



Federatie  
**Medisch  
Specialisten**

---

## Cerebral Visual Impairment (CVI)

# Inhoudsopgave

Cerebral Visual Impairment (CVI)	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - CVI	3
Anamnese en CVI-screeningsvragenlijsten	5
Oogheelkundig en orthoptisch onderzoek bij verdenking CVI in een perifeer centrum	20
Oogheelkundig en orthoptisch onderzoek bij verdenking CVI in universitair medische centra en centra voor revalidatie van slechtziende en blinde mensen	28
Neuropsychologisch onderzoek bij CVI	38
Neuroradiologie bij CVI	45
Genetische diagnostiek bij CVI	50
Organisatie van zorg bij CVI	56

## Startpagina - CVI

### Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor kinderen met een ontwikkelingsleeftijd van 0 tot 18 jaar met een cerebrale visusstoornis (CVI), gericht op de diagnostiek en verwijzing. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- De wijze waarop kinderen met CVI gescreend dienen te worden.
- Oogheelkundig en orthoptisch onderzoek bij een kind met een verdenking op CVI in een perifere centrum.
- Oogheelkundig en orthoptisch onderzoek bij een kind met een verdenking op CVI in centra voor revalidatie van slechtziende en blinde mensen en universitaire medische centra.
- De bruikbaarheid van neuropsychologische tests in het neuropsychologisch onderzoek van kinderen met CVI.
- De rol van de neuroradiologische beeldvorming bij het stellen van de diagnose CVI.
- De plaats van genetische diagnostiek bij het stellen van de diagnose CVI.
- De organisatie van zorg rondom het diagnostische proces bij een kind met verdenking op CVI.

### Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is primair geschreven voor zorgprofessionals die betrokken zijn bij de diagnostiek en verwijzing van kinderen met CVI.

### Voor patiënten

CVI (cerebral visual impairment) is een stoornis in het zien veroorzaakt door een afwijking of beschadiging van de hersenen. Hierdoor kunnen beelden die via de ogen binnenkomen door de hersenen niet goed worden geregistreerd of omgezet. Bij deze vorm van slechtziendheid ligt het probleem dus niet bij de ogen, maar bij de hersenen. Het probleem met CVI is dat de symptomen kunnen variëren. De gezichtsscherpte kan bijvoorbeeld per moment (dagdeel, uur etc.) wisselen. Waarschijnlijk heeft dit te maken met overprikkeling. Ook kan het zijn dat iemand een persoon niet ziet, maar een pen wel. Het gaat niet om de grootte van iets, maar of de hersenen iets verwerken. Door deze wisselende en soms onlogische klachten, wordt CVI vaak niet goed begrepen door de omgeving. Ook wordt de diagnose nog wel eens gemist. CVI is de meest voorkomende oorzaak van een visuele beperking bij kinderen. Van alle kinderen in onze westerse wereld die blind of slechtziend zijn, hebben naar schatting 25% tot 30% CVI (Bron: [www.oogfonds.nl](http://www.oogfonds.nl)).

### Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van Het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de oogartsen, klinisch genetici, neurologen, kinderartsen, radiologen, revalidatieartsen, arts voor verstandelijk gehandicapten, orthoptisten, jeugdartsen, fysiotherapeuten en psychologen. Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door aan Stichting Kind & Ziekenhuis en de Oogvereniging te vragen om knelpunten aan te leveren. Tevens is de conceptrichtlijn ter commentaar voorgelegd aan Stichting Kind & Ziekenhuis en de Oogvereniging.

### Toepassen

Bij deze richtlijn is een stroomschema ontwikkeld. Dit stroomschema beschrijft het gehele proces van

diagnostiek en verwijzing voor kinderen met verdenking op CVI.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 25-09-2019

Laatst geautoriseerd : 25-09-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Anamnese en CVI-screeningsvragenlijsten

### Uitgangsvraag

Op welke wijze dienen kinderen op CVI gescreend te worden?

*Om de uitgangsvraag te beantwoorden heeft de werkgroep een aantal deelvragen geformuleerd ten aanzien van het screenen op CVI:*

1. Welke vragen naar de karakteristieken van CVI dienen tijdens de anamnese gesteld te worden aan ouders van een kind met zorg rond visus/kijkgedrag?
  - Welke patiëntengroepen (met welke aandoeningen) hebben een verhoogd risico op het CVI?
2. Welke CVI-screeningsvragenlijsten dienen bij voorkeur gehanteerd te worden indien de zorgprofessional op basis van de anamnese een sterke verdenking heeft op CVI?
  - Bij welke patiëntengroepen is standaard screening op CVI (door middel van CVI-screeningsvragenlijsten) wenselijk?

### Aanbeveling

Voer als zorgprofessional een gestructureerde anamnese uit bij een kind dat in verband met zorgen omtrent het visueel functioneren.

Vraag tijdens de gestructureerde anamnese de volgende aspecten uit:

- zwangerschapscomplicaties (bijvoorbeeld infecties, medicijnen);
- duur zwangerschap en geboortegewicht (<37 weken of <2000 g);
- APGAR-score, <5;
- complicaties na de geboorte (bijvoorbeeld hypoglykemie, infectie) ziekenhuisopnames (bijvoorbeeld cerebrale schade door complicaties tijdens operatie, cerebrale infecties);
- ernstig craniaal trauma;
- ontwikkeling(smijlpalen)
- zorgen omtrent het visuele functioneren;
- afwijkingen gevonden bij beeldvorming van de hersenen, indien verricht;
- genetische diagnose t.a.v. aanlegstoornissen in de hersenen, indien gekend.

Verdenk een kind op CVI als sprake is van een belaste pre- en/of perinatale voorgeschiedenis en zorg omtrent het visueel functioneren.

Overweeg om een CVI – screeningsvragenlijst af te nemen bij kinderen, die zich melden bij een zorgprofessional in verband met zorgen omtrent het visueel functioneren, indien de gestructureerde anamnese aanleiding geeft tot verdenking op CVI:

Gebruik bij kinderen jonger dan 24 maanden de PreVIAS vragenlijst:  
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25173177>)

Gebruik bij kinderen ouder dan 24 maanden de Vlaamse CVI-screeningsvragenlijst:  
([https://www.researchgate.net/publication/51633245\\_Screening\\_for\\_Cerebral\\_Visual\\_Impairment\\_Value\\_of\\_a\\_C](https://www.researchgate.net/publication/51633245_Screening_for_Cerebral_Visual_Impairment_Value_of_a_C))

Overweeg een CVI-screeningsvragenlijst af te nemen bij kinderen die onder het landelijke follow-up programma van de neonatologen vallen (ook wel NICU follow-up groep genoemd) bij:

- 24 maanden (PreVIAS).

Overweeg een CVI-screeningsvragenlijst af te nemen bij kinderen met cerebrale parese (GMFCS 1 t/m 5) bij:

- 24 maanden (PreVIAS);
- drie jaar (Vlaamse);
- vijf jaar (Vlaamse).

Overweeg een CVI-screeningsvragenlijst af te nemen bij kinderen met een ontwikkelingsstoornis of niet-aangeboren hersenletsel (NAH) bij:

- 12 en 24 maanden (PreVIAS);
- drie jaar (Vlaamse);
- ouder dan vijf jaar - of op het moment dat de diagnose NAH of ontwikkelingsstoornis is gesteld (Vlaamse).

Stuur kinderen door naar een oogarts of orthoptist, wanneer de gestructureerde anamnese en de eventuele screening middels een CVI-vragenlijst daar aanleiding toe geven.

Stuur kinderen bij 24 maanden door naar een oogarts of orthoptist wanneer zij behoren tot de volgende categorieën:

- kinderen die onder het landelijke follow-up programma van de neonatologen vallen (ook wel NICU follow-up groep genoemd);
- kinderen met cerebrale parese (GMFCS 1 t/m 5);
- kinderen met een ontwikkelingsstoornis of niet-aangeboren hersenletsel (NAH).

## Overwegingen

In het algemeen komen kinderen met CVI op drie manieren binnen in het diagnostisch proces (zie de module 'Organisatie van zorg') namelijk:

1. Ouders maken zich zorgen over het visueel functioneren van hun kind. Indien dit wordt onderkend door huisarts of jeugdarts, met behulp van de gestructureerde anamnese, is een verwijzing naar de oogarts en orthoptist op zijn plaats. In dit geval maakt de arts een inschatting of er mogelijk risico's voor CVI zijn, en past hier het oogheelkundig onderzoek op aan.

2. Kinderen met een verhoogd risico op CVI, waarbij er vanuit de patiënt of ouders niet noodzakelijk een hulpvraag geformuleerd wordt. Voor deze groep is mogelijk meer actieve screening (door middel van CVI-screeningsvragenlijsten) noodzakelijk.
3. Kinderen die in het kader van de richtlijn van de NVAVG gescreend worden op hun visueel functioneren. Deze richtlijn is momenteel in revisie.

### Deelvraag 1

De vanuit de literatuur opgestelde lijst van risico's voor het hebben van CVI is niet uitputtend. Er is wel een duidelijke categorisatie mogelijk.

Bij de volgende kinderen zou gedacht kunnen worden aan CVI:

- aanlegstoornissen van de hersenen;
- aandoeningen of gebeurtenissen die leiden tot hersenschade tijdens de hersenontwikkeling:
  - prenataal;
  - perinataal;
  - postnataal.

Bij elk kind dat bij een zorgprofessional komt in verband met zorgen omtrent het visuele functioneren of voor een regulier bezoek, dienen de volgende elementen in de anamnese aan bod te komen om het risico op CVI op te sporen:

- zwangerschapscomplicaties (bijvoorbeeld infecties, medicijnen);
- duur zwangerschap en geboortegewicht (<37 weken of <2000 g);
- APGAR-score, <5 (Shah, 2006);
- complicaties na de geboorte (bijvoorbeeld hypoglykemie, infectie) ziekenhuisopnames (bijvoorbeeld cerebrale schade door operatiecomplicaties, cerebrale infecties);
- ernstig hersentrauma;
- ontwikkeling(smijlpalen) (bijvoorbeeld vertraagde ontwikkeling op vlak van motoriek, taal, cognitie, (regulier of speciaal onderwijs);
- zorgen omtrent het visuele functioneren;
- afwijkingen in de beeldvorming van de hersenen, indien verricht;
- genetische diagnose, indien bekend.

### Deelvraag 2

Bij alle vragenlijsten is de sensitiviteit en specificiteit matig tot goed, maar voor screeningsdoeleinden voor alle kinderen nog te laag, omdat men te veel fout positieven en fout negatieven krijgt. Geen enkele CVI-screeningsvragenlijst is bovendien onderzocht in een normaal ontwikkelende populatie. Daarom adviseren wij om de vragenlijst enkel te gebruiken bij kinderen die behoren tot de hoog-risicogroep.

Daarnaast is er geen enkele vragenlijst die alle domeinen van CVI voldoende goed screent en is er geen enkele vragenlijst die alle leeftijdsgroepen kan bevragen. Ook lijken de vragenlijsten gevoelig voor fout-positieven bij kinderen met gedrags- en/of emotionele problemen (Geldof, 2015).

De PreVIAS van Garcia (2014) lijkt een goed screeningsinstrument om in eerste instantie de kinderen met een vertraagde visuele maturatie te onderscheiden van de normaal ontwikkelende groep (wat visuele maturatie betreft) van kinderen jonger dan 24 maanden. Wel dient deze vragenlijst nog verder onderzocht te worden naar predictieve validiteit. Met name kinderen met vertraagde visuele maturatie kunnen nog "normaliseren". Anderszins kan er sprake zijn van een voorteken van CVI, of kan de vertraagde visuele maturatie een teken zijn van een oculaire aandoening, aangezien 41% van de kinderen met strabisme en 22% van de kinderen met een bleke papil een abnormale visuele maturatie vertoonden.

Hoewel de vragenlijst van Ortibus (2011) een goede AUC curve vertoont zeker op basis van de 7 geselecteerde items, is deze vooral bestudeerd in relatie tot een objectherkenningsbatterij, waar visueel-ruimtelijke- en aandacht aspecten (dorsale stroom aspecten) wel in verweven zitten. De onderzoeksgroep bevatte evenwel geen kinderen die enkel dorsale stroom problemen vertoonden. Bovendien werd enkel een groep van kinderen met een ontwikkelingsleeftijd tussen 2,75 en 6,5 jaar bestudeerd.

De CVI motor questionnaire heeft een zeer goede accuratesse, specificiteit en sensitiviteit maar is niet gevalideerd ten opzichte van een duidelijk omschreven CVI batterij.

Ondertussen werden binnen een project van het Erasmus + ([www.teachcvi.net](http://www.teachcvi.net)) drie nieuwe vragenlijsten ontwikkeld, die rekening houden met bovenstaande zeven items. Daarbij werd een poging ondernomen om de lacunes in de huidige beschikbare vragenlijsten (geen vragenlijst beschikbaar voor kinderen jonger dan drie jaar, voor kinderen met een meervoudige motorische beperking en voor kinderen tussen zes en twaalf jaar) op te vangen.

Er werd getracht om de vragenlijst beknopt te houden om het voor ouders en hulpverleners haalbaar te houden. De vragenlijsten werden echter nog niet onderzocht, noch naar betrouwbaarheid, noch naar validiteit.

Alhoewel de vragenlijsten niet optimaal onderzocht zijn, adviseert de werkgroep om wel een CVI-vragenlijst te gebruiken. Deze lijsten zorgen voor een semigestructureerd interview naar visus en kijkgedrag. Sommige hebben een duidelijke screeningswaarde. Bij elk kind dat bij een zorgprofessional komt in verband met zorgen omtrent het visuele functioneren, of bij een regulier bezoek, wordt geadviseerd om screening (door middel van CVI-screeningsvragenlijsten) op CVI te overwegen, vanzelfsprekend indien refractieafwijkingen en andere oogheelkundige aandoeningen zijn uitgesloten. Wees daarbij alert dat CVI ook naast refractieafwijkingen of andere oogheelkundige aandoeningen kan voorkomen.

### Deelvraag 1 en 2

De werkgroep is van mening dat een gestructureerde anamnese uitgevoerd dient te worden bij een kind dat bij een zorgprofessional komt in verband met zorgen omtrent het visuele functioneren, of bij een regulier bezoek. Indien de gestructureerde anamnese aanleiding geeft tot verdenking op CVI zal overwogen kunnen worden om een CVI – screeningsvragenlijst af te nemen.



Er zijn drie groepen waarbij de afname van een CVI-screeningsvragenlijst volgens de werkgroep geïndiceerd is, ongeacht of ouders/verzorgers al dan niet hun zorgen over visus en/of kijkgedrag hebben geuit. Deze groepen hebben een hogere a priori risico op CVI.

- A. Prematuren met zwangerschapsduur van <30 weken en/of geboortegewicht <1000 gram (gebaseerd op de NICU follow up groep).
- B. Cerebrale parese.
- C. Cognitieve ontwikkelingsachterstand.

#### *Groep A: Zwangerschapsduur van <30 weken en/of geboortegewicht <1000 gram*

Op basis van een classificatiesysteem, opgesteld voor onderzoeksdoeleinden, heeft Geldof (2015) bij 24% van de ernstig prematuren geboren na een zwangerschapsduur <32 weken en/of een zeer laag geboortegewicht (<1500 gram) CVI geassocieerd; 3,8 keer zo vaak als in de controlegroep. Er is op basis van dit onderzoek geen uitspraak te doen bij hoeveel procent van deze kinderen daadwerkelijk een klinische diagnose CVI werd gesteld. Bij evaluatie op 5-jarige leeftijd was er naar mening van de auteurs voor geen van de als CVI geassocieerde kinderen noodzaak voor visuele revalidatie.

In Zweden wordt in een studie naar ROP bij prematuren (<27 weken en/of <1500 gram) bij 1 tot 2% gesproken van CVI met lage visus (VA <0,3) (Holmström, 2014; Larsson, 2005). Deze studies zijn niet in de search naar voren gekomen omdat zij primair ROP onderzoeken en ook niet in het abstract CVI vermelden. Dit kan dus een onderschatting zijn omdat er niet gericht op CVI onderzocht is en CVI met (sub)normale visus gemist is. Hoe lager het geboortegewicht en/of hoe korter de geboortetermijn hoe groter het risico op CVI (Jacobson, 2000). Alhoewel er maar enkele studies zijn, is de werkgroep van mening dat, ernstige prematuren gescreend dienen te worden. In de studies wordt als grens voor ernstige prematuriteit 1500 gram aangehouden. Echter in de sectie leidraad neonatale follow up - NICU follow up van de NVK (2015) wordt een landelijke follow-up geadviseerd voor prematuren <30 weken en/of geboortegewicht <1000 gram. Ook prematuren met ernstige cerebrale pathologie worden hierin gevolgd. Dit is bij uitstek de groep die risico loopt op CVI en waarbij screening (door middel van CVI-screeningsvragenlijsten) zinvol is. Het betreft prematuren na asfyxie, ernstige witte stof afwijkingen (cysteuze PVL, na bacteriële/virale/schimmel/gistinfectie), afwijkingen aan parenchym (hypoxische/ischemische schade, veneus of arterieel infarct, cerebraal veneuze trombose), afwijkingen aan cerebellum, basale kernen dan wel thalamus en posthemorragische ventrikeldilatatie (VI >p97 vlg Levene).

In de literatuur wordt niet aangegeven op welke leeftijd deze kinderen gescreend moeten worden. Vanuit onze expertise, adviseren wij om deze kinderen te screenen (door middel van CVI-screeningsvragenlijsten) op CVI, tijdens het onderzoek bij de kinderarts bij 24 maanden, drie jaar en vijf jaar. Deze leeftijden werden gekozen, omdat dan volgens de werkgroep door gespecialiseerde oogartsen/orthoptisten onderzoek naar CVI kan worden verricht. Tot 24 maanden is de PreVIAS een goed screeningsinstrument. Op driejarige leeftijd in verband met de voorbereiding op het basisonderwijs kan op indicatie gescreend worden. Vijfjarige leeftijd is bepaald, omdat kinderen op zesjarige leeftijd starten met lezen en schrijven. Dit is vaak een moment dat CVI beperkend kan gaan worden, ook bij die kinderen die enkel dorsale stroomproblemen vertonen.

Op de leeftijd van 24 maanden kan de PreVIAS gebruikt worden. Voor de leeftijden drie en vijf jaar zou de

Vlaamse CVI-vragenlijst gebruikt kunnen worden, met die beperking dat er dan voornamelijk gekeken wordt naar objectherkenning/ventrale stroom. Daarnaast is het natuurlijk zinvol om te verwijzen naar een oogarts, orthoptist en/of kinderneuroloog bij volg- en/of fixatieproblemen en bij zorgen van ouders.

### *Groep B: cerebrale parese*

Ook kinderen met cerebrale parese vormen een risicogroep voor CVI (Fazzi, 2009). De visuele problemen werden vaker gezien bij personen met een spastische quadriplegie dan bij personen met een spastische diplegie. In het review van Colver (2014) worden visuele problemen (oculair dan wel CVI) beschreven bij 35% van de personen en wordt standaard oogheelkundig/orthoptisch onderzoek geadviseerd. Voor kinderen met cerebrale parese wordt een classificatiesysteem gehanteerd voor de grof motorische functionele mogelijkheden van het kind om zich te verplaatsen, Grof Motorisch Functionerings Classificatie Systeem (GMFCS). De GMFCS heeft 5 klassen, van 1 (minst aangedaan) tot 5 (meest aangedaan).

Voor de kinderen met cerebrale parese (GMFCS 1 t/m 5) wordt een screening (door middel van CVI-screeningsvragenlijsten) voorgesteld op de leeftijden van 24 maanden, drie jaar en vijf jaar. Op de leeftijd van 24 maanden kan de PreVIAS gebruikt worden. Voor de leeftijden drie en vijf jaar zou de Vlaamse CVI-vragenlijst gebruikt kunnen worden, met die beperking dat er dan voornamelijk gekeken wordt naar objectherkenning/ventrale stroom. Daarbij dienen wij te vermelden dat elke bestaande vragenlijst zijn beperkingen heeft.

Kinderen met hersenletsels na de leeftijd van twee jaar (NAH, zowel traumatisch als niet traumatisch) vormen eveneens een grote risicogroep voor CVI (Kivlin, 2000; Philips & Dutton, 2014). Hoewel er geen richtlijnen bestaan voor deze doelgroep, adviseren wij minstens een screening van de visuele perceptie door middel van vragenlijsten. Daarvoor zullen dus afhankelijk van het type en ernst van de gevolgen, de (Vlaamse) CVI vragenlijst en/ of de CVI motor questionnaire van toepassing zijn.

### *Groep C cognitieve ontwikkelingsachterstand*

Kinderen die een vertraagde cognitieve ontwikkeling (ongeacht de oorzaak) doormaken zijn ook een risicogroep voor CVI. In 5 tot 20% van personen met een verstandelijke beperking wordt CVI met een lage visus aangetoond (Nielsen, 2007; van Isterdael, 2006; Warburg, 2001). Ook voor deze kinderen adviseren wij aanvullende screening (door middel van CVI-screeningsvragenlijsten) op CVI. In de nieuwe richtlijn etiologie bij verstandelijke beperking is in overleg met de werkgroep kinderoogheelkunde afgesproken, dat personen met een vertraagde ontwikkeling niet standaard naar de oogarts gestuurd worden. De werkgroep adviseert gezien het toch vrij hoge percentage van CVI bij 12 en 24 maanden de PreVIAS vragenlijst. Bij drie jaar en bij vijf jaar of ouder, afhankelijk van het moment van diagnose, adviseert de werkgroep de Vlaamse CVI-vragenlijst.

Kinderen ouder dan vijf jaar waarover in het verleden niet eerder zorgen omtrent het visueel functioneren waren en die niet behoorden tot de risicogroepen van CVI, kunnen op latere leeftijd te maken krijgen met visuele problemen. Het is belangrijk dat de arts, waar het kind op consult komt, een gestructureerde anamnese en CVI-screeningsvragenlijst afneemt.

Stuur kinderen door naar een oogarts of orthoptist, wanneer er sprake is van prematuriteit (zwangerschap <37 weken en geboortegewicht <2000 gram) en/of als er duidelijke aanwijzingen zijn van perinatale en/of postnatale schade) en indien de screeningsvragenlijst is afgenomen en hoog scoort op CVI. Omdat de oorzaak van CVI

multifactorieel is en het op dit moment niet mogelijk is om zwaartepunten aan te wijzen in de items van de CVI-screeningsvragenlijst of de observaties van de ouders, zijn geen specifieke verwijscriteria in deze anamnestiche fase aan te geven.

## Inleiding

CVI is momenteel de meest frequente oorzaak van visuele beperking bij kinderen. CVI heeft een grote impact op verschillende ontwikkelingsdomeinen (Hall Lueck & Dutton, 2015; Kong, 2012) en het is dan ook van cruciaal belang dat het vroegtijdig wordt ontdekt om aldus gerichte interventie mogelijk te maken (Alimović, 2013). In deze module wordt aangegeven bij welke patiëntengroepen (met welke aandoeningen) zorgprofessionals extra alert moeten zijn op CVI. Op basis van het inzicht van de patiëntengroepen zal vastgesteld worden welke anamnestiche vragen bruikbaar zijn om het risico op CVI aan te tonen of uit te sluiten.

De vraag rijst of en zo ja, welke, vragenlijsten gebruikt kunnen worden om te screenen op CVI-karakteristieken in de vooraf bepaalde risicogroepen en of zij betrouwbaar en valide zijn. Vervolgens zal aangegeven worden bij welke patiëntengroepen standaard screening (door middel van CVI-screeningsvragenlijsten) voor CVI mogelijk wenselijk is. Op basis van de resultaten van de vragenlijsten zou dan gericht verwezen kunnen worden voor verder diagnostisch onderzoek.

De karakteristieken van CVI variëren van een afwijkend kijkgedrag, bijvoorbeeld afwijkingen in visueel gestuurde motoriek en problemen met verwerken van drukke informatie, tot een meer ernstige visuele beperking, waarbij ook gebrekkige herkenning van objecten voorkomt. Tot 50% van de kinderen met cerebrale parese (CP) hebben visueel perceptuele problemen (Ego, 2015). Bij kinderen met een vroeggeboorte in de voorgeschiedenis zijn geen exacte cijfers bekend. Inmiddels heeft CVI prematuren retinopathie (ROP) vervangen als meest voorkomende oorzaak voor slechthooftheid bij prematuur geboren (Solebo, 2017; Ortibus, 2009). Meer dan 90% van de kinderen met CVI en een lage visus (gezichtsscherpte van 0,3 of lager) zijn meervoudig beperkt (Boonstra, 2012). Dit maakt de herkenning nog moeilijker. Kinderen met een vermoeden van CVI of ouders met een zorg omtrent visueel kijkgedrag komen daarnaast bij verschillende zorgprofessionals terecht, die vaak onvoldoende op de hoogte zijn van wat CVI is, hoe dit te herkennen is en hoe men dient te verwijzen.

## Conclusies

### *Deelvraag 1*

<b>Zeer laag GRADE</b>	<p>Vanuit de literatuur zijn de volgende risico's voor het hebben van CVI geïdentificeerd:</p> <p>blootstelling aan drugs of medicijnen in utero, intra-uteriene infecties als cytomegalovirus, vroeggeboorte, zeer laag geboortegewicht, zuurstoftekort bij de geboorte, lage APGAR scores, spoedsectio's, neonatale hypoglykemie, reanimatie, aanlegstoornissen van de hersenen, microcefalie, hydrocephalus, genetische afwijkingen, metabole stoornissen, hersenbloedingen of herseninfarcten, periventriculaire leukomalacie, intracraniale cystes, hersentumoren, infectieziekten zoals meningitis of encefalitis of diabetische coma, complicaties tijdens een operatie, cerebraal palsy, hypotonie, en epilepsie (met name West syndroom/ infantiele spasmes), verstandelijke beperking.</p> <p><i>Bronnen (Bosch, 2014; Nadeem, 2015; Hamilton, 2010; Dufresne, 2014; Self, 2012; Coats 2000; Van Splunder, 2004; Castano, 2000; Yalnizoglu, 2006; Khan, 2007; Li, 2015; Chaudhary, 2012; Shen, 2009; Poggi, 2000)</i></p>
------------------------	---

### Deelvraag 2

<b>Redelijk GRADE</b>	<p>De preverbal visual assessment (PreVIAS) heeft een goede specificiteit, en een matige sensitiviteit en accuracy voor het opsporen van een afwijkende visuele maturatie</p> <p><i>Bronnen (Garcia-Ormaechea, 2014)</i></p>
-----------------------	--

<b>Redelijk GRADE</b>	<p>De CVI-vragenlijst heeft een matige accuratesse, een goede specificiteit en een matig tot goede sensitiviteit voor het opsporen van voornamelijk ventrale stroom deficits.</p> <p><i>Bronnen (Ortibus, 2011)</i></p>
-----------------------	---

<b>Redelijk GRADE</b>	<p>De structured question inventory en de CVI motor questionnaire zijn niet gevalideerd tegen een externe referentiestandaard.</p> <p><i>Bronnen (MacIntyre-Beon, 2012; Philip, 2016; Salavati, 2017)</i></p>
-----------------------	---

## Samenvatting literatuur

### Resultaten

#### Deelvraag 1

Er werden 13 studies gevonden die beschrijven bij welke aandoeningen CVI voorkomt.

Deze studies zijn onder te verdelen in de vier categorieën zoals reeds aangegeven in de inleiding van deze module.

- A. genetische aandoeningen en genetische aanlegstoornissen van de hersenen. (Khan, 2007). Zie hiervoor de uitgewerkte vraag in de module 'Genetische aandoeningen';
- B. pre- of perinatale schade: moeder gebruikte medicatie tijdens de zwangerschap zoals RAS-blokkers (Nadeem, 2015) of methadon (Hamilton, 2010), infectie tijdens de zwangerschap (Coats, 2000),

- neonatale hypoglykemie (Yalnizoglu, 2006) cerebrale complicaties bij (vroeg-)geboorte (Khetpal 2007);
- C. postnatale incidenten waarbij een aanzienlijke belemmering van zuurstof of bloedvoorziening van de hersenen optreedt: (craniocerebraal trauma (Pogi, 2000), ALTE, hartoperatie met perioperatieve complicaties (Shen, 2009) en infecties zoals meningitis (Chaudhary, 2012);

Er werden 12 studies gevonden die risicofactoren beschrijven voor CVI, deze zijn opgenomen in de evidence-tabel. In deze 12 studies werden de volgende risicofactoren en comorbiditeiten genoemd: blootstelling aan drugs of medicijnen in utero, intra-uteriene infecties als cytomegalovirus, vroeggeboorte, zeer laag geboortegewicht, zuurstoftekort bij de geboorte, lage APGAR scores, spoedsectio's, neonatale hypoglykemie, reanimatie, aanlegstoornissen van de hersenen, microcefalie, hydrocephalus, genetische afwijkingen, metabole stoornissen, hersenbloedingen of herseninfarcten, periventriculaire leukomalacie (PVL), intracraniale cystes, hersentumoren, infectieziekten zoals meningitis of encefalitis of diabetisch coma, complicaties tijdens een operatie, cerebrale parese, hypotonie, en epilepsie (met name West syndroom/ infantiele spasmes), verstandelijke beperking

(Bosch, 2014; Chen, 1992; Geldof, 2015; Houliston, 1999; Huo, 1999; Khetpal, 2007; MacIntyre-Beon, 2013; Ortibus, 2009; Ozturk, 2016; Shah, 2006; Van Genderen, 2012; Wong, 1991).

### *Beschrijving studies*

#### Deelvraag 2

Er werden vijf studies geselecteerd. Eén studie werd uitgevoerd in Spanje bij kinderen onder de 24 maanden (gemiddeld 10 tot 11 maanden) (Garcia-Ormaechea, 2014). Er werden 220 kinderen bestudeerd met een normale visuele maturatie en 92 kinderen met een abnormale visuele maturatie. De test die onderzocht werd was een preverbal visual assessment (PreVIAS), gericht op het evalueren van afwijkende visuele maturatie. Deze test bestond uit 30 vragen verdeeld over vier cognitieve domeinen: visual attention, visuele communicatie, visuele motor coördinatie en visuele verwerking. De test scoort vervolgens of de visuele domein score passend of niet passend is voor een kind van die leeftijd. Als één domein niet passend was, dan kreeg een kind de diagnose abnormale visuele maturatie. Deze resultaten werden vergeleken met klinisch visueel gedragsonderzoek op dezelfde vier domeinen. Gezichtsscherpte werd onderzocht met de 'Lea grating paddles' (bordjes met verschillende rasters met gezichtsscherpte variërend tussen 0 tot 16 cycli per graad).

Oogbeweging, refractie, fundoscopie en visueel gedragsonderzoek werden uitgevoerd. Voor dit laatste werd een testbatterij ingezet, gebaseerd op het VAP-CAP (Visual Assessment Procedure – Capacity, Attention and Processing) onderzoek. Deze klinische batterij bestond uit 51 items die dezelfde vier domeinen als de vragenlijst beslaan. Kinderen die op de vier domeinen leeftijdsadequaat scoorden, werden als normaal beschouwd. Zodra er één domein afwijkend was, werd de volledige score als abnormale visuele maturatie aangezien.

In Schotland werd een 'question inventory' ontwikkeld en beschreven in een brief aan de editor (MacIntyre-Beon, 2012). Deze question inventory was onderverdeeld in zeven secties: gezichtsveld, perceptie van bewegingen, zoeken, geleiden van bewegingen, aandacht, crowding, herkenning en navigatie. Deze question inventory werd niet gevalideerd met een externe referentiestandaard. De interne betrouwbaarheid werd onderzocht bij 36 kinderen met problematische CVI (gemiddeld 10,8 jaar) en 156 kinderen die standaard onderwijs bezochten

(gemiddeld 8,2 jaar) met Cronbach's alfa (onderzoekt de variantie in het antwoord op individuele vragen ten opzichte van antwoorden voor de hele sectie) en de intra-rater reliability. De intra-rater reliability werd onderzocht door de vragenlijst tweemaal af te nemen bij 19 families met een week tussentijd.

Bovengenoemde question inventory werd ondertussen aangepast voor gebruik in India bij kinderen onder de 18, verwezen naar een CVI-consultatie (Philip, 2016). Deze question inventory werd niet gevalideerd met een referentietest. Wel werd de face validity, construct validity en internal consistency beschreven. Van deze vragenlijst werd geen test-retest reliability beschreven.

In België werd de Vlaamse CVI-vragenlijst ontwikkeld (Ortibus, 2011). Deze vragenlijst bevatte 46 vragen op zes domeinen: visuele attitude, ventrale en dorsale stroom functies, complexe (visuomotorische) mogelijkheden, gebruik van andere zintuigen en geassocieerde CVI-kenmerken.

Deze vragenlijsten werd onderzocht bij 91 kinderen (gemiddeld 82 maanden; 45% met cerebrale parese, 12% met autismespectrumstoornissen en 3% met ontwikkelingsdyspraxie) met een verdenking op CVI vanwege gedragsmatige kenmerken of een klinisch onderzoek. De kinderen ondergingen een diagnostische evaluatie tijdens een face-to-face onderzoek waarbij gekeken werd naar de aanwezigheid van cerebrale parese, zwangerschapsduur, geboortegewicht en geslacht.

De aanwezigheid van neurologische ontwikkelingsstoornissen zoals autismespectrumstoornissen en epilepsie werd ook beschreven. De vragenlijst werd gevalideerd tegen de 'L94', een objectherkenningsbatterij. Verschillende somscores werden bestudeerd.

Een ander onderzoek gebruikte een scoringslijst van de motorische vaardigheden van kinderen met CP om de aan/afwezigheid van CVI aan te tonen. Deze scoringslijst, de 'CVI motor questionnaire' werd ontwikkeld voor fysiotherapeuten en ergotherapeuten (Salavati, 2017) in een drie ronden durende Delphi survey. Goede face validity en usability werden gevonden. Deze scoringslijst werd gevalideerd ten opzichte van de diagnose van CVI, reeds gesteld door externe onderzoekers. De criteria voor toekenning van het label CVI zijn evenwel niet duidelijk.

## *Resultaten*

### Specificiteit

De specificiteit van de Preverbal Visual assessment was 86,5% voor visuele attentie, 89,5% voor visuele communicatie, 81,5% voor visuele motor coördinatie en 81,3% voor visuele verwerking (Garcia-Ormaechea, 2014).

De specificiteit van de Vlaamse CVI-vragenlijst (somscore gebaseerd op zeven items) bedroeg 70 tot 90%, afhankelijk van het aantal meegenomen items.

De CVI motor questionnaire heeft een specificiteit van 0,96 voor GMFCS 1 tot 3 en 0,98 voor GMFCS 4 en 5.

### Sensitiviteit

De sensitiviteit van de Preverbal Visual assessment was 79% voor visuele attentie, 64% voor visuele communicatie, 77,9% voor visuele motor coördinatie en 67,5% voor visuele verwerking (Garcia-Ormaechea, 2014).

De sensitiviteit van de Vlaamse CVI-questionnaire (som score gebaseerd op de 6 sub schalen) bedroeg 0,9, bij een somscore van 3.

De CVI-motor questionnaire heeft een sensitiviteit van 1 voor de GMFCS-levels 1 tot 3 en van 0,97 voor GMFCS-levels 3 tot 4.

#### Accuratesse (onder de ROC-curve)

De accuratesse van de Preverbal Visual assessment was 83% voor visuele attentie, 77% voor visuele communicatie, 80% voor visuele motor coördinatie en 74% voor visuele verwerking (Garcia-Ormaechea, 2014).

De accuratesse van de CVI-questionnaire was 79% (Ortibus, 2011) voor de L94, op basis van een selectie van 7 items.

De CVI-motor questionnaire heeft een AUC (accuracy onder de curve) van 0,99 voor GMFCS 1 tot 3 en 1 voor GMFCS-niveaus 4 en 5.

-

#### Test-hertest betrouwbaarheid

De test-hertest betrouwbaarheid werd enkel uitgevoerd bij de PreVIAS en bedroeg 97% voor visuele attentie, 94% voor visuele communicatie, 98% voor visuele motor coördinatie en 98% voor visuele verwerking (Garcia-Ormaechea, 2014).

Bij de MacIntyre-Beon, 2012 kan geen uitspraak gedaan worden over de sensitiviteit, specificiteit en accuratesse.

#### *Bewijskracht van de literatuur*

##### Deelvraag 1

De gevonden studies betroffen alle cross-sectionele studies en in enkele gevallen kleine cohortstudies op basis van veelal retrospectieve analyses. In enkele gevallen waren de onderzoeken vergelijkend van opzet. De bewijskracht van deze studies werd daarom gewaardeerd als zeer laag.

##### Deelvraag 2

De bewijskracht voor de Preverbal visual assessment is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid).

De bewijskracht voor de CVI-vragenlijst is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (beperkingen in de onderzoeksopzet, onduidelijkheid over onafhankelijke beoordeling indextest en referentietest).

## **Zoeken en selecteren**

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende

vragen:

#### Deelvraag 1

Welke vragen naar de karakteristieken van CVI dienen tijdens de anamnese gesteld te worden aan ouders met zorg rond visus/kijkgedrag bij hun kind?

P: kinderen met mogelijk CVI;

I: anamnese aanlegstoornissen hersenen, ontwikkelingsachterstand, genetische diagnose;

C: kinderen met leer- en gedragsstoornissen en kenmerken van een vertraagde visuele rijping;

O: sensitiviteit/specificiteit van anamnese vragen voor de diagnose CVI.

#### Deelvraag 2

Welke CVI-screeningsvragenlijsten dienen bij voorkeur gehanteerd te worden indien de zorgprofessional op basis van de anamnese een sterke verdenking heeft op CVI?

P: patiënten met afwijkend kijkgedrag; moeite met visuele oriëntatie, traag kijken, overheersen van geluid, moeite met visuele selectie, crowding;

I: CVI-screeningsvragenlijsten;

C: -

O: sensitiviteit, specificiteit, klinimetrische eigenschappen.

#### *Relevante uitkomstmaten*

##### Deelvraag 1

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

##### Deelvraag 2

De werkgroep achtte klinimetrische eigenschappen zoals sensitiviteit, specificiteit en de diagnostische accuratesse voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

#### *Zoeken en selecteren (Methode)*

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is in maart 2017 met relevante zoektermen gezocht naar studies over de etiologie, risicofactoren en anamnese van CVI. De zoekverantwoording is weergegeven onder Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 658 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews, RCT's (randomized controlled trials), cohortstudies en case series >5 patiënten over (CVI-screenings-)vragenlijsten, geen case reports; taal: Nederlands en Engels, leeftijd: ontwikkelingsleeftijd tot en met 18 jaar, periode: geen beperking, populatie: start- dan wel uitkomst- populatie: volgens één van de drie definities van CVI in het raamwerk, niet aangeboren hersenletsel bij 3 tot 12-jarigen en gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften. Studies over NAH (Niet Aangeboren Hersenletsel) na 12 jaar en functionele visusstoornissen werden geëxcludeerd.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 60 artikelen voorgeselecteerd waarvan de volledige tekst werd opgevraagd.



### Deelvraag 1

Mogelijke risicofactoren voor CVI werden in 12 artikelen beschreven, die zijn opgenomen in de evidence-tabel bij deelvraag 1.

### Deelvraag 2

Vijf onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse bij deelvraag 2. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

De geëxcludeerde artikelen werden opgenomen in de exclusietabel.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 25-09-2019

Laatst geautoriseerd : 25-09-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- Alimovic S, Katuic A, Mejaki-Bonjak V. Visual stimulations' critical period in infants with perinatal brain damage. *NeuroRehabilitation*. 2013;33(2):251-5.
- Boonstra N, Limburg H, Tijmes N, et al. Changes in causes of low vision between 1988 and 2009 in Dutch population of children. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(3):277-86.
- Bosch DG, Boonstra FN, Willemsen MA, et al. Low vision due to cerebral visual impairment: differentiating between acquired and genetic causes. *BMC ophthalmol*. 2014;14:59.
- Castano G, Lyons CJ, Jan JE, et al. Cortical visual impairment in children with infantile spasms. *J Aapos*. 2000;4(3):175-8.
- Chaudhary M, Shah DN, Sharma PR. Ocular manifestations of meningitis in children. *Journal of Nepal Paediatric Society*. 2012;32(2):136-41.
- Chen TC, Weinberg MH, Catalano RA, et al. Development of object vision in infants with permanent cortical visual impairment. *Am J Ophthalmol*. 1992;114(5):575-8.
- Coats DK, Demmler GJ, Paysse EA, et al. Ophthalmologic findings in children with congenital cytomegalovirus infection. *J Aapos*. 2000;4(2):110-6.
- Colver A, Fairhurst C, Pharoah PO. Cerebral palsy. *Lancet* 2014; 383: 1240-9.
- Dufresne D, Dagenais L, Shevell MI. Spectrum of visual disorders in a population-based cerebral palsy cohort. *Pediatr Neurol*. 2014;50(4):324-8.
- Ego A, Lidzba K, Brovedani P, et al. Visual-perceptual impairment in children with cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2015 Apr;57 Suppl 2:46-51.
- Fazzi E, Bova S, Giovenzana A, et al. Cognitive visual dysfunctions in preterm children with periventricular leukomalacia. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51: 974-81.
- Garcia-Ormaechea I, Gonzalez I, Dupla M, et al. Validation of the Preverbal Visual Assessment (PreVIAS) questionnaire. *Early Hum Dev*. 2014;90(10):635-8.
- Geldof CJ, van Wassenaer-Leemhuis AG, Dik M, et al. A functional approach to cerebral visual impairments in very preterm/very-low-birth-weight children. *Pediatr Res*. 2015;78(2):190-7.
- Genderen M van, Dekker M, Pilon F, et al. Diagnosing cerebral visual impairment in children with good visual acuity. *Strabismus*. 2012;20(2):78-83.
- Hall Lueck A, Dutton GN. *Vision and the Brain: Understanding Cerebral Visual Impairment in Children*. AFB Press. ISBN: 978-

0-89128-639-4. 2015

Hamilton R, McGlone L, MacKinnon JR, et al. Ophthalmic, clinical and visual electrophysiological findings in children born to mothers prescribed substitute methadone in pregnancy. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(6):696-700.

Holmström GE, Källén K, Hellström A, et al. Ophthalmologic outcome at 30 months' corrected age of a prospective Swedish cohort of children born before 27 weeks of gestation: the extremely preterm infants in Sweden study. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(2):182-9. PubMed PMID: 24310059.

Houliston MJ, Taguri AH, Dutton GN, et al. Evidence of cognitive visual problems in children with hydrocephalus: a structured clinical history-taking strategy. *Dev Med Child Neurol.* 1999;41(5):298-306.

Huo R, Burden SK, Hoyt CS, et al. Chronic cortical visual impairment in children: aetiology, prognosis, and associated neurological deficits. *Br J Ophthalmol.* 1999;83(6):670-5.

Isterdael CE van, Stilma JS, Bezemer PD, et al. 6,220 institutionalised people with intellectual disability referred for visual assessment between 1993 and 2003: overview and trends. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(10):1297-303. PubMed PMID: 16854828.

Jacobson LK, Dutton GN. Periventricular leukomalacia: an important cause of visual and ocular motility dysfunction in children. *Surv Ophthalmol.* 2000 Jul-Aug;45(1):1-13.

Khan RI, O'Keefe M, Kenny D, et al. Changing pattern of childhood blindness. *Ir Med J.* 2007;100(5):458-61.

Khetpal V, Donahue SP. Cortical visual impairment: etiology, associated findings, and prognosis in a tertiary care setting. *J Aapos.* 2007;11(3):235-9.

Kivlin JD, Simons KB, Lazoritz S, et al. Shaken baby syndrome. *Ophthalmology.* 2000;107(7):1246-54.

Kong L, Fry M, Al-Samarraie M, et al. An update on progress and the changing epidemiology of causes of childhood blindness worldwide. *J Aapos.* 2012;16(6):501-7.

Larsson EK, Rydberg AC, Holmström GE. A population-based study on the visual outcome in 10-year-old preterm and full-term children. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(6):825-32. PubMed PMID: 15955984.

Li H, Liu Y, Chen J, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with hematologic tumor confers worse outcome. *World J Pediatr.* 2015 Aug;11(3):245-9.

Macintyre-Beon C, Young D, Dutton GN, et al. Cerebral visual dysfunction in prematurely born children attending mainstream school. *Doc Ophthalmol.* 2013;127(2):89-102.

Macintyre-Beon C, Young D, Calvert J, et al. Reliability of a question inventory for structured history taking in children with cerebral visual impairment. *Eye.* 2012;26(10):1393.

Nadeem S, Hashmat S, Defreitas MJ, et al. Renin Angiotensin System Blocker Fetopathy: A Midwest Pediatric Nephrology Consortium Report. *J Pediatr.* 2015;167(4):881-5.

Nielsen LS, Skov L, Jensen H. Visual dysfunctions and ocular disorders in children with developmental delay. I. prevalence, diagnoses and aetiology of visual impairment. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007;85(2):149-56. PubMed PMID: 17263780.

Ortibus E, Lagae L, Casteels I, et al. Assessment of cerebral visual impairment with the L94 visual perceptual battery: clinical value and correlation with MRI findings. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51(3):209-17.

Ortibus E, Laenen A, Verhoeven J, et al. Screening for cerebral visual impairment: value of a CVI questionnaire. *Neuropediatrics.* 2011;42(4):138-47.

Ozturk T, Er D, Yaman A, et al. Changing trends over the last decade in the aetiology of childhood blindness: a study from a tertiary referral centre. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(2):166-71.

Philip SS, Tsherlinga S, Thomas MM, et al. A Validation of an Examination Protocol for Cerebral Visual Impairment Among Children in a Clinical Population in India. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(12):NC01-NC4.

Philip SS, Dutton GN. Identifying and characterising cerebral visual impairment in children: a review. *Clin Exp Optom.* 2014 May;97(3):196-208.

Poggi G, Calori G, Mancarella G, et al. Visual disorders after traumatic brain injury in developmental age. *Brain Inj.* 2000;14(9):833-45.

Salavati M, Waninge A, Rameckers EA, et al. Development and face validity of a cerebral visual impairment motor questionnaire for children with cerebral palsy. *Child Care Health Dev.* 2017;43(1):37-47.

Self L, Dagenais L, Shevell M. Congenital non-central nervous system malformations in cerebral palsy: a distinct subset? *Dev Med Child Neurol.* 2012;54(8):748-52.

Shah PS, Beyene J, To T, et al. Postasphyxial hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates: outcome prediction rule within

4 hours of birth. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(7):729-36.

Shen Y, Drum M, Roth S. The prevalence of perioperative visual loss in the United States: a 10-year study from 1996 to 2005 of spinal, orthopedic, cardiac, and general surgery. *Anesth Analg.* 2009;109(5):1534-45.

Solebo AL, Teoh L, Rahi J. Epidemiology of blindness in children. *Arch Dis Child.* 2017;102(9):853-857. PubMed PMID: 28465303.

Splunder J van, Stilma JS, Bernsen RM, et al. Prevalence of ocular diagnoses found on screening 1539 adults with intellectual disabilities. *Ophthalmology.* 2004;111(8):1457-63.

Warburg M. Visual impairment in adult people with moderate, severe, and profound intellectual disability. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001;79(5):450-4. PubMed PMID: 11594977.

Wong VC. Cortical blindness in children: a study of etiology and prognosis. *Pediatr Neurol.* 1991;7(3):178-85.

Yalnizoglu D, Haliloglu G, Turanli G, et al. Neurologic outcome in patients with MRI pattern of damage typical for neonatal hypoglycemia. *Brain Dev.* 2007;29(5):285-92.

# Oogheelkundig en orthoptisch onderzoek bij verdenking CVI in een perifeer centrum

## Uitgangsvraag

Welk oogheelkundig en orthoptisch onderzoek dient uitgevoerd te worden bij een kind met een verdenking op CVI in een perifeer centrum?

## Aanbeveling

Overweeg om een CVI – screeningsvragenlijst af te nemen bij kinderen, die zich melden bij een orthoptist of een oogarts in een perifeer centrum in verband met zorgen omtrent het visueel functioneren en waarbij de gestructureerde anamnese aanleiding geeft tot verdenking op CVI:

Gebruik bij kinderen jonger dan 24 maanden de PreVIAS vragenlijst.

Gebruik bij kinderen ouder dan 24 maanden de Vlaamse CVI-screeningsvragenlijst.

Sluit refractieafwijkingen en andere oogheelkundige aandoeningen uit, indien de gestructureerde anamnese aanleiding geeft tot verdenking op CVI. Wees daarbij alert dat bij CVI, naast refractieafwijkingen, ook andere oogheelkundige aandoeningen kunnen voorkomen.

Oogheelkundig en orthoptisch onderzoek bij kinderen met verdenking op CVI, bestaat in een perifeer centrum uit een aantal onderzoeken. De volgorde van de onderzoeken is geprioriteerd, ongeacht de ontwikkelingsleeftijd, die sterk varieert in deze groep patiënten. Hierbij is rekening gehouden met de waarde van het onderzoek voor de diagnostiek, de mate waarin het onderzoek belastend is en de logistieke opbouw van het consult. Hierbij wordt uitgegaan van een samenwerking tussen oogarts en orthoptist zoals gebruikelijk is in de kinderoogheelkunde. De vetgedrukte woorden geven bevindingen aan die specifiek zijn voor CVI:

1. analyseer oogmotiliteit (inclusief analyse van de nystagmus, indien aanwezig), oogstand, **fixatie**, **saccades** en volgbewegingen;
2. analyseer de pupil (grootte) en pupilreacties (RAPD);
3. analyseer binoculair zien en meet **accommodatie**;
4. voer bij voorkeur uit: visusmeting matchen of verbaal, veraf, nabij– (maak daarbij gebruik van een methode die passend is bij de ontwikkelingsleeftijd van het kind) en bepaal de **crowding ratio nabij binoculair**;
5. voer, indien visusmeting verbaal op afstand niet is gelukt of niet mogelijk is, de visusmeting nonverbaal binoculair uit en voor elke oog afzonderlijk;
6. verricht **gezichtsveldonderzoek confrontatief**, volgens Donders of gezichtsveldonderzoek met behulp van Stycarbal;
7. meet refractie in cycloplegie;
8. verricht analyse van de media en **fundoscopie** in mydriasis;
9. indien mogelijk verricht gezichtsveldonderzoek volgens standaardmethode, bijvoorbeeld Goldmann en/of automatische perimetrie indien mogelijk;
10. indien mogelijk maak een **OCT scan van de papil** en de macula.

Maak een extra afspraak wanneer de oogheelkundige en orthoptische onderzoeken, die relevant zijn voor de beslissing om te verwijzen naar een universitair medisch centrum of een centrum voor revalidatie van slechtziende en blinde mensen, niet in één consult uitgevoerd kunnen worden.

De perifere oogarts verwijst naar of overlegt met een (kinder)neuroloog bij verdenking op een progressieve aandoening.

Verwijs, als perifeer oogarts, kinderen met verdenking op CVI, met duidelijke aanwijzingen over de etiologie, direct gedocumenteerd door naar het centrum voor revalidatie van slechtziende en blinde mensen.

Verwijs gedocumenteerd kinderen met twijfel over de etiologie en/of de diagnose CVI door voor nader oogheelkundig en orthoptisch onderzoek en behandeling naar een oogarts in een universitair medisch centrum wanneer sprake is van één van de volgende bevindingen:

- binoculaire suboptimale visus ondanks correctie, afwijkingen in de accommodatie en/of crowding ratio nabij;
- afwijking van de papil (bijvoorbeeld partiele of totale bleekheid, hypoplasie, te grote excavatie);
- afwijkingen in de fixatie en/of saccades, maar ook bij volgbewegingsstoornissen en/of vergentiaafwijkingen;
- afwijking van het gezichtsveld.

## Overwegingen

Het is belangrijk om een differentiaaldiagnose te maken tussen CVI en andere aandoeningen die op CVI lijken, zoals slechtziendheid door oogheelkundige oorzaken, delayed visual maturation (vertraagde visuele rijping), opticushypoplasie en andere congenitale of verworven oogzenuwafwijkingen, hereditaire netvliesafwijkingen, tumoren of andere oorzaken van compressie van de visuele banen.

Om de diagnose CVI te kunnen stellen wil men de visuele functies zo goed mogelijk meten en het kijkgedrag in kaart brengen. Bovendien moeten andere oorzaken van de afwijkende visuele functies dan CVI uitgesloten worden.

Overweeg als orthoptist of oogarts om een CVI – screeningsvragenlijst af te nemen bij kinderen, die zich melden in een perifeer centrum in verband met zorgen omtrent het visueel functioneren en waarbij de gestructureerde anamnese aanleiding geeft tot verdenking op CVI:

Gebruik bij kinderen jonger dan 24 maanden de PreVIAS vragenlijst.

Gebruik bij kinderen ouder dan 24 maanden de Vlaamse CVI-screeningsvragenlijst.

Het onderzoek begint daarom met een regulier orthoptisch onderzoek, namelijk oogstand, fixatie en volgbewegingen, oogmotiliteit, binoculair zien, pupilreacties, meting van de visus en indien mogelijk gezichtsveldonderzoek. Tenslotte wordt de refractie in cycloplegie gemeten, gevolgd door een oogheelkundig

onderzoek door de oogarts. Omdat papilafwijkingen nogal eens voorkomen bij CVI, kan het OCT-onderzoek een goede aanvulling zijn. Ook helpt dit onderzoek in de differentiaaldiagnose.

In veel gevallen is het echter niet mogelijk alle onderzoeken tegelijkertijd uit te voeren mede door de vaak nog jonge ontwikkelingsleeftijd van het kind, bijkomende handicaps en gebrek aan medewerking. De werkgroep heeft om deze reden de volgorde van de oogheeskundige en orthoptische onderzoeken geprioriteerd, ongeacht de ontwikkelingsleeftijd, die sterk varieert in deze groep patiënten. Het is belangrijk dat rekening gehouden wordt met de waarde van het onderzoek voor de diagnostiek, de mate waarin het onderzoek het kind belast en de logistieke opbouw van het consult. Soms zal een extra afspraak gemaakt moeten worden wanneer ook de relevante onderzoeken niet in één bezoek gedaan kunnen worden.

De werkgroep adviseert dat oogheeskundig en orthoptisch onderzoek in een perifeer centrum, in principe, dient te bestaan uit de volgende onderdelen en geeft hierbij door middel van de vetgedrukte woorden aan, welke bevindingen specifiek zijn voor CVI:

1. analyseer oogmotiliteit (inclusief analyse van de nystagmus, indien aanwezig), oogstand, **fixatie**, **saccades** en volgbewegingen. CVI gaat vaak samen met afwijkingen in de fixatie (zoals overlooking), saccades, volgbewegingen en vergentie;
2. analyseer de pupil (grootte) en pupilreacties (RAPD);

een pupilafwijking zou een teken zijn van storingen in de nervus opticus of in het chiasma. Meestal zijn de pupilreacties normaal bij CVI, ook als dit samengaat met milde bilaterale opticopathie. Dit onderdeel van het oogonderzoek is van belang bij het stellen van de differentiaaldiagnose;

3. analyseer binoculair zien en meet **accommodatie**;
4. voer bij voorkeur uit: visusmeting matchen of verbaal, veraf, nabij- (maak daarbij gebruik van een methode die passend is bij de ontwikkelingsleeftijd van het kind) en bepaal de **crowding ratio nabij binoculair** (Huurneman, 2012);
5. indien visusmeting verbaal op afstand niet is gelukt of niet mogelijk is, voer de visusmeting nonverbaal binoculair en voor elke oog afzonderlijk uit (bijvoorbeeld door middel van de Teller Acuity Card (TAC) of Cardiff indien aanwezig);
6. verricht **gezichtsveldonderzoek confrontatief**, volgens Donders of gezichtsveldonderzoek met behulp van Stycarbal (<https://dspace.library.uu.nl/bitstream/handle/1874/333970/Koenraads.pdf?sequence=1&isAllowed=y> zie bladzijde 15);
7. meet refractie in cycloplegie;
8. verricht analyse van de media en **fundoscopie** in mydriasis;
9. indien mogelijk verricht gezichtsveldonderzoek volgens standaardmethode, bijvoorbeeld Goldmann en/of automatische perimetrie indien mogelijk;
10. indien mogelijk maak een **OCT scan van de papil** en de macula. Bij CVI is de oogzenuw vaak kleiner dan normaal en/of wordt er een grotere excavatie gezien. Daarnaast is temporale atrofie van de oogzenuw te zien (Ruberto, 2006).

Alle onderdelen zijn gericht om CVI te onderzoeken, waarbij afwijkingen in fixatie, saccades, accommodatie,

crowding ratio nabij, gezichtsveld en de papil specifiek zijn voor CVI. Hierbij wordt uitgegaan van een samenwerking tussen oogarts en orthoptist zoals gebruikelijk is in de kinderoogheelkunde. Indien niet alle onderzoeken in één bezoek uitgevoerd kunnen worden, adviseert de werkgroep om onderdeel 1 t/m 5, 7 en 8 in het eerste consult uit te voeren. De overige onderzoeken kunnen uitgesteld worden tot een tweede consult.

Bij verdenking op een progressieve aandoening is het advies dat de perifere oogarts direct verwijst, of eventueel overlegt, met een (kinder)neuroloog.

Op basis van de resultaten van het oogheelkundig en orthoptisch onderzoek wordt bepaald of verwijzing van het kind met verdenking op CVI wenselijk is.

Bij verdenking op CVI, met duidelijkheid over de etiologie (bijvoorbeeld kinderen met CVI veroorzaakt door perinatale beschadiging), verwijst een perifeer oogarts direct door naar het centrum voor revalidatie van slechtziende en blinde mensen. Een groot aantal kinderen uit de risicogroepen is al bekend bij andere zorgverleners, denk aan een kinderarts of revalidatiearts. De perifere oogarts zal in dat geval aansluiten bij het reeds ingezette zorgtraject en het kind doorverwijzen naar een centrum voor revalidatie van blinde en slechtziende mensen.

De perifere oogarts verwijst bij twijfel over de etiologie en/of de diagnose CVI het kind door naar een oogarts in een universitair medisch centrum wanneer sprake is van één van de volgende bevindingen:

- binoculaire suboptimale visus ondanks correctie, afwijkingen in de accommodatie en/of crowding ratio nabij;
- afwijking van de papil (bijvoorbeeld partiele of totale bleekheid, hypoplasie, te grote excavatie);
- afwijkingen in de fixatie en/of saccades, maar ook bij volgbewegingsstoornissen en/of vergentieafwijkingen;
- afwijking van het gezichtsveld;

## Inleiding

Kinderen met vermoeden van een visuele beperking of afwijkend kijkgedrag worden door huisarts, jeugdarts of medisch specialist verwezen naar de oogarts en een orthoptist. Deze voert een algemeen oogheelkundig en orthoptisch onderzoek uit en heeft daarbij een aantal diagnostische testen tot zijn beschikking. De verdere diagnostiek en behandeling van kinderen met CVI hoort thuis in centra voor revalidatie van slechtziende en blinde mensen en/of universitaire medische centra, zoals Bartiméus of Koninklijke Visio of universitaire medische centra. Hiervoor wordt verwezen naar de module 'Oogheelkundig en orthoptisch onderzoek in centra voor revalidatie van slechtziende en blinde mensen en universitaire medische centra'.

## Conclusies

<b>Zeer laag GRADE</b>	Kinderen met CVI lijken een suboptimale visus te hebben.  <i>Bronnen (Fazzi, 2007)</i>
----------------------------	--

<b>Laag GRADE</b>	De ratio tussen grating acuity en crowded acuity was significant hoger bij kinderen met oogafwijkingen en/of hersenschade dan bij zich normaal ontwikkelende kinderen.  <i>Bronnen (Van der Zee, 2017)</i>
<b>Zeer laag GRADE</b>	Kinderen met CVI op basis van een cerebrale parese lijken vaker een verminderde contrastgevoeligheid te hebben.  <i>Bronnen (Fazzi, 2007)</i>
<b>Zeer laag GRADE</b>	Kinderen met CVI lijken vaker een abnormale optokinetische nystagmus te vertonen.  <i>Bronnen (Fazzi, 2007)</i>
<b>Zeer laag GRADE</b>	Kinderen met CVI lijken vaker strabismus te vertonen.  <i>Bronnen (Fazzi, 2007)</i>
<b>Zeer laag GRADE</b>	Bij kinderen met CVI lijken de volgbewegingen (smooth pursuit movements) vaker afwijkend te zijn.  <i>Bronnen (Fazzi, 2007)</i>
<b>Zeer laag GRADE</b>	Bij kinderen met CVI lijken de saccades vaker afwijkend.  <i>Bronnen (Fazzi, 2012)</i>
<b>Laag GRADE</b>	Bij kinderen met CVI lijkt de papil, en met name de metingen daarvan op de OCT, vaker afwijkend.  <i>Bronnen (Ruberto, 2006)</i>
<b>Laag GRADE</b>	Kinderen met CVI lijken vaker afwijkingen in het gezichtsveld te hebben.  <i>Bronnen (Dutton, 1996; Fazzi, 2007; Saidkasimova, 2006)</i>

## Samenvatting literatuur

### *Beschrijving studies en resultaten*



In een retrospectief onderzoek werden 130 kinderen van 0 tot 16 jaar geïnccludeerd die waren verwezen vanwege slecht zicht (Dutton, 1996). Negentig van de 130 kinderen werden gediagnosticeerd met CVI. De visus en het gezichtsveld van deze kinderen werden onderzocht. Zestien kinderen toonden geen of een zeer lage visus gemeten door middel van preferential looking of VEP. Er waren negen kinderen met CVI en ernstige hersenschade. Bij 20 kinderen werden er tegenstrijdigheden in het visuele gedrag gezien die voor ouders en verzorgers lastig te begrijpen waren. Acht van deze kinderen hadden een beperking van het linker gezichtsveld, drie kinderen aan het rechter gezichtsveld, één van de onderkant van het gezichtsveld, de andere acht hadden geen grote beperkingen van het gezichtsveld. De kinderen hadden problemen met herkenning, oriëntatie, diepte zien, perceptie van bewegingen en simultane perceptie. In een ander retrospectief onderzoek (Fazzi, 2007) werden 121 kinderen geïnccludeerd die waren verwezen naar een tertiair centrum voor kinder-neuro-ophthalmologie en die uiteindelijk de diagnose CVI kregen. Deze kinderen waren gemiddeld 54 maanden en varieerden in leeftijd van drie maanden tot zes jaar. Zij ondergingen een uitgebreid neurologisch, neuro-ophthalmologisch en neuro-radiologisch onderzoek. Verminderde visus werd gezien bij 87% van de kinderen, verminderde contrastgevoeligheid bij 80%, een abnormale optokinetische nystagmus bij 73% en een gezichtsveldbeperking bij 65%. Fixatie werd als verminderd beoordeeld bij 48% van de patiënten, smooth pursuit bij 79%, saccadic movements bij 34%. Strabismus was aanwezig bij 73% en abnormale oogbewegingen bij 36% van de kinderen. Stereoscopisch zien was afwezig bij 87% van de kinderen bij wie dit getest kon worden. Visuele perceptie was verminderd bij 24 van de 27 kinderen waarin dit onderzocht kon worden. Fundusafwijkingen werden gezien bij 44% van de kinderen en refractieafwijkingen bij 79% van de kinderen: hypermetropie bij 29%, astigmatisme bij 22% en myopie bij 11%.

Een tweede studie van Fazzi (2012) beschrijft neuro-ophthalmologische bevindingen bij 129 kinderen van gemiddeld 4,5 jaar (range 3 maanden tot 15 jaar) met CVI bij diplegie, tetraplegie en hemiplegie. Visuele dysfunctie bij diplegie werd gekenmerkt door refractieafwijkingen (38/51) bij 75% van de kinderen, strabismus bij 90% van de kinderen, abnormale saccadische bewegingen bij 86% en verminderde visus bij 82% van de kinderen. Bij de kinderen met hemiplegie werd strabismus gezien bij 71% (12/17), refractieafwijkingen bij 88%, oogbewegingsstoornissen kwamen minder vaak voor (19%). Deze groep had ook het grootste percentage kinderen met een afwijkend gezichtsveld (64%). Bij kinderen met tetraplegie werd een ernstig neuro-ophthalmologisch profiel gezien, gekenmerkt door oculaire afwijkingen (16/17, 98%), oogbewegingsstoornissen (100%) en verminderde visus (98%).

Ruberto (2006) onderzocht de papil met de Heidelberg Retinal Tomograph (OCT) 24 kinderen van gemiddeld zeven jaar met CVI veroorzaakt door ischemie en vergeleek dit met de papil bij 88 normale, alerte kinderen van een vergelijkbare leeftijd. De papil van kinderen met CVI leek kleiner dan normaal. De excavatie was meer uitgesproken. Verscheidene tomografische parameters waren anders bij kinderen met CVI. Zo werd een andere cup-to-disc ratio gezien, een andere rim-area, cup-shape measure en andere gemiddelde RNFL dikte. Een nieuwe observatie was temporale atrofie van de papil.

Een andere studie (Saidkasimova, 2006) includeerde zeven kinderen met occipito-parietale periventriculaire witte stof afwijkingen op MRI-beelden en met klinische kenmerken van cognitieve visuele dysfunctie. Een gezichtsveldbeperking onder (inferior) werd gezien bij drie van de zeven kinderen. Vier van de zeven kinderen hadden strabismus en twee van de zeven hadden een hypermetrope refractieafwijking van  $>+2.5$  SD. De visus

was hoger dan 20/30 bij alle kinderen: 20/20 in het beste oog bij vier van de zeven kinderen, 20/25 bij één kind en 20/30 bij twee kinderen. De visus werd gemeten met Cardiff Acuity Test, Kay pictures en de gewone en de crowded logMAR kaart, afhankelijk van de ontwikkelingsleeftijd van het kind.

Van der Zee (2017) vergeleek drie groepen kinderen: zich normaal ontwikkelende schoolkinderen (groep 1), kinderen met oogafwijkingen zonder aanwijzingen voor hersenschade (groep 2) en kinderen met of zonder oogafwijkingen met aanwijzingen voor hersenschade (groep 3). Visusmeting liet een significant verschil zien tussen de zich normaal ontwikkelende kinderen en de kinderen met oogafwijkingen zonder hersenschade. De verschillen in de ratio median uncrowded versus crowded acuity (visus) verschilden tussen alle drie de groepen. Een crowding ratio van 1,5 of lager werd gezien bij 76% van de normaal ontwikkelende schoolkinderen, bij 86% van de kinderen met oogafwijkingen en bij 33% van de kinderen met hersenschade met of zonder oogafwijkingen. De ratio grating acuity/crowded acuity was significant hoger bij kinderen met oogafwijkingen en/of hersenschade dan bij zich normaal ontwikkelende kinderen. Screening door de jeugdgezondheidszorg, zo stellen de auteurs, zou zich daarom het beste kunnen richten op een subnormale crowded acuity, dus routinematige acuity tests om onderscheid te maken tussen kinderen met en zonder visuele afwijkingen (AUC 0,80, 95%BI (0,71 tot 0,89)). Oogartsen zouden kinderen at risk voor CVI het beste kunnen detecteren met behulp van de crowding ratio (AUC 0,68, 95% BI (0,54 tot 0,83)). In een tertiair centrum zou ook een crowding ratio met een cut-off waarde van 2 de beste optie zijn voor screenen naar een risico op CVI (AUC 0,76 95%BI (0,60 tot 0,91)).

### *Bewijskracht van de literatuur*

Voor deze vraag werden uitsluitend observationele cross-sectionele studies gevonden, daarvan is de bewijskracht laag. Bij de studies van Dutton (1996), Fazzi (2007), Fazzi (2012) en Saidkasimova (2006) was geen sprake van een controlegroep, hierdoor is de bewijskracht zeer laag.

## **Zoeken en selecteren**

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (PICO):

P: patiënten met afwijkend kijkgedrag die zijn verwezen naar oogarts;

I: oogheelkundig en orthoptisch onderzoek bestaande uit verschillende onderdelen onder andere spleetlamponderzoek, pupilreacties, oogbewegingen, oogstand, fundoscopie;

C: -

O: sensitiviteit en specificiteit voor CVI.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

### *Zoeken en selecteren (Methode)*

In de database Medline (via OVID) is op 18 april 2017 met relevante zoektermen gezocht naar studies over oogheelkundig onderzoek zowel in een perifeer centrum (UV3) als centra voor revalidatie van slechtziende en blinde mensen en universitaire medische centra (UV4). De zoekverantwoording is weergegeven onder het Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 583 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de

volgende selectiecriteria: onderzoeksdesign: systematic reviews, RCT's, cohortstudies en case series >5 patiënten, maar geen case reports; taal: Nederlands en Engels, leeftijd: ontwikkelingsleeftijd tot en met 18 jaar, periode: geen beperking, populatie: start- dan wel uitkomst- populatie: volgens één van de drie definities van CVI in het raamwerk, niet-aangeboren hersenletsel bij 3 tot 12-jarigen en gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften. Studies over NAH na 12 jaar en functionele visusstoornissen werden geëxcludeerd. Studies over leer- en gedragsproblemen werden niet geëxcludeerd om eventuele goede vergelijkingsstudies niet te missen. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 20 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 14 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder Verantwoording), en zes studies definitief geselecteerd.

Zes onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 25-09-2019

Laatst geautoriseerd : 25-09-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- Alimovic S, Juric N, Bosnjak VM. Functional vision in children with perinatal brain damage. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(14):1491-4.
- Dutton G, Ballantyne J, Boyd G, et al. Cortical visual dysfunction in children: a clinical study. *Eye.* 1996;10(Pt 3):302-9.
- Fazzi E, Signorini SG, Bova SM, et al. Spectrum of visual disorders in children with cerebral visual impairment. *J Child Neurol.* 2007;22(3):294-301.
- Fazzi E, Signorini SG, R LAP, et al. Neuro-ophthalmological disorders in cerebral palsy: ophthalmological, oculomotor, and visual aspects. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54(8):730-6.
- Park MJ, Yoo YJ, Chung CY, et al. Ocular findings in patients with spastic type cerebral palsy. *BMC Ophthalmol.* 2016 Nov 8;16(1):195. PubMed PMID: 27821110.
- Philip SS, Dutton GN. Identifying and characterising cerebral visual impairment in children: a review. *Clin Exp Optom.* 2014;97(3):196-208.
- Ruberto G, Salati R, Milano G, et al. Changes in the optic disc excavation of children affected by cerebral visual impairment: a tomographic analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(2):484-8.
- Saidkasimova S, Bennett DM, Butler S, et al. Cognitive visual impairment with good visual acuity in children with posterior periventricular white matter injury: a series of 7 cases. *J Aapos.* 2007;11(5):426-30.
- Salati R, Borgatti R, Giammari G, et al. Oculomotor dysfunction in cerebral visual impairment following perinatal hypoxia. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44(8):542-50.

# Oogheekundig en orthoptisch onderzoek bij verdenking CVI in universitair medische centra en centra voor revalidatie van slechtziende en blinde mensen

## Uitgangsvraag

Welk oogheekundig en orthoptisch onderzoek dient uitgevoerd te worden bij een kind met een verdenking op CVI in een universitair medisch centrum en een centrum voor revalidatie van slechtziende en blinde mensen?

## Aanbeveling

Raadpleeg de bevindingen uit de eerder uitgevoerde gestructureerde anamnese en het uitgevoerde orthoptische en oogheekundig onderzoek in het perifere centrum. Vraag desgewenst door naar ontbrekende risicofactoren.

Oogheekundig en orthoptisch onderzoek bij kinderen met verdenking op CVI voor een verdere gerichte behandeling bestaat in **een universitair medisch centrum en/of centrum voor revalidatie van slechtziende en blinde mensen** uit een groot aantal onderzoeken. De volgorde van de onderzoeken is geprioriteerd, ongeacht de ontwikkelingsleeftijd, die sterk varieert in deze groep kinderen. Hierbij is rekening gehouden met de waarde van het onderzoek voor de diagnostiek, de mate waarin het onderzoek belastend is en de logistieke opbouw van het consult. Hierbij wordt uitgegaan van een samenwerking tussen oogarts en orthoptist zoals gebruikelijk is in de kinderoogheekunde. De vetgedrukte woorden geven bevindingen aan die specifiek zijn voor CVI:

1. analyseer het visuele gedrag;
2. analyseer oogmotiliteit (inclusief analyse van de nystagmus, indien aanwezig), oogstand, **fixatie**, **saccades** en volgbewegingen;
3. analyseer de hoofdhouding en torticollis;
4. analyseer de pupil (grootte) en pupilreacties (RAPD);
5. analyseer binoculair zien en meet **accomodatie**;
6. analyseer binoculaire visus verbaal, veraf en nabij, indien nodig monoculair (maak daarbij gebruik van een methode die passend is bij de ontwikkelingsleeftijd van het kind);
7. meet de **crowded visus nabij** en op afstand;
8. indien visusmeting verbaal op afstand niet is gelukt of niet mogelijk is, voer de visusmeting nonverbaal binoculair en voor elke oog afzonderlijk uit (bijvoorbeeld door middel van de Teller Acuity Card (TAC) of Cardiff);
9. meet de **contrastgevoeligheid** (verbaal en indien niet mogelijk non verbaal, monoculair en binoculair);
10. meet de accommodatie met behulp van dynamische skiascopie en/of andere meting;
11. verricht een **gezichtsveldonderzoek confrontatief** volgens Donders of met een gedragsmatige meting (door middel van Stycar balls, Behavioural Visual Field test (BEFIE test), dubbel arc perimeter of equivalent);
12. verricht analyse van het voorsegment en media met (hand)spleetlamp (indien nog niet verricht in perifeer centrum);
13. verricht een refractiemeting in cycloplegie (tenzij al recent verricht in perifeer centrum);
14. verricht analyse van de media en een **fundoscopie** in mydriasis;

15. verricht indien mogelijk, een gezichtsveldonderzoek volgens standaardmethode;
16. maak indien mogelijk, een **OCT scan van de papil en de macula met RNFL en Ganglioncelanalyse**;
17. als over de visus onvoldoende indruk is verkregen observeer dan de **optokinetische nystagmus**;
18. als over de visus onvoldoende indruk is verkregen en wanneer de OCT onvoldoende informatie geeft over mogelijke opticus atrofie, overweeg dan het **VEP onderzoek**.

De oogarts consulteert een (kinder)neuroloog bij verdenking op een progressieve neurologische aandoening.

Maak een extra afspraak wanneer de onderzoeken die relevant zijn voor de diagnostiek niet in één bezoek gedaan kunnen worden.

Na afronding van het oogheelkundig en orthoptisch onderzoek initeert de oogarts een multidisciplinair overleg waar de bevindingen van het reeds uitgevoerde onderzoek wordt besproken en het mogelijke diagnostische vervolgtraject wordt vastgesteld.

## Overwegingen

Het is belangrijk om een differentiaaldiagnose te maken tussen CVI en andere aandoeningen die op CVI lijken. Te denken aan slechthoortheid door oogheelkundige oorzaken, delayed visual maturation, opticushypoplasie en andere congenitale of verworven oogzenuwafwijkingen, hereditaire netvliesafwijkingen, tumoren of andere oorzaken van compressie van de visuele banen.

Om de diagnose CVI te kunnen stellen dienen de visuele functies zo goed mogelijk te worden gemeten en het kijkgedrag in kaart gebracht te worden. Bovendien moeten andere oorzaken van de afwijkende visuele functies dan CVI uitgesloten worden.

Kinderen met CVI kunnen afwijkend visueel gedrag tonen zoals overlooking (voorbij langs kijken) of avoiding (een voorwerp pakken terwijl zij naar de andere kant kijken, dus het lokaliseren met het perifere gezichtsveld), of problemen tonen met herkenning, oriëntatie, perceptie van bewegingen en simultane perceptie. Uit de analyse van het visueel gedrag kan men vaak ook een gezichtsveldafwijking vermoeden of opsporen, die niet eerder werd gesignaleerd. Daarom is van groot belang om tenminste een gezichtsveldonderzoek confrontatief of met een gedragsmatige meting te verrichten.

De gemeten visuele functies kunnen bij kinderen met een jonge ontwikkelingsleeftijd en zeker bij kinderen met CVI, van dag tot dag en over de dag variëren. In een universitair medisch centrum of een centrum voor revalidatie van slechthoortende en blinde mensen zijn meer verschillende testmethodes beschikbaar om visus, gezichtsveld en ook contrastgevoeligheid te meten. Niet in alle centra voor revalidatie van slechthoortenden is een VEP onderzoek mogelijk. Dit onderzoek zou zo nodig plaats kunnen vinden in een universitair medisch centrum. In veel gevallen is het niet mogelijk alle onderzoeken tegelijkertijd uit te voeren mede door de vaak nog jonge ontwikkelingsleeftijd van het kind, de bijkomende handicaps en het gebrek aan medewerking. De werkgroep heeft om deze reden de volgorde van de oogheelkundige en orthoptische onderzoeken geprioriteerd, ongeacht de ontwikkelingsleeftijd, die sterk varieert in deze groep kinderen. Het is belangrijk dat rekening gehouden wordt

met de waarde van het onderzoek voor de diagnostiek, de mate waarin het onderzoek het kind belast en de logistieke opbouw van het consult. Soms zal een extra afspraak gemaakt moeten worden wanneer ook de relevante onderzoeken voor de diagnostiek niet in een bezoek gedaan kunnen worden.

De VEP heeft naar inzicht van de werkgroep een beperkte waarde in de diagnostiek van CVI. De VEP heeft vooral waarde om oogheekundige oorzaken van de visuele problemen vast te stellen. Als een lage visus is gemeten met een gedragsmatige visusmeting, heeft de sweep VEP (Vernier acuity) enige voorspellende waarde voor de gedragsmatig gemeten te behalen visus in de toekomst.

De werkgroep adviseert dat oogheekundig en orthoptisch onderzoek in een **universitair medisch centrum en/of centrum voor revalidatie van slechtziende en blinde mensen** dient te bestaan uit de volgende onderdelen en geeft hierbij door middel van de vetgedrukte woorden aan, welke bevindingen specifiek zijn voor CVI:

1. Analyseer het visuele gedrag. Let daarbij op overlooking (voorbij langs kijken) of avoiding (een voorwerp pakken terwijl het kind naar de andere kant kijkt, lokaliseren met het perifere gezichtsveld), of problemen bij herkenning, oriëntatie, perceptie van bewegingen en simultane perceptie (zoals wegstaren tijdens luisteren of voelen van een voorwerp).
2. Analyseer oogmotiliteit (inclusief analyse van de nystagmus, indien aanwezig), oogstand, **fixatie**, **saccades** en volgbewegingen. CVI gaat vaak samen met afwijkingen in de fixatie (zoals overlooking), saccades, volgbewegingen en vergentie. Indien beschikbaar, overweeg om oogbewegingen met behulp van eye tracking te registreren en kwantificeren.
3. Analyseer de hoofdhouding en torticollis. CVI kan voorkomen samen met een nystagmus.
4. Analyseer de pupil (grootte) en pupilreacties (RAPD).
5. Een pupilafwijking zou een teken zijn van storingen in de nervus opticus of in het chiasma. Meestal zijn de pupilreacties normaal bij CVI, ook als dit samengaat met milde bilaterale opticopathie. Dit onderdeel van het oogonderzoek is van belang bij het stellen van de differentiaaldiagnose.
6. Analyseer binoculair zien en meet **accommodatie**;
7. Analyseer binoculaire visus verbaal, veraf en nabij, indien nodig monoculair (maak daarbij gebruik van een methode die passend is bij de ontwikkelingsleeftijd van het kind).
8. Meet de **crowded visus nabij** en op afstand. Een crowding ratio van 1 wordt gevonden bij kinderen vanaf ongeveer 7 jaar (Huurneman, 2012). Bij slechtziende kinderen en kinderen met CVI werd deze afname in crowding ratio niet gevonden.
9. Indien visusmeting verbaal op afstand niet is gelukt of niet mogelijk is, voer de visusmeting nonverbaal binoculair en voor elke oog afzonderlijk uit (bijvoorbeeld door middel van de Teller Acuity Card (TAC) of Cardiff).
10. Meet de **contrastgevoeligheid** (verbaal en indien niet mogelijk nonverbaal bijvoorbeeld Vistech of Hiding Heidi bij jongere kinderen), monoculair en binoculair. Een verlaagde contrastgevoeligheid kan voorkomen bij CVI.
11. Meet de accommodatie met behulp van dynamische skiascopie en/of andere meting.
12. Verricht een **gezichtsveldonderzoek confrontatief** volgens Donders of met een gedragsmatige meting (door middel van Stycar ballen (<https://dspace.library.uu.nl/bitstream/handle/1874/333970/Koenraads.pdf?sequence=1&isAllowed=y>)).

- zie bladzijde 15), Behavioural Visual Field test (BEFIE test), dubbel arc perimeter of equivalent).
13. Verricht analyse van het voorsegment en media met (hand)spleetlamp (indien nog niet verricht in perifeer centrum).
  14. Verricht een refractiemeting in cycloplegie (tenzij al recent verricht in perifeer centrum).
  15. Verricht analyse van de media en een **fundoscopie** in mydriasis.
  16. Verricht indien mogelijk, een gezichtsveldonderzoek volgens standaardmethode.
  17. Maak indien mogelijk, een **OCT scan van de papil en de macula met RNFL en Ganglioncelanalyse**.
  18. Als over de visus onvoldoende indruk is verkregen observeer dan de **optokinetische nystagmus**
  19. Als over de visus onvoldoende indruk is verkregen en wanneer de OCT onvoldoende informatie geeft over mogelijke opticus atrofie overweeg dan het **VEP onderzoek**.

Alle onderdelen zijn gericht om CVI te onderzoeken, waarbij afwijkingen in fixatie, saccades, accommodatie, crowding ratio nabij, gezichtsveld en de papil zijn specifiek voor CVI.

Naast het oogheelkundig en orthoptisch onderzoek die in een universitair medisch centra en/of in centra voor revalidatie van slechtziende en blinde mensen wordt uitgevoerd, kunnen eventueel ook andere onderzoeken plaatsvinden. Hiervoor is multidisciplinaire samenwerking noodzakelijk, waar nodig centrum overstijgend. Het multidisciplinaire CVI team zou minimaal moeten bestaan uit een kinderoogarts, kinderneuroloog, orthoptist, en neuropsycholoog. In de module 'Organisatie van zorg' wordt hier verder op ingegaan.

## Inleiding

Kinderen met verdenking op CVI worden verwezen naar een universitair medisch centrum of een centrum voor revalidatie van slechtziende en blinde mensen, zoals Bartiméus of Koninklijke Visio. Daar wordt de diagnose CVI al dan niet bevestigd en wordt CVI verder in kaart gebracht, zodat de behandeling hierop kan worden afgestemd.

## Conclusies

<b>Zeer laag GRADE</b>	<p>De Flits VEP bij CVI had een sensitiviteit van 85% bij een normale VEP voor vooruitgang in visus. De specificiteit was slechts 35%.</p> <p><i>Bronnen (Clarke, 1997)</i></p>
<b>Laag GRADE</b>	<p>Bij VEP stimulatie werd vaak een afwijkend beeld bij CVI gezien, vooral op de occipitale patroon VEP, vaker dan in de temporo pariëtale afleidingen.</p> <p><i>Bronnen (Frank, 1992)</i></p>

<b>Zeer laag GRADE</b>	<p>Onderzoek met sweep VEP was in vrijwel alle gevallen afwijkend vergeleken met de normale controles. Slechts 16% van de kinderen met CVI had een rechte oogstand. CVI gaat meestal gepaard met oogstand en oogbewegingsafwijkingen.</p> <p><i>Bronnen (Cavascan, 2013; Watson, 2007; Watson, 2009; Watson, 2010)</i></p>
<b>Laag GRADE</b>	<p>Met sweep-VEP werden verlaagde drempelwaardes gezien voor grating acuity en contrast drempelwaarde bij kinderen met CVI in vergelijking met gematchte gezonde kinderen</p> <p><i>Bronnen (Good, 2012; Lim, 2005; Sakai, 2003; Cavascan 2013)</i></p>
<b>Laag GRADE</b>	<p>Sweep VEP test (Vernier acuity) is voorspellend voor toekomstig gedrags acuity (visus).</p> <p><i>Bronnen (Watson 2010)</i></p>
<b>Laag GRADE</b>	<p>De grating acuity en vernier acuity waren verlaagd bij kinderen met CVI ten opzichte van gezonde kinderen. Grafisch onderzoek liet zien dat de vernier acuity nog meer verminderd was dan de grating acuity.</p> <p><i>Bronnen (Skoczenski, 2004)</i></p>
<b>Zeer laag GRADE</b>	<p>Een verhoogde crowding ratio lijkt in grotere mate voor te komen bij kinderen met CVI, vergeleken met gezonde kinderen, echter ook wel bij kinderen met nystagmus en bij amblyopie.</p> <p><i>Bronnen (Huurneman, 2012)</i></p>
<b>Zeer laag GRADE</b>	<p>Oogheelkundige afwijkingen die voorkomen bij of vaak samengaan met CVI zijn oogstandafwijkingen (59%), opticusatrofie (42%), nystagmus (12%), significante refractieafwijking (20%). Visuele functies lijken afwijkend bij kinderen met CVI, maar bij meer dan 50% van de kinderen kunnen deze oogheelkundige afwijkingen zich in de loop van de tijd positief ontwikkelen.</p> <p><i>Bronnen (Khetpal, 2012)</i></p>
<b>Zeer laag GRADE</b>	<p>Typische kenmerken van oogmotiliteit bij CVI waren: paroxysmale ocular deviations (78%), angle strabismus (86%) en verminderde coördinatie van saccades (93%). Verkenning van de omgeving (88%) en fixatie (84%) waren ook beperkt. Ook werd verstoorde initiatie en uitvoering van saccades gezien, de afwezigheid van smooth pursuit, afwijkingen in de vergentie, nystagmus beats, instabiele fixatie en bij het systematisch verkennen van de omgeving gezien.</p> <p><i>Bronnen (Salati, 2012)</i></p>



<b>Laag GRADE</b>	<p>Eye tracking liet zien dat kinderen met CVI significant langzamer reageerden op visuele prikkels van filmpjes en cartoons dan op leeftijd gematchte gezonde kinderen.</p> <p><i>Bronnen (Kooiker, 2012)</i></p>
-----------------------	--

## Samenvatting literatuur

### *Beschrijving studies en resultaten*

In een retrospectief observationeel onderzoek werden 115 kinderen (gemiddeld 17 maanden, range 1 tot 167 maanden) met CVI onderzocht met sweep-VEP (Cavascan, 2013). De VEP grating acuity (het vermogen om fijne patronen van zwart witte lijnen te onderscheiden) toonde drempelwaardes variërend van 0,23 tot 1,41 log MAR (gemiddeld 0,93 +/- 0,26) voor het beste oog en van 0,26 tot 1,70 logMAR (gemiddeld 1,0 +/- 0,27) voor het slechtste oog. Het inter-oculaire visus verschil was meestal klein: dit varieerde van 0 tot 0,49 log units (gemiddeld 0,06 +/- 0,08). Een klein (acceptabel) inter-oculair visusverschil werd gezien bij 83% van de kinderen. Bij kinderen met strabismus en nystagmus was het inter-oculaire visusverschil significant groter dan bij kinderen met rechte oogstand. Het VEP grating acuity verschil, vergeleken met normaal ziende leeftijdsgenoten varieerde van 0,17 tot 0,28 log units (gemiddeld 0,68 +/- 0,27). Een mild VEP grating acuity verschil werd gevonden bij 20% van de kinderen, een matig verschil bij 28% van de kinderen en een ernstig verschil bij 52% van de kinderen.

Clarke (1997) onderzocht 44 kinderen met een afwezige visuele respons met een flits-VEP en klinische follow-up. De sensitiviteit was 88% (14/16 kinderen die bij klinische follow-up slechtziend dan wel blind bleken, hadden ook een afwijkende VEP). De specificiteit van de flits VEP was 35% (11/28 kinderen met visuele vooruitgang hadden een normale VEP). Het werd niet beschreven hoe lang deze klinische follow-up was.

Frank (1992) onderzocht 60 kinderen met gedragsmatig bevestigde cerebrale blindheid, zonder oogheelkundige of andere prechiasmatische afwijkingen met een VEP, patroon stimulatie. Bij 59 van de 60 werd een afwijking op de occipitale VEP afleiding gezien. 31 patiënten hadden geen of een atypische respons op alle onderzochte plaatsen, zowel occipitaal als pre-occipitaal. De overige 29 patiënten lieten afwijkingen zien die varieerden in ernst voor stimuli en opnameplaatsen. Vierentwintig daarvan hadden VEP afwijkingen die verschilden tussen flash en patroon stimulatie. Patroon VEPs en de afleidingen boven de secundaire visuele cortex waren meer afwijkend/gevoeliger dan de flits VEPs en de afleidingen boven de primaire visuele cortex.

Good (2012) onderzocht 34 kinderen met binoculair verminderde visus bij afwezigheid van oogheelkundige afwijkingen, van gemiddeld 1,9 jaar (SD 1,4 range vijf maanden tot vijf jaar) met sweepVEP. Bij 32 van de 34 werd een verminderde grating acuity gemeten. De mediane drempelwaarde was 0,96 log MAR (0,49 logaritme van de minimum hoek van resolutie (logMAR), 9,8 c/deg, range 5 tot 14 c/deg). Bij 30 van de 34 werd een verlaagde contrastdrempel gemeten. De mediane drempelwaarde was 1,10 log unit (10,8%, range 5 tot 30% Michelson).

Deze drempelwaardes waren verlaagd ten opzichte van gematchte gezonde kinderen. De contrastdrempel verbeterde met de leeftijd, in tegenstelling tot de grating acuity.

De systematische review van Huurneman (2012) over foveal crowding includeerde twee studies over kinderen met CVI (Jacobson, 1996; Pike, 1994). Beide studies vonden grotere crowding effecten in deze populatie vergeleken met gezonde controles. Crowding is het effect dat een voorwerp minder goed herkend wordt in de aanwezigheid van naastgelegen voorwerpen, of afleiders en komt onder andere, maar niet alleen, voor bij schade aan de visuele banen.

Pike (1994) onderzocht patronen van visuele beperkingen bij 42 kinderen met verschillende laesies gezien op een echo voor 35 weken gestational age (ernstige leukomalacie, grote intra ventriculaire bloedingen of cerebrale infarcten). Overmatige crowding, hier gedefinieerd als een ratio  $\geq 2$ , kwam voor bij 13 van de 29 kinderen en vooral bij die met een verminderde visus ( $\leq 0,30$  of  $< 6/18$ ). Bovendien vonden de auteurs dat visuele beperkingen vaker voorkwamen in associatie met ischemische laesies (leukomalacie en infarcten) dan in associatie met haemorrhagische laesies, maar abnormale crowding ratios waren niet geassocieerd met enige specifieke lokalisatie van de laesie op de MRI. Bij kinderen met CVI werden de crowding ratios geëvalueerd in beide studies (2-3 lijnen lagere score op een visus kaart vergeleken met angulaire gezichtsscherpte met 100% optotype spacing). Specifieke voorspellers van de mate van foveal crowding bij kinderen met CVI waren: type laesie (ischemische laesie is geassocieerd met een slechtere visuele uitkomst dan hemorrhagische laesie), oculomotor afwijkingen (niet kunnen fixeren), aanwezigheid van nystagmus en lage acuity ( $< 0,30$  of  $\leq 6/18$ ). Zij suggereert dat crowding het best gemeten kan worden bij 50% ruimte tussen de optotypen.

Khetpal (2012) beschreef de resultaten van het oogheelkundige onderzoek bij 98 kinderen met CVI. De visuele functies van de meeste kinderen waren slecht. Bijna 75% van de kinderen had een 'niveau I of II' visus (alleen licht perceptie, af en toe fixeren en niet in staat iets te volgen). De visus verbeterde enigszins in de loop van de tijd, hoewel er bij 40% van de kinderen geen verbetering te zien was. De volgende oculaire afwijkingen werden gezien: strabismus kwam veel voor en was meestal exotropie (41%), esotropie 19%, milde optische atrofie werd gezien bij 25% van de kinderen, nystagmus bij 21%, matig tot ernstige optische atrofie 17%, amblyopie 12%, fotofobie 4%, retina afwijkingen 4%.

Kooiker (2013) verrichtte een eye tracking (oogbewegingsregistratie) onderzoek naar reactiesnelheid op visuele stimuli door middel van filmpjes en cartoons vertoond op een monitor met geïntegreerde eye tracking bij kinderen met milde oculomotorische afwijkingen, waaronder CVI (risicogroep). De snel reagerende kinderen in de risicogroep waren significant langzamer dan de kinderen in de controlegroep van leeftijd gemaakte gezonde kinderen. De aanwezigheid van nystagmus, perceptuele dysfunctie, gemiddelde visus en leeftijd verschilde niet tussen de verschillende categorieën in de risicogroep.

Lim (2005) gebruikte VEP en preferential looking acuity voor een onderzoek bij 19 à terme geboren kinderen met een voorgeschiedenis van antenatale of perinatale schade/hypoxie of beide, milde tot ernstige neonatale encefalopathie met epileptische aanvallen en bewijs op de MRI voor hersenschade in een patroon typisch voor hypoxisch-ischemische encefalopathie.

Preferential looking acuity liet zien dat deze lager dan normaal voor deze leeftijd was voor bijna alle kinderen. Tussen de eerste en de laatste meting verbeterde het gemiddelde één octave, dat gold ook voor VEP acuity.

Sakai (2003) liet zien dat de contrastgevoeligheid verlaagd was bij negen kinderen met CVI, en dat dit goed te meten was met behulp van de optokinetische nystagmus in respons op bewegende sinusvormige patronen.

Ook werd nog een retrospectief status-onderzoek met 51 kinderen geïnccludeerd (Salati, 2002). Dit betrof kinderen die waren verwezen vanwege een neurologische stoornis, dit betrof een pre- danwel perinatale gebeurtenis met ischemie. Typische kenmerken van de oogbewegingen bij CVI waren: in aanvallen optredende afwijkende oogbewegingen (78%), scheelzien (86%) en defectieve coördinatie van saccades (93%). Verkenning van de omgeving (88%) en fixatie (84%) was ook beperkt. Ook werd verstoorde initiatie en uitvoering van saccades gezien, de afwezigheid van smooth pursuit, afwijkingen in de vergentie, aanwezigheid van nystagmus, instabiele fixatie en afwijkingen bij het systematisch verkennen van de omgeving gezien. Bij oogheelkundig onderzoek werden bij de meeste kinderen geen afwijkingen gezien, maar bij 25% werd afwijkingen aan de papil gezien, zoals gedeeltelijke of generaliseerde bleekheid.

Skoczinski (2004) liet zien dat de grating acuity en vernier acuity (het vermogen om twee lijnen die net niet in elkaar over lopen van elkaar te onderscheiden) verlaagd was bij kinderen met CVI ten opzichte van gezonde kinderen. Grafisch onderzoek liet zien dat de vernier acuity nog ernstiger verminderd was dan de grating acuity en dus gevoeliger is voor het aantonen van CVI.

Watson (2007) onderzocht 39 kinderen met CVI met sweep VEP. De gemiddelde visus was 0,88 log MAR 20/152 grating visus. De gemiddelde Michelson contrast drempelwaarde voor de hele groep was 7,0%, wat staat voor substantiële visuele beperking. Bij de helft van de kinderen verbeterde de visus in de loop van de follow-up van gemiddeld 6,5 jaar.

Een volgend onderzoek van Watson (2009) beschreef sweep VEP, grating acuity, vernier acuity en visus gemeten met preferential looking test bij 39 kinderen met CVI. De VEP grating acuity verlies en VEP vernier acuity verlies waren significant gerelateerd ( $r=0,70$ ) met een helling van 1,31m indicierend dat de vernier acuity gemiddeld een 0,2 log unit slechter was ten opzichte van VEP grating acuity. Het gedrags acuity verlies en het VEP grating acuity verlies waren ook significant gerelateerd ( $r=0,64$ ) met een helling van 1,55, indicierend dat de gedrags acuity meer verminderd was (met ongeveer 0,3 log unit). VEP vernier acuity verlies en gedrags grating acuity verlies waren significant gerelateerd ( $r=0,66$ ), met een helling van 0,85, indicierend dat gedrags acuity een vergelijkbare vermindering liet zien. Ook keken zij naar het voorkomen van oogheelkundige problematiek. Esotropie (19%), exotropie (40%), nystagmus (21%) en opticusatrofie (42%) kwamen veel voor, net als significante refractieafwijkingen ( $>+3D$  of  $<-2D$ ).

Een derde onderzoek van Watson (2010) beschreef 33 kinderen met CVI die gemiddeld zeven jaar gevolgd waren met sweep VEP en visus gemeten met een preferential looking (PL) test. De eerste sweep VEP meting kwam veel hoger uit dan de eerste visus meting met PL test.

De Vernier acuity was beter in overeenstemming met de PL visusmeting van de Acuity VEP. Na een follow-up van gemiddeld zeven jaar was de visus met PL test vergelijkbaar met de eerste meting.

### *Bewijskracht van de literatuur*

Eén systematic review werd gevonden, die beschreef twee kleine observationele niet-vergelijkende studies bij kinderen met CVI, de bewijskracht daarvan was zeer laag.

Verder werden voor deze vraag veel observationele cross-sectionele studies gevonden, daarvan is de bewijskracht laag. Bij de studies van Cavasca (2013), Clarke (1997), Khetpal (2012), Lim (2005), Sakai (2003), Salati (2002) en Watson (2007, 2009, 2010) was er geen controlegroep, hiervan is de bewijskracht zeer laag.

## Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (PICO):

- P: patiënten met afwijkend kijkgedrag die zijn verwezen naar oogarts;  
 I: oogheelkundig en orthoptisch onderzoek bestaande uit verschillende onderdelen onder andere spleetlamponderzoek, pupilreacties, oogbewegingen, oogstand, fundoscopie;  
 C: -  
 O: sensitiviteit en specificiteit voor CVI.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

### *Zoeken en selecteren (Methode)*

In de database Medline (via OVID) is op 18 april 2017 met relevante zoektermen gezocht naar studies over oogheelkundig onderzoek zowel in een perifere centrum (zie de module 'CVI onderzoek in een perifere centrum') als in een universitair medisch centrum en in een centrum voor revalidatie van slechthziende en blinde mensen. De zoekverantwoording is weergegeven onder Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 583 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: onderzoeksdesign: systematic reviews, RCTs, cohortstudies en case series >5 patiënten, maar geen case reports; taal: Nederlands en Engels, leeftijd: ontwikkelingsleeftijd tot en met 18 jaar, periode: geen beperking, populatie: start- dan wel uitkomst- populatie: volgens één van de drie definities van CVI in het raamwerk, niet aangeboren hersenletsel bij 3 tot 12-jarigen en gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften. Studies over NAH na 12 jaar en functionele visusstoornissen werden geëxcludeerd. Studies over leer- en gedragsproblemen werden niet geëxcludeerd om eventuele goede vergelijkingsstudies niet te missen.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 23 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens negen studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder Verantwoording), en 14 studies definitief geselecteerd.

Veertien onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 25-09-2019

Laatst geautoriseerd : 25-09-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- Cavascan NN, Salomao SR, Sacai PY, et al. Contributing factors to VEP grating acuity deficit and inter-ocular acuity difference in children with cerebral visual impairment. *Doc Ophthalmol.* 2014;128(2):91-9.
- Clarke MP, Mitchell KW, Gibson M. The prognostic value of flash visual evoked potentials in the assessment of non-ocular visual impairment in infancy. *Eye.* 1997;11(Pt 3):398-402.
- Frank Y, Kurtzberg D, Kreuzer JA, et al. Flash and pattern-reversal visual evoked potential abnormalities in infants and children with cerebral blindness. *Dev Med Child Neurol.* 1992;34(4):305-15.
- Good WV, Hou C. Sweep visual evoked potential grating acuity thresholds paradoxically improve in low-luminance conditions in children with cortical visual impairment. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(7):3220-4.
- Haase W, Hohmann A. (A new test (C-test) for quantitative examination of crowding with test results in amblyopic and ametropic patients (author's transl)). *Klin Monbl Augenheilkd.* 1982;180(3):210-5. German. PubMed PMID:7078011.
- Huurneman B, Boonstra FN, Cox RF, et al. A systematic review on 'Foveal Crowding' in visually impaired children and perceptual learning as a method to reduce Crowding. *BMC ophthalmol.* 2012;12:27.
- Khetpal V, Donahue SP. Cortical visual impairment: etiology, associated findings, and prognosis in a tertiary care setting. *J Aapos.* 2007;11(3):235-9.
- Kooiker MJ, Pel JJ, van der Steen J. Viewing behaviour and related clinical characteristics in a population of children with visual impairments in the Netherlands. *Res Dev Disabil.* 2014;35(6):1393-401.
- Lim M, Soul JS, Hansen RM, et al. Development of visual acuity in children with cerebral visual impairment. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(9):1215-20.
- Sakai S, Hirayama K, Iwasaki S, et al. Contrast sensitivity of patients with severe motor and intellectual disabilities and cerebral visual impairment. *J Child Neurol.* 2002;17(10):731-7.
- Skoczinski AM, Good WV. Vernier acuity is selectively affected in infants and children with cortical visual impairment. *Dev Med Child Neurol.* 2004;46(8):526-32.

## Neuropsychologisch onderzoek bij CVI

### Uitgangsvraag

Welke neuropsychologische testen zijn bruikbaar in het neuropsychologisch onderzoek van kinderen met CVI?

### Aanbeveling

Verricht bij kinderen met verdenking op stoornissen in de visuele aandachts- of perceptieve functies tijdens de **screening** het visueel perceptieonderzoek met behulp van de Motor-free Visual Perception Test. Deze screening kan in verschillende instellingen plaatsvinden en kan richtinggevend zijn. Verwijs bij aanhoudende verdenking op CVI ondanks een niet afwijkende screening voor verdere diagnostiek, gezien het beperkte meetbereik van de MVPT (zie aanbevelingen 2 en 3).

Verwijs voor (neuro)psychologische **diagnostiek** naar CVI naar een centrum voor revalidatie van slechtziende en blinde mensen, wanneer sprake is van discrepanties in het neurocognitieve profiel ten nadele van de visuele waarnemingsfuncties (visueel selectieve aandacht, visueel geheugen, visuele verwerkingsnelheid).

Verricht bij kinderen met verdenking op stoornissen in de visuele aandachts- of perceptieve functies tijdens het diagnostisch proces het volgende (neuro)psychologisch onderzoek:

- visueel perceptieonderzoek met behulp van de Developmental Test of Visual Perception (DTVP), L94;
- neuropsychologisch onderzoek naar stoornissen in de visuele organisatie, herkenning onder verminderde voorwaarden en herkenning in ruis. Op basis van het literatuuronderzoek is er geen duidelijke voorkeur voor specifieke tests;
- overige aspecten van de visuele informatieverwerking: (selectieve) aandacht, visueel-ruimtelijke waarneming, visuele identificatie;
- discrepanties binnen het neurocognitieve functieprofiel ten nadele van visuele informatieverwerkingsfuncties zoals binnen de aandachts-, motorische- en geheugenfuncties.

Vergelijk de testprestaties bij de onderzochte kinderen met het eigen mentale ontwikkelingsniveau.

Beoordeel of de stoornissen in de visuele aandacht en/of perceptie passen binnen de medische geschiedenis en de gerapporteerde (visuele) beperkingen in activiteiten en participatie.

Bespreek kenmerken van andere ontwikkelingsstoornissen en/of differentiaal diagnostische overwegingen met ouders/verzorgers van kinderen met een verdenking op CVI.

Overweeg bij (zeer) jonge kinderen en bij twijfel over de aard van de stoornissen in de visuele aandacht en/of perceptie een werkdiagnose CVI.

Volg kinderen nadat CVI is vastgesteld, of wanneer er twijfel bestaat over de aard van de stoornissen in de visuele aandacht en/of perceptie, op tot de (ontwikkelings)leeftijd van 12 jaar, of minimaal totdat er geen veranderingen in het diagnostische beeld meer te verwachten zijn.

Bespreek de bevindingen van het neuropsychologische onderzoek in een multidisciplinair overleg en weeg deze mee in het diagnostische vervolgtraject.

## Overwegingen

Voor deze uitgangsvraag werden drie neuropsychologische tests gevonden met een lage evidentie voor hun diagnostische accuratesse bij het vaststellen van CVI. Gezien de psychometrische eigenschappen heeft de MVPT de voorkeur wanneer een screenend oordeel over de visuele perceptie gewenst is (kortere test, één generieke uitkomstmaat). De DTVP wordt bij voorkeur ingezet voor diagnostiek, omdat de subtests enkele aspecten van de visuele perceptie differentiëren. Hoewel de TVPS een hoge test-hertest betrouwbaarheid als geheel heeft, zijn enkele subtests onvoldoende betrouwbaar (Auld, 2011). Geen van de gevonden tests is genormeerd voor de Nederlandse populatie, terwijl er aanwijzingen bestaan voor prestatieverschillen tussen de Amerikaanse en Aziatische kinderen (Chang, 2005; Cheung, 2006). Het is niet bekend of de normgegevens extrapolerebaar zijn binnen Westerse samenlevingen. Verder dient opgemerkt te worden dat de MVPT en DTVP slechts enkele aspecten van de visuele perceptie meten en genormeerd zijn voor gebruik vanaf 4-jarige leeftijd.

Er bestaan aanwijzingen voor relaties tussen het mentale ontwikkelingsniveau en prestaties op tests voor visuele perceptie: kinderen met een verstandelijke beperking presteren niet afwijkend op visuele perceptie tests wanneer zij beoordeeld werden naar het verstandelijke niveau in plaats van kalenderleeftijd, terwijl kinderen met neonatale risicofactoren voor stoornissen in de visuele perceptie wel vaker afwijkend presteren dan een controlegroep (Stiers, 2001). Naar mening van de werkgroep dient een kind beoordeeld te worden binnen de context van de mentale ontwikkeling, om het risico op vals-positieven en overdiagnostiek te beperken.

Ondanks de beperkingen in beschikbare tests voor visuele perceptie is herhaaldelijk aanbevolen om de visuele perceptie bij neuropsychologische diagnostiek volledig te onderzoeken om een gericht therapeutisch advies te kunnen geven (Fazzi, 2009; Ortibus, 2011; Boot, 2010). Werkmodellen voor neuropsychologische diagnostiek van visuele waarnemingsfuncties noemen de volgende waarnemingsfuncties: visueel selectieve aandacht, visueel-ruimtelijke waarneming, visuele identificatie, visuomotorische functies, visuele (werk)geheugens en visuele verwerkingssnelheid (Fazzi, 2009; niet gepubliceerde gedeelde mening van VIVIS (vereniging voor mensen met een visuele beperking); Zuidhoek, 2015a; Zuidhoek, 2015b). Om van een stoornis in de visuele aandacht of perceptie te kunnen spreken, mogen afwijkende testresultaten niet verklaard worden door stoornissen in visueel sensorische- en oculomotorische functies, executieve functies of door een algemene stoornis in de aandachts-, geheugen- mentale- of auditieve functies. In een studie met de visuele perceptietest L94 blijken de volgende perceptieve stoornissen kenmerkend in een groep hoog-risico kinderen: visuele organisatie, herkenning onder verminderde voorwaarden en herkenning in ruis (Stiers, 2009). Naar mening van de werkgroep kunnen deze kenmerken richting gevend zijn bij het NPO.

Vanuit differentiaal diagnostisch oogpunt komen dysfuncties in de visuele waarneming ook voor bij andere ontwikkelingsstoornissen.

Dat zijn dysfuncties in de visuele aandacht, visuele verwerkingssnelheid, of visueel geheugen (bijvoorbeeld bij ADHD en autisme spectrum stoornissen), dysfuncties in de visuele identificatie (bij dyslexie), dysfuncties in de

visueel-ruimtelijke waarneming, visuo-motoriek (bij stoornissen in de motoriek/coördinatie) (niet gepubliceerde gedeelde mening van VIVIS). Er bestaat echter nauwelijks gericht onderzoek naar co-morbiditeit van CVI en ontwikkelingsstoornissen (Grinter, 2010). Naar mening van de werkgroep zou daarom in multidisciplinair verband afgewogen moeten worden hoe de visuele stoornissen passen in het medisch beeld en bij de door kind/ouders genoemde visuele beperkingen op activiteiten- en participatieniveau. Indien visuele dysfuncties niet te verklaren zijn en/of niet passen bij een andere ontwikkelingsstoornis, kan van CVI gesproken worden.

Gezien de voortdurende hersenontwikkeling van kinderen is te overwegen het NPO periodiek te herhalen tot de leeftijd van 12 jaar (Kovacs, 2000; Klaver, 2011). Bij twijfel over de differentiaal diagnostiek en/of bij jonge leeftijd (<6 jaar) kan gekozen worden voor een werkdiagnose CVI, zolang de aard van de visuele dysfuncties onduidelijk is maar een voorlopige diagnose gewenst wordt in het kader van een interventie. Bij voorkeur zijn de geldigheidsduur van de werkdiagnose en aanvullend vereiste metingen om tot een besluit te komen zover als mogelijk gespecificeerd. Een observatieperiode (procesdiagnostiek) kan hier deel van uitmaken.

Ondanks de beperkte evidentie biedt een NPO therapeutische voordelen, omdat het inzicht verschaft in de aard van de visuele waarnemingsdysfuncties en er vanuit het sterkte/zwakte profiel directe aanwijzingen volgen voor de focus van interventies. Een NPO is, behalve de vereiste mentale inspanning, niet belastend voor een kind. Een NPO is tijdsintensief en de beschikbaarheid van specialistisch geschoolde psychologen voor neuropsychologische diagnostiek van CVI is zeer beperkt. Het is derhalve raadzaam om het risico op oververwijzing te minimaliseren en om alternatieve diagnoses in een zo vroeg mogelijk stadium van de diagnostiek in overweging te nemen.

Samenvattend zijn er twee valide en betrouwbare tests gevonden om aspecten van de visuele perceptie te meten en daarmee geschikte middelen voor het NPO bij CVI. Tevens lijkt het van belang om de visuele aandachts- en perceptieve functies te beoordelen binnen de context van het mentale ontwikkelingsniveau. Hoewel het diagnostisch instrumentarium beperkt is, lijkt het zinvol om een breed spectrum van visuele aandachts- en perceptieve functies in beschouwing te nemen in een NPO naar CVI. Gestoorde visuele organisatie, herkenning onder verminderde voorwaarden en herkenning in ruis zijn mogelijk kenmerkende informatieverwerkingsstoornissen voor CVI. Differentiaal diagnostisch verdienen andere ontwikkelingsstoornissen waarbij visuele waarnemingsdysfuncties voorkomen de aandacht. Stoornissen in de visuele aandachts- en perceptieve functies verdienen opgevolgd te worden tot 12-jarige leeftijd, terwijl <6 jaar terughoudendheid in de diagnose gewenst kan zijn. Naast diagnostische overwegingen kunnen de uitkomsten van een NPO ook therapeutische aanknopingspunten bieden.

Naast het oogheelkundig en orthoptisch onderzoek die in een universitair medisch centra en/of in centra voor revalidatie van slechtziende en blinde mensen wordt uitgevoerd, kunnen eventueel ook andere onderzoeken plaatsvinden. Hiervoor is multidisciplinaire samenwerking noodzakelijk, waar nodig centrum overstijgend. Aan een multidisciplinair CVI overleg nemen minimaal een kinderoogarts, kinderneuroloog, orthoptist, en neuropsycholoog deel. In de module 'Organisatie van zorg' wordt hier verder op ingegaan.

## Inleiding

Kinderen met een verdenking op CVI worden in Nederland vaak verwezen naar centra voor revalidatie van



slechtziende en blinde mensen voor het verrichten van neuropsychologisch onderzoek (NPO) om stoornissen in de visuele aandacht en -perceptie te objectiveren. Dat gebeurt wanneer bij elders verricht oogheeskundig, orthoptisch of (neuro)psychologisch onderzoek een stoornis in deze aspecten van de visuele informatieverwerking wordt vermoed en wanneer er geen oogheeskundige verklaring is voor de visuele problemen.

Hoewel wordt aanbevolen om een NPO te verrichten bij kinderen met een verdenking op CVI, ontbreekt consensus over de invulling daarvan. Het kan voor professionals onduidelijk zijn op welke leeftijd en op welk moment in het diagnostisch proces het uitvoeren van een NPO zinvol is. Om het NPO bij kinderen met verdenking op CVI meer doelmatig in te zetten, moet duidelijk zijn 1) welke visuele aandachts- en visueel perceptieve functies dienen te worden onderzocht, 2) welke neuropsychologische tests daarvoor geschikt zijn, 3) welk testresultaat op CVI wijst en 4) wanneer een afwijkend resultaat niet op CVI wijst (differentiaal diagnostiek). Transparantie over de opzet en mogelijkheden van het NPO kan bijdragen aan doelmatige diagnostiek en tijdige en adequate verwijzing en hulpverlening.

## Conclusies

<b>Laag GRADE</b>	De Motor-free Visual Perception Test en de Developmental Test of Visual Perception lijken een hoge interne consistentie te hebben voor de gehele test.  <i>Bronnen (Auld, 2011)</i>
<b>Geen GRADE</b>	Er werden geen artikelen gevonden die sensitiviteit en specificiteit hebben onderzocht.

## Samenvatting literatuur

### *Beschrijving studies*

De systematische review van Auld (2011) beschrijft de klinimetrische eigenschappen van meetinstrumenten voor visuele perceptie bij kinderen met een hemiplegie. Omdat CVI voorkomt bij de meerderheid van de kinderen met CP/hemiplegie is dit artikel geïnccludeerd in de literatuuranalyse.

De systematische literatuuranalyse werd gedaan in PubMed (1950 tot juli 2010), Medline (1982 tot juli 2010), CINAHL (1981 tot juli 2010), EMBASE (1966 tot juli 2010), Cochrane (1996 tot juli 2010), Web of Science (1900 tot juli 2010). In de evidence-tabel staan de uitgebreide inclusie- en exclusiecriteria weergegeven. Er werden 112 artikelen gevonden, waarvan er 93 zijn geëxcludeerd. In deze 19 artikelen werden 44 meetinstrumenten beschreven, waarvan er uiteindelijk drie voldeden aan de inclusiecriteria, namelijk de Motor-free Visual Perception Test (MVPT), Test of Visual Perceptual Skills (TVPS) en Developmental Test of Visual Perception second edition (DTVP-2). Voor alle testen zijn klinimetrische data beschikbaar van normatieve studies, echter niet van studies van kinderen met hemiplegie. De MVPT is een test die wordt gebruikt bij kinderen tussen de 4 en 11 jaar. De TVPS is een test die ontwikkeld is voor kinderen tussen 4 en 13 jaar, de test kan tegenwoordig ook gebruikt worden tot 18 jaar. De DTVP is een test voor kinderen tussen de 4 en 10 jaar. De auteurs raden aan om de DTVP en de MVPT in de klinische praktijk te gebruiken, omdat deze testen de beste klinimetrische eigenschappen bezitten.

## *Resultaten*

### Specificiteit en sensitiviteit

Niet gerapporteerd (Auld, 2011).

### Test-hertest betrouwbaarheid

#### ***MVPT***

De MVPT laat een hoge test-hertest betrouwbaarheid zien voor de gehele test bij normaal ontwikkelde kinderen en kinderen met leerproblemen: intraclass correlation coefficients (ICCs=0,63–0,79).

#### ***TVPS***

De TVPS laat een hoge test-hertest betrouwbaarheid zien voor de gehele test bij kinderen met leerproblemen (ICCs=0,81).

#### ***DTVP***

Auld (2011) rapporteren geen ICCs voor de DTVP.

### Interne consistentie

#### ***MVPT***

De MVPT heeft een hoge interne consistentie voor de totale test (Cronbach's coefficient  $\alpha$  4–10 jaar = 0,69–0,87; >11 jaar: 0,86 tot 0,9)

#### ***TVPS***

De interne consistentie van de subtesten van de TVPS varieert tussen studies van laag tot excellent.

#### ***DTVP***

De DTVP laat over het algemeen een hoge interne consistentie zien (Cronbach's  $\alpha$  coefficients = 0,8 tot 0,97 wat betreft de subtesten; 0,93 of hoger voor de gehele test).

### *Bewijskracht van de literatuur*

De bewijskracht voor de uitkomstmaat betrouwbaarheid is met twee niveaus verlaagd naar laag, gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: het artikel noteert onvoldoende karakteristieken over de geïnccludeerde en geëxcludeerde artikelen en geen kwaliteitsbeoordeling van de geïnccludeerde artikelen) en extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid: het artikel beschrijft de meetinstrumenten bij kinderen CP/hemiplegie en niet bij CVI).

## **Zoeken en selecteren**

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (PICO):

P: kinderen met verdenking op CVI;

I: neuropsychologische test;

C: niks doen of andere test;  
O: diagnostische accuratesse.

Referentietest: er is geen gouden standaard. Diagnose CVI wordt gesteld op basis van het klinische oordeel. CVI wordt aangehouden zoals gedefinieerd door de onderzoekers in het artikel.

### *Relevante uitkomstmaten*

De werkgroep achtte betrouwbaarheid, sensitiviteit en specificiteit voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

### *Zoeken en selecteren (Methode)*

In de databases Medline (via OVID), PsycINFO (via OVID) is op 26 juni 2017 met relevante zoektermen gezocht naar neuropsychologisch onderzoek om de diagnose CVI vast te stellen. De zoekverantwoording is weergegeven onder Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 588 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: onderzoeksdesign: systematic reviews, RCT's, case control, cohortstudies en case series >2 patiënten, maar geen case reports; taal: Engels, leeftijd: ontwikkelingsleeftijd tot en met 18 jaar, periode: geen beperking, populatie: start- dan wel uitkomst- populatie: volgens één van de drie definities van CVI in het raamwerk, niet-aangeboren hersenletsel bij 3 tot 12-jarigen en gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften. Studies over NAH na 12 jaar en functionele visusstoornissen werden geëxcludeerd. Studies over leer- en gedragsproblemen werden niet geëxcludeerd om eventuele goede vergelijkingsstudies niet te missen.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie tien studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens negen studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder Verantwoording), en één studie definitief geselecteerd.

Eén onderzoek is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

## **Verantwoording**

Laatst beoordeeld : 25-09-2019

Laatst geautoriseerd : 25-09-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## **Referenties**

Auld M, Boyd R, Moseley GL, et al. Seeing the gaps: a systematic review of visual perception tools for children with hemiplegia. *Disabil Rehabil.* 2011;33(19-20):1854-65.

- Boot FH, Pel JJ, Steen J van der, et al. Cerebral Visual Impairment: which perceptive visual dysfunctions can be expected in children with brain damage? A systematic review. *Res Dev Disabil* 2010;31:1149-1159.
- Chan P, Chow S. Reliability and validity of the Test of Visual Perceptual Skills (non-motor) revised for Chinese preschoolers. *Am J Occup Ther* 2005; 59: 369389.
- Cheung P, Poon M, Leung M, et al. The Developmental Test of Visual Perception-2 Normative Study on the Visual-Perceptual Function for Children in Hong Kong, *Physical & Occupational Therapy In Pediatrics*, 2006; 25(4), 29-43.
- Fazzi E, Bova S, Giovenzana A, et al. Cognitive visual dysfunctions in preterm children with periventricular leukomalacia. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2009; 51(12), 974-981.
- Grinter EJ, Maybery MT, & Badcock DR. Vision in developmental disorders: is there a dorsal stream deficit? *Brain research bulletin*, 2010; 82, 147-160.
- Klaver P, Marcar V, Martin E. Neurodevelopment of the visual system in typically developing children. *Prog Brain Res*. 2011;189:113-36. PubMed PMID: 21489386.
- Kovács I. Human development of perceptual organization. *Vision Res*. 2000;40(10-12):1301-10. PubMed PMID: 10788641.
- Ortibus EL, de Cock PP, Lagae LG. Visual perception in preterm children: what are we currently measuring? *Pediatr Neurol*. 2011 Jul;45(1):1-10.
- Stiers P, van den Hout BM, Haers M, et al. The variety of visual perceptual impairments in pre-school children with perinatal brain damage. *Brain and Development*. 2001; 23(5), 333-348.
- Zuidhoek, S. (2015a). The role of attention and executive brain functions in seeing and behavior in children with CVI. In Hall Lueck A. & Dutton G.N. (Eds.), *Vision and the Brain, Understanding cerebral visual impairment in children*. New York, USA: AFB Press.
- Zuidhoek, S., Hyvärinen, L., Jacob, N., et al. (2015b). Assessment of functional vision: Assessment of visual processing in children with CVI. In Hall Lueck A. & Dutton G.N. (Eds.), *Vision and the Brain, Understanding cerebral visual impairment in children*. New York, USA: AFB Press.

## Neuroradiologie bij CVI

### Uitgangsvraag

Wat is de rol van de neuroradiologische beeldvorming bij het stellen van de diagnose CVI?

*De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen*

1. Wat is de voorspellende waarde van een MRI bij kinderen met een risico op het krijgen van CVI?
2. Bij kinderen met afwijkend kijkgedrag die doorverwezen zijn, wat is de rol van MRI bij de differentiaaldiagnose CVI?

### Aanbeveling

Consulteer een (kinder)neuroloog wanneer beeldvormend onderzoek (MRI) wordt overwogen.

Overleg met de ouders/verzorgers of een MRI van de hersenen uitgevoerd moet worden, gezien de belasting en het mogelijke risico voor het kind is terughoudendheid gewenst. Bespreek daarnaast dat een MRI niet doorslaggevend voor de diagnosestelling van CVI is.

Overweeg een MRI bij twijfel over de diagnosestelling CVI of om andere oorzaken van een slechte visus uit te sluiten. Daarnaast kan een MRI in sommige gevallen meer duidelijkheid te geven over de etiologie van CVI.

Bespreek de bevindingen van het eventueel uitgevoerde beeldvormend onderzoek in een multidisciplinair overleg en weeg deze mee in het diagnostische vervolgtraject.

### Overwegingen

Bij kinderen met een risico op CVI is een verband tussen aanwezigheid en uitgebreidheid van schade aan de visuele banen op de MRI en het visueel functioneren. Aanzienlijke schade lijkt redelijk visueel functioneren echter niet uit te sluiten.

Ook bij kinderen met afwijkend kijkgedrag die doorverwezen zijn lijkt een verband te bestaan tussen 'MRI-afwijkingen' (bijvoorbeeld globale corticale atrofie/ischaemische encefalopathie, periventriculaire leukomalacie of structurele malformaties; agenesie van het corpus callosum, porencefalische cyste, lissencephaly, Chiari malformatie) en de aanwezigheid van CVI.

Afwijkingen op de MRI, met name gelokaliseerd in het visuele systeem, kunnen ondersteunend zijn voor de diagnose CVI en meer inzicht geven in de etiologie. Een normale MRI scan sluit echter de diagnose CVI niet uit. Wanneer een MRI wordt overwogen is het vanzelfsprekend daar een (kinder)neurologisch onderzoek vooraf aan te laten gaan.

Indien MRI bij kinderen onder algehele anesthesie moet plaatsvinden is dit een invasief onderzoek wat risico's voor het kind met zich meebrengt. De werkgroep is dan ook van mening dat om deze reden terughoudendheid gewenst is.

Er zijn echter alternatieven voor anesthesie beschreven welke overwogen kunnen worden (McGuirt, 2016). Bij jonge kinderen (<1 jaar) kan overwogen worden of echografie van de hersenen volstaat. In situaties waarbij een sterke klinische verdenking is van CVI bij het kind, is de werkgroep van mening dat het uitvoeren van een MRI overwogen kan worden. Juist om andere oorzaken (zoals hydrocephalus, status na hypoglykemie, druk op chiasma dan wel postchiasmaal deel door bijvoorbeeld een tumor) van slecht zien uit te sluiten, zodat hier rekening mee gehouden kan worden bij het revalidatie- en schooltraject.

Naast het oogheelkundig en orthoptisch onderzoek die in een universitair medisch centra en/of centra voor revalidatie van slechtziende en blinde mensen wordt uitgevoerd, kunnen eventueel ook andere onderzoeken plaatsvinden. Hiervoor is multidisciplinaire samenwerking noodzakelijk, waar nodig centrum overstijgend. Aan een multidisciplinair CVI overleg nemen minimaal een kinderoogarts, kinderneuroloog, orthoptist, en neuropsycholoog deel. In de module 'Organisatie van zorg' wordt hier verder op ingegaan.

## Inleiding

Neuroradiologische beeldvorming zou bij kinderen met risico op of verdenking van CVI kunnen worden toegepast om schade aan het gedeelte van de hersenen, dat betrokken is bij de visuele verwerking, in kaart te brengen. Hierbij kan gedacht worden aan embryologische aandoeningen (encefalocel, holoprosencefalie), corticale ontwikkelingsmalformaties (occipitale lissencefalie, pachygyrie, polymicrogyrie, schizencefalie), periventriculaire leukomalacie, peri- en intraventriculaire bloedingen, neonatale encefalopathie of cerebrale ischemie na de perinatale periode (Taylor, 2017). Deze aandoeningen kunnen zorgen voor schade aan de visuele banen. Bij de te vroeg geborene is bij zuurstofgebrek de witte stof gevoeliger voor schade en bij de voldragen pasgeborene betreft het vaker de grijze stof (cortex). Door de hersenschade kan een breed scala aan cerebrale visuele stoornissen (CVI) ontstaan welke kan variëren van een (soms zelfs onopgemerkt) gezichtsvelddefect tot ernstige visuele verwerkingsproblemen en blindheid. De waarde van neuroradiologische beeldvorming is echter nog onduidelijk bij de beschreven patiëntengroep. Deze module zal resulteren in een advies welke plek neuroradiologische beeldvorming heeft bij het stellen van de diagnose CVI. Gezien de ongewenstheid van het verrichten van CT bij kinderen vanwege stralenbelasting (Pearce, 2012) en de onmogelijkheid om echografie uit te voeren na de leeftijd van 1 jaar zal de focus in deze module liggen op MRI

## Conclusies

<b>Zeer laag GRADE</b>	<p>Bij kinderen met CVI werden vaak afwijkingen gevonden op de MRI die een relatie hebben met de visuele banen. De beschreven afwijkingen zijn echter niet identiek. Bij de kinderen zonder CVI worden minder vaak afwijkingen op de MRI gezien.</p> <p><i>Bronnen (Sie, 2005; Khetpal, 2007; Lambert, 1987; Uggetti, 1996; Van Genderen, 2012)</i></p>
------------------------	---

## Samenvatting literatuur

### *Beschrijving studies en resultaten*

In een longitudinale prospectieve studie (Sie, 2005) werden 53 prematuren met bilaterale periventriculaire densiteiten bij schedel echografie geïncludeerd die op de intensive care afdeling van een universitair medisch centrum waren aangemeld. Deze kinderen waren gemiddeld 31,1 weken (SD ± 5.6) en ondergingen een MRI en

neurologisch onderzoek. Uiteindelijk kregen 46 kinderen een follow-up MRI-scan op 1,5 jarige leeftijd. Een duidelijke correlatie werd gevonden tussen de aanwezigheid en omvang van schade aan de occipitale witte en grijze stof en CVI. In alle gevallen waren bilaterale laesies in meer dan één occipitale witte stof locatie (bijvoorbeeld, periventriculair, diepgelegen of subcorticaal) geassocieerd met CVI. Bij één kind met aanzienlijke schade van de radiatio optica normaliseerden de visuele uitkomsten.

Tevens waren normale of zo goed als normale neonatale visuele MRI-scores gecorreleerd aan een normale visuele ontwikkeling (Sie, 2005).

In een retrospectief onderzoek (Khetpal, 2007) werden 98 kinderen geïnccludeerd die waren verwezen naar een tertiair centrum voor kinder-neuro-oftalmologie en die uiteindelijk de diagnose CVI kregen. Deze kinderen waren gemiddeld 3,1 jaar en varieerden in leeftijd van 0,2 tot 19 jaar. Zij ondergingen een uitgebreid neuro-oftalmologisch en neuroradiologisch onderzoek. Ongeveer 70% van de kinderen kreeg een CT of MRI ten tijde van de diagnosestelling. Uitkomsten waren de afwijkingen op CT en MRI. Van deze kinderen werd bij 83% een afwijkend beeld gevonden en de meerderheid had schade aan zowel de grijze als witte stof. Global cortical atrophy, ischemic encefalopathy was aanwezig bij 42,2% en milde optic atrophy was aanwezig bij 40% van de patiënten. Periventriculaire leukomalacie bij 10,5% en structurele malformaties, zoals agenesie van het corpus callosum, porencefalische cyste, lissencephaly en Chiari malformatie bij 21%. De visuele functie verbeterde het minst bij patiënten met structurele hersenbeschadiging en het meest bij prematuren (Khetpal, 2007).

In een ander retrospectief onderzoek (Lambert, 1987) werden 75 kinderen tot zes jaar met een hypoxic insult geïnccludeerd die waren verwezen naar een universitair kinderziekenhuis en die uiteindelijk de diagnose CVI kregen. Een CT-scan werd gemaakt bij 28 kinderen en bij twee kinderen een MRI scan. Van alle kinderen gediagnosticeerd met CVI werd diffuse atrophy gezien bij 12 kinderen, periventriculaire leukomalacie bij acht, een infarct van de occipitaalkwab en milde atrofie van de nervus opticus bij zes, watershed infarct van de parieto-occipital regio bij twee. Twee kinderen hadden normale scans van de posterior visuele pathway en beiden hadden gunstige visuele uitkomsten (Lambert, 1987).

Een andere retrospectieve studie (Uggetti, 1996) includeerde 27 prematuren met cerebrale parese als resultaat van periventriculaire leukomalacia met een gemiddelde leeftijd van 34 maanden (range 16 maanden tot 8 jaar). Ieder kind onderging een compleet oogheelkundig en neuroradiologisch onderzoek. CVI werd bij 17 kinderen vastgesteld. MRI-uitkomsten correleerden met de visus. Er was voornamelijk een relatie tussen visuele en de vermindering van peritrigonale witte stof en calcarine atrofie aan de andere kant (Uggetti, 1996).

Een retrospectieve studie van Van Genderen (2012) includeerde 53 schoolgaande kinderen met goede binoculaire visus, maar een verdenking op CVI, die waren verwezen naar een tertiair centrum voor visueel beperkten (Bartiméus). Deze kinderen waren gemiddeld acht jaar oud en varieerden in de leeftijd van vijf tot 16 jaar. Zij ondergingen allemaal een uitgebreid visueel en volledig oogheelkundig en orthoptisch onderzoek. Tevens heeft een ervaren kinderpsycholoog alle kinderen neuropsychologisch onderzocht. Uiteindelijk werden er 30 kinderen gediagnosticeerd met CVI en 23 niet. In de groep met CVI werd bij 28 kinderen een MRI-scan gemaakt en in de niet-CVI groep bij zes kinderen. Alle kinderen met CVI hadden een abnormale medische voorgeschiedenis, waarvan 21 prematuur waren geboren, perinatale asfyxie bij zeven aanwezig was en twee hersenafwijkingen hadden. Twintig kinderen hadden milde tot matige cerebrale parese en acht kinderen hadden

epilepsie. In de niet-CVI groep hadden zes kinderen (26%) een abnormale medische voorgeschiedenis: vier prematuur, één kind had hydrocephalus en één kind had epilepsie. In de CVI-groep waren MRI-afwijkingen te zien bij 86% van de kinderen.

Bij prematuren was vooral periventriculaire leukomalacie aanwezig en bij à terme geboren en waren vooral cerebrale infarcten en hypoglykemie het gevolg van perinatale hypoxisch-ischaemische events. MRI was normaal in vier kinderen. In de groep kinderen zonder CVI had één van de zes kinderen die een MRI hadden ondergaan, een abnormaal MRI-beeld (Van Genderen, 2012).

### *Bewijskracht van de literatuur*

#### Afwijkingen op MRI

De bewijskracht voor de uitkomstmaat afwijkingen op MRI is verlaagd naar zeer laag gezien de heterogeniteit in patiëntenpopulatie en uitkomsten, kleine studiegrootte en de retrospectieve opzet en hoge risk of bias van de geïncorporeerde observationele studies.

### **Zoeken en selecteren**

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Is een MRI nodig voor het stellen van de diagnose CVI?

De volgende twee PICO's zijn geformuleerd:

#### PICO 1:

P: kinderen die risico lopen op CVI;

I: MRI-onderzoek;

C: andere testen om tot de diagnose CVI te komen;

O: voorspellende waarde van MRI voor CVI.

#### PICO 2:

P: kinderen met verdenking op CVI;

I: MRI-onderzoek;

C: kinderen zonder CVI met MRI-onderzoek, ander beeldvormend onderzoek of andere tests om CVI vast te stellen;

O: afwijkingen op MRI passend bij CVI.

### *Relevante uitkomstmaten*

De werkgroep achtte een afwijkende MRI met beschadiging van de visuele banen en/of visuele cortex voor de besluitvorming de belangrijkste uitkomstmaat.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaat, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

### *Zoeken en selecteren (Methode)*

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) is 05 juli 2017 met relevante zoektermen gezocht naar de plaats van neuroradiologische beeldvorming bij het stellen van de diagnose CVI. De



zoekverantwoording is weergegeven onder Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 521 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematic reviews, RCTs, cohortstudies en case series >5 patiënten, geen case reports; taal: Nederlands en Engels, leeftijd: ontwikkelingsleeftijd tot en met 18 jaar, periode: geen beperking, populatie: start- dan wel uitkomst- populatie: volgens één van de drie definities van CVI in het raamwerk, niet aangeboren hersenletsel bij 3 tot 12-jarigen en gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften. Studies over NAH na 12 jaar en functionele visusstoornissen werden geëxcludeerd. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 50 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 45 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder Verantwoording), en vijf studies definitief geselecteerd.

Vijf onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekenmerken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 25-09-2019

Laatst geautoriseerd : 25-09-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- Genderen M van, Dekker M, Pilon F, et al. Diagnosing cerebral visual impairment in children with good visual acuity. *Strabismus*. 2012;20(2):78-83.
- Khetpal V, Donahue SP. Cortical visual impairment: etiology, associated findings, and prognosis in a tertiary care setting. *J Aapos*. 2007;11(3):235-9.
- Lambert SR, Hoyt CS, Jan JE, et al. Visual recovery from hypoxic cortical blindness during childhood. Computed tomographic and magnetic resonance imaging predictors. *Arch Ophthalmol*. 1987;105(10):1371-7.
- McGuirt D. Alternatives to Sedation and General Anesthesia in Pediatric Magnetic Resonance Imaging: A Literature Review. *Radiol Technol*. 2016;88(1):18-26.
- Pearce MS, Salotti JA, Little MP et al. *Lancet*. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. 2012; 380(9840): 499505. PMID: PMC3418594.
- Sie LT, Hart AA, van Hof J, et al. Predictive value of neonatal MRI with respect to late MRI findings and clinical outcome. A study in infants with periventricular densities on neonatal ultrasound. *Neuropediatrics*. 2005;36(2):78-89.
- Taylor & Hoyts *Pediatric Ophthalmology and strabismus*, fifth edition, editor Scott R Lambert. ISBN: 978-0-7020-6616-1. Chapter 60 page 629-632.
- Uggetti C, Egitto MG, Fazzi E, et al. Cerebral visual impairment in periventricular leukomalacia: MR correlation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996;17(5):979-85.

## Genetische diagnostiek bij CVI

### Uitgangsvraag

Wat is de plaats van genetische diagnostiek bij het stellen van de diagnose CVI?

*Om de uitgangsvraag te beantwoorden heeft de werkgroep een aantal deelvragen geformuleerd:*

1. Wat is de bijdrage van een genetische diagnose bij het verwijzen van een kind voor onderzoek naar CVI?
2. Wanneer dient een kind met verdenking op CVI te worden doorverwezen voor genetisch onderzoek?

### Aanbeveling

Besluit tijdens een multidisciplinair CVI overleg en in overleg met de ouders/verzorgers of het kind met een verdenking op CVI, bij wie geen duidelijke oorzakelijke verklaring is, verwezen moet worden naar een klinisch geneticus.

Overweeg als klinisch geneticus bij het vaststellen van een genetische diagnose om kinderen te verwijzen naar een oogarts voor onderzoek naar CVI indien:

- meerdere malen CVI is beschreven in de literatuur bij deze diagnose of;
- tenminste éénmaal CVI is beschreven in de literatuur, en er slechts enkele personen zijn beschreven met deze diagnose.

Bespreek de bevindingen van het eventueel uitgevoerde genetische onderzoek in een multidisciplinair overleg en weeg deze mee in het diagnostische vervolgtraject.

### Overwegingen

Op drie artikelen na waren alle gevonden studies waarin een mogelijke associatie gevonden werd tussen CVI en een genetische diagnose case reports of case series. Onderzoek onder een CVI populatie naar de genetische oorzaken is slecht beperkt verricht (Bosch 2014a,b en 2016), en alleen bij personen met een gezichtsscherpte van  $\leq 0,3$ . Omgekeerd zijn er geen grote studie cohorten waarbij personen met een specifieke genetische oorzaak gericht worden onderzocht op de aan- of afwezigheid van CVI. Wel werden in verschillende case series en reports CVI vermeld als een van de kenmerken. Alhoewel deze reports eigenlijk niet van voldoende kwaliteit zijn om opgenomen te worden in de richtlijn, is bij gebrek aan beter een tabel gemaakt waarin de gevonden genetische diagnoses zijn opgenomen waarbij CVI vermeld wordt als één van de kenmerken (Tabel 6 in 'Gevonden genetische aandoening uit case reports en case series' bij de aanverwante producten). Hierbij moeten de volgende kanttekeningen worden gemaakt:

1. CVI kan een co-morbiditeit zijn, zonder relatie met de genetische aandoening.
2. De tabel zegt niks over de frequentie waarbij CVI bij deze aandoening voorkomt, en of verwijzing voor verder onderzoek inderdaad gerechtvaardigd is.
3. Afwezigheid van een genetische aandoening in de tabel, wil niet zeggen dat CVI er niet bij voor kan komen, omdat CVI niet altijd structureel onderzocht wordt danwel vermeld in de titel en of abstract.

De werkgroep is van mening dat een case by case benadering zinvol is waarbij de klinisch geneticus gebruik maakt van een actuele literatuur search naar de genetische aandoening of screening op CVI bij de betreffende patiënt. Indien CVI meerdere malen beschreven is óf eenmalig indien er slechts enkele patiënten bekend zijn, adviseren wij verwijzing naar een oogarts voor onderzoek naar CVI.

Daarnaast blijkt dat er bij een deel van de kinderen met CVI geen duidelijke verklaring is (Bosch 2014b). Bij deze kinderen is verwijzing naar een klinisch geneticus zinvol. Genetisch onderzoek in een kleine geselecteerde patiëntengroep (n=56) met CVI zonder duidelijke verklaring leidde in 30 tot 50% tot een genetische verklaring (Bosch, 2015). Hieruit volgt de aanbeveling om bij kinderen met CVI, waarbij de voorgeschiedenis en de MRI van de hersenen niet (volledig) verklarend is voor het beeld, te verwijzen naar een klinisch geneticus, tenzij er in de afgelopen 3 tot 5 jaar reeds een klinisch genetisch onderzoek heeft plaatsgevonden.

De klinisch geneticus kan met het kind met CVI en/of de ouders de voor- en nadelen bespreken van genetische diagnostiek. Verschillende redenen voor genetische diagnostiek kunnen zijn:

- een verklaring vinden, veel ouders hebben vragen waarom hun kind CVI heeft;
- een herhalingskans bij een volgende zwangerschap (voor het kind zelf, de ouders en/of andere familieleden);
- een kans op bijkomende problematiek en is hier screening of begeleiding voor aangewezen;
- indien bekend, meer informatie over het toekomstperspectief van het kind;
- ouders kunnen in contact komen met andere ouders met kinderen met dezelfde aandoening.

Op basis van de huidige gegevens heeft een genetische diagnose slechts een beperkte rol bij het diagnosticeren van CVI. De genetische diagnose is hoogstens ondersteunend voor de diagnose CVI.

Naast het oogheelkundig en orthoptisch onderzoek die in universitair medisch centra en/of in centra voor revalidatie van slechtziende en blinde mensen worden uitgevoerd, kunnen eventueel ook andere onderzoeken plaatsvinden. Hiervoor is multidisciplinaire samenwerking noodzakelijk, waar nodig centrum overstijgend. Aan een multidisciplinair CVI overleg nemen minimaal een kinderoogarts, kinderneuroloog, orthoptist, en neuropsycholoog deel. In de module 'Organisatie van zorg' wordt hier verder op ingegaan.

## Inleiding

Tot voor kort werd CVI met name gezien als een gevolg van (perinatale) hersenschade. Inmiddels is duidelijk dat CVI kan voorkomen bij meerdere genetische aandoeningen. Deze recente kennis is echter nog veelal onbekend onder professionals. CVI wordt daardoor niet alleen ten onrechte aan (enkel) perinatale schade toegeschreven maar ook krijgen kinderen met CVI ten gevolge van een genetische aandoening niet de juiste visuele begeleiding. In deze uitgangsvraag wordt onderzocht of men bij bepaalde genetische aandoeningen extra alert moet zijn op CVI.

## Conclusies

<b>Laag GRADE</b>	<p>De volgende genetische aandoeningen lijken met CVI geassocieerd te zijn: Down syndroom (trisomie 21), 1p36 deletie syndroom, 17p13.3 deletie syndroom (Miller-Dieker syndroom), 22q13.3 deletie syndroom (Phelan-McDerimid syndroom), CDG type 1a, complex I deficiëntie, Lissencefalie (gen DCX), Pelizaeus-Merzbacher syndroom (gen PLP1), atypisch Rett syndroom (gen CDKL5), NGLY1, AHDC1, NR2F1 en PGAP1.</p> <p><i>Bronnen (Bosch, 2014a; Bosch, 2014b; Bosch 2016)</i></p>
-----------------------	--

## Samenvatting literatuur

### *Beschrijving studies*

In de retrospectieve studie van Bosch (2014a) werden 607 kinderen met CVI en een gezichtsscherpte van  $\leq 0,3$  onderzocht op aanwezigheid van chromosoomafwijkingen. Alle patiënten werden gezien en getest in Bartiméus, Instelling voor slechtziende en blinde mensen, Zeist. CVI werd gediagnosticeerd door een kinderoogarts. Alle geïnccludeerde kinderen ondergingen hun eerste oogonderzoek tussen 1 januari 1993 en 1 januari 2013. Alle medische correspondentie werd gescreend op wel of niet verricht zijn van chromosoomonderzoek en voor alle patiënten met een chromosoomafwijking werd de beschikbare klinische data gescreend op risicofactoren voor CVI (perinatale problemen, periventriculaire leukomalacie, infarct, West syndroom, hydrocephalus, hypoglykemie of een zwangerschapsduur van  $<37$  weken). Alle chromosoomafwijkingen werden geclassificeerd voor pathogeniciteit voor CVI. Tevens werd de database voor genomische varianten gebruikt om te filteren voor normaal voorkomende varianten. Wanneer er geen hersenbeschadiging of andere risicofactoren werden gevonden, werd aangenomen dat de chromosoomafwijking geassocieerd zou kunnen zijn met CVI.

In de retrospectieve studie van Bosch (2014b) werd van 309 slechtziende personen (gezichtsscherpte van  $\leq 0,3$ , voornamelijk kinderen) met CVI de genetische oorzaak onderzocht. Alle patiënten werden gezien en getest in Bartiméus, instelling voor slechtziende en blinde mensen, Zeist. CVI werd gediagnosticeerd door een kinderoogarts. Alle geïnccludeerde kinderen ondergingen hun eerste oogonderzoek tussen 1 januari 2002 en 1 januari 2012. De medische correspondentie werd gescreend op recent oogonderzoek, genetische onderzoeken, risico factoren gedurende de zwangerschap, geboorte en neonatale/kinderperiode en rapporten van beeldvorming van de hersenen. 55% van de totale studiepopulatie (170/309) was man, had een geboortegewicht van 2980 gram (mediaan), (range 760 tot 4750) en was geboren na een zwangerschapsduur van 39 weken (mediaan), (range 27 tot -42). 96% had een verstandelijke beperking. Van de totale populatie werd bij 28 patiënten (9%) een 'pure' genetische oorzaak vastgesteld. Met andere woorden, bij 28 patiënten waren er geen andere verklarende factoren dan de genetische oorzaak voor CVI.

Omdat de studiepopulatie van deze studie deels overlapt met de studiepopulatie van Bosch (2014a), worden voor deze studie alleen de resultaten gerapporteerd van de patiënten die niet zijn meegenomen in de studie van Bosch (2014a). Dit betreft patiënten met een monogenetische aandoening.

In de cross-sectionele studie van Bosch (2016) werd bij 25 patiënten met CVI gezichtsscherpte van  $\leq 0,3$  door middel van whole-exome sequencing (WES), de onderliggende genetische oorzaak van CVI geïdentificeerd. De 25 patiënten waren allen opnieuw oogheelkundig onderzocht, en in de voorgeschiedenis waren er geen andere

risicofactoren (bijvoorbeeld vroeggeboorte of complicaties bij de geboorte) voor CVI. De gemiddelde leeftijd van de studiegroep was 12 jaar (range 1 tot 33), 68% was man en alle 25 patiënten hadden een verstandelijke beperking, variërend van mild tot ernstig.

Verscheidene databases (dbSNP en inhouse allel frequentie) werden gebruikt om te filteren op normaal voorkomende varianten. Daarnaast werd er gefilterd op overerving; de novo (dus niet aanwezig bij de gezonde ouders), X-gebonden en autosomaal recessief. De variant werd verder beoordeeld op conservering en de functie van het gen. De gevonden varianten in genen werden als 'bekend' geclassificeerd als CVI al eerder was beschreven bij dit gen. Het gen werd als kandidaat gen bestempeld, als het mogelijk CVI zou kunnen veroorzaken gebaseerd op de functie van gen en de ernst van de mutatie.

### *Resultaten*

In het onderzoek van Bosch (2014a) werden in totaal 98 chromosoomafwijkingen gevonden in 79 van de 607 patiënten met CVI (13%). Van de 79 personen waren er 74 met een verstandelijke beperking, van vier was het verstandelijk vermogen onbekend. Bij 41/607 (6,8%) werden chromosoomafwijkingen gevonden die geassocieerd werden met CVI, bij 16/607 (3%) was het onbekend en bij 13/607 (2%) was de associatie met CVI onwaarschijnlijk. Van vier chromosoomafwijkingen in 26 patiënten werd de associatie met CVI al eerder gerapporteerd:

- Trisomie 21 (Down syndroom);
- 1p36 deletion syndrome;
- 17p13.3 deletion syndrome (Miller-Dieker syndroom);
- 22q13.3 deletion syndrome (Phelan-McDermid syndroom).

De chromosoomafwijkingen die voor het eerst geassocieerd werden met CVI staan weergegeven in Bijlage 5, Tabel 1: Chromosoomafwijkingen die voor het eerst geassocieerd zijn met CVI (Bosch 2014a).

In het onderzoek van Bosch (2014b) werd bij 66 van de 309 patiënten (21%) een genetische oorzaak voor CVI gevonden, waarvan bij 38 patiënten (12%) andere mogelijke risicofactoren (onder andere West syndroom of vroeggeboorte) aanwezig waren die CVI konden verklaren. Voor 28 patiënten (9%) werd uiteindelijk een 'pure' genetische oorzaak geïdentificeerd. Na ontduubelen met de patiëntenpopulatie uit Bosch (2014a) bleven van deze 28 patiënten, acht unieke patiënten over met de volgende mono genetische oorzaken (Zie Tabel 2 in de 'Genetische oorzaken voor CVI' bij de aanverwante producten (reeds eerder gerapporteerd) (Bosch 2014b):

- CDG type 1a;
- Complex I deficiëntie;
- Lissencephaly (gen: DCX);
- Pelizaeus-Merzbacher syndroom (gen: PLP1);
- atypisch Rett syndroom (gen CDKL5).

Daarnaast waren er drie genetische diagnoses waarbij CVI voor het eerst werd geassocieerd (Bijlage 5, Tabel 3: Monogenetische aandoeningen die voor het eerst geassocieerd zijn met CVI (Bosch 2014b)).

In het onderzoek van Bosch (2016) werden in totaal vier genen geïdentificeerd waarvan de associatie met CVI al eerder is gerapporteerd en 19 kandidaat genen. In vijf van de 25 patiënten (20%) kon een genetische diagnose worden vastgesteld (Bijlage 5, Tabel 4: Geïdentificeerde genen voor CVI (reeds eerder gerapporteerd) en in 11 patiënten (44%) werden één of meer kandidaat genen geïdentificeerd (Bijlage 5, Tabel 5: Monogenetische aandoeningen die voor het eerst geassocieerd zijn met CVI (Bosch 2016).

### *Bewijskracht van de literatuur*

De bewijskracht voor de uitkomstmaat aanwezigheid van CVI bij kinderen met een genetische aandoening is met 2 niveaus verlaagd naar laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (beperkingen in studiedesign: beperkte informatie over de controlegroep) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

## **Zoeken en selecteren**

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Komt bij bepaalde genetische aandoeningen CVI voor?

P: kinderen (met een ontwikkelingsleeftijd) onder de 18 jaar;

I: genetische aandoening is aanwezig;

C: genetische aandoening is niet aanwezig;

O: kinderen met CVI.

### *Relevante uitkomstmaten*

De werkgroep achtte het aanwezig zijn van CVI bij kinderen met een genetische aandoening een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

### *Zoeken en selecteren (Methode)*

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 12 juli 2017 met relevante zoektermen gezocht naar de aanwezigheid van CVI bij genetische aandoeningen. De zoekverantwoording is weergegeven onder Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 458 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: onderzoeksdesign: systematic reviews, RCTs, case control, cohortstudies, case reports; taal: Engels, leeftijd: ontwikkelingsleeftijd tot en met 18 jaar, periode: vanaf 2000, populatie: start- dan wel uitkomst- populatie: volgens één van de drie definities van CVI in de inleiding en gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften. Studies over NAH, functionele visusstoornissen en studies met een niet eenduidige metabole diagnose of zonder DNA-diagnose werden geëxcludeerd. Studies over leer- en gedragsproblemen werden niet geëxcludeerd om eventuele goede vergelijkingsstudies niet te missen.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 71 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 68 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder Verantwoording), en drie studies definitief geselecteerd.

Drie onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabel. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabel.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 25-09-2019

Laatst geautoriseerd : 25-09-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

Bosch DG, Boonstra FN, Reijnders MR, et al. Chromosomal aberrations in cerebral visual impairment. *Europ J Paediatr Neurol.* 2014a;18(6):677-84.

Bosch DG, Boonstra FN, Willemsen MA, et al. Low vision due to cerebral visual impairment: differentiating between acquired and genetic causes. *BMC ophthalmol.* 2014b;14:59.

Bosch DGM, PhD Thesis: Cerebral visual impairment from clinic to genetics. 2015.

Bosch DG, Boonstra FN, de Leeuw N, et al. Novel genetic causes for cerebral visual impairment. *Eur J Hum Genet.* 2016;24(5):660-5.

## Organisatie van zorg bij CVI

### Uitgangsvraag

Op welke wijze dient de organisatie van zorg van het diagnostisch proces bij een kind met verdenking op CVI uitgevoerd te worden?

### Aanbeveling

Voer het diagnostisch proces, ten aanzien van CVI, uit zoals aanbevolen in de richtlijnmodules en weergegeven in het stroomschema, Diagnostiek cerebrale visuele impairment.

Voer als oogarts de regie over het diagnostisch traject bij een kind met verdenking op CVI en overleg met de zorgprofessionals die beschikken over de noodzakelijke expertisie; te weten orthoptist, kinderneuroloog, kinderarts, neuropsycholoog, neuroradioloog, klinisch geneticus en kinderfysiotherapeut.

### Inleiding

De organisatie van zorg betreft alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg, zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur. Een optimale organisatie van de zorg bij kinderen met CVI is complex en moeilijk te definiëren, gegeven de veelzijdigheid van de patiëntengroep. De aanbevelingen vanuit de richtlijnmodules zijn als basis gebruikt om de optimale organisatie van zorg te concretiseren. Tevens heeft de werkgroep kennisgenomen van de organisatie rondom de organisatie van zorg bij CVI in andere Westerse landen, zoals Ierland, Engeland en Zweden.

De organisatie van zorg is weergegeven in het stroomdiagram, diagnostiek en verwijzing CVI.

### Samenvatting literatuur

#### Anamnese en CVI-screeningsvragenlijsten

Er zijn twee manieren waarop kinderen met verdenking op CVI in de zorgketen terecht kunnen komen ten behoeve van de diagnostiek:

1. Wanneer ouders bij hun kinderen afwijkend kijkgedrag signaleren kunnen zij zelf via de huisarts, jeugdarts of kinderarts om een verwijzing naar de oogarts vragen.
2. Doorverwijzing door een zorgprofessional van kinderen die behoren tot de risicogroep en die met behulp van CVI-screeningsvragenlijsten zijn geïdentificeerd.

De volgende kinderen behoren tot de risicogroepen van CVI:

- aanlegstoornissen van de hersenen;
- aandoeningen of gebeurtenissen die leiden tot hersenschade tijdens de hersenontwikkeling:
  - prenataal;
  - perinataal;
  - postnataal.



Bij kinderen met verdenking op CVI dient door de zorgprofessional een gestructureerde anamnese afgenomen te worden. Indien er anamnestiche aanwijzingen zijn voor CVI wordt een CVI-screeningsvragenlijst geadviseerd (zie de module 'Anamnese en CVI-screeningsvragenlijsten').

Bij kinderen behorende bij de risicogroepen dient op de leeftijd van 24 maanden overwogen te worden om een CVI vragenlijst afgenomen te worden. De leeftijd van 24 maanden is vastgesteld omdat deze kinderen, die behoren tot de NICU follow up groep, in alle Nederlandse centra worden gezien voor een De Bayley Scales of Infant and Toddler Development-Third Edition-Nederlandse versie (BAYLEY-III-NL). Deze test is geschikt om de mentale en motorische ontwikkeling van jonge kinderen te beoordelen.

Door de jeugdarts, de huisarts, AVG of een medisch specialist (kinderarts of revalidatiearts) worden kinderen bij wie na de gestructureerde anamnese en eventuele screening (door middel van CVI-screeningsvragenlijsten) verdenking op CVI (blijft) bestaan, verwezen naar de oogarts en de orthoptist in een perifeer centrum.

Ouders van kinderen met verdenking op CVI dienen in een vroeg stadium betrokken te worden bij en geïnformeerd over de diagnostiek. Ouders hebben vaak aanvullende vragen. Het is van belang om als zorgprofessional een gesprek te faciliteren waarin zij hun vragen kunnen stellen. Het is wenselijk dat zorgprofessionals naast mondelinge informatie ook gebruik maken van schriftelijk en/of digitale patiënteninformatie over CVI.

Kinderen die behorende tot de volgende categorieën:

- kinderen die onder het landelijke follow-up programma van de neonatologen vallen (ook wel NICU follow-up groep genoemd);
- kinderen met cerebrale parese (GMFCS 1 t/m 5);
- kinderen met een ontwikkelingsstoornis of niet-aangeboren hersenletsel (NAH);

dienen standaard op een leeftijd van 24 maanden verwezen worden naar een oogarts of orthoptist.

### **Perifeer centrum en verwijzing bij verdenking op CVI**

De oogarts en de orthoptist van het perifere centrum voeren een algemeen oogheelkundig en orthoptisch onderzoek uit (zie de module 'Oogheelkundig en orthoptisch onderzoek in een perifeer centrum'). Dit oogheelkundig en orthoptisch onderzoek kan resulteren in de onderstaande situaties:

1. Verdenking op een progressieve aandoening. In dit geval verwijst de perifere oogarts naar of overlegt met een (kinder)neuroloog en/of gespecialiseerde kinderarts.
2. Twijfel over de etiologie en/of de diagnose CVI. Verwijs in dit geval het kind naar een oogarts in een universitair medisch centrum.
3. Verdenking op CVI met duidelijkheid over de etiologie. Verwijs in dit geval het kind direct door naar het centrum voor revalidatie van slechtziende en blinde mensen.

### **Universitair medische centra en centra voor revalidatie van slechtziende en blinde mensen**

De verdere diagnostiek van kinderen met verdenking op CVI hoort thuis in een universitair medisch centrum en/of in een centrum voor revalidatie van slechtziende en blinde mensen. Hier worden oogheelkundig en orthoptisch onderzoek verricht. Na het oogheelkundig en orthoptisch initieert de oogarts het multidisciplinair overleg waarin de bevindingen van het reeds uitgevoerde onderzoek worden besproken en het diagnostisch vervolgtraject wordt vastgesteld. Het diagnostisch vervolgtraject kan bestaan uit het neurologisch, neuropsychologisch en genetisch onderzoek. Daarna wordt de uitkomst en het eventuele vervolgtraject van het multidisciplinair overleg met ouders en de betreffende medisch specialisten afgestemd. Voer als oogarts de regie over dit diagnostisch traject bij een kind met verdenking op CVI en overleg met de zorgprofessionals die beschikken over de noodzakelijke expertisie; te weten orthoptist, kinderneuroloog, (gespecialiseerde) kinderarts, neuropsycholoog, neuroradioloog, klinisch geneticus en kinderfysiotherapeut. De werkgroep adviseert met een kinderneuroloog te overleggen aangezien de kinderneuroloog de expert is om te bepalen of neurologische pathologie een mogelijke verklaring voor CVI is.

Afhankelijk van de problematiek van de kinderen en de fase in het diagnostisch proces kan op consultbasis een (neuro)radioloog, klinisch geneticus en kinderfysiotherapeut betrokken worden in het diagnostisch proces.

De diagnostiek van CVI is een uitdaging en eist een follow-up van minimaal twee jaar, afhankelijk van de leeftijd waarop het kind is doorverwezen. De oogarts geeft, als regievoerder, het kind en de ouders/verzorgers uitleg over de diagnose, de implicaties van deze diagnose en de prognose van CVI van hun kind.

### **Centra voor revalidatie van slechtziende en blinde mensen**

Indien na het diagnostisch traject de diagnose CVI is gesteld wordt verwezen naar een centrum voor revalidatie van slechtziende en blinde mensen voor begeleiding en advies.

In centra voor revalidatie van slechtziende en blinde mensen is multidisciplinaire samenwerking noodzakelijk.

De inventarisatie van de revalidatiemogelijkheden van het kind en de daarbij betrokken zorgprofessionals volgt na deze fase en valt buiten het bestek van deze richtlijn.

### **Capaciteit en werkbelasting**

Met betrekking tot bovenstaande punten spelen de beschikbaarheid (van nodige financiën, mensen en middelen), de werkbaarheid, en de wenselijkheid een belangrijke rol in de overwegingen.

Het niet altijd mogelijk om in een perifeer centrum, of in een universitair medisch centrum en in sommige centra voor revalidatie van slechtziende en blinde mensen een oogarts/neuro-ophthalmoloog en een orthoptist of een neuropsycholoog te vinden die specifieke kennis hebben over de CVI. Hiervoor is investering in 'formatie en kennis' noodzakelijk. Een tweede punt is dat in een perifeer centrum en universitair medisch centrum het meten van het gezichtsveld, vooral bij kinderen, nog niet routinematig gedaan wordt.

De werkgroep heeft een inschatting gemaakt van de mogelijke werkbelasting die de aanbevelingen in deze richtlijn kan opleveren. Screening (door middel van CVI-screeningsvragenlijsten) van de NICU follow up betreft ongeveer 1100 kinderen per jaar (bron L. de Vries 2018). Daarnaast betreft het kinderen met cerebrale parese, ontwikkelingsstoornissen, NAH en genetische aandoeningen.

Hypoxisch ischemische encefalopathie (HIE) komt in westerse landen voor bij 6/1000 levend geboren kinderen en in niet westerse landen bij 26/1000 levend geboren kinderen; van deze kinderen heeft 60% CVI (Solebo, 2017; Fazzi, 2007; Good, 2001). Dat zou betekenen dat 3 tot 4/1000 levendgeborenen CVI heeft in westerse

landen ten gevolge van HIE. Hoeveel kinderen CVI hebben ten gevolge van genetische oorzaken is niet bekend.

Voor de screening (door middel van CVI-screeningsvragenlijsten) wordt uitgegaan van 3 tot 4/1000 levendgeborenen per jaar op basis van 172520 levendgeborenen per jaar in Nederland (CBS Statline 2017) en komt neer op mogelijk 690 kinderen met CVI ten gevolge van HIE. Dit getal komt overeen met een berekening gebaseerd op CP (cerebral palsy.org: 1,5-4/1000 kinderen per jaar met CP - niet alle kinderen met HIE krijgen CP).

Wanneer wordt uitgegaan van ongeveer 1000 kinderen per jaar met HIE die gescreend moeten worden op CVI (6/1000 per 172520 levendgeborenen per jaar) en er zijn ongeveer 658 oogartsen (gebaseerd op aantal praktiserende leden NOG in 2017) dan zullen iedere oogarts en orthoptist ongeveer drie kinderen op CVI screenen per twee jaar. In de praktijk zullen kinderoogartsen en oogartsen in universitair medisch centra vaker screenen.

De verwachting is dat door de geadviseerde gestructureerde anamnese en screening (door middel van CVI-screeningsvragenlijsten) extra patiënten worden gesignaleerd en dus zullen toetreden in de zorgketen CVI.

Aangezien geadviseerd wordt om een kind met een verhoogd risico op CVI bij 24 maanden, drie jaar en vijf jaar te screenen (door middel van CVI-screeningsvragenlijsten) levert dit 3 keer zo veel screeningsmomenten op. Kinderen met ontwikkelingsstoornissen t.g.v. genetische afwijkingen en kinderen met NAH zijn niet meegenomen in deze berekening. Het aantal te screenen kinderen met oogarts is waarschijnlijk een overschatting.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 25-09-2019

Laatst geautoriseerd : 25-09-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

## Referenties

Das M, Spowart K, Crossley S. Evidence that children with special needs all require visual assessment Arch Dis Child 2010 95: 888-892.

Durnian JM, Cheeseman R, Kumar A. et al. Childhood sight impairment: a 10 year picture Eye 2010 24: 112-117.

Flanagan NM, Jackson AJ, Hill AE. Visual impairment in Childhood: insights from a community based survey Child care health and development 29, 6; 493-499.

Halldórsson S, Björnsson G. Childhood blindness in Iceland. A study of legally blind and partially seeing children in Iceland 1978. Acta Ophthalmol (Copenh). 1980;58(2):237-42. PubMed PMID: 7395485.

Hellgren K, Tornqvist K, Jakobsson PG, et al. Ophthalmologic Outcome of Extremely Preterm Infants at 6.5 Years of Age Extremely Preterm Infants in Sweden Study (EXPRESS). JAMA Ophthalmol. 2016;134(5):555-562.

doi:10.1001/jamaophthalmol.2016.0391.

Hellström A, Källén K, Carlsson B, et al. Extreme prematurity, treated retinopathy, bronchopulmonary dysplasia and cerebral palsy are significant risk factors for ophthalmological abnormalities at 6.5 years of age. Acta Paediatr. 2017 Dec 27. doi: 10.1111/apa.14206. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 29281748.

Rahi JS, Cable N. on behalf of the British Childhood Visual Impairment group (BCVISG) Severe visual impairment and blindness in children in the UK, lancet 2003;362: 1359-1365.

Riise R, Flage T, Hansen E, et al. Visual impairment in Nordic children I Nordi Registers and prevalence data Acta Ophthalmologica 1992a 70: 145-154.

Rosenberg T, Flage T, Hansen E. Incidence of registered visual impairment in the Nordic Child population. Br. J. Ophthalmol 1996; 80;49-53.

Wichers MJ, van der Schouw YT, Moons KG, et al. Prevalance of Cerebral Palsy in the Netherlands (1977-1988) European journal of Epidemiology 2001, 17(6); 527-532.