ondergingen cryotherapie aan beide ogen.

In Tabel 6.10 is de verdeling van het aantal afwijkingen in visuele functies op de leeftijd van 1 jaar over de diverse stadia weergegeven. Het percentage afwijkingen is weergegeven in Fig. 6.5. Alle kinderen met ROP stadium 4 hadden afwijkingen in alle

onderzochte visuele functies. Voor stadium 3 was alleen een significante verhoging aanwezig van het aantal afwijkingen in de oogstand en de binoculaire OKN (Chi-kwadraat,  $p < 0,05$ ). Hoewel het aantal afwijkingen bij de groep kinderen met stadium 1 en 2 relatief hoog was, was dit statistisch niet significant t.o.v. de groep kinderen zonder ROP.

De gemiddelde gezichtsscherpte van de kinderen met stadium 4 was significant lager dan van de kinderen zonder ROP en met stadium 1 tot en met 3, terwijl de gemiddelde gezichtsscherpte van de kinderen met ROP stadium 1 tot 3 niet significant verschilde van de groep kinderen zonder ROP op alle testleeftijden (ANOVA,  $p < 0,001$ ).

Samenvattend kan gezegd worden dat de kinderen met ROP stadium 4 zoals verwacht significant meer afwijkingen in visuele functies hadden en dat de kinderen met ROP stadium 1 tot en met 3 frequent afwijkingen in visuele functies hadden. Door de betrekkelijk kleine aantallen was dit niet significant (Chi-kwadraat).

*Tabel 6.10*

*Vergelijking van de uitkomsten van de visuele functies op 1 jaar en de aanwezigheid van retinopathie van de prematuur.*

Visuele functie (1 jaar)	Retinopathie graad:				
	0	1	2	3	4
Gezichtsscherpte					
normaal	102	7	3	8	0
afwijkend	16	3	2	2	3
Gezichtsveld					
normaal	105	10	3	8	0
afwijkend	10	0	1	2	2
OKN					
normaal	106	8	4	6	0
afwijkend	4	2	1	4	0
Spontane nyst. Oogstand	1	0	0	0	3
normaal	107	8	3	6	0
convergent	7	2	2	4	3
divergent	4	0	0	0	0



### Verband tussen neurologische beoordeling en visuele stoornissen

Neurologische beoordeling vond plaats in de neonatale periode tijdens opname en op alle testleeftijden bij poliklinische controle (Dr. W.P.F. Fetter, Drs. L.E. Borst, Dr. W. Baerts). Bij het neonatale onderzoek werden de kinderen als afwijkend geclassificeerd als twee of meer van de volgende items duidelijk afwijkend waren: houding, bewegingen, tonus, reacties en reflexen.

Wanneer geringe afwijkingen in 2 of meer van deze items werden waargenomen werden ze als suspect geclassificeerd. Op de leeftijd van 6 weken werden de kinderen als neurologisch afwijkend beoordeeld bij duidelijke afwijkingen in 1 of meer van de items. Indien een geringe afwijking in één van de items aanwezig was werden ze als suspect geclassificeerd.

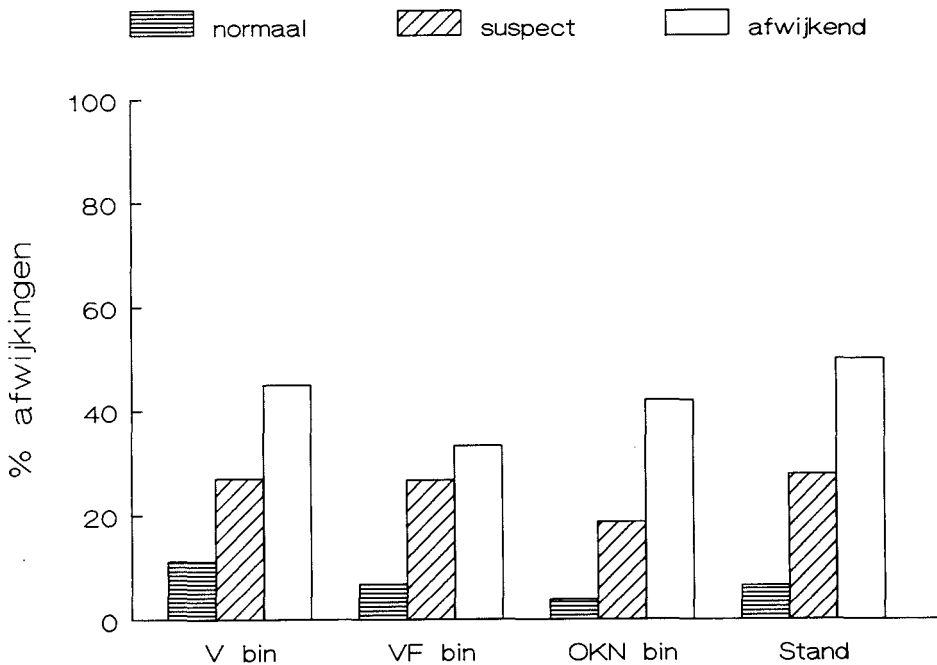


Fig. 6.6 Het percentage afwijkingen in de verschillende visuele functies op de leeftijd van 1 jaar als functie van de neurologische beoordeling op de leeftijd van 1 jaar: N=normaal (n=122), S=suspect (n=19) en A=afwijkend (n=24). Overige afkortingen: zie Fig. 6.5.

Op de gecorrigeerde leeftijd van 1 jaar vond eveneens een neurologische beoordeling plaats in normaal, suspect, matig en ernstig afwijkend (naar Touwen 1976, Drs. N. Weisglas-Kuperus).

Bij vergelijking van de neonatale neurologische beoordeling met de uitkomsten van het visuele onderzoek op 1 jaar blijkt dat het aantal afwijkingen in de groep kinderen met neurologische afwijkingen significant hoger was dan in de groep zonder neurologische afwijkingen voor alle binoculaire visuele functies.

Voor de binoculaire gezichtsscherpte was het percentage afwijkingen in de neurologisch normale groep 8% (2/24), in de neurologisch suspecte groep 0% (0/10) en in de neurologisch afwijkende groep 40% (10/25), terwijl voor het binoculaire gezichtsveld deze percentages respectievelijk 4% (1/24), 10% (1/10) en 35% (8/23) waren. Het percentage afwijkingen in de binoculaire OKN bij de neonatale normale groep was 0% (0/23), bij de neurologisch suspecte groep eveneens 0% (0/24) en bij de neurologisch afwijkende groep 33% (8/24) en voor de oogstand respectievelijk 0% (0/24), 10% (1/10) en 40% (10/25). Wanneer in de neonatale periode neurologische afwijkingen aanwezig waren, was dus de kans op visuele afwijkingen op de leeftijd van 1 jaar 5 à 10 keer zo hoog dan wanneer geen neurologische afwijkingen aanwezig waren.

Op de leeftijd van 6 weken werden ook de kinderen uit het tweede cohort neurologisch onderzocht zodat het aantal kinderen waarmee de vergelijking van de visuele functies kan worden gemaakt groter is. Het percentage afwijkingen in de binoculaire gezichtsscherpte op 1 jaar bij de neurologisch normale kinderen bedroeg 13% (12/91), bij de neurologisch suspecte groep 8% (2/14) en bij de neurologisch afwijkende groep 46% (12/26). Voor het binoculaire gezichtsveld waren deze percentages respectievelijk 8% (7/89), 8% (2/24) en 22% (5/23) en voor de binoculaire OKN 6% (5/87), 4% (1/23) en 38% (9/24).

In de groep kinderen die op 6 weken neurologisch normaal was hadden op de leeftijd van 1 jaar 7/91 (8%) een afwijkende oogstand, in de neurologisch suspecte groep 3/21 (14%) en in de neurologisch afwijkende groep 12/26 (46%).

Voor alle visuele functies was het percentage afwijkingen op de leeftijd van 1 jaar significant hoger in de groep kinderen die op 6 weken neurologisch afwijkend was.

Het aantal visuele afwijkingen t.o.v. de neurologische beoordeling op 1 jaar staat vermeld in Tabel 6.11 en het percentage afwijkingen staat uitgezet in Fig. 6.6. Ook op de leeftijd van 1 jaar was het percentage afwijkingen significant hoger in de

neurologisch afwijkende groep dan in de neurologisch normale groep. In totaal hadden op de leeftijd van 1 jaar 40 kinderen afwijkingen in één of meer visuele functies. Van deze 40 kinderen waren 13 kinderen neurologisch afwijkend, 9 kinderen neurologisch suspect en 18 kinderen neurologisch normaal. Van de 105 kinderen zonder visuele afwijkingen op de leeftijd van 1 jaar waren 89 kinderen neurologisch normaal, 9 kinderen neurologisch suspect en 7 kinderen neurologisch afwijkend.

Met name de kinderen met ernstige neurologische afwijkingen op één jaar (spastische tetraparese/diplegie), die tevens een psychomotore retardatie hadden, bleken veel afwijkingen in visuele functies te hebben. Bij de kinderen met een psychomotore retardatie (n=9) werden op de leeftijd van 1 jaar frequent visuele afwijkingen gezien. Bij 7 van de 9 onderzochte kinderen werd een te lage binoculaire gezichtsscherpte, een afwijkende binoculaire OKN en een afwijkende oogstand vastgesteld, terwijl bij 5 van de 7 onderzochte kinderen het binoculaire gezichtsveld afwijkend was op 1 jaar. Van deze 10 kinderen hadden overigens 2 kinderen ook ROP stadium 4.

*Tabel 6.11*

*Vergelijking van de uitkomsten van de visuele functies en de beoordeling van het neurologisch onderzoek op 1 jaar. N = normaal, S = suspect, A = afwijkend.*

Visuele functie (1 jaar)	Neurologisch onderzoek:					
	N	Cohort 1			Cohort 2	
		S	A	N	S	A
Gezichtsscherpte						
normaal	37	11	3	58	2	8
afwijkend	4	3	5	8	2	4
Gezichtsveld						
normaal	32	9	4	64	2	8
afwijkend	5	4	3	2	0	3
OKN						
normaal	38	10	4	61	3	7
afwijkend	1	3	4	3	0	4
Oogstand						
normaal	38	10	4	62	3	6
afwijkend	3	4	4	4	1	6

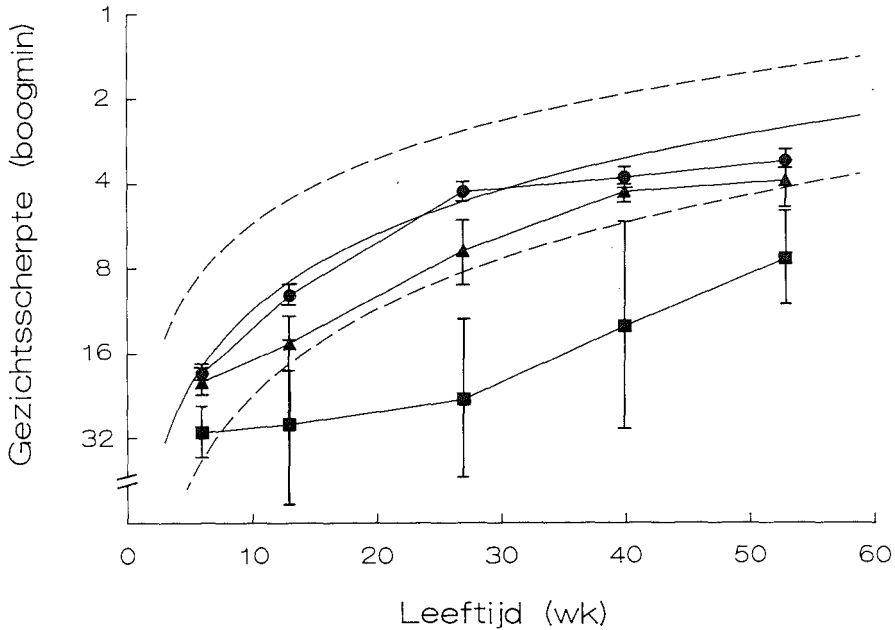


Fig. 6.7 Ontwikkeling van de binoculaire gezichtsscherpte ( $\pm 1$  SE) bepaald m.b.v. de Acuity-card methode bij neurologisch als ● normaal, ▲ suspect of ■ afwijkend beoordeelde kinderen. De getrokken lijn geeft het normale verloop weer bij kinderen zonder perinatale problemen en de gestippelde lijnen de 5% en 95% referentiegrenzen.

De gemiddelde gezichtsscherpte van de kinderen, die als neurologisch afwijkend werden beoordeeld op de leeftijd van 1 jaar, was op 3, 6 en 9 maanden en 1 jaar significant lager dan de gezichtsscherpte van de als normaal beoordeelde kinderen (ANOVA met Bonferonni-Holmes correctie voor meerdere vergelijkingen,  $p < 0,05$ ).

De ontwikkeling van de binoculaire gezichtsscherpte voor streepatronen staat uitgezet in Fig. 6.7.

Samenvattend kan gezegd worden dat bij kinderen met neurologische afwijkingen (zowel neonataal, als op 6 weken of 1 jaar beoordeeld) het percentage afwijkingen in visuele functies op 1 jaar hoger is dan bij de kinderen zonder of met slechts geringe

neurologische afwijkingen.

Toch zijn stoornissen in de visuele functies niet beperkt tot de kinderen met de neurologische handicaps, de helft tot 2/3 van de kinderen met visuele afwijkingen heeft namelijk geen neurologische handicaps.

#### *Verband tussen schedelechografie en visuele stoornissen*

Tijdens de opname periode en op de leeftijd van 6 weken à 3 maanden na de à terme datum vond schedelechografisch onderzoek plaats (Dr. W. Baerts).

In de neonatale periode werden de afbeeldingen beoordeeld op het aanwezig zijn van echodensiteits afwijkingen en/of ophelderingen. Echodensiteits afwijkingen kunnen veroorzaakt worden door bloedingen of (haemorrhagische) infarceringen en kunnen optreden in het matrixgebied, in het hersenparenchym buiten de matrix of in de ventrikels. Ophelderingen kunnen worden veroorzaakt door verwijde ventrikels of cystevorming. Secundair aan de bloedingen en ischaemische afwijkingen kan ook ventrikelverwijding en/of cystevorming optreden, wat al in de eerste weken na de geboorte zichtbaar kan zijn. Ventrikelverwijding werd gedefinieerd als een laterale ventrikelindex groter dan 0,4 (Johnson et al. 1979, Baerts 1984).

Op de gecorrigeerde leeftijd van 6 weken tot 3 maanden werden de schedelechografische bevindingen beoordeeld op het wel of niet aanwezig zijn van een symmetrische of asymmetrische ventrikelverwijding. Dit zijn in principe restafwijkingen. Verschillende vroege afwijkingen kunnen dezelfde restafwijkingen geven.

Voor de vergelijking van de echografische afwijkingen met de bevindingen bij het visuele onderzoek werd de volgende indeling gebruikt:

Categorie 1 : geen afwijkingen

Categorie 2 : subependymale bloedingen of kleine intra- ventriculaire bloedingen zonder ventrikeldilatatie (indeling volgens Papile I en II, 1978) en overige afwijkingen

Categorie 3 : grote intraventriculaire of parenchymbloeding (Papile III en IV)

Categorie 4 : periventriculaire densiteiten leidend tot een lichte vorm van periventriculaire malacie, dan wel cysteuze periventriculaire leucomalacie (PVL).

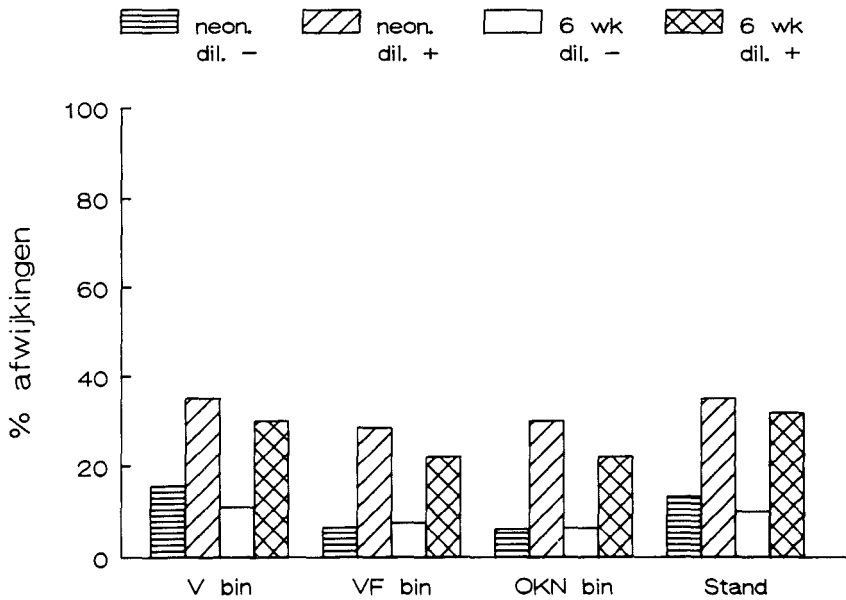
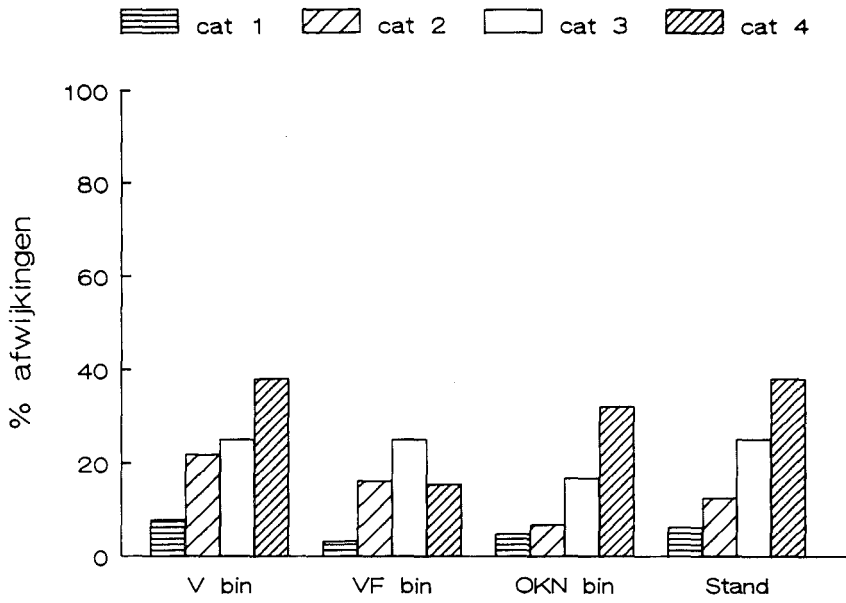
Deze indeling werd gebruikt omdat bij follow-up onderzoek het bestaan van een subependymale of een kleine intraventriculaire bloeding meestal niet gerelateerd was aan het optreden van latere handicaps, terwijl dit voor grotere intraventriculaire of intraparenchymale bloedingen wel is aangetoond (Thorburn et al. 1981, Palmer et al. 1982, Baerts 1984). Het optreden van periventriculaire leucomalacie geeft in veel gevallen aanleiding tot neurologische afwijkingen (De Vries 1987).

Door Stewart et al. (1983) werd beschreven dat afwijkingen die aanleiding gaven tot permanente veranderingen (aangetoond via ventrikelverwijding) een betere voorspelling gaven dan vroege neonatale afwijkingen. Daarom werd ook het verband nagegaan van de visuele afwijkingen op 1 jaar met de aanwezigheid van ventrikelverwijding in de neonatale periode en op de leeftijd van 6 weken.

In Fig. 6.8 is een overzicht gegeven van het percentage afwijkingen in de binoculaire gezichtsscherpte, het binoculaire gezichtsveld, de binoculaire OKN en de oogstand op de leeftijd van 1 jaar in de verschillende categorieën afwijkingen bij echografisch onderzoek. Bij de groep kinderen die op 1 jaar werd onderzocht was het aantal kinderen van categorie 1 met een te lage gezichtsscherpte 5 ( $5/64 = 8\%$ ), een afwijkende binoculaire OKN 3 ( $3/63 = 6\%$ ), een afwijkend binoculair gezichtsveld 2 ( $2/63 = 5\%$ ) en een afwijkende oogstand 4 ( $4/64 = 6\%$ ).

Bij categorie 2 was de verdeling als volgt: 7 kinderen hadden een te lage binoculaire gezichtsscherpte ( $7/32 = 22\%$ ), 2 een afwijkende binoculaire OKN ( $2/30 = 7\%$ ), 5 een afwijkend gezichtsveld ( $5/31 = 16\%$ ) en 4 een afwijkende oogstand ( $4/32 = 13\%$ ). In categorie 3 hadden 3 kinderen een te lage gezichtsscherpte ( $3/12 = 25\%$ ), 2 een afwijkende binoculaire OKN ( $2/12 = 17\%$ ), 3 een afwijkend gezichtsveld ( $3/12 = 25\%$ ) en 3 een afwijkende oogstand ( $3/12 = 25\%$ ). Van de kinderen met lichte tot ernstige PVL hadden 11 kinderen ( $11/29 = 38\%$ ) een te lage binoculaire gezichtsscherpte, 8 een afwijkende binoculaire OKN ( $8/25 = 32\%$ ), 4 een afwijkend binoculair gezichtsveld ( $4/24 = 15,3\%$ ) en 10 een afwijkende oogstand ( $10/29 = 38\%$ ), waarbij meer afwijkingen voorkwamen in de groep kinderen met de cysteuze vorm van PVL (gezichtsscherpte:  $5/10$ , gezichtsveld:  $2/8$ , OKN:  $4/9$ , oogstand:  $6/10$ ).

*Fig. 6.8 (volgende pagina) Het percentage afwijkingen in de verschillende visuele functies op de leeftijd van 1 jaar als functie van de aanwezigheid van afwijkingen bij schedelechografisch onderzoek in de neonatale periode en op de leeftijd van 6 weken. Gebruikte afkortingen: Cat= categorie (zie tekst), neon= neonataal, dil. - = ventrikeldilatatie afwezig, dil. + = ventrikeldilatatie aanwezig.*



Voor de gezichtsscherpte, de OKN en de oogstand werden dus de meeste afwijkingen gevonden bij de groep kinderen met PVL, maar ook bij de kinderen met intraventriculaire of intra-parenchymale bloedingen (cat. 2 en 3) was het percentage visuele afwijkingen verhoogd.

Hoewel het percentage visuele afwijkingen bij categorie 3 voor alle functies hoger was dan in categorie 2 was het verschil tussen deze twee groepen niet significant (Chikwadraat,  $p > 0,05$ ).

Indien werd gekeken naar de aanwezigheid van ventrikelverwijding in de neonatale periode en op 6 weken, dan was het percentage afwijkingen in de gezichtsscherpte respectievelijk 35% (11/31) en 30% (22/74), in de binoculaire OKN 30% (8/27) en 22% (15/68), in het binoculaire gezichtsveld 28,5% (8/28) en 22% (15/71) en in de oogstand 35% (11/31) en 31% (23/75).

Bij de kinderen zonder een verwijd ventrikelsysteem varieerde het percentage afwijkingen in de verschillende visuele functies tussen 6 en 15%, wat dus beduidend lager is dan bij de kinderen met ventrikelverwijding.

Het verschil in percentage afwijkingen tussen de groep kinderen met ventrikelverwijding in de neonatale periode en op de leeftijd van 6 weken was klein. Het merendeel van de kinderen met een verwijd ventrikelsysteem in de neonatale periode had dit ook op de leeftijd van 6 weken. Het aantal kinderen met een verwijd ventrikelsysteem op de leeftijd van 6 weken was echter groter dan in de neonatale periode. De kinderen die op 6 weken wel een verwijd ventrikel systeem hadden en neonataal niet waren merendeels kinderen die intraventriculaire bloedingen dan wel periventriculaire leucomalacie hadden. Het aanwezig zijn van echografische afwijkingen zowel neonataal als op 6 weken gaat vaak samen met afwijkingen in visuele functies, waarbij cysteuze periventriculaire leucomalacie de hoogste frequentie aan afwijkingen te zien geeft. Echter niet alle kinderen met cysteuze PVL hadden visuele afwijkingen, zodat aan de hand van de intracranieële echografische bevindingen niet met zekerheid een uitspraak valt te doen over het optreden van visuele afwijkingen.

Samenvattend kan gezegd worden dat intraventriculaire en intraparenchymale bloedingen, ventrikelverwijding en periventriculaire leucomalacie gerelateerd waren aan het optreden van afwijkingen in visuele functies op 1 jaar. De ernst van de afwijkingen was hierbij van belang, maar niet bij alle kinderen was de relatie aanwezig. Het optreden van periventriculaire leucomalacie was een slecht prognostisch teken voor de



visuele ontwikkeling, maar toch hadden enkele kinderen met PVL weinig tot geen afwijkingen in visuele functies.

### **Discussie**

Bij deze twee cohorten kinderen met een zeer laag geboortegewicht werden in grote lijnen dezelfde uitkomsten gevonden bij het onderzoek van de visuele functies. Het percentage afwijkingen in de gezichtsscherpte varieert van 8 tot 18% zonder duidelijke toe- of afname met de leeftijd. Ook het percentage kinderen met een afwijkende oogstand is vrij constant rond de 16%. Voor de afwijkingen in het binoculaire en monoculaire gezichtsveld, binoculaire en monoculaire OKN en dreigkniprespons is sprake van een afname van het aantal afwijkingen met de leeftijd.

Voor de monoculaire OKN en het monoculaire gezichtsveld kan hierbij echter sprake zijn van een te laag percentage omdat niet bij alle kinderen op de leeftijd van 1 jaar deze functies werden bepaald. Gedurende het eerste jaar werd het hoogste percentage visuele afwijkingen gevonden op de gecorrigeerde leeftijd van 6 maanden. Dit komt overeen met de resultaten van Groenendaal et al. (1988) en Van Hof-Van Duin et al. (1989). Op de leeftijd van 1 jaar waren bij 79,6% van de kinderen geen visuele afwijkingen meer aanwezig.

De relatie van afwijkingen in visuele functies met perinatale factoren was slechts voor een klein aantal factoren aantoonbaar. De zwangerschapsduur en de duur van de beademing waren hierbij het sterkst gerelateerd aan afwijkingen in de visuele functies op 1 jaar. Langdurige beademing kan worden gezien als een indicator van perinatale hypoxie. Een andere mogelijke indicator van hypoxie, de Apgarscore, had echter geen significant verband met afwijkingen in visuele functies.

Gezien de sterke correlatie van korte zwangerschapsduur met het optreden van neurologische handicaps (Hagberg et al. 1984, 1989) is de relatie met visuele afwijkingen niet verwonderlijk. Ook voor het ontstaan van ROP zijn een korte zwangerschapsduur en langdurige zuurstoftoediening belangrijke factoren.

Daarnaast werd een relatie gezien tussen het mannelijk geslacht en het optreden van afwijkingen in de oogstand en de binoculaire OKN. Ook bij neurologisch follow-up onderzoek is een relatie tussen het geslacht en het optreden van neuromotorische afwijkingen gevonden (Stanley 1984, Brothwood et al. 1986).

Het optreden van intra-uteriene groeivertraging kan leiden tot stoornissen van de intra-uteriene ontwikkeling van het cerebrum, die zich kunnen uiten in latere neuromotorische of mentale problemen (Fitzhardinge et al. 1978, Vohr en Oh 1983, Hadders-Algra et al. 1988). Bij de hier onderzochte groep kinderen kon de relatie met het optreden van intra-uteriene groeivertraging alleen worden vastgesteld met het optreden van afwijkingen in de binoculaire OKN.

De oorzaak van de afwijkingen in de visuele functies kon in een aantal gevallen worden gelokaliseerd in het oog, zoals bij de kinderen met ROP graad 4 of met ernstige refractie-afwijkingen. Aan twee kinderen was door de oogarts reeds een brilcorrectie voorgeschreven, terwijl bij tenminste 4 andere kinderen op de leeftijd van 1 jaar ook een refractie-afwijking werd vastgesteld. Bij een andere groep kinderen waren cerebrale afwijkingen (met name ventrikeldilatatie en/of periventriculaire leucomalacie) aantoonbaar bij schedelechografisch onderzoek. Het optreden van visuele afwijkingen bij periventriculaire leucomalacie in de vorm van corticale blindheid en/of strabismus is reeds eerder beschreven door De Vries et al. (1987), Calvert et al. (1986) en Weindling et al. (1985). Door De Vries et al. (1987) werd beschreven dat bij kinderen met PVL met name strabismus optreedt, maar dat corticale blindheid vooral optreedt indien de PVL gecombineerd is met cyste vorming in de occipitale witte stof. Bij de in dit hoofdstuk beschreven groep kinderen waren bij 30 tot 50% van de kinderen met PVL of intraventriculaire of intraparenchymale bloedingen visuele afwijkingen aanwezig, terwijl bij de kinderen zonder afwijkingen bij echografisch onderzoek dit slechts 5 tot 10% was.

Opmerkelijk in deze populatie kinderen is echter ook dat een aantal kinderen met afwijkingen in visuele functies (oogstand, OKN, gezichtsscherpte) werd gevonden zonder associatie met duidelijke cerebrale of oculaire afwijkingen. Mogelijk zijn bij deze kinderen afwijkingen in het cerebrum aanwezig, die niet zichtbaar zijn bij macroscopische opnames, als migratiestoornissen van neuronen (Barth 1985, Sarnat 1986), veranderingen in aantallen synapsen of het ontstaan van afwijkende verbindingen zoals in dierexperimenteel onderzoek is aangetoond (b.v. Gramsbergen en IJkema-Paassen 1982).

Daarnaast kan er sprake zijn van een vertraagde visuele ontwikkeling zoals beschreven door Fielder et al. (1985). Met name het verdwijnen van aanvankelijk aanwezige afwijkingen in OKN en gezichtsveld zou vertraagde myelinisatie (Dubowitz et al. 1985)

een rol kunnen spelen.

Bij histologisch onderzoek is beschreven dat na langdurige beademing celnecrose in de retina kan optreden (Johnson en Ahdab-Barmada 1986), wat mogelijk zou bijdragen tot meer ophthalmologische afwijkingen bij deze VLBW kinderen.

Voor wat betreft de voorspellende waarde van het onderzoek op de diverse onderzoeksleeftijden kan gezegd worden dat onderzoek op de leeftijd van 6 en 9 maanden de beste voorspellende waarde lijkt te hebben voor afwijkingen in de oogstand en de gezichtsscherpte. Gezien de verdere ontwikkeling van visuele functies moet er echter rekening mee worden gehouden dat op latere leeftijd nog afwijkingen kunnen optreden zodat het noodzakelijk zal zijn dit onderzoek te herhalen. Voor het gezichtsveld en de OKN (zowel binoculair als monoculair) geldt dat het percentage afwijkingen tussen 6 maanden en 1 jaar afneemt, zodat bepaling van deze functies op 6 of 9 maanden een overschatting van het aantal blijvende afwijkingen kan geven.

Gezien het percentage afwijkingen (10 tot 20%) in deze groep is bepaling van visuele functies naast neurologisch, echografisch en oogheelkundig onderzoek zinvol in het eerste levensjaar. Onderzoek op latere leeftijd lijkt erop te wijzen dat ook op latere leeftijd visuele afwijkingen aanwezig blijven (Van Hof- Van Duin en Pott 1989). In het volgende hoofdstuk zal het vervolg onderzoek van het eerste cohort op de leeftijd van 2½ jaar worden besproken.

## **Conclusie**

In dit hoofdstuk wordt het onderzoek van de visuele functies in het eerste jaar bij 194 kinderen met een zeer laag geboortegewicht beschreven.

Het percentage afwijkingen in de visuele functies is het hoogst op de leeftijd van 6 maanden. Voor het binoculaire en het monoculaire gezichtsveld, de binoculaire en de monoculaire OKN en de visuele dreigkniprespons daalt het percentage afwijkingen tussen 6 maanden en 1 jaar. Voor de binoculaire gezichtsscherpte en de oogstand blijft het percentage afwijkingen constant in het eerste jaar (13% tot 19%). Op de leeftijd van 1 jaar was bij 20,6% van de kinderen een afwijking in één of meer van de visuele functies aanwezig.

Er was een duidelijke relatie aanwezig tussen het optreden van visuele afwijkingen en neurologische afwijkingen. Met name de kinderen met ernstige neurologische afwijkingen hadden eveneens vaak visuele afwijkingen. Tevens was een relatie aanwezig tussen het

optreden van visuele afwijkingen en afwijkingen bij echografisch onderzoek van het CZS. Bij kinderen met intracranieële bloedingen, periventriculaire leucomalacie en/of ventrikelverwijding was het percentage visuele afwijkingen 20 tot 40%.

Perinatale factoren met een slechte prognose voor de visuele ontwikkeling waren een korte zwangerschapsduur, langdurige beademing, het mannelijk geslacht en intra-uteriene groeivertraging.



## Hoofdstuk 7

### Visuele functies bij kinderen met een zeer laag geboortegewicht (VLBW) op de leeftijd van 2½ jaar.

#### Inleiding

Bij kinderen met een zeer laag geboortegewicht kunnen naast motorische stoornissen en mentale handicaps ook afwijkingen optreden in visuele functies (Kitchen et al. 1980, Keith en Kitchen 1983, Van Hof- Van Duin en Mohn 1986c, Van Hof- Van Duin et al. 1989). Zoals reeds in hoofdstuk 6 is beschreven is het aantal afwijkingen in de gezichtsscherpte en oogstand vrij constant in het eerste levensjaar en neemt het aantal afwijkingen in het binoculaire en monoculaire gezichtsveld en de binoculaire en monoculaire OKN af.

Voorlopige resultaten bij onderzoek op de leeftijd van 5 jaar lijken erop te wijzen dat ook dan nog afwijkingen van gezichtsscherpte en oogstand aanwezig zijn (Van Hof-Van Duin en Pott 1989). Onderzoek bij prematuur geboren kinderen na het eerste levensjaar zou er eveneens op kunnen wijzen dat bij deze kinderen meer afwijkingen in met name de gezichtsscherpte kunnen optreden (10 jaar: Fledelius 1976, 7-9 jaar: Alberman et al. 1982a, 3-4 jaar: Sebris et al. 1984). Door Fledelius (1981) is beschreven dat ook op 18-jarige leeftijd de gezichtsscherpte van prematuur geboren nog lager is dan van à terme geboren.

Bij de visuele ontwikkeling boven de leeftijd van 1 jaar zijn een aantal factoren van belang. Zoals beschreven in hoofdstuk 3 en 4 vindt een verdere ontwikkeling plaats van de gezichtsscherpte en het gezichtsveld tussen 1 en 4 jaar bij (normale) controle kinderen. Waarschijnlijk speelt hierbij zowel de ontwikkeling van retino-corticale, intra-corticale en cortico-subcorticale verbindingen, als van de visuele cortex en andere gebieden een belangrijke rol. Bij kinderen met een zeer laag geboortegewicht kan latere maturatie van deze structuren ook verdere verbetering geven van de visuele functies, maar onduidelijk is of dit tot hetzelfde niveau kan leiden als bij kinderen zonder perinatale risicofactoren. Het is ook mogelijk dat dit niveau niet bij alle kinderen haalbaar is door kleine of grote structurele afwijkingen van het CZS.

Daarnaast kunnen ook oculaire factoren een rol spelen. Bij kinderen met een laag geboortegewicht is beschreven dat het aantal refractie afwijkingen hoger is dan in de normale populatie (Fledelius 1976). Bij het optreden van retinopathie van de prematuur

(ROP) is door Luna et al. (1988) beschreven dat gezichtsveld afwijkingen op de leeftijd van 18 maanden niet meer aantoonbaar waren die op de leeftijd van 9 maanden wel aanwezig waren.

Recent is beschreven dat onder invloed van hyperoxische omstandigheden het aantal receptoren in de retina af kan nemen (Johnson en Ahdab-Barmada 1986), wat mogelijk een rol kan spelen bij een lage gezichtsscherpte.

Om de ontwikkeling van de visuele functies na het eerste levensjaar te onderzoeken werd onderzoek verricht bij de groep kinderen beschreven in hoofdstuk 6 (cohort 1) op de leeftijd van 2½ jaar. Hierbij werd tevens een onderzoek gedaan naar de relatie van visuele functies met perinatale risicofactoren, neurologische afwijkingen en echografische bevindingen.

### **Patiënten**

Van de 81 kinderen uit het eerste cohort (zie hoofdstuk 6) werd bij 65 kinderen het onderzoek van de visuele functie herhaald op de leeftijd van 2½ jaar.

Het geboortegewicht van deze 65 kinderen varieerde van 690 tot 1499 gram (gemiddeld 1147 gram, SD 212 gram) en de zwangerschapsduur van 24 6/7 tot 37 weken (gemiddeld 30 4/7 wk, SD 2 3/7 wk).

### **Methoden**

De kinderen werden onderzocht op de afdeling Fysiologie I van de Erasmus Universiteit Rotterdam, op de gecorrigeerde leeftijd van 2½ jaar. Er vond onderzoek plaats van de binoculaire en de monoculaire gezichtsscherpte met behulp van de Acuity-card methode met 1/3 octaaf stappen en met de Amsterdamse plaatjeskaart. Het binoculaire en het monoculaire gezichtsveld werd vastgesteld met behulp van kinetische boogperimetrie. De binoculaire en de monoculaire OKN werden beoordeeld in een draaitrommel bij stimulatie naar links en naar rechts met snelheden van 15°, 30° en 75° per seconde. De stereopsis werd onderzocht met de Titmus en de Lang test. Tevens werden oogstand, oogbewegingen en pupilreflexen beoordeeld.

Het onderzoek vond plaats in samenwerking met de afdeling neonatologie van het Sophia Kinderziekenhuis.

Van de 65 onderzochte kinderen hadden 2 kinderen ROP graad 3 plus, waarvoor ze cryotherapie hadden ondergaan en 2 kinderen ROP graad 4. Bij twee kinderen was een

ernstige myopie geconstateerd. Deze kinderen droegen een correctie van -4,25 dioptrieën (OD) en -6 dioptrieën (OS) en -11,5 en -9 dioptrieën (D) respectievelijk. Ze werden onderzocht met correctie. In totaal waren 12 kinderen nog onder controle van de oogarts.

### Resultaten

Hieronder worden eerst de resultaten van het onderzoek van de visuele functies besproken, waarna wordt ingegaan op de relatie met perinatale risicofactoren, neurologische ontwikkeling en schedelechografische bevindingen.

In Fig. 7.1 staan de percentages afwijkingen in de visuele functies uitgezet op de leeftijden van 1 en 2½ jaar.

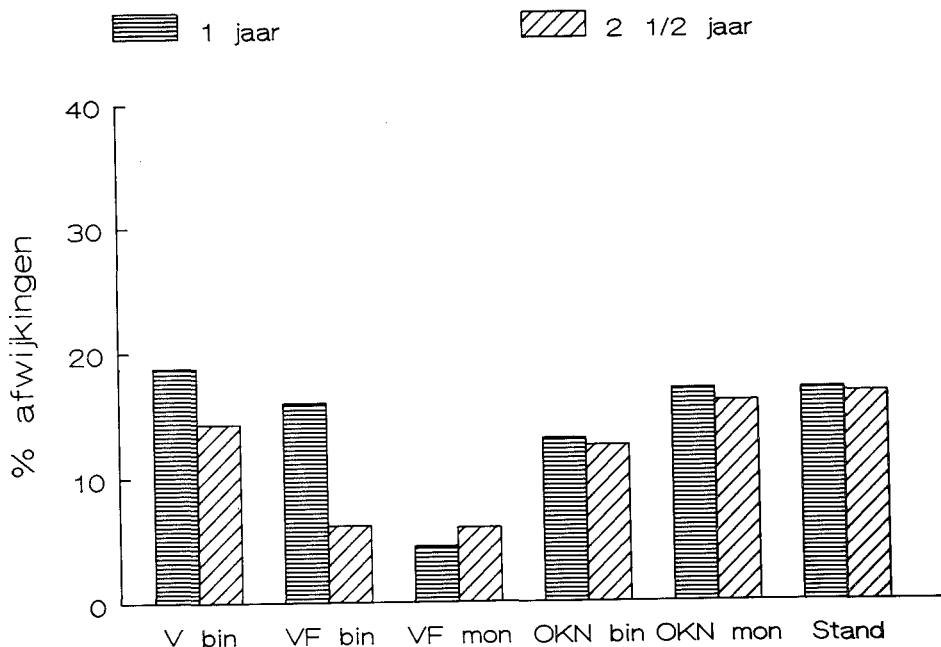


Fig. 7.1 Histogram van de percentages afwijkingen in de verschillende visuele functies op de gecorrigeerde leeftijden van 1 (n=64) en 2½ (n=65) jaar.



### Gezichtsscherpte (V)

Zoals aangegeven in Tabel 7.1 hadden 9 kinderen (14%) een te lage waarde bij het binoculaire onderzoek van de gezichtsscherpte en 17 (26%) bij het monoculaire onderzoek van één van beide ogen. In totaal hadden 18 kinderen een te lage waarde bij het monoculaire of het binoculaire onderzoek. Van deze kinderen hadden 2 kinderen ROP graad 4, 4 kinderen neurologische afwijkingen en werd bij 3 kinderen een refractie afwijking<sup>1</sup> gevonden die mogelijk de lage waarde zou kunnen verklaren (myopie ca. -6 D; cilindrische afwijking ca. 3 D; hypermetropie ca. +4 D met cilindrische afwijking van ca. 2 D). Tevens hadden de 2 kinderen die met correctie werden onderzocht een te lage gezichtsscherpte.

Tabel 7.1

*Het optreden van combinaties van afwijkingen in de verschillende visuele functies bij 65 kinderen met een geboortegewicht van minder dan 1500 gram op de gecorrigeerde leeftijd van 2½ jaar. Gebruikte afkortingen: V = gezichtsscherpte, VF = gezichtsveld, OKN = optokinetische nystagmus, Stand = oogstand, bin = binoculair, mon = monoculair.*

	V bin	V mon	VF bin	VF mon	OKN bin	OKN mon	Stand
V bin	<u>9</u>						
V mon	6	<u>17</u>					
VF bin	3	2	<u>4</u>				
VF mon	0	1	0	<u>3</u>			
OKN bin	5	5	3	2	<u>8</u>		
OKN mon	4	6	2	2	5	<u>10</u>	
Stand	5	6	3	1	7	8	<u>11</u>

<sup>1</sup> De refractie werd gescreend m.b.v. isotrope fotorefractie (Howland et al. 1983) en skiascopie zonder cycloplegie.

De gemiddelde gezichtsscherpte voor streep patronen bedroeg 1,43 boogminuten  $\pm$  0,57 octaaf (binoculair) en 1,47 boogminuten  $\pm$  0,37 octaaf (monoculair). De binoculaire gezichtsscherpte was op de leeftijd van 2½ jaar significant lager dan in de normale populatie (T-test,  $p < 0,01$ ). In Fig. 7.2 is de gemiddelde gezichtsscherpte voor streep patronen van 6 weken tot 2½ jaar uitgezet als functie van de leeftijd.

Bij 6 kinderen werd bij het onderzoek met de plaatjeskaart een gezichtsscherpte waarde van minder dan of gelijk aan 2 boogminuten gevonden, terwijl deze bij de Acuity-card methode normaal was. Bij 3 van deze 6 kinderen werd een myopie van -1 tot -2,5 D gevonden.

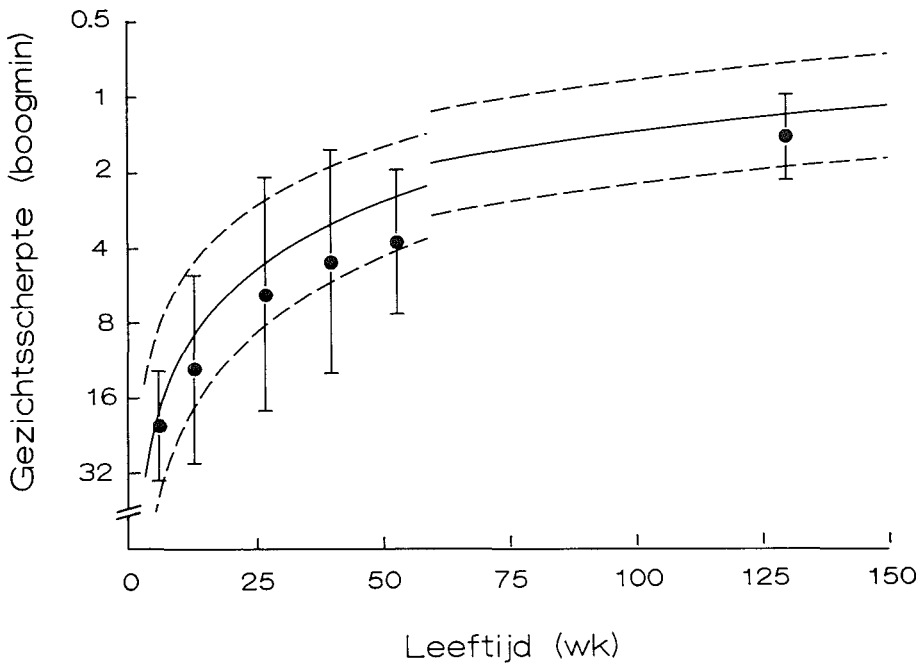


Fig. 7.2 Ontwikkeling van de binoculaire gezichtsscherpte bepaald m.b.v. de Acuity-card methode. De ronde symbolen zijn de gemiddelde waarden  $\pm$  1 SD op de gecorrigeerde leeftijden van 6 weken, 3, 6 en 9 maanden, 1 en 2½ jaar. De getrokken lijn geeft het normale verloop weer bij kinderen zonder perinatale problemen en de gestippelde lijnen de 5% en 95% referentiegrenzen (zie hoofdstuk 3). De sprong bij 60 weken wordt veroorzaakt door het gebruik van kleinere stapgroottes tussen opeenvolgende kaarten bij de oudere kinderen.

### *Gezichtsveld (VF)*

Bij 4 kinderen (6%) werden afwijkingen van het binoculaire gezichtsveld gevonden. Dit betrof 1 kind met neurologische afwijkingen en 2 kinderen met ROP graad 4. Bij 3 kinderen (6%) werd een afwijking van het monoculaire gezichtsveld gezien.

Voor het binoculaire gezichtsveld betekent dit een daling van het aantal afwijkingen van 16% naar 6%. De gemiddelde afmetingen van het binoculaire gezichtsveld waren  $96,1^\circ \pm 6,2^\circ$  voor het temporale veld,  $51,7^\circ \pm 8,9^\circ$  voor het boven veld en  $68,6^\circ \pm 5,3^\circ$  voor het onderveld. Deze waarden zijn niet significant verschillend van de normale populatie, zoals aangegeven in Fig. 7.3. Het percentage afwijkingen in de monoculaire gezichtsvelden (6%) was vrijwel gelijk aan dat op 1 jaar (5%), zoals uitgezet in Fig. 7.1. De gemiddelde afmetingen van het monoculaire gezichtseld waren  $94,2^\circ \pm 10,1^\circ$  voor het temporale veld,  $50,7^\circ \pm 12,0^\circ$  voor het nasale veld,  $47,1^\circ \pm 8,6^\circ$  voor het boven veld en  $68,1^\circ \pm 4,5^\circ$  voor het onder veld. Ook deze waarden zijn vergelijkbaar met de normale populatie.

### *Optokinetische nystagmus (OKN)*

Bij 3 kinderen was een spontane nystagmus aanwezig waardoor de respons bij het onderzoek van de OKN niet te beoordelen was.

Bij de overige 62 kinderen was bij 5 kinderen een asymmetrische respons van de binoculaire OKN aanwezig. Bij alle 5 kinderen was een betere respons aanwezig bij stimulatie naar links (counter-clockwise). Van deze 5 kinderen hadden 3 kinderen een strabismus convergens en 1 een strabismus divergens. Bij 3 kinderen met een strabismus was voorkeursfixatie van het rechter oog aanwezig, zodat de asymmetrie van de binoculaire OKN overeen kwam met stimulatie in temporo-nasale richting van het dominante oog.

Dit houdt in dat het percentage afwijkingen in de binoculaire OKN ( $8/65 = 12\%$ ) vergelijkbaar is met het percentage afwijkingen op de leeftijd van 1 jaar (13%).

Bij 2 kinderen met een spontane nystagmus was ook een latente nystagmus aanwezig, waardoor de monoculaire OKN niet kon worden beoordeeld. Bij 8 van de overige 63 kinderen was een asymmetrische reactie aanwezig met steeds een betere respons bij stimulatie in temporo-nasale richting. Van deze 8 kinderen hadden 5 een strabismus convergens en 1 een strabismus divergens. Bij 2 kinderen was de oogstand recht, maar bij 1 van deze kinderen kwam de asymmetrie van de binoculaire OKN ook tot uiting in de monoculaire OKN.

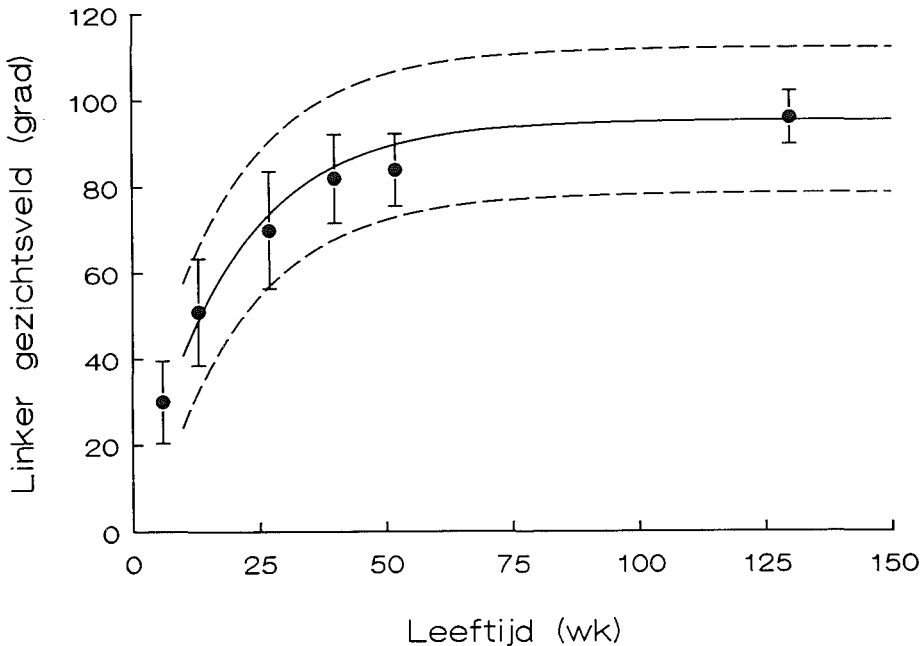


Fig. 7.3 Ontwikkeling van het binoculaire linker gezichtsveld, bepaald m.b.v. kinetische boogperimetrie. De ronde symbolen geven de gemiddelde waarden  $\pm 1$  SD op de gecorrigeerde leeftijden van 6 weken, 3, 6, en 9 maanden, 1 en 2½ jaar. De getrokken lijn geeft het normale verloop weer bij kinderen zonder perinatale problemen en de gestippelde lijnen de 2,5% en 97,5% referentiegrenzen (zie hoofdstuk 4).

#### Oogstand (Stand)

Het aantal kinderen met een afwijkende oogstand bedroeg 11 (17%), waarvan 9 een convergent en 2 een divergent strabismus hadden. Bij twee kinderen werd op de leeftijd van 2½ jaar een convergente oogstand waargenomen die tevoren niet was vastgesteld. Deze kinderen werden verwezen naar de oogarts.

Bij 5 kinderen werd tevens een te lage gezichtsscherpte van één ( $n=3$ ) of beide ogen ( $n=2$ ) gezien. Bij 2 kinderen was het verschil in gezichtsscherpte tussen beide ogen groter dan 2/3 octaaf bij de Acuity-cards en/of groter dan 1 regel bij de plaatjeskaart, zodat sprake zou kunnen zijn van amblyopie. Bij geen van de kinderen met een

convergente oogstand had een strabismusoperatie plaats gevonden, wel waren 5 kinderen behandeld met occlusietherapie.

Alle kinderen, die bij het onderzoek op de leeftijd van 1 jaar een afwijkende oogstand hadden, hadden dit ook bij het onderzoek op de leeftijd van 2½ jaar.

### *Stereopsis*

Bij het onderzoek van de stereopsis bleek bij 11 van de 63 kinderen geen positieve reactie bij de Lang of de Titmus test aanwezig te zijn. Van deze kinderen hadden 9 een strabismus convergens en 2 een strabismus divergens, zodat dus bij geen van de kinderen met strabismus de aanwezigheid van stereopsis kon worden aangetoond. Bij 6 kinderen was de Lang test negatief maar de Titmus positief, terwijl bij 9 kinderen het omgekeerde het geval was.

### *Combinaties van afwijkingen in meerdere visuele functies*

Bij 13 kinderen werden één of meer afwijkingen in de binoculaire visuele functies met uitzondering van de stereopsis (gezichtsscherpte met de Acuity-card methode, spontane nystagmus, OKN, oogstand en gezichtsveld) gezien, terwijl bij 52 kinderen geen afwijkingen werden waargenomen. Bij 7 kinderen waren afwijkingen in één functie aanwezig, terwijl bij 6 kinderen in 2 of meer functies afwijkingen aanwezig waren. De combinaties van afwijkingen voor de verschillende visuele functies staan vermeld in Tabel 7.1.

Wanneer ook de monoculaire onderzoeken erbij werden betrokken dan waren bij 25 kinderen wel en bij 40 kinderen geen afwijkingen aanwezig in de onderzochte visuele functies. Bij 10 kinderen was slechts één afwijking aanwezig en bij 15 kinderen 2 of meer afwijkingen.

Frequent werd een combinatie gezien van lage binoculaire of monoculaire gezichtsscherpte en het optreden van strabismus. Ook was het optreden van strabismus gecorreleerd aan het aanwezig zijn van een asymmetrische binoculaire of monoculaire OKN, terwijl daarnaast afwijkingen in binoculaire en monoculaire OKN vaak samen optraden. Van de 4 kinderen met een afwijkend binoculair gezichtsveld op de leeftijd van 2½ jaar was bij 3 een strabismus convergens aanwezig. Een asymmetrie van het binoculaire gezichtsveld en de binoculaire OKN met dezelfde richtingsvoorkeur trad op bij 1 kind, terwijl bij de overige 4 kinderen met een asymmetrische binoculaire OKN het

binoculaire gezichtsveld normaal was.

*Relatie met het onderzoek in het eerste levensjaar*

De correlatie van het onderzoek op de gecorrigeerde leeftijd van 2½ jaar was het hoogst voor het onderzoek op de leeftijd van 9 maanden (Spearman correlatie coëfficiënt 0,54,  $p < 0,001$ ). De sensitiviteit en specificiteit voor het onderzoek van de gezichtsscherpte voor de uitkomst op 2½ jaar zijn uitgezet in Tabel 7.2 (voor uitleg zie hoofdstuk 6). Op de leeftijd van 9 maanden was de sensitiviteit 0,33 en de specificiteit 1. Alle kinderen met een normale binoculaire gezichtsscherpte op de leeftijd van 2½ jaar hadden ook op 9 maanden een normale gezichtsscherpte, maar van de 8 kinderen met een te lage gezichtsscherpte op 2½ jaar hadden 5 op 9 maanden een normale gezichtsscherpte. Op 6 maanden en 1 jaar was de sensitiviteit weliswaar hoger, maar hadden nog steeds respectievelijk 4 en 3 kinderen een normale gezichtsscherpte, terwijl ze op 2½ jaar te laag waren.

*Tabel 7.2*

*Relatie tussen de gezichtsscherpte bepaling gedurende het eerste jaar en de uitkomst op 2½ jaar. Gebruikte afkortingen: sens. = sensitiviteit, spec. = specificiteit, pred. pos. test = predictieve waarde van een positieve test, pred. neg. test = predictieve waarde van een negatieve test.*

leeftijd	sens.	spec.	pred. pos. test	pred. neg. test
6 wk	0,28	0,96	0,50	0,91
3 mnd	0,38	0,92	0,43	0,89
6 mnd	0,50	0,96	0,67	0,92
9 mnd	0,33	1	1	0,88
1 jaar	0,62	0,91	0,55	0,93

Voor de oogstand gaf het onderzoek op de leeftijd van 1 jaar een sensitiviteit van 0,78 en een specificiteit van 0,98. Er bleken op de leeftijd van 2½ jaar nog 2 kinderen een afwijkende oogstand te hebben die bij eerder onderzoek niet was waargenomen.

De waarden van de specificiteit en sensitiviteit voor het onderzoek van de OKN en de gezichtsscherpte op de leeftijd van 1 jaar waren 0,63 en 1 voor de OKN en 0,75 en 0,90 voor het gezichtsveld.

Dit duidt erop dat voor de groep als geheel de overeenkomst tussen de resultaten op de leeftijd van 1 en 2½ jaar groot is, maar dat bij individuele kinderen verschuivingen van de afwijkingen kunnen optreden.

#### *Relatie met perinatale factoren*

Voor de relatie van de perinatale risicofactoren met de uitkomst van het visuele onderzoek werden dezelfde risicofactoren beschouwd als in hoofdstuk 6 (zie Tabel 6.8 voor de verdeling en de tekst voor uitleg). Eerst werd via univariate analyse inzicht verkregen in de eventuele aanwezigheid van significante verbanden.

Slechts voor enkele risicofactoren was het verband aantoonbaar, nl. een significant verband tussen de afwezigheid van intra-uteriene groei retardatie ( $p < 0,05$ ), een korte zwangerschapsduur ( $p < 0,001$ ) en het niet hebben ondergaan van fototherapie ( $p < 0,05$ ) met een te lage waarde van de binoculaire gezichtsscherpte. Ook was een significant verband aanwezig tussen het niet hebben ondergaan van fototherapie en de oogstand ( $p < 0,05$ ).

Voor het binoculaire gezichtsveld en de binoculaire OKN werd geen significant verband gevonden met de risico factoren bij univariate analyse.

Via logistische regressie analyse werd dit nader geanalyseerd. Het was niet mogelijk alle factoren tegelijkertijd te onderzoeken vanwege de beperking opgelegd door het aantal onderzochte kinderen en het percentage afwijkingen (5-17%). Het mogelijke effect van elke factor voor de uitkomst met correctie voor de overige factoren werd onderzocht door per tweetal factoren een model te berekenen. Dit werd voor alle factoren gedaan, dus ook voor de factoren die bij univariate analyse geen significant verband lieten zien. De factoren die hierbij van belang bleken ( $p < 0,05$ ) werden vervolgens gecombineerd en de daaruit verkregen gegevens staan vermeld in Tabel 7.3.

Tabel 7.3

Relatie tussen de resultaten van het onderzoek van de visuele functies op de leeftijd van 2½ jaar en perinatale risicofactoren. Uitkomsten van logistische regressie analyse.

	coëfficiënt ( $\beta$ )	odds ratio ( $e^{\beta}$ )	confidence interval ( $e^{\beta \pm 1,65s\epsilon}$ )
<u>Gezichtsscherpte</u>			
zwangerschapsduur (wk)	-0,89	0,41	0,25-0,67 *
fototherapie 0=wel 1=niet	2,76	15,80	2,4-105,4 *
constante	23,68		
<u>Oogstand</u>			
zwangerschapsduur (wk)	-0,15	0,86	0,68-1,09
fototherapie 0=wel 1=niet	1,75	5,75	1,68-19,3 *
constante	2,56		
<u>Bin. OKN</u>			
zwangerschapsduur (wk)	-0,27	0,76	0,03-16,7
sepsis 0=niet 1= wel	1,96	7,10	1,53-32,9 *
constante	5,89		

\*  $p < 0,05$



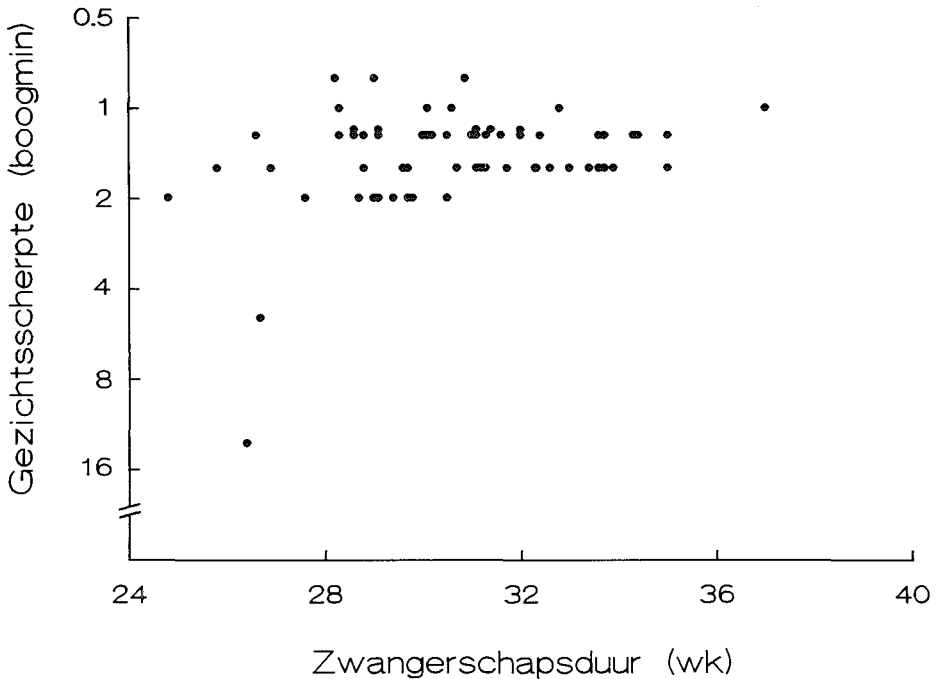


Fig. 7.4 De individuele binoculaire gezichtsscherpte bepaald m.b.v. de Acuity-card methode als functie van de zwangerschapsduur bij 65 kinderen.

Gezien het feit dat correctie voor zwangerschapsduur veelal een duidelijk effect had werd deze steeds aan het model toegevoegd ook als zwangerschapsduur alleen niet significant was (zie ook Schmitz 1986).

Met deze procedure bleek het mogelijk voor de uitkomsten van het onderzoek van de binoculaire gezichtsscherpte, de oogstand en de binoculaire optokinetische nystagmus een model op te stellen. De verkregen coëfficiënten en odds ratios staan vermeld in Tabel 7.3.

Hieruit blijkt dat voor het optreden van een lage gezichtsscherpte de zwangerschapsduur de belangrijkste factor was en dat het niet hebben gehad van fotherapie eveneens een nadelig effect had.

Voor de interpretatie van de odds ratio is het van belang dat de zwangerschapsduur is uitgedrukt in weken, terwijl fotherapie een discrete variabele is. Een toename van de zwangerschapsduur vermindert in dit model de kans op een te lage gezichtsscherpte,

terwijl de afwezigheid van fototherapie de kans vergroot. In Fig. 7.4 staat de binoculaire gezichtsscherpte voor streepatronen uitgezet tegen de gemiddelde zwangerschapsduur. Hieruit blijkt dat het effect van zwangerschapsduur vooral optreedt bij een zwangerschapsduur korter dan 28 weken.

Van de 10 kinderen die geen fototherapie hadden ondergaan, hadden 4 een te lage gezichtsscherpte. Eén maal betrof dit een patiëntje met ROP stadium 4 en één maal een patiëntje met neurologische afwijkingen.

De invloed van de afwezigheid van intra-uteriene groeivertraging op de gezichtsscherpte bleek te verklaren door de gemiddeld kortere zwangerschapsduur van de kinderen zonder intra-uteriene groeivertraging.

Het optreden van afwijkingen in de oogstand was gerelateerd aan het niet hebben ondergaan van fototherapie. Er was geen significant verband aanwezig met de zwangerschapsduur.

Voor de binoculaire OKN was het optreden van sepsis een significante factor, die pas aantoonbaar was na correctie voor de zwangerschapsduur.

#### *Relatie met het optreden van retinopathie van de prematuur*

In Tabel 7.4 staan de uitkomsten vermeld van de binoculaire visuele functies per stadium van de ROP indeling (Dr. M. Wildervanck de Blécourt-Devilée). Zoals te verwachten hebben de kinderen met ROP stadium 4 (n=2) afwijkingen in alle onderzochte visuele functies. Voor de kinderen met ROP stadium 1 tot en met 3 blijkt dit niet het geval te zijn. Deze kinderen hebben merendeels normale visuele functies op de leeftijd van 2½ jaar. Van de 2 kinderen (ROP stadium 3 plus) die cryotherapie hadden ondergaan bleek het gezichtsveld normaal van grootte te zijn. Wel had één van deze kinderen een te lage binoculaire gezichtsscherpte voor streepatronen.

Ook de gemiddelde gezichtsscherpte per groep was alleen significant lager bij stadium 4, terwijl de gezichtsscherpte van de kinderen met stadium 1, 2 en 3 vergelijkbaar was met de gezichtsscherpte van de kinderen zonder ROP. Ditzelfde gold voor de afmetingen van het gezichtsveld.

ROP stadium 1 tot en met 3 blijkt dus op de leeftijd van 2½ jaar bij de hier onderzochte groep kinderen geen nadelige effecten te hebben. Hieraan moet worden toegevoegd dat de ouders van één patiëntje met ROP stadium 3 niet wilden meewerken aan het onderzoek omdat hij onder behandeling van de oogarts was. Dit patiëntje had

een strabismus convergens en een matige myopie.

*Tabel 7.4*

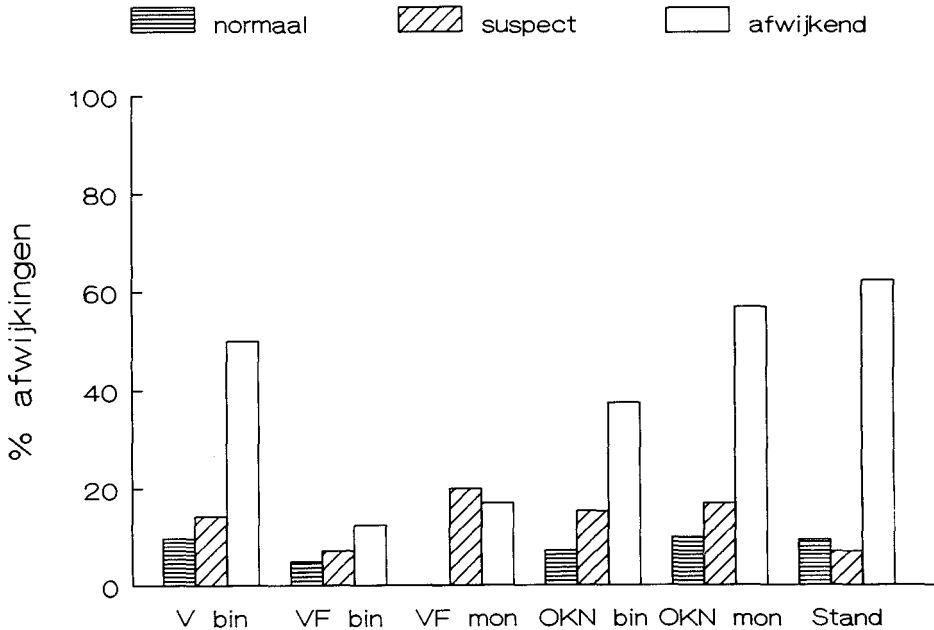
*Vergelijking van de uitkomsten van de visuele functies op 2½ jaar en de aanwezigheid van retinopathie van de prematuur. Zie Tabel 7.1 voor de gebruikte afkortingen.*

Visuele functie (2½ jaar)	Retinopathie graad:				
	0	1	2	3	4
V bin					
normaal	50	2	1	1	0
afwijkend	6	0	0	1	2
V mon					
normaal	40	2	1	1	0
afwijkend	16	0	0	1	0
VF bin					
normaal	56	2	1	2	0
afwijkend	2	0	0	0	2
VF mon					
normaal	45	1	1	2	0
afwijkend	3	0	0	0	0
OKN bin					
normaal	51	2	1	2	0
afwijkend	6	0	0	0	2
OKN mon					
normaal	45	2	1	2	0
afwijkend	9	0	0	0	1
Oogstand					
normaal	50	2	1	2	0
convergent	7	0	0	0	2
divergent	2				

*Relatie met neurologische bevindingen*

In Tabel 7.5 en Fig. 7.5 staan het aantal en het percentage afwijkingen in de visuele functies op 2½ jaar uitgezet tegen de bevindingen bij het neurologische onderzoek op de leeftijd van 1 jaar (N. Weisglas-Kuperus, kinderarts). Er is een significant verband tussen de afwijkingen in de neurologie en afwijkingen in de binoculaire gezichtsscherpte (Chi-kwadraat,  $p < 0,05$ ), binoculaire OKN (Chi-kwadraat,  $p < 0,01$ ) en oogstand (Chi-

kwadraat,  $p < 0,01$ ). Geen significant verband werd gevonden tussen het neurologisch onderzoek en de uitbreiding van het gezichtsveld.

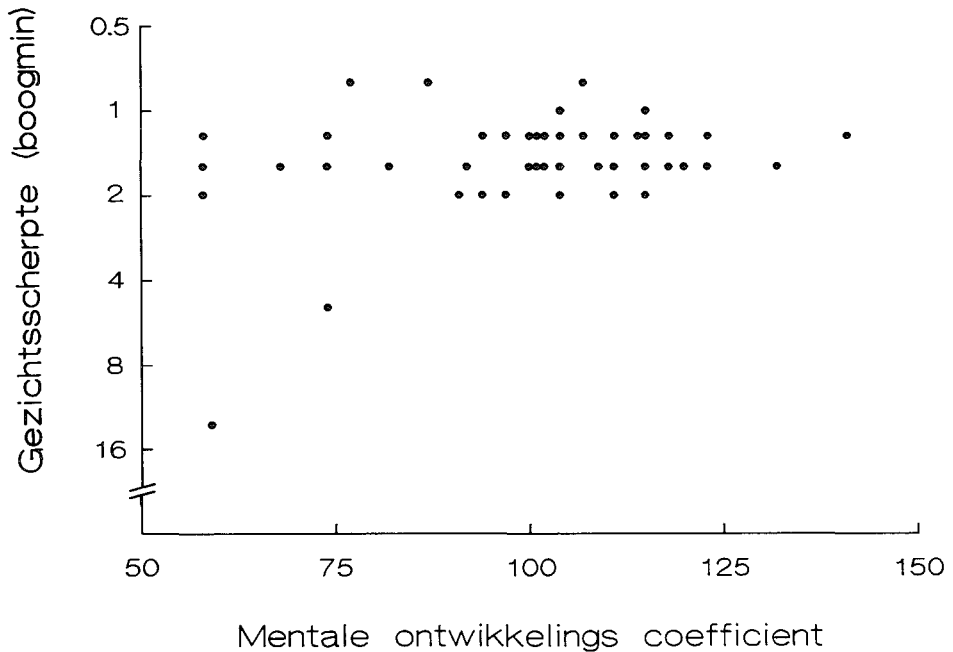


*Fig. 7.5 Het percentage afwijkingen in de verschillende visuele functies op de leeftijd van 2½ jaar als functie van de neurologische beoordeling op de leeftijd van 1 jaar: normaal (n=41), suspect (n=14) en afwijkend (n=8). Afkortingen: zie Tabel 7.1.*

Voor het neurologisch onderzoek op de leeftijd van 6 weken (Dr. W.P.F. Fetter, kinderarts en Drs. L. Borst, revalidatie-arts) werd eveneens een significant verband gevonden met de uitkomsten van de gezichtsscherpte en de binoculaire OKN op de leeftijd van 2½ jaar (Chi-kwadraat,  $p < 0,05$ ), maar niet met het gezichtsveld en de oogstand.

De gemiddelde binoculaire gezichtsscherpte voor streeppatronen van de kinderen met neurologische afwijkingen was 1,64 boogminuten  $\pm$  0,23 octaaf en van de kinderen zonder neurologische afwijkingen 1,44 boogminuten  $\pm$  0,57 octaaf. Het verschil in de binoculaire gezichtsscherpte tussen de neurologisch normale, suspecte en de afwijkende groep was niet significant (ANOVA,  $p > 0,05$ ).

In Fig. 7.6 staat de gezichtsscherpte uitgezet als functie van de mentale ontwikkelings coëfficiënt op de leeftijd van 1 jaar (Bayley ontwikkelingsschalen volgens Van der Meulen en Smrkowski 1983). Hoewel de kinderen met een lage gezichtsscherpte ook een lage score voor het mentale IQ hadden is voor de gehele groep geen significante relatie aanwezig (Spearman coëfficiënt 0,15, n.s.).



*Fig. 7.6 De individuele binoculaire gezichtsscherpte op 2½ jaar bepaald m.b.v. de Acuity-card methode als functie van de mentale ontwikkelings coëfficiënt op 1 jaar bij 61 kinderen.*

Tabel 7.5

Vergelijking van de uitkomsten van het neurologische onderzoek op de leeftijd van 1 jaar en de uitkomst van de visuele functies op 2½ jaar bij 63 kinderen. Zie Tabel 7.1 voor de gebruikte afkortingen.

Visuele functie (2½ jaar)	Neurologisch onderzoek (1 jaar)		
	normaal	suspect	afwijkend
V bin			
normaal	37	12	4
afwijkend	4	2	4
V mon			
normaal	28	11	4
afwijkend	11	2	3
VF bin			
normaal	39	13	7
afwijkend	2	1	1
VF mon			
normaal	34	8	5
afwijkend	0	2	1
OKN bin			
normaal	38	11	5
afwijkend	3	2	3
OKN mon			
normaal	34	10	3
afwijkend	4	2	4
Oogstand			
normaal	38	13	3
convergent	4	1	3
divergent			2

### *Relatie met schedelechografische bevindingen*

Voor het bepalen van de relatie tussen echografische afwijkingen (Dr. W. Baerts) en de visuele ontwikkeling werd gebruik gemaakt van dezelfde indeling als in hoofdstuk 6.

Voor de neonatale echografie werd de volgende indeling gebruikt:

Categorie 1 : geen afwijkingen

Categorie 2 : subependymale bloedingen of kleine intra-ventriculaire bloedingen zonder ventrikeldilatatie (indeling volgens Papile I en II, 1978) en overige afwijkingen

Categorie 3 : grote intraventriculaire of parenchym bloeding (Papile III en IV)

Categorie 4 : periventriculaire densiteiten leidend tot een lichte vorm van periventriculaire malacie, dan wel cysteuze periventriculaire leucomalacie (PVL)

Tevens werd het optreden van visuele afwijkingen in verband gebracht met het optreden van ventrikelverwijding zowel in de neonatale periode als op de leeftijd van 6 weken. Het optreden van ventrikelverwijding zou kunnen wijzen op permanente structurele afwijkingen en mogelijk een betere relatie hebben met de neurologische follow-up (Stewart et al. 1983, Baerts 1984).

In Fig. 7.7 is een overzicht gegeven van het percentage afwijkingen in de binoculaire gezichtsscherpte, het binoculaire gezichtsveld, de binoculaire OKN en de oogstand op de leeftijd van 2½ jaar in de verschillende categorieën.

Bij de groep kinderen die op 2½ jaar werd onderzocht was het aantal kinderen van categorie 1 met een te lage gezichtsscherpte 1 (1/24 = 4%), een afwijkende binoculaire OKN 1 (1/24 = 4%), een afwijkend binoculair gezichtsveld 1 (1/24 = 4%) en een afwijkende oogstand eveneens 1 (1/24 = 4%).

Bij categorie 2 was de verdeling als volgt: 3 kinderen hadden een te lage binoculaire gezichtsscherpte (3/19 = 16%), 2 een afwijkende binoculaire OKN (2/20 = 10%), geen enkel kind een afwijkend gezichtsveld (0/20 = 0%) en 4 een afwijkende oogstand (4/21 = 19%). In categorie 3 hadden 4 kinderen een te lage gezichtsscherpte (4/7 = 57%), 2 een afwijkende binoculaire OKN (2/7 = 29%), 2 een afwijkend gezichtsveld (2/7 = 29%) en 2 een afwijkende oogstand (2/7 = 29%). Van de kinderen met lichte of ernstige PVL (Cat. 4) had 1 kind (1/7 = 14%) een te lage binoculaire gezichtsscherpte, hadden 2 kinderen een afwijkende binoculaire OKN (2/7 = 29%), 1 een afwijkend

binoculair gezichtsveld ( $1/7 = 14\%$ ) en 2 een afwijkende oogstand ( $2/7 = 29\%$ ).

Voor de gezichtsscherpte en het gezichtsveld was het percentage afwijkingen dus het hoogst in categorie 3 en voor de binoculaire OKN en de oogstand even hoog in categorie 3 en 4.

Ook het optreden van ventrikelverwijding was gecorreleerd aan het optreden van afwijkingen in visuele functies op  $2\frac{1}{2}$  jaar. Bij de 12 kinderen met ventrikelverwijding gedurende de neonatale periode werd 5 maal (42%) een te lage binoculaire gezichtsscherpte gezien en bij de 51 kinderen zonder ventrikelverwijding 4 maal (8%). Voor de binoculaire OKN waren deze aantallen respectievelijk  $4/13$  (31%) tegen  $3/44$  (10%), voor het gezichtsveld  $3/13$  (23%) tegen  $1/45$  (2%) en voor de oogstand  $5/13$  (38%) tegen  $4/46$  (9%).

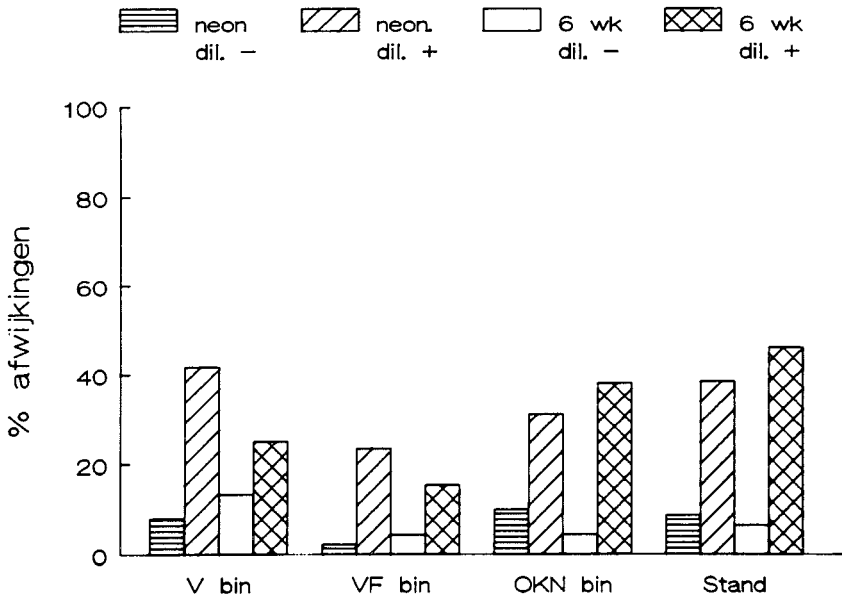
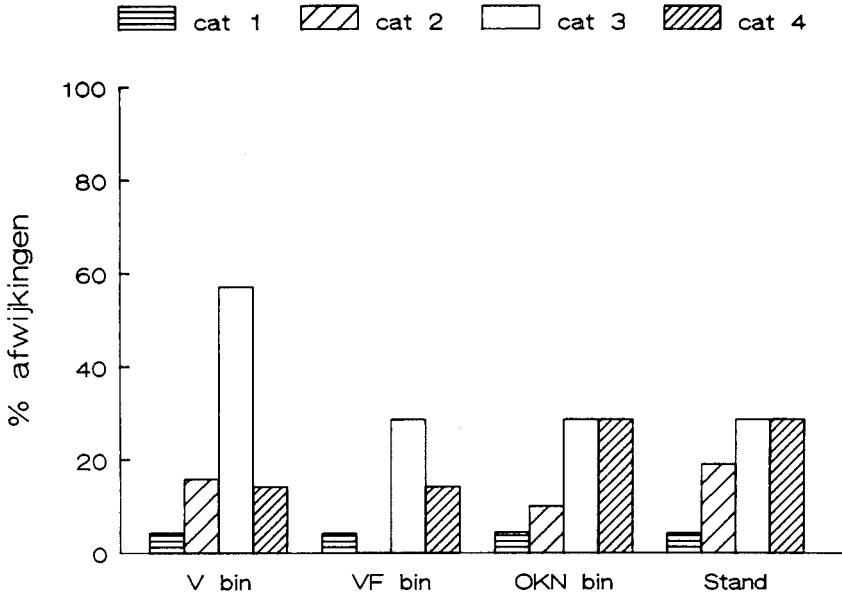
Bij de kinderen met ventrikelverwijding op de leeftijd van 6 weken werd bij  $3/12$  (25%) een te lage binoculaire gezichtsscherpte gevonden,  $5/13$  (38%) hadden een afwijkende binoculaire OKN,  $2/13$  (15%) een afwijkend gezichtsveld en  $6/13$  (46%) een afwijkende oogstand, terwijl in de groep kinderen zonder ventrikelverwijding bij 6 kinderen een te lage gezichtsscherpte ( $6/45 = 13\%$ ) aanwezig was, bij 2 ( $2/44 = 5\%$ ) een afwijkende binoculaire OKN, bij 2 ( $2/45 = 5\%$ ) een afwijkend binoculair gezichtsveld en bij 3 ( $3/46 = 7\%$ ) een afwijkende oogstand.

Samenvattend kan gezegd worden dat ventrikelverwijding zowel in de neonatale periode als op de leeftijd van 6 weken samen ging met afwijkingen in visuele functies op  $2\frac{1}{2}$  jaar.

Cysteuze periventriculaire leucomalacie was geen frequent voorkomende afwijking in de groep kinderen, waarbij visuele functies werden onderzocht op de leeftijd van  $2\frac{1}{2}$  jaar. Eén kind dat wel gedurende het eerste jaar werd onderzocht, maar niet op  $2\frac{1}{2}$  jaar, had toen een zeer lage gezichtsscherpte zonder oogcontact of fixatie. Bij de 2 kinderen met PVL, die wel werden onderzocht, werden bij één patiëntje goede visuele functies gevonden terwijl het andere patiëntje ernstige afwijkingen in visuele functies (strabismus, lage gezichtsscherpte, klein gezichtsveld, asymmetrische OKN) had.

Afwijkingen gevonden bij schedelechografisch onderzoek (bloedingen, ischaemie, ventrikelverwijding) gaan dus samen met een verhoging van het aantal visuele afwijkingen. Er werd echter geen duidelijk verband gevonden tussen het optreden van een specifieke afwijking en een bepaalde visuele functie.





*Fig. 7.7 (vorige pagina) Het percentage afwijkingen in de verschillende visuele functies op de leeftijd van 2½ jaar als functie van de aanwezigheid van afwijkingen bij schedelechografisch onderzoek in de neonatale periode en op de leeftijd van 6 weken. Voor uitleg van de indeling in categorieën: zie pagina 159.*

## **Discussie**

Bij 38% van de kinderen met een zeer laag geboortegewicht bleken afwijkingen aanwezig te zijn in de binoculaire of monoculaire visuele functies op de leeftijd van 2½ jaar. Met name traden afwijkingen op in de binoculaire en monoculaire gezichtsscherpte, de oogstand en de binoculaire en monoculaire OKN. Vergeleken met het onderzoek op de leeftijd van 1 jaar bleef het percentage afwijkingen in de binoculaire gezichtsscherpte, binoculaire OKN en oogstand vrijwel gelijk. Het percentage afwijkingen in het binoculaire gezichtsveld daarentegen nam nog af. Wel waren er voor individuele kinderen verschillen tussen het onderzoek op 1 en 2½ jaar, maar voor de gehele groep was er geen daling van het percentage afwijkingen tussen 1 en 2½ jaar.

Onderzoek van de monoculaire gezichtsscherpte op de leeftijd van 2½ jaar lijkt erop te wijzen dat een belangrijk percentage kinderen een te lage gezichtsscherpte heeft voor één of beide ogen.

Door Kitchen et al. (1980) werd bij 169 kinderen met een geboortegewicht kleiner dan 1500 gram op de leeftijd van 8 jaar bij 50 kinderen (31,4%) visuele afwijkingen gevonden. Het percentage strabismus bedroeg 20,8% en bij 14,5% werd een myopie van meer dan 1 D gevonden. Tevens werd bij 10,1% van deze kinderen een lage gezichtsscherpte (<6/6) gevonden ondanks optimale correctie. De hier beschreven percentages zijn vergelijkbaar met die van de in dit hoofdstuk beschreven kinderen.

Een duidelijke associatie tussen het optreden van afwijkingen in visuele functies met ROP stadium 4 was aanwezig, maar niet met ROP stadium 1, 2 en 3. Bij 2 kinderen was reeds brilcorrectie voorgeschreven wegens myopie en bij 6 andere kinderen werden refractie-afwijkingen vastgesteld, die invloed op de gezichtsscherpte zouden kunnen uitoefenen.

Daarnaast bleek ook het bestaan van neurologische en schedelechografische afwijkingen geassocieerd te zijn met afwijkingen in de visuele functies, maar ook kinderen zonder ROP of neurologische afwijkingen bleken afwijkingen in visuele functies te hebben.

De ontwikkeling van het gezichtsveld voor de gehele groep verliep vergelijkbaar met de normale ontwikkeling, terwijl de ontwikkeling van de gezichtsscherpte daar significant

onder lag.

De associatie van de uitkomsten van het visuele onderzoek met individuele perinatale risicofactoren was niet zo duidelijk. Wel was er een associatie tussen een korte zwangerschapsduur en een lage gezichtsscherpte. Waarschijnlijk kan dit worden verklaard door het frequenter optreden van ROP (Cats en Tan 1985, Ng et al. 1988) en de hogere frequentie van neurologische afwijkingen bij een kortere zwangerschapsduur (Hagberg et al. 1984, 1989). Het verband tussen het niet hebben ondergaan van fototherapie en een te lage gezichtsscherpte en/of een afwijkende oogstand is moeilijk te interpreteren. Door Abramov et al. (1985) werd gesuggereerd dat de blootstelling aan continu licht in de neonatale unit een nadelig effect kan hebben. Door hen werd gerapporteerd dat kinderen die geen fototherapie hadden ondergaan, maar die naast patiëntjes hadden gelegen die fototherapie kregen, een lagere gezichtsscherpte hadden. Bij kinderen die wel fototherapie hebben ondergaan, maar zorgvuldig zijn afgedekt is tot nu toe geen duidelijk effect op de visuele ontwikkeling gezien (voor een overzicht zie: Mosely en Fielder 1988).

Door Glass et al. (1985) werd beschreven dat kinderen, bij wie een filter over de couveuse werd geplaatst om de lichtintensiteit te beperken, een lagere incidentie van ROP hadden dan kinderen die volgens de normale procedure werden verzorgd. Door hen werd gesuggereerd dat licht een additionele factor bij het ontstaan van ROP zou zijn.

Bij de in dit hoofdstuk beschreven kinderen werd geen verschil in de frequentie van visuele afwijkingen gevonden tussen de groep die korter en de groep die langer dan 1 week fototherapie had ondergaan. Dit zou tegen de "beschermende" invloed van het afdekken van de ogen tegen beschadiging door veel licht uit de omgeving pleiten.

De hoogte van de bilirubine spiegel zelf was niet geassocieerd met de uitkomst van de gezichtsscherpte of de oogstand op 2½ jaar.

Eventuele schade door een hoog bilirubine gehalte aan het CZS bij de groep kinderen zonder fototherapie is onwaarschijnlijk. Deze kinderen hadden juist relatief lage bilirubine spiegels. Daarnaast is echter ook beschreven dat bilirubine, mits in niet te hoge concentraties, een beschermend effect zou hebben bij het ontstaan van ROP (Heyman et al. 1989). Als verklaring hiervoor werd genoemd dat bilirubine werkzaam is als anti-oxiderende stof (Stocker et al. 1987).

Gezien deze factoren lijkt nadere bestudering van het effect van fotherapie, bilirubine spiegels en eventuele schade door hoge lichtintensiteit in neonatale units gewenst.

Het optreden van sepsis was geassocieerd met het optreden van een afwijkende binoculaire OKN. Sepsis trad het meest op bij kinderen met een korte zwangerschapsduur, die langdurig werden beademd en langdurig op de neonatale unit verbleven. Door Verloove-VanHorick en Verwey (1987) is een relatie aangetoond tussen het optreden van sepsis en intracranieële bloedingen.

Factoren die geassocieerd zijn aan perinatale hypoxie als een lage Apgar score en de noodzaak van mechanische ventilatie bleken niet gerelateerd te zijn aan het optreden van visuele afwijkingen op de leeftijd van 2½ jaar, indien werd gecorrigeerd voor de zwangerschapsduur. Wel gaat een korte zwangerschapsduur vaak samen met het optreden van een lage gezichtsscherpte. Kinderen met een korte zwangerschapsduur worden vaak langdurig beademd en kunnen als zodanig hypoxische perioden doormaken. Dit effect kan van belang zijn bij het verband tussen een korte zwangerschapsduur en een lage gezichtsscherpte.

Ook kon geen verband worden aangetoond met het geslacht, hoewel op de leeftijd van 1 jaar wel een correlatie aanwezig was tussen het mannelijk geslacht en het optreden van visuele afwijkingen. Evenmin werd een verband gezien met het optreden van intra-uteriene groeiretardatie. Mogelijk is de selectie van deze groep op geboortegewicht de reden dat dit niet de ideale onderzoeksgroep is om het effect van intra-uteriene groeiretardatie te bestuderen.

Afwijkingen bij het neurologisch onderzoek op de leeftijd van 1 jaar bleken aanleiding te geven tot een hoge frequentie van afwijkingen in de visuele functies zowel op de leeftijd van 1 jaar (zie hoofdstuk 6) als ook op de leeftijd van 2½ jaar. Met name afwijkingen in de gezichtsscherpte, oogstand en binoculaire OKN traden vaker op bij kinderen met neurologische afwijkingen. Deze relatie werd eerder beschreven in onderzoek bij mentaal geretardeerde kinderen, bij kinderen met een laag geboortegewicht en/of een korte zwangerschapsduur en na perinatale hypoxie (Van Hof-Van Duin en Mohn 1984a, 1986c, Van Hof -Van Duin et al. 1989, Groenendaal 1988, Groenendaal et al. 1989). Speciaal bij deze groep kinderen is het onderkennen van visuele handicaps van belang bij revalidatie en opvoeding.

De bovengenoemde relatie weerspiegelt zich in het verband tussen visuele handicaps en schedelechografische bevindingen. Hoewel corticale blindheid slechts bij 1 patiëntje

(op 2½ jaar niet meer onderzocht) werd waargenomen, hebben periventriculaire afwijkingen met of zonder ventrikeldilatatie een duidelijke associatie met afwijkingen in het visuele systeem. Opmerkelijk hierbij is dat afwijkingen in gezichtsveld en binoculaire OKN duidelijk afnamen in frequentie gedurende het eerste levensjaar, terwijl de afwijkingen in oogstand en gezichtsscherpte vrijwel constant bleven. Hiervoor zou een vertraagde myelinisatie, zoals beschreven door Dubowitz et al. (1985) m.b.v. NMR onderzoek, een verklaring kunnen zijn. Mogelijk is de daling van de gezichtsscherpte geassocieerd met verlies aan neuronen of cysteuze afwijkingen van de occipitale witte stof, wat zou kunnen leiden tot een blijvend lager niveau.

Daarnaast zouden afwijkingen van de oogstand verklaard kunnen worden door afwijkingen in subcorticale structuren als b.v. de hersenstam. Omdat deze structuren via schedelechografisch onderzoek moeilijk in beeld zijn te brengen, is hier geen uitspraak over te doen aan de hand van de hier onderzochte groep kinderen.

### **Conclusie**

Afwijkingen in visuele functies op de leeftijd van 2½ jaar komen voor bij 38% van de hier onderzochte kinderen met een zeer laag geboortegewicht. Met name afwijkingen in de binoculaire en monoculaire gezichtsscherpte, binoculaire en monoculaire OKN en de oogstand blijken op de leeftijd van 2½ jaar nog aanwezig te zijn.

De afwijkingen treden vaker, maar niet uitsluitend, op bij kinderen met neurologische en/of schedelechografische afwijkingen en bij ROP graad 4. Er is een significant verband met een kortere zwangerschapsduur en met het optreden van sepsis. Het effect van fototherapie verdient nader onderzoek.

De hier gepresenteerde resultaten benadrukken het belang van het onderzoek van visuele functies bij de groep kinderen met een zeer laag geboortegewicht, waarbij niet kan worden volstaan met onderzoek gedurende het eerste levensjaar.



## Hoofdstuk 8

### Algemene discussie en conclusies

Zoals in de inleiding is besproken is de ontwikkeling van het visuele systeem bij de mens nog niet voltooid bij de geboorte. Myelinisatie, synaptogenese en synaps eliminatie zijn processen die in het visuele systeem vooral postnataal optreden (Magoon en Robb 1981, Yakovlev en Lecours 1967, Huttenlocher et al. 1982). Dit heeft consequenties voor de verdere ontwikkeling van visuele functies na de geboorte.

In het eerste levensjaar vindt een snelle ontwikkeling plaats van de gezichtsscherpte (Teller et al. 1974, Gwiazda et al. 1978, Atkinson et al. 1982, Van Hof-Van Duin en Mohn 1986a) en het gezichtsveld (Mohn en Van Hof-Van Duin 1986b). Daarnaast ontwikkelt de monoculaire OKN zich van een aanvankelijk asymmetrische tot een symmetrische respons op de leeftijd van 3 tot 6 maanden (Naegle en Held 1982, Atkinson 1979, Van Hof-Van Duin en Mohn 1986c). De visuele dreigkniprespons is aanwezig vanaf ca. 3 maanden na de geboorte (Van Hof-Van Duin en Mohn 1986d).

Ook na het eerste levensjaar vindt een verdere ontwikkeling van visuele functies plaats. In dit proefschrift werd de ontwikkeling van de gezichtsscherpte en het gezichtsveld tussen 1 en 4 jaar onderzocht. Zoals beschreven in hoofdstuk 3 ontwikkelt de gezichtsscherpte voor streppatronen zich van ca. 3 boogminuten op de leeftijd van 1 jaar tot ca. 1 boogminuut op 4 jaar, waarbij op de leeftijd van 4 jaar nog geen volwassen waarden zijn bereikt. In deze leeftijdsperiode was geen duidelijk verschil aanwezig tussen de binoculaire en de monoculaire gezichtsscherpte.

In hoofdstuk 4 werd beschreven dat de ontwikkeling van het gezichtsveld, zoals bepaald met behulp van kinetische boogperimetrie doorgaat tot ca. 70 weken na de geboorte. Het temporale veld bereikte de maximale afmetingen tussen 55 en 65 weken, het nasale veld op ca. 69 weken en het boven veld reeds op 35 weken.

Terwijl het gezichtsveld dus al volwassen afmetingen bereikte gedurende de eerste 1½ jaar na de geboorte, werden voor de gezichtsscherpte ook op de leeftijd van 4 jaar nog geen volwassen waarden bereikt. Waarschijnlijk zijn voor deze twee functies dan ook afzonderlijke mechanismen verantwoordelijk. In het oog is de perifere retina verder ontwikkeld dan de fovea centralis vanaf de geboorte (Yuodelis en Hendrickson 1986), daarnaast zijn waarschijnlijk meer centrale structuren van essentieel belang. Door Fiorentini et al. (1983) is beschreven dat bij kinderen postnataal kanalen voor het

verwerken van hoge spatiële frequenties nog niet aanwezig zijn. Braddick en Atkinson (1986) beschreven dat de ontwikkeling van visuele functies zoals contrastsensitiviteit, stereopsis en oriëntatiediscriminatie niet geheel parallel verloopt na de geboorte. Zij suggereerden dat voor de ontwikkeling van deze visuele functies verschillende kanalen van informatieverwerking bestaan.

Voor de ontwikkeling van het gezichtsveld is geen detectie van hoge spatiële frequenties vereist, maar bij kinetische perimetrie wel bewegingsdetectie. Waarschijnlijk zijn voor het gezichtsveld en de gezichtsscherpte verschillende visuele kanalen van belang, zodat niet dezelfde groeisnelheid hoeft te worden verwacht.

Beschadiging van het oog of van het CZS door perinatale risicofactoren als perinatale hypoxie (Van Hof-Van Duin en Mohn 1984a, Van Nieuwenhuizen 1987, Groenendaal 1988, Groenendaal et al. 1989) en/of vroeggeboorte (Van Hof-Van Duin en Mohn 1987, Groenendaal 1988, Van Hof-Van Duin et al. 1989) kan leiden tot verstoring van deze normale ontwikkeling.

Bij kinderen met deze risico factoren zijn afwijkingen geconstateerd in de gezichtsscherpte, de gezichtsvelden, de OKN en de visuele dreigkniprespons. Het hoogste percentage afwijkingen werd hierbij gevonden op de leeftijd van 6 maanden, waarna het percentage afwijkingen afnam (Van Hof-Van Duin et al. 1989, Groenendaal 1988, Groenendaal et al. 1989).

In het huidige proefschrift is gepoogd dit d.m.v. prospectief onderzoek tot de leeftijd van 2½ jaar verder te onderzoeken aan de hand van de in hoofdstuk 1 geformuleerde vraagstellingen.

In hoofdstuk 5 werd het effect nagegaan van perinatale hypoxie op visuele functies bij kinderen tot de leeftijd van 2½ jaar. In de eerste 6 maanden na de geboorte bleken afwijkingen van alle onderzochte visuele functies op te treden (binoculaire gezichtsscherpte, binoculair en monoculair gezichtsveld, binoculaire en monoculaire OKN, visuele dreigkniprespons en oogstand). Na de leeftijd van 6 maanden nam het aantal afwijkingen duidelijk af. Op de leeftijd van 2½ jaar bleek met name bij de kinderen zonder neurologische afwijkingen slechts een geringe verhoging van het aantal afwijkingen aanwezig te zijn. Dit betrof met name de monoculaire gezichtsscherpte, het monoculaire gezichtsveld en de oogstand.

Zoals in hoofdstuk 1 is besproken is het effect van perinatale hypoxie op de neuromotorische status van kinderen bij follow-up onderzoek niet éénduidig (o.a. Scott



1976, Nelson en Ellenberger 1986). Wel is beschreven dat perinatale hypoxie een belangrijke bijdrage levert tot de neonatale neurologische toestand (Dijxhoorn 1986). Het merendeel van de kinderen met neurologische afwijkingen in de neonatale periode is bij follow-up onderzoek op latere leeftijd normaal (Saint-Anne Dargassies 1979, Nelson en Ellenberger 1982, Touwen et al. 1982, Hadders-Algra et al. 1986).

Een vergelijkbare situatie zou zich kunnen voordoen bij de visuele ontwikkeling waarbij in de eerste maanden na de geboorte afwijkingen aanwezig zijn, terwijl deze daarna afnemen in frequentie.

Herstel van afwijkingen zou eerder optreden bij jonge dan bij oudere dieren (voor een overzicht zie Van Hof en Wildervanck de Blécourt 1984). Door Van Hof-Van Duin en Mohn (1984a) werd gesuggereerd dat bij à terme geboren kinderen meer visuele afwijkingen optraden dan bij prematuur geboren kinderen. Hierbij betrof het kinderen met perinatale hypoxie gecompliceerd door het optreden van ernstige neurologische en mentale handicaps.

Uit het onderzoek van Groenendaal (1988) bij kinderen met perinatale hypoxie zonder ernstige complicaties bleek geen duidelijk verschil in het optreden van visuele handicaps bij à terme en prematuur geboren kinderen aanwezig te zijn. Ook in hoofdstuk 5 van dit proefschrift werd geen duidelijk verschil gevonden in de frequentie van visuele afwijkingen bij prematuur en à terme geboren kinderen. De hier onderzochte à terme geboren kinderen werden voor het grootste deel gedurende slechts enkele dagen opgenomen en hadden geen neurologische afwijkingen.

Zoals in de inleiding is besproken is het mogelijk dat bij blijvende cerebrale beschadiging perinatale hypoxie als geïsoleerde factor slechts in een beperkt aantal gevallen verantwoordelijk is (Touwen en Huisjes 1984).

Het effect van meerdere perinatale risicofactoren op de visuele ontwikkeling bij kinderen werd bestudeerd bij kinderen met een zeer laag geboorte gewicht. Perinatale hypoxie als factor werd hierbij opgesplitst in Apgarscore en de duur van de beademing. Bij deze kinderen (hoofdstuk 6 en 7) werden frequent afwijkingen in visuele functies gevonden. Het percentage afwijkingen in gezichtsveld en OKN daalde hierbij na de eerste 6 maanden, terwijl het percentage afwijkingen in gezichtsscherpte en oogstand ongeveer stabiel bleef tot de leeftijd van 2½ jaar.

Bij deze groep kinderen bleek dus ook herstel op te treden maar bleef het percentage afwijkingen in visuele functies op de leeftijd van 2½ jaar duidelijk verhoogd. Van de 65

onderzochte kinderen hadden 25 afwijkingen in één of meer visuele functies, waarbij met name afwijkingen in de binoculaire (14%) en monoculaire (26%) gezichtsscherpte en de oogstand (17%) aanwezig waren.

Er bestond een sterke relatie tussen de aanwezigheid van visuele en neurologische afwijkingen, maar visuele afwijkingen waren niet beperkt tot de kinderen met neurologische afwijkingen.

Juist de kinderen met een zwangerschapsduur van minder dan ca. 30 weken hadden de meeste afwijkingen in visuele functies, zoals ook is aangetoond voor neurologische afwijkingen (Hagberg et al. 1984, 1989, Lubchenko et al. 1982).

Perinatale factoren waarvoor een relatie met afwijkingen in visuele functies bleek te bestaan waren een kortere zwangerschapsduur, beademingsduur, afwezigheid van fototherapie, het mannelijk geslacht, intra-uteriene groeivertraging en sepsis. Er was dus geen verband met de Apgarscore als indicator van perinatale hypoxie aanwezig, maar wel met de duur van de beademing.

In hoofdstuk 6 en 7 werd reeds een bespreking van deze factoren gegeven. Zoals hierboven genoemd treden neurologische handicaps vaker op bij een korte zwangerschapsduur, terwijl daarnaast ook ROP vaker voorkomt bij een korte zwangerschapsduur (Ng et al. 1988, Cats en Tan 1985). Bij het effect van het niet hebben ondergaan van fototherapie kunnen bilirubine spiegels en het effect van continu licht van belang zijn. (Glass et al. 1985, Moseley en Fielder 1988, Heyman et al. 1989). Ook bij neurologisch follow-up onderzoek werden soms meer afwijkingen gevonden bij de jongetjes dan bij de meisjes (Stanley 1984, Brothwood et al. 1986), maar een goede verklaring hiervoor is nog niet gevonden. Op de leeftijd van 2½ jaar werd geen invloed van geslacht meer gevonden, zodat mogelijk kan worden gezegd dat de jongetjes zich iets later ontwikkelden.

Het effect van intra-uteriene groeivertraging kon alleen worden aangetoond op de binoculaire OKN op de leeftijd van 1 jaar. Hoewel bij intra-uteriene ondervoeding het cerebrum relatief gespaard blijft, kunnen toch veranderingen in het aantal neuronen en synapsen, in de myelinisatie en in de synthese van neurotransmitters optreden (voor een overzicht zie Brandt 1981). Door Verloove-VanHorick en Verwey (1987) is een relatie aangetoond tussen het optreden van sepsis en intraventriculaire bloedingen. Dit zou de invloed van het optreden van sepsis op afwijkingen in de binoculaire OKN kunnen verklaren.

Verschillende pathogenetische mechanismen kunnen een rol spelen bij de afwijkingen in visuele functies van de 2 onderzochte groepen kinderen (perinatale hypoxie en/of een zeer laag geboortegewicht).

Ten eerste kan beschadiging van het oog zelf optreden in de neonatale periode. Dit werd met name gezien bij de kinderen met een zeer laag geboortegewicht, nl. retinopathie van de prematuur. Voor verschillende factoren zoals zwangerschapsduur, zuurstofspiegels, blootstelling aan licht (Glass et al. 1985, Brown et al. 1987, Ng et al. 1988, Prendiville en Schuilenburg 1988) is beschreven dat ze betrokken kunnen zijn bij het optreden van ROP. Bij de door ons onderzochte groep kinderen met een zeer laag geboortegewicht bleek bij 4 van de 194 kinderen (2%) ROP graad 4 aanwezig te zijn leidend tot blindheid of slechtziendheid.

Refractie-afwijkingen bij prematuren zijn reeds eerder beschreven als oorzaak voor een lage gezichtsscherpte (Fledelius 1976). Bij de hier onderzochte 194 kinderen was bij 4 kinderen al sprake van een ernstige myopie waarvoor correctie door de oogarts reeds was voorgeschreven. Op de leeftijd van 2½ jaar werd nog bij 6 anderen (van de 65 onderzochte kinderen) een refractie-afwijking vastgesteld.

Door Johnson en Ahdab-Barmada (1986) werd beschreven dat celverlies in de retina kan optreden onder relatief hyperoxische omstandigheden na de geboorte. Mogelijk kan dit bijdragen tot de lagere gemiddelde gezichtsscherpte, die werd gevonden bij de prematuur geboren kinderen (Hoofdstuk 6 en 7).

Ten tweede kan beschadiging optreden van het CZS. Zoals in hoofdstuk 1 is beschreven kan in verschillende gebieden van het cerebrum beschadiging optreden in de perinatale periode. Bij prematuur geboren kinderen treden met name beschadigingen op van het periventriculaire gebied. Zowel periventriculaire bloedingen met doorbraak in de ventrikels en/of het parenchym als ischaemische afwijkingen (PVL) kunnen hierbij optreden (Pape en Wigglesworth 1979, Fitzhardinge et al. 1982, Baerts 1984, Volpe 1981, De Vries en Dubowitz 1985).

Bij à terme geboren kinderen treden met name afwijkingen op van de cerebrale cortex, basale ganglia en hersenstam (Volpe 1981, Pape en Wigglesworth 1979, Kreusser et al. 1984).

Zoals in hoofdstuk 6 beschreven bleek bij de kinderen met intraventriculaire en/of intraparenchymale bloedingen of PVL een verhoogde frequentie aan visuele afwijkingen op te treden. Echter ook het optreden van ventrikelverwijding was gerelateerd aan

visuele afwijkingen. Beschadiging van de radiatio optica kan optreden in het periventriculaire gebied ofwel direct door bloedingen of ischaemie ofwel indirect door verwijding van de ventrikels met druk op het periventriculaire gebied (Van Nieuwenhuizen 1987).

Infarceringen van de witte stof onder de visuele cortex (De Vries et al. 1987) kunnen eveneens leiden tot onderbreking van de visuele verbindingen. Daarnaast kan celverlies in de visuele cortex optreden door infarcering of door beschadiging van de radiaire glia structuur, waardoor nog migrerende cellen hun plaats van bestemming niet meer bereiken. Door Sarnat (1987) en Barth (1987) is gesuggereerd dat het normale proces van migratie hierdoor verstoord kan worden. Onduidelijk is of dit leidt tot effect op visuele functies, naar mogelijk kan ook een niet optimale structuur van de visuele cortex leiden tot tijdelijke of permanente afwijkingen in visuele functies. Ditzelfde kan natuurlijk ook in andere corticale gebieden optreden.

Beschadiging van subcorticale structuren (hersenslam, colliculus superior) zou met name kunnen leiden tot oculomotore stoornissen als oogspierparesen, afwijkende oogstand, afwijkende optokinetische nystagmus. Bij schedelechografisch onderzoek is het niet mogelijk deze structuren nauwkeurig in beeld te brengen. Over de bijdrage van beschadiging in deze structuren valt dan ook geen uitspraak te doen. In de eerste maand na de geboorte zou verwerking van visuele informatie nog op subcorticaal niveau plaats kunnen vinden terwijl daarna de rol van de visuele cortex belangrijker wordt (Atkinson 1979). Hiervoor pleit dat symmetrie van de monoculaire OKN en stereopsis, waarbij verwerking van visuele informatie in de visuele cortex een essentiële rol speelt, zich vanaf enkele maanden na de geboorte ontwikkelen.

Recent onderzoek heeft aangetoond dat patroonherkenning wel degelijk ook in de eerste weken na de geboorte kan worden aangetoond (Slater et al. 1989), zodat de visuele cortex dan al betrokken zou kunnen zijn bij de verwerking van visuele informatie.

Naast vasculaire factoren, leidend tot infarceringen en/of bloedingen, kunnen ook metabole factoren bepaalde gebieden extra gevoelig maken voor schade door perinatale hypoxie. Via positron emission tomografie (PET) kan het metabolisme van glucose worden bestudeerd m.b.v. een radio-actieve marker nl.  $^{18}\text{F}$ -deoxy-glucose. Hierbij werd aangetoond dat in de à terme periode de sensorische en de motorische cortex, de thalamus, basale ganglia, hersenslam en de vermis van het cerebellum metabool het

actiefst zijn (Doyle et al. 1984, Chugani et al. 1987, Thorp et al. 1988). Rond 3 maanden na de geboorte neemt ook het metabolisme van de pariëtale, temporale en occipitale cortex toe, terwijl pas na 6 maanden de frontale en dorso- laterale occipitale cortex toenemen in metabolisme (Chugani et al. 1987). Indien een hoger metabolisme een hogere gevoeligheid voor hypoxische schade betekent, zou dus bij à terme geboren en schade verwacht mogen worden in de hersenstam, het cerebellum, de basale ganglia , thalamus en de sensori-motore cortex, terwijl de visuele cortex juist minder gevoelig zou zijn.

Beschadiging van de basale ganglia (status marmoratus) en hersenstam is bij à terme pasgeborenen al door Virchow (1867) beschreven, terwijl beschadiging van de primaire motore cortex zou kunnen leiden tot cerebral palsy. Door Volpe et al. (1985) werd een vermindering van de cerebrale bloeddorstrooming in het parasagittale gebied bij PET scan onderzoek waargenomen bij kinderen die later een spastische tetraparese ontwikkelden. Door hen werd deze verandering echter op vasculaire gronden verklaard (waterscheidingsgebied).

Behalve selectieve gevoeligheid door een hoger metabolisme zou ook een gevoeligheid van bepaalde gebieden voor hypoxie kunnen bestaan door de verdeling van neurotransmitters (Lagercrantz 1984, Coyle et al. 1984, Johnston en Silverstein 1986). Neurotransmitters zijn waarschijnlijk betrokken bij de regulatie van de vorming van neuronale verbindingen tijdens de ontwikkeling van het cerebrum (voor een overzicht zie Mattson 1986). De activiteit van excitatoire synapsen, met b.v. glutamaat als neurotransmitter zou van belang zijn bij schade door perinatale hypoxie (Johnston en Silverstein 1986). Greenamyre et al. (1987) hebben beschreven dat glutamaat gedurende de à terme periode aanwezig is in de globus pallidus bij de mens, terwijl het op volwassen leeftijd hier niet meer aantoonbaar is. De aanwezigheid van glutamaat in de basale ganglia en de motore cortex zou kunnen leiden tot beschadiging door perinatale hypoxie (Meldrum 1985).

Meer inzicht in de pathogenese zou kunnen leiden tot meer therapeutische mogelijkheden. Hierbij worden zowel antagonisten van excitatoire neurotransmitters (Meldrum 1985, Rothman en Olney 1986) genoemd als ook blokkade van toxische metaboliëten van vrije vetzuren en blokkade van de calcium influx in de cel (Siesjo 1981, Silverstein et al. 1986).

In hoofdstuk 1 werd uitvoerig ingegaan op de etiologie van cerebrale beschadiging bij kinderen. Beschreven is dat het onderscheid tussen beschadiging door alleen perinatale factoren of door een combinatie van prenatale en perinatale factoren moeilijk te maken is. Bij de in dit proefschrift onderzochte kinderen met perinatale hypoxie zonder veel complicaties was het percentage visuele afwijkingen niet tot licht verhoogd. Dit zou erop kunnen wijzen dat perinatale hypoxie als geïsoleerde factor niet tot veel beschadiging leidt.

Bij de groep kinderen met meerdere complicaties, zoals een laag geboortegewicht, langdurige beademing, premature geboorte etc., bleken wel veel visuele afwijkingen op te treden. Premature geboorte en intra-uteriene groeivertraging kunnen het gevolg zijn van prenatale problemen, zodat gesproken kan worden van een combinatie van prenatale, perinatale en postnatale problemen bij deze groep kinderen. Wel ontstonden de meeste echografisch zichtbare cerebrale afwijkingen en ook de oogafwijkingen in de periode na de geboorte, maar dit sluit een invloed van prenatale factoren niet uit.

Concluderend zou gezegd kunnen worden dat een combinatie van prenatale en perinatale problemen, waaronder perinatale hypoxie, aanleiding kan geven tot de ernstigste vormen van beschadiging. Dit komt overeen met de conclusies van Touwen en Huisjes (1984) en Nelson en Ellenberger (1986), die werden beschreven in hoofdstuk 1. Zoals in hoofdstuk 5 t/m 7 is beschreven treedt bij een groot aantal kinderen spontane verbetering van de visuele functies op. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat er sprake is van een vertraagde visuele ontwikkeling, waarbij processen als myelinisatie, synaptogenese, synaps eliminatie en differentiatie van neuronon later optreden. Dit geeft echter geen verklaring voor de verbetering van asymmetrie (gezichtsveld, binoculaire OKN), tenzij deze maturatie verschillend zou zijn voor de linker- en de rechterhemisfeer. Voor structurele afwijkingen is het moeilijk voorstelbaar dat vertraagde maturatie alleen, aanleiding tot verbetering kan geven.

Door Kostovic et al. (1989) is gesuggereerd dat cellen die nog aanwezig zijn in de witte stof tussen het periventriculaire gebied en de cortex een rol spelen bij herstel na structurele veranderingen die perinataal zijn opgetreden.

Daarnaast zou reorganisatie van verbindingen kunnen optreden (Janowski en Finlay 1986, Finger en Almlı 1985). In de normale ontwikkeling van het zenuwstelsel treden naast progressieve veranderingen (celproliferatie, celmigratie, celdifferentiatie, synaptogenese) ook regressieve processen (in sommige gebieden celdood, retractie van

axoncollateralen, synaps eliminatie) op (Cowan et al. 1984). Aanvankelijk aanwezige verbindingen verdwijnen en axoncollateralen gaan in regressie. Indien beschadiging van bepaalde gebieden optreedt is het mogelijk dat de competitie van axonen uit dat gebied wegvalt waardoor verbindingen die anders verloren zouden gaan wel blijven bestaan. Op dezelfde manier kunnen axonen die synapsen zouden vormen met het beschadigde gebied nu hun verbindingen met andere gebieden tot stand brengen ("rerouting").

In een overzichtartikel postuleerden Finger en Almlı (1985) dat door beschadiging veroorzaakte reorganisatie van neuronale verbindingen meer een uitvloeisel is van het normale ontwikkelingsproces dan gericht op het herstel van functie. Neuronale reorganisatie zou dan zowel tot functioneel herstel als juist ook tot neurologische dysfunctie kunnen leiden.

De duur van de periode waarin nog herstel van visuele functies bij kinderen verwacht kan worden is niet exact bekend. Waarschijnlijk kan verbetering van visuele afwijkingen nog optreden zolang nog ontwikkeling plaats vindt (mogelijk tot de puberteit).

Samenvattend kan worden gezegd dat beschadiging en herstel in diverse gebieden van het visuele systeem kan optreden. Bij kinderen zonder blijvende neurologische afwijkingen na perinatale hypoxie treedt meestal herstel op.

Bij kinderen met meerdere risicofactoren, zoals de hier onderzochte groep met een zeer laag geboortegewicht is ook een vermindering van het aantal afwijkingen in gezichtsveld en OKN na de eerste maanden aanwezig, maar blijven afwijkingen in met name gezichtsscherpte en oogstand aanwezig tot de leeftijd van 2½ jaar. Bij deze groep kinderen kan onderzoek van visuele functies van belang zijn. Gezien de incidentie van ROP in deze groep kinderen is frequent fundoscopische onderzoek noodzakelijk (Ng et al. 1988).

Voor het bepalen van de beste onderzoeksleeftijd voor visuele functies moeten diverse aspecten in beschouwing worden genomen. Tot de leeftijd van 6 maanden treden nog veel veranderingen op in het aantal visuele afwijkingen, terwijl ook nog veel verschuivingen van de afwijkingen bij individuele kinderen plaatsvinden.

Voor de gezichtsscherpte geeft onderzoek op de leeftijd van 6 maanden wel een goede correlatie met onderzoek op latere leeftijd, waarbij 6 maanden tevens het voordeel heeft dat monoclair onderzoek goed mogelijk is.

Voor het onderzoek van de oogstand zijn vanaf 6 maanden de afwijkingen consistent aanwezig, zodat b.v. 6 of 9 maanden een goede onderzoeksleeftijd zou zijn. Dit is

conform het voorstel tot onderzoek op de leeftijd van 7 tot 10 maanden van Lantau en Loewer-Sieger (1987).

Onderzoek van de optokinetische nystagmus en het gezichtsveld op de leeftijd van 6 maanden daarentegen zou nog veel afwijkingen te zien geven, die op de leeftijd van 9 maanden of 1 jaar verdwenen zijn. Bij de keuze van de onderzoeksleeftijd is daarnaast van belang dat vanaf 9 maanden tot 2 à 3 jaar monoclair onderzoek veel problemen kan geven. Heronderzoek op oudere leeftijd is vooral voor de gezichtsscherpte en de oogstand van belang, waarbij onderzoek op 3 tot 4 jarige leeftijd het mogelijk maakt de binoculaire en de monoculaire gezichtsscherpte op afstand te onderzoeken. Bij kinderen met neurologische afwijkingen en/of ROP (stadium 3 of meer) is ook onderzoek van het gezichtsveld en de optokinetische nystagmus op oudere leeftijd zinvol.

Ook dit proefschrift geeft aanleiding tot vele vragen die nog niet zijn beantwoord. Verder onderzoek zou hiervoor nodig zijn. Onderzoek op latere leeftijd naar neurologische ontwikkeling heeft aangetoond dat ook op oudere leeftijd nog veranderingen kunnen optreden. Bij onderzoek van visuele functies op oudere leeftijd zouden nog veranderingen worden gevonden bij specifieke risicogroepen.

Voorlopige resultaten op de leeftijd van 5 jaar laten een soortgelijke frequentie van afwijkingen zien als op de leeftijd van 2½ jaar, maar nadere bestudering van b.v. kleurenzien en stereopsis moet nog plaatsvinden (Van Hof-Van Duin en Pott 1989).

Gezien de associatie van visuele stoornissen en de score bij de intelligentie tests (hoofdstuk 7) bestaat er mogelijk een relatie tussen passagère en/of permanente visuele afwijkingen en het optreden van leerstoornissen op latere leeftijd. Nader onderzoek hiervan zou kunnen bijdragen tot beter begrip en behandeling van deze afwijkingen.

Ook de gevonden associatie van afwijkingen in gezichtsscherpte en oogstand op de leeftijd van 2½ jaar en het niet hebben ondergaan van fotherapie dient nader uitgewerkt te worden, waarbij de rol van permanent licht in neonatale units en bilirubinespiegels moet worden betrokken.

Een meer algemene vraag die ook al in de inleiding naar voren kwam is de rol van perinatale factoren bij cerebrale beschadiging in het algemeen. Zoals daar besproken is deze relatie zeker niet éénduidig en spelen mogelijk prenatale factoren een belangrijke rol. De bestudering hiervan levert veel problemen op (Stanley 1984).

Mogelijk is een andere benadering van dit probleem noodzakelijk. Nauwkeurige follow-up geeft inzicht in het belang van perinatale factoren, wat mogelijk weer kan leiden tot



een betere behandeling in de perinatale periode. Betere behandeling heeft in de afgelopen decennia geleid tot een daling van de mortaliteit en morbiditeit van met name te vroeg geboren kinderen. Voor individuele kinderen is het echter nog steeds moeilijk te voorspellen of het kind zich goed zal ontwikkelen.

De grote invloed van cerebrale beschadiging op de normale ontwikkeling van kinderen en op het gehele gezin doet steeds weer de vraag naar oorzaak en preventie opkomen.

### **Conclusies**

Uitgaande van de vraagstellingen zoals in hoofdstuk 1 omschreven kunnen de volgende conclusies worden getrokken:

1. De normale ontwikkeling van de gedragsmatig bepaalde gezichtsscherpte voor streeppatronen vertoont in het eerste levensjaar een snelle en tussen 1 en 4 jaar een meer geleidelijke toename. Op de leeftijd van 4 jaar zijn volwassen waarden nog niet geheel bereikt.
2. De normale ontwikkeling van het binoculaire en het monoculaire gezichtsveld, bepaald m.b.v. kinetische perimetrie, verloopt snel in het eerste levensjaar. Volwassen waarden worden voor het temporale veld bereikt op de leeftijd van 55 tot 65 weken, voor het nasale veld op 69 weken en voor het boven veld op 35 weken, zodat rond 70 weken na de geboorte maximale afmetingen zijn bereikt.
3. Na perinatale hypoxie, zonder ernstige complicaties, werden in de eerste 6 maanden na de geboorte in alle onderzochte visuele functies frequent afwijkingen waargenomen. Bij veel kinderen trad verbetering op en op 2½ jaar was het percentage afwijkingen nog slechts licht verhoogd.
4. Bij kinderen met een zeer laag geboortegewicht werd het hoogste percentage visuele afwijkingen (6-97% voor de verschillende functies) waargenomen op 6 maanden. Voor enkele visuele functies (binoculair en monoculair gezichtsveld, binoculaire en monoculaire OKN en visuele dreigkniprespons) nam het aantal afwijkingen daarna duidelijk af, terwijl met name bij de gezichtsscherpte (18%) en de oogstand (15%) het percentage afwijkingen vrijwel constant bleef tot de leeftijd van 2½ jaar.

5. Kinderen met neurologische afwijkingen hadden frequent visuele afwijkingen (40-50%), waarbij vaak een combinatie van visuele afwijkingen aanwezig was.

6. Bij de helft tot 2/3 van de kinderen met visuele afwijkingen waren geen neurologische afwijkingen aanwezig.

7. Bij kinderen met een zeer laag geboortegewicht waren de volgende perinatale factoren gerelateerd aan het optreden van visuele afwijkingen: een korte zwangerschapsduur, langdurige beademing, sepsis, intra-uteriene groeivertraging, het mannelijk geslacht en het niet hebben ondergaan van fototherapie.

8. Voor de bepaling van de gezichtsscherpte en de oogstand geeft onderzoek op de leeftijd van 6 à 9 maanden, bij kinderen met een verhoogd risico op visuele afwijkingen, een goede correlatie met de resultaten op 2½ jaar. Voor beide functies is herhaling van het onderzoek op de leeftijd van 3 à 4 jaar van belang.

Onderzoek van het gezichtsveld en de optokinetische nystagmus is met name zinvol bij kinderen met neurologische afwijkingen of retinopathie van de prematureur (met littekenvorming en/of na cryocoagulatie).

## Samenvatting

In dit proefschrift werd het verband bestudeerd tussen de ontwikkeling van visuele functies en perinatale risicofactoren, schedelechografische afwijkingen en neurologische ontwikkeling bij kinderen tot 2½ jaar. Onderzoek van visuele functies zoals de gezichtsscherpte, het gezichtsveld, de optokinetische nystagmus, de visuele dreigkniprespons en de oogstand werd verricht bij 3 groepen kinderen:

Groep I. Bij controle kinderen werd de normale ontwikkeling van de gezichtsscherpte en het gezichtsveld tussen 1 en 4 jaar vastgesteld, omdat voor deze leeftijdsgroep geen referentiewaarden bekend waren (Hoofdstuk 3 en 4).

Groep II. Kinderen, die perinatale hypoxie hadden doorgemaakt, werden onderzocht op de gecorrigeerde leeftijden (gecorrigeerd voor vroeggeboorte) van 6 weken, 3, 6 en 9 maanden en 2½ jaar (Hoofdstuk 5).

Groep III. Kinderen geboren met een zeer laag geboortegewicht (<1500 gram, VLBW) werden onderzocht op de gecorrigeerde leeftijden van 6 weken, 3, 6 en 9 maanden, 1 en 2½ jaar (Hoofdstuk 6 en 7).

In de "Inleiding" wordt ingegaan op de ontwikkeling van visuele functies in het eerste levensjaar. Uit onderzoek naar de oorzaken van blindheid en slechtziendheid bij kinderen is bekend dat afwijkingen van het visuele systeem kunnen ontstaan in de perinatale periode en dat cerebrale beschadiging hierbij een belangrijke plaats inneemt. Epidemiologische en pathogenetische aspecten van perinatale cerebrale beschadiging werden beschreven door een keuze uit relevante literatuur vanaf de publicaties van Little (1862). Geconcludeerd werd dat cerebrale beschadiging voort kan komen uit een combinatie van prenatale en perinatale factoren.

Uit eerder retrospectief onderzoek van visuele functies in het eerste levensjaar bij kinderen met een zeer laag geboortegewicht en/of na perinatale hypoxie was de vraag naar voren gekomen of visuele afwijkingen blijvend zijn of dat verbetering op latere leeftijd kan optreden. Om dit vast te kunnen stellen werd de frequentie van visuele afwijkingen en de visuele ontwikkeling vanaf de geboorte tot 2½ jaar bestudeerd.

Voor het vaststellen van de visuele functies werd gebruik gemaakt van gedragsmatige onderzoeksmethoden. De gezichtsscherpte voor streeppatronen werd bepaald m.b.v. de Acuity-card methode. Op de leeftijd van 2½ jaar werd tevens gebruik gemaakt van de Amsterdamse plaatjeskaart. De afmetingen van het gezichtsveld werden vastgesteld door

gebruik te maken van kinetische boogperimetrie. De optokinetische nystagmus werd beoordeeld tijdens stimulatie d.m.v. een random-dot patroon en de aanwezigheid van de visuele dreigkniprespons werd onderzocht. De Lang en de Titmus test werden gebruikt om de aanwezigheid van stereopsis te onderzoeken. Op alle leeftijden werd algemeen orthoptisch onderzoek (oogbewegingen en oogstand) verricht en op 2½ jarige leeftijd werd de refractie gescreend m.b.v. skiascopie en fotorefractie zonder cycloplegie.

Het onderzoek van de controle kinderen (groep I) liet zien dat zowel de binoculaire als de monoculaire gezichtsscherpte voor streepatronen geleidelijk toeneemt tussen het 1<sup>st</sup> en het 4<sup>de</sup> levensjaar. Er blijkt in deze leeftijdsperiode geen verschil aanwezig te zijn tussen de binoculaire en de monoculaire gezichtsscherpte. Op de leeftijd van 4 jaar is de gemiddelde gezichtsscherpte zowel binoculair als monoculair nog significant lager dan de waarde gemeten bij volwassenen met dezelfde methode.

Het gezichtsveld neemt toe in grootte vanaf 10 weken na de geboorte tot dat op de leeftijd van 70 weken voor alle richtingen volwassen waarden worden bereikt.

Mogelijke relaties van maturatie van de retina, myelinisatie, synaptogenese en synaps eliminatie met de ontwikkeling van de gezichtsscherpte en het gezichtsveld werden besproken. Hierbij wijst het verschil in ontwikkeling op gescheiden informatieverwerking voor beide functies.

Bij de kinderen van groep II was meestal sprake van een ongecompliceerd verloop van de perinatale hypoxie; het aantal kinderen met blijvende neurologische afwijkingen was gering. In de eerste 3 tot 6 maanden na de geboorte werd een verhoging van het percentage afwijkingen vastgesteld voor het binoculaire gezichtsveld (12%), de binoculaire en de monoculaire OKN (20-34% en 97%, respectievelijk) en de oogstand (9-17%). Bij een deel van de kinderen bleek verbetering van visuele functies op te treden, waardoor op de leeftijd van 2½ jaar alleen de percentages afwijkingen in monoculaire gezichtsscherpte (16%), monoculaire gezichtsveld (17%) en oogstand (7%) nog verhoogd waren. Er werd geen verschil gevonden in het aantal visuele afwijkingen tussen de preterm en de à terme geboren groepen.

Bij de kinderen waarvan het geboortegewicht < 1500 gram was (groep III) was het percentage afwijkingen van alle onderzochte visuele functies sterk verhoogd tot en met de leeftijd van 6 maanden. Tussen 6 maanden en 1 jaar nam het percentage afwijkingen in het gezichtsveld, de OKN en de visuele dreigkniprespons sterk af, maar bleef het voor de binoculaire gezichtsscherpte en de oogstand relatief hoog (respectievelijk 18 en 15%).

Op de leeftijd van 1 jaar bleken bij 20,6% van de kinderen afwijkingen in één of meer visuele functies aanwezig te zijn. Bij 4 kinderen was blindheid of slechtziendheid aanwezig door retinopathie van de prematuur (2%).

Op de leeftijd van 2½ jaar waren bij 38% van de onderzochte VLBW kinderen afwijkingen in één of meerdere visuele functies aanwezig, waarbij met name vaak de binoculaire en monoculaire gezichtsscherpte, de binoculaire en monoculaire OKN en de oogstand afwijkend waren. Op alle testleeftijden werd een duidelijke correlatie gevonden met de aanwezigheid van neurologische afwijkingen. Vooral het optreden van ernstige neurologische afwijkingen (diplegie, hemi- of tetraparese) met psychomotore retardatie ging vaak samen met visuele afwijkingen.

Ook bij het aanwezig zijn van afwijkingen bij schedelechografisch onderzoek, zoals intraventriculaire en intraparenchymale bloedingen, periventriculaire leucomalacie en/of ventrikeldilatatie, was het percentage visuele afwijkingen verhoogd. Het voorspellen van het vóórkomen van visuele afwijkingen op de leeftijd van 1 of 2½ jaar bij individuele kinderen aan de hand van echografische en/of neurologische bevindingen is echter niet mogelijk.

De relatie van afwijkingen in visuele functies met perinatale factoren bij de VLBW kinderen (groep III) werd vastgesteld m.b.v. logistische regressie analyse. De perinatale factoren die bij kinderen met een zeer laag geboortegewicht gerelateerd waren aan het optreden van afwijkingen in visuele functies waren een korte zwangerschapsduur, langdurige beademing, het mannelijk geslacht, intra-uteriene groeivertraging, sepsis en het niet hebben ondergaan van fototherapie. Voor de Apgarscore als indicator van perinatale hypoxie was geen relatie met visuele afwijkingen aanwezig, maar wel voor de noodzaak tot langdurige beademing. Hoewel bij de kinderen geboren met een zeer laag geboortegewicht het percentage afwijkingen in visuele functies hoog bleef, trad bij een deel van de kinderen verbetering op.

In de "Algemene Discussie" wordt ingegaan op de mogelijke mechanismen van verbetering zoals afwijkende neuronale verbindingen ("rerouting") en wordt getracht de localisatie van afwijkingen in cerebro in verband te brengen met het optreden van visuele afwijkingen.

Gezien het hoge percentage visuele afwijkingen en de frequentie van retinopathie van de prematuur is fundoscopisch onderzoek en onderzoek van visuele functies bij kinderen met een zeer laag geboortegewicht van groot belang.

Bij kinderen met een verhoogd risico op visuele afwijkingen lijkt de leeftijd van 6 tot 9 maanden de beste onderzoeksleeftijd voor het vaststellen van de gezichtsscherpte en de oogstand, waarbij herhaling van het onderzoek op de leeftijd van 3 à 4 jaar aanbeveling verdient. Hierbij dient te worden aangemerkt dat het verrichten van monoculair onderzoek goed mogelijk is tot en met 6 maanden, maar vanaf 9 maanden moeilijker wordt. Onderzoek van het gezichtsveld en de optokinetische nystagmus is in praktisch opzicht vooral van belang bij kinderen met neurologische en/of oogheelkundige afwijkingen.

## Summary

The object of the study reported on in this thesis was to investigate the relationship between the development of visual functions and perinatal risk factors, cranial ultrasound abnormalities and neurological functions in children up to 2½ years of age. Visual functions such as visual acuity, visual field size, visual threat-response, optokinetic nystagmus and eye alignment were studied prospectively in 3 groups of children:

Group I. Control children were examined between 1 and 4 years of age in order to determine the normal development of visual acuity and visual field, since in this age group no reference values were available for these two visual functions (Chapters 3 and 4).

Group II. Children, who had suffered from perinatal hypoxia, were examined at 6 weeks, 3, 6 and 9 months and 2½ years of corrected age (age corrected for preterm birth) (Chapter 5).

Group III. Children with a very low birthweight (< 1500 g, VLBW) were examined at 6 weeks, 3, 6 and 9 months, 1 and 2½ years of corrected age (Chapters 6 and 7).

In the Introduction normal visual development during the first year of life is described. Review of the literature showed that abnormalities in visual functioning may originate during the perinatal period and that injury to the central nervous system (CNS) may be an important cause of visual impairment. Ideas concerning perinatal injury to the CNS beginning with the publications by Little (1862) are discussed, including some epidemiological and pathogenic aspects. The conclusion was arrived at that damage to the CNS can be the result of a combination of pre- and perinatal factors.

Previous retrospective studies of visual functions during the first year of life in very low birthweight children or after perinatal hypoxia raised the question whether visual abnormalities are always permanent or if improvements do occur. With this question in mind the frequency and developmental course of abnormalities in visual functions were studied.

Visual functions were assessed by means of behavioural techniques. Visual acuity was assessed by the Acuity-card method at all focal ages and by a picture-chart at the age of 2½. The extent of the visual field was measured by means of kinetic arc perimetry. Optokinetic nystagmus was elicited by a random-dot stimulus and it was noted whether a visual threat-response could be provoked. At the age of 2½ stereopsis was studied

using the Lang and the Titmus test. A general orthoptic examination, including examination of eye movements and eye alignment, was performed at all ages and refraction was screened by photorefractometry and retinoscopy (without cycloplegia) at 2½ years of age.

The result of the study based on group I (control children) showed that binocular and monocular grating acuity increased gradually from 1 to 4 years of age. Binocular and monocular acuity did not differ significantly during this age range. At the age of 4 both binocular and monocular visual acuity were still significantly lower than values obtained in adults using the same procedure.

The extent of the visual field developed rapidly from 10 weeks (corrected age) onwards and at 70 weeks of age it was similar to that of adults. The development of the visual field thus seems to be more rapid than the development of visual acuity, suggesting different visual channels in the information processing of both functions. The development of both functions in relation to changes in myelination, synaps formation and retinal development was discussed.

Most of the children in group II suffered only minor complications during the postnatal period and showed normal neurological development. During the first 3 to 6 months of life the incidence of abnormal visual functions was higher for binocular visual field (12%), binocular and monocular OKN (20-34% and 97%, respectively) and strabismus (9-17%) as compared to the normal population. At 2½ years of age only an increase in abnormalities in the monocular visual field (16%), monocular visual acuity (17%) and strabismus (7%) remained present. Preterms and fullterms did not show any difference in visual functions.

In group III (VLBW children) the number of abnormalities in visual functions was quite large up to 6 months of corrected age. From 6 months to 1 year of age the percentage of abnormalities in the binocular visual field, binocular and monocular OKN and visual threat-response decreased sharply, but the percentage remained high for binocular visual acuity (18%) and strabismus (15%). At 1 year of age 20.6% of the children still showed visual abnormalities.

At 2½ years of age 38% of the very low birthweight children showed abnormalities in one or more visual functions. Especially a low binocular or monocular visual acuity, an asymmetrical binocular or monocular OKN and strabismus occurred frequently. Severe loss of visual function in 4 children was due to retinopathy of prematurity with retinal



detachment.

At all ages tested a high correlation between severe neurological handicaps like diplegia, hemi- and tetraparesis and visual handicaps was observed. When intraventricular and intraparenchymal haemorrhages, periventricular leucomalacia or ventricular dilatation were found by ultrasound examination the percentage of visual abnormalities increased to 30-40%. Prediction of deviant visual functions according to neurological handicap or ultrasound imaging, however, was not possible for individual children.

Logistic regression analysis was applied to the data obtained from group III (VLBW children) in order to establish the relationship between visual functions and perinatal risk factors in very low birthweight children. A short gestational period, artificial respiration for more than one week, male sex, intra-uterine growth-retardation, septicaemia and the absence of light therapy were found to be related to abnormalities of visual functions. The Apgar-score, as an indicator of perinatal hypoxia was not related to abnormalities in visual functions, whereas prolonged artificial respiration was. Although the incidence of visual abnormalities at 2½ years of age was rather high, a number of children showed considerable improvements.

In the General Discussion possible mechanisms of recovery such as aberrant neuronal connections ("rerouting of axons") are discussed as well as the possible locations of cerebral damage and consequent visual functions.

If the frequency of visual abnormalities and the incidence of retinopathy of prematurity are taken into consideration, fundoscopy and assessment of visual function in very low birthweight children is recommended.

Considering the developmental course of visual functions in children at risk of visual impairment, the age recommended for assessment of visual acuity and for assessment of eye alignment is from 6 to 9 months, with a re-examination at 3 to 4 years of age. Monocular examinations have the highest success rate up to 6 months of age and become more difficult to perform from 9 months onwards. Assessment of visual field size and optokinetic nystagmus might be important in children with neurological handicaps or with retinopathy of prematurity.

## Referenties

- Abramov I., Gordon J., Hendrickson A., Hainline L., Dobson V. en LaBossiere E. (1982) The retina of the newborn human infant. *Science* 217, 265-267.
- Abramov I., Hainline L., Lemerise E. en Brown A.K. (1985) Changes in visual functions of children exposed as infants to prolonged illumination. *J. Am. Optom. Assoc.* 56, 614-619.
- Alberman E.D. (1965) A study of birth factors in cerebral palsy. M.D. Thesis, University of Cambridge.
- Alberman E., Benson J. en Evans S. (1982a) Visual defects in children of low birthweight. *Arch. Dis. Child.* 57, 818-822.
- Alberman E., Benson J. en McDonald A. (1982b) Cerebral palsy and severe educational subnormality in low-birthweight children: a comparison of births in 1951-53 and 1970-73. *Lancet* I, 606-608.
- Allen J.L. (1979) The development of visual acuity in human infants during the early postnatal weeks. Unpublished doctoral dissertation, University of Washington.
- Anonymous (1988) Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group. *Pediatrics* 81, 697-706.
- Apgar V.A. (1953) A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr. Res. Anest. Analg.* 32, 260-267.
- Armstrong D. en Norman M.G. (1974) Periventricular leukomalacia in neonates: complications and sequelae. *Arch. Dis. Child.* 49, 367-375.
- Aslin R.N. en Salapatek P. (1975) Saccadic localisation of visual targets by the very young human infant. *Percept. Psychophys.* 17, 293-302.
- Aslin R.N. (1984) Development of smooth pursuit in human infants. In: D.F. Fisher, R.A. Monty en J.W. Senders (Eds). *Eye movements: Cognition and Visual Perception*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Atkinson J. (1979) Development of optokinetic nystagmus in the human infant and infant monkey: an analogue to development in kittens. In: R.D. Freeman (Ed.). *Developmental neurobiology of vision*. New York: Plenum Press, 277-287.
- Atkinson J., French J. en Braddick O. (1981) Contrast sensitivity function of preschool children. *Br. J. Ophthalmol.* 65, 525-529.
- Atkinson J., Braddick O. en Pimm-Smith E. (1982) Preferential looking acuity for monocular and binocular acuity testing of infants. *Br. J. Ophthalmol.* 66, 264-268.
- Atkinson J. (1984) Human visual development over the first 6 months of life. A review and a hypothesis. *Hum. Neurobiol.* 3, 61-74.
- Atkinson J. en Braddick O. (1988) Infant precursors of later visual disorders: correlation or causality? In: *Perceptual development in infancy. The Minnesota symposia on child psychology*. Vol. 20. Yonas A. (Ed.). Hillsdale New Jersey: L. Erlbaum.
- Baan J. en Rays J.H. (1987) Aetiological role of cerebral blood-flow alterations in the development of peri-intraventricular haemorrhage. *Dev. Med. Child Neurol.* 29, 601-614.

- Baerts W. (1984) Intracraniale bloedingen bij preterm geboren en een echografische studie. Proefschrift, Erasmus Universiteit Rotterdam. Alblasserdam: Drukkerij Kanters B.V.
- Baerts W. en Barth P.G. (1986) Echografische diagnostiek van intracraniale bloedingen bij te vroeg geboren en. Ned. Tijdschr. Geneesk. 130, 781-787.
- Banker B.Q. en Larroche J. (1962) Periventricular leucomalacia of infancy. Arch. Neurol. 7, 386-410.
- Banks M.S. (1980) Infant refraction and accommodation. Int. Ophthalmol. Clin. 20, 205-232.
- Banks M.S., Bennet P.J. en Shefrin B. (1987) Foveal cones and spatial vision in human neonates. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 28, 4.
- Barth P.G. (1987) Disorders of neuronal migration. Can. J. Neurol. Sci. 14, 1-16.
- Bel F. van, Bor M. van der, Stijnen T., Baan J. en Ruys J.H. (1987) Aetiological role of cerebral blood-flow alterations in development and extension of peri-intraventricular haemorrhage. Dev. Med. Child Neurol. 29, 601-614.
- Benda C.E. (1945) The late effects of cerebral birth injuries. Medicine 24, 71-110.
- Benveniste H., Drejer J., Schousbou A. en Diemer N.H. (1984) Elevation of extracellular concentrations of glutamate and aspartate during transient cerebral ischemia. J. Neurochem. 43, 1369-1374.
- Bergman I., Painter M.J., Hirsch R.P., Crumrine P.K. en David R. (1983) Outcome in neonates with convulsions treated in an intensive care unit. Ann. Neurol. 14, 642-647.
- Bezemer P.D. (1981) Referentiewaarden, een verkenning van methoden voor het bepalen van "normale waarden". Proefschrift, Amsterdam.
- Birch E.E., Gwiazda J., Bauer J.A., Naegele J. en Held R. (1983) Visual acuity and its meridional variations in children aged 7-60 months. Vision Res. 23, 1019-1024.
- Birch E.E. (1985) Infant interocular acuity differences and binocular vision. Vision Res. 25, 571-576.
- Black P. (1982) Visual disorders associated with cerebral palsy. Br. J. Ophthalmol. 66, 46-52.
- Blair E. en Stanley F.J. (1988) Intrapartum asphyxia: a rare cause of cerebral palsy. J. Pediatr. 112, 515-519.
- Bleeker-Wagemaker E.M. (1981) On the causes of blindness in the mentally retarded. Proefschrift, Universiteit van Amsterdam.
- Bowering E., Maurer D., Lewis T.L., Brent P. en Brent H.P. (1989) Development of visual field in normal and binocularly deprived children. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. Suppl. 30, 377.
- Braddick O.J., Atkinson J., French J. en Howland H.C. (1979) A photorefractive study of infant accommodation. Vision Res. 19, 1319-1330.
- Braddick O.J. en Atkinson J. (1986) Sensory selectivity, attentional control, and cross-channel integration in early visual development. In: A. Yonas (Ed.). Minnesota Symposium on Child Psychology. Hillsdale, N.J.: Erlbaum.
- Brandt I. (1981) Brain growth, fetal malnutrition, and clinical consequences. J. Perinat. Med. 9, 3-26.

Brann A.W. en Myers R.E. (1975) Central nervous system findings in the newborn monkey following severe in utero partial asphyxia. *Neurology* 25, 327-338.

Breakey A.S. (1955) Ocular findings in cerebral palsy. *Arch. Ophthalmol.* 53, 852-856.

Brierley J.B., Brown A.W., Excell B.J. en Meldrum B.S. (1969) Brain damage in the rhesus monkey resulting from profound arterial hypotension. I. Its nature, distribution and general physiological correlates. *Brain Res.* 13, 68-100.

Brothwood M., Wolke., Gamsu H., Benson J. en Cooper D. (1986) Prognosis of the very low birthweight baby in relation to gender. *Arch. Dis. Child.* 61, 559-564.

Brown D.J., Miley R.J., Ripepi U.J. en Biglan A.W. (1987) Retinopathy of prematurity. Risk factors in a five-year cohort of critically ill premature neonates. *Am. J. Dis. Child.* 141, 154-160.

Caldeyro-Barcia R. (1985) Fetal heart-rate monitoring in human labor. In: G. Rooth en O.D. Saugstad (Eds). *The roots of perinatal medicine.* Stuttgart: Thieme, 14-25.

Calvert S.A., Hoskins E.M., Fong K.W. en Forsyth S.C. (1987) Etiological factors associated with the development of periventricular leukomalacia. *Acta Paediatr. Scand.* 76, 254-259.

Campbell F.W. en Green D.G. (1965) Optical and retinal factors affecting visual resolution. *J. Physiol.* 181, 576-593.

Cats B.P. en Tan K.E.W.P. (1985) Retinopathy of prematurity: review of a four-year period. *Br. J. Ophthalmol.* 69, 500-503.

Cazauvieilh J.B. (1827) Recherches sur l'agenese cerebrale et la paralysie congénitale. *Archives Generales de Medicine* 14, 347-366.

Chaney R.H., Givens C.A., Watkins G.P. en Eykman R.K. (1986) Birth injury as the cause of mental retardation. *Obstet. Gynecol.* 67, 771-775.

Chefetz M.D. (1965) Etiology of cerebral palsy - role of reproductive insufficiency and the multiplicity of factors. *Obstet. Gynecol.* 25, 635-647.

Chi J.G., Dooling E.C. en Gilles F.H. (1977) Gyral development of the human brain. *Ann. Neurol.* 1, 86-93.

Chugani H.T. en Phelps M.E. (1986) Maturational changes in cerebral function in infants determined by <sup>18</sup>F<sup>18</sup>FDG positron emission tomography. *Science* 231, 840-843.

Chugani H.T., Phelps M.E. en Mazziotta J.C. (1987) Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann. Neurol.* 22, 487-497.

Churchill J.A., Masland R.L., Naylor A.A. en Ashworth M.R. (1974) The etiology of cerebral palsy in preterm infants. *Dev. Med. Child Neurol.* 16, 143-149.

Clancy R.R., Sladky J.T. en Rorke L.B. (1989) Hypoxic-ischemic spinal cord injury following perinatal asphyxia. *Ann. Neurol.* 25, 185-189.

Committee for classification of retinopathy of prematurity: An international classification of retinopathy of prematurity. (1984) *Arch. Ophthalmol.* 102, 1130-1134.

Committee on Vision (1980): Recommended standard procedures for the clinical measurement and specification of visual acuity. *Adv. Ophthalmol.* 41, 103-148.

- Cooper J. en Feldman J. (1978) Random-dot stereogram performance by strabismic, amblyopic, and ocular-pathology patients in an operant-discrimination task. *Am. J. Optomet. Physiol. Opt.* 55, 599-609.
- Cowan W.M., Fawcett J.W., O'Leary D.D.M. en Stanfield B.B. (1984) Regressive events in neurogenesis. *Science* 225, 1258-1265.
- Coyle J.T. (1983) Neurotoxic action of kainic acid. *J.Neurochem.* 41, 1-11.
- Coyle J.T., Singer H., Beaulieu M. en Johnston M.V. (1984) Development of central neurotransmitter-specified neuronal systems: Implications for pediatric neuro-psychiatric disorders. *Acta Neurol. Scand.* 69, 1-11.
- Crone R.A. (1977) Amblyopia: the pathology of motor disorders in amblyopic eyes. *Doc. Ophthalmol. Proc. Ser.* 11, 9-17.
- Cummings M.F., Van Hof- van Duin J., Mayer D.L., Hansen R.M. en Fulton A.B. (1988) Visual fields of young children. *Behav. Brain Res.* 29, 7-16.
- Dale A. en Stanley F.J. (1980) An epidemiological study of cerebral palsy in western Australia 1956-1975: II. Spastic cerebral palsy and perinatal factors. *Dev. Med. Child Neurol.* 22, 13-25.
- Darlow B.A. (1988) Incidence of retinopathy in New Zealand. *Arch. Dis. Child.* 63, 1083-1086.
- De Reuck J.L. (1971) The human periventricular arterial blood supply and the anatomy of cerebral infarctions. *Eur. Neurol.* 5, 321-324.
- De Reuck J.L. (1977) The significance of the arterial angioarchitecture in perinatal cerebral damage. *Acta Neurol. Belg.* 77, 65-94.
- De Schonen S., McKenzie B., Maury L. en Bresson F. (1978) Central and peripheral object distances as determinants of the effective visual field in early infancy. *Perception* 7, 499-506.
- De Souza S.W. en Richards B. (1978) Neurological sequelae in newborn babies after perinatal asphyxia. *Arch. Dis. Child.* 53, 564-569.
- Dobson V., McDonald M.A., Kohl P. et al. (1986) Visual acuity screening of infants and young children with the acuity card procedure. *J. Am. Optom. Assoc.* 57, 284-289.
- McDonald M.A., Dobson V., Sebris S.L., Batch L., Varner D., Teller D.Y. (1985) The acuity card procedure: a rapid test of infant acuity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 26, 1158-1162.
- McDonald M.A. (1986) Assessment of visual acuity in toddlers. *Surv. Ophthalmol.* 31, 189-210.
- McDonald M.A., Sebris S., Mohn G., Teller D.Y. en Dobson V. (1986a) Monocular acuity in normal infants: the acuity card procedure. *Am. J. Optom. Physiol. Opt.* 63, 127-134.
- McDonald M.A., Ankrum C., Preston K., Sebris S.L. en Dobson V. (1986b) Monocular and binocular acuity in 18-to 36-months-olds: acuity card results. *Am. J. Optom. Physiol. Opt.* 63, 181-186.
- Doyle L.W., Nahmias C., Firnau G., Kenyon D.B., Garnett E.S. en Sinclair J.S. (1983) Regional cerebral glucose metabolism of newborn infants measured by positron emission tomography. *Devel. Med. Child Neurol.* 25, 143-151.
- Douglas A.A. (1960) The eyes and vision in infantile cerebral palsy. *Trans. Ophthalmol. Soc. UK.* 80, 311-325.

- Drillien C.M., Ingram T.T.S. en Russell E.M. (1962) Comparative aetiological studies of congenital diplegia in Scotland. *Arch. Dis. Child.* 41, 528-538.
- Drucker D.N. en Hendrickson A.E. (1989) The morphological development of extrafoveal human retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. Suppl.* 30, 226.
- Dubowitz L.M. en Bydder G.M. (1985) Nuclear magnetic resonance in the diagnosis and follow-up of neonatal cerebral injury. *Clin. Perinatol.* 12, 243-260.
- Dubowitz L.M.S., Bydder G.M. en Mushin J. (1985) Developmental sequence of periventricular leucomalacia. *Arch. Dis. Child* 60, 349-355.
- Dubowitz L.M.S., Vries L. de, Mushin J. en Arden G.B. (1986) Visual function in the newborn infant: is it cortically mediated? *Lancet* I, 1139-1141.
- Dijkhoorn M.J. (1986) Asphyxia at birth and neonatal neurological morbidity. Proefschrift, Rijks Universiteit Groningen. Groningen: Van Denderen.
- Dweck H.S., Huggins W., Dorman L.P. Saxon S.A., Benton J.W. en Cassady G. (1974) Developmental sequelae in infants having suffered severe perinatal asphyxia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 119, 811-815.
- Eastman N.J., Kohl S.G., Maisel J.E. en Kavalier F. (1962) The obstetrical background of 753 cases of cerebral palsy. *Obstet. and Gynecol. Surv.* 17, 459-500.
- Egan D.F. (1979) The early development of visually handicapped children. In: V. Smith en J. Keen (Eds). *Visual handicap in children. Clinics in Developmental Medicine*, 73, Spastics International Medical Publications. Londen: Heineman, 139-144.
- Ellenberg J.H. en Nelson K.B. (1979) Birthweight and gestational age in children with cerebral palsy or seizure disorders. *Am J. Dis Child.* 133, 1044-1048.
- Elzenga N.J. en Spritzer R. (1984) Countercurrent arterial contrast echocardiography in the assessment of left to right ductal shunting in preterm infants. *Arch. Dis. Child.* 59, 533-536.
- Fantl E.W. en Perlstein M.A. (1967) Refractive errors in cerebral palsy. *Am.J. Ophthalmol.* 63, 857-863.
- Fantz R.L. (1958) Pattern vision in young infants. *Psychol. Rec.* 8, 3-47.
- Farr V., Mitchell R.G., Neligan G.A. en Parkin J.M. (1966) The definition of some external characteristics used in the assessment of gestational age in the newborn infant. *Dev. Med. Child Neurol.* 8, 507-511.
- Fetter W.P.F. (1983) Transcutane meting van de zuurstofspanning in de neonatologie. Proefschrift, Erasmus Universiteit, Rotterdam. Alblasterdam: Kanters.
- Fielder A.R., Russell-Eggitt I.R., Dodd K.L. en Mellor D.H. (1985) Delayed visual maturation. *Trans. Ophthalmol. Soc. U.K.* 104, 653-661.
- Finer N.N., Robertson C.M., Richards R.T., Pinell L.E. en Peters K.L. (1981) Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates: perinatal factors and outcome. *J. Pediatr.* 98, 112-117.
- Finger S. en Almlı C.R. (1985) Brain damage and neuroplasticity: mechanisms of recovery or development? *Brain Res. Rev.* 10, 177-186.

Finlay D. en Ivinskis A. (1984) Cardiac and visual responses to moving stimuli presented either successively or simultaneously to the central end peripheral visual fields in 4-month-old infants. *Dev. Psychol.* 20, 29-36.

Fioentini A., Pirchio M. en Spinelli D. (1983) Electrophysiological evidence for spatial frequency selective mechanisms in adults and infants. *Vision Res.* 23, 119-127.

Fitzhardinge P.M., Kalman E., Ashby S. en Pape K.E. (1978) Present status of infants of very low birth-weight treated in a referral intensive care unit in 1974. *Ciba foundation symposium* 59, 139-150.

Fitzhardinge P.M. (1980) Current outcome of NICU population. In: A.W. Brann en J.J. Volpe (Eds). *Ross conference on pediatric research*. Columbus, Ohio: Ross laboratories.

Fitzhardinge P.M., Flodmark O., Fitz C.R. en Ashby S. (1982) The prognostic value of computed tomography of the brain in asphyxiated premature infants. *J. Pediatr.* 100, 476-481.

Fledelius H. (1976) Prematurity and the eye. Ophthalmic 10-year follow-up of children of low and normal birth weight. *Acta Ophthalmol. Suppl.* 128, 11-245.

Fledelius H.C. (1981) Ophthalmic changes from the age of 10 to 18 years. A longitudinal study of sequals to low birth weight II. Visual acuity. *Acta ophthalmol.* 59, 64-70.

Freud S. (1897) *Infantile Cerebrallähmung*. Nothnagel's specielle Pathologie und Therapie, 9, (Vol.12), Vienna: A.Holder.

Fulton A.B., Dobson V., Salem D., Mar C., Petersen R. en Hansen R. (1980) Cycloplegic refraction in infants and young children. *Am. J. Ophthalmol.* 90, 239-247.

Garey L.J. en De Courten C. (1983) Structural development of the lateral geniculate nucleus and visual cortex in monkey and man. *Behav. Brain Res.* 10, 3-13.

Glass P., Avery G.B., Subramanian K.N.S., Keys M.P., Sostek A.M. en Friendly D.S. (1985) Effect of bright light on the incidence of retinopathy of prematurity. *N. Engl. J. Med.* 313, 401-404.

Goddard-Finegold J., Lewis R.M., Armstrong D.M. en Zeller R.S. (1980) Moderate, rapidly induced hypertension as a cause of intraventricular hemorrhage in the newborn beagle model. *J.Pediatr.* 96, 1057-1060.

Graham M., Trounce J.Q., Levene M.L. en Rutter N. (1987) Prediction of cerebral palsy in very low birthweight infants: prospective ultrasound study. *Lancet* II, 593-596.

Gramsbergen A. en Ijkema-Paassen J. (1982) CNS plasticity after hemispherectomy in the young rat. Quantitative relations between aberrant and normal cerebello-rubral projections. *Neurosci. Lett.* 33, 129-134.

Greenamyre J.T., Penney J.B., Silverstein F., Johnston M.V. en Young A.B. (1984) A transient dense postnatal expression of glutamate binding sites in globus pallidus. *Neurosci. Abst.* 10, 225.

Greenamyre T., Penney J.B., Young A.B., Hudson C., Silverstein F.S. en Johnston M.V. (1987) Evidence for transient perinatal glutamatergic innervation of globus pallidus. *J. Neurosci.* 7, 1022-1030.

Groenendaal F. (1988) *Perinatale hypoxie en visuele functies bij zuigelingen en oudere kinderen*. Proefschrift, Erasmus Universiteit Rotterdam, Alblasserdam: Offsetdrukkerij Kanters B.V.

Groenendaal F., Van Hof-Van Duin J. en Fetter W.P.F. (1988) Is impaired visual development caused by perinatal hypoxia? *Lancet* II, 1308-1309.

Groenendaal F., Van Hof-Van Duin J., Fetter W.P.F., Groot L. de en Hage M. (1989) Effects of perinatal hypoxia on visual development during the first year of (corrected) age. *Early Hum. Dev.*, in press.

Gunn T.R., Lepore E. en Outerbridge E.W. (1983) Outcome at schoolage after neonatal mechanical ventilation. *Dev. Med. Child Neurol.* 25, 305-314.

Gwiazda J., Brill S., Mohindra I. en Held R. (1978) Infant visual acuity and its meridional variation. *Vision Res.* 18, 1557-1564.

Hadders-Algra M., Touwen B.C.L. en Huisjes H.J. (1986) Neurologically deviant newborns: neurological and behavioural development at the age of six years. *Dev. Med. Child Neurol.* 28, 569-578.

Hadders-Algra M., Touwen B.C.L. en Huisjes H.J. (1988) Perinatal correlates of major and minor neurological dysfunction at schoolage -a multivariate analysis-. *Dev. Med. Child Neurol.* 30, 472-481.

Hagberg B., Hagberg G. en Olow I. (1982) Gains and hazards of intensive neonatal care: an analysis from Swedish cerebral palsy epidemiology. *Dev. Med. Child Neurol.* 24, 13-19.

Hagberg B., Hagberg G. en Olow I. (1984) The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. IV. Epidemiological trends 1959-1978, *Acta Paediatr. Scand.* 73, 433-440.

Hagberg B., Hagberg G., Olow I. en Von Wendt L. (1989) The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. V. The birth year period 1979-1982. *Acta Paediatr. Scand.* 78, 283-290.

Hamer R.D., Norcia A.M., Tyler C.W. en Hsu-Winges C. (1989) The development of monocular and binocular VEP acuity. *Vision Res.* 29, 397-408.

Hansen R.M. en Fulton A.B. (1988) Estimates of ocular media density of human infants. *Vision Res.* 26, 771-779.

Harcourt B. (1974) Strabismus affecting children with multiple handicaps. *Br. J. Ophthalmol.* 58, 272-280.

Harris P.L. en MacFarlane A., (1974) The growth of the effective visual field from birth to seven weeks. *J. Exp. Child Psychol.* 18, 340-348.

Helders P.J.M. (1985) Enige praktische ervaringen met zeer jonge kinderen met een visusstooris. *Tijdschr. Kindergeneeskd.* 53, 26-31.

Helfland M., Marton K. en Ueland K. (1985) Factors involved in the interpretation of fetal monitor tracings. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 151, 737-744.

Hendrickson A.E. and Yuodelis C. (1984) The morphological development of the human fovea. *Ophthalmology* 96, 603-612.

Hertz B.G., Rosenberg J., Sjö O. en Warburg M. (1988) Acuity card testing of patients with cerebral visual impairment. *Dev. Med. Child Neurol.* 30, 632-637.

Heyman E., Ohlsson A. en Girscher P. (1989) Retinopathy of prematurity and bilirubin. *N. Engl. J. Med.* 320, 256.

Hickey T.L. (1977) Postnatal development of the human lateral geniculate nucleus: relationship to a critical period for the visual system. *Science* 198, 836-838.



- Hiles D.A., Wallar P.H. en McFarlane F. (1975) Current concepts in the management of strabismus in children with cerebral palsy. *Ann. Ophthalmol.* 7, 789-98.
- Hoffmann K.-P. (1982) Cortical versus subcortical contributions to the optokinetic reflex in the cat. In: G. Lennerstrand, D.S. Zee en E. Keller (Eds). *Functional basis of ocular motor disorders*. New York: Pergamon Press, 301-311.
- Holdon K.R., Mellits E.D. en Freeman J.M. (1982) Neonatal seizures I. Correlation of prenatal and perinatal events with outcome. *Pediatrics* 70, 165-176.
- Holland E. (1920) On cranial stress in the fetus during labor. *Obst. Transact. Edinburgh* 22, 112.
- Hope P., Costello A.M., Cady E.B., Delpy D.T., Togts P.S., Chu A., Hamilton P.A. en Reynolds E.O.R. (1984) Nuclear magnetic resonance and brain metabolism in birth asphyxiated babies. *Lancet* II, 366.
- Hopkins B. en Van Wulfften Palthe T. (1985) Staring in infancy. *Early Hum. Dev.* 12, 261-267.
- Howland H.C., Atkinson J., Braddick O. en Howland B. (1983) Optics of fotorefraction: orthogonal and isotropic methods. *J. Opt. Soc. Am.* 73, 1701-1708.
- Howland H.C. en Sayles N. (1984) Photorefractive measurements of astigmatism in infants and young children. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 25, 93-102.
- Hoyt C.S., Jastrzebski G. en Marg E. (1983) Delayed visual maturation in infancy. *Br. J. Ophthalmol.* 67, 127-130.
- Hubel D.H. en Wiesel T.N. (1970) The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *J. Physiol. (Lond)* 206, 419-436.
- Huch R. en Huch A. (1984) Maternal and fetal acid-base balance and blood gas measurement. In: R.W. Beard en P.W. Nathanielsz (Eds). *Fetal Physiology and Medicine: the basis of perinatology* 2nd edition. New York: Dekker, 713-756.
- Huisjes H. en Aarnoudse J.G. (1979) Arterial or venous umbilical pH as a measure of neonatal morbidity? *Early Hum. Dev.*, 3, 155-161.
- Huttenlocher P.R., De Courten C., Garey L.J. en Van der Loos H. (1982) Synaptogenesis in human visual cortex. Evidence for synaps elimination during normal development. *Neurosci. Lett.* 33, 247-252.
- Huttenlocher P.R. en De Courten C. (1987) The development of synapses in striate cortex of man. *Hum. Neurobiol.* 6, 1-9.
- Illingworth R.S. (1960) Delayed visual maturation. *Arch. Dis. Child.* 36, 407-409.
- Ingram R.M. en Barr A. (1979) Changes in the refraction between the ages of 1 and 3½ years. *Br. J. Ophthalmol.* 63, 339-342.
- Janowski J.S. en Finlay B.L. (1986) The outcome of perinatal brain damage: the role of normal neuron loss and axon retraction. *Dev. Med. Child Neurol.* 28, 375-389.
- Jarvis S.N., Holloway J.S. en Hey E.N. (1985) Increase in cerebral palsy in normal birthweight babies. *Arch. Dis. Child* 60, 1113-1121.
- Johnson M.L., Mack L.A., Rumack C.M., Frost M. en Rashbaum C. (1979) B-mode echoencephalography in the normal and high risk infant. *A.J.R.* 133, 375-381.

- Johnson B.L. en Ahdab-Barmada M. (1986) Hyperoxemic retinal necrosis in the premature neonate. *Am. J. Ophthalmol.* 102, 423-430.
- Johnston M.V. en Silverstein F.S. (1986) New insights into the mechanisms of neuronal damage in the developing brain. *Pediatr. Neurosci.* 12, 87-89.
- Kalina R.E. (1979) Examination of the premature infant. *Ophthalmology* 86, 1690-1694.
- Kamper J. (1978) Long term prognosis of infants with severe idiopathic respiratory distress syndrom. I. Neurological and mental outcome. *Acta Paediatr. Scand.* 67, 61-69.
- Keith C.G. en Kitchen W.H. (1983) Ocular morbidity in infants of very low birth weight. *Br. J. Ophthalmol.* 67, 302-305.
- Kiely J.L., Paneth N., Stein Z. en Susser M. (1981) Cerebral palsy and newborn care . II: Mortality and neurological impairment in low-birth-weight infants. *Dev. Med. Child Neurol.* 23, 650-659.
- Kitchen W.H., Ryan M.M., Rickards A., McDougall A.B., Billson F.A., Keir E.H. en Naylor F.D. (1980) A longitudinal study of very low-birthweight infants. II: An overview of performance at eight years of age. *Dev. Med. Child Neurol.* 22, 172-188.
- Kitchen W.H., Orgill A., Rickards A., Ryan M.M., Lissenden J.V., Yu V.Y.H., Ford G.W., Astbury J., Russo W., Bajuk B. en Nave J.R.M. (1982) Collaborative study of very-low-birthweight infants: outcome of two-year-old survivors. *Lancet* I, 1457-1460.
- Kostovic I, Lukinovic N., Judas M., Bogdanovic N., Mrzljak L. Zecevic N. en Kubat M. (1989) Structural basis of the developmental plasticity in the human cerebral cortex: the role of the transient subplate zone. *Metabolic Brain Dis.* 4, 17-23.
- Kretzer F.L. en Hittner H.M. (1988) Retinopathy of prematurity: clinical implications of retinal development. *Arch. Dis. Child.* 63, 1151-1167.
- Kreusser K.L., Schmidt R.E., Shackelford G.D. en Volpe J.J. (1984) Value of ultrasound for identification of acute hemorrhagic necrosis of thalamus and basal ganglia in asphyxiated term infant. *Ann. Neurol.* 16, 361-363.
- Kudrjavce T., Schoenberg B.S., Kurland L.T. en Groover R.V. (1983) Cerebral palsy-trends in incidence and changes in concurrent neonatal neurology: Rochester, Minnesota, 1950-1976. *Neurology*, 33, 1433-1438.
- Lagercrantz H. (1984) Classical and 'new' neurotransmitters during development - some examples from control of respiration. *J. Dev. Physiol.* 6, 195-205.
- Lagergren J. (1981) Children with motor handicaps. Epidemiological, medical and socio-pediatric aspects of motor handicapped children in a Swedish county. *Acta Paediatr. Scand. Suppl.* 289, 5-71.
- Lakowski R. en Aspinall P.A. (1969) Static perimetry in young children. *Vision Res.* 9, 305-312.
- Lantau V.K. en Loewer-Sieger D.H. (1987) V.O.V. Vroegtijdige onderkenning van visuele stoornissen bij zuigelingen en peuters tijdens periodiek geneeskundig onderzoek. Amsterdam: Interuniversitair Oogheelkundig Instituut.
- Larsen J.S. (1971) The sagittal growth of the eye IV. Ultrasonic measurement of the axial length of the eye from birth to puberty. *Acta Ophthal.* 49, 873-886.

Levene M.I., Fawer C.L. en Lamont R.F. (1982) Risk factors in the development of intraventricular haemorrhage in the preterm neonate, *Arch. Dis. Child.* 57, 410-417.

Levene M.I., Williams J.L. en Fawer C. (1985) *Ultrasound of the human brain.* Spastics international Medical publications. Oxford: Blackwell. Philadelphia: Lippincott.

Levin M.L., Brightman I.J. en Burt E.J. (1949) The problem of cerebral palsy. *N.Y. State J. Med.* 49, 2793-2799.

Lewis T.L., Maurer D. en Blackburn K. (1985) The development of the young infants' ability to detect stimuli in the nasal visual field. *Vision Res.* 25, 943-950.

Lewis T.L. en Maurer D. (1986) Preferential looking as a measure of visual resolution in infants and toddlers: A comparison of psychophysical methods. *Child Dev.* 57, 1062-1075.

Liao F. (1973) Perimetry in young children. *Jpn. J. Ophthalmol.* 17, 277-289.

Lilienfeld A.M. en Parkhurst E. (1951) A study of the association of factors of pregnancy and parturition with the development of cerebral palsy. *Am. J. Hygiene* 53, 262-282.

Little W.J. (1862) On the incidence of abnormal parturition, difficult labor, premature birth and asphyxia neonatorum on the mental and physical condition of the child, especially in relation to deformities. *Transactions of the obstetrical society of London* 3, 293-344 (Reprinted: *Cerebral Palsy Bulletin* in 1958, 1, 5-34).

Lou H.C. (1988) The "lost autoregulation hypothesis" and brain lesions in the newborn -an update-. *Brain Dev* 10, 143-146.

Lou H.C. en Friis-Hansen B. (1979) Elevations in arterial blood pressure during motor activity and epileptic seizures in the newborn. *Acta Paediatr. Scand.* 68, 803-806.

Low J.A., Galbraith R.S., Muir D.W., Killen H.L., Pater E.A. en Karchmar E.J. (1983) Intrapartum fetal hypoxia: a study of long-term morbidity. *Am. Obstet. Gynecol.* 145, 129-134.

Lubchenko L.O., Delivoria-Papadopoulos M. en Searls D. (1972) Longterm follow-up studies of prematurely born infants. II: Influence of birthweight and gestational age on sequelae. *J. Paediatr.* 80, 509-512.

Luna B., Dobson V., Carpenter N.A. en Biglan A.W. (1988) Visual field development in infants with stage 3 retinopathy of prematurity. *Invest. Ophthal. Vis. Sci.* 30, 580-582.

MacFarlane A., Harris P. en Barnes I. (1976) Central and peripheral vision in young infancy. *J. Exp. Child Psychol.* 21, 532-538.

McGinnis J.M. (1930) The first occurrence of optic nystagmus. *Genetic Psychology Monographs* 8, 374-402.

MacKeith R.C., MacKenzie I.C.K. en Polani P.E. (1959) The Little club memorandum on terminology and classification of 'cerebral palsy'. *Cerebral Palsy Bull.* 1, 23.

Marriage K.J. en Davies P.A. (1977) Neurological sequelae in children surviving mechanical ventilation in the neonatal period. *Arch. Dis. Child.* 52, 176-182.

Marrin M. en Paces B.A. (1988) Birth asphyxia: does the apgar score have diagnostic value? *Obstet. Gynecol.* 72, 120-123.

- Matsuo H., Enco N., Yokoi T. en Tomonaga M. (1974) Visual field of the children. *Annee Ther. Clin. Ophthalmol.* 25, 186-193.
- Mattson M.P. (1988) Neurotransmitters in the regulation of neuronal cytoarchitecture. *Brain Res. Rev.* 13, 179-212.
- Maurer D., Clarke A.L. en Lewis T.L. (1986) The development of peripheral detection during infancy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 27 (Suppl.), 264.
- Mayer P.S. en Wingate M.B. (1978) Obstetric factors in cerebral palsy. *Obstet. Gynecol.* 51, 399-406.
- Mayer D.L. en Dobson V. (1980) Assessment of vision in young children : a new operant approach yields estimates of acuity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 19, 566-570.
- Mayer D.L. en Dobson V. (1982) Visual acuity development in infants and young children, as assessed by operant preferential looking. *Vision Res.* 22, 1141-1151.
- Mayer D.L., Fulton A.B. en Cummings M. (1988) Visual fields of infants assessed with a new perimetric technique. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 29, 452-459.
- Magoon E.H. en Robb R.M. (1981) Development of myelin in human optic nerve and tract. *Arch. Ophthalmol.* 99, 655-659.
- Meldrum B. (1985) Excitatory amino acids and hypoxic/ischemic brain damage. *Trends Neurosci.* 8, 47-48.
- Mellits D.E., Holdon K.R. en Freeman J.M. (1982) Neonatal seizures. II. A multivariate analysis of factors associated with outcome. *Pediatrics* 70, 177-185.
- Mellor D.H. en Fielder A.R. (1980) Dissociated visual development: electrodiagnostic studies in infants who are 'slow to see'. *Dev. Med. Child Neurol.* 22, 327-335.
- Meulen B.F. van der en Smrkovsky M. (1983) Bayley ontwikkelingschalen. Swets en Zeitlinger B.V. Lisse.
- Miall-Allen V.M., De Vries L.S. en Whitelaw A.G.L. (1987) Mean arterial blood pressure and neonatal cerebral lesions. *Arch. Dis. Child* 22, 286-293.
- Mohindra I., Held R., Gwiazda J. en Brill S. (1978) Astigmatism in infants. *Science*, 202, 329-331.
- Mohn G. en Van Hof-Van Duin J. (1986a) Rapid assessment of visual acuity in infants and children in a clinical setting, using acuity cards. *Doc. Ophthalmol. (Proc. Ser.)* 45, 363-372.
- Mohn G. en Van Hof-van Duin (1986b) Development of the binocular and monocular visual field of human infants during the first year of life. *Clin. Vis. Sci.* 1, 51-64.
- Mohn G., Van Hof- Van Duin J., Fetter W.P.F., de Groot L. en Hage M. (1988) Acuity assessment of non-verbal infants and children: clinical experience with the acuity card procedure. *Dev. Med. Child Neurol.* 30, 232-244.
- Mohn G. en Van Hof-Van Duin J. (1989) Development of spatial vision. In: D. Regan (Ed.). *Spatial vision. Macmillan Series Vol. 9*, in press.
- Molliver M.E., Kostovic I. en Loos H. van der (1973) The development of synapses in cerebral cortex of the human fetus. *Brain Res.* 50, 403-407.

Morante A., Dubowitz L.M.S., Levene M. en Dubowitz V. (1982) The development of visual function in normal and neurologically abnormal preterm and fullterm infants. *Devel. Med. Child Neurol.* 24, 771-784.

Moseley M.J. en Fielder A.R. (1988) Open letter: light toxicity and the neonatal eye. *Clin. Vis. Sci.* 3, 75-82.

Moskowitz A. and Sokol S. (1983) Developmental changes in the human visual system as reflected by the latency of the pattern reversal VEP. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 56, 1-15.

Mulligen J.C., Painter M.J., O'Donoghue P.A., MacDonald H.M., Allen A.C. en Taylor P.M. (1980) Neonatal asphyxia. II. Neonatal mortality and longterm sequelae. *J. Pediatr.* 96, 903-907.

Myers R.E. (1969) Cystic brain alteration after incomplete placental abruption in monkey. *Arch. Neurol.* 21, 133-141.

Myers R.E. (1972) Two patterns of perinatal brain damage and their conditions of occurrence. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 112, 246-276.

Myers R.E. (1977) Four patterns of perinatal brain damage and their conditions of occurrence in primates. In: B.S. Meldrum en C.D. Marsden (Eds). *Advances in Neurology*, 10. New York: Raven Press, 223-234.

Naegele J.R. en Held R. (1982) The postnatal development of monocular optokinetic nystagmus in infants. *Vision Res.* 22, 341-346.

Nelson K.B. en Ellenberg J.H. (1981) Apgar scores as predictors of chronic neurological disability. *Pediatrics* 68, 36-44.

Nelson K.B. en Ellenberg J.H. (1982) Children who "outgrew" cerebral palsy. *Pediatrics* 69, 529-536.

Nelson K.B. en Ellenberg J.H. (1986) Antecedents of cerebral palsy: multivariate analysis of risk. *N. Engl. J. Med* 315, 81-86.

Ng Y.K., Shaw D., Fielder A.R. en Levene M.I. (1988) Epidemiology of retinopathy of prematurity. *Lancet* II, 1235-1238.

Niswander K.R., Gordon M. en Drage J.S. (1975) The effect of intra-uterine hypoxia on the child surviving to 4 years. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 121, 829-899.

Owen D.B. (1962) *Handbook of statistical tables.* Addison-Wesley Publishing Company, Reading, Massachusetts.

Palmer P., Dubowitz L.M.S., Levene M.I. en Dubowitz V. (1982) Development and neurological progress of preterm infants with intraventricular haemorrhage and ventricular dilatation. *Arch. Dis. Child* 57, 784-753.

Palmer E.A. en Phelps D.L. (1986) Multicentre trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 77, 428-429.

Paneth N. en Stark R.I. (1983) Cerebral palsy and mental retardation in relation to indicators of perinatal asphyxia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 147, 960-966.

Paneth N. en Kiely J. (1984) The frequency of cerebral palsy: A review of population studies in industrial nations since 1950. In: Stanley F. en Alberman E. (Eds). *The epidemiology of the cerebral palsies.* Spastics International Medical Publications Philadelphia: Lippincott, 46-56.

- Pape K.E. en Wigglesworth J.S. (1979) Hemorrhage, ischemia and the perinatal brain. In: G.B. Avery (Ed.). *Clinics in Developmental Medicine*, Vol. 69/70. Spastics International Medical Publications, London: Heineman.
- Papile L.A., Burstein J., Burstein R. en Koffler H. (1978) Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1500 gm. *J. Pediatr.* 92, 529-534.
- Perlman J.M., McMenamin J.B. en Volpe J.J. (1983) Fluctuating cerebral blood flow velocity in respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 309, 204-209.
- Pharoah P.O.D., Cooke T., Rosenbloom I. en Cooke R.W.I. (1987) Trends in birth prevalence of cerebral palsy. *Arch. Dis. Child.* 62, 379-380.
- Pharoah P.O.D., Cooke T., Rosenbloom I. en R.W.I. Cooke (1987b) Effects of birth weight, gestational age, and maternal obstetric history on birth prevalence of cerebral palsy. *Arch. Dis. Child.* 62, 1035-1040.
- Phelps D.L. (1981) Retinopathy of prematurity: an estimate of vision loss in the United States - 1979. *Pediatrics* 67, 924-926.
- Pol B.A.E. van der (1986) Causes of visual impairment in children. *Doc. Ophthalmol. Proc. Ser.* 61, 223-228.
- Precht H.F.R. (1977) The neurological examination of the full term newborn infant. 2nd ed. *Clinics in Developmental Medicine* No. 63. SIMP, London, Heineman Medical Books, Philadelphia: Lippincot.
- Prendiville A. en Schuilenburg W.E. (1988) Clinical factors associated with retinopathy of prematurity. *Arch. Dis. Child.* 63, 522-527.
- Provis J.M., Driel D. van, Bilson F.A. en Russell P. (1985) The development of the human retina: patterns of cell distribution and redistribution in the ganglion cell layer. *J. Comp. Neurol.* 233, 429-451.
- Rademaker G.G.J. en Gelderblom J.J. (1930) Der zentrale mechanismus des blinzelreflexes auf drohbewegungen. *Proc. Kon. Ned. Acad. Wetensch.* 33, 1210-1216 .
- Rakic P. (1972) Mode of cell migration to the superficial layers of fetal monkey neocortex. *Brain Res.* 33, 471-476.
- Rakic P., Bourgeois J., Eckenhoff M.F., Zecevic N. en Goldman-Rakic P. (1986) Concurrent overproduction of synapses in diverse regions of the primate cerebral cortex. *Science* 232, 232-235.
- Reisner S.H., Amir J., Krikler R., Nissenkorn I. en Ben-Sira I. (1985) Retinopathy of prematurity: incidence and treatment. *Arch. Dis. Child.* 60, 698-701.
- Rickards A.L., Ford G.W., Kitchen W.H., Doyle L.W., Lissenden J.V. en Keith C.G. (1987) Extremely-low-birthweight infants: neurological, psychological, growth and health status beyond five years of age. *Med. J. Aust.* 147, 476-481.
- Riggs L.A. (1965) Visual acuity. In: C.H. Graham (Ed.). *Vision and visual perception*. N.Y.: John Wiley and Son, 321-350.
- Ronen S., Nawratzki I. en Yanko L. (1983) Cortical blindness in infancy: a follow-up study. *Ophthalmologica* 187, 217-221.

- Rothman S.M. en Olney J.W. (1986) Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage. *Ann. Neurol.* 19, 105-111.
- Rydberg E. (1932) Cerebral injury in newborn children consequent on birth trauma: With an inquiry into the normal and pathological anatomy of the neuroglia. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. Suppl.* 7-10, 1-247.
- Saint-Anne Dargassies S. (1979) Normality and normalization as seen in a long-term neurological follow-up of 286 truly premature infants. *Neuropaediatric*, 10, 226-244.
- Sarnat H.B. (1987) Disturbances of late neuronal migrations in the perinatal period. *Am. J. Dis. Child.* 141, 969-980.
- Schacat W.S., Wallace H.M., Palmer M. en Slater B. (1957), Ophthalmologic findings in children with cerebral palsy, *Pediatrics* 19, 623-628.
- Schaffer D.B., Johnson L., Quinn G.E., Weston M. en Bowen F.W. (1985) Vitamine E and retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 92, 1005-1011.
- Schappert-Kimmijser J. (1975) 'Recent investigations: A. Netherlands.' In: Schappert-Kimmijser J. (Ed) Causes of severe visual impairment in childhood and their prevention. *Doc. Ophthalmol. Proc. Ser.* 39, 224-248.
- Schmitz P.I.M. (1986) Logistic regression in medical decision making and epidemiology. Proefschrift, Erasmus Universiteit Rotterdam.
- Schneck M.E., Hamer R.D., Packer O.S. and Teller D.Y. (1984) Area-threshold relations at controlled retinal locations in 1-month-old infants. *Vision Res.* 24, 1753-1763.
- Schwartz P. (1924) Erkrankungen des zentralnervensystem nach traumatischer geburtsschädigung. *Z. Neurol. Psychiat.* 90, 263-468.
- Schwartz P. (1958) Birth injuries of the newborn: A basic but neglected problem. *Arch. Ped.* 75, 175-202.
- Schwartz T.L., Dobson V., Sandstrom D.J. and Van Hof- van Duin J. (1987) Kinetic perimetry assessment of binocular visual field shape and size in young infants. *Vision Res.* 27, 2163-2175.
- Scott H. (1976) Outcome of very severe birth asphyxia. *Arch. Dis. Child.* 51, 712-716.
- Sebris S.L., Dobson V. en Hartman E.E. (1984) Assessment and prediction of visual acuity in 3- to 4-year-old children born prior to term. *Hum. Neurobiol.* 3, 87-92.
- Sebris S., Dobson V., McDonald M. and Teller D.Y. (1987) Acuity cards for visual acuity assessment of infants and children in clinical settings. *Clin. Vis. Sci.* 2, 45-58.
- Sechzer J.A., Faro M.D. en Windle W.F. (1973) Studies of monkeys asphyxiated at birth: implications for minimal cerebral dysfunction. *Semin. Psychiatr.* 5, 19-34.
- Shibutani H., Sakata H. en Hyvärinen J. (1984) Saccade and blinking evoked by microstimulation of the posterior parietal association cortex of the monkey. *Exp. Brain Res.* 55, 1-8.
- Sidman R.L. en Rakic P. (1973) Neuronal migration with special reference to developing human brain: a review. *Brain Res.* 62, 1-35.

- Siesjo B.K. (1981) Cell damage in the brain: a speculative synthesis. *J. Cer. Blood Flow Metab.* 1, 155-185.
- Silverman F., Suidan J., Wasserman J., Antoine C. en Young B.K. (1985) The Apgar score: Is it enough? *Obstet. Gynecol.* 66, 331-336.
- Silverstein F.S., Buchanan K., Hudson C. en Johnston M.V. (1986) Flunarizine limits hypoxia-ischemia induced morphologic injury in immature rat brain. *Stroke* 17, 477-482.
- Sireteanu R. en Maurer D. (1982) The development of the kitten's visual field. *Vision Res.* 22, 1105-1111.
- Sladky J.T. en Rorke L.B. (1986) Perinatal hypoxic/ischemic spinal cord injury. *Pediatr. Pathol.* 6, 87-101.
- Slater A., Mattock A. en Brown E. (1989) Development of shape and object perception from birth. Voordracht, Child Vision Research Society. Cambridge juli 1989.
- Sloan L.L. (1959) New test chart for the measurement of visual acuity at far and near distances. *Am. J. Ophthalmol.* 48, 807.
- Smith V.H. (1965) Strabismus in cerebral palsy. *Br. Orthop. J.* 22, 84-94.
- Sokol S. (1988) Maturation of visual function studied by VEPs. In: J.E. Desmedt (Ed.) *Progress in Clinical Neurophysiology*, Vol. 12 Karger (In press).
- Spiers P.S. en Davis N. (1982) Spastic diplegia and the significance of the mother's previous reproductive loss. *Dev. Med. Child Neurol.* 24, 20-29.
- Stanley F.J. (1979) An epidemiologic study of cerebral palsy in Western Australia, 1956-1975. I. Changes in total incidence of cerebral palsy and associated factors. *Dev. Med. Child Neurol.* 21, 701-713.
- Stanley F. (1984) Prenatal risk factors in the study of the cerebral palsies. In: F. Stanley en E. Alberman (Eds). *The epidemiology of the cerebral palsies. Spastics International Medical Publications. Philadelphia: Lippincott*, 87-97.
- Stanley F.J. en Atkinson S. (1981) Impact of neonatal intensive care on cerebral palsy in infants of very low birthweight. *Lancet* II, 1162.
- Stanley F.J. en English D.R. (1986) Prevalence and risk factors for cerebral palsy in a total population cohort of low-birthweight (<2000g) infants. *Dev. Med. Child Neurol.* 28, 559-568.
- Stanley F.J. en Watson L. (1988) The cerebral palsies in Western Australia: Trends, 1968 to 1981, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 158, 89-93.
- Stewart A. (1985) Early prediction of neurological outcome when the very preterm infant is discharged from the intensive care unit. *Ann. Pediatr (Paris)* 32, 27-38.
- Stewart A.L. en Reynolds E.O.R. (1974) Improved prognosis for infants of very low birthweight. *Pediatrics* 54, 724-735.
- Stewart A.L., Thorburn R.J., Hope P.L., Goldsmith M., Lipscomb A.P. en Reynolds E.O.R. (1983) Ultrasound appearance of the brain in very preterm infants and neurodevelopmental outcome at 18 months of age. *Arch. Dis. Child.* 58, 598-604.



Stocker R., Yamamoto Y., McDonagh A.F., Glazer A.N. en Ames B.N. (1987) Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science* 235, 1043-1046.

Swyer P.R. (1975) Oxygen therapy in the newborn infant. Statement by the fetus and newborn committee of the Canadian Paediatric Society. *Can. Med. Assoc. J.* 113, 750-751.

Sykes G.S., Johnson P., Ashworth F., Molloy P.M., Gu W., Stirrat G.M. en Turnbull A.C. (1982) Do Apgar scores indicate asphyxia? *Lancet* I, 492-496.

Takashima S., Armstrong D.L. en Becker L.E. (1978) Subcortical leucomalacia. *Arch. Neurol.* 35, 470-472.

Takashima S., Chan F., Becker L.E. en Armstrong D.L. (1980) Morphology of the developing visual cortex of the human infant. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 39, 487-501.

Tamai A., Iyota K., Ueno H., Noda K. en Kishi S. (1983) A follow up study of retinopathy of prematurity, with special reference to the visual function of eyes treated by photocoagulation and/or cryocautery. In: P. Henkind (Ed.). *Acta: XXIV Int. Congr. Ophthalmol.* Vol 1. Philadelphia: Lippincott, 417-420.

Teller D.Y., Morse R., Borton R. en Regal D. (1974) Visual acuity for vertical and diagonal gratings in human infants. *Vision Res.* 14, 1433-1439.

Teller D.Y., McDonald M.A., Preston K., Sebris S.L. en Dobson V. (1986) Assessment of visual acuity in infants and children: The acuity card procedure. *Dev. Med Child Neurol.* 28, 779-789.

Thomson A.J., Searle M. en Russell G. (1977) Quality of survival after severe birth asphyxia. *Arch. Dis. Child.* 52, 620-626.

Thorburn R.J., Stewart A.L., Hope P.L., Lipscomb A.P., Reynolds E.O.R. en Pape K.E. (1981) Prediction of death and major handicap in very preterm infants by brain ultrasound. *Lancet* I, 1119-1121.

Thorp P.S., Levin S.D., Garnett E.S., Nahmias C., Firnau G., Toi A., Upton A.R.M., Nobbs P.T. en Sinclair J.C. (1988) Patterns of cerebral glucose metabolism using <sup>18</sup>FDG and Positron Tomography in the neurologic investigation of the full term newborn infant. *Neuropediatrics* 19, 146-153.

Towbin A. (1968) Cerebral intraventricular hemorrhage and subependymal matrix infarction in the fetus and premature newborn. *Am. J. Pathol.* 52, 121-139.

Touwen B.C.L. (1976) Neurological development in infancy. *Clinics in developmental medicine.* No. 58. SIMP. London: Heineman Medical. Philadelphia: Lippincott.

Touwen B.C.L., Lok-Meijer T.Y., Huisjes H.J. en Olinga A.A. (1982) The recovery rate of neurologically deviant newborns. *Early Hum. Dev.* 7, 131-148.

Touwen B.C.L. en Huisjes H.J. (1984) Obstetrics, neonatal neurology and later outcome. In: C.R. Almli en S. Finger (Eds). *Early Brain Damage* Vol. 1, Research orientations and clinical observations. New York: Academic Press, 169-187.

Tronick E. (1972) Stimulus control and the growth of the infant's effective visual field. *Percept. Psychophys.* 11, 373-376.

Usher R. en McLean F. (1969) Intrauterine growth of life-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.* 74, 901-910.

Van Hof M.W. en Wildervanck de Blécourt E.M.W. (1984) Early brain damage due to hypoxia. In: C.R. Almlí en S. Finger (Eds). *Early Brain Damage Vol. 1, Research orientations and clinical observations*. New York: Academic Press, 81-93.

Van Hof-Van Duin J. (1978) Directional preference of optokinetic responses in monocularly tested normal kittens and light-deprived cats. *Arch. Ital. Biol.* 116, 471-478.

Van Hof-Van Duin J. en Mohn G. (1983) Optokinetic and spontaneous nystagmus in children with neurological disorders. *Behav. Brain Res.* 10, 163-175.

Van Hof-Van Duin J. en Mohn G. (1984a) Visual defects in children after cerebral hypoxia. *Behav. Brain. Res.* 14, 147-155.

Van Hof-Van Duin J. en Mohn G. (1984b). Vision in the preterm infant. In: H.F.R. Precht (Ed.). *Continuity of neural functions from prenatal to postnatal life. Clinics in Developmental Medicine, Vol. 94 Spastics International Publications*. Oxford: Blackwell 93-114.

Van Hof-Van Duin J. en Mohn G. (1985) The development of visual function in preterm infants. *Ergeb. Exp. Med.* 46, 350-361.

Van Hof-Van Duin J. en Mohn G. (1986a) The development of visual acuity in normal fullterm and preterm infants. *Vision Res.* 36, 909-916.

Van Hof-Van Duin J. en Mohn G. (1986b) Monocular and binocular optokinetic nystagmus in humans with defective stereopsis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 27, 574-583.

Van Hof-Van Duin J. en Mohn G. (1986c) 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.)* 45, 305-316.

Van Hof-Van Duin J. en Mohn G. (1986d) The development of the visual threat response in human infants. *Behav. Brain Res.* 20, 154.

Van Hof-Van Duin J. en Mohn G. (1987) Early detection of visual impairment. In: H. Galjaard, H. Precht en M. Velickovic (Eds). *Cerebral Palsy-Early detection and management*. Dordrecht: Martinus Nijhof.

Van Hof-Van Duin J. en Pott J.W. (1989) Visual impairments in children with very low birthweight at 5 years of age. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. Suppl.* 30, 496.

Van Hof-Van Duin J., Evenhuis-Van Leunen A., Mohn G., Baerts W. en Fetter W.P.F. (1989) Effects of very low birth weight (VLBW) on visual development during the first year after term. *Early Hum. Dev.*, in press..

Van Nieuwenhuizen O. en Willemsse J. (1984) CT-scanning in children with cerebral visual disturbances and its possible relation to hypoxia and ischemia. *Behav. Brain Res.* 14, 143-145.

Van Nieuwenhuizen O. (1987) *Cerebral visual disturbance in infantile encephalopathy*. Proefschrift, Rijks Universiteit Utrecht. Dordrecht: Martinus Nijhof.

Verloove-Vanhorick S.P. en Verwey R.A. (1987) *Project on preterm and small for gestational age infants in the Netherlands 1983*. Proefschrift, Rijks Universiteit Leiden. Den Haag: Pasmans B.V.

Virchow R. (1867) *Zur pathologischen anatomie des gehirns: 1. Congenitale encephalitis und myelitis*, Virchow. *Arch. Path. Anat.* 38, 129-142.

- Vohr B.R. en Oh W. (1983) Growth and development in preterm infants small for gestational age. *J. Ped.* 103, 941-945
- Volpe J.J. (1976) Perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Pediatr. Clin. North Am.* 23, 383-397.
- Volpe J.J. (1981) *Neurology of the newborn*. Philadelphia: Saunders.
- Volpe J.J. (1989) Intraventricular hemorrhage in the premature infant-current concepts. Part I. *Ann. Neurol.* 25, 3-11.
- Volpe J.J. en Pasternak J.F. (1977) Parasagittal cerebral injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: clinical and neurological features. *J. Pediatr.* 91, 472-476.
- Volpe J.J., Herscovitch P., Perlman J.M., Kreusser K.L. en Raichle M.E. (1985) Positron emission tomography in the asphyxiated newborn: parasagittal impairment of regional cerebral bloodflow. *Ann. Neurol.* 17, 287-296.
- Vries L. de en Dubowitz L.M.S. (1985) Cystic leucomalacia in preterm infant: site of lesion in relation to prognosis. *Lancet II*, 1075-1076.
- Vries L. de, Dubowitz L.M.S., Dubowitz V., Kaiser A., Lary S., Silverman M., Whitelaw A. en Wigglesworth J.S. (1985) Predictive value of cranial ultrasound: a reappraisal. *Lancet II*, 137-140.
- Vries L.S. de (1987) Ischemic lesions in the premature infant: correlation of imaging and outcome. Proefschrift, Utrecht. Meppel: Krips-Repo.
- Vries L.S. de, Connell J.A., Dubowitz L.M.S., Oozeer R.C., Dubowitz V. en Pennock J.M. (1987) Neurological, electrophysiological and MRI abnormalities in infants with extensive cystic leukomalacia. *Neuropediatrics* 18, 61-66.
- Vries-Khoe L.H. de en Spekreijse H. (1982) Maturation of luminance and pattern EPs in man. *Doc. Ophthalmol. Proc. Series* 31, 461-475.
- Warburg M., Frederiksen P. en Rattleff J. (1979) Blindness among 7700 mentally retarded children in Denmark. In: V. Smith en J. Keen (Eds). *Visual handicap in children*. Clinics in Developmental Medicine, 73, Spastics International Medical Publications. Londen: Heineman.
- Weinberger H.A., Woude van der R. en Maier H.C. (1962) Prognosis of cortical blindness following cardiac arrest in children. *J.A.M.A.* 179, 126-129.
- Weindling A.M., Rochefort M.J., Calvert S.A., Fok T.F. en Wilkinson A. (1985) Development of cerebral palsy after sonographic detection of periventricular cysta in the newborn. *Dev. Med. Child Neurol.* 27, 800-806.
- Westheimer G. (1979) Scaling of visual acuity measurements. *Arch. Ophthalmol.* 97, 327-330.
- Whiting S., Jan J.E., Wong P.K.H., Flodmark O., Farrell K. en McCormick A.Q. (1985) Permanent cortical visual impairment in children. *Dev. Med. Child Neurol.* 27, 730-739.
- Williamson W.D., Desmond M.M., Andrew L.P. en Hicks R.N. (1987) Visually impaired infants in the 1980s. *Clin. Pediatr.* 26, 241-244.
- Wilson H. R. (1988) Development of spatiotemporal mechanisms in infant vision. *Vision Res.* 28, 611-628.

Wishik S.M. (1956) Handicapped children in Georgia: a study of prevalence, disability, needs and resources. *Am. J. Public Health* 46, 195-203.

Yakovlev P.I. en Lecours A. (1967) The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In: A. Minkowski (Ed.). *Regional Development of the Brain in Early Life*. Oxford: Blackwell.

Yee R.D., Baloh R.W., Honrubia V. en Jenkins H.A. (1982) Pathophysiology of optokinetic nystagmus. In: *Nystagmus and vertigo: clinical approaches to the patient with dizziness*. New York: Academic Press, 251-279.

Younkin D., Delivoria-Papadopoulos M., Reivich M., Jaggi J. en Obrist W. (1988) Regional variations in human newborn cerebral blood flow. *J. Pediatr* 112, 104-108.

Yuodelis C. en Hendrickson A. (1986) A qualitative and quantitative analysis of the human fovea during development. *Vision Res.* 26, 847-855.



## Appendix

### Referentiecurven voor de ontwikkeling van de gezichtsscherpte en het gezichtsveld bij kinderen van 0 tot 4 jaar

#### Gezichtsscherpte<sup>1</sup>

Fig. 1. Ontwikkeling van de binoculaire gezichtsscherpte bij kinderen van 3 weken tot 60 weken, zoals bepaald m.b.v. de Acuity-card methode met ½ octaaf stappen.

Getrokken lijnen: 5%, 50% en 95% referentiegrenzen.

Fig. 2. Ontwikkeling van de binoculaire gezichtsscherpte bij kinderen van 1,2 tot 4,25 jaar, zoals bepaald m.b.v. de Acuity-card methode met 1/3 octaaf stappen.

Getrokken lijnen: 5%, 50% en 95% referentiegrenzen.

Fig. 3. Ontwikkeling van de monoculaire gezichtsscherpte bij kinderen van 1,2 tot 4,25 jaar, zoals bepaald m.b.v. de Acuity-card methode met 1/3 octaaf stappen.

Getrokken lijnen: 5%, 50% en 95% referentiegrenzen.

#### Gezichtsveld<sup>2</sup>

Ontwikkeling van het monoculaire gezichtsveld bij kinderen van 10 weken tot 4½ jaar, zoals bepaald m.b.v. kinetische boogperimetrie. De grafieken kunnen ook gebruikt worden voor de corresponderende richtingen van het binoculaire gezichtsveld.

Getrokken lijnen: 2,5%, 50% en 97,5% referentiegrenzen.

Fig. 4. Temporale gezichtsveld.

Fig. 5. Nasale gezichtsveld.

Fig. 6. Gezichtsveld naar boven.

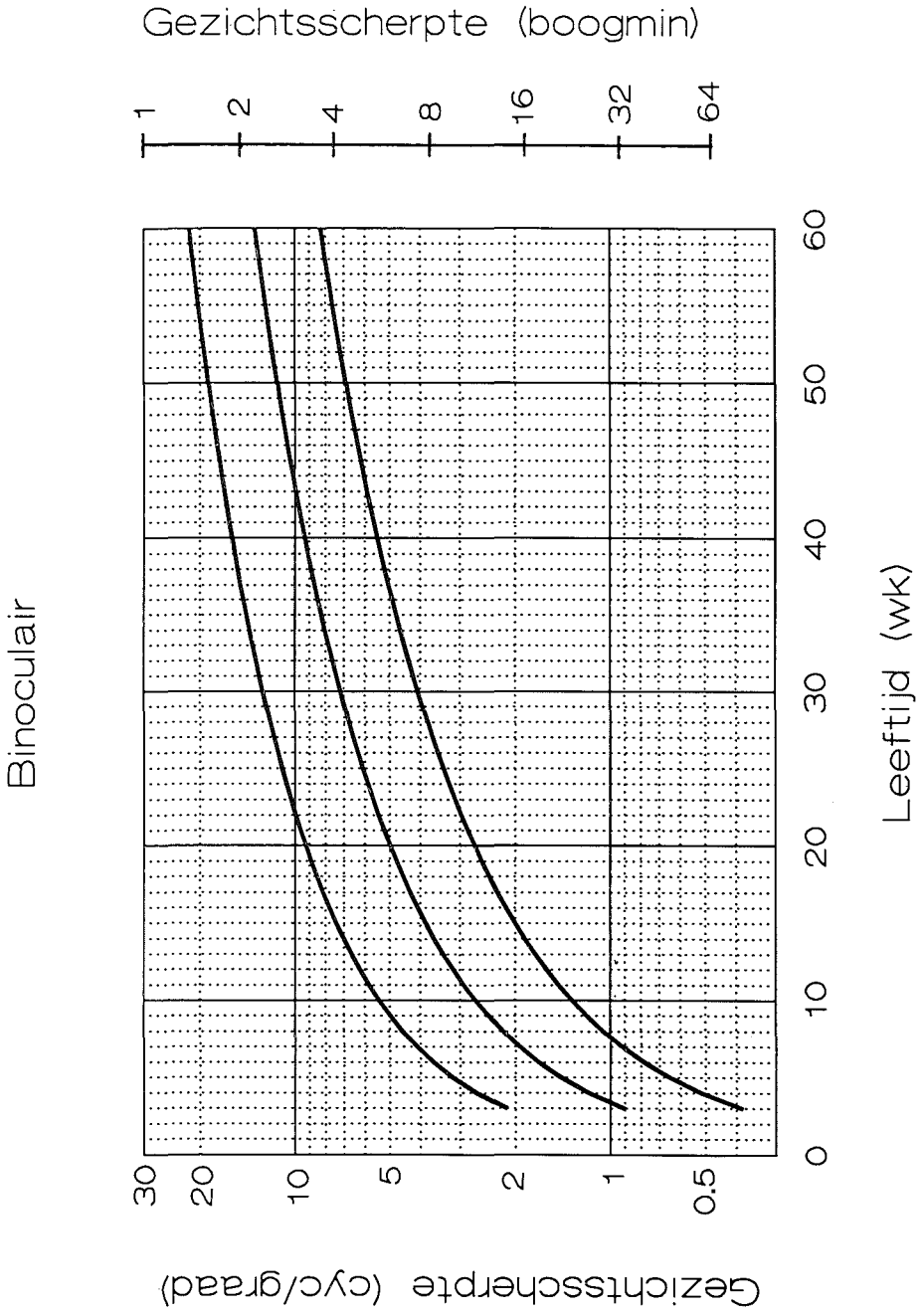
Fig. 7. Gezichtsveld naar onder.

---

<sup>1</sup> Zie hoofdstuk 3 voor de statistische bewerkingen.

<sup>2</sup> Zie hoofdstuk 4 voor de statistische bewerkingen.

Fig. 1



Binoculair

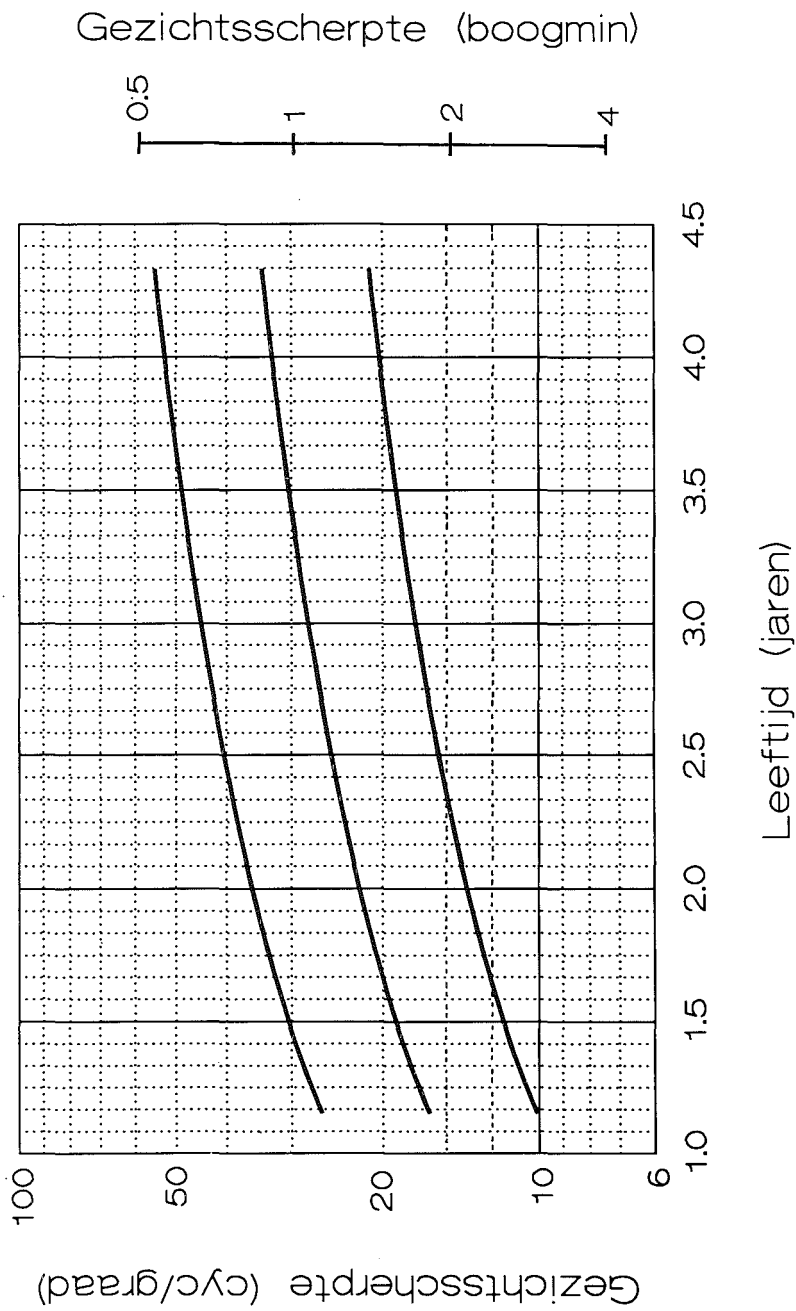


Fig. 2



Fig. 3

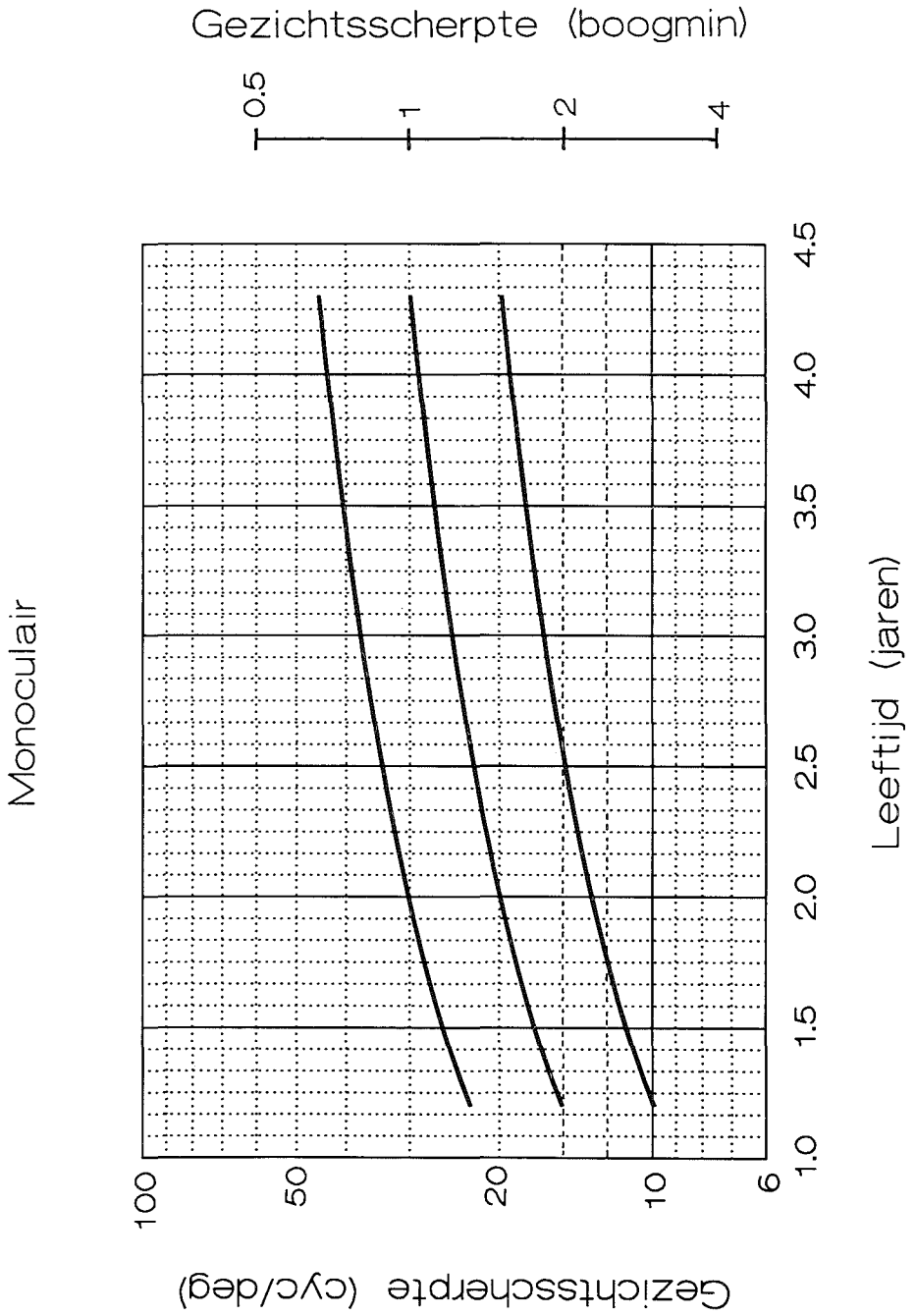


Fig. 4

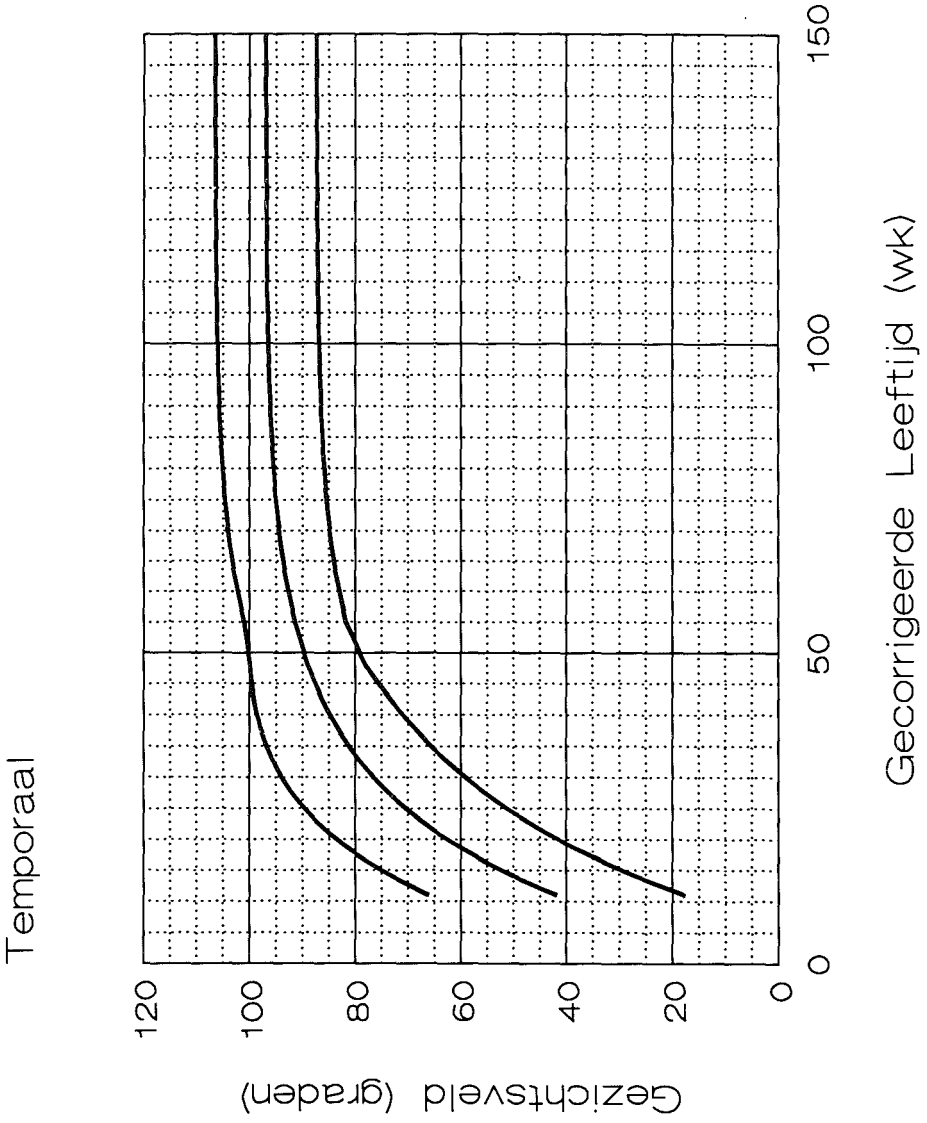


Fig. 5

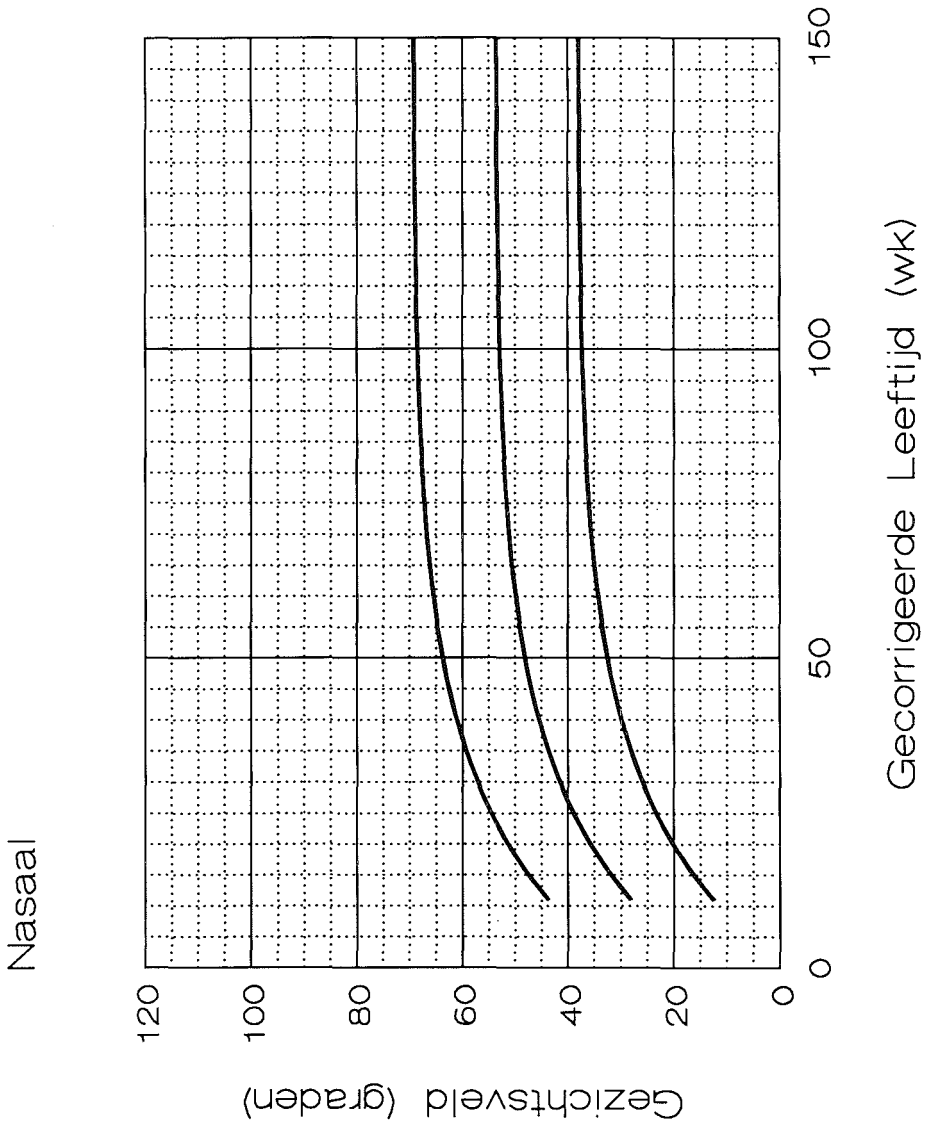


Fig. 6

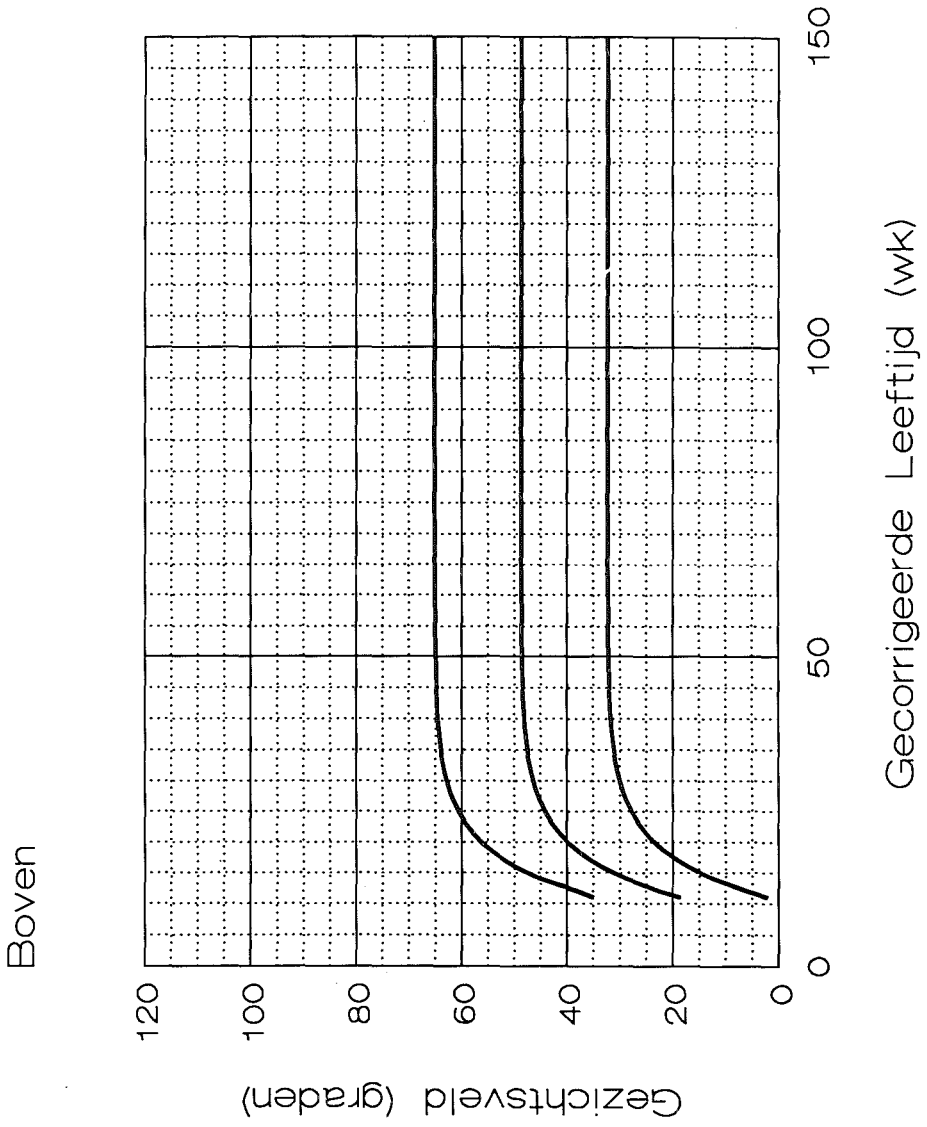
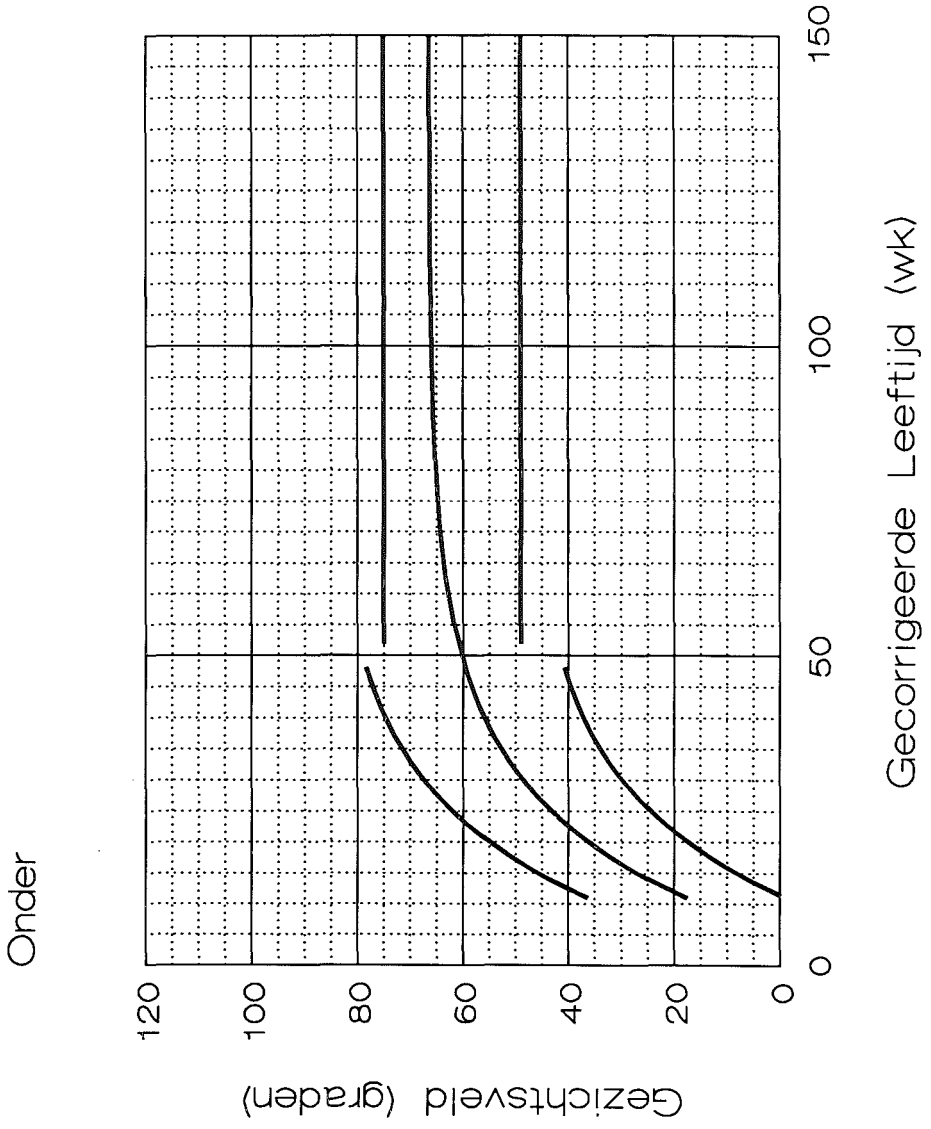


Fig. 7



## Dankwoord

Het tot stand komen van dit proefschrift werd mogelijk gemaakt door de hulp en inzet van velen. Hierbij wil ik hen allen bedanken.

Als eerste wil ik mijn promotor Prof. Dr. M.W. van Hof bedanken, die mij de gelegenheid heeft gegeven op zijn afdeling dit proefschrift te bewerken.

Mijn begeleidster Mevr. Dr. J. van Hof-van Duin, wil ik bedanken voor de enthousiaste begeleiding bij het onderzoek en de critische en opbouwende beoordeling van de vele versies van dit proefschrift.

De overige leden van de promotiecommissie, Prof. Dr. P.J.J. Sauer en Prof. Dr. A. Gramsbergen, dank ik voor het beoordelen van het manuscript.

Mijn paranimfen, Angenita Evenhuis-van Leunen en Heleen Frenkel, wil ik danken voor hun enthousiasme om het paranimfchap op zich te nemen en voor hun grote steun in deze jaren.

In de moeilijke beginperiode hebben Gesine Mohn en Floris Groenendaal gezorgd voor een goede begeleiding en ook daarna waren ze steeds bereid tot het geven van waardevolle adviezen. Daarvoor wil ik hen heel hartelijk bedanken.

De optimistische en relativerende houding van Anke Gispens-van Dobbenburg was voor mij van groot belang.

Corstien Eveleens Maarse-Havermans en Hanneke de Man-Sonneveld hebben met veel inzet geholpen bij het testen van de kinderen en bij het uiteindelijk drukklaar maken van dit proefschrift. Tevens wil ik Jessie Hermans bedanken voor de vele geanimeerde discussies en voor de nauwgezette correctie van het manuscript. Titia van Wulfften Palthe-Brantsma corrigeerde de engelse samenvatting, waarvoor hartelijk dank.

Ben Weijer heeft met grote zorg vele poppenkasten en perimeters gebouwd en tekende verschillende figuren. Hans van der Steen verleende hulp bij alle computertechnische problemen. Het Audio-Visuele Centrum van de Erasmus Universiteit Rotterdam zorgde voor de fotografische weergave van de figuren.

Voorts wil ik alle andere collega's van de afdeling Fysiologie I bedanken, die mij met raad en daad ter zijde stonden.

Zonder de samenwerking met Dr. W.P.F. Fetter, Dr. W. Baerts, Mevr. Drs. L.E. Borst en Mevr. Drs. N. Weisglas-Kuperus was dit proefschrift niet tot stand gekomen. Beste Willem, Wim, Els en Nienke, heel hartelijk bedankt voor jullie bijdragen.

Ook wil ik alle medewerkers van de afdeling neonatologie en de polikliniek van het Sophia Kinderziekenhuis bedanken voor hun medewerking.

Verder wil ik Prof. R. van Strik, Dr. W. Hop en Dr. Th. Stijnen bedanken voor hun adviezen betreffende de statistische verwerking van alle gegevens.

De medewerkers van de consultatiebureaus te Vlaardingen en Zoetermeer en van de crèche van het Dijkzigt Ziekenhuis wil ik bedanken voor de mogelijkheid tot het doen van onderzoek. Iedereen was steeds zeer enthousiast en bereid tot medewerking, ook tijdens overbezette spreekuren.

Uiteraard was dit onderzoek onmogelijk geweest zonder de ouders en kinderen die meestal zeer trouw en geïnteresseerd hebben meegewerkt. De acteurs van de foto's waren Christiaan en Marlette Evenhuis.

Tenslotte wil ik mijn ouders bedanken voor de grote steun, die ze me altijd hebben gegeven. Zij hebben me steeds vrij gelaten om mijn eigen weg te gaan, zonder daarop invloed te willen uitoefenen.

## Curriculum vitae

Dorothea Jantje Heersema

- 1959 geboren te Groningen
- 1971-1977 Atheneum-B aan de Rijks Scholen Gemeenschap te Appingedam
- 1977-1984 studie Geneeskunde aan de Rijks Universiteit te Groningen
- 1980 kandidaatsexamen
- 1982 doctoraalexamen
- 1983 keuze co-schap op de afdeling Ontwikkelingsneurologie  
(Prof. Dr. B.C.L. Touwen)
- 1984 artsexamen
- 1984 docent aan het verpleeghuis het Zonnehuis te Zwolle
- 1985 arts-assistent, afdeling neurologie (opleider Dr. J. Troost),  
ziekenhuis Ziekenzorg te Enschede
- 1986-1989 assistent-in-opleiding op de afdeling Fysiologie I, Erasmus Universiteit  
Rotterdam (hoofd: Prof. Dr. M.W. van Hof), onder begeleiding van  
Mevr. Dr. J. van Hof-van Duin werd dit proefschrift bewerkt
- 1989-heden arts-assistent aan de afdeling kindergeneeskunde van het Sophia  
Kinderziekenhuis te Rotterdam (hoofd: Prof. Dr. H.K.A. Visser)