

PERINATALE HYPOXIE EN  
VISUELE FUNCTIES  
BIJ ZUIGELINGEN EN OUDERE KINDEREN

(PERINATAL HYPOXIA AND VISUAL FUNCTIONS  
IN INFANTS AND CHILDREN)

PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van de graad van doctor  
aan de Erasmus Universiteit Rotterdam  
op gezag van de Rector Magnificus  
Prof. Dr. A.H.G. Rinnooy Kan  
en volgens besluit van het college van dekanen.  
De openbare verdediging zal plaatsvinden op  
vrijdag 29 januari 1988 om 15.45 uur

door

FLORIS GROENENDAAL

geboren te Schiedam

1987  
Offsetdrukkerij Kanters B.V.,  
Alblasserdam

## PROMOTIECOMMISSIE

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

Overige leden: Mevr. Dr. J. van Hof-van Duin  
Prof. Dr. H.K.A. Visser  
Prof. Dr. C.J. de Groot

Aan mijn ouders

Degenen die in geleerde trant schrijven (...) komen mij eerder beklagenswaardig dan gelukkig voor. Zij martelen zich immers voortdurend af : ze voegen toe, veranderen, strepen door, schrijven het toch weer, beginnen opnieuw, werken het weer om, laten het lezen, leggen het voor jaren in de la, en nooit is het hun naar de zin ... (Desiderius Erasmus : Lof der Zotheid)



# INHOUDSOPGAVE

	5
<u>HOOFDSTUK I : INLEIDING EN OVERZICHT VAN DE LITERATUUR</u>	9
Inleiding en vraagstelling	9
Dierexperimentele studies betreffende perinatale hypoxie	14
Biochemische processen bij cerebrale hypoxie	18
Perinatale hypoxie bij de mens:	19
- foetale bloedgaswaarden in zuur-base status	20
- foetale hartfrequentie en intra-uteriene meconiumlozing	22
- Apgar score	24
- neonatale zuurstofgehalten	25
postnatale hypoxie in aansluiting op perinatale hypoxie :	26
- ernstige ademhalingsstoornissen	26
- chronische stoornissen in de zuurstofdiffusie in de long door bronchopulmonale dysplasie	27
Embryonale en foetale ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel van de mens	28
Afwijkingen in het centrale zenuwstelsel bij de mens na perinatale hypoxie:	31
- à terme geboren	31
* hersenzwelling en corticale necrose	31
* infarctering van de grijze stof en van de witte stof	33
* afwijkingen in de basale ganglia, thalamische kernen, corpus geniculatum laterale, hersenstam en reticulaire formatie	34
- preterm geboren	35
* bloedingen in het CZS	35
* infarctering van de witte stof, periventriculaire leucomalacie	38
Gevolgen van perinatale hypoxie voor de neuromotorische ontwikkeling	41
- hypoxisch-ischemische encephalopathie	41
- cerebrale stoornissen na de eerste levensweek	43
Conclusies	45
Definities van perinatale hypoxie	46
Visuele functies	47
gezichtsscherpte	48
gezichtsveld	49
optokinetische nystagmus	50
dreig-knip respons	53
uitwendige kenmerken	54
Gedragmatig onderzoek van het visuele systeem	54
<u>HOOFDSTUK 2: METHODEN EN PATIENTEN</u>	59
Methoden: 1. Inspectie, reacties op licht en op bewegende voorwerpen	59
2. Gezichtsscherpte	60
* "two-alternative forced choice preferential looking"	61
* "Acuity Cards"	67
3. Gezichtsveld	70
* kinetische perimetrie	70

	4. Optokinetische nystagmus	73
	5. Visuele dreig-knip respons	76
Patiënten	- Patiënten van hoofdstuk 3	77
	Groep A: onderzoek op de Afdeling Fysiologie van de Erasmus Universiteit Rotterdam	77
	Groep B: onderzoek in kinderkliniek Beatrix-Irene	77
	- Patiënten van hoofdstuk 4	77
	patiënten onderzocht op de polikliniek kindergeneeskunde van het Zuiderziekenhuis	
	- Patiënten van hoofdstuk 5	78
	patiënten onderzocht op de polikliniek neonatologie van het Sophia Kinderziekenhuis (retrospectieve studie)	
	* kinderen die hypoxie doorgemaakt hebben	
	* controlegroepen	
	- Patiënten van hoofdstuk 6	78
	patiënten onderzocht op de polikliniek neonatologie van het Sophia Kinderziekenhuis en op de Afdeling Fysiologie I van de Erasmus Universiteit Rotterdam (prospectieve studie)	
 <b>HOOFDSTUK 3: VISUELE FUNCTIES VAN KINDEREN MET CEREBRALE DYSFUNCTIE NA PERINATALE HYPOXIE</b>		 81
Inleiding		81
Patiënten:	- Groep A	82
	- Groep B	84
Methoden		85
Resultaten	Groep A:	86
	- uitwendige kenmerken	86
	- binoculaire OKN	87
	- monoculaire OKN	87
	- visuele dreig-knip respons	87
	- gezichtsveld	90
	- gezichtsscherpte	94
	- overige kenmerken	96
Resultaten	Groep B:	96
	- uitwendige kenmerken	96
	- binoculaire OKN	98
	- monoculaire OKN	98
	- visuele dreig-knip respons	99
	- gezichtsscherpte	99
	- gezichtsveld	99
	- overige kenmerken	100
Discussie		100
Conclusies		106
Appendix	- casus A5	107
	- casus A11	112
 <b>HOOFDSTUK 4: POLIKLINISCH ONDERZOEK VAN VISUELE FUNCTIES</b>		 117
Inleiding		117
Patiënten		118
Methoden		120

Resultaten:	121
- gezichtsscherpte	121
- gezichtsveld	126
* binoculair gezichtsveld	126
* monoculair gezichtsveld	131
- OKN	132
* binoculaire OKN	132
* monoculaire OKN	133
- visuele dreig-knip respons	134
- uitwendige kenmerken	134
* oogstand	134
* overige uitwendige kenmerken	135
- totaalresultaten	135
Discussie	142
Conclusies	147

**HOOFDSTUK 5: POLIKLINISCH ONDERZOEK VAN VISUELE FUNCTIES BIJ ZUIGELINGEN NA PERINATALE HYPOXIE (retrospectieve studie)** 149

Inleiding	149
Patiënten	151
Methoden	153
Resultaten:	154
- gezichtsscherpte	155
- gezichtsveld	159
- OKN	160
* binoculaire OKN	160
* monoculaire OKN	161
- visuele dreig-knip respons	162
- uitwendige kenmerken, oogmotiliteit en pupilreflexen	162
* oogstand	162
* overige uitwendige kenmerken	163
- combinaties van afwijkingen	163
- neuromotorische ontwikkeling	167
- schedelechografie	169
- overige perinatale en postnatale complicaties	171
* hypoxisch-ischemische encephalopathie	171
* bronchopulmonale dysplasie	172
* dysmaturitas	172
Discussie	172
Conclusies	181

**HOOFDSTUK 6: POLIKLINISCH ONDERZOEK VAN VISUELE FUNCTIES BIJ ZUIGELINGEN NA PERINATALE HYPOXIE (prospectieve studie)** 183

Inleiding	183
Patiënten	184
Methoden	186
Resultaten:	187
- gezichtsscherpte	191
- gezichtsveld	192
- OKN	194
* binoculaire OKN	194
* monoculaire OKN	195
- visuele dreig-knip respons	195

- uitwendige kenmerken	196
* oogstand	196
* diverse afwijkingen van het visuele systeem	196
- overzicht van afwijkingen in de eerste 6 levensmaanden	196
- combinaties van afwijkingen	200
- voorspellende waarde van het onderzoek	203
Discussie	205
Conclusies	218
Appendix	220
<u>HOOFDSTUK 7: SAMENVATTING EN CONCLUSIES</u>	223
SUMMARY AND CONCLUSIONS	237
LITERATUUR	249
NASCHRIFT	265
CURRICULUM VITAE	267

# INLEIDING EN OVERZICHT VAN DE LITERATUUR

## INLEIDING EN VRAAGSTELLING

Hoewel het leven op aarde, naar algemeen wordt aangenomen, ontstaan is in een milieu zonder zuurstof, zijn alle momenteel levende hogere diersoorten voor hun bestaan afhankelijk van zuurstof. Zuurstof is een obligaat bestanddeel van het milieu dat hen omringt; indien de zuurstofconcentratie onder een bepaalde grenswaarde daalt, zal aerobe energieproductie niet meer mogelijk zijn en zal celdood optreden, hetgeen uiteindelijk leidt tot de dood van het organisme.

Verscheidene diersoorten hebben aanpassingsmechanismen ontwikkeld die het doorstaan van een tijdelijk of blijvend verlaagd zuurstofgehalte in de omgeving mogelijk maken. Als voorbeelden kunnen genoemd worden de (zoog)-dieren van het hooggebergte die constant aan een lage zuurstofspanning in de omgeving blootgesteld zijn en zoogdieren die voor hun voedselvoorziening langere tijd onder water moeten blijven.

Een bijzonder geval van aanpassing aan een relatief laag zuurstofgehalte in de omgeving vormt de zoogdier foetus. Vanaf de conceptie tot aan de geboorte verblijft de foetus intra-uterien en is voor de zuurstofvoorziening geheel afhankelijk van maternale aanvoer. Gaswisseling vindt plaats via de placenta. Dit orgaan heeft mede tot taak zuurstoftransport van moederlijk naar foetaal bloed mogelijk te maken, zonder dat direct contact tussen moederlijk en foetaal bloed optreedt. Op deze wijze is het zuurstofgehalte in het foetale bloed weliswaar lager dan in het maternale (zuurstoftransport over de placenta is een passief transportproces en is derhalve alleen mogelijk bij een drukgradiënt), doch door een aantal aanpassingsmechanismen is de foetus in staat bij deze lage zuurstofspanning goed te gedijen.

Ziekten die hetzij de maternale zuurstofvoorziening, hetzij de gaswisseling door de placenta negatief beïnvloeden, zullen hierdoor rechtstreeks invloed hebben op het zuurstofgehalte van het foetale bloed.

Zwangerschap wordt beëindigd door de geboorte van de foetus. Tijdens de uteruscontracties die uiteindelijk resulteren in de uitdrijving van de foetus, treedt een kortdurende vermindering op in de bloedstroom naar en van de placenta. Meestal blijft het zuurstofgehalte van het foetale bloed op een zodanig niveau, dat de foetus er geen nadelige gevolgen van ondervindt. Na de geboorte van de foetus wordt door verdere uteruscontracties de placentafunctie sterk gereduceerd en na afklemmen van de navelstreng is de pasgeborene volledig afhankelijk van zuurstofuitwisseling via de longen. Indien geen adembewegingen optreden of indien longontplooiing onvoldoende optreedt, is hypoxemie van de pasgeborene een onvermijdbaar gevolg.

Little heeft in het midden van de vorige eeuw (1861) gesuggereerd, dat het centrale zenuwstelsel van de foetus blijvend beschadigd kan worden door complicaties tijdens de bevalling, waarbij hij de nadruk heeft gelegd op het afwezig zijn van spontane ademhaling van de pasgeborene. "Suspended animation" of "asphyxia neonatorum" werd beschouwd als de belangrijkste oorzaak van de afwijkingen in het bewegingsapparaat van de door hem beschreven 63 casus.

"Asfyxie" werd in de eerste helft van deze eeuw dan ook opgevat als een ernstige complicatie van de bevalling met kans op blijvende cerebrale beschadiging van de pasgeborene.

In de veertiger en vijftiger jaren van deze eeuw werd gepoogd d.m.v. dierexperimenteel onderzoek op reproduceerbare wijze hypoxische lesies in het centrale zenuwstelsel teweeg te brengen en zo meer inzicht te krijgen in de achterliggende fysiologische processen (o.a. Ranck en Windle 1959).

Meer recent zijn de effecten van hypoxie op geheugenfuncties van dieren onderzocht bij het konijn (Dogterom 1983), bij de cavia (Clincke 1984) en bij de rhesusaap (Sechzer 1969, Myers en Yamaguchi 1977). In deze studies werden aspecten van het visuele systeem, met name patroondiscriminatie, als instrument gebruikt om geheugenfuncties te onderzoeken.

In klinische zin is, in navolging van Little, altijd veel aandacht besteed aan de negatieve gevolgen van "asfyxie" op de ontwikkeling van het bewegingsapparaat, met name het optreden van cerebrale verlammingen. Ook het optreden van convulsies na de neonatale periode (het ontstaan van

epilepsie) en intellectuele ontwikkelingsstoornissen zijn beschreven (Scott 1976, Thomson *et al.* 1977, Kamper 1978, Nelson en Ellenberg 1981, Holden *et al.* 1982, Mellits *et al.* 1982).

Veel minder aandacht is besteed aan de effecten van perinatale hypoxie op de ontwikkeling van visuele functies. Enkele publicaties vermeldden resultaten na onderzoek met elektrofysiologische en gedragsmatige methoden. Elektrofysiologisch onderzoek mbv flits- "visually evoked potentials" (VEP's) heeft afwijkingen aangetoond bij neonaten na perinatale hypoxie en tijdens hypoxische momenten in de eerste levensweek (Hrbek *et al.* 1977, 1978, Hakamada *et al.* 1981). Over de klinische betekenis van het onderzoek met flits-"visually evoked potentials" bestaat enige twijfel. Door Frank en Torres (1979) werd nl. aangetoond, dat corticaal blinde kinderen positieve "evoked potentials" op lichtflitsen konden hebben, terwijl daarentegen sommige neurologisch afwijkende kinderen met afwijkende "evoked potentials" in hun gedrag normale visuele functies leken te hebben. Gedragmatig onderzoek van visuele functies bleek mogelijk na de ontwikkeling van technieken waarbij geen verbale of gecompliceerde motorische respons nodig was. In een recente studie meldden Van Hof-van Duin en Mohn (1984a), dat na perinatale hypoxie waarbij motorische en intellectuele handicaps opgetreden waren, ook visuele stoornissen aangetoond konden worden. In de door hen onderzochte groep van 16 gehandicapte kinderen met perinatale en 2 met postnatale hypoxie, bleken de kinderen met een zwangerschapsduur van minder dan 31 weken geringere afwijkingen in de onderzochte visuele functies te vertonen dan kinderen geboren na een langere zwangerschapsduur.

Ook andere effecten van perinatale hypoxie op het centrale zenuwstelsel bleken afhankelijk te zijn van de zwangerschapsduur. Studies bij de mens (zowel post mortem studies als in vivo onderzoek met behulp van nieuwe beeldvormende technieken) hebben aangetoond, dat na een zeer korte zwangerschap (26-30 weken) veelvuldig bloedingen in het centrale zenuwstelsel gevonden worden na hypoxie, terwijl bij langer durende zwangerschap het voorkomen van bloedingen afneemt en de incidentie van (hemorrhagische) infarceringen en cystevorming toeneemt. Bij à terme geboren en werd na ernstige perinatale hypoxie vooral hersenzwelling, neuronale necrose van de cortex cerebri, corticale infarcering en afwijkingen in de thalamische en hersenstamkernen gevonden (Pape en

Wigglesworth 1979, Volpe 1981).

"Asfyxie" is een term die voor allerlei vormen van zuurstofgebrek rond de bevalling gebruikt wordt. In dit proefschrift zal de term "asfyxie" niet gebruikt worden, maar zal er gesproken worden van (perinatale) hypoxie. Hierbij wordt geen onderscheid gemaakt tussen cerebrale hypoxie ten gevolge van hypoxemie (een verlaagd zuurstofgehalte in het bloed) of ten gevolge van ischemie (een verlaagde bloedvoorziening van het cerebrum) aangezien beide vormen klinisch zeer moeilijk te onderscheiden zijn en zelden in geïsoleerde vorm voorkomen.

Naar aanleiding van het bovenstaande worden de volgende vragen gesteld:

1. Worden bij kinderen die perinatale hypoxie doorgemaakt hebben meer afwijkingen in visuele functies aangetoond dan bij kinderen die geen perinatale hypoxie doorgemaakt hebben?
2. Zijn er visuele functies die selectief in hun ontwikkeling belemmerd worden door perinatale hypoxie?
3. Is de zwangerschapsduur van invloed op de ontwikkeling van visuele functies na perinatale hypoxie?
4. Wat is de relatie tussen afwijkingen in visuele functies en afwijkingen op het gebied van de neuromotorische ontwikkeling?
5. Zijn visuele functies met behulp van gedrasmatig onderzoek poliklinisch, d.w.z. met relatief eenvoudige methoden in een relatief korte tijdsduur te onderzoeken?

In dit hoofdstuk (HOOFDSTUK 1) worden allereerst dierexperimentele studies genoemd, die het inzicht in fysiologische processen van perinatale hypoxie verdiept hebben, vervolgens worden biochemische aspecten van hypoxie besproken. Daarna wordt ingegaan op enkele aspecten van hypoxie bij de mens. Vervolgens worden de embryonale en foetale ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel besproken, aangezien het ontwikkelingsstadium van het centrale zenuwstelsel belangrijk is voor de aard en de localisatie van de lesies na perinatale hypoxie. De effecten van hypoxie op het ontstaan van letsel van het centrale zenuwstelsel bij de mens worden besproken en het optreden van neurologische afwijkingen na hypoxie wordt verder toegelicht.



Daarna worden de in dit proefschrift gehanteerde criteria en definities van perinatale hypoxie beschreven. Het laatste deel van dit hoofdstuk geeft de ontwikkeling weer van visuele functies bij de mens en de mogelijkheden om visuele functies te onderzoeken.

In HOOFDSTUK 2 worden de gebruikte onderzoeksmethoden toegelicht en wordt een beknopt overzicht van de onderzochte patiënten gegeven.

In HOOFDSTUK 3 wordt een retrospectieve studie beschreven over de ontwikkeling van visuele functies bij zuigelingen en oudere kinderen die perinatale hypoxie doorgemaakt hebben en meerdere handicaps vertoonden.

Vervolgens wordt aangetoond dat het mogelijk is visuele functies met poliklinisch bruikbare methoden te onderzoeken (HOOFDSTUK 4).

HOOFDSTUK 5 geeft de resultaten weer van een retrospectieve studie betreffende de ontwikkeling van visuele functies in het eerste levensjaar bij zuigelingen na perinatale hypoxie.

HOOFDSTUK 6 geeft de resultaten van een prospectieve studie van de visuele ontwikkeling van zuigelingen die perinatale hypoxie doorgemaakt hebben.

In HOOFDSTUK 7 worden een samenvatting en conclusies van de onderzoeksresultaten gegeven.

## DIEREXPERIMENTELE STUDIES BETREFFENDE PERINATALE HYPOXIE

Experimenten waarin de effecten van hypoxie op het centrale zenuwstelsel bestudeerd zijn, zijn reeds in de 17<sup>e</sup> eeuw door Robert Boyle en in de 19<sup>e</sup> eeuw door Legallois verricht (voor een overzicht : zie Van Hof en Wildervanck de Blécourt, 1984). Het bepalen van de resistentie van het centrale zenuwstelsel tegen hypoxie was één van de onderwerpen van deze studies. Jonge dieren bleken resistenter tegen hypoxie dan oudere dieren.

Door middel van dierexperimentele studies is getracht het mechanisme van hypoxische beschadiging van het centrale zenuwstelsel op te helderen.

Bij het interpreteren van dergelijke experimenten doet zich het probleem voor, dat de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel niet bij alle zoogdieren even ver voortgeschreden is op het moment van de geboorte. Bij de mens en bij het varken ligt de periode van snelle groei, d.w.z. snelle gewichtstoename van het centrale zenuwstelsel, rond de geboorte; bij de rat, muis en het konijn ligt deze periode na de geboorte, terwijl bij de hamster de snelle groei van het centrale zenuwstelsel voor de geboorte plaatsvindt (Dobbing, 1974). Het centrale zenuwstelsel van de mens heeft bij de geboorte circa 25% van het volwassen gewicht, bij de chimpansee is dit al 65-70% (zie Van Hof en Wildervanck de Blécourt, 1984). Een veel gebruikt proefdier voor het bestuderen van het effect van hypoxie op het centrale zenuwstelsel is de rat. Hypoxie van het centrale zenuwstelsel bij de 7 dagen oude rat (Rice *et al.* 1981, Silverstein *et al.* 1984) veroorzaakte afwijkingen in de cortex cerebri, de hippocampus en de basale ganglia. Aangezien vooral de lesies in de basale ganglia veel overeenkomst vertoonden met lesies die -overigens in zeldzame gevallen- bij een menselijke neonat na perinatale hypoxie aangetoond zijn (zie verder in dit hoofdstuk), werd in genoemde publicaties dit diermodel bruikbaar geacht voor het bestuderen van de effecten van perinatale hypoxie op het centrale zenuwstelsel.

Een ander diermodel dat door veel auteurs gebruikt wordt voor het bestuderen van de effecten van perinatale hypoxie op het centrale zenuwstelsel is het foetale schaap.

Ting *et al.* (1983) bestudeerden het effect van hypoxie op het foetale schaap in het tweede trimester van de zwangerschap. De kiemlaag van het centrale zenuwstelsel is op dit moment vergelijkbaar met dat van een

menselijke foetus van 28-30 weken (Reynolds, 1979). Door de zuurstofconcentratie in de omgevingslucht van de oöien te verlagen werden de foetus hypoxisch gemaakt. Drie dagen na de hypoxie werden lesies aangetoond in witte stof van de hemisferen, basale ganglia en dorsolaterale delen van de cortex bij 8 van de 30 foetus. De overige 22 dieren bleken geen afwijkingen te vertonen. Uit onderzoek van de bloedgaswaarden bleken de dieren met lesies een ernstiger hypoxie doorgemaakt te hebben. Ook de arteriële bloeddruk was tijdens de hypoxie lager bij de dieren die uiteindelijk afwijkingen in het centrale zenuwstelsel vertoonden.

In dit diermodel bleek het echter niet mogelijk door hypoxie, al dan niet gepaard gaand met hypertensie, bloedingen in de kiemlaag (de subependymale matrix) of in de ventrikels te veroorzaken. Bij de mens met een vergelijkbaar ontwikkelingsstadium van het centrale zenuwstelsel zijn deze bloedingen een frequente bevinding, zoals verderop in dit hoofdstuk toegelicht wordt. Door de afwezigheid van dergelijke bloedingen is het foetale schaap in het tweede trimester van de zwangerschap in vergelijking met de menselijke foetus met eenzelfde ontwikkeling van de subependymale matrix geen bruikbaar diermodel voor het bestuderen van de effecten van hypoxie (Ting *et al.* 1983).

Bij primaten zijn de morfologische afwijkingen van het centrale zenuwstelsel na perinatale hypoxie het eerst door Ranck en Windle (1959) bestudeerd. Anoxie, d.w.z. het volledig belemmeren van de zuurstofvoorziening bij 5 à terme rhesusfoetus gedurende 11-16 minuten gevolgd door resuscitatie, resulteerde in ledering van nuclei in de hersenstam en de basale ganglia (aangetoond door microscopisch onderzoek 2-9 dagen na het anoxisch moment), terwijl de cortex cerebri in 4 van de 5 apen nauwelijks aangetast bleek. Wanneer de anoxie korter was dan 7 minuten (Windle 1966) werden zowel in het gedrag bij het levende dier als bij lichtmicroscopisch post mortem onderzoek geen afwijkingen aangetoond. Anoxie werd soms gevolgd door hypoxie ten gevolge van longafwijkingen in deze à terme rhesusapen. Een dergelijk beloop resulteerde wel in beschadiging van de cortex cerebri. De "neurologische" afwijkingen van de anoxische apen met centrale zenuwstelsel-lesies varieerden van motorische stoornissen gedurende enkele dagen tot weken tot (blijvende) cerebrale paresten. Myers (1971) bevestigde de bevindingen van Ranck en Windle: anoxie van à terme rhesusfoetus leidde

tot beschadiging van hersenstam-structuren en thalamische kernen. Tijdens de anoxie konden enkele fysiologische parameters geregistreerd worden. De pH van het arteriële bloed daalde tijdens de 12 minuten van anoxie geleidelijk van 7.30 tot 6.80 en de base excess (B.E.) daalde van -6.0 mmol/l tot -20.0 mmol/l. De base excess is de baseconcentratie in mmol/l die gemeten wordt bij titratie van bloed bij een pCO<sub>2</sub> van 40 mmHg tot een pH van 7.40. De base excess is een maat voor de metabole component van de zuur-base status van bloed. Deze variabelen worden hier vermeld, aangezien dezelfde variabelen (pH, B.E.) ook bij de mens als indicatoren van hypoxie gebruikt worden (zie verderop in dit hoofdstuk). Bij een anoxie duur van 8 tot 12 minuten werd bij microscopisch onderzoek van het centrale zenuwstelsel alleen beschadiging van de colliculi inferiores aangetoond.

Na hypoxie bij de *à* terme rhesus foetus werden andere lesies in het centrale zenuwstelsel gevonden dan na totale anoxie (Myers 1971). Tijdens de 10 tot 15 minuten durende periode van hypoxie, bedroeg de arteriële pO<sub>2</sub> 11 mmHg, daalde de pH onder de 7.20 en de B.E. onder de -10.0 mmol/l. Overigens is de normale pO<sub>2</sub> van deze foetus 25-30 mmHg. Deze hypoxie resulteerde in letsel van de cortex cerebri, afwijkingen die niet bij anoxische dieren aangetoond werden. De ernst van het letsel varieerde van een totale hemisfeer-necrose tot geringe beschadiging van de paracentrale cortex. In zeldzame gevallen werd ook necrose van de basale ganglia aangetoond.

In eerdere experimenten van Myers (1969) werd het effect van meer dan 25 minuten durende hypoxie op *à* terme rhesus foetus beschreven. Dit resulteerde niet alleen in beschadiging van de cortex cerebri en basale ganglia, ook hersenzwelling bleek een frequente bevinding na hypoxie (Myers *et al.* 1969). Later werd door Brann en Myers (1975) aangetoond, dat beschadiging van de basale ganglia bij *à* terme rhesusapen vooral optrad na hypoxie gevolgd door anoxie. In deze studie werden overigens ook cerebellaire afwijkingen aangetoond na hypoxie.

Zoals eerder gezegd bleek uit dierexperimenten verricht in de 17<sup>e</sup> en 19<sup>e</sup> eeuw het centrale zenuwstelsel van jonge individuen resistenter tegen hypoxie dan dat van oudere individuen.

Ook premature rhesusapen bleken resistenter tegen anoxie dan *à* terme rhesus foetus. Foetus met een zwangerschapsduur van 90-100 dagen (*à* terme

leeftijd: 164 dagen) vertoonden macroscopische lesies na 30 minuten anoxie, terwijl bij à terme foetus reeds na 12 minuten lesies aantoonbaar waren. In alle gevallen was de hersenstam aangedaan, terwijl de cortex cerebri vrijwel intact was (Myers 1971).

Intra-uteriene hypoxie werd bij premature rhesusfoetus in het derde trimester van de zwangerschap teweeg gebracht door een experimentele partiële solutio placentae zonder hierbij de zwangerschap af te breken. Wanneer deze dieren na de geboorte na een voldragen zwangerschap onderzocht werden, werden er bloedingen in de witte stof gevonden. Deze bloedingen bleken vooral frontaal en posterior parietaal gelocaliseerd te zijn. Bij één dier werd 1 jaar na het experiment bij onderzoek van het centrale zenuwstelsel bilaterale ventrikeldilatatie, afname van de witte stof en periventriculaire necrose met littekenvorming aangetoond, vooral posterior parietaal (Myers 1975). Verdere studie heeft aangetoond, dat ernstige intra-uteriene hypoxie bij de premature rhesus foetus kan leiden tot cysteuze lesies en porencephalie in het centrale zenuwstelsel (Myers 1977).

Uit bovenstaande studies bij rhesusapen blijkt, dat de zwangerschapsduur en de diepte van de hypoxie (totale anoxie versus hypoxie) van invloed zijn op het patroon van lesies van het centrale zenuwstelsel. Anoxie, d.w.z. het belemmeren van alle zuurstoftoevoer, leidde tot afwijkingen in de hersenstam, zowel bij premature als bij à terme rhesus foetus. Hypoxie daarentegen leidde bij de premature rhesusaap tot lesies van de witte stof (bloedingen periventriculair in het prefrontale en posterior parietale gebied) en bij ernstiger vormen tot cysteuze lesies en porencephalie. Andere afwijkingen werden bij de à terme rhesusaap aangetroffen na hypoxie zoals hersenzwelling, afwijkingen in de cortex cerebri (vooral parasagittaal en posterior parietaal), en cerebellaire lesies.

Wanneer à terme rhesus foetus na hypoxie aan een periode van anoxie onderworpen werden, ontstonden lesies in de basale ganglia. Bij overleving gedurende enkele weken tot maanden trad macroscopisch aangetoonde gliosis van dergelijke lesies op. De lesies van het centrale zenuwstelsel na hypoxie bij de foetale en neonatale rhesusaap vertoonden veel overeenkomst met de lesies die bij menselijke neonaten gevonden werden na perinatale hypoxie, zoals in het volgende gedeelte van dit hoofdstuk toegelicht wordt (voor overzichten zie : Pape en Wigglesworth 1979, Volpe 1981).

## BIOCHEMISCHE PROCESSEN BIJ CEREBRALE HYPOXIE

Een aantal biochemische processen die tijdens hypoxie optreden zijn van belang voor het ontstaan van beschadigingen in het centrale zenuwstelsel. Hier wordt een kort overzicht gegeven van de belangrijkste biochemische processen tijdens hypoxie. Voor uitgebreide overzichten van deze processen tijdens cerebrale hypoxie wordt verwezen naar Siesjö (1981), Raichle (1983), White *et al.* (1984) en Siesjö en Wieloch (1985).

Tijdens hypoxie vindt er een verstoring van de ionen-homeostase plaats, waarbij vooral  $\text{Ca}^{2+}$ -ionen een belangrijke rol spelen.

Onder normale omstandigheden is de intracellulaire  $\text{Ca}^{2+}$ -concentratie vele malen kleiner dan de extracellulaire  $\text{Ca}^{2+}$ -concentratie. Verschillende ATP en niet-ATP afhankelijke mechanismen zijn van belang voor de  $\text{Ca}^{2+}$ -homeostase. Binding aan cellulaire eiwitten, transport over de mitochondriale membranen en transport over de celmembranen zijn beschreven (Siesjö, 1981).

De  $\text{Ca}^{2+}$ -homeostase wordt verstoord bij hypoxie. De precieze oorzaak hiervan is (nog) niet bekend, maar volgens verschillende auteurs spelen verlaging van ATP, verandering in het membraanpotentiaal, stimulatie door excitatoire transmitters en veranderingen in de  $\text{Na}^+$ -gradient over de celmembraan een rol. Het gevolg van hypoxie is in ieder geval dat het intracellulaire vrije  $\text{Ca}^{2+}$  stijgt. Verhoogde concentraties van  $\text{Ca}^{2+}$  leiden tot lipolyse van celmembranen door activering van phospholipases, proteolyse door activatie van protease, destructie van het celskelet en eiwitfosforylering. Deze processen leiden uiteindelijk tot celdood. Door lipolyse van celmembranen wordt arachidonzuur vrijgemaakt. Omzetting van deze stof in prostaglandines gaat gepaard met de vorming van vrije zuurstofradicalen. De zuurstofradicalen zouden destructieve effecten kunnen hebben. Verder zijn prostaglandines, thromboxanen en leucotriënen vasoactief. Deze stoffen, die metabole producten zijn van arachidonzuur, zouden post-ischemische hyper- en hypoperfusie kunnen veroorzaken.

Tijdens hypoxie ontstaat  $\text{K}^+$ -verlies uit neuronen, waarbij zowel de membraan destructie door geactiveerde phospholipases als uitval van de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase door een tekort aan ATP van belang zijn. Dit resulteert in een stimulatie van de  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  uitwisseling door astroglia en vervolgens in wateropname door astroglia en zwelling van cellen.

Acidose zou dit proces versterken. Celzwellling kan recirculatie na hypoxie belemmeren en dientengevolge infarcering veroorzaken.

Niet alleen bij de vorming van prostaglandines, maar ook bij  $Fe^{2+}$ -oxidatie van  $Fe^{2+}$  tot  $Fe^{3+}$  tijdens lactacidose worden zuurstofradicalen gevormd (Pulsinelli *et al.* 1985). In hoeverre deze processen een rol spelen bij de weefseldestructie tijdens hypoxie is nog onzeker. Door Myers en Yamaguchi (1977) is bij de rhesusaap aangetoond, dat beschadiging van het centrale zenuwstelsel na hypoxie in ernst toenam, wanneer voor de ingreep grote hoeveelheid glucose aan het proefdier toegediend werd. De sterke lactaatvorming tijdens hypoxie zou bovengenoemde celzwellling van astroglia kunnen versterken en de vorming van vrije zuurstofradicalen kunnen bevorderen (Pulsinelli *et al.* 1985).

Studies betreffende biochemische processen zijn van belang, omdat zij de mogelijkheid bieden tot inzicht in de mechanismen welke leiden tot celdood en daardoor ook de mogelijkheid bieden potentiëel beschermende factoren te onderzoeken.

## PERINATALE HYPOXIE BIJ DE MENS

Vooralsnog is het bij de mens niet mogelijk met klinisch bruikbare methoden prenataal het arteriële zuurstofgehalte te meten en daarmee de ernst van hypoxie vast te stellen. Ook in de neonatale periode is het niet eenvoudig de mate van hypoxie bij een pasgeborene te onderzoeken. In het volgende gedeelte worden enkele aspecten van klinische beoordeling van hypoxie weergegeven. Besproken worden : (a) foetale bloedgaswaarden en zuur-base status, (b) foetale hartfrequentie en intra-uteriene meconiumlozing, (c) Apgar score, (d) neonatale zuurstofgehalten, (e) ernstige ademhalingsstoornissen en (f) chronische stoornissen in de zuurstofdiffusie in de long door bronchopulmonale dysplasie.

ad a : foetale bloedgaswaarden en zuur-base status

Directe zuurstofmetingen zijn bij een menselijke foetus alleen tijdens de uitdrijvingsfase van de partus mogelijk. Wanneer hypoxie gedurende langere tijd bestaat, is het organisme aangewezen op anaerobe glycolyse voor de energievoorziening. De hierbij vrijgekomen organische zuren (o.a.lactaat) veroorzaken een verschuiving in de pH en de base excess, een maat voor het bufferend vermogen van bloed. Door nu gelijktijdig pH, base excess (B.E.) en pCO<sub>2</sub> te bepalen in capillair bloed uit het voorliggend deel krijgt men een indruk over de oxygenatie en de bijdrage van respiratoire factoren (hypercapnie) en metabole factoren (anaerobe glycolyse) op de zuurgraad. In de zestiger jaren zijn normaalwaarden gepubliceerd van de zuurgraad (pH) van op dergelijke wijze verkregen bloed (Bretscher en Saling, 1967). Bij hypoxie treedt een verhoging van de zuurgraad en derhalve een verlaging van de pH op. Bij een bemoeilijkte gaswisseling in de placenta zal niet alleen het transport van zuurstof van moeder naar de foetus, maar ook van kooldioxide van de foetus naar de moeder belemmerd worden. De resulterende hypercapnie doet de pH in de acidotische richting verschuiven. Acidose kan op deze wijze direct gerelateerd worden aan hypoxie zonder directe metingen te verrichten van zuurstofgehaltenes.

Huch en Huch (1984) beschreven in een overzichtsartikel foetale bloedgaswaarden tijdens de partus. De foetale zuur-base status durante partu wordt een gemengde respiratoire en metabole acidose genoemd.

Met nadruk wordt de interindividuele variatie genoemd en de moeilijkheid waarden van een "normale" foetus te definiëren. Niettemin concludeerden de auteurs dat de pH waarde de meest betrouwbare indicator is voor een adequate foetale oxygenatie.

Door zuur-base bepalingen te doen in bloed verkregen uit navelstrengvaten (arteriae of vena) krijgt men informatie over de foetale zuurstofvoorziening tijdens de uitdrijvingsfase van de partus. In de door Huch en Huch genoemde lijst van auteurs en hun bevindingen worden de volgende waarden bij ongecompliceerde partus gevonden:

foetale pO<sub>2</sub> 20-25 mmHg, zuurstofsaturatie van de v.umbilicalis 50-70%, van de a.umbilicalis 25-35%, Hb 10.0 mmol/l, Ht 0.50 l/l,



O<sub>2</sub>-capaciteit: 20-22 vol%, O<sub>2</sub>-gehalte: v.umbilicalis 10-15 vol%,  
a.umbilicalis 3-8 vol% O<sub>2</sub>-affiniteit (p 50) : ca. 20 mmHg  
pH van bloed uit het foetale caput 7.30-7.35, pH van de v.umbilicalis 7.29-  
7.41 pH van de a.umbilicalis : 7.24- 7.39  
pCO<sub>2</sub> van de v.umbilicalis : 32-40 mmHg, pCO<sub>2</sub> a.umbilicalis : 40-60 mmHg,  
buffer base 38-40 mmol/l, base excess (B.E.) -3.0 - -6.0 mmol/l in bloed  
uit het foetale caput, uit de v.umbilicalis - 5.0 mmol/l en uit de  
a.umbilicalis - 7.0 mmol/l  
lactaat uit de a.umbilicalis 2.1-3.8 mmol/l.

Continue metingen van bloedgaswaarden en zuur-base status zijn technisch mogelijk, maar nog niet geschikt voor grootschalige klinische toepassing. Continue subcutane pH-meting door middel van een naaldelectrode, continue zuurstofsaturatie meting door middel van reflectie spectrofotometrie, continue zuurstofmeting met behulp van transcutane pO<sub>2</sub>-electroden worden op hun klinische toepasbaarheid onderzocht (voor een overzicht zie Huch en Huch 1984).

Na de introductie in 1962 van een methode om de foetale zuur-base status tijdens de partus te onderzoeken door Saling en medewerkers is de belangstelling van klinici voor foetale en neonatale bloedgaswaarden sterk toegenomen. Op deze wijze kan tijdens de partus inzicht in de foetale en neonatale oxygenatie verkregen worden en kunnen maatregelen getroffen worden om een verergering van de hypoxie van de foetus te voorkomen.

Theoretisch is het foeto-maternale verschil in pH en B.E. belangrijker dan de absolute waarden van pH en B.E. van het navelstrengbloed. Het transport van H<sup>+</sup>-ionen en lactaat van het foetale naar het maternale compartiment is gradient-afhankelijk en acidose bij de moeder beïnvloedt de waarden van de foetus. Dit proces zou de interpretatie van foetale pH-waarden kunnen compliceren. Bovenstaande is echter alleen van praktisch belang bij een langdurige uitdrijvingsfase (zie Huisjes en Aarnoudse 1979). Dan produceert de moeder immers veel lactaat door anaerobe spirarbeid. Klinisch wordt een gecombineerde meting van maternale en foetale pH-waarden niet toegepast. De pH van navelstrengbloed wordt in sommige klinieken na elke partus bepaald, omdat dit een goede indicatie van foetale hypoxie lijkt te zijn. In andere klinieken vindt een dergelijke bepaling slechts plaats bij

voorafgaande tekenen van foetale nood.

De keuze van arteriëel of veneus navelstrengbloed wordt beïnvloed door de volgende factoren. Arteriae in de navelstreng zijn zeer contractiel en derhalve moeilijk toegankelijk voor bloedafname, terwijl uit de venae relatief makkelijk bloed te verkrijgen is. Arteriëel bloed zou de foetale zuur-base status beter reflecteren dan veneus bloed, omdat veneus bloed door de placenta van zuurstof voorzien en van koolzuurgas ontdaan is. Gebleken is echter dat er een goede correlatie bestaat tussen veneuze en arteriële pH-waarden in navelstrengbloed (Huisjes en Aarnoudse 1979, D'Souza *et al.* 1983, Dijkhoorn *et al.* 1985). Uiteraard verschillen de normaalwaarden van arteriëel en veneus bloed voor de verschillende bestanddelen wel. Bloed uit de vena umbilicalis stroomt door de ductus venosus en de vena cava inferior via het foramen ovale naar het linker atrium en linker ventrikel van het foetale hart, vanwaar het o.a. naar het centrale zenuwstelsel gedistribueerd wordt (Rudolph 1984). Metingen in bloed uit de vena umbilicalis benaderen de waarden in de arteria carotis en daarmee cerebrale zuurstofvoorziening beter dan waarden uit de arteria umbilicalis. Indien uit praktische overwegingen de keuze valt op het nemen van monsters uit veneus navelstrengbloed zijn er hiertegen weinig bezwaren aan te voeren.

De bloegaswaarden en zuur-base status van navelstrengbloed lijken een goede maatstaf van de foetale oxygenatie ten tijde van de partus te zijn.

ad b : foetale hartfrequentie en intra-uteriene meconiumlozing

Een tweede methode om de foetale oxygenatie tijdens de partus te volgen maakt gebruik van gelijktijdige registratie van de foetale hartfrequentie en uteruscontracties. Bewaking van de foetus gedurende de partus door middel van continue registratie van hartfrequentie en uteruscontracties, de zogenaamde cardiotocografie, is ontwikkeld in de vijftiger en zestiger jaren door Caldeyro-Barcia en Hon. Het effect van hypoxie op de foetale hartfrequentie is in latere studies onderzocht (zie voor een overzicht Caldeyro-Barcia, 1985). Verandering in hartfrequentie en het daarbij optreden van bepaalde pathologische patronen zijn een indicatie van foetale hypoxie. De normale foetale hartfrequentie van de à terme foetus bedraagt

120 tot 160 slagen per minuut. Een voorbeeld van een afwijkende foetale hartfrequentie is het optreden van de zogenaamde type II dips. Deze type II dips, gedefiniëerd als een tijdelijke daling in de hartfrequentie onmiddellijk na de uteruscontractie, treden op bij een foetale pO<sub>2</sub> lager dan 20 mmHg. Hypoxie beïnvloedt het cardio-inhibitoire centrum van de vaguskern in het centrale zenuwstelsel waardoor de hartfrequentie daalt. Andere foetale hartfrequentie-patronen die een aanduiding zijn voor foetale hypoxie zijn een langer dan 5 minuten durende tachycardie (meer dan 160 slagen per min) of een bradycardie (minder dan 110 slagen per min). Diepere bradycardiën (minder dan 80 slagen per min) zijn een aanwijzing voor ernstige hypoxie en acidose.

Afwijkingen in de foetale hartfrequentie gaan niet altijd gepaard met een metabole acidose. Een metabole acidose wordt aangetroffen, wanneer hypoxie gedurende enige tijd bestaan heeft. Recent is door Gilsrap *et al.* (1984) aangetoond, dat bij foetus met een afwijkende hartfrequentie tijdens de partus significant vaker acidose (gedefiniëerd als een pH in navelstrengbloed <7.20) voorkwam. Van de foetus met een afwijkende hartfrequentie had 20% een metabole acidose (en derhalve 80% nog géen metabole acidose), terwijl slechts 4% van de foetus zonder afwijkende hartfrequentie een metabole acidose van navelstrengbloed vertoonde. Hoewel cardiotocografische registratie een indicatie vormt voor de foetale oxygenatie tijdens de partus, bleek de interpretatie van dergelijke registraties onderhevig te zijn aan grote inter-observer variatie (Helfland *et al.* 1985).

Afwijkende foetale hartfrequenties van zwangeren die niet in partu zijn, zijn eveneens belangrijk (Visser *et al.* 1980). Te verwachten valt immers, dat tijdens fysiologische uteruscontracties de blijkbaar marginale foetale oxygenatie nog meer belemmerd zal gaan worden. Vaak vormen deze afwijkende foetale hartfrequenties aanleiding tot medische interventie en wordt de zwangerschap getermineerd. Niet alleen de foetale oxygenatie, maar ook de duur van de zwangerschap en de slaap-waaktoestand van de foetus zijn van invloed op de foetale hartfrequentie (Nijhuis 1986).

Uit het bovenstaande volgt, dat een afwijkende foetale hartfrequentie een aanwijzing is voor foetale hypoxie, doch verder geen informatie geeft over de ernst van deze hypoxie. Voor quantificering van de ernst van de hypoxie

is onderzoek van de zuur-base status van navelstrengbloed geïndiceerd.

Naast afwijkende foetale hartfrequentie wordt intrauteriene meconiumlozing beschouwd als een teken van foetale nood. Intra-uteriene meconiumlozing is bij een à terme zwangerschap echter een fysiologisch verschijnsel (Matthews *et al.* 1983). Het is algemeen bekend, dat aspiratie van meconium tot zeer ernstige hypoxie post partum kan leiden.

ad c : Apgar score

De Apgar score is ontwikkeld om de toestand van de pasgeborene te quantificeren (Apgar 1953). In deze score worden aan enkele vitale kenmerken getallen (0 tot 2) toegekend op grond van vastgestelde criteria. Bij een afwijkende bevinding wordt een lage score toegekend (0 of 1), bij normale bevindingen wordt een score van 2 punten per onderdeel toegekend. De vijf onderdelen van deze score zijn ademhaling (regelmatig; onregelmatig; afwezig), hartfrequentie (meer dan 100/min; minder dan 100/min; afwezig), kleur (roze; acrocyanose; centrale cyanose), reactie op aanraken (levendig; geringe reactie; afwezig) en spiertonus (normale flexortonus en actieve beweging; enige flexie van extremiteiten; hypotoon). De maximale score is derhalve 10, de minimale score is 0. De Apgar score wordt in het algemeen bij elk kind 1 en 5 minuten na de geboorte bepaald. Indien de score na 5 min 7 of lager is, wordt iedere volgende 5 minuten een score bepaald tot een waarde van 8 of hoger bereikt wordt.

Voordeel van de Apgar score is, dat deze op elke plaats bepaald kan worden zonder technische hulpmiddelen.

Aan de Apgar score zijn ook een aantal nadelen verbonden. In de eerste plaats zijn de verschillende factoren niet onafhankelijk. Het is onwaarschijnlijk, dat een neonaat met een slechte ademhaling en hartactie een goede kleur heeft. Ook zijn twee van de factoren subjectief: de spiertonus en de reacties op prikkelen worden door verschillende observatoren niet altijd gelijk beoordeeld.

Enkele auteurs zijn daarom overgegaan op aangepaste Apgar scores, waarin alleen de meer objectieve kenmerken ademhaling, kleur en hartactie opgenomen zijn (D'Souza *et al.* 1983).

Er bestaat onduidelijkheid over de vraag in hoeverre perinatale hypoxie zijn weerslag vindt in een lage Apgar score. Bij neonaten met een metabole acidose van navelstrengbloed werd gemiddeld een lagere Apgar score gevonden dan bij niet-acidotische neonaten (Low *et al.* 1978, Huisjes en Aarnoudse 1979, D'Souza *et al.* 1983, Sykes *et al.* 1982, Lauener 1983, Suidan en Young 1984, Goldenberg *et al.* 1984). Toch leek de zuur-base status van de pasgeborene een betere indicator voor hypoxie te zijn dan de Apgar score (Sykes *et al.* 1982). Een lage Apgar score zonder het bestaan van hypoxie werd aangetroffen bij transplacentaire overdracht van sederende medicamenten, bij reflex apnoe door uitzuigen van de luchtwegen en bij een geboortetrauma (Sykes *et al.* 1982). Een hoge Apgar score ondanks het bestaan van hypoxie is aangetoond bij hypoxische neonaten met een hoge catecholamine-secretie (Lagercrantz 1982) of bij resuscitatie.

Verder is de Apgar score ook afhankelijk van de duur van de zwangerschap (Goldenberg *et al.* 1984). Bij een zwangerschapsduur korter dan 34 weken werd bij meer dan 50% van de niet-acidotische neonaten een 1-minuut Apgar score van 6 of lager aangetoond, terwijl bij een zwangerschapsduur van 34 weken of langer slechts 9% van de niet-acidotische neonaten een 1-minuut Apgar score van 6 of lager had. Na de 34<sup>e</sup> week van de zwangerschap had 2% van de niet-acidotische neonaten een 1-minuut Apgar van 3 of lager. Hieruit blijkt, dat bij een zwangerschapsduur korter dan 34 weken de 1-minuut Apgar score geen goede maat is voor het bestaan van hypoxie. Een 5-minuten Apgar score van 6 of lager correleerde bij de onderzochte groepen met een verschillende zwangerschapsduur echter wel goed met het bestaan van hypoxie.

Ondanks de eerder genoemde beperkingen die aan de Apgar score kleven, geeft deze score een goede beschrijving van de toestand van de pasgeborene en kan aangenomen worden, dat lage Apgar scores in het algemeen samengaan met hypoxie. Alleen bij prematuur geboren met een zwangerschapsduur korter dan 34 weken is een lage 1-minuut Apgar score geen indicatie voor het bestaan van hypoxie.

ad d : neonatale zuurstofgehalten

Post partum stijgt het basale metabolisme van de pasgeborene en stijgt ook de zuurstofconsumptie (Jones en Traystman 1984). Belangrijke factoren die

hierbij een rol spelen zijn temperatuurregulatie, verandering in spiertonus in rust door de werking van de zwaartekracht, en voedselopname uit het maag-darm kanaal. Intra-uterien bestaat een evenwicht tussen zuurstofaanbod en -verbruik bij  $pO_2$ -waarden van 20-25 mmHg, extra-uterien ontwikkelt zich bij een arteriële  $pO_2$  van minder 40 mmHg een progressieve metabole acidose door anaerobe glycolyse.

Bij neonaten die wegens ademhalingsstoornissen intensieve zorg behoeven, is meting van het zuurstofgehalte in het arteriële bloed noodzakelijk om de therapeutische toediening van zuurstof op juiste wijze aan te passen. Door Fetter (1983) is aangetoond dat transcutane  $pO_2$  meting geen goede maat is voor het arteriële  $pO_2$  gehalte. Transcutane  $pO_2$ -waarden bleken slechts bruikbaar voor de bewaking van de  $pO_2$ -trend. Hieruit volgt, dat alleen onderzoek van arteriël bloed de  $pO_2$  correct weergeeft. Een arteriële  $pO_2$ -waarde van minder dan 40 mmHg wordt als hypoxie beschouwd (Lucey 1971, Swyer 1975). Bij dergelijke waarden schiet de zuurstofvoorziening van de pasgeborene tekort en treedt metabole acidose op.

Tijdens beademing kunnen gebeurtenissen plaatsvinden die hypoxie veroorzaken. Een uiting van hypoxie bij neonaten die beademd moeten worden is ondermeer het optreden van bradycardiën. Gebeurtenissen als accidentele extubatie van beademde neonaten, het optreden van pneumothoraces, het veelvuldig optreden van bradycardiën bij beademde, of apnoes bij niet-beademde neonaten vinden hun weerslag in een snelle daling van de transcutane  $pO_2$ .

#### postnatale hypoxie in aansluiting op perinatale hypoxie :

ad e : ernstige ademhalingsstoornissen

Bij ernstige ademhalingsstoornissen waarvoor beademing gedurende 8 dagen of langer nodig is, wordt de kans op het optreden van hypoxische momenten vergroot. Zelfs bij adequate beademing kunnen hypoxische momenten optreden, bijv. tijdens uitzuigen van de beademingsbuis en tijdens andere manipulaties van de neonat (Yeh *et al.* 1984). Bij langdurige beademing zullen deze hypoxische momenten frequent optreden. Alle neonaten die een dergelijk lange periode beademd worden maken meerdere perioden van hypoxemie door.

ad f :chronische stoornissen in de zuurstofdiffusie in de long door bronchopulmonale dysplasie

Bronchopulmonale dysplasie is een ziektebeeld waarbij het zuurstoftransport door het longepitheel belemmerd is (Northway *et al.* 1967). Patiënten met een dergelijke aandoening hebben een chronische hypoxie waarvoor continue toediening van extra zuurstof noodzakelijk is. De initiële longbeschadiging heeft veelal in de eerste levensweek plaatsgevonden, wanneer de neonat wegens ernstige ademhalingsstoornissen (en derhalve hypoxie) met hoge concentraties zuurstof en hoge beademingsdrukken behandeld moest worden.

In het bovenstaande gedeelte zijn verschillende klinische aspecten van perinatale hypoxie besproken.

Een ander belangrijk fysiologisch aspect in de zuurstofvoorziening van het centrale zenuwstelsel is de cerebrale bloeddorstroming. Studies waarbij de cerebrale bloeddorstroming gemeten werd bij preterm geboren en à terme geboren met behulp van radioactief Xenon ( $^{133}\text{Xe}$ ) hebben aangetoond, dat een cerebrale bloeddorstroming van minder dan 20 ml/100 g/min een slechte prognose heeft voor wat betreft de mortaliteit en morbiditeit (Skov *et al.* 1984, Ment *et al.* 1984). Vooralsnog is het echter niet mogelijk de cerebrale bloeddorstroming met klinisch toepasbare methoden vast te stellen.

## EMBRYONALE EN FOETALE ONTWIKKELING VAN HET CENTRALE ZENUWSTELSEL VAN DE MENS

Aan het einde van de zeventiger jaren hebben nieuwe beeldvormende technieken hun intrede gedaan in de neonatale intensieve zorg. Schedel-echografie en computertomografie bleken geschikt te zijn om tijdens het leven beschadigingen van het centrale zenuwstelsel van neonaten aan te tonen, mits deze beschadigingen voldoen aan een aantal voorwaarden zoals minimale grootte en een bepaalde localisatie (zie dit hoofdstuk). Voor een juiste interpretatie van de afwijkingen die met behulp van deze technieken aangetoond kunnen worden, is kennis van de embryonale en foetale ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel onontbeerlijk. Dobbing (1974) heeft een overzicht gegeven van de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel vanaf de conceptie.

Het centrale zenuwstelsel is rondom het ventrikelsysteem opgebouwd uit 3 cellagen.

De neuro-epitheliale cellen in de ventriculaire of ependymale laag van de neurale buis rondom de canalis centralis zijn voorlopers van alle neuronen en macroglia-cellen. Microgliale cellen ontstaan uit mesenchymcellen. Andere lagen zijn de intermediaire of mantellaag en de marginale of randzone. In het telencephalon ontwikkelt zich een vierde laag tussen de ventriculaire en mantellaag, de zgn. subventriculaire zone. In de meeste zoogdieren is het volwassen aantal neuronen reeds bereikt voordat de snelste toename in hersengewicht (de zgn. "brain growth spurt") optreedt. Deze periode van snelle gewichtstoename van het centrale zenuwstelsel is voornamelijk een gevolg van oligodendroglia-proliferatie. Op de periode van vorming van oligodendroglia volgt een fase van snelle myelinisatie. Vorming van neuronen wordt bij de mens vooral aangetoond 12-20 weken gerekend vanaf de laatste menstruatie. De snelste toename van het hersengewicht vindt plaats aan het einde van een normale zwangerschap, de periode van snelle groei strekt zich echter uit van het tweede trimester tot 18 maanden postnataal. Het volwassen aantal cellen (neuronen plus gliacellen) wordt pas op het vierde levensjaar bereikt. Ook myelinevorming strekt zich uit tot in het vierde levensjaar.

Ook interneurale contacten wijzigen zich in de eerste levensmaanden. Voor



wat het visuele systeem bij de mens betreft is door Garey en De Courten (1983) beschreven, dat cellen in het corpus geniculatum laterale zeer veel dendritische en somatische spinae bezitten : een maximum aantal werd gevonden in de 4<sup>e</sup> levensmaand. Dit aantal was in de 9<sup>e</sup> maand sterk gereduceerd. De visuele cortex bleek een 16-voudige volumetoename tussen de 28<sup>e</sup> foetale week en 4<sup>e</sup> maand post partum te ondergaan. Door synaptogenese wordt in de visuele cortex een maximaal aantal synapsen bereikt op de 8<sup>e</sup> maand post partum. Daarna treedt synapsverlies op (zonder celdood) tot op de leeftijd van 11 jaar.

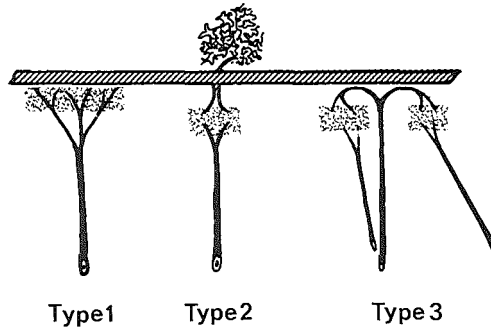
De ontwikkeling van het vaatstelsel in de menselijke hersenen is uitvoerig door Pape en Wigglesworth (1979) beschreven. De arteriae cerebri anteriores, mediae en posteriores vertakken zich in vaten die enerzijds de cortex cerebri en anderzijds de witte stof bevloeien. De medullaire vaten eindigen in de wanden van de hersenventrikels. Ook de zgn. perforerende takken van de vaten die aan de hersenbasis lopen eindigen in de wand van de hersenventrikels. In Fig.1.1 is aangegeven, dat er in het periventriculaire gebied niet alleen ventriculopetale vaten zijn (Type I), doch dat er ook ventriculofugale vaten bestaan, afkomstig uit de plexus chorioidei (Type II) of uit de medullaire vaten die na de ventrikel bereikt te hebben terugbuigen (Type III, De Reuck 1971). De gestippelde gebieden in Fig.1.1 geven zgn. arteriële eind- of overgangszones aan. Deze waterscheidingsgebieden, zoals arteriële eind- of overgangszones ook wel genoemd worden, zijn een predilectieplaats voor hypoxische lesies.

Vanaf de 23<sup>e</sup> week is in de subependymale laag een netwerk van arteriolen, capillairen en venulae aantoonbaar. De vaatwanden zijn echter dun en kwetsbaar (Pape en Wigglesworth 1979). Involutie van de subependymale matrix vindt plaats vanaf de 30<sup>e</sup> week van de zwangerschap in occipito-frontale richting (Pape en Wigglesworth 1979, De Reuck en VanderEecken 1983).

In het 2<sup>e</sup> en vroeg in het 3<sup>e</sup> trimester zijn takken van de arteriae cerebri anteriores en mediae naar structuren in de hersenstam goed ontwikkeld. Arteriae in de middenhersenen en hersenstam bereiken hun volwassen patroon in de 22<sup>e</sup>-26<sup>e</sup> zwangerschapsweek.

Vanaf de 26<sup>e</sup> week neemt de bloedvoorziening van de cortex toe, parallel aan de toename van de metabole activiteit in dit gebied. Vanaf de 32<sup>e</sup> week tot de à terme leeftijd vindt proliferatie van de corticale arteriae plaats en

verschuift het zwaartepunt van de cerebrale bloedvoorziening van hersenstam naar cortex. Anastomosen tussen takken van de corticale arteriae zijn aanwezig in het 3<sup>e</sup> trimester, maar verdwijnen tegen het einde van de zwangerschap.



*Figuur 1.1*

*Drie typen van periventriculaire eind- en overgangsgebieden in het tweede en derde trimester van de zwangerschap.*

*De gestippelde gebieden geven de arteriële eind- en overgangsgebieden aan, welke het meest kwetsbaar zijn bij hypoxie. Het gearceerde gebied geeft de ventrikelwand (het ependym) aan. Boven dit gebied bevindt zich in de tekening de ventrikel, daaronder de subependymale laag van het hersenparenchym.*

*Type I: ventriculopetale arterietakken eindigend in de ventrikelwand; Type II: overgangsgebied tussen de ventriculopetale takken van perforerende of medullaire arteriae en ventriculofugale takken van de chorioidale arteriae; Type III: overgangsgebied tussen ventriculopetale en -fugale vertakkingen van perforerende of medullaire arteriae (naar : De Reuck, 1971).*

Het belang van de ontwikkelingsstadia van het centrale zenuwstelsel voor het optreden van letsel na perinatale hypoxie zal verderop in dit hoofdstuk toegelicht worden.

## AFWIJKINGEN IN HET CENTRALE ZENUWSTELSEL BIJ DE MENS NA PERINATALE HYPOXIE

Afwijkingen in het centrale zenuwstelsel blijken bij de mens afhankelijk te zijn van de duur van de zwangerschap (Pape en Wigglesworth 1979, Volpe 1981, DeReuck en Vander Eecken 1983).

In I worden de afwijkingen bij à terme geboren kinderen besproken, in II worden de afwijkingen bij de preterm geboren nader toegelicht.

### I à terme geboren

Bij à terme neonaten werden na perinatale hypoxie drie verschillende patronen van afwijkingen onderscheiden (Pape en Wigglesworth 1979, Volpe 1981):

1. hersenzwelling en corticale necrose
2. infarcering van de grijze stof parasagittaal posterior  
infarcering van de witte stof periventriculair of onder de cortex cerebri
3. necrose in de basale ganglia, de hersenstam, de thalamische kernen en het corpus geniculatum laterale, en in de reticulair formatie

ad 1. Hersenzwelling en corticale necrose.

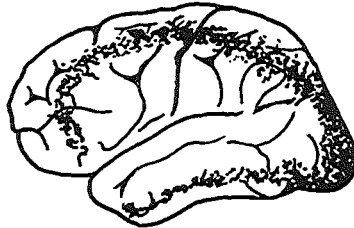
Bij post mortem onderzoek van hypoxische à terme geboren bleek hersenzwelling en celdood van neuronen in alle corticale gebieden te bestaan (Pryse-Davies en Beard 1973, Grunnet et al. 1974). Indien de neonaten de acute fase van hypoxie overleefden, doch enkele dagen later overleden, werd bij microscopisch onderzoek gliose in de aangetaste gebieden gevonden. Niet alleen bij post mortem onderzoek, maar ook bij levende à terme pasgeborenen kon na hypoxie (gedefinieerd als een 5-minuten Apgar score van 6 of lager) door middel van schedelechografisch (Babcock en Ball 1983) en computertomografisch (Flodmark et al. 1980) onderzoek compressie van de hersenventrikels als uiting van hersenzwelling aangetoond worden. Naast hersenzwelling werd door Babcock en Ball ook hemorrhagische

infarcering schedelechografisch aangetoond. Bij vervolgonderzoek op de leeftijd van 1-4 maanden met behulp van computertomografisch onderzoek van het centrale zenuwstelsel bleek atrofie van de cortex cerebri, afwijkende densiteit van de witte stof (mogelijk ten gevolge van gestoorde myelinisatie) en hemorrhagische infarcering te bestaan.

De bij de mens aangetoonde afwijkingen zijn gelijk aan die bij de à terme rhesusaap na perinatale hypoxie (zie eerder dit hoofdstuk).

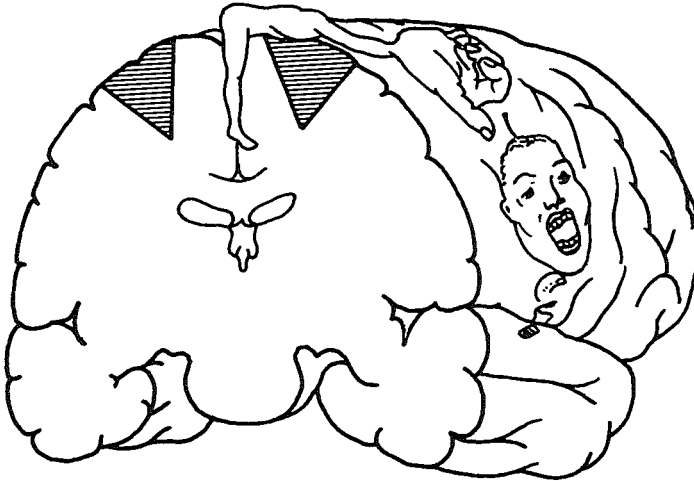
Overgangszones tussen twee arteriële verzorgingsgebieden of arteriële eindzones -ook wel waterscheidingsgebieden, "watershed areas" of "letzte Wiesen" genoemd- zijn gebieden die gevoelig zijn voor hypoxie.

Fig.1.2 en Fig.1.3 tonen de parasagittale waterscheidingsgebieden in de motorische cortex. Dit deel van het centrale zenuwstelsel bevat de corticale representatie van de proximale musculatuur van de extremiteiten. Positron emissie tomografie, een techniek waarbij bloeddorstrooming in de hersenen regionaal gemeten kan worden bevestigde het bestaan van deze waterscheidingsgebieden bij hypoxische à terme geborenen : de bloedstroom van de parasagittale gebieden was vooral aan de posterioere zijde van het centrale zenuwstelsel gereduceerd (Volpe et al. 1985).



*Figuur 1.2*

*Arteriële overgangszones van de cortex cerebri bij de à terme foetus. Schematisch aanzicht van de arteriële overgangsggebieden (gestippelde gebieden) van de cortex cerebri op de laterale zijde van het cerebrum. Deze gebieden zijn vanaf het eind van het 3<sup>e</sup> trimester van de zwangerschap tot op volwassen leeftijd kwetsbaar bij cerebrale hypoxie (naar : Hoyt en Walsh, 1958).*



*Figuur 1.3*

*Parasagittale cerebrale necrose bij hypoxie. Schematisch is op een dwarsdoorsnede van het cerebrum de topografische verdeling van het lichaam over de motorische cortex weergegeven. Het gearceerde gebied geeft de plaats aan van necrose na cerebrale hypoxie. Dit gebied is een arteriële overgangszone (naar : Volpe en Pasternak, 1977).*

## ad 2. Infarcering

Bij de à terme geboren zijn na hypoxie twee typen van infarcering aangetoond:

- a) infarcering van de cortex cerebri in de overgangsgebieden tussen arteriae cerebri anteriores, mediae en posteriores.
- b) infarcering van de witte stof: periventriculair of onder de cortex cerebri

### ad a) infarcering van de cortex cerebri

Het gestippelde gebied in Fig.1.2 en het gearceerde gebied in Fig.1.3, -het middelste 1/3 parasagittale deel van de cortex cerebri- vormen een waterscheidingsgebied bij volwassen rhesusapen en à terme rhesus foetus (Myers 1969,1971) en bij menselijke neonaten (Volpe en Pasternak 1977) en de volwassen mens (Hoyt en Walsh 1958). Het optreden van corticale necrose in deze gebieden is in het bovenstaande deel (1) besproken.

ad b) infarcering van de witte stof

Periventriculaire leucomalacie is een hypoxisch-ischemisch letsel van de witte stof in het cerebrum, dat vooral bij preterm geboren beschreven is (Banker en Larroche, 1962), maar dat ook bij à terme geboren neonaten in post mortem studies aangetoond is (De Reuck *et al.* 1972, Lacey en Terplan 1982, De Reuck en Vander Eecken, 1983). In de laatste studie werd periventriculaire leucomalacie beschreven bij preterm geboren kinderen die op het moment van overlijden gemiddeld juist de à terme leeftijd bereikt hadden. De localisatie van de periventriculaire leucomalacie was voornamelijk parieto-occipitaal. Leucomalacie bleek zich echter niet alleen periventriculair te kunnen bevinden, maar ook onder de grijze stof van de van de sulci in de cortex cerebri. Dit gebied onder de cortex cerebri vormt een waterscheidingsgebied bij de foetus met een zwangerschapsduur langer dan 32 weken (Takashima *et al.* 1978). Periventriculaire leucomalacie wordt verderop in dit hoofdstuk uitgebreider toegelicht.

ad 3. Afwijkingen in de basale ganglia, de thalamische kernen, het corpus geniculatum laterale, de hersenstam en in de reticulair formatie

Na anoxische momenten als hartstilstand van de (à terme) pasgeborene en acute apnoe werd bij obductie celdood van neuronen gevonden in de basale ganglia, de thalamische kernen en het corpus geniculatum laterale, de colliculi inferiores, de kernen van hersenzenuwen in de hersenstam en in de reticulair formatie (Schneider *et al.* 1975, Damska *et al.* 1976, Leech en Alvord 1977). Een bijzondere vorm van hersenletsel na hypoxie is de status marmoratus. Wanneer celdood in de basale ganglia gevolgd werd door gliose kregen de basale ganglia bij post mortem onderzoek hierdoor het aspect van marmer (status marmoratus). Dit soort lesies werden aangetoond in caudatus, putamen, globus pallidus en in sommige gevallen in thalamus en cortex cerebri (Volpe, 1981). Bij één anoxische à terme geborene konden reeds in vivo met echografisch onderzoek afwijkingen in thalamus en basale ganglia aangetoond worden. Na overlijden van dit kind enkele dagen later werden bij obductie de bevindingen bevestigd.

## II preterm geboren

Bij de preterm geborene worden na perinatale hypoxie twee typen afwijkingen in het centrale zenuwstelsel onderscheiden :

1. bloedingen
2. infarcering van de witte stof : periventriculaire leucomalacie

### ad 1. bloedingen in het centrale zenuwstelsel

In de twintiger en dertiger jaren van deze eeuw werden bij obductie van preterm geboren die na perinatale hypoxie overleden waren bloedingen in de germinale laag (subependymale bloeding) en in het ventrikelsysteem (intraventriculaire bloeding) aangetoond, naast de in die tijd frequenter voorkomende subdurale haematomen. Het optreden van intraventriculaire bloedingen was gecorreleerd aan de zwangerschapsduur (Fedrick en Butler 1970) : een intraventriculaire bloeding werd vaker aangetoond bij zeer preterm geboren, de gemiddelde zwangerschapsduur van kinderen met een intraventriculaire bloeding bedroeg 31 weken.

Bloedingen traden vooral op in de eerste 24-48 uur post partum. Het tijdstip van de bloeding kon vastgesteld worden met behulp van gelabelde erythrocyten en latere post mortem analyse van stolsels. Nieuwere technieken als echografisch en computertomografisch onderzoek hebben bevestigd, dat de bloedingen in de meerderheid van de gevallen gedurende de eerste levensdagen en soms al zeer kort na de geboorte plaatsvinden (Szymonowicz en Yu, 1984).

Zoals in het gedeelte van dit hoofdstuk over de embryonale en foetale ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel van de mens weergegeven is, bestaat er in de foetus van 24 tot 30 weken in de subependymale kiemlaag een uitgebreid vasculair netwerk. Een opvallende eigenschap van dit vaatstelsel is, dat de vaatwanden zeer dun en broos zijn (zie Pape en Wigglesworth 1979). Het leek waarschijnlijk, dat circulatoire factoren een rol speelden bij het ontstaan van subependymale bloedingen. Lou *et al.* (1979) hebben aangetoond, dat na hypoxie de autoregulatie van de cerebrale bloedvoorziening verdwenen is en de bloedstroom door de hersenen van de "cardiac output" afhankelijk is. Bij oplopen van de bloeddruk na een

periode van hypoxie trad scheuring op van het vasculaire netwerk in de subependymale matrix en ontstonden bloedingen.

Post mortem onderzoek van pasgeborenen die na perinatale hypoxie ondanks intensieve zorg overleden waren, toonde subependymale en intraventriculaire bloedingen aan bij preterm geboren, maar niet bij à terme geboren (Grunnet *et al.* 1974). Ook De Reuck en Vander Eecken (1983) toonden in een post mortem studie aan, dat de gemiddelde ontwikkelingsleeftijd, d.w.z. de "postmenstruele leeftijd" van overleden neonaten met cerebrale bloedingen 31 weken bedroeg (gerekend vanaf de laatste menstruatie); 86% van de bloedingen was frontaal gelocaliseerd.

Na de ontwikkeling van computertomografisch onderzoek konden deze bloedingen tijdens het leven aangetoond worden (Krishnamoorty *et al.* 1977). Kinderen met een geboortegewicht van minder dan 1500 gram (en een zwangerschapsduur van minder dan 30-32 weken) lopen een groot risico op het ontstaan van subependymale en/of intraventriculaire bloedingen. Bij 43% tot 73% van de op een "intensive care" afdeling opgenomen kinderen met een dergelijk geboortegewicht werden bloedingen aangetoond (Papile *et al.* 1978, Kosmetatos *et al.* 1980, Fitzhardinge *et al.* 1982). Perinatale hypoxie (o.a. gedefinieerd als een lage Apgar score), hypoxie bij hyaliene membranen ziekte en frequente apnoe aanvallen bleken veelvuldig voorlopers van het optreden van bloedingen.

Computertomografie is een goede techniek voor het vaststellen van supratentoriële bloedingen. Infratentoriële bloedingen bleken met behulp van deze techniek moeilijker onderscheiden te kunnen worden (Flodmark *et al.* 1980). De ernst van de bloeding wordt meestal aangeduid naar de indeling volgen Papile *et al.* (1978). Met een graad I bloeding wordt een subependymale bloeding aangeduid, een intraventriculaire bloeding met of zonder subependymale bloeding wordt een graad II bloeding genoemd, een intraventriculaire bloeding met ventrikel dilatatie wordt graad III-bloeding genoemd, en bloeding in het hersenparenchym (intracerebrale bloeding) wordt als graad IV-bloeding aangeduid.

Naast computertomografisch onderzoek konden bloedingen ook door middel van schedelechografie aangetoond worden (Pape *et al.* 1979). Bevestigd werd, dat een zwangerschapsduur korter dan 30 weken en hypoxie risicofactoren waren voor het ontstaan van bloedingen (Horbar *et al.* 1983, Bada *et al.* 1984, Levene *et al.* 1982, Baerts en Barth 1986). Met met hypoxie



samenhangende risicofactoren waren : een lage Apgar score (Beverly en Chance 1984, McGuinness *et al.* 1984, Bada *et al.* 1984, Tejani *et al.* 1984), een metabole acidose van navelstrengbloed (Beverly en Chance 1984, Levene 1982, Szymonowicz *et al.* 1984, Strauss *et al.* 1985) en kunstmatige beademing bij hyaliene membranen ziekte, gepaard gaand met hypoxie en hypercapnie (Levene *et al.* 1982, Tejani *et al.* 1984, Bada *et al.* 1984, McGuinness *et al.* 1984, Szymonowicz *et al.* 1984).

Verder werd een langdurige (meer dan 6 uur durende) vaginale partus bij prematuritas als risicofactor voor het optreden van subependymale en/of intraventriculaire bloeding beschouwd (Horbar *et al.* 1983, Tejani *et al.* 1984).

Toch werden subependymale bloedingen niet alleen bij preterm geboren en aangetoond : bij echografisch onderzoek van gezonde niet-hypoxische à terme geboren en bleek er in 4% van 505 zogenaamde "low risk" neonaten, dwz. kinderen zonder perinatale complicaties een subependymale bloeding te bestaan (Hayden *et al.* 1985). In deze studie bleken kinderen met een subependymale bloeding gemiddeld een kortere zwangerschapsduur en een lager geboortegewicht te hebben. In de groep met een subependymale bloeding was het percentage vaginale partus hoger dan in de groep zonder subependymale bloeding.

Een intraventriculaire bloeding bij een hypoxische à terme geborene is echter een zeer zeldzaam verschijnsel. Lacey en Terplan (1982) onderzochten 32 à terme geboren en met een intraventriculaire bloeding welke kort na de partus ten gevolge van hypoxie overleden waren. Deze 32 casus werden verzameld in een periode van 33 jaar! Bij 80% in de autopsieën bleek de plexus chorioideus de oorsprong van de bloeding te zijn, bij 20% was de bloeding terug te voeren op een nog niet volledig geïnvolueerde kiemlaag. Intracraniale bloedingen bij à terme geboren en traden in 50% van de casus op na een traumatische partus, soms bij een gelijktijdig bestaande hypoxie (Fenichel 1984, onderzoek met behulp van computertomografie).

Uit bovenstaande studies blijkt, dat kiemlaagbloedingen vooral aangetoond werden bij een zwangerschapsduur van minder dan 30 weken. Bij een zwangerschapsduur korter dan 28 weken werden subependymale bloedingen vooral over het corpus van de nucleus caudatus gevonden. Bij een langere zwangerschapsduur (28-32 weken) werden door involutie van de kiemlaag in

occipito-frontale richting bloedingen meer frontaal aangetroffen (Pape en Wigglesworth 1979). De Reuck en Vander Eecken toonden aan dat bloeding en infarctering gelijktijdig konden plaatsvinden bij een ontwikkelingsleeftijd van 30-36 weken : bloedingen traden op in de frontale resten van het vasculaire netwerk van de kiemlaag, terwijl infarctering in occipitale periventriculaire waterscheidingsgebieden optrad.

#### ad 2. infarctering van de witte stof, periventriculaire leucomalacie

De overgangszone tussen centripetale en centrifugale arteriën rond de ventrikels vormt een arterieel waterscheidingsgebied (zie dit hoofdstuk : Embryonale en Foetale Ontwikkeling van het Centrale Zenuwstelsel, Fig. 1.1). In deze gebieden kon na perinatale hypoxie leucomalacie (verweking van de witte stof) aangetoond worden.

Hoewel leucomalacie van de periventriculaire gebieden reeds in de vorige eeuw beschreven was door Virchow in 1867 en Parrot in 1868, benadrukten Banker en Larroche in 1962 als eersten de samenhang met hypoxie van het centrale zenuwstelsel van de prematuur geborene.

Macroscopische aspecten van periventriculaire leucomalacie waren een verweking en cystevorming van de periventriculaire witte stof. Het centrum semi-ovale en de radiatio optica waren frequent aangetast. Microscopisch werd necrose gevonden, welke gevolgd werd door infiltratie van microglia. In deze volgende stadia trad holtevorming op. Bloeding in geïnfarcteerde gebieden werd soms aangetoond.

Periventriculaire leucomalacie werd aangetroffen in de overgangszone tussen centripetale en centrifugale gebieden in de hersenen van de preterm geborene (De Reuck *et al.* 1972). Shuman en Selednik (1980) toonden aan, dat kinderen met een geboortegewicht van 900-2200 gram die 6 dagen of langer overleefden na een hypoxisch gebeuren de grootste kans hadden op het ontwikkelen van periventriculaire leucomalacie. Neonaten met een geboortegewicht van minder dan 900 gram en een overlevingsduur van meer dan 6 dagen na hypoxie bleken bij autopsie geen periventriculaire leucomalacie te hebben.

Niet alleen bij preterm geboren, doch ook bij à terme geboren kan na hypoxie periventriculaire leucomalacie aangetoond worden (De Reuck *et al.* 1972, Lacey en Terplan 1982, De Reuck en Vander Eecken 1983). In de laatst

genoemde studie bedroeg de gemiddelde ontwikkelingsleeftijd (uitgedrukt als "post-menstrual age") van kinderen met een bij obductie aangetoonde periventriculaire leucomalacie 37 weken (met een spreiding van 26 tot 41 weken). Periventriculaire leucomalacie kon in vivo echografisch aangetoond worden (Dolfin *et al.* 1984, McMenamin 1984, De Vries *et al.* 1985, De Vries en Dubowitz 1985, Fawer *et al.* 1985). Met behulp van echografisch onderzoek is het beloop van deze hypoxische lesies vervolgd. Hoewel er primair sprake was van een infarct, kon soms bloeding in een geïnfarceerd gebied optreden (Ment *et al.* 1984, McMenamin 1984). In de eerste dagen na het infarct was een echodens gebied zichtbaar. Na circa 1 week verdwenen deze echodensiteiten en waren geen afwijkingen aantoonbaar (latente fase). Twee tot vier weken na het infarct verschenen cysten (cysteuze fase) welke enkele weken zichtbaar bleven. Als restverschijnsel werd een lichte tot matige ventrikeldilatatie waargenomen (Dubowitz *et al.* 1985, De Vries *et al.* 1986). De patiënten in deze twee studies waren geboren na een zwangerschapsduur van 26-34 weken. De localisatie van hypoxische lesies veranderde bij voortschrijden van de zwangerschap: bij een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken (post-menstruele leeftijd) werd leucomalacie met name periventriculair en occipitaal aangetroffen, bij een verder gevorderde zwangerschapsduur werd een eventueel optredende leucomalacie met cysteuze lesies, voornamelijk onder de grijze stof van de cortex cerebri gevonden en wel frontaal (De Vries en Dubowitz 1985). Dit hangt samen met de verandering in arteriële waterscheidingsgebieden in de loop van de zwangerschap. Bij een zwangerschapsduur van ca. 30 weken is het periventriculaire gebied een overgangszone tussen arteriële systemen (De Reuck *et al.* 1972, Pape en Wigglesworth 1979), terwijl bij een zwangerschapsduur van meer dan 32 weken gebieden onder de cortex cerebri een arteriël waterscheidingsgebied vormen (Takashima *et al.* 1978).

Ook met behulp van computertomografie kan periventriculaire leucomalacie aangetoond worden. Gezien het beloop van periventriculaire leucomalacie is het tijdstip van het computertomografisch onderzoek echter vrij kritisch voor het al dan niet vaststellen van lesies. Het optimale tijdstip voor het vaststellen van periventriculaire leucomalacie mbv. computertomografisch onderzoek leek enkele weken (Chow *et al.* 1985, Lipp-Zwahlen *et al.* 1985) tot maanden post partum (Lütschg *et al.* 1983) te zijn.

Schedelechografisch onderzoek verdient de voorkeur boven computertomografie

voor de diagnostiek van letsels van het centrale zenuwstelsel bij pasgeborenen. Door allerlei oorzaken (stralenbelasting, vervoer naar de ruimte voor computertomografie, de noodzaak tot immobilisatie eventueel met behulp van narcose) is herhaald onderzoek met behulp van computertomografie bij zieke pasgeborenen moeilijk uitvoerbaar.

Ook bestaat over de betrouwbaarheid van computertomografisch onderzoek bij neonaten verschil van mening. Ischemische lesies bleken met behulp van computertomografisch onderzoek moeilijk onderscheiden te kunnen worden van normaal hersenweefsel van de pasgeborene (Flodmark *et al.* 1980). In een groot aantal gevallen van deze studie bleken de door computertomografisch onderzoek gesuggereerde lesies bij obductie niet aantoonbaar. Ook bleken de bevindingen bij neonataal computertomografisch onderzoek niet altijd een voorspellende waarde te hebben (Lütschg *et al.* 1983) : à terme geboren neonaten met perinatale hypoxie bij wie neonataal computertomografisch onderzoek geen afwijkingen aangetoond had, vertoonden op de leeftijd van 3 maanden ernstige afwijkingen van de witte stof als leucomacie en corticale atrofie. Adsett *et al.* (1985) beschouwden neonatale computertomografie wel als een nuttig diagnostisch hulpmiddel. Diffuse of globale hypodensiteit was een indicatie van hypoxisch letsel. Niettemin lijken hypoxische letsels bij de pasgeborene met behulp van computertomografisch onderzoek slechts moeilijk te onderscheiden van normaal hersenweefsel.

Nieuwe technieken als fotografie met kernspin-resonantie (nuclear magnetic resonance imaging) worden onderzocht op de klinische toepasbaarheid voor de diagnostiek van lesies van het centrale zenuwstelsel. Studies met kernspin-resonantie van preterm geboren en met echografisch aangetoonde periventriculaire leucomalacie toonden een vertraagde of afwezige myelinisatie in het eerste levensjaar (Dubowitz *et al.* 1985).

#### Functionele betekenis van aangetoonde lesies van het centrale zenuwstelsel lesies na perinatale hypoxie

Vervolgonderzoek van preterm geboren kinderen met bloedingen bij echografisch of computertomografisch onderzoek heeft aangetoond, dat de grootte van de periventriculaire of intraventriculaire bloeding van voorspellende waarde is voor het optreden van neurologische afwijkingen. Kleine

subependymale bloedingen of intraventriculaire bloedingen zonder ventrikeldilatatie gingen veel minder vaak met afwijkingen gepaard dan grote intraventriculaire bloedingen met ventrikeldilatatie en bloedingen in het hersenparenchym (Palmer *et al.* 1982, Ment *et al.* 1982, Stewart *et al.* 1983, Dubowitz *et al.* 1984, McMnamin *et al.* 1984, McGuinness en Smith 1984, De Vries *et al.* 1985, Fawer *et al.* 1985, Papile *et al.* 1978, Fitzhardinge *et al.* 1982, Baerts en Barth 1986).

Preterm geborenen met een hypoxisch letsel van het centrale zenuwstelsel bleken bij vervolgonderzoek frequent afwijkingen in de ontwikkeling te vertonen (Stewart *et al.* 1983, McMnamin *et al.* 1984, De Vries *et al.* 1985, De Vries en Dubowitz 1985, Fawer *et al.* 1985, De Vries *et al.* 1986).

Periventriculaire leucomalacie ging gepaard met ernstige afwijkingen: spastische tetraplegie, en ernstige mentale retardatie werden in een groot aantal gevallen aangetoond. Corticale blindheid werd vooral gevonden bij cystes gelegen onder de cortex cerebri (De Vries en Dubowitz 1985).

Ook bij à terme geborenen hadden met behulp van echografisch of computertomografisch onderzoek aangetoonde hypoxische lesies van het centrale zenuwstelsel een slechte prognose (Adsett *et al.* 1985, Lipp-Zwahlen *et al.* 1985, Babcock en Ball 1983).

In de volgende paragrafen zijn de gevolgen van perinatale hypoxie voor de ontwikkeling van de neuromotoriek geschetst.

## GEVOLGEN VAN PERINATALE HYPOXIE VOOR DE NEUROMOTORISCHE ONTWIKKELING

### HYPOXISCH-ISCHEMISCHE ENCEPHALOPATHIE

Hypoxisch-ischemische encephalopathie is een ziektebeeld waarbij pasgeborenen neurologische afwijkingen als gedaald bewustzijn (apathie), convulsies en afwijkingen in spiertonus vertonen in de eerste levensweek na perinatale hypoxie (Brown *et al.* 1974). Het optreden van hypoxisch-ischemische encephalopathie wordt wel beschouwd als indicatie van de ernst van de hypoxie.

Een lage Apgar score bij à terme geborenen ( 5 of lager op 1 en/of 5 min)

bleek een risicofactor te zijn voor het ontwikkelen van hypoxisch-ischemische encephalopathie (Finer *et al.* 1981, Bergmasco *et al.* 1984). Neonaten met hypoxisch-ischemische encephalopathie hadden een slechte prognose voor wat betreft de verdere ontwikkeling (Brown *et al.* 1974, Holden *et al.* 1982, Bergman *et al.* 1983, Robertson en Feiner 1985, Levene *et al.* 1985,1986). Volgens Brown *et al.* (1974) bleken de bevindingen bij neonataal neurologisch onderzoek van voorspellende waarde. Kinderen met neonatale hypotonie hadden in 84% van de gevallen afwijkingen, hypotonie overgaand in extensor hypertonie resulteerde in 77% afwijkingen. In de studie van Brown *et al.* werden de resultaten van preterm en à terme geboren en niet afzonderlijk geanalyseerd. Het optreden van (post-) hypoxische convulsies als uiting van hypoxisch-ischemische encephalopathie bleek slechte vooruitzichten te bieden voor de verdere ontwikkeling (Holden *et al.* 1982, Mellits *et al.* 1982, Bergman *et al.* 1983): cerebrale paresen, mentale retardatie en epilepsie werden bij 30-55% van de overlevende kinderen aangetroffen.

Bovenstaande studies toonden afwijkingen in de ontwikkeling aan bij veel kinderen met hypoxisch-ischemische encephalopathie na perinatale hypoxie. Verschillen tussen prematuren en à terme geboren en in het optreden van afwijkingen na neonatale hypoxisch-ischemische convulsies werden niet gevonden in twee studies (Mellits *et al.* 1982, Bergman *et al.* 1983). Ook minder extreme afwijkingen bij neonataal neurologisch onderzoek als overprikelbaarheid, hypo- of hyperkinesie en asymmetrie werden aangetoond na perinatale hypoxie (Jurgens-van der Zee *et al.* 1979, Huisjes en Aarnoudse 1979, Sykes *et al.* 1982, D'Souza *et al.* 1983, Lauener *et al.* 1983, Low *et al.* 1985). Vervolgonderzoek na 6 maanden tot 4 jaar toonde aan, dat in de groepen kinderen met geringe neurologische afwijkingen in de neonatale periode slechts zelden ernstige afwijkingen resteerden (Huisjes en Touwen 1983, D'Souza *et al.* 1983, Lauener *et al.* 1983). Er werden tussen preterm en à terme geboren en geen verschillen aangetoond in het optreden van neurologische afwijkingen na perinatale hypoxie (Jurgens-van der Zee 1979, Sykes *et al.* 1982, Lauener *et al.* 1983, Low *et al.* 1985). Wel bleek bij kinderen met een zeer laag geboortegewicht (minder dan 1000 gram) neonatale hypoxie gepaard te gaan met een hoge mortaliteit (Skouteli *et al.* 1985).

## CEREBRALE STOORNISSEN NA DE EERSTE LEVENSWEEK

Een van de eerste studies waarin een relatie tussen perinatale hypoxie en het optreden van neurologische afwijkingen op latere leeftijd gelegd werd, is van de hand van Little (1861). In zijn publicatie werd een groep van 63 kinderen beschreven met neurologische afwijkingen (o.a. diplegia spastica). Van deze 63 waren er tenminste 25 preterm geboren. Overigens gebruikte Little de termen "aphyxia neonatorum" en "apnoea" voor perinatale hypoxie. Dit is waarschijnlijk equivalent aan een lage Apgar score. Ook in de laatste twee decennia van deze eeuw is een relatie aangetoond tussen een lage Apgar score als uiting van perinatale hypoxie en het optreden van cerebrale verlammingen.

Nelson en Ellenberg (1981,1985a,b) toonden aan, dat een zeer lage Apgar score (0 tot 3) resulteerde in een toename van het aantal gevallen van cerebrale paresen. Bij à terme geboren en bleek dit verband duidelijker dan bij preterm geboren en. De mortaliteit was overigens bij preterm geboren en hoger dan bij de à terme geboren en. McCarton en Vaughan (1984) vond eveneens een relatie tussen de Apgar score en neurologische ontwikkeling : een lage 1-minuut Apgar score was bij kinderen met een geboortegewicht van 1500-2250 gram gecorreleerd aan afwijkingen in de neurologische ontwikkeling p de leeftijd van 40 maanden.

Toch is het optreden van neurologische afwijkingen op lage termijn na zeer lage Apgar scores geen obligaat verschijnsel : Scott (1976) beschreef een groep van 48 neonaten met een zeer lage Apgar score (Apgar score op 1 minuut : 0) en/of afwezigheid van spontane ademhaling gedurende 20 minuten post partum. Van de 23 overlevenden (9 preterm geboren en en 14 à terme geboren en) hadden 18 op de leeftijd van 3-7 jaar geen duidelijke afwijkingen. Slechts één preterm geborene was afwijkend. In de neonatale periode vertoonden echter 20 van de 23 kinderen neurologische afwijkingen. Ook Thomson *et al.* (1977) maakte melding van een ongecompliceerde ontwikkeling na een zeer lage Apgar score. Van de 31 overlevenden na een Apgar score van 0 op 1 minuut of van 3 of lager na 5 minuten had 93% geen ernstige afwijkingen had op de leeftijd van 5-10 jaar.

Verschillen tussen prematuur en à terme geboren en in het optreden van afwijkingen na perinatale hypoxie werden aangegeven door Scott (1976) en Nelson and Ellenberg (1981). In beide studies werd een geringere incidentie

van cerebrale verlammingen bij preterm geboren en dan bij à terme geboren kinderen aangetroffen, wanneer de Apgar score meer dan 10 minuten post partum 0-3 bedroeg.

Bij Apgar scores 0-3 op 1, 5 en 10 minuten post partum was de incidentie van cerebrale paresen bij preterm geboren en groter dan bij à terme geboren en.

Hierbij moet overigens wel opgemerkt worden, dat de mortaliteit onder preterm geboren en hoger was dan onder à terme geboren en : het aantal overlevende preterm geboren en na zeer lage "late" Apgar scores was gering.

Wanneer een lage Apgar score gevonden wordt bij een pasgeborene leidt dit tot het nemen van resuscitatie maatregelen. Mulligan *et al.* (1980) publiceerden vervolgonderzoek van neonaten die mbv. positieve drukbeademing geresusciteerd moesten worden. Ernstige afwijkingen als cerebrale paresen en een laag IQ werden op de leeftijd van 3.5 tot 6 jaar in 18% (12 van de 65) kinderen geconstateerd. Zes kinderen hadden lichte afwijkingen. Het optreden van ernstige afwijkingen bleek onafhankelijk te zijn van de zwangerschapsduur: 25% van de kinderen met een zwangerschapsduur van minder dan 30 weken had ernstige afwijkingen, terwijl 19% van de kinderen met een zwangerschapsduur van meer dan 30 weken ernstige afwijkingen vertoonde. Convulsies bleken gecorreleerd met een slechte afloop: van de 19 kinderen met convulsies overleden er 6 en 6 vertoonden ernstige handicaps.

Niet alleen ernstige cerebrale paresen en een laag IQ, maar ook een vertraagde spraak- en taalontwikkeling zijn beschreven. D'Souza *et al.* (1981) constateerden afwijkingen bij 5 van de 22 (4 van de 11 prematuur, 1 van de 11 à terme geboren) 2 tot 5 jaar oude kinderen zonder mentale of fysieke handicap na perinatale hypoxie gevolgd door resuscitatie.

Hierboven is een overzicht gegeven van cerebrale stoornissen na een lage Apgar score en resuscitatie. In de literatuur zijn ook afwijkingen in de ontwikkeling beschreven na beademing in de eerste levensweek.

Cerebrale paresen, epilepsie en een gestoorde ontwikkeling van het intellect zijn beschreven bij 7-29% van de beademde prematuren (Fitzhardinge *et al.* 1976, Marriage en Davies 1977, Kamper *et al.* 1978, Rothberg *et al.* 1981, Gunn *et al.* 1983) en bij 7-15% van de à terme geboren en (Marriage en Davies 1977, Gunn *et al.* 1983).

Hagberg *et al.* (1984) beschreven incidenties van cerebrale paresen met een



perinatale oorzaak (niet noodzakelijkerwijs hypoxie) in Zweden in de periode 1975-1983. Deze incidenties waren 5.5% voor kinderen met een geboortegewicht van minder dan 1500 gram, 3.0% bij een geboortegewicht 1501-2000 g, 1.0% bij 2001-2500 gram en 0.1% boven de 2500 gram. Volgens deze auteurs bleek neonatale beademingsbehoefte prognostisch de belangrijkste factor voor het ontwikkelen van cerebrale verlamming. In deze studie werd niet vermeld of het optreden van hypoxie in de groepen gelijk was. Hierdoor blijft de vraag of preterm geboren en na perinatale hypoxie meer of minder afwijkingen vertonen dan à terme geboren kinderen onbeantwoord. Tussen preterm en à terme geboren werden geen verschillen in de incidenties van afwijkingen gevonden door Marriage en Davies (1977), terwijl Gunn *et al.* (1983) meer afwijkingen bij preterm geboren aantonden.

## CONCLUSIES

Na perinatale hypoxie kunnen afwijkingen in de neuromotoriek ontstaan, de ontwikkeling van het intellect kan gestoord zijn en epilepsie kan optreden. (Scott 1976, Thomson *et al.* 1977, Kamper *et al.* 1978, Nelson en Ellenberg 1981, Holden *et al.* 1982, Mellits *et al.* 1982, Hagberg *et al.* 1984). De meest frequent aangetoonde neurologische afwijkingen bij preterm geboren en à terme geboren was diplegia spastica. Ernstiger vormen uiten zich als spastische quadriplegie. Hemibeelden en choreo-athetotische syndromen bleken veel zeldzamer te zijn.

Voor het voorspellen van deze afwijkingen bleek de neonatale neurologische toestand een goede parameter.

Het optreden van neonatale hypoxie-ischemische encephalopathie en in het bijzonder convulsies in de neonatale periode hadden (en hebben) een slechte prognose.

Andere, met hypoxie samenhangende risicofactoren als lage Apgar scores, acidose van navelstrengbloed, reanimatie post partum met behulp van positieve drukbeademing en neonatale beademing hebben een geringere voorspellende waarde voor de ontwikkeling van neurologische afwijkingen.

Het effect van zwangerschapsduur op de gevolgen van perinatale hypoxie is

niet duidelijk.

Het optreden van cerebrale verlammingen na hypoxie is volgens sommigen bij preterm geboren en kleiner dan bij à terme geboren en (Scott 1976, Nelson en Ellenberg, 1981) volgens anderen is er geen verschil (Marriage en Davies 1977, Mulligan *et al.* 1980, Bergman *et al.* 1983), terwijl Thomson *et al.* (1977) en Gunn *et al.* (1983) juist meenden, dat à terme geboren en minder afwijkingen hadden dan prematuur geboren en.

De mortaliteit na perinatale hypoxie is bij preterm geboren en groter dan bij à terme geboren en (Nelson en Ellenberg 1981, MacDonald 1980).

In de studie van dit proefschrift worden de volgende DEFINITIES van perinatale hypoxie gehanteerd

PERINATAAL wordt gedefiniëerd als de periode van 24 uur voor de geboorte tot en met de eerste 7 dagen na de geboorte.

CRITERIA voor hypoxie waren :

- \* een afwijkende foetale hartfrequentie gevolgd door neurologische afwijkingen in de eerste levensweek
- \* metabole acidose van navelstrengbloed: een pH <7.20 en een base excess < -10.0 mmol/l, d.w.z. een base deficit >10.0 mmol/l
- \* een 5-minuten Apgar scores van 6 of lager (bij een zwangerschapsduur van 34 weken of langer werd ook een 1-minuut Apgar score van 4 of lager als teken van hypoxie beschouwd)
- \* beademing in de eerste levensweek waarbij een arteriële pO<sub>2</sub> van minder dan 40 mmHg optreedt of waarbij zich ernstige hypoxische accidenten voordoen gepaard gaand met een snelle daling van de transcutate pO<sub>2</sub>

Als postnatale hypoxie in aansluiting op perinatale hypoxie werden beschouwd :

- \* beademing vanaf de geboorte gedurende meer dan 7 dagen
- \* bronchopulmonale dysplasie

## VISUELE FUNCTIES

Zoals eerder vermeld is, kan perinatale hypoxie leiden tot beschadiging van het centrale zenuwstelsel. Deze centrale zenuwstelsel-beschadigingen kunnen zich uiten als motorische stoornissen, epilepsie en een gestoorde ontwikkeling van het intellect.

Wat de effecten van perinatale hypoxie op de ontwikkeling van sensorische eigenschappen van het centrale zenuwstelsel, en in het bijzonder op de ontwikkeling van visuele functies zijn, is nog onvoldoende onderzocht. De resultaten van enkele studies over dit onderwerp worden verderop vermeld. Visuele functies kunnen met behulp van electrofysiologische en gedragsmatige methoden onderzocht worden.

Elektrofysiologisch onderzoek met behulp van flits- "visually evoked potentials" (flits-VEP's) heeft afwijkingen aan het licht gebracht bij neonaten na perinatale hypoxie en tijdens hypoxische momenten in de eerste levensweek (Hrbek *et al.* 1977,1978, Hakamada *et al.* 1981). Volgens de laatste auteurs zou de snelheid van herstel van de VEP's van voorspellende waarde zijn : herstel van de VEP's binnen één maand na de geboorte ging gepaard met een normale ontwikkeling zonder verschijnselen als cerebrale paresthesen en mentale retardatie bij onderzoek tot op de leeftijd van 1 jaar. Het gebruik van "visually evoked potentials" op lichtflitsen voor onderzoek van visuele functies lijkt van beperkte waarde te zijn. Zoals eerder vermeld werd door Frank en Torres (1979) aangetoond, dat corticaal blinde kinderen een positieve electrofysiologische respons op lichtflitsen konden vertonen, terwijl afwijkende flits-VEP's afgeleid werden bij sommige neurologisch afwijkende kinderen met normale visuele functies.

Zelfs de aanwezigheid van "visually evoked potentials" na stimulatie met patronen is niet noodzakelijkerwijs een indicatie van het intact zijn van de visuele cortex: VEP's bij patroonstimulatie zijn beschreven bij een beschadiging van de visuele cortex (area 17 en/of 18; Bodis-Wollner 1977, Mohn en Van Hof-van Duin 1983).

Ook werden juist ernstige afwijkingen in patroon-VEP's aangetoond bij cerebraal beschadigde kinderen die bij gedragsmatig onderzoek geen ernstige afwijkingen in visuele functies vertoonden (Mohn en Van Hof-van Duin 1983).

Met behulp van nieuwe technieken is het mogelijk gebleken de ontwikkeling van enkele visuele functies met gedragsmatig onderzoek kwantitatief en reproduceerbaar vast te stellen. Aangezien bij de bedoelde methoden behoudens fixatie van een stimulus geen verdere actieve coöperatie of een verbale respons van de patiënt nodig is, kunnen de technieken reeds vanaf de geboorte toegepast worden. Een voordeel van gedragsmatige methoden is, dat de onderzoekopstelling makkelijk verplaatsbaar is en dat er geen hoge eisen aan de testomgeving gesteld hoeven te worden.

Twee visuele functies die kwantitatief gedragsmatig onderzocht kunnen worden, zijn de gezichtsscherpte en de afmetingen van het binoculaire gezichtsveld.

#### GEZICHTSSCHERPTE

Kwantitatief onderzoek van de gezichtsscherpte is gebaseerd op het ervaringsfeit dat zuigelingen een voorkeur vertonen voor een patroon boven een uniforme stimulus, wanneer deze hen gelijktijdig voorgehouden worden (Fantz 1958, Fantz en Fagan 1975). Dit wordt ook wel "pattern preference" genoemd. Teller *et al.* (1974) ontwikkelden een methode om gezichtsscherpte vast te stellen waarbij van deze patroonvoorkeur ("Preferential Looking") gebruik gemaakt wordt. In het kort komt het erop neer, dat het kind in een egaal grijze omgeving links of rechts van het midden een zwart-wit streep patroon voorgehouden wordt. Het kind zal de blik naar de strepen wenden, mits de afzonderlijke streepbreedtes groot genoeg zijn om door het kind waargenomen te kunnen worden. Wanneer de strepen te smal zijn, treedt deze reactie niet op. Een observator, die de streep patronen niet kan zien, beoordeelt de reacties van het kind op het streep patroon. Door de streepbreedte te wijzigen en de reacties van het kind te observeren kan de grens van de gezichtsscherpte bepaald worden (zie hoofdstuk 2 : Methoden en Patiënten). De gezichtsscherpte voor streep patronen ontwikkelt zich snel in het eerste levensjaar: bij de geboorte kunnen strepen van ca. 30 boogminuten onderscheiden worden, op de leeftijd van 1 jaar bedraagt de gezichtsscherpte ca. 3 boogminuten (Teller *et al.* 1974, Mayer en Dobson 1980, Allen 1979, Dobson 1983, Gwiazda *et al.* 1978, Atkinson *et al.* 1977, Lewis en Maurer 1986, Dobson *et al.* 1985, Van

Hof-van Duin en Mohn 1986). De ontwikkeling van de gezichtsscherpte van normale à terme geboren en preterm geboren kinderen zonder ernstige perinatale complicaties is vrijwel gelijk (Van Hof-van Duin en Mohn, 1986a). Varianten in de procedure van het aanbieden van de streep patronen zijn ontwikkeld om de tijdsduur van het onderzoek te verkorten en de methode klinisch toepasbaar te maken (Dobson 1983, Mayer *et al.* 1982). Om kinderen vanaf 6 maanden in de procedure geïnteresseerd te houden wordt gebruik gemaakt van een methode waarbij het kind voor goede reacties beloond wordt. Dit kan met behulp van speelgoedbeesten die geluid kunnen maken, een zogenaamde "operante" techniek (Mayer en Dobson, 1980). Recent is een snellere variant van de "preferential looking" methode ontwikkeld. Deze methode wordt "Acuity Cards" genoemd (McDonald *et al.* 1985). Resultaten van deze methodes tonen eenzelfde ontwikkeling van de gezichtsscherpte voor streep patronen in het eerste levensjaar. Hoewel verschillende versies van deze methoden in de verschillende laboratoria gebruikt worden, blijken de uitkomsten opmerkelijk uniform te zijn. In hoofdstuk 2 worden deze technieken uitgebreider beschreven.

#### GEZICHTSVELD

Quantitatief onderzoek van het gezichtsveld is mogelijk gebleken door middel van kinetische perimetrie (Van Hof-van Duin en Mohn 1985, 1986c Mohn en Van Hof-van Duin 1986a). Voor een zwart scherm werd een matzwarte boogperimeter opgesteld bestaande uit een verticale en een horizontale as. Op het snijpunt van horizontale en verticale as werd het kind een witte bal op een zwarte stok voorgehouden. Een observator achter het zwarte scherm kon door een gat in het scherm oog- en hoofdbewegingen van het kind beoordelen en meedelen of het kind de centrale bal fixeerde. Wanneer het kind deze bal fixeerde werd vanuit de periferie langs een van de assen een tweede bal langzaam naar de middenbal bewogen. Door reacties van het kind op de perifere stimulus te observeren konden de grenzen van het gezichtsveld vastgesteld worden. Een nauwkeurige beschrijving van de kinetische perimetrie wordt in hoofdstuk 2 gegeven. Het gezichtsveld blijkt zich vanaf de geboorte snel en gelijkmatig te ontwikkelen.

## OPTOKINETISCHE NYSTAGMUS

Optokinetische nystagmus (OKN) is de oculomotore respons op een in één richting bewegend patroon. Deze respons bestaat uit bewegingen van de ogen in de richting van het patroon en snelle terugslagen, de zgn. saccades. De OKN is op te wekken bij neonaten geboren na de 36<sup>e</sup> week van de zwangerschap (voor een overzicht: zie Van Hof-van Duin en Mohn 1984b). Oogbewegingen kunnen geregistreerd worden dmv. electro-oculografische registratie (EOG). Poliklinisch kan de OKN ook onderzocht worden door observatie van oogbewegingen.

De OKN kan binoculair en monoculair getest worden.

De binoculaire OKN is normaliter symmetrisch. De reacties op stimulatie naar links en naar rechts zijn elkaars spiegelbeeld, zoals in Fig. 1.4, waar een voorbeeld van een EOG registratie bij een gezonde 4 maanden oude zuigeling is weergegeven.

Afwijkingen in de binoculaire OKN zijn beschreven na lesies in parietaal-kwab en in de visuele cortex, in de hersenstam (pontine paramediane reticulare formatie), de basale ganglia en het cerebellum (voor een overzicht zie Yee *et al.* 1982).

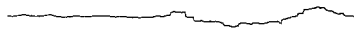
Bij onderzoek van de monoculaire OKN wordt de stimulusrichting als volgt beschreven: temporo-nasale stimulatie is stimulatie vanaf het oor in de richting van de neus, naso-temporale stimulatie is beweging van het stimuluspatroon van de neus in de richting van het oor.

*Fig.1.4*

*Elektro-oculografische registratie van de binoculaire en monoculaire OKN van het rechter oog (OD) van een normale 4 maanden oude zuigeling.*

*De binoculaire OKN is symmetrisch bij alle stimulatiesnelheden (15°/s, 30°/s en 75°/s), de monoculaire OKN is nog asymmetrisch bij alle stimulatiesnelheden. De asymmetrie is het duidelijkst bij de hoogste stimulatiesnelheid (75°/s).*

*R: rechts, L: links, CW: clockwise (wijzerrichting), CCW: counter-clockwise (tegenwijzerrichting), TN: temporo-nasaal, NT: naso-temporaal*

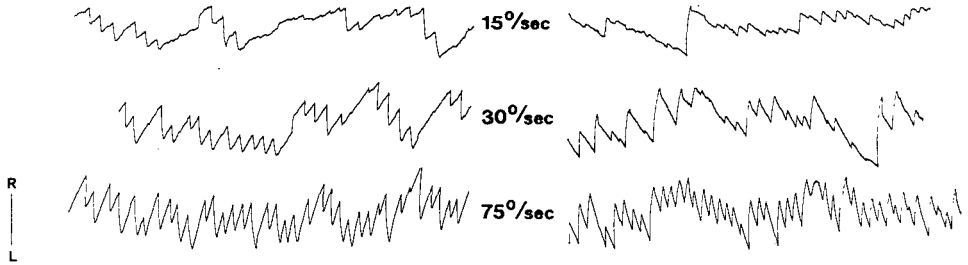


SPONTANE OOGBEWEGINGEN

Binoculaire  
OKN

CW

CCW



1sec —

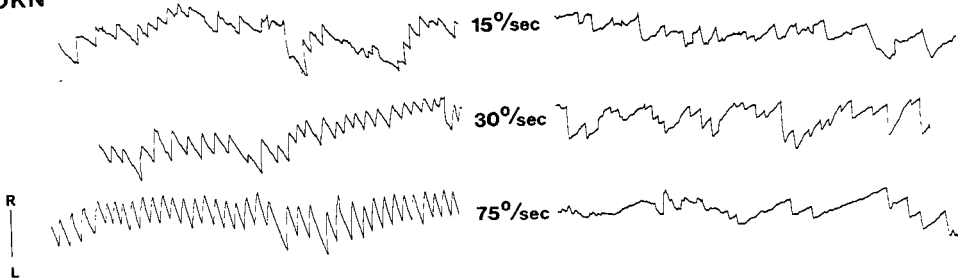
SPONTANE OOGBEWEGINGEN



OD  
OKN

T → N

N → T



1sec —

Dierexperimenteel onderzoek bij de kat heeft aangetoond, dat de monoculaire OKN na dubbelzijdige ablatie van de visuele cortex (Wood et al. 1973) of na monoculaire deprivatie (Van Hof-van Duin 1976) in beide ogen asymmetrisch was, waarbij temporo-nasale stimulatie resulteerde in een betere respons dan naso-temporale stimulatie.

De monoculaire deprivatie die op de proefdieren toegepast was, interfereerde met de ontwikkeling van binoculaire neuronen in de visuele cortex (Hubel en Wiesel 1970). Door Van Hof-van Duin werd de hypothese naar voren gebracht, dat voor een normale naso-temporale component van de monoculaire OKN de aanwezigheid van binoculaire neuronen in de visuele cortex een vereiste was.

Deze hypothese werd gesteund door de observatie, dat volwassenen met afwijkingen in stereopsis (en derhalve naar redelijkerwijs verondersteld mag worden met afwijkingen in de binoculaire neuronen van de visuele cortex) eveneens een asymmetrische monoculaire OKN vertoonden, waarbij de naso-temporale component verminderd was (Van Hof-van Duin en Mohn, 1986b). Het aandeel van subcorticale structuren in de monoculaire OKN is bij de kat door Hoffmann (1982).

In de nucleus van de tractus opticus, een structuur in het pretectum, werden richtingsgevoelige cellen aangetoond, waarop banen eindigden vanuit de contralaterale retina. Deze cellen waren specifiek gevoelig voor stimulatie in temporo-nasale richting. De invloed van de ipsilaterale retina op de nucleus van de tractus opticus bleek bij de kat gering en werd teniet gedaan door ablatie van de ipsilaterale visuele cortex. Bovendien bleek dan de gevoeligheid voor stimuli sneller dan  $10^\circ/s$  afgenomen te zijn. In 1986 werd door Hoffmann bij de aap het bestaan van de nucleus van de tractus opticus aangetoond en de betekenis ervan voor de OKN geanalyseerd. Bij de mens is een dergelijke structuur nog niet aangetoond.

Bij gezonde pasgeboren katten bleek de monoculaire OKN eveneens asymmetrisch met een voorkeur voor stimulatie in temporo-nasale richting (Van Hof-van Duin 1978). Niet alleen bij de kat, maar ook bij de aap (Atkinson 1979) en bij de mens (Atkinson 1979, Naegele en Held 1982) bleek de monoculaire OKN bij de geboorte asymmetrisch te zijn. Een voorbeeld van een asymmetrische monoculaire OKN van een normale 4 maanden oude zuigeling is in Fig.1.4 weergegeven.

De monoculaire OKN wordt bij de mens symmetrisch op de leeftijd van 3 tot 5



maanden (Atkinson 1979, Naegele en Held 1982, Van Hof-van Duin en Mohn 1984b) bij stimulatiesnelheden tot 30°/s. Bij hogere stimulatiesnelheden (75°/s) bleek de monoculaire OKN op de leeftijd van 6 maanden nog niet symmetrisch te zijn (Van Hof-van Duin, persoonlijke mededeling).

Een vertraagde ontwikkeling van de monoculaire OKN werd aangetoond bij preterm geboren en met perinatale complicaties (Van Hof-van Duin en Mohn 1985,1986c) en bij kinderen met neurologische stoornissen (Van Hof-van Duin en Mohn 1983,1986c,1987).

Overigens werden bij de kinderen met neurologische stoornissen frequent een spontane nystagmus en een latente nystagmus (een zaagtandnystagmus met snelle slagen naar temporaal die optreedt in het onbedekte oog bij monoclair onderzoek) en een asymmetrische binoculaire OKN aangetoond (Yee *et al.* 1982, Van Hof-van Duin en Mohn 1983,1984a).

Uit bovenstaande studies blijkt, dat het onderzoek van de binoculaire en monoculaire OKN van kinderen in het eerste levensjaar een bijdrage kan leveren aan de diagnostiek van lesies van het centrale zenuwstelsel.

#### DREIG-KNIP RESPONS

Het knipperen met de ogen als reactie op een snel naderend voorwerp wordt dreig-knip respons genoemd. De tactiele component van deze respons verloopt bij de at via subcorticale banen (Holstege *et al.* 1986).

Door een doorzichtige plaat tussen het kind en het naderend voorwerp te houden kan tactiele stimulatie vermeden worden en kan de visuele component van deze respons onderzocht worden.

De visuele dreig-knip respons is enige tijd na de geboorte aantoonbaar (Rademaker en Gelderblom, 1930) en verloopt bij de kat via corticale banen (Rademaker en Gelderblom 1930, Shibusani *et al.* 1984). Door Shibusani *et al.* (1984) is in de parietale cortex bij de aap in area 7a met behulp van electrofysiologische methoden een gebied aangetoond dat bij een visuele dreig-knip respons verhoogde activiteit vertoont.

Bij onderzoek met de door hen gebruikte methoden konden Van Hof-van Duin en Mohn (1984a,1984b,1985,1986d) de visuele component van de dreig-knip respons vanaf een gecorrigeerde leeftijd van 12 weken aantonen bij normale à terme geboren en bij preterm geboren en die geen ernstige perinatale complicaties doorgemaakt hadden.

## UITWENDIGE KENMERKEN

Naast visuele functies die in het eerste jaar een snelle, gelijkmatige ontwikkeling vertonen (gezichtsscherpte, gezichtsveld) of een abrupte ontwikkeling doormaken (monoculaire OKN, visuele dreig-knip respons) kan het uitwendig onderzoek van de ogen afwijkingen aan het licht brengen die wijzen op een beschadiging van het centrale of perifere zenuwstelsel. Onderzoek van pupillen, oogstand, oogmotiliteit en spontane oogbewegingen kan een bijdrage leveren aan de diagnostiek van afwijkingen van visuele functies. Eén en ander zal in de volgende hoofdstukken nader toegelicht worden.

HET BOVENSTAANDE LITERATUUR ONDERZOEK LEIDT TOT DE CONCLUSIE, DAT HET GEDRAGSMATIG ONDERZOEK VAN HET VISUELE SYSTEEM KAN BIJDRAGEN TOT DE KLINISCHE DIAGNOSTIEK EN WELLICHT TOT HET VERBETEREN VAN DE BEGELEIDING VAN PATIENTEN.

Hiebij vallen de volgende aspecten te onderscheiden :

### 1) BEOORDELEN VAN HET FUNCTIONEREN VAN HET CENTRALE ZENUWSTELSEL DOOR ONDERZOEK VAN VISUELE FUNCTIES

Bij kinderen met neurologische stoornissen ten gevolge van letsel van het centrale zenuwstelsel bleken ook stoornissen in visuele functies te bestaan. Gedragsmati onderzoek bij dergelijke kinderen bracht afwijkingen aan het licht in gezichtsscherpte, de grenzen van het binoculaire en monoculaire gezichtsveld, de binoculaire en monoculaire OKN en de visuele dreig-knip respons. Ook bleek er frequent een spontane en/of latente nystagmus te bestaan (Black 1982, Mohn en Van Hof-van Duin 1983,1986b Van Hof-van Duin en Mohn 1983,1984a,1986c en 1987, Mayer *et al.* 1983, Lennerstrand *et al.* 1983).

Ook na beschadiging van het centrale zenuwstelsel ten gevolge van cerebrale hypoxie zijn ernstige afwijkingen in visuele functies beschreven. Bij volwassenen (Hoyt en Walsh 1958, Sabah 1968) en bij kinderen (Givner 1954, Weinberger 1962, Barnet *et al.* 1970, Ronen *et al.* 1983, Van Nieuwenhuizen en Willemse 1984) zijn afwijkingen in gezichtsscherpte (o.a. getest met

letterkaarten) en gezichtsveld (onderzocht met confrontatiemethoden) beschreven. Van Hof-van Duin en Mohn (1984a) beschreven als eersten kwantitatief gedragsmatig onderzoek van visuele functies bij 18 kinderen die ten gevolge van perinatale en/of postnatale hypoxie handicaps hadden. Bij deze kinderen bleken als uiting van letsel van het centrale zenuwstelsel verschillende afwijkingen in visuele functies te bestaan. Ook bij neonaten met neurologische stoornissen werden afwijkingen in patroonvoorkeur en gezichtsscherpte gevonden (Morante *et al.* 1982). Patroonvoorkeur op de à terme leeftijd (Miranda *et al.* 1977) en op de leeftijd van 3 maanden (Harmant *et al.* 1983) leek van voorspellende waarde voor de neuromotorische ontwikkeling op de leeftijd van 1 tot 3.5 jaar.

Uit het bovenstaande blijkt, dat kwantitatief gedragsmatig onderzoek van visuele functies kan bijdragen tot het inzicht in welke mate het centrale zenuwstelsel beschadigd is.

Hierbij dient in het oog gehouden te worden, dat er verschillen kunnen bestaan in visuele functies tussen preterm en à terme geboren.

De resultaten van de studie van Van Hof-van Duin en Mohn (1984a) leken aan te geven dat kinderen geboren na een korte zwangerschapsduur resistenter zouden zijn tegen de effecten van perinatale hypoxie dan à terme geboren: de ernstigste afwijkingen werden bij de à terme geboren kinderen aangetroffen.

Zoals eerder in hoofdstuk 1 van dit proefschrift beschreven is, verschillen de acute effecten van perinatale hypoxie op het centrale zenuwstelsel bij kinderen die na een korte, dan wel een normale zwangerschapsduur geboren zijn.

Bij het onderzoeken van de vraag of effecten van perinatale hypoxie op de ontwikkeling van visuele functies afhankelijk zijn van de zwangerschapsduur, moet rekening gehouden worden met de effecten van de prematuriteit zelf.

Prematuren zonder ernstige perinatale complicaties bleken in het eerste levensjaar eenzelfde ontwikkeling van gezichtsscherpte, gezichtsveld, monoculaire OKN en visuele dreig-knip respons te vertonen als normale à terme geboren, mits de leeftijd gecorrigeerd werd voor de vroeggeboorte

(zie voor een overzicht Van Hof-van Duin en Mohn 1984b).

Onderzoek van prematuur geboren en ná het eerste levensjaar heeft wel verschillen aangetoond met à terme geboren en. Zo bleken preterm geboren en op de leeftijd van 3-4 jaar een lagere gezichtsscherpte voor streepatronen te bereiken dan à terme geboren en (Sebris *et al.* 1984). Refractieafwijkingen werden in deze studie frequenter aangetoond bij preterm geboren en dan bij controle kinderen. Ook door Alberman *et al.* (1982) is een lagere gezichtsscherpte aangetoond bij 7-9 jaar oude prematuur geboren en dan bij even oude à terme geboren en.

Niet alleen visusafwijkingen (ook met optimale correctie van eventuele refractieafwijkingen), maar ook myopie, strabismus en afwijkingen in stereopsis bleken frequenter aanwezig in een groep 10-jaar oude ex-prematuuren dan in een groep controle kinderen (Fledelius, 1976). Met name de lage visus bij optimale correctie van refractieafwijkingen zonder verdere aanwijsbare oculaire pathologie wijst op het bestaan van cerebrale dysfunctie.

Een bijzondere bedreiging voor het visuele systeem van de prematuur vormt de retinopathie van de prematuur geborene ("retinopathy of prematurity"), voorheen ook wel retrolentale fibroplasie genoemd. Bij dit ziektebeeld treedt vaatnieuwvorming op in de perifere retina. Dit kan uiteindelijk gepaard gaan met totale blindheid door littekenretractie en netvliesloslating. Als een van de mogelijke oorzaken van deze aandoening wordt een (iatrogeen) hoge zuurstofconcentratie in het arteriële bloed van de premature neonaat genoemd (Kinsey 1956, Shohat *et al.* 1983). Waarschijnlijk zijn ook andere factoren dan een hoge zuurstofconcentratie, met name hypercapnie, van belang voor het ontstaan van deze retinopathie (Silverman 1982, Shohat *et al.* 1983).

Samengevat blijkt, dat preterm geboren en zonder ernstige perinatale complicaties (zgn. "low risk" prematuuren) in het eerste levensjaar geen duidelijke verschillen vertonen met normale à terme geboren en, mits de leeftijd van de preterm geboren en gecorrigeerd wordt voor de vroeggeboorte. Wel zijn na het eerste levensjaar verschillen tussen preterm en à terme geboren en gevonden in de ontwikkeling van visuele functies, waarbij de preterm geboren en meer afwijkingen vertoonden dan de à terme geboren en. In de studies die de visuele functies van deze prematuur geboren en na het

eerste levensjaar beschrijven, werd overigens niet vermeld of er perinatale complicaties bestaan hadden ("high" of "low risk").

In de hoofdstukken 3, 5 en 6 van dit proefschrift wordt de samenhang tussen visuele en cerebrale functiestoornissen beschreven.

## 2) VOORSPELENDE WAARDE VAN ONDERZOEK VAN VISUELE FUNCTIES

Door gericht onderzoek kunnen afwijkingen in visuele functies geconstateerd worden. Nog niet eerder is de voorspellende waarde van gedragsmatig onderzoek van visuele functies aangetoond. Wel is gebleken, dat neonaten die in de eerste levensmaanden zowel met elektrofysiologisch onderzoek als bij observatie blind leken, een snelle visuele ontwikkeling konden doormaken. Het aanvankelijk afwijkende visuele gedrag herstelde zich in enkele weken (Illingworth 1961, Mellor en Fielder 1980, Hoyt *et al.* 1983, Fielder *et al.* 1985). Dit spontane herstel is in overeenstemming met de bevindingen bij onderzoek van de motoriek. Herstel van motorische afwijkingen bij cerebrale dysfunctie is beschreven tot op de leeftijd van 1,5 jaar (Huisjes en Touwen 1983) en tussen het eerste en zevende levensjaar (Nelson en Ellenberg 1982).

Vooralsnog is het niet mogelijk het visuele functioneren te voorspellen.

Op grond van het bovenstaande lijkt het een zinvol streven om na te gaan in hoeverre quantitatief gedragsmatig onderzoek van visuele functies, met name gezichtsscherpte en gezichtsveld, een voorspellende waarde kan hebben met betrekking tot het functioneren van het centrale zenuwstelsel in het algemeen en het visuele systeem in het bijzonder.

In de hoofdstukken 4 en 6 wordt dit aspect van het onderzoek van visuele functies nader toegelicht.

## 3) BIJDRAGE TOT DE BEGELEIDING VAN KINDEREN MET VISUELE FUNCTIESTOORNISSEN

Naast eerder genoemde aspecten van het onderzoek van visuele functies, te weten de diagnostiek van afwijkingen in het functioneren van het centrale zenuwstelsel en mogelijke prognose hiervan, is vroegdiagnostiek van visuele afwijkingen belangrijk voor de omgang met en de opvoeding van visueel gehandicapte kinderen. Kinderen met visuele handicaps hebben speciale begeleiding nodig om een ontwikkelingsachterstand op motorisch en psychisch

gebied te voorkomen (Egan 1979, Helders 1985). Verder is bij kinderen met visuele stoornissen na cerebrale accidenten in de eerste levensjaren gevonden, dat op schoolleeftijd vooral problemen optraden met de herkenning van objecten en symbolen (Ronen *et al.* 1983), met name is het van groot belang rekening te houden met met gezichtsveldafwijkingen. Uiteraard hebben dergelijke problemen hun implicaties voor de opvoeding en scholing van de betreffende kinderen.

Over het nut van specifieke training bij volwassenen met gezichtsscherpten en gezichtsvelddefecten na cerebrale lesies zijn in de literatuur tegenstrijdige berichten verschenen. Gesuggereerd werd, dat gedeeltelijk herstel van deze functies mogelijk was na beschadiging van de visuele cortex en beïnvloed werd door specifieke training (Zihl, 1981). De bevindingen van Zihl konden door Balliet *et al.* (1985) niet bevestigd worden.

In de ontwikkeling van het visuele systeem bestaat er een zogenaamde "sensitieve periode". Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken, dat het visuele systeem in deze periode een grote plasticiteit bezit en bijzonder gevoelig is voor abnormale invloeden (Hubel en Wiesel 1970, Von Noorden 1973, Blakemore *et al.* 1981).

Door therapeutische interventies in de sensitieve periode kunnen schadelijke invloeden op het visuele systeem ongedaan gemaakt worden.

Enkele oculaire afwijkingen zoals cataract, corneabeschadiging en strabismus zijn direct voor therapie toegankelijk. Vroegdiagnostiek van dergelijke afwijkingen is belangrijk voor het verdere functioneren van het visuele systeem, aangezien tijdige therapie (dwz. therapie in de sensitieve periode) irreverribele dysfunctie kan voorkomen.

Het bovenstaande toont het belang van onderzoek naar visuele functies in het eerste levensjaar. Langdurige onderzoeken in laboratoria lijken minder geschikt voor onderzoek van grote groepen kinderen. Voor screening op poliklinieken zijn methoden nodig, die binnen een beperkte tijdsduur voldoende betrouwbare informatie geven over de eventuele noodzaak van uitgebreider (laboratorium-) onderzoek van visuele functies. Door de ontwikkeling van dergelijke methoden is poliklinisch onderzoek mogelijk en zinvol gebleken. In hoofdstuk 4 wordt de praktische uitvoerbaarheid van poliklinisch onderzoek van visuele functies beschreven.

## METHODEN EN PATIËNTEN

### METHODEN

Bij het onderzoek van visuele functies werden de volgende aspecten bestudeerd :

1. Inspectie, reacties op licht en bewegende voorwerpen.
2. Gezichtsscherpte.
3. Gezichtveld
4. Optokinetische Nystagmus.
5. Visuele dreig-knip respons.

Het onderzoek van visuele functies werd verricht door drie ervaren onderzoekers. Waar dit niet het geval was is dit expliciet in de betreffende hoofdstukken vermeld. Het te onderzoeken kind werd gedurende het gehele onderzoek door één van de onderzoekers vastgehouden.

#### 1. INSPECTIE, REACTIES OP LICHT EN BEWEGENDE VOORWERPEN.

Tijdens observatie werden pupilgrootte, -symmetrie en -reflexen, volgbewegingen op licht en op bewegende voorwerpen, oogmotiliteit, oogstand en het aanwezig zijn van oogcontact, fixatie en spontane oogbewegingen onderzocht.

Spontane oogbewegingen werden geobserveerd. Indien een spontane nystagmus geobserveerd werd, werden de invloed van hoofd- en oogstand op deze spontane nystagmus nagegaan. Ook monoculair werden spontane oogbewegingen

onderzocht. Hiertoe werd een oog met een oogpleister ("orthoptic eye patch") afgedekt. In het bijzonder werd gelet op het optreden van een latente nystagmus. Dit is een zaagtandnystagmus die zichtbaar wordt onder monoculaire testomstandigheden, waarbij in het onbedekte oog snelle slagen naar temporaal optreden.

Directe en indirecte pupilreflexen werden opgewekt door middel van een fel lampje.

Volgbewegingen op licht werden onderzocht door een fel lampje op een afstand van ca. 30 cm vanuit de middenpositie naar links, rechts, boven en onder te bewegen.

Gelet werd op de richting waarin volgbewegingen opwekbaar waren en op de aard van de volgbewegingen (glad of stapsgewijs).

Ook felgekleurde grote speelgoedbeestjes werden gebruikt om volgbewegingen op te wekken. Tevens werd hiermee de oogmotiliteit onderzocht, waarbij gelet werd op het bestaan van oogspierparesen.

Oogcontact werd positief genoemd, wanneer de onderzoeker de (subjectieve) indruk had, dat het kind de blik kon richten op de ogen van de onderzoeker. Fixatie werd positief genoemd, wanneer het kind de blik richtte op een voorwerp. Als fixatieobject werden felgekleurde speelgoedbeestjes gebruikt, die het kind op 20-40 cm afstand voorgehouden werden.

De oogstand werd onderzocht door de aandacht van het kind te trekken met behulp van een fel lampje op ca. 40 cm afstand. De onderzoeker bevond zich recht achter het lampje. Wanneer het kind het lampje fixeerde, konden de cornea-reflexbeelden van het lampje ten opzichte van de pupillen nagegaan worden. Indien de cornea-reflexbeelden asymmetrisch waren, werd het bestaan van strabismus met de afdektest geverifieerd (voor een beschrijving van de test zie Lantau *et al.* 1985).

## 2. GEZICHTSSCHERPTE

De gezichtsscherpte werd met behulp van gedragsmatige technieken onderzocht. Gebruik werd gemaakt van ofwel de "Preferential Looking"-methode, waarvan de opstelling nagebouwd is naar die van Teller *et al.* (1974), ofwel de "Acuity Cards"-methode naar McDonald *et al.* (1985).

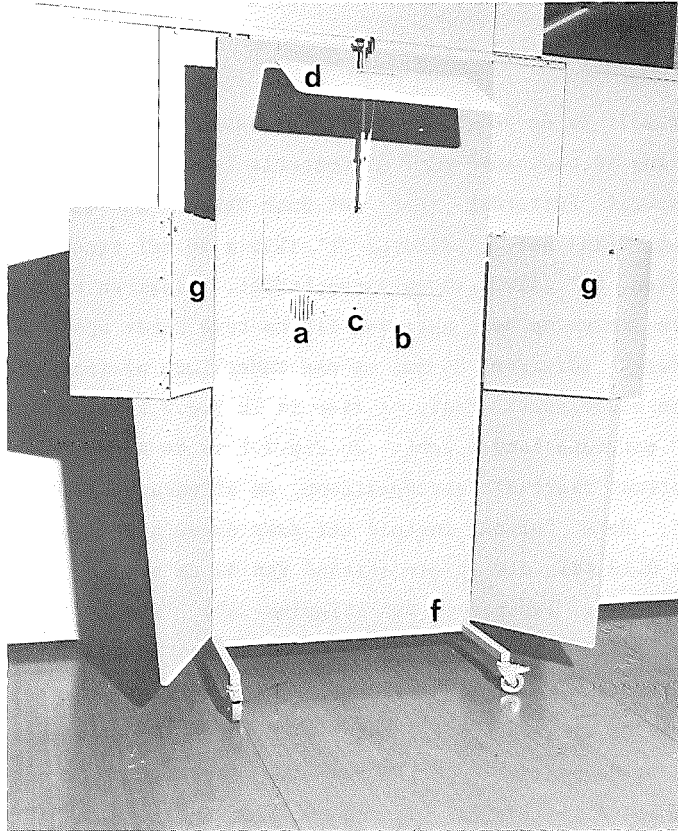


## A. Two-alternative forced choice preferential looking (FPL)

Deze methode werd toegepast bij de kinderen die op de afdeling Fysiologie I van de Erasmus Universiteit onderzocht werden (zie hoofdstuk 3) en bij enkele van de kinderen die in het Sophia Kinderziekenhuis onderzocht werden (zie hoofdstuk 5).

In Fig.2.1 is de voorzijde van de gebruikte apparatuur weergegeven. De opstelling is nagebouwd door de Centrale Research Werkplaats van de Erasmus Universiteit Rotterdam naar het door Teller *et al.* (1974) beschreven apparaat. Aan het middendeel "f" (185 x 90 cm) waren twee scharnierende zijpanelen "g" (130 x 45 cm) aangebracht. Links en rechts in het midden-gedeelte waren op de hoogte van 110 cm twee ronde openingen ("a" en "b") aangebracht (diameter 85 mm) op een onderlinge afstand van 360 mm (midden-punt tot middelpunt). Zoals te zien is in Fig.2.1 waren in de openingen "a" en "b" patronen aangebracht. In Fig.2.1 is de stimulus in opening a een hoogcontrast zwart-wit streeppatroon. De stimulus in opening "b" is de zgn. "blank". Deze "blank" bestond uit zeer dunne zwart-witte strepen (streepbreedte 0.12 mm), die op een afstand van 40 cm niet te onderscheiden waren. De gemiddelde luminantie van stimulus "a", "blank" (b) en het apparaat waren gelijk. Van onderzoek tot onderzoek kon de luminantie door verschil van lichtsterkte in de betreffende onderzoeksruimten variëren van 17 tot 30 cd/m<sup>2</sup>. De variatie is bij deze waarden van de luminantie echter niet van invloed op de gezichtsscherpte (Dobson, 1983). Aan de achterzijde van het PL-apparaat (zie Fig.2.2) bevonden zich in draaischijf "h" de stimuli voor de bepaling van de gezichtsscherpte. De stimuli werden met behulp van magneten in de openingen van de draaischijf vastgehouden. De streepbreedte van de verschillende teststimuli varieerde van 19.5 mm tot 0.15 mm in stappen van 1 octaaf, d.w.z. dat de strepen bij elke stap tweemaal zo dun werden. Een onderzoeker kon door aan de schijf te draaien een andere teststimulus zichtbaar maken.

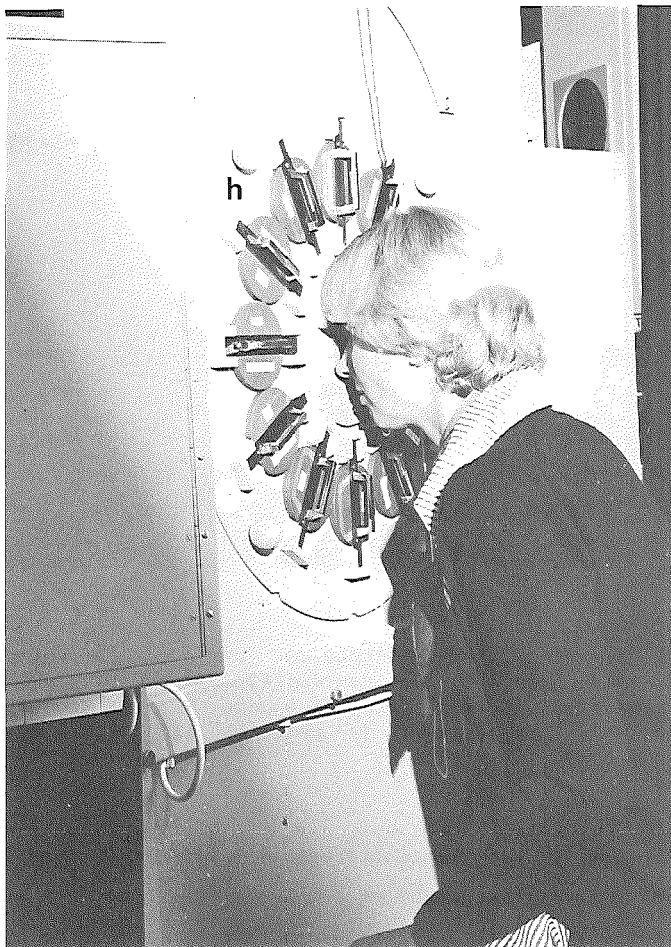
In Fig.2.2 is tevens de tweede onderzoeker, de observator, te zien die door een kleine opening "c" (Fig.2.1) oog- en hoofdbewegingen van het kind beoordelen kon. Het kind werd door een derde onderzoeker voor de opstelling ter hoogte van de opening "c" rechtop op een vaste afstand vastgehouden (Fig.2.3).



*Figuur 2.1*

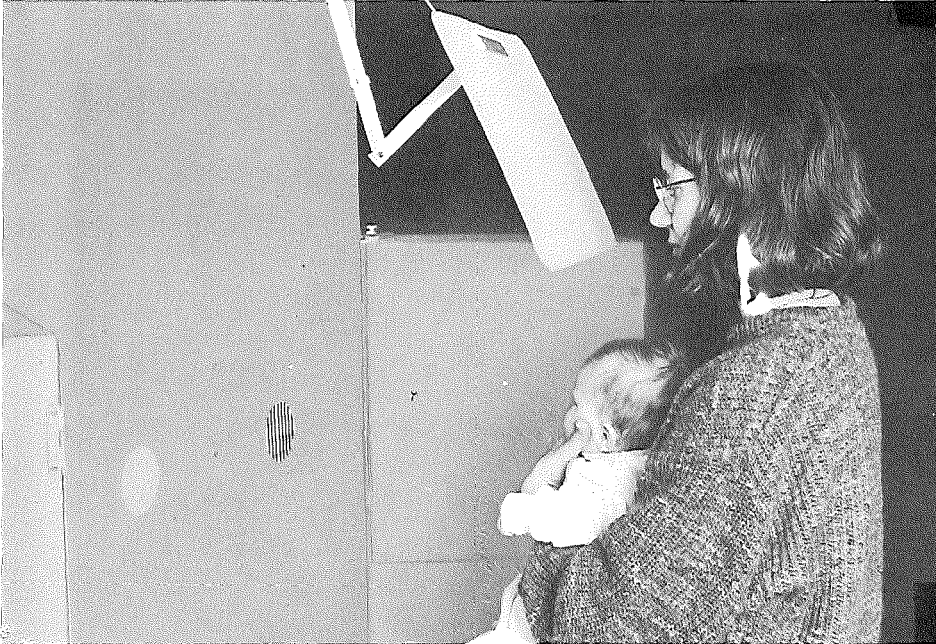
*Voorzijde van het "Preferential Looking" apparaat (Zie de tekst voor een beschrijving van de verschillende onderdelen en de testprocedure) .*

*In de figuur zijn stimulus (a) en zgn. "blank" (b) zichtbaar gemaakt door het optrekken van afdekplaat (e). Verder zijn aangegeven het kijkgat (c) tussen stimulus en "blank", en scherm (d). Dit scherm d werd tijdens de test neergelaten. Aan het middenpaneel (f) zijn twee zijpanelen (g) aangebracht. In de zijvleugels (g) bevinden zich de speelgoed-apparaten voor de "Preferential Looking"-methode met beloning.*



*Figuur 2.2*

*Achterzijde van het "Preferential looking"-apparaat  
In draaischijf (h) zijn de stimuli voor het bepalen van de  
gezichtsscherpte aangebracht. De observator beoordeelt door  
het kijkgat (c, Fig. 2.1) de oog-en hoofdbewegingen van het  
kind.*

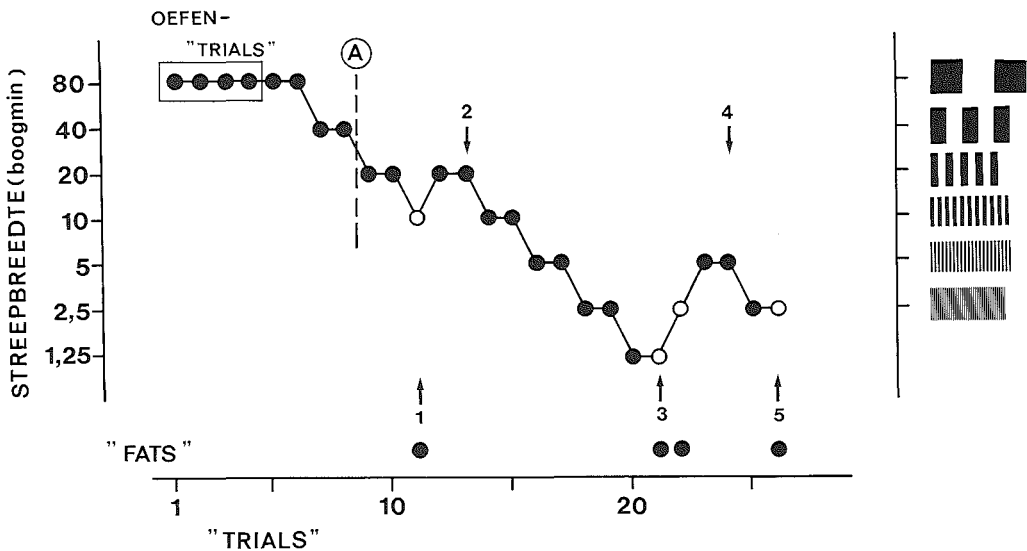


*Figuur 2.3*

*Onderzoek van gezichtsscherpte met "preferential looking".  
Het kind wordt voor de testopstelling rechtop gehouden.  
Degene die het kind vasthoudt kan de streep patronen niet  
waarnemen en daardoor de reacties van het kind niet  
beïnvloeden.*

De testafstand tot het scherm bedroeg voor kinderen jonger dan 6 maanden 40 cm en voor oudere kinderen 57 cm. Door de keuze van deze afstanden zijn de verkregen resultaten te vergelijken met die van Teller *et al.* (1974). Tijdens de test werd scherm "d" (Fig.2.1) neergelaten. Hierdoor werd verhinderd, dat degene die het kind vasthield de stimuli kon waarnemen en daardoor de reacties van het kind zou kunnen beïnvloeden. Iedere aanbieding begon met het optrekken van scherm "e", waardoor de patronen aan de voorzijde van het apparaat zichtbaar werden. Bij het begin van het onderzoek werd eerst het breedste streep patroon, de zogenaamde "fat", getoond. Door dit patroon enkele malen links zowel als rechts aan te bieden werd de observator in staat gesteld het fixatiegedrag van het kind te leren beoordelen. Vervolgens werden de streep patronen voorgedraaid zonder dat de observator wist aan welke zijde (links of

rechts) het test-streep patroon zich bevond. Uit de reacties van het kind moest de observator de positie van het streep patroon afleiden (links of rechts) en hierover een uitspraak doen ("forced choice"). Door degene die de draaischijf bediende werd na iedere uitspraak meegedeeld of de beoordeling goed of fout was. De volgorde waarin de streep patronen aangeboden werden, was volgens de "two up-one down staircase procedure" zoals beschreven is door Mayer *et al.* (1982). Dit is geïllustreerd in Fig.2.4.



Figuur 2.4

Voorbeeld van de zogenaamde "Two up- one down staircase procedure" volgens Mayer *et al.* (1982).

Horizontaal is het aantal aanbiedingen ("trials") aangegeven, verticaal is op een logaritmische schaal de streepbreedte in boogminuten aangegeven. Vier oefen-aanbiedingen ("oefen-trials") zijn omljnd.

● : een goede observatie, ○ : een foute observatie, "fats" : aanbiedingen van het breedste streep patroon (80 boogminuten) na elke foute observatie.

Omkeringen ("reversals") zijn aangeduid door pijlen.

Rechts in de figuur ter illustratie de verhouding van de streepbreedten van opeenvolgende patronen. Zie de tekst voor de toegepaste procedure.

Op de horizontale as is het volgnummer van de aanbiedingen ("trials") aangegeven, de verticale as geeft in een logaritmische schaalverdeling de streepbreedte in boogminuten op de betreffende testafstand. Na de oefenaanbiedingen ("trials" 1 t/m 4 in Fig.2.4, streepbreedte 80 boogminuten) werd het eigenlijke onderzoek gestart. Een test-streeppatroon met een bepaalde streepbreedte werd het kind aangeboden (Fig.2.4, "trials" 5 en 6). Na 2 correcte beoordelingen van de observator, aangegeven in Fig.2.4 als gesloten rondjes, werd een tweemaal zo dun streeppatroon aangeboden ("trials" 7 en 8 in Fig.2.4). Wanneer de observator een beoordelingsfout maakte, zoals het open rondje van "trial" 11 in Fig.2.4 aangeeft, werd na deze fout het breedste streeppatroon (de "fat", met een streepbreedte van 80 boogminuten) aangeboden om te kijken of het kind op dit patroon nog steeds reageerde. Wanneer het kind wél reageerde op de "fat" werd de procedure vervolgd door een streeppatroon aan te bieden ("trial" 12 in Fig.2.4), dat tweemaal zo breed was als het patroon waarbij de observator een fout maakte. Omkeringen in de "staircase" zijn in Fig.2.4 door verticale pijlen aangegeven. Na 5 omkeringen werd het onderzoek gestopt. Als maat voor de gezichtsscherpte werd de gemiddelde streepbreedte in boogminuten aangehouden, gerekend vanaf de twee aanbiedingen vóór de eerste omkering ("A" in Fig.2.4). Hierbij werd rekening gehouden met de logaritmische verdeling van de streepbreedte van de testpatronen.

Om voldoende aanbiedingen te kunnen doen werd bij kinderen vanaf de leeftijd van 7 maanden vaak gebruik gemaakt van de zgn. "operant preferential looking" (OPL), een methode met beloning (Mayer en Dobson 1980). In de linker en rechter zijpanelen (g) van het apparaat (Fig.2.1) waren achter een donker glas twee elektrisch bestuurbare speelgoed-olifantjes geplaatst. Door middel van een schakelaar kon de observator de olifantjes aanzetten en voor het kind zichtbaar maken. Het kind werd geleerd, dat het speelgoedbeest aan de zijde van de patronen ingeschakeld werd, wanneer het kind naar de kant met de patronen keek of wees. Hiertoe werd enkele malen een duidelijk zichtbaar patroon getoond, waarna de olifant aan dezelfde zijde ingeschakeld werd. Daarna werd de eigenlijke bepaling van de gezichtsscherpte gestart. Wanneer het kind naar de streeppatronen (en niet naar de "blank") keek en de observator dit juist beoordeelde, werd het kind als het ware beloond door aan dezelfde zijde als de streeppatronen de speelgoed-olifant aan te zetten.

De testtijd van het FPL of OPL onderzoek bedroeg ongeveer 8-10 minuten. Indien het nodig geacht werd, kon na het onderzoek van de binoculaire gezichtsscherpte de monoculaire gezichtsscherpte onderzocht worden.

## B. ACUITY CARDS

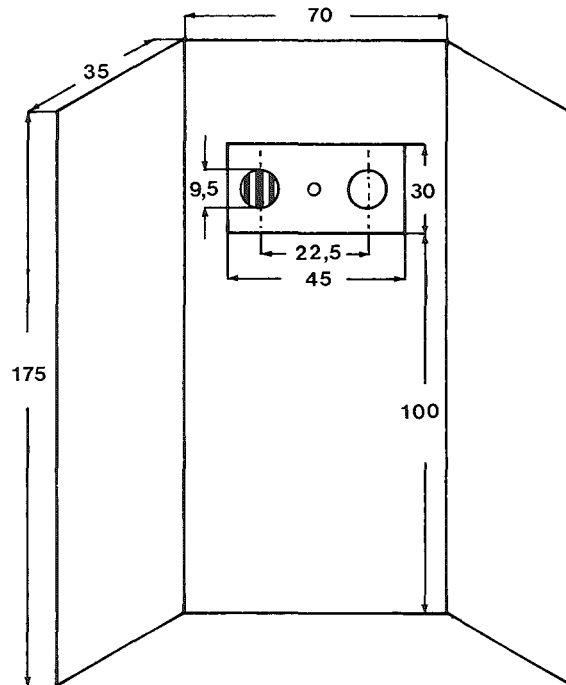
Naast de FPL en de OPL methoden werd voor het onderzoek van de gezichtscherpte een derde methode gebruikt. Deze methode wordt de methode met "Acuity Cards" genoemd (Dubowitz 1980, McDonald *et al.* 1985). Deze methode heeft als grote voordeel dat het onderzoek minder tijd vergt dan dat van FPL of OPL, waardoor het mogelijk is ook bij zeer jonge kinderen (vanaf de leeftijd van enkele weken) meerdere visuele functies achter elkaar te onderzoeken.

Het apparaat van de "Acuity Cards" methode bestond uit een grijs kartonnen middenpaneel van 175 x 70 cm. en twee zijvleugels van 175 x 35 cm. In het middenpaneel was een rechthoekige opening aangebracht van 45 cm breed en 30 cm hoog (Fig.2.5).

In deze opening konden grijze kartonnen kaarten gehouden worden (Fig.2.5). Het materiaal van de kaarten was gelijk aan het materiaal van het scherm. Links en rechts in deze kaarten waren twee ronde patronen aangebracht (diameter van 95 mm en een afstand van middelpunt tot middelpunt van 225 mm). De teststimulus bestond uit een hoogcontrast zwart-wit streeppatroon, aan de andere zijde was een zgn "blank" aangebracht, een zwart-wit streeppatroon met zeer dunne strepen (streepbreedte circa 0,12 mm.) die op de testafstand niet afzonderlijk te onderscheiden waren. De teststimulus, de "blank" en het scherm hadden dezelfde kleur en luminantie. Van onderzoek tot onderzoek kon de luminantie door verschil van lichtsterkte in de betreffende onderzoeksruimten variëren van 17 tot 30 cd/m<sup>2</sup>, evenals bij de "Preferential Looking"-methode.

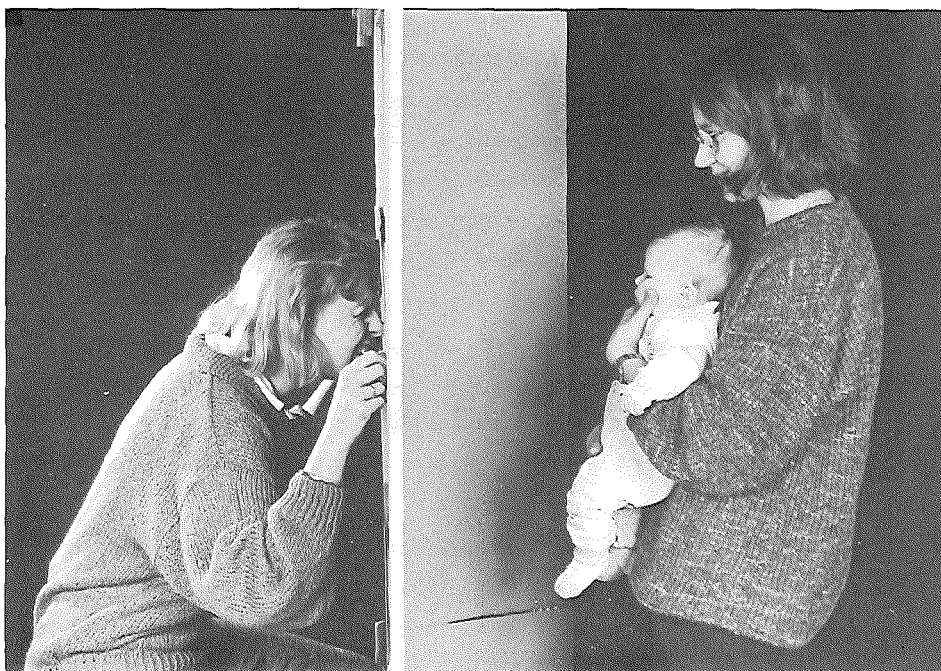
De stimulus-serie bestond uit vijftien verschillende kaarten. De streepbreedte varieerde van 19,5 mm tot 0,15 mm in stappen van een 1/2 octaaf. In het midden van elke kaart was een kijkgat aangebracht met een diameter van 2 mm. De te onderzoeken kinderen werden ter hoogte van het kijkgat rechtop voor het scherm op een vaste afstand gehouden. De testafstand bedroeg 40 cm voor kinderen jonger dan 6 maanden en 57 cm voor oudere kinderen. De observator bevond zich achter het scherm.

Door de rechthoekige opening in het scherm werd de aandacht van het kind getrokken bijv. door geluid te maken of kiekeboe te spelen. Daarna hield de observator het kind een kaart met een breed streep patroon in de opening van het scherm voor (Fig.2.6).



*Figuur 2.5*  
*Schematische tekening van de opstelling van de "Acuity Cards".*  
*Zie de tekst voor een verdere beschrijving.*





*Figuur 2.6*

*Zijaanzicht van het "Acuity Cards"-apparaat*

*Rechts in de figuur wordt het kind door één van de onderzoekers op een vaste afstand voor het apparaat vastgehouden. Links in de figuur houdt de observator het kind een kaart met de streepatronen voor. Door een kijkgat in het midden van de kaart worden de reacties van het kind geobserveerd.*

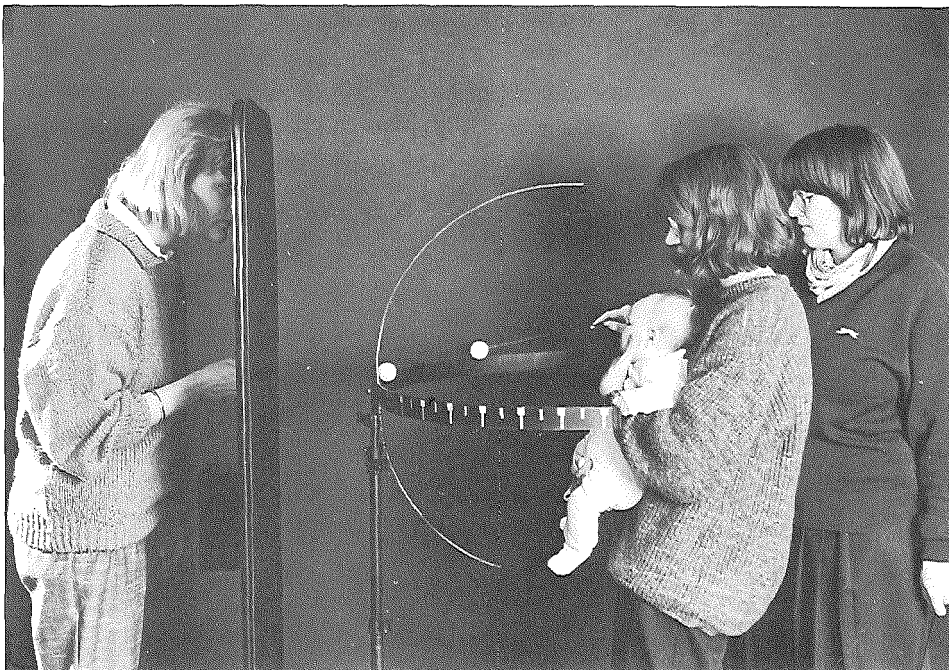
De observator kon door het kijkgat in de kaart de oog- en hoofdbewegingen van het kind beoordelen. Hij wist niet aan welke zijde het brede streeppatroon zich op de kaart bevond en hij trachtte uit de reacties van het kind de plaats van het brede streeppatroon (links of rechts) af te leiden. Wanneer het kind naar één kant keek, werd de kaart 180° gedraaid en werd nagegaan of het kind de blik de andere kant uit wendde. Tussen de aanbiedingen door werd op bovengenoemde wijze de aandacht van het kind vastgehouden. De observator controleerde zijn beoordeling van het kind door na twee aanbiedingen op de kaart te kijken. Na deze eerste aanbiedingen werd het kind een kaart voorgehouden waarop geen streepatronen, doch alleen grijs karton aangebracht was. Op deze wijze kreeg de observator een indruk van de reacties van het kind bij afwezigheid

van een zichtbaar streeppatroon. Vervolgens werden kaarten met een dunner streeppatroon getoond, totdat de reacties van het kind minder duidelijk werden en de grens van de gezichtsscherpte bereikt leek. De observator bood dan achtereenvolgens streeppatronen aan die nog juist onderscheiden konden worden en patronen die een 1/2 octaaf fijner waren en waar geen positieve reactie op verkregen werd. De patronen die net boven en net onder de grenswaarde van de gezichtsscherpte lagen werden tenminste zes maal getoond. Na afloop werd de streepbreedte van de patronen waar nog juist een positieve respons op verkregen was op de achterzijde van de kaart afgelezen. Deze waarde werd als maat voor de gezichtsscherpte aangehouden. Het aantal aanbiedingen varieerde tussen de 10 en 20. De testtijd voor binoculair testen bedroeg 4-8 minuten waarna eventueel monoculair onderzoek plaats kon vinden.

Naast de kortere testtijd had de methode van "Acuity Cards" nog andere voordelen boven de FPL en OPL-methoden. Voor de methode van "Acuity Cards" waren slechts twee onderzoekers nodig (een observator en iemand die het kind vasthield en activeerde) terwijl bij FPL of OPL drie ervaren onderzoekers nodig waren (de derde onderzoeker moest de draaischijf met de stimuli bedienen). Verder kon de observator in zijn uitspraak over de gezichtsscherpte subjectieve factoren meedelen, zoals het gemak waarmee een bepaald streeppatroon door het kind gezien werd. Bij de FPL of OPL-methoden kon alleen aangegeven worden dat het kind de blik naar rechts of naar links richtte.

### 3. GEZICHTSVELD

De grenzen van het binoculaire en monoculaire gezichtsveld werden onderzocht door middel van kinetische perimetrie. De apparatuur en methodiek was gelijk aan die door Mohn en Van Hof-van Duin (1986a) beschreven is. Een boogperimeter die aan de binnenzijde matzwart gemaakt was, werd opgesteld tegen een zwarte achtergrond (Fig.2.7). Zoals Fig.2.7 aantoont, bestond de boogperimeter uit twee metalen bogen van 4 cm breed die loodrecht op elkaar op een standaard gemonteerd waren. De bogen waren draaibaar om hun snijpunt en konden ofwel horizontaal-verticaal (Fig.2.7) ofwel schuin geplaatst worden. De diameter van de perimeter bedroeg 80 cm. Aan de buitenzijde van de bogen was een verdeling in graden aangebracht.



*Figuur 2.7*

*Kinetische perimetrie.*

*De boogperimeter met op de achterzijde een verdeling in graden is opgesteld voor een zwart scherm. Links in de figuur bevindt zich de observator achter het zwarte scherm. De observator trekt de aandacht van het kind. Zij beoordeelt door een kijkgat in het scherm de oog- en hoofdbewegingen van het kind. Centraal in de perimeter wordt een witte bal gehouden.*

*De tweede, perifere bal wordt van bovenaf door de proefnemer midden in de figuur naar de centrale bal bewogen (zie de tekst voor een verdere beschrijving van de procedure).*

Zoals tevens in Fig.2.7 te zien is, werd het kind door één van de onderzoekers rechtop en centraal in de perimeter vastgehouden met de ogen ter hoogte van de horizontale as. Het hoofd van het kind werd bij de kin ondersteund om draaien van het hoofd tijdens het onderzoek te vermijden. Tussen de aanbiedingen door werd het kind geactiveerd door het kortdurend uit de perimeter te draaien. Kinderen ouder dan 6 maanden zaten vaak bij een van hun ouders op schoot. Ook dan werd het hoofd ondersteund.

Achter de perimeter was een groot zwart scherm aangebracht (2.0 x 2.0 m) dat bestond uit dikke, zwarte stof. Hierachter bevond zich een observator (links in Fig.2.7) die door een kleine opening in het scherm hoofd- en oogbewegingen van het kind beoordelen kon. Middenvoor, op het kruispunt van horizontale en verticale as werd het kind een witte bal (diameter 4 cm) op een zwarte stok voorgehouden. De observator achter het scherm trok de aandacht van het kind door geluiden te maken en de centrale bal te bewegen. Tegelijkertijd werd door de observator mondeling aangegeven of het kind de centrale bal fixeerde. Wanneer het kind de centrale bal fixeerde, werd deze stil gehouden. Een derde onderzoeker bevond zich achter het kind (zie Fig.2.7) en deze onderzoeker bewoog, zodra de centrale bal gefixeerd werd, eenzelfde witte bal op een zwarte stok langs een van de assen naar de centrale bal (in Fig.2.7 is dit van de rechterzijde naar centraal). De tweede, perifere bal kon door de observator niet waargenomen worden. De snelheid waarmee de perifere bal bewogen werd was bij benadering  $1.5^\circ/s$  voor kinderen jonger dan 2 maanden en  $3^\circ/s$  voor oudere kinderen.

De observator meldde iedere verandering van oog- en hoofdstand van het kind. Bij een oog- en hoofdbeweging in de richting van de perifere bal werd gestopt en de afstand van de binnenrand van de perifere bal tot de middenbal afgelezen op de boog. Spontane oogbewegingen werden genoteerd.

Doordat de observator niet wist uit welke richting de perifere bal werd aangeboden en hij de perifere bal niet kon waarnemen, werd een 4-keuze situatie gecreëerd. Elk van de vier zijden (links, rechts, boven en onder) werd driemaal onderzocht in een pseudo-random volgorde van 12 metingen. In een dergelijke 4-keuze situatie (links, rechts, boven en onder) is de kans, dat driemaal een spontane oogbeweging in de richting van het perifere object (en dus resulterend in een te grote waardering van het gezichtsveld) optreedt, minder dan 1.6%.

De mediaan van drie metingen langs een bepaalde as werd beschouwd als de grenswaarde van het gezichtsveld langs die as.

Indien een groot aantal spontane oogbewegingen geobserveerd werd, werd een  $\chi^2$ -test toegepast om de kans van spontane oogbewegingen in de richting van het perifere object te onderzoeken. Het is echter zelden noodzakelijk resultaten op grond van een groot aantal spontane bewegingen te verwerpen (Mohn en Van Hof-van Duin 1986a).

Zuigelingen met een leeftijd van van 3-7 weken gingen frequent staren naar

de centrale bal en reageerden dan niet meer met oogbewegingen op de perifere bal. Soms bleek uit andere reacties (fronsen, hoofdbewegingen), dat de perifere stimulus wel waargenomen was, doch niet resulteerde in oogbewegingen naar de perifere stimulus (Mohn en Van Hof-van Duin 1986). Wanneer dit gebeurde, werd gepoogd het kind extra te activeren. Indien het kind niet reageerde op perifere stimuli en dit blijkbaar het gevolg was van het bovenbeschreven "staren", werden de onderzoeksresultaten niet gebruikt.

Op deze wijze was het mogelijk quantitatief de grenzen van het binoculaire en monoculaire gezichtsveld vast te stellen. Tijdens onderzoek van het monoculaire gezichtsveld werd een oog afgedekt door een oogpleister. De testtijd bedroeg voor binoculair testen in vier richtingen (links, rechts, boven en onder) 4 tot 6 minuten. Additioneel monoculair testen vergde nog eens 8-10 minuten.

#### 4. OPTOKINETISCHE NYSTAGMUS

Optokinetische nystagmus (OKN) is de oculomotore respons op een bewegend patroon, waarbij de oogbewegingen bestaan uit volgbewegingen in de stimulusrichting, afgewisseld door zogenaamde saccades, snelle oogbewegingen in tegengestelde richting.

Quantitatieve bepaling van de OKN werd verricht door electro-oculografische (EOG-) registratie van oogbewegingen. Deze methode werd toegepast bij enkele kinderen die op de afdeling Fysiologie I van de Erasmus Universiteit onderzocht werden en beschreven zijn in de hoofdstukken 3 en 5.

De OKN werd opgewekt door het kind in een cilindervormige draaitrommel te plaatsen waarvan de binnenwand bedekt was met "random-dot" patronen (Van Hof-van Duin en Mohn 1983). Dergelijke "random dots" zijn te zien op Fig.2.8 en bestaan uit willekeurig verspreide zwart-witte vlekken van 1 cm<sup>2</sup>. De hoogte van de draaitrommel bedroeg 120 cm en de diameter 150 cm. Het kind werd in het centrum van de draaitrommel vastgehouden door een van de onderzoekers waarbij het hoofd van het kind bij de kin ondersteund werd. De draaitrommel kon door middel van een electromotor afwisselend linksom en rechtsom rondgedraaid worden met verschillende snelheden. De gebruikte

snelheden waren  $7.5^\circ/s$ ,  $15^\circ/s$ ,  $30^\circ/s$  en  $75^\circ/s$  (Van Hof-van Duin en Mohn 1983).

EOG-registratie werd verricht door Ag-AgCl elektroden op de laterale canthi van beide ogen van het kind aan te brengen. Een aard-electrode werd tussen beide ogen op het voorhoofd geplaatst. Met behulp van DC-versterking konden oogbewegingen uitgeschreven worden. Voor iedere stimulatie werden gedurende 1 minuut de spontane oogbewegingen geregistreerd. Daarna werd de draaitrommel met bovengenoemde snelheden afwisselend linksom (counterclockwise, CCW) en rechtsom (clockwise, CW) rondgedraaid. De duur van de stimulatie per richting en per snelheid bedroeg tussen de 30 sec en 1 minuut. Bij iedere verandering in stimulatierichting en snelheid werd ca. 15 sec gewacht om beïnvloeding van de OKN door een eventueel optredende nystagmus te vermijden. De oogbewegingen werden binoculair en monoculair onderzocht. Voor het onderzoek van de monoculaire OKN werd een oogpleister (orthoptic eye patch) aangebracht. Door EOG-registratie was het mogelijk de invloed van stimulatie op een bestaande spontane of latente nystagmus na te gaan.

Hoewel directe calibratie van oogbewegingen niet mogelijk was, konden de relatieve snelheid van de langzame volgbewegingen (de "slow phase velocity") bij stimulatie in beide richtingen en bij verschillende snelheden vergeleken worden. Het aantal saccades per tijdseenheid werd geteld. Op deze wijze was het mogelijk de symmetrie van de OKN te onderzoeken. Indien er een links-rechts verschil in de langzame volgbeweging bestond bij een bepaalde stimulatiesnelheid en/of een verschil in het aantal saccades per tijdseenheid werd de OKN asymmetrisch genoemd. Een voorbeeld van een normale OKN is in Fig.1.4, een voorbeeld van een asymmetrische binoculaire OKN is in hoofdstuk 3 (Fig.3.6) weergegeven.

Tijdens de registratie van de OKN gaf de observator in de draaitrommel de activiteitstoestand van het kind aan en werd aangegeven of het kind de blik richtte op de patronen. Reacties van het kind die de OKN registratie zouden kunnen beïnvloeden zoals oogknipperen, werden meegedeeld aan de onderzoeker bij de registratieapparatuur die alle reacties noteerde.

Snelle kwalitatieve beoordeling van de OKN kon plaatsvinden door oogbewegingen in de draaitrommel te observeren. Bij stimulatie werden de saccades geteld. In geval van asymmetrie werd aangegeven bij welke

stimulatie-richting er snellere volgbewegingen en/of meer saccades zichtbaar waren.

Bij kinderen die niet op de afdeling Fysiologie I van de Erasmus Universiteit Rotterdam onderzocht werden, was het niet mogelijk de OKN met behulp van de bovenbeschreven draaitrommel te onderzoeken. De gebruikte methode was echter wel hiervan afgeleid (Van Hof-van Duin en Mohn 1983).



*Figuur 2.8*

*Optokinetische Nystagmus*

*De OKN wordt opgewekt met zgn. "random dot" patronen die afwisselend naar links en naar rechts bewogen worden. Oogbewegingen worden geobserveerd. In de figuur is het rechter oog door een oogplakker bedekt, de monoculaire OKN van het linker oog wordt onderzocht.*

Zoals in Fig.2.8 aangegeven is, werd gebruik gemaakt van "random dots" op een achtergrond van 105 x 40 cm. De testafstand van het kind tot de test-

stimulus bedroeg 30-40 cm. Het kind werd rechtop vastgehouden en het hoofd werd ondersteund en gefixeerd. Fig.2.8 toont tevens, dat de teststimulus een groot deel van het gezichtsveld van het kind in beslag nam. De teststimulus werd tenminste zesmaal gelijkmatig afwisselend naar links en naar rechts bewogen met een snelheid van ongeveer 15-30°/s. Hierbij werden saccades geteld. Bij een asymmetrie werd aangegeven welke stimulatie-richting resulteerde in de meeste saccades. Ook hier werd de OKN binoculair en monoculair onderzocht.

Het onderzoek van de binculaire en monoculaire OKN werd verricht door onderzoekers die zowel met EOG-registratie als ook met observatie in de draaitrommel zeer veel ervaring opgedaan hadden.

## 5. VISUELE DREIG-KNIP RESPONS

De visuele component van de dreig-knip respons werd onderzocht door het kind snel met een voorwerp of met de hand te naderen. Tactiele stimulatie werd hierbij vermeden door het kind een stuk doorzichtig plexiglas voor te houden. De respons was positief, wanneer stimulatie resulteerde in oogknippen. Onderzoek van de respons zonder gebruik te maken van het plexiglas plaatje toonde aan of de tactiele en motorische component van de respons intact waren.

Alle genoemde visuele functies werden onderzocht door ervaren proefnemers. Eerder onderzoek in dit laboratorium toonde een geringe inter-observer variatie.



## PATIËNTEN

### PATIËNTEN HOOFDSTUK 3 : VISUELE FUNCTIES VAN KINDEREN MET CEREBRALE DYSFUNCTIE NA PERINATALE HYPOXIE

GROEP A, onderzoek op de afdeling Fysiologie I van de Erasmus Universiteit Rotterdam

In de periode 1983-1986 werden op de afdeling Fysiologie I van de Erasmus Universiteit 21 kinderen onderzocht die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden (Tabel 3.1.A). De zwangerschapsduur van de kinderen varieerde van 29 tot 42 weken (preterm geboren n=12, à terme geboren n=9) en was vastgesteld via de anamnese van de moeder, echografische bevindingen tijdens de zwangerschap of klinische parameters. De testleeftijd varieerde van 18 weken tot ruim 9 jaar.

GROEP B, onderzoek in de Kinderkliniek Beatrix-Irene

In de periode 1983-1986 werden in de Kinderkliniek Beatrix-Irene 17 kinderen onderzocht die vanwege multipele handicaps geïnstitutionaliseerd waren (Tabel 3.1.B). De zwangerschapsduur van deze kinderen varieerde van 31 3/7 tot 43 weken (preterm geboren n=4, 'a terme geboren n=12, serotien n=1). De kinderen werden onderzocht op leeftijden variërend van 12 weken tot 19 jaar.

### PATIËNTEN HOOFDSTUK 4 : POLIKLINISCH ONDERZOEK VAN VISUELE FUNCTIES

Van januari 1985 tot maart 1986 werden op de polikliniek kindergeneeskunde van het Zuiderziekenhuis visuele functies van 53 preterm geboren en van 155 à terme geboren onderzocht. De (gecorrigeerde) testleeftijd varfeerde van 4 weken tot 2 jaar. De zwangerschapsduur van de preterm geboren bedroeg 29 tot 36 6/7 week (mediaan 34 2/7 week), van de à terme geboren 37 tot 43 weken (mediaan 39 6/7 week).

Van de 53 preterm geboren hadden 10 een perinatale hypoxie doorgemaakt. Van de 155 à terme geboren bezochten 22 de polikliniek vanwege vervolgonderzoek na perinatale hypoxie.

PATIENTEN HOOFDSTUK 5 : POLIKLINISCH ONDERZOEK VAN VISUELE FUNCTIES BIJ ZUIGELINGEN NA PERINATALE HYPOXIE (RETROSPECTIEVE STUDIE)

In de periode januari 1983 tot augustus 1985 werden visuele functies onderzocht bij kinderen op de polikliniek kindergeneeskunde van het Sophia Kinderziekenhuis. Retrospectief werden de effecten van perinatale hypoxie op de ontwikkeling van visuele functies nagegaan.

De patiënten werden in de volgende groepen ingedeeld :

ZUIGELINGEN NA PERINATALE HYPOXIE (groep 1, 2 en 3) :

Bij 124 kinderen die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden werden visuele functies onderzocht in de eerste 58 levensweken.

De samenstelling van de groepen was als volgt :

in groep 1 bevonden zich 59 kinderen met een zwangerschapsduur variërend van 26 tot 30 6/7 week (mediaan 28 3/7 week); in groep 2 bevonden zich 53 kinderen met een zwangerschapsduur van 31 tot 36 6/7 week (mediaan 32 6/7 week); groep 3 bestond uit 12 kinderen met een zwangerschapsduur variërend van 37 tot 42 weken (mediaan 39 6/7 week);

CONTROLEGROEPEN (groep 4 en 5) :

Voor de groepen 1 en 2 konden controlegroepen gevormd worden van kinderen met een vergelijkbare zwangerschapsduur. Het bleek niet mogelijk in de onderzochte populatie voor de a terme geboren een controlegroep te creëren. Bijna alle a terme geboren die de polikliniek bezochten hadden vóór of tijdens hun opname in de neonatale periode enige vorm van hypoxie doorgemaakt.

Groep 4 bestond uit 18 kinderen met een zwangerschapsduur variërend van 27 tot 30 5/7 week (mediaan 29 weken); groep 5 bestond uit 37 kinderen met een zwangerschapsduur van 31 tot 36 weken (mediaan 32 6/7 week).

PATIENTEN HOOFDSTUK 6 : POLIKLINISCH ONDERZOEK VAN VISUELE FUNCTIES BIJ ZUIGELINGEN NA PERINATALE HYPOXIE (PROSPECTIEVE STUDIE)

In de periode van augustus 1985 t/m januari 1986 hadden in het Academisch Ziekenhuis Rotterdam - Dijkzigt en het Sophia Kinderziekenhuis 79 pasgeborenen perinatale hypoxie doorgemaakt volgens de in hoofdstuk 1

beschreven criteria. Kinderen met ernstige congenitale afwijkingen werden buiten beschouwing gelaten. Tien kinderen overleden in deze periode aan de directe gevolgen van perinatale hypoxie. Aan de ouders van de 69 overlevende kinderen werd gevraagd aan het onderzoek mee te werken. Elf van de 69 ouderparen weigerden. In de meeste gevallen vanwege de grote geografische afstand tussen de woonplaats en de Erasmus Universiteit Rotterdam. In totaal werden 58 kinderen onderzocht.

De kinderen werden in 3 groepen ingedeeld naar zwangerschapsduur (minder dan 31 weken, 31 tot 37 weken, 37 tot 42 weken).

Groep 1 bestond uit 19 kinderen met een zwangerschapsduur van 24  $\frac{5}{7}$  tot 31 weken (mediaan 28  $\frac{3}{7}$  week); groep 2 bestond uit 17 kinderen met een zwangerschapsduur van 31 tot 37 weken (mediaan 32  $\frac{5}{7}$  week); groep 3 bestond uit 22 kinderen met een zwangerschapsduur van 37 tot 42 weken (mediaan 39  $\frac{6}{7}$  week).

Naar aanleiding van de resultaten zoals die in hoofdstuk 5 beschreven zijn werd het niet noodzakelijk geacht controlegroepen te creëren.



# VISUELE FUNCTIES VAN KINDEREN MET CEREBRALE DYSFUNCTIE NA PERINATALE HYPOXIE

## INLEIDING

Zoals in hoofdstuk 1 aangegeven is, zijn na cerebrale hypoxie afwijkingen in visuele functies aangetoond bij volwassenen (Hoyt en Walsh 1958, Sabah 1968) en bij kinderen (Givner 1954, Weinberger 1962, Barnet *et al.* 1970, Ronen *et al.* 1983).

In deze studies werd de gezichtsscherpte bij volwassenen en bij oudere kinderen met letterkaarten onderzocht. Voor onderzoek van de visus bij jonge kinderen werden geen kwantitatieve methoden gebruikt. Als indicatie van de visus werd bijv. het oppakken van kleine voorwerpen door het kind beschouwd. Onderzoek van het gezichtsveld werd in de bovengenoemde studies verricht met confrontatie-methoden. Slechts in de studie van Hoyt en Walsh (1958) werd perimetrie verricht.

Van Hof-van Duin en Mohn (1984a) onderzochten als eersten met kwantitatieve, gedragsmatige methoden visuele functies bij 16 kinderen die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden. De onderzoeksleeftijd varieerde van van 3 maanden tot 17 jaar. In de door hen onderzochte groep hadden 16 kinderen afwijkingen in een of meer visuele functies als gezichtsscherpte, binoculair en monoculair gezichtsveld, binoculaire en monoculaire optokinetische nystagmus en visuele dreig-knip respons, terwijl 4 kinderen corticaal blind waren. Opmerkelijk was, dat bij 4 kinderen uit hun studie-groep een zeer klein gezichtsveld aangetoond werd. De ernstigste afwijkingen werden aangetoond bij de à terme geboren kinderen.

Geheel of gedeeltelijk herstel van visuele functies na (postnatale) cerebrale hypoxie is beschreven bij kinderen en volwassenen (Hoyt en Walsh 1958, Sabah 1968, Givner 1954, Weinberger 1962, Barnet *et al.* 1970, Ronen *et al.* 1983).

In dit hoofdstuk zijn resultaten beschreven van kwantitatief gedragsmatig

onderzoek van visuele functies bij kinderen die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden. Door dit onderzoek werd in de eerste plaats gepoogd inzicht te krijgen in de aard van de afwijkingen in visuele functies na perinatale hypoxie, en in de tweede plaats werd door het herhalen van het onderzoek getracht het beloop van geconstateerde afwijkingen na te gaan.

## PATIËNTEN

### GROEP A

In de periode 1983-1986 werden op de afdeling Fysiologie I van de Erasmus Universiteit 21 kinderen onderzocht die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden (Tabel 3.1.A). Deze kinderen werden verwezen, omdat er onzekerheid bestond over het functioneren van het visuele systeem. De zwangerschapsduur van de kinderen varieerde van 29 tot 42 weken (preterm geboren n=12, à terme geboren n=9) en was vastgesteld via de anamnese van de moeder, echografische bevindingen tijdens de zwangerschap en het aspect van de pasgeborene. Het geboortegewicht varieerde van 935 tot 3490 gram. Vier kinderen (3 preterm geboren en 1 à terme geboren) waren dysmatuur bij de geboorte. Alle kinderen hadden ernstige perinatale hypoxie doorgemaakt : een navelstreng pH van minder dan 7.20 (n=6), een 5-minuten Apgar score van 6 of lager (n=12), beademing in de eerste levensweek met een lage arteriële pO<sub>2</sub> (n=1) en beademing langer dan 7 dagen (n=7). Elf van de 21 kinderen hadden meer dan één van bovenstaande vormen van hypoxie doorgemaakt. Hypoxisch-ischemische encephalopathie had zich in de neonatale periode bij 5 kinderen (2 preterm geboren, 3 à terme geboren) gemanifesteerd, vier van deze kinderen hadden convulsies doorgemaakt. Bij 3 kinderen ontstond na de neonatale periode epilepsie. Overige neurologische verschijnselen bij deze kinderen waren : psychomote retardatie met quadriplegie (n=10), een langzame ontwikkeling (geringe tot matige psychomote retardatie, n=6), asymmetrie (n=3), hypotonie (n=1) en overprikkelijkheid (n=1). Bij 7 kinderen was schedelechografisch en/of computertomografisch onderzoek van het cerebrum verricht. Bevindingen waren : ventrikeldilatatie (n=4, eenmaal na een intraventriculaire bloeding, eenmaal met occipitale cystes, eenmaal met een subarachnoidale bloeding), hersenoedeem (n=2, eenmaal met periventriculaire bloedingen en bloedingen in de middenhersenen) en subependymale bloeding.

**TABEL 3.1.A. Klinische gegevens van groep A**

nr	gestatie- duur	neurologie	epilepsie	HIE	ECHO/CT
1	39	PMR, 4-plegie	+	?	nv
2	33	PMR, 4-plegie	-	?	nv
3	29	PMR, 4-plegie	-	+	geen afw
4	36	PMR, 4-plegie	-	-	hersenzwelling, bloeding peri-
5	40	PMR, 4-plegie	-	+	ventriculair en in de middenhersenen en in de middenhersenen
6	40	PMR, 4-plegie	+	-	nv
7	42	asym, hypotonie later: geen afw	-	-	nv
8	32	PMR, 4-plegie	+	+	occipitale ventrikeldilatatie
9	39 <sup>3/7</sup>	asym later: geen afw	-	-	nv
10	40 <sup>3/7</sup>	PMR, 4-plegie	+	+	occipitale ventrikeldilatatie, cystes
11	39	PMR, 4-plegie	+ ? later -	+	hersenzwelling
12	29 <sup>4/7</sup>	PMR (gering)	-	-	nv
13	34	PMR (gering)	-	-	nv
14	32 <sup>4/7</sup>	overprikkelbaar later: geen afw	-	-	nv
15	32 <sup>4/7</sup>	PMR (gering)	-	-	nv
16	32 <sup>4/7</sup>	PMR (gering)	-	-	nv
17	33 <sup>2/7</sup>	overprikkelbaar later: hypotonie	-	-	nv
18	30	geen afw later geringe asym	-	-	IVH, ventrikeldilatatie
19	42	PMR, 4-plegie	-	-	nv
20	29 <sup>4/7</sup>	PMR (gering)	-	-	nv
21	31	PMR (gering)	-	-	SEH, lamina infarct

*Tabel 3.1.A en 3.1.B*

*Patiëntnummer, gestateduur, neurologische afwijkingen, aanwezigheid van epilepsie, aanwezigheid van hypoxisch-ischemische encephalopathie (HIE) en bevindingen bij schedelechografisch (ECHO) of computertomografisch (CT) onderzoek.*

*Overige afkortingen zijn : PMR : psychomotore retardatie; 4-plegie : spastische tetraplegie; asym : asymmetrisch; afw: afwijkingen; nv: niet verricht*

*In de kolommen van epilepsie en HIE geeft "+" de aanwezigheid van verschijnselen aan, "-" geeft aan dat er geen verschijnselen van het betreffende kenmerk waargenomen waren, terwijl "?" aangeeft, dat de aanwezigheid van verschijnselen niet bekend of dubieus was.*

## GROEP B

In dezelfde periode werden 17 kinderen onderzocht die vanwege multiple handicaps geïnstitutionaliseerd waren (Tabel 3.1.B). De zwangerschapsduur van deze kinderen varieerde van 31 3/7 tot 43 weken (preterm n=4, à terme geboren n=12, serotien n=1), het geboortegewicht van 1495 tot 4060 gram. Vijf kinderen (allen à terme geboren) waren dysmatuur. Alle kinderen hadden ernstige perinatale hypoxie doorgemaakt : bij allen was een 5 minuten Apgar-score van 6 of lager bepaald en allen moesten post partum geresusciteerd worden. Hypoxisch-ischemische encephalopathie met convulsies was in de neonatale periode gediagnostiseerd bij 11 van hen.

Epilepsie had zich na de neonatale periode ontwikkeld bij 13 kinderen. Andere neurologische verschijnselen bij de kinderen uit deze groep waren : quadriplegie (n=13) en matige tot ernstige psychomotore retardatie (n=17). Bij 6 kinderen was schedelechografisch en/of computertomografisch onderzoek van het centrale zenuwstelsel verricht. Bij 5 kinderen werd een verwijd ventrikelsysteem gevonden, eenmaal met een gelijktijdig bestaande multicysteuze encephalomalacie. Bij één kind was in de neonatale periode met behulp van computertomografisch onderzoek hersenzwelling aangetoond.

**TABEL 3.1.B Klinische gegevens van groep B**

nr	gestatie-duur	neurologie	epilepsie	HIE	ECHO/CT
1	40	PMR, 4-plegie	-	+	nv
2	40	PMR, 4-plegie	+	+	hersenzwelling
3	43	PMR, 4-plegie	+	+	nv
4	38 4/7	PMR, 4-plegie	-	+?	nv
5	40	PMR, 4-plegie	+	+	nv
6	39	PMR, 4-plegie	+	+	multicysteus, ventrikeldilatatie
7	42	PMR, 4-plegie	+	?	nv
8	39	PMR, 4-plegie	+	?	ventrikeldilatatie
9	40	PMR, 4-plegie	+	?	nv
10	34	PMR, 4-plegie	+	+	porencephalie, atrofie
11	38	PMR, 4-plegie,	+	+	nv
12	40	PMR	+	+	nv
13	34	PMR	-	?	ventrikeldilatatie (asym)
14	40	dysarthrie	+	+	nv
15	35	PMR, 4-plegie	-	?	nv
16	42	PMR	+	?	nv
17	31 3/7	PMR, 4-plegie	+	+	ventrikeldilatatie (asym)



## METHODEN

### Groep A

De kinderen uit deze groep werden onderzocht op de afdeling Fysiologie I van de Erasmus Universiteit Rotterdam.

Uitwendige kenmerken, pupilreflexen, reacties op licht en op bewegende voorwerpen werden onderzocht als in hoofdstuk 2 beschreven is. Onderzoek van gezichtsscherpte vond plaats met behulp van FPL, OPL of "Acuity Cards". Indien het onderzoek van de visus met deze technieken onmogelijk bleek doordat de betreffende kinderen geen duidelijke voorkeur voor de streep patronen vertoonden, werd de gezichtsscherpte onderzocht mbv. de STYCAR-test (Sheridan 1973). Hierbij worden witte ballen op een zwarte stok tegen een zwarte achtergrond bewogen en wordt nagegaan of het kind de ballen met de ogen en/of het hoofd volgt. Door ballen van verschillende afmetingen te gebruiken en door de testafstand te noteren kan de minimale gezichtshoek berekend worden waarbij het kind nog reageert.

Het binoculaire en monoculaire gezichtsveld werden onderzocht door middel van kinetische perimetrie zoals in hoofdstuk 2 beschreven is. De binoculaire en monoculaire OKN werden onderzocht in de draaitrommel met "random dot"- patronen. Indien dit mogelijk was, werden oogbewegingen geregistreerd met EOG-registratie. Indien EOG-registratie niet mogelijk was, werden oogbewegingen geobserveerd. De visuele dreig-knip respons werd onderzocht zoals in hoofdstuk 2 beschreven is.

### Groep B

De patiënten in groep B werden onderzocht in een onderzoekkamer in de Kinderkliniek Beatrix-Irene. In deze kliniek waren zij permanent geïnstitutionaliseerd. Verschillen met de methoden van groep A waren er voor wat betreft het onderzoek van de gezichtsvelden en de OKN. De patiënten uit groep B konden niet altijd in de perimenter onderzocht worden, bijv. wanneer zij alleen in hun rolstoel getest konden worden. In dat geval werd het kind een voorwerp voorgehouden tegen een egale achtergrond. Wanneer het kind de blik richtte op dit voorwerp werd vanuit de periferie een tweede voorwerp naar het centrale object toe bewogen. Indien het kind op het tweede object reageerde met hoofd- of oogbewegingen, werd de afmeting van het gezichtsveld geschat.

De OKN werd bij de kinderen uit groep B opgewekt met het in hoofdstuk 2 beschreven "random dot" stimuluspatroon van 105 x 40 cm. Overig onderzoek van visuele functies werd verricht zoals in hoofdstuk 2 beschreven is. De eerste onderzoeksresultaten van de patiënten A-3, A-12, A-20, B-3, B-5, B-7, B12 en B-13 zijn elders beschreven (Van Hof-van Duin en Mohn 1984a). De resultaten van vervolgonderzoek van deze patiënten zijn in dit hoofdstuk vermeld.

## RESULTATEN

### GROEP A

De onderzoekleeftijd varieerde van 7  $\frac{2}{7}$  week tot 9  $\frac{1}{12}$  jaar. Zeven kinderen werden eenmaal, 6 tweemaal, 4 driemaal en 4 viermaal onderzocht. Dit resulteerde in 47 onderzoeken.

De resultaten zijn uitgezet in Tabel 3.2.A.

#### Uitwendige kenmerken :

De pupilreflexen waren bij alle kinderen positief. Bij 4 van de kinderen (nrs. A-1, A-3, A-4 en A-5) waren volgbewegingen op licht of objecten niet duidelijk op te wekken. Bij de 2 jongere kinderen (nrs. A-3 en A-5) waren wel volgbewegingen opwekbaar op leeftijden van 6 maanden resp. 1  $\frac{8}{12}$  jaar. Eén kind (nr. A-2) vertoonde alleen stapsgewijze volgbewegingen.

Bij tien kinderen werd een spontane en/of latente nystagmus geconstateerd. Strabismus werd bij 12 van de 21 kinderen waargenomen, 4 kindeen vertoonden paralytisch scheelzien op basis van een parese van een musculus rectus lateralis. Spontaan herstel van strabismus werd gezien bij 2 kinderen (nrs. A-12, A-14). Bij één kind (nr. A-5) werd na een aanvankelijk wisselende oogstand uiteindelijk een gefixeerd strabismus convergens waargenomen. Zes patiënten (nrs. A-1 t/m A-6) fixeerden niet. Bij deze 6 patiënten was er ook geen oogcontact.

## OKN

### Binoculaire OKN

Bij 13 patiënten (22 onderzoeken) vond EOG-registratie plaats van de oogbewegingen. Bovendien vond bij 9 van deze patiënten en bij de overige 4 patiënten observatie van de OKN plaats (25 onderzoeken). Observatie van oogbewegingen werd verricht, indien het kind te onrustig was voor EOG-registratie.

Bij één kind met een spontane nystagmus (nr. A-1) was geen binoculaire OKN op te wekken. Wel resulteerde stimulatie in enkele stapsgewijze volgbewegingen. Er waren overigens geen volgbewegingen op licht of objecten op te wekken bij dit kind. Bij alle andere kinderen, ook bij de twee kinderen (nrs. A-3 en A-5) die aanvankelijk geen volgbewegingen op licht of objecten vertoonden resulteerde stimulatie met het "random dot patroon" in het optreden van volgbewegingen en saccades. Vijftien kinderen hadden een asymmetrische binoculaire OKN. In 6 gevallen bestond (aanvankelijk) een voorkeur voor stimulatie in wijzerrichting ("clockwise", A-4, A-5, A-6, A-11, A-12, A-17), 9-maal was er een voorkeur voor stimulatie in tegenwijzer-richting ("counter clockwise", A-2, A-3, A-7, A-8, A-10, A-14, A-18, A-19, A-21). Bij 4 patiënten (A-7, A-14, A-17, A-18) werd de OKN symmetrisch nadat bij eerder onderzoek een asymmetrie aangetoond was. In enkele gevallen werd een omkering van de voorkeursrichting van de OKN gezien : tweemaal (A-5, A-11) ging een voorkeur voor "clockwise" stimulatie over in een voorkeur voor "counter clockwise" stimulatie, eenmaal (A-19) werd een wijziging van "counter clockwise" naar "clockwise" voorkeur geconstateerd.

### Monoculaire OKN

Slechts bij 4 kinderen was de monoculaire OKN na de 20<sup>e</sup> week symmetrisch (nrs. A-7, A-14, A-17, A-18). Bij 2 kinderen (nrs. A-9 en A-10) kon de monoculaire OKN na een aanvankelijke asymmetrie niet onderzocht worden, omdat kortdurend afdekken van een oog niet verdragen werd.

Bij alle 13 kinderen met een strabismus bij wie de monoculaire OKN na de 20<sup>e</sup> week onderzocht werd, bleek deze asymmetrisch met een betere OKN-respons bij stimulatie in temporo-nasale richting (een zgn. voorkeur voor stimulatie naar nasaal). Dit betekent, dat stimulatie in temporo-nasale richting in snellere volgbewegingen en/of meer saccades resulteerde dan stimulatie in naso-temporale richting. Twee (nrs. A-4, A-18) van de vier

TABEL 3.2.A Visuele functies van groep A

nr.	leeftijd	pupil reflex	fixatie	volgen	nystagmus spontaan/latent	binoc OKN	monoc OKN	oogstand	visus	gezichtsveld	vis. dreigknip	funduscopie
1	4 <sup>2</sup> / <sub>12</sub> jr	+	-	-	+/+	stap volgen	latent	div	nv	nv	-	nv
2	4 <sup>11</sup> / <sub>12</sub> jr	+	-	stap	-/+	asym	nv	conv	22'(OPL)	nv	+	OD:+5.5,OS+4.5
	6 <sup>1</sup> / <sub>12</sub> jr	+	-	stap	-/+	asym	asym	conv	12'(OPL)	klein	nv	
3	18 <sup>6</sup> / <sub>7</sub> wk	+	-	-	?	nv	nv	?	167'(FPL)	nv	-	geen afwijking
	24 <sup>5</sup> / <sub>7</sub> wk	+	-	+	+/+	asym	latent	conv*	nv	nv	-	
	69 <sup>4</sup> / <sub>7</sub> wk	+	-	+	+/+	asym	asym	conv	83'(FPL)	nv	+	
4	3 <sup>5</sup> / <sub>12</sub> jr	+	-	?	-/-	asym	asym	recht	58'(AC)	nv	-	bleke papillen ODS:+1.75 geen afwijking
5	28 wk	+	-	stap	-/+	asym	asym	conv	30'(FPL)	nv	-	geen afwijking
	53 wk	+	-	-	-/+	asym	asym	div	83'(AC)	nv	-	
	1 <sup>8</sup> / <sub>12</sub> jr	+	-	+	-/+	asym	asym	conv	5.4'(FPL)	klein, asym	+	
	2 <sup>2</sup> / <sub>12</sub> jr	+	+	+	-/+	asym	asym	conv*	3.5'(AC)	klein	+	
6	9 <sup>1</sup> / <sub>12</sub> jr	+	-	+	+/+	asym	asym	conv	3'(OPL)	asym	+	emmetroop ODS:-25
7	14 wk	+	+	+	-/-	asym	asym	recht	13'(AC)	?	+	nv
	21 wk	+	+	+	-/-	sym	sym	recht	10'(AC)	klein	+	nv
	61 <sup>1</sup> / <sub>7</sub> wk	+	+	+	-/-	sym	nv	recht	3'(OPL,AC)	normaal	+	nv
8	4 <sup>4</sup> / <sub>12</sub> jr	+	+	+	-/+	asym	asym	conv	6'(OPL)	klein	+	ODS:+1.0 strabismus geopereerd
	5 <sup>1</sup> / <sub>12</sub> jr	+	+	+	-/+	asym	asym	conv	4'(OPL)	klein, asym	+	
	6 jr	+	+	+	-/+	asym, hoge snelheden	asym	conv	3'(OPL)	klein, asym	+	
9	31 wk	+	+	+	-/-	sym	OD:sym OS:asym	recht	3'(AC)	asym	+	geen R.O.P.
	68 <sup>1</sup> / <sub>7</sub> wk	+	+	+	-/-	sym	nv	recht	2.9'(AC)	normaal	+	nv
10	24 <sup>5</sup> / <sub>7</sub> wk	+	+?	+	-/-?	asym	asym	conv*	43'(AC)	klein	-	nv
11	9 <sup>1</sup> / <sub>7</sub> wk	+	+	+	?	?	?	?	20'(AC)	nv	-	nv
	14 <sup>3</sup> / <sub>7</sub> wk	+	+	+	?	asym	asym	conv*	27'(FPL)	hemianopsie	-	nv
	43 <sup>6</sup> / <sub>7</sub> wk	+	+	+	+/?	asym	asym	conv*	9'(AC)	asym	-	nv
	54 <sup>4</sup> / <sub>7</sub> wk	+	+	+	+/+	asym	asym	conv*	9'(AC)	normaal	+	ODS:C-0.50
12	5 <sup>1</sup> / <sub>12</sub> jr	+	+	+	+/+	asym	asym	conv	1.2'(OPL)	zeer klein	+	OD:+2.5,OS:+1.5
	5 <sup>8</sup> / <sub>12</sub> jr	+	+	+	inst	asym	asym	wisselende oogstand	1.8'(OPL)	klein, asym	+	
	6 <sup>9</sup> / <sub>12</sub> jr	+	+	+	inst	asym	asym	wisselende oogstand	1.8'(OPL)	klein, asym	+	OD:+4.0,OS:+3.5
	7 <sup>11</sup> / <sub>12</sub> jr	+	+	+	inst	asym, hoge snelheden	asym	recht	1.9'(OPL)	klein	+	

13	2 <sup>8</sup> /12 jr	+	+	+	nv/+	nv	asym	recht	1.4'(OPL)	normaal	+	microphthalmie OS
	3 <sup>5</sup> /12 jr	+	+	+	nv/+	nv	asym	recht	2.9(AC)	normaal	+	
14	27 <sup>6</sup> /7 wk	+	+	+	-/-	asym	asym	conv	2.9'(AC)	normaal	+	geen R.O.P.
	63 <sup>2</sup> /7 wk	+	+	+	-/-	sym	sym	recht	2.9'(AC)	normaal	+	
15	5 <sup>2</sup> /12 jr	+	+	+	-/-	sym	asym	recht	1.9'(OPL)	normaal	nv	geen R.O.P.
16	6 <sup>10</sup> /12 jr	+	+	+	-/-	sym	OS:asym OD:sym	conv	1.3'(OPL)	normaal	+	nv
17	7 <sup>5</sup> /7 wk	+	+	+	-/-	sym	asym	recht	10'(AC)	normaal	-	geen afw
	47 <sup>4</sup> /7 wk	+	+	+	-/-	asym, hoge snelheden	sym	recht	3.5'(AC)	normaal	+	geen afw
	58 wk	+	+	+	-/-	sym	nv	recht	1.7'(AC)	normaal	+	
18	7 <sup>2</sup> /7 wk	+	+	+	-/-	sym	asym	recht	10'(AC)	normaal	-	R.O.P.?
	12 <sup>6</sup> /7 wk	+	+	+	-/-	sym	asym	recht	6.5'(AC)	normaal	-	geen afw
	42 wk	+	+	+	-/-	asym, hoge snelheden	asym	recht	3.5'(AC)	normaal	+	
	55 wk	+	+	+	-/-	sym	sym	recht	3.5'(AC)	normaal	+	ODS:+0.50
19	28 wk	+	+	+	-/-	asym	asym	conv	5.2'(FPL)	normaal	+	nv
	40 <sup>2</sup> /7 wk	+	+	+	-/-	asym, hoge snelheden	nv	conv	6.5'(AC)	asym	+	
20	5 <sup>5</sup> /12 jr	+	+	+	-/-	sym	asym	conv	1.2'(OPL)	normaal	+	R.O.P.
	5 <sup>8</sup> /12 jr	+	+	+	-/-	sym	nv	conv	0.9'(OPL)	normaal	+	cryotherapie
21	3 <sup>3</sup> /12 jr	+	+	+	+/+	asym, hoge snelheden	latent	conv	4.2'(OPL)	normaal	+	ODS:+1.25

Tabel 3.2.A

Visuele functies bij de patiënten uit groep A. In de kolommen : patiëntnummer, gecorrigeerde leeftijd bij onderzoek, pupilreflexen, fixatie, volgbewegingen op licht of objecten, spontane en latente nystagmus, binoculaire OKN, monoculaire OKN, oogstand, binoculaire visus, binoculair gezichtsveld, visuele dreigknip-respons en funduscopie en oculaire afwijkingen. De onderzoeksleeftijd is weergegeven in weken (w) of jaren (j). In alle kolommen geeft "?" aan, dat een functie niet te becordelen of niet duidelijk positief of negatief was, "nv" geeft aan, dat onderzoek van de betreffende functie niet verricht is. Andere afkortingen zijn "+" positief of aanwezig, "-" negatief of afwezig, "stap" stapsgewijze volgbewegingen, "inst" instelnystagmus, "asym" asymmetrisch, "sym" symmetrisch. 'Div' divergent, "conv" convergent, "\*" parese van een musc. rectus lateralis, "OPL" operant preferential looking, "FPL" 2-alternative forced choice preferential looking, "AC" acuity cards, "S" STYCAR. "R.O.P." : retinopathie van de prematuur geborene.

In de kolom van de binoculaire OKN geeft "hoge snelheid" aan, dat de binoculaire OKN alleen bij hoge snelheden (75°/s) asymmetrisch was. Bij de monoculaire OKN geeft "asym" aan, dat er een voorkeur voor stimulatie in temporo-nasale (TN) richting bestond, een voorkeur voor naso-temporale (NT) stimulatie is afzonderlijk weergegeven, verschillen tussen het rechter oog (OD) en het linker oog (OS) zijn eveneens aangegeven. De gezichtsscherpte is uitgedrukt in boogminuten, de refractie in dioptrieën.

kinderen bij wie de oogstand recht was vertoonden een asymmetrische monoculaire OKN met een voorkeur voor temporo-nasale stimulatie. In één geval (casus A-12) werd bij onderzoek van het rechter oog (OD) een monoculaire OKN geregistreerd met een blijvende voorkeur voor naso-temporale stimulatie, terwijl het linker oog (OS) een voorkeur voor temporo-nasale stimulatie vertoonde. Ook binoculair werd eenzelfde richtingsvoorkeur gezien : "clockwise" stimulatie, (dwz. eenzelfde richting als temporo-nasale voor OS en naso-temporaal voor OD) resulteerde in een betere respons dan "counter clockwise" stimulatie.

Voorbeelden van OKN-registraties zijn weergegeven in de Fig.3.5 t/m 3.10. In de bespreking van de casus A-5 en A-11 (zie appendix) worden de registraties nader toegelicht.

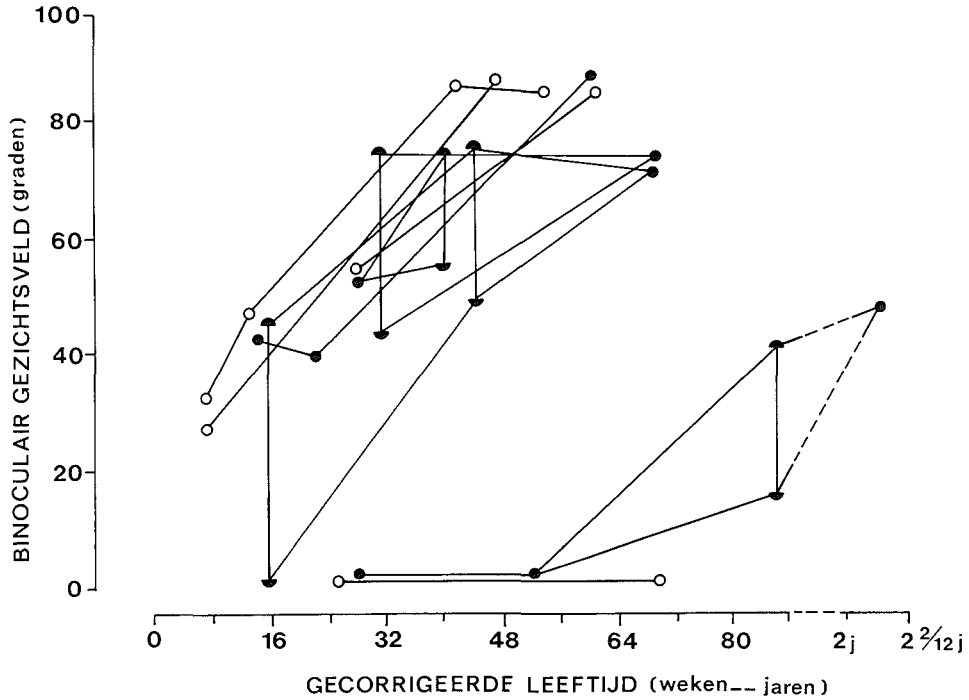
#### Visuele dreig-knip respons

Zes kinderen (nrs. A-1, A-3, A-4, A-5, A-10, A-11) hadden een negatieve visuele dreig-knip respons na de 17<sup>e</sup> week, bij 3 van hen (nrs. A-3, A-5, A-11) werd de visuele dreig-knip respons alsnog positief na de 6<sup>e</sup> tot 12<sup>e</sup> levensmaand. Vier van de 6 fixeerden niet. De binoculaire OKN was bij alle 6 afwijkend. Een bepaling van het gezichtsveld resulteerde bij allen in afwijkende resultaten of was geheel onmogelijk. Alle 6 hadden een te lage gezichtsscherpte voor de leeftijd.

#### Gezichtsveld

Bij 3 kinderen (nrs. A-1, A-3, A-4) konden de grenzen van het binoculaire gezichtsveld niet vastgesteld worden doordat de kinderen niet in staat waren te fixeren. Bij nog eens 3 kinderen (nrs. A-2, A-5, A-11) kon aanvankelijk geen gezichtsveldonderzoek verricht worden door onvoldoende fixatie, doch bij onderzoek na 5 weken tot 14 maanden bleek het wel mogelijk grenzen van het binoculaire gezichtsveld vast te stellen. Bij 15 kinderen (24 onderzoeken) werden ook de grenzen van het monoculaire gezichtsveld vastgesteld. Bij 6 kinderen (nrs. A-2, A-5, A-7, A-8, A-10, A-12) was het gezichtsveld te klein voor de leeftijd, bij 3 anderen (nrs. A-6, A-9, A-11) was er sprake van een asymmetrie van meer dan 12°. In de meeste gevallen waren de afwijkingen die aangetoond werden in het binoculaire gezichtsveld ook bij onderzoek van het temporale deel van het monoculaire gezichtsveld aan te tonen. Slechts eenmaal (casus A-19, 2<sup>e</sup>

onderzoek) leek binoculair een asymmetrie te bestaan waarvan het links-rechts verschil echter bij monoculair onderzoek niet aantoonbaar bleek.



Figuur 3.1

De ontwikkeling van het linker en rechter deel van het binoculaire gezichtsveld van de kinderen in groep A beneden de leeftijd van 2 jaar en 2 maanden.

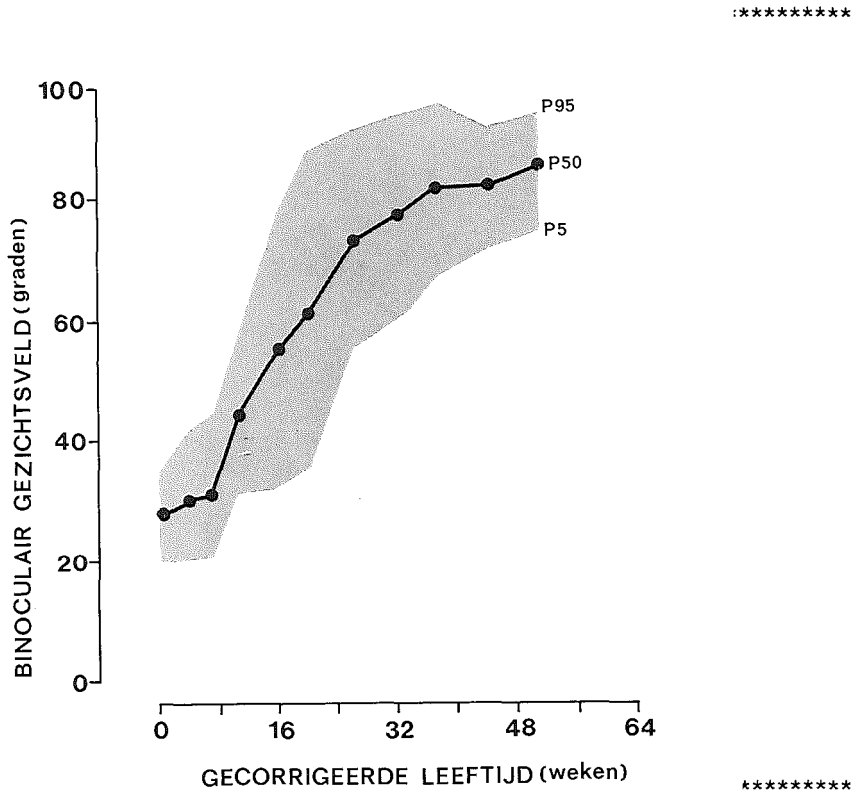
Bij een asymmetrisch gezichtsveld (een links-rechts verschil van 13° of meer) zijn de afmetingen van het linker en rechter deel van het gezichtsveld afzonderlijk weergegeven en door een verticale lijn verbonden. Bij een symmetrisch gezichtsveld zijn de afmetingen van het gezichtsveld als één punt weergegeven. Opeenvolgende resultaten van hetzelfde kind zijn door een getrokken lijn met elkaar verbonden.

○ : prematuur geboren, rechter deel van het gezichtsveld

◐ : prematuur geboren, linker deel van het gezichtsveld

● : à terme geboren, rechter deel van het gezichtsveld

◑ : à terme geboren, linker deel van het gezichtsveld



*Figuur 3.2*

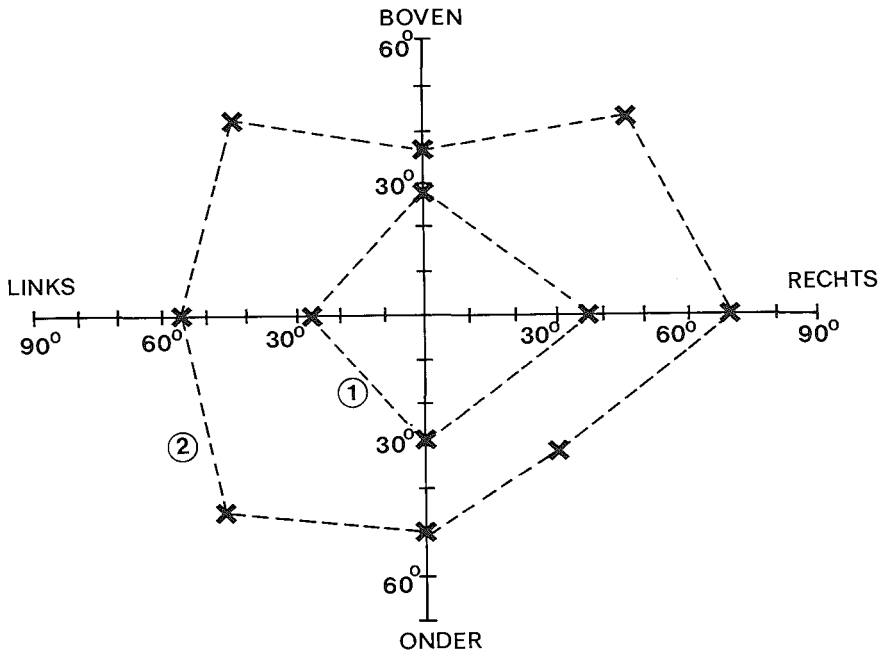
*De normale ontwikkeling van de grenzen van het binoculaire gezichtsveld (naar Van Hof-van Duin en Mohn 1986a). De gemiddelde afmeting van de linker en rechter grens van het binoculaire gezichtsveld is uitgezet tegen de testleeftijd. Het gearceerde gebied geeft de waarden tussen de 5<sup>e</sup> en 95<sup>e</sup> percentiel aan.*

In Fig.3.1 zijn de ontwikkeling van de linker en rechter grenzen van het binoculaire gezichtsveld weergegeven van de kinderen jonger dan 2 1/2 jaar. Tevens zijn in Fig.3.2 de normale ontwikkeling (50<sup>e</sup> percentiel) en de 5<sup>e</sup> en 95<sup>e</sup> percentiel aangegeven (naar Van Hof-van Duin en Mohn 1986a). Van de 7 kinderen met afwijkingen in het binoculair gezichtsveld onder de leeftijd van 2 1/2 jaar werden 6 kinderen meer dan eenmaal getest. Bij 5 van de 6 trad een verdere vergroting van het gezichtsveld op. Bij één kind (nr. A-11) met een binoculair en monoculair aangetoonde hemianopsie op de leeftijd



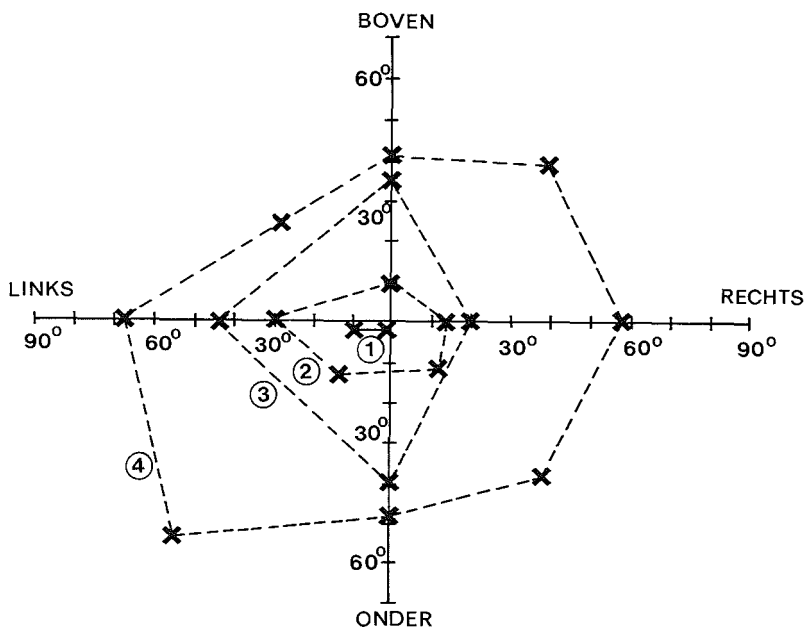
van 14 weken werden op 1-jarige leeftijd normale afmetingen van het gezichtsveld aangetoond. Wel bleek bij gelijktijdig aanbieden van twee perifere stimuli aan tegenovergestelde zijde in de perimeter een voorkeur voor één zijde te bestaan. Aan de kant van de vroegere hemianopsie werd bij het gelijktijdig aanbieden van twee stimuli niet gereageerd.

Twee van de kinderen ouder dan 2 1/2 jaar met gezichtsveldafwijkingen werden meer dan eenmaal getest. In beide gevallen werd tussen de leeftijden van 4 4/12 en 6 jaar (kind nr. A-8) resp. 5 1/12 en 7 11/12 jaar (kind nr. A-12) een verbetering vastgesteld (Fig.3.3 en Fig.3.4). Met de gebruikte methode is het niet mogelijk de plaats van de blinde vlek aan te geven.



*Figuur 3.3*

*Afmetingen van het binoculaire gezichtsveld van patiënt A-8. In de figuur zijn de grenzen van het binoculaire gezichtsveld weergegeven op leeftijden van 4 4/12 jaar (1) en 6 jaar (2). Meetpunten (x) op dezelfde testleeftijd zijn door stippellijnen met elkaar verbonden.*



Figuur 3.4

Afmetingen van het binoculaire gezichtsveld van patiënt A-12.

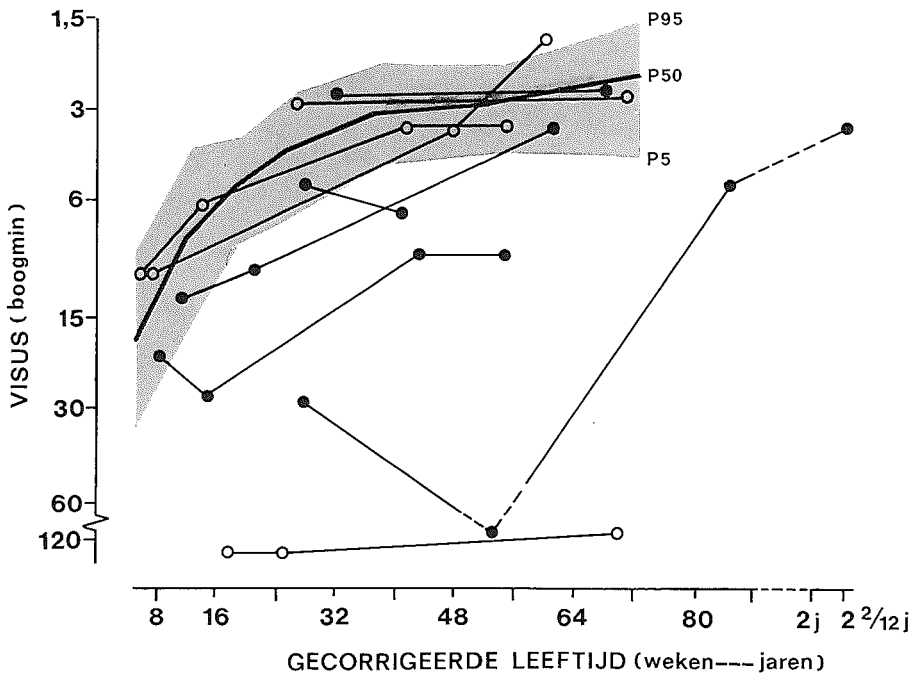
In de figuur zijn de grenzen van het binoculaire gezichtsveld weergegeven op leeftijden van 5 1/12 jaar (1), 5 8/12 jaar (2), 6 9/12 jaar (3) en 7 11/12 jaar (4). Meetpunten (x) op dezelfde testleeftijd zijn door stippellijnen met elkaar verbonden.

#### Gezichtsscherpte

De gevonden waarde van de gezichtsscherpte werd vergeleken met de in ons laboratorium bepaalde normaalwaarden voor FPL en OPL (zie : Van Hofvan Duin en Mohn 1986a) en voor "Acuity Cards" (zie : Mohn en Van Hofvan Duin 1986c, Mohn et al., ter perse) voor kinderen tot een leeftijd van 1 1/2 jaar. Voor oudere kinderen werden de verkregen waarden vergeleken met de normaalwaarden uit de literatuur (OPL : Mayer en Dobson 1982, Dobson et al. 1985).

Slechts tweemaal (patiënt A-1, A-3 2<sup>e</sup> onderzoek) bleek het niet mogelijk een indruk te krijgen over de gezichtsscherpte voor streep patronen. Van de 20 overige kinderen die onderzocht werden hadden 12 een te lage gezichtsscherpte voor de leeftijd. Van deze 12 kinderen werden er 8 meer dan eenmaal onderzocht. Verbetering van de gezichtsscherpte werd bij 6 kinderen

geconstateerd (A-2, A-3, A-5, A-7, A-8, A-11). Eenmaal (A-7) werd een normale waarde bereikt. Zelfs tussen de leeftijd van 5 en 6 jaar (casus A-2 en A-8) werd nog een duidelijk positieve ontwikkeling waargenomen. Longitudinale gegevens van de visusontwikkeling voor de 9 kinderen onder de leeftijd van 2 1/2 jaar zijn in Fig.3.5 weergegeven. Bij één kind (A-19) werd bij onderzoek tussen de leeftijd van 28 en 40 weken geen duidelijke vooruitgang geconstateerd, driemaal (A-3, A-5, A-11) trad na een aanvankelijke achteruitgang een verbetering van de visus op en vijfmaal werd een vooruitgang in de gezichtsscherpte waargenomen.



Figuur 3.5

Longitudinale waarden van de gezichtsscherpte van de kinderen in groep A onder de leeftijd van 2 2/12 jaar. De gezichtsscherpte is uitgedrukt in boogminuten. Het gearceerde gebied geeft de normale ontwikkeling van de gezichtsscherpte weer (naar Van Hof-van Duin en Mohn 1986a en Mohn en Van Hof -van Duin 1986c).

#### Overige kenmerken

De bevindingen van neurologisch en ophthalmologisch onderzoek en de resultaten van schedelechografie en computertomografisch onderzoek zijn in Tabel 3.1.A en 3.2.A vermeld.

Aangezien de casus A-5 en A-11 de positieve veranderingen in visuele functies na perinatale hypoxie duidelijk weergeven, worden de resultaten van deze twee kinderen nader toegelicht.

#### GROEP B

De kinderen uit deze groep waren meervoudig gehandicapt. Zij waren gehuisvest in de kinderkliniek Beatrix-Irene en werden aldaar onderzocht.

Van de 17 kinderen in groep B werden er 9 eenmaal, 5 tweemaal en 3 driemaal onderzocht, hetgeen resulteerde in 28 onderzoeken.

De resultaten zijn weergegeven in Tabel 3.2.B.

#### Uitwendige kenmerken

Pupilreflexen waren positief bij alle patiënten. Alleen bij patiënt 15 waren de directe pupilreflex van het rechter oog (OD) en de indirecte pupilreflex van het linker oog (OS) negatief. De directe pupilreflex van OS en de indirecte pupilreflex van OD waren positief. Oogcontact en fixatie waren negatief bij de patiënten B-1 t/m B-8. Geen volgbewegingen op licht of objecten waren op te wekken bij de patiënten B-1 t/m B-6. Patiënt nr. B-7 vertoonde geen volgbewegingen op de leeftijd van 12 3/12 jaar, doch bij herhaling van het onderzoek 3 jaar later werden wel volgbewegingen op licht gezien.

Bij twaalf patiënten werden een spontane of latente nystagmus geconstateerd. Een rechte oogstand werd gezien bij 3 patiënten (nrs. B-5, B-6, B-16). Patiënt B-5 had bij herhaling van het onderzoek een divergente oogstand. Verder werd bij 7 andere patiënten een strabismus divergens waargenomen, terwijl bij 6 patiënten een strabismus convergens geobserveerd werd. Bij 2 patiënten (nrs. B-10 en B-17) leek er sprake te zijn van scheelzien door een parese van de musculus rectus lateralis van een oog.

#### Tabel 3.2.B

*Visuele functies bij de patiënten uit groep B.*

*Verklaring van de gebruikte tekens en afkortingen als in Tabel 3.2.A.*

TABEL 3.2.B Visuele functies van groep B

nr	leeftijd	pupil reflex	fixatie	volgen	nystagmus spontaan/latent	binoc OKN	monoc OKN	oogstand	visus	gezichtsveld	vis. dreigknip	funduscopie
1	12 wk	-	-	+/?	-	-	draait weg	nv	nv	nv	nv	nv
2	3 <sup>3</sup> /12 jr	+	-	-	-/+?	-	latent	conv	nv	nv	-	nv
3	6 <sup>1</sup> /12 jr	+	-	-	+/?	-	-	dwalende oogbewegingen	nv	nv	-	geen afwijking
4	9 <sup>10</sup> /12 jr	+	-	-	+/?	-	-	conv	nv	nv	-	cataract, geopereerd
	14 <sup>9</sup> /12 jr	+	-	-	+/+	asym	nv	div	680'(S)	klein, asym	+	
5	4 <sup>2</sup> /12 jr	+	-	-	?/+	-	latent	recht	nv	nv	-	nv
	6 <sup>10</sup> /12 jr	+	-	-	-/+	?	latent	recht	nv	nv	-	nv
	8 <sup>6</sup> /12 jr	+	-	-	+/+	asym	asym	div	340'(AC)	nv	-	emmetroop
6	1 <sup>4</sup> /12 jr	+	-	-	-/+	asym	alleen volgen	recht	200'(AC)	nv	-	bleke papillen
	12 <sup>2</sup> /12 jr	+	-	-	+/?	nv	nv	div	nv	nv	-	nv
7	15 <sup>3</sup> /12 jr	+	-	licht	+/+	asym	asym	div	nv	nv	-	nv
	9 <sup>11</sup> /12 jr	+	-	+	+/-	-	-	conv	17'(S)	klein, asym	+	geen afwijking
8	9 <sup>9</sup> /12 jr	+	+?	+	-/-	asym	asym	div	5'(AC)	klein	-	emmetroop
10	10 <sup>5</sup> /12 jr	+	+?	+	+/+	alleen volg	asym	conv*	23'(S)	klein	+	ODS:+0.75
	12 <sup>3</sup> /12 jr	+	+?	+	+/+	sym volgen	asym	conv*	28'(AC)	binoc normaal nasaal klein	+	
11	17 <sup>1</sup> /12 jr	+	+	+	-/nv	-	nv	div	nv	klein	-	nv
12	12 <sup>1</sup> /12 jr	+	+	+	-/?	sym	asym	div	88'(S)	klein, asym	-	emmetroop
	14 <sup>7</sup> /12 jr	+	+	+	+/+	sym	asym	div	nv	nv	+	
	16 jr	+	+	+	instel	sym	asym	div	OS:3.4'(AC) OD:7'(AC)	klein, asym	+	
13	2 <sup>8</sup> /12 jr	+	+?	+	-/+	nv	asym	div	5.5'(S)	klein, asym	+	geen afwijking
	3 <sup>7</sup> /12 jr	+	+?	+	-/+	?	asym	div	16'(S)	asym	+	nv
	5 <sup>8</sup> /12 jr	+	+	+	-/+	asym	nv	div	1.3'(AC)	normaal	+	
14	19 jr	+	+	+	-/-	sym	sym	recht (div)	1.2'(AC)	asym	+	ODS:-8
15	3 <sup>3</sup> /12 jr	+(OD-)	+	stap	-/-	nv	OS:asym OD:-	conv	22'(AC)	OS:normaal	+	OD:R.O.P.
16	12 <sup>5</sup> /12 jr	+	+	+	-/+	asym	asym	conv	7.5'(AC)	normaal	+	OS:+1.0 OD:+1.75
	14 jr	+	+	+	-/?	nv	nv	recht	7.5'(AC)	nv	+	
17	3 <sup>6</sup> /12 jr	+	+	+	-?/-	asym	asym (OD:NT>TN)	conv	10'(AC)	klein, asym	+	bleke papil
	4 <sup>6</sup> /12 jr	+	+	+	+?/+	asym	asym (TN>NT)	conv*	10'(AC)	klein, asym	+	OD:-1.25 OS:-0.75

## OKN

### Binoculaire OKN

Aangezien EOG-registratie in de kinderkliniek niet mogelijk was, werden de oogbewegingen alleen geobserveerd. Bij 5 patiënten (nrs. B-1, B-2, B-3, B-8, B-11) werden de spontane oogbewegingen door stimulatie niet beïnvloed. Patiënt nr. B-5 vertoonde op de leeftijd van 4 2/12 jaar geen respons, doch enkele jaren later werden wel enkele volgbewegingen waargenomen bij stimulatie. Bij patiënt nr. B-15 kon de binoculaire OKN niet onderzocht worden door blindheid aan een oog ten gevolge van ernstige retinopathie van de prematuur geborene (retrolentale fibroplasie). Slechts bij 3 patiënten (nrs. B-10, B-12, B-14) was er sprake van een symmetrische binoculaire respons. Alleen patiënt nr. B-14 had een normale OKN met snelle volgbewegingen en veel saccades, in de andere twee gevallen werden bij stimulatie weinig saccades geobserveerd. Acht patiënten vertoonden een asymmetrische respons. In 7 casus werden volgbewegingen en saccades waargenomen; bij patiënt nr. B-6 werden alleen volgbewegingen gezien. Tweemaal werd een voorkeur voor "clockwise" stimulatie waargenomen, in de overige gevallen was er een voorkeur voor "counter clockwise" stimulatie.

### Monoculaire OKN

Vijfmaal (nrs. B-4, B-7, B-11, B-13, B-16) kon de monoculaire OKN niet onderzocht worden, doordat afdekken van een oog niet lang genoeg verdragen werd. Bij één patiënt (nr. B-14) was de monoculaire OKN symmetrisch. Eénmaal (patiënt nr. B-17, 1<sup>e</sup> onderzoek) werd voor OD een voorkeur voor naso-temporale stimulatie aangetoond, terwijl bij OS een voorkeur voor temporo-nasale stimulatie bestond. Ook binoculair werd dezelfde richtingsvoorkeur (nl. voor "clockwise" stimulatie) aangetoond. Bij alle andere patiënten was de monoculaire OKN asymmetrisch met een betere respons op stimulatie in temporo-nasale richting.

De latente nystagmus van de patiënten B-5, B-6, B-7, B-10, B-12, B-13, B-16 en B-17 werd beïnvloed door stimulatie : beweging van het stimuluspatroon van temporaal naar nasaal resulteerde in volgbewegingen en deed het aantal saccades toenemen, terwijl stimulatie in omgekeerde richting de latente nystagmus onderdrukte.

### Visuele dreig-knip respons

De visuele dreig-knip respons was negatief bij 7 patiënten op leeftijden variërend van 1 4/12 tot 17 1/12 jaar. Patiënt nr. B-12 vertoonde een dubieuze respons op de leeftijd van 12 1/12 jaar, doch op de leeftijd van 14 7/12 jaar was de respons duidelijk positief.

Alle patiënten reageerden met oogknipperen op tactiele stimulatie.

De patiënten met een negatieve visuele dreig-knip respons hadden ook afwijkingen in overige visuele functies : de patiënten B-2, B-3, B-5, B-6, en B-7 vertoonden geen volgbewegingen, oogcontact en fixatie, de patiënten B-9 en B-11 hadden afwijkingen in gezichtsscherpte en gezichtsveld.

### Gezichtsscherpte

De gezichtsscherpte kon bij 9 kinderen met behulp van "Acuity Cards" vastgesteld worden, bij 3 patiënten (nrs. B-4, B-8, B-15) bleek dit onmogelijk, doch kon wel met de STYCAR-test de gezichtsscherpte onderzocht worden. Bij 5 patiënten (nrs. B-1, B-2, B-3, B-7, B-11) bleek het bij herhaling onmogelijk de gezichtsscherpte vast te stellen.

Twee patiënten (nrs. B-13, B-14) vertoonden een normale gezichtsscherpte voor de leeftijd. Bij alle andere patiënten was de visus te laag voor de leeftijd. Verbetering van de gezichtsscherpte werd gezien bij de patiënten nr. B-5, B-12 en B-13. Bij patiënt nr. B-12 trad tussen de leeftijd van 12 en 16 jaar nog een duidelijke ontwikkeling op.

### Gezichtsveld

Zoals eerder aangegeven kon bij het onderzoek van het gezichtsveld geen gebruik gemaakt worden van de perimeter. Met de hier toegepaste methode, die wel wat lijkt op in de neurologie frequent gehanteerde confrontatiemethoden, werd echter wel een goede indruk verkregen over de grootte van het gezichtsveld. Gezichtsveldonderzoek bleek onmogelijk bij de patiënten B-1, B-2, B-3, B-5, B-6 en B-7 door afwezigheid van fixatie. Bij patiënt B-4 kon ondanks de afwezigheid van duidelijke fixatie wel een respons op perifere stimuli waargenomen worden. De afmetingen van het gezichtsveld bleken echter klein.

De patiënten B-10, B-12 en B-16 hadden een normaal binoculair gezichtsveld. Het gezichtsveld van het linker oog van patiënt nr. B-15 was normaal, het rechter oog kon door ernstige retinopathie van de vroeggeborene

(retrolentale fibroplasie) niet onderzocht worden. In alle andere gevallen was er sprake van een te klein en/of asymmetrisch gezichtsveld. Duidelijke ontwikkeling van het binoculaire gezichtsveld werd gezien bij de patiënten B-10, B-12 en B-13. Zo breidden de linker en rechter grenzen van het binoculaire gezichtsveld zich uit bij patiënt B-10 van 35° op 10 5/12 jaar tot 80° op 12 3/12 jaar, bij patiënt B-12 van links 45° en rechts 0° op 12 1/12 jaar tot links en rechts 50° op 17 jaar en bij patiënt B-13 van links 90° en rechts 40° op de leeftijd van 2 8/12 jaar tot links en rechts 90° op de leeftijd van 5 8/12 jaar.

#### Overige kenmerken

De resultaten van neurologisch en ophthalmologisch onderzoek zijn vermeld in Tabel 3.2.B. In Tabel 3.1.B zijn ook de resultaten van schedel-echografisch of computertomografisch onderzoek van het cerebrum vermeld.

## DISCUSSIE

Bij alle kinderen uit de groepen A en B werden op een bepaald moment afwijkingen in de ontwikkeling van visuele functies aangetoond. De ernst van de afwijkingen varieerde sterk. Bij vier kinderen (1 uit groep A, 3 uit groep B) konden behoudens positieve pupilreflexen geen verdere positieve visuele functies worden aangetoond. Bij 3 andere kinderen (1 uit groep A, 2 uit groep B) konden wel responses op bewegende OKN-patronen opgewekt worden en kon tevens een positieve reactie op streppatronen waargenomen worden, doch waren geen volgbewegingen op licht of bewegende voorwerpen aantoonbaar. Deze kinderen fixeerden niet en het was onmogelijk de grenzen van het gezichtsveld vast te stellen. Drie andere kinderen (1 uit groep A, 2 uit groep B) vertoonden naast een positieve OKN en reacties op streppatronen ook volgbewegingen op licht en/of voorwerpen. Bij de overige 28 kinderen (18 uit groep A, 10 uit groep B) was een bepaling van het gezichtsveld mogelijk. Na perinatale hypoxie kunnen zich ernstige visuele functiestoornissen voordoen. De onderzoeksresultaten tonen verder aan, dat verbetering van afwijkingen in visuele functies na perinatale hypoxie mogelijk is. Geheel of gedeeltelijk herstel van visuele functies, onderzocht met kwalitatieve methoden, in weken tot maanden na cerebrale



hypoxie is bij kinderen beschreven door Givner (1954), Weinberger (1962), Barnet *et al.* (1970), en Ronen *et al.* (1983) en bij volwassenen door Hoyt en Walsh (1958) en Sabah (1968). Uit de resultaten van dit hoofdstuk blijkt, dat het met quantitatieve gedragsmatige methoden mogelijk is ontwikkeling en herstel van visuele functies bij zeer jonge en/of meervoudig gehandicapte kinderen vast te leggen.

Afwijkingen in de binoculaire OKN kunnen een uiting zijn van cerebrale dysfunctie, doch ook bij oogspierparesen kunnen OKN afwijkingen optreden (Yee *et al.* 1982). Vijf van de kinderen (4 uit groep A, 1 uit groep B) vertoonden een parese van een musculus recus lateralis. Allen hadden een asymmetrische binoculaire OKN. In de groepen A en B van deze studie werden in 80% resp. 88% een asymmetrische binoculaire OKN geconstateerd. Van de 15 kinderen uit groep A met een asymmetrische binoculaire OKN toonden 4 spontaan herstel; bij herhaling van het onderzoek 2 maanden tot 1 jaar later was de binoculaire OKN symmetrisch geworden. Het hoge percentage afwijkingen in de binoculaire OKN is in overeenstemming met de bevindingen van Van Hof-van Duin en Mohn (1983,1986c) bij kinderen met neurologische stoornissen.

Een vertraagde of afwijkende ontwikkeling van de monoculaire OKN was een veelvuldige bevinding in de groepen A en B. In bijna alle gevallen bleek een betere respons op te wekken bij temporo-nasale stimulatie. Alleen bij casus B-17 tijdens het eerste onderzoek en bij casus A-12 bleek één oog een voorkeur te vertonen voor naso-temporale stimulatie. Bij deze twee patiënten bleek onder alle omstandigheden (zowel bij binoculair onderzoek, als bij onderzoek van het linker en rechter oog) de OKN eenzelfde richtingsvoorkeur te vertonen. De bevindingen bij onderzoek van de monoculaire OKN zijn in overeenstemming met de bevindingen van Van Hof-van Duin en Mohn bij kinderen met een neurologische stoornissen (1983) en bij "high risk" prematuren (1986c).

De monoculaire OKN van alle kinderen met een strabismus die na de 20<sup>e</sup> week onderzocht werden was asymmetrisch voor een of beide ogen. Mogelijk houdt deze bevinding verband met een afwijkende ontwikkeling van het binoculaire diepteziën. Door Van Hof-van Duin en Mohn (1986b) is bij volwassenen met afwijkingen in het binoculaire diepteziën (ondermeer ten gevolge van strabismus) een asymmetrische monoculaire OKN met een voorkeur voor

temporo-nasale stimulatie aangetoond.

De dynamische aspecten van het beloop van de binoculaire en monoculaire OKN worden geïllustreerd door de casus A-5 en A-11. Bij patiënt A-5 bestond op de leeftijd van 7 maanden zowel binoculair als monoculair een voorkeur voor "clockwise" stimulatie. Herhaling van het onderzoek op de leeftijd van 1 8/12 en 2 4/12 jaar gaf echter een voorkeur voor "counter clockwise" stimulatie te zien : de voorkeursrichting voor stimulatie bleek omgedraaid. Bij patiënt A-11 was de binoculaire OKN op de leeftijd van 14 weken asymmetrisch met een voorkeur voor "clockwise" stimulatie. Dit maakte gezien de gelijktijdig aangetoonde rechtzijdige homonieme hemianopsie een dysfunctie van de linker hemisfeer aannemelijk. Herhaling van het onderzoek op de leeftijd van 10 maanden toonde binoculair een voorkeur voor "counter clockwise" stimulatie, terwijl monoculair zowel voor het rechter als voor het linker oog een asymmetrie met voorkeur voor stimulatie naar nasaal bestond. Hetzelfde patroon werd op de leeftijd van 13 maanden gezien. In deze periode had het rechter deel van het gezichtsveld zich uitgebreid tot normale waarden.

Tien van de patiënten uit groep A en 12 uit groep B vertoonden een spontane of latente nystagmus evenals een groot deel van de kinderen met neurologische stoornissen uit de studie van Van Hof-van Duin en Mohn (1983). Het neurofysiologische mechanisme van ontstaan van deze afwijkingen is nog niet opgehelderd.

De patiënten met een negatieve visuele dreig-knip respons vertoonden allen ernstige afwijkingen in overige visuele functies. Dit betekent dat een bij herhaling aangetoonde negatieve visuele dreig-knip respons een indicatie is voor ernstige schade aan het visuele systeem. Bij een verdere ontwikkeling kan deze respons -ook bij kinderen met ernstige afwijkingen- alsnog positief worden, zoals in casus A-5 aangetoond is.

Verbeteringen in de ontwikkeling van het binoculaire gezichtsveld zijn zowel onder de leeftijd van 2 jaar als daarboven aangetoond. De normale ontwikkeling van het binoculaire gezichtsveld vindt plaats tussen de (gecorrigeerde) leeftijd van 2 en 12 maanden (Mohn en Van Hof-van Duin 1986a). In hun studie zijn leeftijdsnormen voor de ontwikkeling vastgesteld. Bij 95% van de onderzochte kinderen in hun studie bleek het links-rechts verschil minder dan 13°. Een links-rechts verschil van 13° of meer werd als een asymmetrie beschouwd.

Herhaling van het onderzoek toonde bij bijna alle kinderen uit groep A die meer dan eenmaal getest werden onder de leeftijd van 2 jaar een uitbreiding van het binoculaire gezichtsveld. Slechts bij één kind was het bij herhaald onderzoek niet mogelijk de grenzen van het binoculaire gezichtsveld vast te stellen. Bij één kind was op de leeftijd van 14 weken een hemianopsie vastgesteld, die in de loop van het eerste levensjaar verminderde totdat op de leeftijd van ca. 14 maanden het binoculaire gezichtsveld symmetrisch was. Bij gelijktijdig aanbieden van twee perifere stimuli op die leeftijd bleek wel een voorkeur voor de oorspronkelijk normale zijde te bestaan. Verder onderzoek moet uitwijzen in hoeverre deze voorkeur blijft bestaan. Een uitbreiding van het binoculaire gezichtsveld werd ook bij oudere kinderen geconstateerd : in groep A na het 4<sup>e</sup>-5<sup>e</sup> jaar, in groep B zelfs na het 10<sup>e</sup> -12<sup>e</sup> jaar. Een "tunnelveld" werd door Van Hof-van Duin en Mohn (1984a) aangetoond bij 4 van de 18 kinderen die perinatale en/of oostnatale cerebrale hypoxie doorgemaakt hadden. In de studie van dit hoofdstuk werd slechts bij één kind uit de groepen A en B een tunnelveld vastgesteld op de leeftijd van 5 1/12 jaar. Herhaald onderzoek wees op een verdere uitbreiding van het gezichtsveld. Bij geen van de andere kinderen werd een tunnelveld geconstateerd.

Uit de longitudinale gegevens van de gezichtsscherpte blijkt, dat veel kinderen in de eerste twee levensjaren een ontwikkeling doormaken die soms gelijk is aan die van normale kinderen, soms achterblijft maar desondanks progressie vertoont en soms na een initiële achteruitgang (casus A-5) een vooruitgang laat zien. Bij 3 van de oudere kinderen uit groep A en bij 3 van de kinderen uit groep B was er sprake van een vooruitgang in de gezichtsscherpte. Opmerkelijk is de ontwikkeling van de gezichtsscherpte van een kind (casus A-5) bij wie op de leeftijd van 53 weken een zeer lage gezichtsscherpte aangetoond werd. Acht maanden later was een waarde bereikt die voor de leeftijd iets te laag was, terwijl enkele maanden daarna de gezichtsscherpte zich nog steeds ontwikkelde. Deze positieve ontwikkeling liep parallel aan verbetering op neuromotorisch gebied.

Strabismus werd veelvuldig waargenomen. Ook door anderen is bij kinderen met neurologische afwijkingen strabismus veelvuldig aangetoond (Black 1982). Opvallend was het relatief hoge aantal kinderen met een strabismus divergens in groep B, de geïnstitutionaliseerde kinderen. Ook dit is in overeenstemming met de bevindingen van Black : bij kinderen met cerebrale

stoornissen werd een divergente oogstand frequenter aangetroffen dan bij kinderen zonder cerebrale stoornissen.

Spontaan herstel van strabismus werd aangetoond bij 2 kinderen uit groep A.

Alle patiënten met ernstige afwijkingen in de ontwikkeling van de neuromotoriek als uiting van letsel van het centrale zenuwstelsel (bijv. tetraplegie en psychomotore retardatie) bleken ook ernstige afwijkingen in visus, gezichtsveld en binoculaire OKN te vertonen. In 8 gevallen (A-5 1<sup>e</sup> onderzoek, A-6, A-8, A-11, A-12, B-4, B-13 3<sup>e</sup> onderzoek en B-17) wees zowel de richtingsasymmetrie in de binoculaire OKN als de asymmetrie in het binoculaire gezichtsveld op een disfunctie van één hemisfeer, waarbij de hemisfeer contralateraal aan de zijde van de grootste gezichtsvelduitbreiding domineert. Onderzoek van de binoculaire OKN met stimulatie van het patroon in de richting van de dominerende hemisfeer resulteert in een betere OKN dan stimulatie in tegenovergestelde richting. Bij 5 van deze kinderen waren in de neonatale of daarna afwijkingen aangetoond bij echografisch of computertomografisch onderzoek. Zes van deze 8 kinderen vertoonden een ernstige tetraplegie, tweemaal werd een matige psychomotore retardatie geconstateerd. Bij 2 patiënten waren bij neurologisch onderzoek ernstige afwijkingen aangetoond aan één zijde van het lichaam, suggestief voor een disfunctie van de contralaterale hemisfeer. Deze lateralisatie was in overeenstemming met de bevindingen op dat moment bij onderzoek van gezichtsveld en binoculaire OKN.

Twee patiënten bleken zowel bij binoculair als bij monoculair onderzoek eenzelfde richtingsvoorkeur in de OKN te vertonen. Bij beide patiënten (B-17 1<sup>e</sup> onderzoek en A-12) werd een betere respons waargenomen bij "clockwise" stimulatie. Bij onderzoek van het binoculaire en monoculaire gezichtsveld van hen bleek het linkerdeel van het gezichtsveld groter te zijn dan het rechterdeel ervan. Dit suggereert een disfunctie van de linker hemisfeer. Computertomografie van het centrale zenuwstelsel van patiënt B-17 toonde een ventrikeldilatatie aan die aan de linkerzijde meer uitgesproken was dan aan de rechterzijde. Bij patiënt A-12 was een dergelijk onderzoek niet verricht.

Door de samenstelling en de verschillende testleeftijden van deze onderzoekspopulatie is het moeilijk een uitspraak te doen over de relatie tussen zwangerschapsduur en de ontwikkeling van visuele functies na

perinatale cerebrale hypoxie. Zowel onder de preterm geboren en als onder de à terme geboren vertoonden enkele kinderen zeer ernstige afwijkingen in visuele functies. In groep B bleken de à terme geboren kinderen ernstiger afwijkingen in visuele functies te vertonen dan de preterm geboren, een relatie die door Van Hof-van Duin en Mohn in 1984 ook al aangetoond was. Van acht van de kinderen uit de studie van Van Hof-van Duin en Mohn is in dit hoofdstuk vervolgonderzoek beschreven. Verder onderzoek moet uitwijzen of preterm geboren na perinatale hypoxie inderdaad minder afwijkingen vertonen in visuele functies dan à terme geboren.

Kinderen met afwijkingen in visuele functies in deze populatie bleken in 24% van groep A en in 65% van groep B neonatale hypoxisch-ischemische encephalopathie doorgemaakt te hebben. Dit lijkt in overeenstemming te zijn met de bevindingen van Brown *et al.* (1974), Holden *et al.* (1982), Robertson en Feiner (1985) en Levene *et al.* (1985,1986) die een verhoogd risico op neurologische afwijkingen aantoonde na neonatale hypoxisch-ischemische encephalopathie.

Verbeteringen van afwijkingen in visuele functies na perinatale hypoxie zijn niet alleen geobserveerd bij kinderen in het eerste levensjaar -de periode van snelle ontwikkeling van gezichtsscherpte, gezichtsveld, monoculaire OKN en visuele dreig-knip respons bij normale kinderen-, doch ook in de jaren daarna. Om de ontwikkeling van visuele functies van kinderen met afwijkingen vast te stellen, kan niet volstaan worden met een eenmalig onderzoek. Alleen herhaald onderzoek zal afwijkingen en ontwikkeling van visuele functies op adequate wijze kunnen aantonen. Kennis van de capaciteiten van het visuele systeem is waardevol voor allen die zorg dragen voor het meervoudig gehandicapte kind. Gedragmatig onderzoek lijkt zeer geschikt om bij meervoudig gehandicapte kinderen de ontwikkeling van visuele functies te vervolgen.

De aard van de herstelmechanismen na vroege hersenbeschadiging bij de mens is onbekend. Verder onderzoek naar structuur en functie van het centrale zenuwstelsel is geïndiceerd. Zowel nieuwe beeldvormende technieken als nieuwe gedragmatige onderzoeksmethoden kunnen in dit verband een bijdrage leveren. Gedragmatig onderzoek van het visuele systeem is een dergelijke methode die het functioneren van de hersenen bestudeert.

Op dit moment is het niet mogelijk een uitspraak te doen over de uiteindelijke prognose na aangetoonde afwijkingen. Wellicht kan door nader

onderzoek omtrent de snelheid en het beloop van herstelprocessen meer inzicht verkregen worden in de uiteindelijke omvang van het herstel.

## CONCLUSIES

Na perinatale hypoxie konden afwijkingen in de ontwikkeling van visuele functies aangetoond worden. Van de in totaal 38 onderzochte kinderen waren er vier corticaal blind. Behoudens positieve pupilreflexen waren bij hen geen visuele functies aan te tonen. Drie andere kinderen waren functioneel blind : naast positieve pupilreflexen was een positieve OKN waarneembaar, doch volgbewegingen op licht of objecten waren bij deze kinderen niet op te wekken. Bij alle andere kinderen konden afwijkingen in de gezichtsscherpte, en/of het binoculaire gezichtsveld, en/of de binoculaire en monoculaire OKN en/of de visuele dreig-knip responsaangetoond worden. De afwijkingen waren zelden statisch. Veranderingen in de ontwikkeling van visuele functies konden in veel gevallen aangetoond worden. Bij 8 kinderen suggereerde de asymmetrie in de binoculaire OKN en de afwijkingen in het binoculaire gezichtsveld dysfunctie van één hemisfeer. Schedelechografisch of computertomografisch onderzoek toonde bij 5 van deze 8 kinderen afwijkingen in het centrale zenuwstelsel aan. Verbetering van afwijkende visuele functies zoals uitbreiding van gezichtsscherpte en gezichtsveld, positief worden van de visuele dreig-knip respons en veranderingen in de OKN konden aangetoond worden. De ontwikkeling bleef niet beperkt tot het eerste levensjaar -de periode waarin bij gezonde kinderen een zeer snelle ontwikkeling van visuele functies plaatsvindt-, doch ook op latere leeftijd konden veranderingen aangetoond worden. De bevindingen bij deze kinderen met neurologische stoornissen zijn in overeenstemming met die van Van Hof-van Duin en Mohn (1983, 1984, 1986a,b en c).

Ernstige perinatale hypoxie gevolgd door hypoxisch-ischemische encephalopathie in de neonatale periode lijkt een risico te zijn voor het ontstaan van afwijkingen in visuele functies.

De relatie tussen zwangerschapsduur en hypoxische afwijkingen van het centrale zenuwstelsel is onduidelijk. Voor het verdiepen van het inzicht in het ontstaan van afwijkingen in het centrale zenuwstelsel en het optreden van herstelprocessen na perinatale cerebrale hypoxie is verder onderzoek

naar functie en structuur van het centrale zenuwstelsel nodig. Functioneel onderzoek van het visuele systeem is een mogelijkheid één van de aspecten van het functioneren van het centrale zenuwstelsel na perinatale hypoxie te beoordelen.

### APPENDIX HOOFDSTUK 3

#### Casus A-5

Deze patiënt werd geboren na een ongecompliceerde zwangerschap van 40 weken als eerste kind van gezonde ouders. De moeder kwam spontaan in partu. Onderzoek van de foetale hartfrequentie tot 15 minuten voor de bevalling gaf een normaal patroon te zien, daarna werd het patroon strak en tachycard. Wegens een niet vorderende uitdrijving werd een vacuumextractie verricht. De Apgar scores van het kind waren op 1, 5, 10, 15 en 20 min resp. 1, 3, 4, 6 en 8. De patiënt werd onmiddellijk post partum met masker en ballon beademd. Vijftien minuten na de geboorte trad de eerste spontane, snakkende ademhaling op. Daarna werd de ademhaling snel normaal. Ademhalingsstoornissen hebben zich niet meer voorgedaan.

Gewicht, lengte en schedelomtrek waren normaal voor de duur van de zwangerschap. Onderzoek van capillair bloed 30 minuten post partum tijdens toediening van 40% zuurstof gaf de volgende waarden te zien : pH 7.05, pCO<sub>2</sub> 57 mmHg, B.E. -16 mmol/l, bicarbonaat 15 mmol/l en O<sub>2</sub>-saturatie 80%.

In de eerste levensweken werden perioden van ernstige overprikkelbaarheid afgewisseld met perioden van apathie, hypotonie en areflexie. Epilepsie werd niet aangetoond. Schedelechografisch en computertomografisch onderzoek toonde hersenoedeem aan, een bloeding in de linker hemisfeer en bloedingen in de middenhersenen, periventriculair en in de subarachnoidale ruimte. Neonataal EEG-onderzoek wees op het bestaan van ernstige diffuse stoornissen. Bij poliklinisch onderzoek op de leeftijd van enkele weken werd een spastische quadriplegie aangetroffen met een asymmetrie ten nadele van links.

Op de leeftijd van 6 1/2 maand werd deze patiënt de eerste maal voor functioneel onderzoek van het visuele systeem gezien.

Bij observatie bleek er geen spontane nystagmus, maar bleken er wel perioden van latente nystagmus te bestaan. Dit werd dmv. EOG-registratie geverifieerd. Pupilreflexen waren positief en er was soms oogcontact en fixatie. Er bestond een wisselende oogstand. Beide ogen stonden meestal in de rechterhoek. Stapsgewijze volgbewegingen op objecten waren op te wekken. Er waren geen afwijkingen in de oogmotiliteit. Convergentie was mogelijk en ging gepaard met pupilvernauwing. De visuele component van de dreig-knip respons was negatief. Tactiele stimulatie resulteerde wel in oogknippen. Een bepaling van het gezichtsveld was door onvoldoende fixatie niet mogelijk. De gezichtsscherpte werd bepaald met behulp van FPL en bedroeg 30 boogminuten, hetgeen te laag is voor de leeftijd en overeenkomt met de normale gezichtsscherpte van een voldragen pasgeborene.

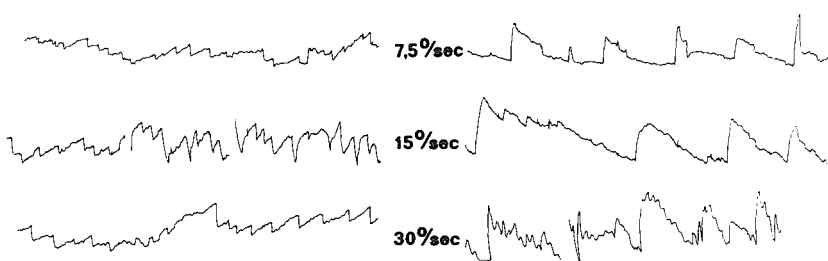
Tijdens onderzoek van de OKN werden oogbewegingen elektro-oculografisch geregistreerd (Fig.3.6). Naast de bovengenoemde spontane oogbewegingen vertoonde het linker oog (OS) onrustige oogbewegingen in beide richtingen en een kleine pendelnystagmus. Het rechter oog (OD) vertoonde eveneens een onrustig beeld met af-en-toe kleine saccades naar links. Er werd binoculair een voorkeur aangetoond voor "clockwise" stimulatie. Monoculair werd zowel bij OD als bij OS een asymmetrie aangetoond met een voorkeur voor temporo-nasale stimulatie. De respons van OS leek beter dan die van OD.

Binoculaire

CW

CCW

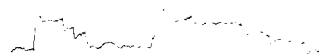
OKN



R  
|  
L

1sec

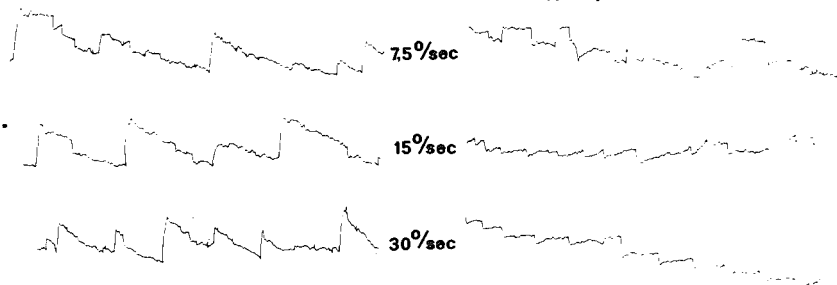
SPONTANE OGBEWEGINGEN



OD  
OKN

T → N

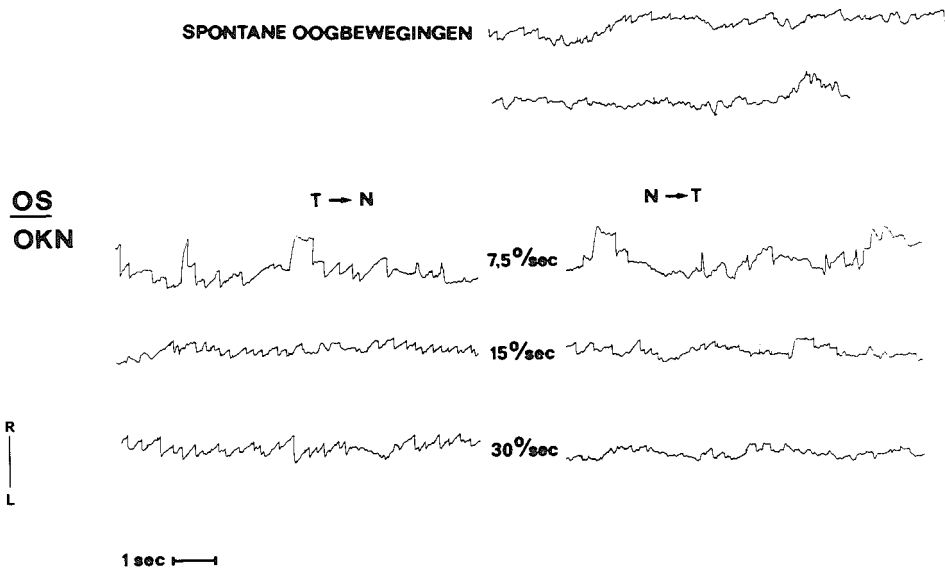
N → T



R  
|  
L

1sec





*Figuur 3.6*

*Elektro-oculografische registratie van spontane oogbewegingen en de binoculaire en monoculaire OKN van patiënt A-5 op de leeftijd van 6 1/2 maand.*

*De stimulatiesnelheden zijn 15°/s, 30°/s en 75°/s.*

*R,L: oogbewegingen naar rechts (R) en naar links (L); CW: stimulatie in wijzerrichting (clockwise), CCW: stimulatie in tegenwijzerrichting (counter-clockwise); OD : rechter oog; OS: linker oog. Tijdsas in seconden.*

Op de leeftijd van 1 jaar werd het onderzoek herhaald. Er was geen spontane nystagmus te zien. De oogstand was divergent. Er werden geen oogcontact, fixatie of volgbewegingen gezien. De visuele dreig-knip respons was negatief. Bepaling van de gezichtsscherpte met "Acuity Cards" was zeer moeilijk door gebrek aan fixatie; er werd een waarde van 83 boogminuten bereikt. Observatie van de OKN gaf een beeld te zien als tijdens het eerste onderzoek. EOG-registratie van oogbewegingen werd tijdens dit onderzoek niet verricht.

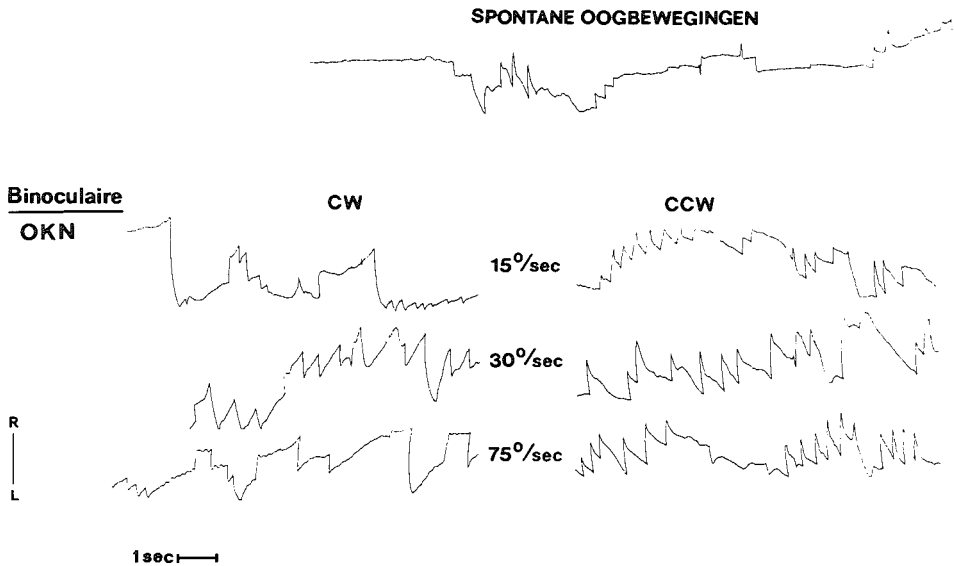
Acht maanden later, op de leeftijd van 1 8/12 jaar werden duidelijke verbeteringen geconstateerd. De oogstand was nu convergent. Fixatie was positief, oogcontact leek niet aanwezig. Volgbewegingen waren in alle richtingen op te wekken, de oogmotiliteit was normaal. De visuele dreig-knip respons was positief geworden. Doordat fixatie mogelijk was, konden de grenzen van het binoculaire gezichtsveld vastgesteld worden. Deze bedroegen links 18°, rechts 42°, boven 25° en onder 40°. Onderzoek van het monoculaire gezichtsveld bleek door onrust van de patiënt niet mogelijk. EOG-registratie toonde ditmaal een kleine pendelnystagmus aan wanneer het kind objecten fixeerde. Het rechter oog (OD) en het linker oog (OS) vertoonden een zeer duidelijke latente nystagmus, OD meer dan OS. Stimulatie in de draaitrommel wekte een asymmetrische binoculaire OKN op (zie Fig.3.7). De asymmetrie was tegengesteld aan die van de vorige onderzoeken. Monoculair onderzoek werd bemoeilijkt door de sterke latente nystagmus. Door deze latente nystagmus was er bij OD nauwelijks sprake van

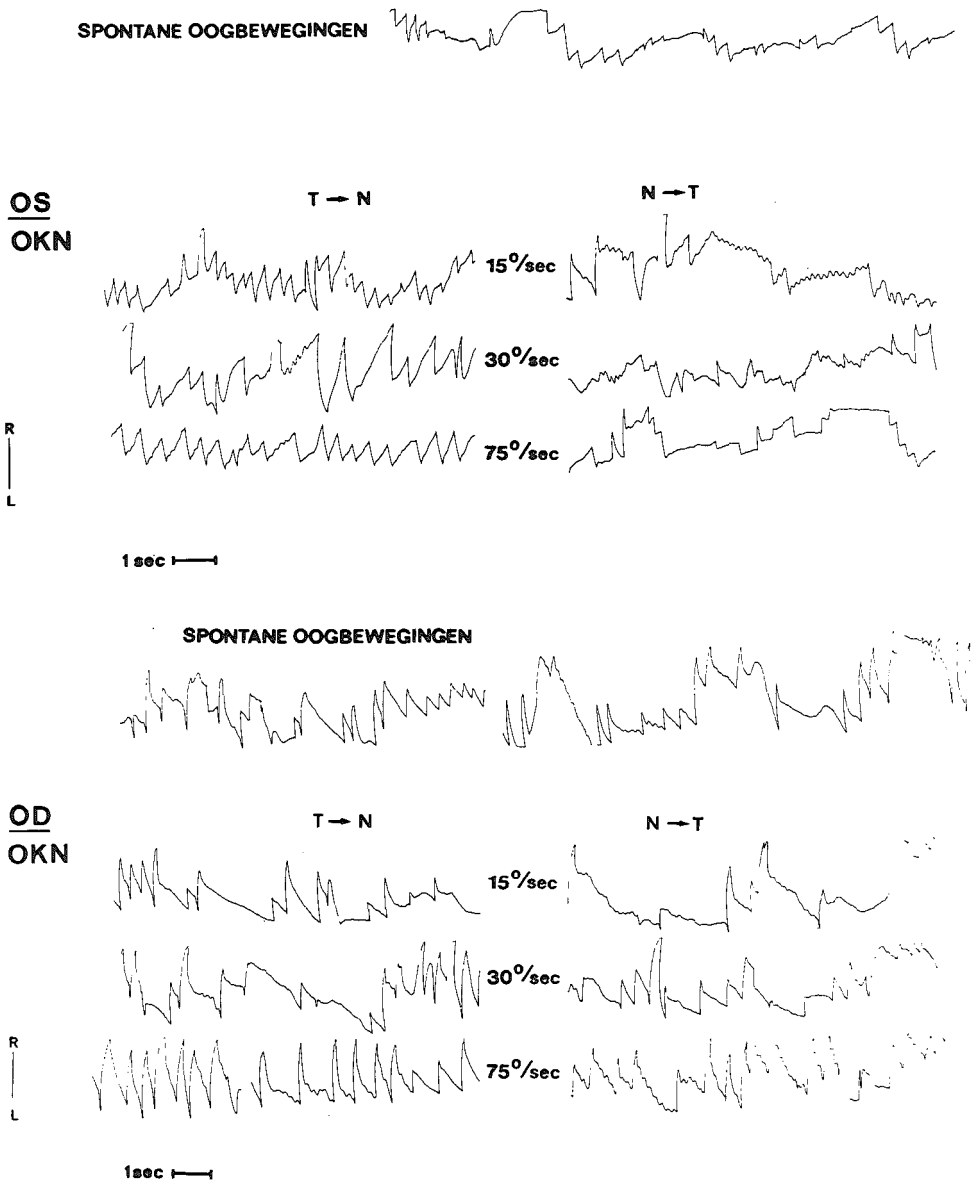
een OKN. Bij OS resulteerde temporo-nasale stimulatie in een versterking van de latente nystagmus, terwijl naso-temporale stimulatie de latente nystagmus onderdrukte. De gezichtsscherpte werd onderzocht mbv. FPL en bedroeg 5.4 boogminuten, hetgeen een duidelijke verbetering was ten opzichte van het voorgaande onderzoek.

Een verdere verbetering werd gezien op de leeftijd van 2 2/12 jaar. Er werd geen pendelnystagmus meer waargenomen. De latente nystagmus werd nog wel aangetoond. Oogcontact was positief, de patiënt fixeerde goed. De oogstand, strabismus convergens, was onveranderd.

Het binoculaire gezichtsveld had zich uitgebreid tot links 54°, rechts 52°, boven 32° en onder 40°. De gezichtsscherpte, onderzocht met "Acuity Cards" bedroeg 3.5 boogminuten. Registratie van de OKN gaf eenzelfde beeld te zien als tijdens het vorige onderzoek.

In de periode van snelle verbetering van visuele functies in het tweede levensjaar - de periode waarin dit patiëntje visueel intensief gestimuleerd werd - was ook op het gebied van de neuromotoriek een duidelijke ontwikkeling merkbaar. De spastische tetraplegie die aan de linker zijde meer uitgesproken was dan aan de rechterzijde verminderde. Hij onderging intensieve fysiotherapie. In dezelfde periode begon het patiëntje te lachen en te grijpen naar felgekleurde voorwerpen. Verder onderzoek moet uitwijzen in hoeverre deze positieve ontwikkeling zich zal voortzetten.





**Figuur 3.7**

*Elektro-oculografische registratie van spontane oogbewegingen en de binoculaire en monoculaire OKN van patiënt A-5 op de leeftijd van 1 jaar en 8 maanden. Zie verder Fig.3.6 en de tekst.*

Casus A-11

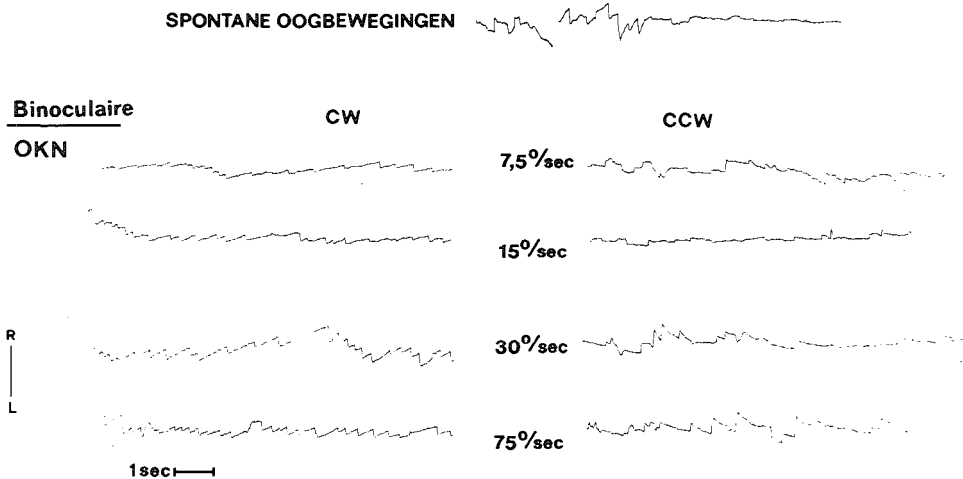
Deze patiënt werd spontaan in hoofdligging geboren als eerste kind van gezonde ouders na een zwangerschapsduur van 39 3/7 week. Onmiddellijk post partum bleek de ademhaling niet op gang te komen en moest het kind na intubatie beademd worden. Enkele minuten later ging de patiënt spontaan ademen. De Apgar scores op 1 en 5 minuten waren "laag" (niet nader gespecificeerd), onderzoek van navelstrengbloed was niet verricht. Computertomografie van de schedel in de eerste levensweek toonde hersenzwelling en een subarachnoidale bloeding. Het EEG wees in de eerste levensweek op ernstige diffuse hypofunctionele stoornissen. De patiënt was in de eerste levensweek hypotoon en apatisch, met een volledige areflexie. Ook traden kortdurende convulsies op.

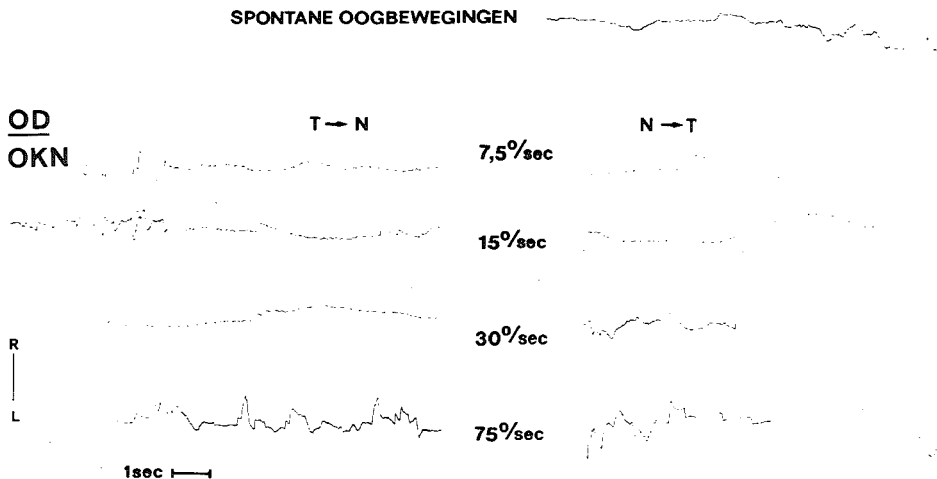
Bij onderzoek op de leeftijd van 6 weken bleek een spastische tetraplegie te bestaan met een asymmetrie ten nadele van rechts. Het kind huilde opvallend veel.

Onderzoek van visuele functies was op de leeftijd van 9 weken door het vele huilen nauwelijks mogelijk. Volgbewegingen konden wel aangetoond worden. De gezichtsscherpte was moeilijk te bepalen, doordat het kind de ogen frequent omhoog draaide. Met behulp van "Acuity Cards" werd nog juist een waarde van 20 boogminuten bereikt.

Op de leeftijd van 14 weken konden visuele functies uitgebreider onderzocht worden.

Volgbewegingen waren in alle richtingen op te wekken. Er bleek geen spontane of latente nystagmus. De oogmotiliteit was niet duidelijk afwijkend. Er bestond een strabismus convergens van het rechter oog. Oogcontact en fixatie waren positief. De visuele component van de dreigknip respons was negatief. Bij onderzoek van het binoculaire en monoculaire gezichtsveld werd een rechtszijdige homonieme hemianopsie aangetoond. De linkergrens van het binoculaire gezichtsveld bedroeg ca. 45°. Boven- en ondergrens bedroegen 30° resp. 20°.





**Figuur 3.8**

*Elektro-oculografische registratie van spontane oogbewegingen en de binoculaire en monoculaire OKN van patiënt A-11 op de leeftijd van 14 weken. Zie verder Fig.3.6 en de tekst.*

De gezichtsscherpte werd bepaald met behulp van FPL en bedroeg 27 boogminuten. Dit was te laag voor de leeftijd. Oogbewegingen werden elektro-oculografisch geregistreerd (Fig.3.8). Er waren aanwijzingen voor het bestaan van een geringe spontane nystagmus die bij observatie niet waargenomen kon worden. Na opwekken van de OKN in de draaitrommel bleek binoculair een voorkeur voor "clockwise" stimulatie te bestaan. Monoculair kon door veelvuldig huilen van het patiëntje alleen OD onderzocht worden. Er bleek slechts een zeer geringe OKN op te wekken door beweging van het patroon in temporo-nasale richting.

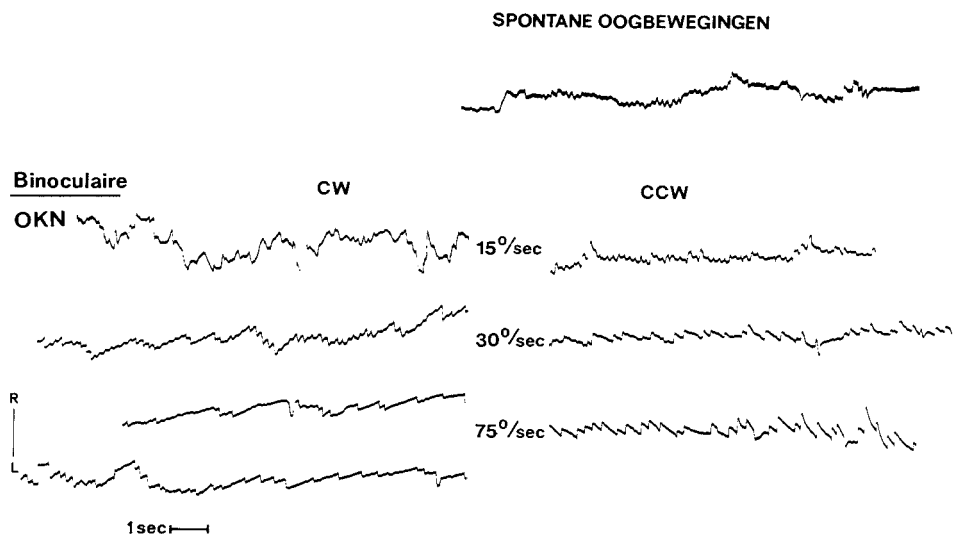
Herhaling van het onderzoek op de leeftijd van 7 maanden toonde de volgende ontwikkeling aan : de grenzen van het binoculaire gezichtsveld waren uitgebreid tot links 55° en rechts 27°. De gezichtsscherpte werd onderzocht met "Acuity Cards" en bedroeg 10 boogminuten. De OKN werd geobserveerd, de bevindingen waren gelijk aan die van het vorige onderzoek. Binoculair bestond een voorkeur voor "clockwise" stimulatie, monoculair werd beiderzijds een voorkeur voor temporo-nasale stimulatie aangetoond.

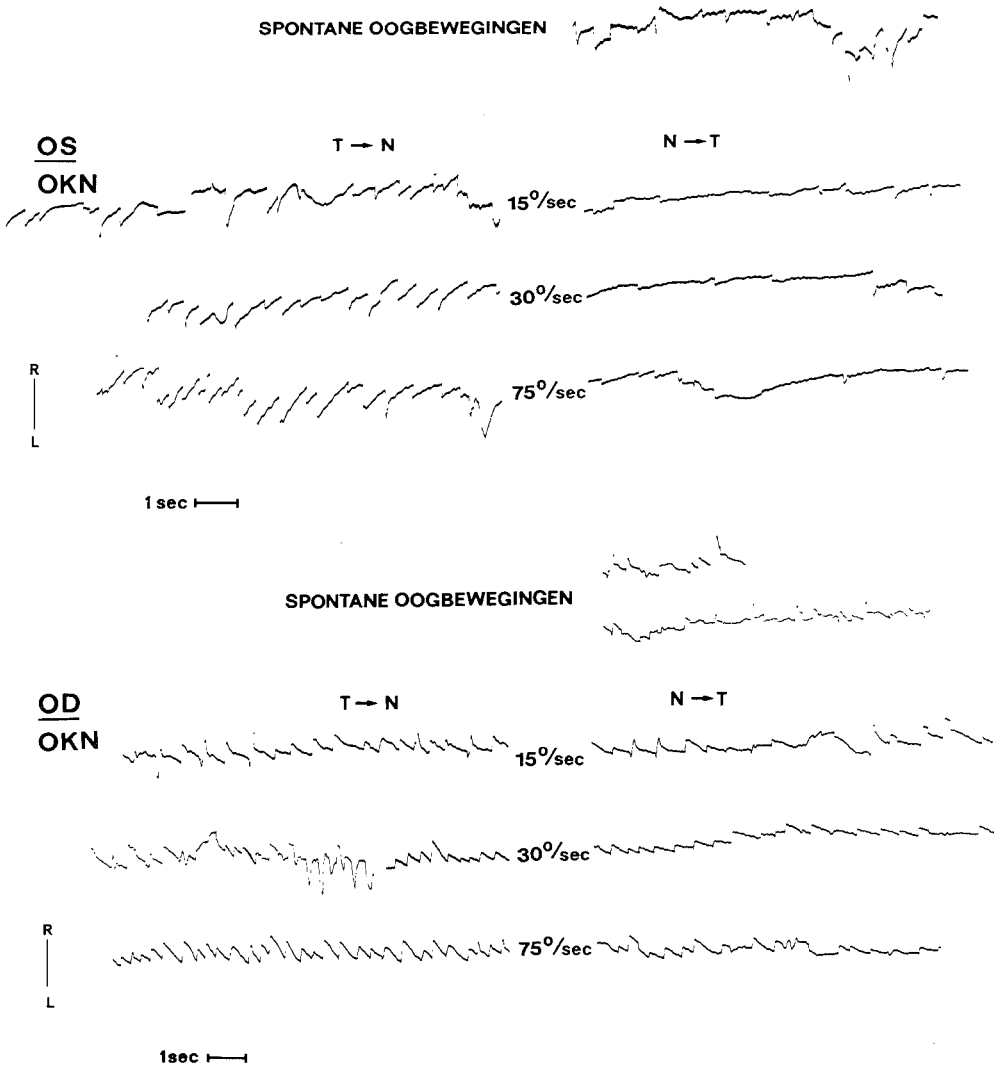
Op de leeftijd van 10 maanden werden een spontane en latente nystagmus waargenomen. Dit werd elektro-oculografisch geverifieerd. Er werd nu een duidelijke abductiebeperking van OD gezien en een anisocorie waarbij de pupil van OD kleiner was dan die van OS. De grenzen van het linker en rechter binoculaire gezichtsveld bedroegen 75° resp. 50°. De gezichtsscherpte werd bepaald mbv. "Acuity Cards" en bedroeg 9 boogminuten. Er was een duidelijke verandering in de OKN opgetreden (Fig.3.9) : binoculair bestond er nu een voorkeur voor "counter clockwise" stimulatie. Monoculair vertoonde OD bij temporo-nasale stimulatie een versterking van de latente nystagmus en derhalve een positieve OKN, naso-temporale stimulatie resulteerde in eenzelfde beeld als de latente nystagmus. Ook bij OS resulteerde temporo-nasale stimulatie in een positieve OKN, terwijl naso-temporale stimulatie de latente nystagmus onderdrukte. Mede door de sterke latente nystagmus is het moeilijk te zeggen of de binoculaire respons in

een betere respons resulteerde dan de monoculaire OKN.

Op de leeftijd van 13 maanden bleken de strabismus convergens evenals de spontane en latente nystagmus nog steeds aanwezig. De visuele dreig-knip respons was negatief. Het gezichtsveld bleek wederom uitgebreid te zijn ten opzichte van het vorige onderzoek : de grenzen bedroegen ditmaal links en rechts 75°. Bij onderzoek van het binoculaire gezichtsveld met twee perifere stimuli die gelijktijdig links en rechts aangeboden werden, bleek er een voorkeur voor de linkerzijde te bestaan. Monoculair werden temporaal dezelfde grenzen gevonden als bij binoculair onderzoek, de nasale grenzen van het veld van OD en OS waren ca. 35°. Registratie van de OKN toonde eenzelfde beeld als tijdens het vorige onderzoek. Onderzoek van de neuromotoriek op deze leeftijd toonde een verbetering aan : de spastische tetraplegie die aanvankelijk vooral aan de rechterzijde zeer ernstig was, verminderde enigszins. Het patiëntje begon zelfs met twee handen te grijpen. Los zitten was op de leeftijd van 13 maanden echter nog niet mogelijk.

Beide casus illustreren de ontwikkeling van visuele functies bij kinderen na perinatale hypoxie die ernstige cerebrale dysfunctie tot gevolg had.





*Figuur 3.9*  
*Elektro-oculografische registratie van spontane oogbewegingen en de binoculaire en monoculaire OKN van patiënt A-11 op de leeftijd van 10 maanden. Zie verder Fig.3.6 en de tekst.*





# POLIKLINISCH ONDERZOEK VAN VISUELE FUNCTIES

## INLEIDING

Sinds enkele jaren is het mogelijk bij kinderen in het eerste levensjaar visuele functies met kwantitatieve, gedragsmatige methoden vast te stellen (zie hoofdstuk 1). Aanvankelijk werd onderzoek van visuele functies verricht in geavanceerde laboratoria, doch recent is kwantitatief onderzoek van de gezichtsscherpte ook verricht onder poliklinische omstandigheden (Van Hof-van Duin *et al.* 1983). Een voordeel van poliklinisch onderzoek is de relatief eenvoudige uitvoerbaarheid van de methoden, waardoor het onderzoek van visuele functies op allerlei locaties kan plaatsvinden.

Indien bij poliklinisch onderzoek afwijkingen aangetoond zijn, kunnen kinderen voor verdere diagnostiek naar een gespecialiseerd centrum zoals bijv. de afdeling Fysiologie I van de Erasmus Universiteit Rotterdam doorverwezen worden.

De mogelijkheid van kwantitatief, poliklinisch onderzoek van meerdere visuele functies bij kinderen in de eerste twee levensjaren is in een kleinere studie beschreven door Groenendaal *et al.* (1985). In dit hoofdstuk worden de resultaten beschreven van een omvangrijker studie waarin de toepasbaarheid en uitvoerbaarheid van dergelijk onderzoek nagegaan is.

De in dit hoofdstuk beschreven zuigelingen en peuters bezochten de polikliniek kindergeneeskunde van het Zuiderziekenhuis onder meer in het kader van vervolgonderzoek na perinatale complicaties of na verwijzing door de huisarts cq. consultatiebureau-arts vanwege een afwijkende ontwikkeling van de neuromotoriek. Tijdens dit polikliniekbezoek werden naast de pediatrische en neuromotorische ontwikkeling ook visuele functies als gezichtsscherpte, gezichtsveld, optokinetische nystagmus en visuele dreigknip respons onderzocht. Aldus kon hier niet alleen de ontwikkeling van visuele functies onderzocht worden, doch kon ook de relatie tussen visuele functies en de ontwikkeling van de neuromotoriek nagegaan worden.

Het belang van vroegtijdig vaststellen van stoornissen in visuele functies is in hoofdstuk 1 toegelicht.

De kinderen in dit hoofdstuk die afwijkingen in visuele functies vertoonden werden -zo mogelijk- meerdere malen onderzocht. Zo werd nagegaan of de afwijkingen verminderden, stationair bleven of in ernst toenamen.

## PATIËNTEN

In de periode van januari 1985 tot maart 1986 werd de ontwikkeling van visuele functies van 53 preterm geboren (P) en 155 à terme geboren (F) onderzocht. In de meeste gevallen was de zwangerschapsduur anamnetisch vastgesteld, een enkele maal was dit echografisch geverifieerd. De (gecorrigeerde) leeftijd van de kinderen op het moment van onderzoek varieerde van 4 weken tot 2 jaar. De zwangerschapsduur van de preterm geboren varieerde van 29 tot 36 6/7 week (mediane zwangerschapsduur 34 2/7 week), de zwangerschapsduur van de à terme geboren varieerde van 37 tot 42 weken (mediaan 39 6/7 week). Het mediane geboortegewicht van de preterm geboren was 2090 gram (variërend van 720 tot 3350 gram), van de à terme geboren 3220 gram (variërend van 1750 tot 4750 gram).

Van de preterm geboren werden er 29 eenmaal, 17 tweemaal, 4 driemaal en 3 viermaal onderzocht. Van de à terme geboren werden er 92 eenmaal, 38 tweemaal, 20 driemaal, 3 viermaal en 2 vijfmaal onderzocht. Dit resulteerde in een totaal van 337 testsessies.

Van de 53 preterm geboren hadden 10 een perinatale hypoxie doorgemaakt, 34 een icterus neonatorum gravis en 12 preterm geboren waren dysmatuur bij de geboorte. In 12 casus waren combinaties van een of meer van deze aandoeningen opgetreden, 12 anderen hadden geen van deze drie complicaties. Van de 155 à terme geboren bezochten 21 de polikliniek vanwege vervolgonderzoek na perinatale hypoxie, 31 kinderen hadden een icterus neonatorum gravis doorgemaakt en 22 à terme geboren waren dysmatuur bij de geboorte. Tienmaal was er sprake van een combinatie van deze aandoeningen, 93 kinderen hadden geen van bovengenoemde complicaties doorgemaakt. Van deze laatste 93 kinderen waren er 32 primair i.v.m. een afwijkende ontwikkeling van de neuromotoriek doorverwezen.

Enkele kenmerken van de kinderen die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden waren de volgende :

De zwangerschapsduur bij de preterm geboren (n=10) varieerde van 30 tot 36 5/7 week (mediaan 33 weken) en van de à terme geboren (n=21) van 37 1/7 tot 42 weken (mediaan 40 weken). Het mediane geboortegewicht van de preterm geboren was 1600 gram (range 720-3180 gram), van de à terme geboren 3090 gram (range 1750-3865 gram).

Criteria voor hypoxie bij de 10 preterm geboren waren : een 5-minuten Apgar van 6 of lager gevolgd door resuscitatie (n=6), pneumothorax in de eerste dagen post partum (n=2), asystolie in de eerste levensweek (n=1), beademing in de eerste week met een arteriële pO<sub>2</sub> lager dan 40 mmHg (n=1). Bij geen van de preterm geboren was de zuur-base status van navelstrengbloed bekend.

Criteria voor hypoxie bij de à terme geboren (n=21): een 1-minuut Apgar van 4 of lager en/of een 5-minuten Apgar van 6 of lager gevolgd door resuscitatie (n=15), ademhalingsstoornissen door vruchtwateraspiratie of pneumonie (n=3), een acidose (pH <7.20, base excess <-10.0 mmol/l, d.w.z. base deficit >10.0 mmol/l) van navelstrengbloed of capilair bloed van de neonat kort post partum (n=11). In 11 gevallen waren geen gegevens over bloedgaswaarden in de neonatale periode bekend.

Polikliniekbezoek van de kinderen die onderzocht werden na perinatale complicaties vond in de regel plaats op een gecorrigeerde leeftijd van 6 weken, 4 maanden, 9 maanden en de leeftijd waarop het kind zonder steun kon lopen.

Kinderen die de polikliniek bezochten om andere redenen dan vervolgonderzoek na perinatale complicaties werden uiteraard niet altijd op bovengenoemde leeftijden onderzocht. Behalve pediatrisch onderzoek door een van de kinderartsen werd de neuromotorische ontwikkeling van elk kind onderzocht door mevrouw L. de Groot-Buskop, fysiotherapeute voor kinderen. Neuromotorisch onderzoek werd verricht volgens schemata van Prechtel (1979) en Touwen (1984).

Na pediatrisch onderzoek en onderzoek van de ontwikkeling van de neuromotoriek werden de visuele functies getest.

## METHODEN

In tegenstelling tot het onderzoek met de methoden zoals deze in hoofdstuk 2 beschreven zijn, werd het onderzoek in dit hoofdstuk niet door 3 maar door 2 ervaren onderzoekers uitgevoerd.

Bij elk kind werd de visus bepaald mbv. "Acuity Cards" zoals in hoofdstuk 2 beschreven is. Onderzoek van het gezichtsveld werd bij kinderen ouder dan 6 maanden verricht, terwijl het kind bij één van de ouders op schoot zat. In dit geval werd kinetische perimetrie uitgevoerd zoals in hoofdstuk 2 beschreven is. Zuigelingen die jonger waren dan 6 maanden werden door één van de onderzoekers vastgehouden om het kind optimaal te activeren. De andere onderzoeker bevond zich schuin achter het kind en hield in de perimeter op het snijpunt van verticale en horizontale as het kind een witte bal op een zwarte stok voor. Wanneer het kind deze bal fixeerde, bracht hij met zijn andere arm de tweede bal vanuit de perifere langs een van de assen naar de centrale bal toe. Uit de reacties van het kind op de perifere stimulus werden de grenzen van het gezichtsveld op de perimeter afgelezen.

In de eerste maanden van het onderzoek, vóór de ontwikkeling van de perimeter en de toepassing ervan, werden de grenzen van het gezichtsveld onderzocht met witte ballen op een grijze stok tegen een grijze achtergrond, waarbij de grenzen van het gezichtsveld geschat werden. De afmetingen van het aldus geschatte gezichtsveld bleken iets kleiner dan wanneer metingen verricht worden tegen een zwarte achtergrond (Van Hof-van Duin en Mohn 1987).

Het bestaan van "visual preference", een voorkeur voor één zijde, werd als volgt onderzocht. Tijdens centrale fixatie werden gelijktijdig vanaf de linker en rechter zijde twee perifere stimuli naar de centrale bal toe bewogen. Indien een kind zesmaal naar dezelfde zijde reageerde werd dit als een indicatie van "visual preference" beschouwd.

De OKN werd opgewekt door een patroon van 105 x 40 cm met random dots van 1 cm<sup>2</sup> met gelijkmatige snelheid afwisselend naar links en naar rechts te bewegen. Oogbewegingen werden geobserveerd. De ontwikkeling van zowel de binoculaire als de monoculaire OKN werd nagegaan. Onderzoek van de visuele dreig-knip respons en uitwendige kenmerken werd verricht zoals in hoofdstuk 2 beschreven is.

## RESULTATEN

In Tabel 4.1 zijn de resultaten van het onderzoek van visuele functies weergegeven naar functie (kolom d t/m m) en naar gecorrigeerde leeftijd op het moment van onderzoek (kolom a). Kolom c geeft in deze tabel het totaal aantal onderzochte kinderen in de verschillende leeftijdsgroepen aan. In de kolommen d t/m m geeft de teller van de breuk het aantal kinderen aan met een afwijking in de betreffende functie, de noemer vermeldt het aantal kinderen bij wie de betreffende functie onderzocht kon worden. Deze noemer is niet altijd gelijk aan het totale aantal kinderen op de betreffende testleeftijd (kolom c), omdat niet bij elk kind per testsessie alle visuele functies getest konden worden.

Tabel 4.2 geeft de resultaten van alle kinderen die in de eerste 2 levensjaren onderzocht zijn. Kinderen die bij herhaald onderzoek afwijkingen vertoonden in visuele functies zijn bij de betreffende visuele functies slechts eenmaal meegeteld.

### Gezichtsscherpte

In de meeste gevallen werd onderzoek van de gezichtsscherpte met succes verricht. Slechts bij 8 van de 77 tests (10%) onder de leeftijd van 3 maanden was bepaling van de binoculaire gezichtsscherpte niet mogelijk, doordat het kind tijdens het onderzoek in slaap viel. Boven deze leeftijd mislukte het onderzoek van de visus in 260 tests slechts viermaal (1,5%): tweemaal viel een kind tijdens het onderzoek in slaap, tweemaal ging een kind huilen. De testtijd voor het vaststellen van de binoculaire gezichtsscherpte bedroeg gemiddeld ca. 5 minuten, variërend van minimaal 3 tot maximaal 10 minuten. Additioneel monoclair testen vergde nog eens 4 minuten per oog.



Tabel 4.1

*Afwijkingen in visuele functies op de afzonderlijke testleeftijden*

*In de kolommen d t/m m zijn in de teller het aantal kinderen met afwijkingen in de betreffende visuele functie en in de noemer het totaal aantal onderzochte kinderen weergegeven.*

*Testleeftijd (spreiding en mediane waarde, kolom a), zwangerschapsduur (kolom b), aantal onderzochte kinderen per leeftijdsgroep (kolom c), gezichtsscherpte (AC, kolom d), binoculair gezichtsveld (VF<sub>b</sub>, kolom e), monoculair gezichtsveld (VF<sub>m</sub>, kolom f), binoculaire OKN (OKN<sub>b</sub>, kolom g), monoculaire OKN (OKN<sub>m</sub>, kolom h), visuele dreigknip respons (Dreig, kolom i) en diverse afwijkingen als oogstand (kolom j) spontane of latente nystagmus (kolom k), oogspierparesen (kolom l) en anisocorie (kolom m).*

*wk: weken, jr: jaren, PT: prematuur geboren, FT: à terme geboren*

**TABEL 4.2 Afwijkingen in visuele functies bij kinderen tot de leeftijd van 2 jaar**

	testresultaten			
	preterm geboren (b)		à terme geboren (c)	
Visuele functie (a):	n =	%	n =	%
	53	(100)	155	(100)
Visus	7/53	(13)	18/155	(12)
Gezichtsveld – binoculair	5/48	(10)	23/137	(17)
– monoculair	4/32	(13)	11/95	(12)
OKN – binoculair	9/50	(18)	32/151	(21)
– monoculair (> 20 weken)	14/38	(37)	38/95	(40)
Dreig-knip respons (> 17 weken)	1/45	( 2)	8/151	( 5)
Strabismus (met reflexbeelden)	5/40	(13)	23/130	(18)
Diversen:				
Spontane en/of latente nystagmus	1/53	( 2)	9/155	( 6)
Oogspierparesen	2/53	( 4)	4/155	( 3)
Anisocorie	1/52	( 2)	3/155	( 1)
Alle visuele functies	23/53	(43)	71/155	(46)

Tabel 4.2

*Afwijkingen in visuele functies in de eerste twee levensjaren*

*Voor iedere visuele functie (kolom a) zijn de testresultaten van prematuren (kolom b) en à terme geboren (kolom c) weergegeven. In de kolommen b en c geeft de teller het aantal kinderen met afwijkingen in de betreffende visuele functie aan en de noemer het totaal aantal onderzochte kinderen.*

Bij 7 preterm en bij 18 à terme geboren en werd een te lage gezichtsscherpte voor de leeftijd gevonden (Tabel 4.2).

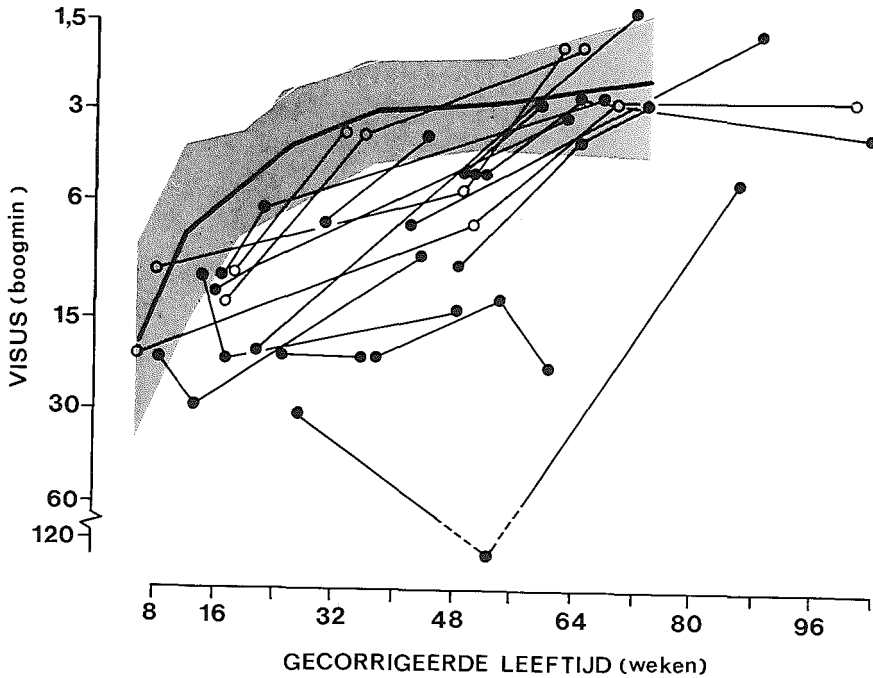
Longitudinale gegevens van kinderen met een lage gezichtsscherpte zijn in Fig.4.1. uitgezet. De resultaten van eenzelfde kind op verschillende leeftijden zijn door een doorgetrokken lijn verbonden. In de figuur zijn tevens de normale ontwikkeling van de gezichtsscherpte met een getrokken lijn en het gebied tussen de 5<sup>e</sup> en 95<sup>e</sup> percentiel van deze normaalwaarden gearceerd weergegeven. Deze normaalwaarden zijn overgenomen uit Mohn en Van Hof-van Duin (1986c) en Mohn *et al.* (*ter perse*).

Bij 4 preterm geboren en met een afwijkende gezichtsscherpte werd het onderzoek na 3-4 maanden herhaald. Allen bleken een normale visus ontwikkeld te hebben op leeftijden van 8 maanden (tweemaal), 14 maanden en 15 maanden. Blijkbaar was hier sprake van een vertraagde ontwikkeling. Ook werd bij 15 van de 18 à terme geboren met een afwijkende visus het onderzoek herhaald. Twee van de 15 (F12, F38) vertoonden geen verbetering van de gezichtsscherpte na 2 1/2 resp. 6 1/2 maand op leeftijden van 8 en 14 maanden, bij 13 anderen werd wel een verbetering van de visus aangetoond. Bij 10 van deze 13 kinderen werden normale waarden bereikt op leeftijden variërend van 5 tot 20 maanden. De gezichtsscherpte had zich hersteld in een tijdsbestek van 1 tot 8 maanden. Drie kinderen (F41, F116, F123) vertoonden weliswaar een positieve ontwikkeling van de visus tussen de 3 en 10 maanden (F41, F123) en tussen de 12 en 20 maanden (F116), maar de visus bleef bij herhaling te laag voor de leeftijd.

In totaal hiielden 5 à terme geboren en bij herhaling een te lage visus voor de leeftijd. Twee van deze kinderen (F116, F123) hadden een ernstige perinatale hypoxie doorgemaakt, één kind had congenitale afwijkingen van het centrale zenuwstelsel (F41), een kind had albinisme (F12) en het vijfde kind (F38) was psychomotorisch geretardeerd, waarvoor ten tijde van het onderzoek van visuele functies nog geen oorzaak gevonden was. Deze vijf kinderen werden naar een oogarts verwezen. Oogheelkundig onderzoek toonde bij 3 kinderen (F41, F116, F123) geen afwijkingen aan die de stoornissen van de visus verklaren konden, zodat een cerebrale genese van de stoornissen waarschijnlijk is. Eenmaal (F12) werd de door de kinderarts gestelde diagnose albinisme bij oogheelkundig onderzoek bevestigd, eenmaal



(F38) was er sprake van een myopie van -4 dioptrie bij een psychomotorisch geretardeerd kind met een spontane nystagmus. Ook bij deze twee kinderen spelen cerebrale afwijkingen zeker een rol bij de visusstoornissen.



Figuur 4.1

Visusontwikkeling van kinderen met een te lage gezichtsscherpte.

De longitudinale waarden van de gezichtsscherpte (in boogminuten) van kinderen met een afwijkende visus is uitgezet tegen de gecorrigeerde leeftijd. Resultaten van eenzelfde kind op verschillende leeftijden zijn door een getrokken lijn verbonden. De dikke getrokken lijn geeft de normale ontwikkeling van de gezichtsscherpte weer, de gestreepte lijnen geven de 5<sup>e</sup> en 95<sup>e</sup> percentiel aan. Een waarde onder de 5<sup>e</sup> percentiel wordt als afwijkend beschouwd.

○ : prematuren en ● : a terme geboren

Van de 10 preterm geboren en 21 à terme geboren die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden werd viermaal (1 preterm P17, 3 à terme geboren F116, F123, F27) een te lage gezichtsscherpte voor de leeftijd aangetoond. Bij twee kinderen (P17, F27) bereikte de visus normale waarden op de leeftijd van 14 resp. 15 maanden. De visus was genormaliseerd in een tijdsbestek van 10 weken (P17) resp. 10 maanden (F27).

Onderzoek van de monoculaire gezichtsscherpte werd 61-maal verricht bij 42 kinderen. Aangezien het de opzet van deze studie was poliklinisch een indruk te krijgen over binoculaire gezichtsscherpte, binoculair en monoculair gezichtsveld, binoculaire en monoculaire OKN, visuele dreig-knip respons en uitwendige kenmerken is niet systematisch de monoculaire gezichtsscherpte onderzocht. Onderzoek van de monoculaire visus is met de gehanteerde methode echter zeer goed mogelijk (McDonald *et al.* 1985). Bij 4 kinderen met strabismus bleek het mogelijk de binoculaire gezichtsscherpte en de monoculaire gezichtsscherpte van beide ogen afzonderlijk te bepalen. In 3 andere gevallen werd door vermoeidheid van het kind de monoculaire visus van slechts één oog vastgesteld.

Tienmaal verschilden de gezichtsscherpte van het linker en rechter oog, doch slechts eenmaal bedroeg het verschil meer dan een halve octaaf (een octaaf is een verdubbeling of halvering van de streepbreedte). Kinderen met een strabismus zijn voor nader onderzoek en behandeling naar een oogarts verwezen.

### Gezichtsveld

#### Binoculair gezichtsveld

In Tabel 4.1 zijn de resultaten van onderzoek van het gezichtsveld weergegeven. Onder de leeftijd van 3 maanden bleek het onderzoek van het binoculaire gezichtsveld niet mogelijk bij 31 van de 77 tests (40%), doordat het kind tijdens het onderzoek in slaap viel of ging staren en niet meer op de perifere stimuli reageerde.

Boven deze leeftijd werd met succes onderzoek van het binoculaire gezichtsveld verricht bij 247 van 260 tests (95%). Slechts 13 maal kon het onderzoek van het binoculaire gezichtsveld niet voltooid worden, doordat het kind in slaap viel of ging huilen.

De testtijd van het onderzoek van het binoculaire gezichtsveld bedroeg ca.

4 minuten, variërend van 2 tot 8 minuten.

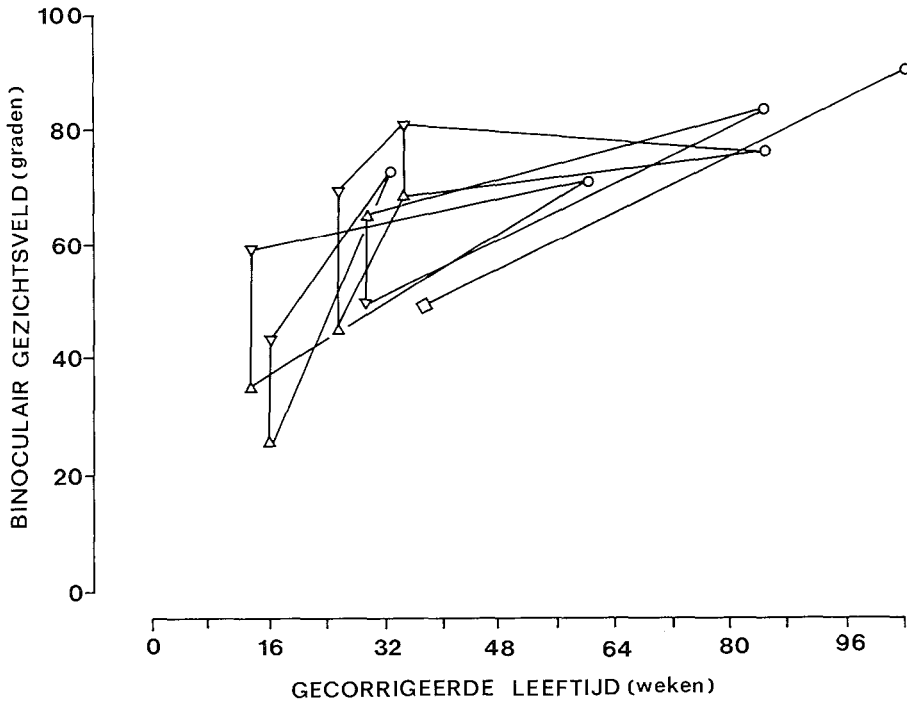
In Fig.4.2 en Fig.4.3 zijn de onderzoeksresultaten van preterm geboren en à terme geboren met afwijkingen in het binoculaire gezichtsveld weergegeven. Een verschil tussen linker en rechter deel van het gezichtsveld van 13° of meer werd als asymmetrie beschouwd (zie Mohn en Van Hof-van Duin, 1986a). Wanneer er geen asymmetrie bestond (een links-rechts verschil van minder dan 13°) zijn de linker en de rechter grens als één punt weergegeven, bij een asymmetrie zijn beide grenzen afzonderlijk uitgezet en door een verticale lijn verbonden. De testresultaten van kinderen die onderzocht zijn met witte ballen tegen een grijze achtergrond (in de eerste maanden van het onderzoek) zijn weergegeven als driehoekjes/ruitjes, de testresultaten van onderzoek tegen een zwarte achtergrond met gebruik van de perimeter zijn weergegeven als (halve) rondjes. De normaalwaarden van de ontwikkeling van het gezichtsveld zijn ontleend aan Mohn en van Hof-van Duin (1986a) en Van Hof-van Duin en Mohn (1987).

Deze normaalwaarden zijn in Fig.4.4 weergegeven als de 50<sup>e</sup> percentiel van een grijze en zwarte achtergrond met getrokken lijnen. Het geschatte gezichtsveld tegen een grijze achtergrond is kleiner dan het gemeten gezichtsveld tegen een zwarte achtergrond. De 5<sup>e</sup> percentiel van een grijze achtergrond is derhalve de laagste grens van normaal en de 95<sup>e</sup> percentiel van een zwarte achtergrond is de hoogste bovengrens van normaal. Deze grenzen zijn met gestreepte lijnen aangegeven.

Afwijkingen in het binoculaire gezichtsveld werden vastgesteld bij 5 preterm geboren in 7 testsessies (Tabel 4.1 en 4.2, Fig.4.2). Bij alle 5 trad 4 tot 12 maanden na deze afwijkende bevindingen herstel op van het binoculaire gezichtsveld : symmetrische, normale waarden werden op leeftijden van 8 tot 20 maanden bereikt.

Drie-en-twintig à terme geboren vertoonden afwijkingen in het binoculaire gezichtsveld (Tabel 4.1 en 4.2, Fig.4.3). Bij 5 kinderen was het gezichtsveld te klein voor de leeftijd, bij 18 anderen bestond er een asymmetrie. Bij 19 van deze 23 werd het onderzoek na enige tijd herhaald. Geen verbetering werd gevonden bij één kind (F41). Bij 2 kinderen (F8, F116) trad weliswaar verbetering op, doch werden niet de voor de leeftijd normale waarden bereikt. Opmerkelijke verbetering werd geconstateerd bij patiënt F123. Bij dit kind, dat een spastische tetraplegie en psychomotore

retardatie vertoonde na ernstige perinatale hypoxie, werd op de leeftijd van 14 weken een hemianopsie vastgesteld. Bij onderzoek op de leeftijd van 10 maanden bestond weliswaar een asymmetrie, doch was er geen sprake meer van een hemianopsie en toen het kind ruim 1 jaar oud was, was het binoculaire gezichtsveld symmetrisch. Wel kon door gelijktijdig aanbieden van twee perifere stimuli een voorkeur voor de zijde aangetoond worden die eerder geen afwijkingen vertoond had.



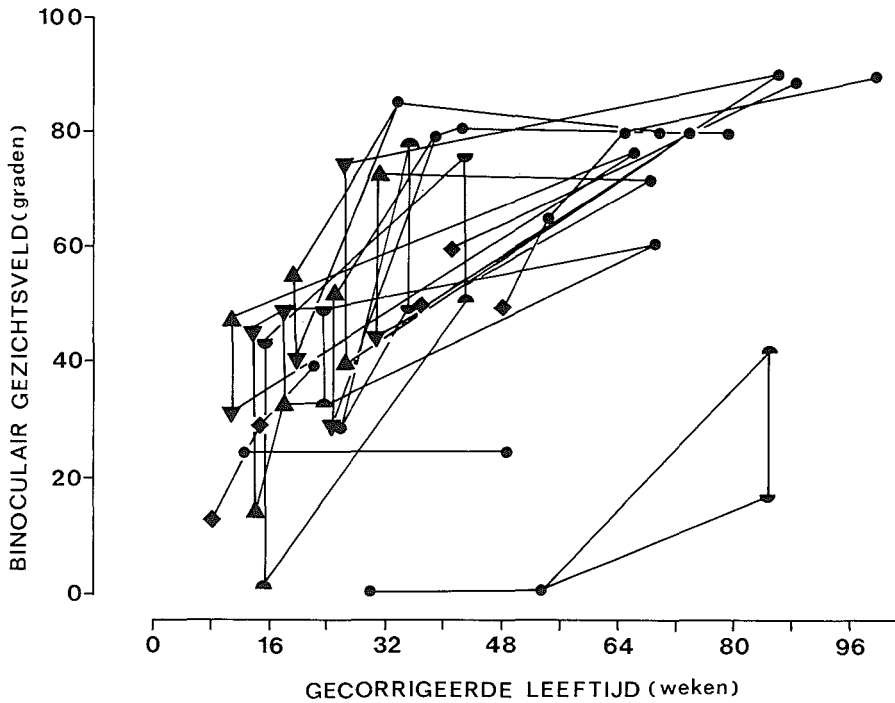
*Figuur 4.2*

*Gezichtsveldontwikkeling van prematuur geboren en met afwijkingen in het binoculaire gezichtsveld.*

*Het gemiddelde van de linker en rechter grens van het binoculaire gezichtsveld is uitgezet tegen de gecorrigeerde leeftijd.*

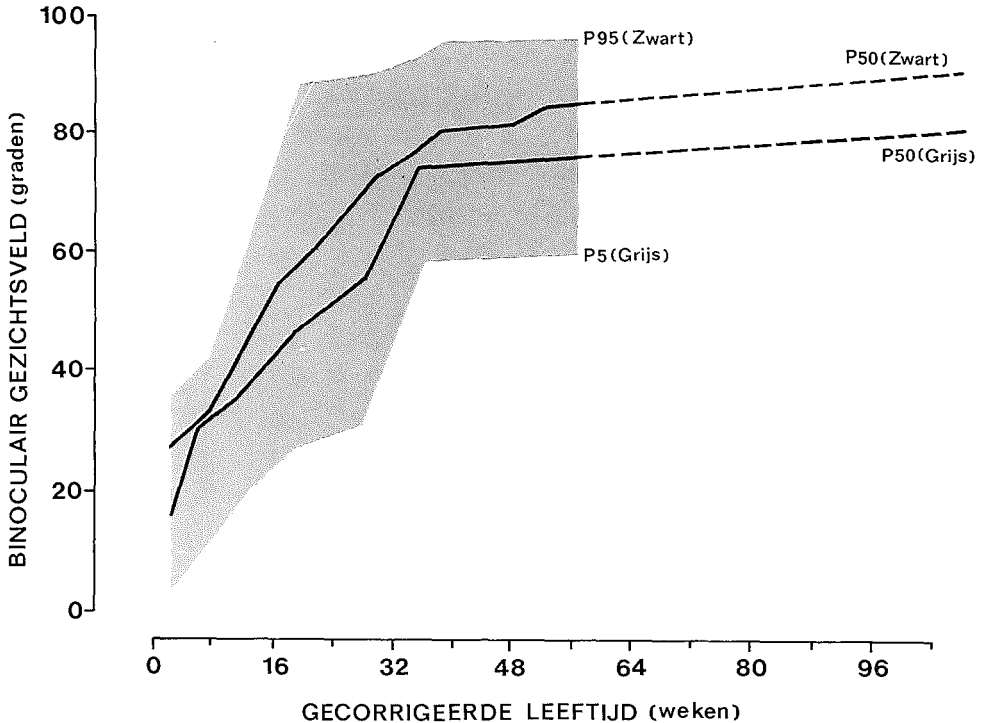
*Gebuurde symbolen zijn:  $\diamond$  grijze achtergrond,  $\circ$  zwarte achtergrond,*

*$\triangle$ ,  $\triangleleft$  rechter grens van het gezichtsveld,  $\nabla$ ,  $\triangleright$  linker grens van het gezichtsveld.*



*Figuur 4.3*

*Gezichtsveldontwikkeling van à terme geboren kinderen met afwijkingen in het binoculaire gezichtsveld. Onderzoek tegen een grijze (◆) en zwarte (●) achtergrond zijn afzonderlijk weergegeven. Bij een asymmetrie zijn linker (▼, ◐) en rechter (▲, ●) grens apart weergegeven en door een verticale lijn verbonden. Resultaten van eenzelfde kind op verschillende leeftijden zijn door een getrokken lijn verbonden.*



*Figuur 4.4*

*De normale ontwikkeling van het binoculaire gezichtsveld. Het gemiddelde van linker en rechter grens van het binoculaire gezichtsveld is uitgezet tegen de gecorrigeerde leeftijd. De getrokken lijnen geven de 50<sup>e</sup> percentiel bij onderzoek tegen een zwarte (P50,zwart) of grijze (P50,grijs) achtergrond. De gestreepte lijnen geven de 95<sup>e</sup> percentiel bij onderzoek tegen een zwarte achtergrond (P95,zwart) en de 5<sup>e</sup> percentiel bij onderzoek tegen een grijze achtergrond (P5,grijs) weer (naar Mohn en Van Hof-van Duin 1986a, Van Hof-van Duin en Mohn 1987).*

Voor de 10 preterm geboren en die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden bleek één kind (P19) afwijkingen in het binoculaire gezichtsveld te hebben. Op de leeftijd van 13 weken werd een duidelijk links-rechts verschil aangetoond. Een jaar later was het binoculaire gezichtsveld normaal. Van de

21 à terme geboren en die hypoxie doorgemaakt hadden vertoonden 5 afwijkingen in het binoculaire gezichtsveld. Beide kinderen (F51, F112) die aanvankelijk een te klein gezichtsveld voor de leeftijd hadden vertoonden normale grenzen van het gezichtsveld op leeftijden van 17 resp. 5 maanden (8 resp. 3 maanden na het eerste onderzoek). Twee van de kinderen met een asymmetrie (F73, F123) o.a. het bovenbeschreven kind met de hemianopsie (F123) maakten een ontwikkeling door die resulteerde in een normaal gezichtsveld op leeftijden van 16 resp. 13 maanden. Bij de vijfde à terme geborene (F116) was op de leeftijd van één jaar geen bepaling van het gezichtsveld mogelijk, doordat het kind niet fixeerde. Op de leeftijd van 20 maanden was bepaling van het op dat moment te kleine, asymmetrisch gezichtsveld wel mogelijk. Het kind fixeerde en ook overige visuele functies bleken een snelle ontwikkeling doorgemaakt te hebben.

"Visual preference" is het vertonen van een voorkeur voor één zijde, wanneer bij perimetrie twee ballen gelijktijdig links en rechts aangeboden worden. Het bestaan van "visual preference" werd in totaal zevenmaal nagegaan bij kinderen die bij eerder onderzoek een asymmetrisch gezichtsveld bleken te hebben, maar bij wie de asymmetrie van het gezichtsveld later verdwenen was. Tweemaal werd een "visual preference" aangetoond.

#### Monoculair gezichtsveld

Onderzoek van het monoculaire gezichtsveld bleek op de leeftijd van 3 maanden mogelijk in 20 van de 77 tests (26%). Bij onderzoek tussen de 5 en 10 maanden bleek het in 82 van de 104 (79%) tests mogelijk de afmetingen van het monoculaire gezichtsveld vast te stellen. Bij oudere kinderen, boven de 10 maanden, werd monoculair testen minder lang verdragen en kon niet altijd volledig onderzoek van het monoculaire gezichtsveld plaatsvinden: in 49 van de 107 (46%) tests bleek onderzoek van het monoculaire gezichtsveld niet succesvol.

De testtijd voor onderzoek van het monoculaire gezichtsveld bedroeg ca. 4 minuten per oog (variërend van 2 tot 6 minuten).

In alle gevallen waarbij afwijkingen in het monoculaire gezichtsveld vastgesteld werden, waren deze bevindingen voor wat betreft de temporale zijde van het gezichtsveld overeenkomstig de afwijkingen bij binoculair

onderzoek.

Slechts één kind (F12) had afwijkingen in het monoculaire gezichtsveld bij een normaal binoculair gezichtsveld. Dit kind, bij wie de diagnose albinisme gesteld was, had op de leeftijd van 60 weken een klein nasaal gezichtsveld van één oog.

#### Optokinetische nystagmus (OKN)

Binoculaire optokinetische nystagmus

Bij 50 van de 53 preterm geboren en bij 151 van de 155 à terme geboren werd de binoculaire OKN onderzocht in 82 resp. 245 tests (Tabel 4.1 en 4.2). De kinderen die niet onderzocht konden worden waren te slaperig of huilden.

Negen van de 50 preterm geboren hadden een asymmetrische binoculaire OKN. Bij 7 van de 9 werd het onderzoek na enige tijd herhaald. Vijf kinderen (P3, P8, P9, P233, P34) hadden bij herhaling van het onderzoek op de leeftijden van 8 tot 15 maanden geen afwijkingen meer, bij twee kinderen (P10, P19) bleef de binoculaire OKN bij herhaling op leeftijden van 23 resp. 15 maanden asymmetrisch.

Van de 151 onderzochte à terme geboren hadden 32 een asymmetrische binoculaire OKN (Tabel 4.1 en 4.2). Bij 23 werd het onderzoek herhaald. Veertien van de 23 (61%) kinderen vertoonden spontaan herstel: op de leeftijd van 8 tot 22 maanden bleek de binoculaire OKN ook bij herhaald onderzoek asymmetrisch op leeftijden tussen de 3 en 23 maanden.

Een asymmetrische binoculaire OKN werd waargenomen bij 6 van de 10 preterm geboren die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden. Bij 3 van de 6 (P8, P23, P34) was de OKN symmetrisch geworden bij onderzoek op leeftijden van 15 maanden, 1 jaar resp. 15 maanden. Bij 2 van de 6 kon het onderzoek niet herhaald worden: een kind was verhuisd, bij een kind bestonden ernstige gedragsstoornissen waardoor de ouders geen medewerking aan het onderzoek wilden verlenen.

Een kind met een hydrocephalus (P19) had na complicaties met het drainsysteem een asymmetrische binoculaire OKN op de leeftijd van 14 maanden, terwijl de binoculaire OKN op 13 weken nog symmetrisch leek.

Vijf van de 21 à terme geboren die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden (F26, F66, F116, F123, F143) vertoonden een asymmetrische binoculaire OKN. Herstel trad op bij twee van hen (F27, F143) op leeftijden van 5 resp. 8



maanden, tweemaal bleef de OKN asymmetrisch waarbij de richtingsvoorkeur zich wel wijzigde (F116, F123). Patiënt F66 werd slechts eenmaal onderzocht.

#### monoculaire optokinetische nystagmus

Bij 8 preterm geboren en 95 à terme geboren werd de monoculaire OKN na de 20<sup>e</sup> week onderzocht in 50 resp. 122 tests.

Veertien van de preterm geboren hadden een asymmetrische monoculaire OKN in 18 tests. Herhaling van het onderzoek bleek niet mogelijk bij 8 kinderen doordat de kinderen in slaap vielen of gingen huilen. Bij 6 van de 14 kon het onderzoek na enige tijd wel herhaald worden. Vier kinderen (P11, P31, P46, P40) hadden een symmetrische monoculaire OKN ontwikkeld op leeftijden van 9 maanden tot 2 jaar. Twee (P3 en P10) hielden een asymmetrische monoculaire OKN bij onderzoek op leeftijden van 1 jaar resp. 8 maanden.

Van de 95 onderzochte à terme geboren hadden 38 een asymmetrische monoculaire OKN na de 20<sup>e</sup> levensweek. Bij 21 van de 38 werd het onderzoek herhaald, bij de overige kinderen werd tijdens herhaling van het onderzoek afplakken van één oog niet lang genoeg verdragen. Elf maal werd de monoculaire OKN symmetrisch op leeftijden van 8 tot 22 maanden en was er alleen sprake van een vertraagde ontwikkeling. Bij 10 kinderen bleef de monoculaire OKN asymmetrisch tot op de leeftijd van 11 maanden tot 2 jaar.

Bij 7 van de preterm geboren die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden werd de monoculaire OKN onderzocht. Vijfmaal was de monoculaire OKN asymmetrisch. Bij 2 van deze 5 werd de monoculaire OKN alsnog symmetrisch op leeftijden van 1 jaar resp. 15 maanden en was er sprake van een vertraagde ontwikkeling, eenmaal bleef de monoculaire OKN asymmetrisch tot op de leeftijd van 15 maanden. In de overige casus kon het onderzoek van de monoculaire OKN niet herhaald worden door tegenstribbelen van de patiënt.

Vijftien van de à terme geboren die hypoxie doorgemaakt hadden werden voor wat de monoculaire OKN betreft onderzocht na de 20<sup>e</sup> week. Zesmaal werd een asymmetrie aangetoond. Driemaal werd het onderzoek herhaald op leeftijden van 11 tot 20 maanden: in alle drie de casus (F116, F123, F143) bleef de monoculaire OKN asymmetrisch.

### visuele dreig-knip respons

De visuele dreig-knip respons werd alleen binoculair onderzocht. Deze respons werd na de 17<sup>e</sup> levensweek onderzocht bij 45 preterm geboren en in 97 testsessies en bij 151 à terme geboren en in 167 testsessies (Tabel 4.1 en 4.2). Een prematuur (P3) had een negatieve visuele dreig-knip respons op de leeftijd van 25 weken. Op de leeftijd van 33 weken was de respons positief geworden. Acht à terme geboren en vertoonden een negatieve respons op leeftijden van 18 tot 33 weken. In 5 van de 8 gevallen werd de visuele dreig-knip respons alsnog positief (F12, F38, F104, F116, F16) op leeftijden variërend van 8 tot 20 maanden, in 2 gevallen (F41, F123) bleef de respons bij herhaling negatief op de leeftijd van 11 maanden. De achtste patiënt (F22) werd slechts eenmaal onderzocht.

De enige patiënten met afwijkingen in de visuele dreig-knip respons die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden waren de (à terme geboren en) patiënten F116 en F12. De resultaten van vervolgonderzoek zijn hierboven vermeld.

### uitwendige kenmerken

#### Afwijkingen in de oogstand

De aanwezigheid van strabismus werd met behulp van cornea reflexbeelden onderzocht bij 40 preterm geboren en in 59 testsessies en bij 130 à terme geboren en in 187 testsessies.

Een strabismus convergens werd aangetoond bij 5 preterm geboren en 22 à terme geboren en. Twee van de 5 strabiserende preterm geboren en (P3, P8) vertoonden een spontaan herstel op leeftijden van 15 resp. 20 maanden, bij de overige 3 werd het strabismus bij herhaling aangetoond. Twee van hen (P10 en P19) hadden een paralytisch scheelzien ten gevolge van een parese van een musculus rectus lateralis van één oog.

Bij 18 van de strabiserende à terme geboren en werd het onderzoek enige tijd later herhaald. Spontaan herstel werd vijfmaal aangetoond (F4, F7, F101, F108, F115) op leeftijden van 8 tot 18 maanden. Bij de overige 13 gevallen was er viermaal (F76, F73, F38, F123) sprake van scheelzien ten gevolge van een parese van de musculus rectus lateralis (n=3) of een musculus obliquus superior (n=1)

Overige uitwendige kenmerken

Een duidelijke anisocorie werd aangetoond bij één preterm geborene (P3) en bij 3 à terme geboren (F51, F94, F123).

Een spontane en/of latente nystagmus werd aangetoond bij één prematuur (P23) op de leeftijd van 8 maanden en bij 9 à terme geboren (F12, F21, F22, F38, F66, F75, F76, F116, F123) op leeftijden van 3 tot 20 maanden. De prematuur (P23) en drie van de à terme geboren (F66, F116, F123) met een spontane nystagmus hadden perinatale hypoxie doorgemaakt.

### Totaalresultaten

Een overzicht van de bevindingen bij onderzoek van visuele functies in de eerste twee levensjaren is weergegeven in Tabel 4.2 en 4.3. Van de 53 preterm geboren en van de 155 à terme geboren vertoonden 23 (43%) resp. 71 (46%) op een of ander moment in de eerste twee levensjaren geen optimale visuele ontwikkeling. Opvallend is het aantal kinderen met een asymmetrische monoculaire OKN na de 0<sup>e</sup> week, nl. 37% van de preterm geboren en 40% van de à terme geboren.

In Tabel 4.3 zijn in kolom b de aantallen kinderen weergegeven die tenminste eenmaal afwijkingen in de binoculaire gezichtsscherpte en/of het binoculaire gezichtsveld vertoonden. Blijvende afwijkingen in één of beide functies zou ernstige gevolgen kunnen hebben voor het dagelijks functioneren van deze kinderen.

In kolom c zijn de resultaten vermeld van kinderen die afwijkingen vertoonden in de gezichtsscherpte en/of het binoculaire gezichtsveld en/of de binoculaire OKN. Bij afwezigheid van oculaire oorzaken zijn afwijkingen in deze functies suggestief voor een cerebrale dysfunctie.

Tevens zijn in Tabel 4.3, naast de resultaten van alle kinderen de resultaten weergegeven van kinderen die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden (al dan niet gepaard met andere perinatale complicaties als dysmaturitas of icterus neonatorum gravis), van kinderen die icterus en/of dysmaturitas als complicatie doorgemaakt hadden maar die echter niet hypoxisch geweest waren, en van kinderen die geen van deze drie bovengenoemde perinatale/neonatale complicaties doorgemaakt hadden en geen (congenitale) afwijkingen van het centrale zenuwstelsel vertoonden.

**TABEL 4.3 Perinatale complicaties en afwijkingen in visuele functies in de eerste twee levensjaren**

	Aantal per groep (a)	AC, VF		AC, VF, OKN <sub>b</sub>		Alle visuele functies samen (d)	
		(b)		(c)		(d)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>PT totaal</b>	53	11/53	(21)	18/53	(34)	23/53	(43)
geen perinat. hypoxie geen andere compl. geen cong. afw.	11	1/11	(9)	3/11	(27)	4/11	(36)
perinatale compl. geen hypoxie	31	6/31	(19)	7/31	(23)	10/31	(32)
perinatale hypoxie +/- andere compl.	10	3/10	(30)	7/10	(70)	8/10	(80)
<b>FT totaal</b>	155	31/155	(20)	47/155	(30)	71/155	(46)
geen perinat. hypoxie geen andere compl. geen cong. afw.	85	11/85	(13)	19/85	(22)	34/85	(40)
perinatale compl. geen hypoxie	41	6/41	(15)	12/41	(29)	19/41	(46)
perinatale hypoxie +/- andere compl.	21	6/21	(29)	8/21	(38)	10/21	(48)

*Tabel 4.3*

*Afwijkingen in visuele functies en perinatale complicaties voor prematuren (PT) en à terme geboren en (FT)*

*Het totaal aantal kinderen, de kinderen zonder perinatale complicaties (geen perinatale hypoxie, geen andere complicaties, geen congenitale afwijkingen van het centrale zenuwstelsel), de kinderen met perinatale complicaties doch zonder hypoxie en de kinderen met perinatale hypoxie zijn in afzonderlijke groepen weergegeven.*

*Kolom a: aantal kinderen per groep, kolom b: aantal kinderen met afwijkingen in gezichtsscherpte (AC) en/of gezichtsveld (VF), kolom c: aantal kinderen met afwijkingen in gezichtsscherpte en/of gezichtsveld en/of de binoculaire OKN (OKN<sub>b</sub>), kolom d: aantal kinderen met afwijkingen in één of meer van de onderzochte visuele functies*

*Teller en noemer van de kolommen b t/m d als in tabel 4.2.*

Uit Tabel 4.3 blijkt, dat kinderen die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden meer afwijkingen in visuele functies vertoonden dan kinderen die geen hypoxie doorgemaakt hadden. Van de 10 preterm geboren en die perinataal hypoxisch geweest zijn hadden er 3 (30%) en van de 21 à terme geboren en hadden er 6 (29%) afwijkingen in visus en/of binoculair gezichtsveld, tegenover 1 van de 11 (9%) preterm geboren en 11 van de 85 (13%) à terme geboren die geen perinatale complicaties door gemaakt hadden of congenitale afwijkingen vertoonden. Voor de preterm geboren en zijn de verschillen significant ( $P < 0.05$ ,  $\chi^2$ -toets), voor de à terme geboren en niet.

In de groep kinderen die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden en in de groep die naast hypoxie ook nog andere complicaties doorgemaakt hadden werden overeenkomstige percentages afwijkingen in visuele functies aangetoond.

#### Veranderingen in visuele functies

Bij herhaling van het onderzoek van visuele functies werden frequent veranderingen in het patroon van afwijkingen geconstateerd. Van de 23 preterm geboren en die meer dan eenmaal onderzocht werden hadden 14 afwijkingen in één of meer van alle onderzochte visuele functies. Bij herhaling van het onderzoek werden bij 9 van de 14 geen afwijkingen meer aangetoond op leeftijden tussen de 8 maanden en 2 jaar, 4 maanden tot 1 jaar en 3 maanden na het laatste onderzoek waarbij de afwijkingen vastgesteld waren.

De blijvende afwijkingen bij de 5 overige kinderen (39%) waren: een asymmetrische binoculaire OKN ( $n=2$ ), een asymmetrische monoculaire OKN ( $n=5$ ), "visual neglect" ( $n=1$ ), paralytisch scheelzien ( $n=2$ ). Wel had bij 4 van deze 5 kinderen het patroon van afwijkingen zich in de loop van de tijd gewijzigd. Een afwijkende visus ( $n=2$ ), een afwijkend binoculair gezichtsveld ( $n=3$ ) en een asymmetrische binoculaire OKN ( $n=2$ ) bleken genormaliseerd bij onderzoek op een gecorrigeerde leeftijd van 8 tot 23 maanden.

Van de 67 à terme geboren en die meer dan eenmaal onderzocht werden hadden 51 afwijkingen in een of meer visuele functies. Bij 26 van de 51 bleken de afwijkingen hersteld bij onderzoek op een leeftijd van 8 maanden tot 2 jaar.

Bij de 25 à terme geboren en met blijvende afwijkingen werden er een lage gezichtsscherpte (n=6), afwijkingen in het binoculaire gezichtsveld (n=7), een asymmetrische binoculaire OKN (n=11), een asymmetrische monoculaire OKN (n=16), een negatieve dreig-knip respons (n=2), strabismus convergens (n=9), een spontane en/of latente nystagmus (n=7) en oogspierparesen (n=2) aangetoond tussen de leeftijd van 8 maanden en 2 jaar.

#### Visuele en neuromotorische ontwikkeling

Naast longitudinale gegevens over visuele functies is ook de relatie tussen visueel en neuromotorisch functioneren onderzocht. In Tabel 4.4 zijn de bevindingen bij neuromotorisch onderzoek en onderzoek van visuele functies weergegeven.

Van de 53 preterm geboren en hadden er 23 afwijkingen in één of meer visuele functies. Van deze 23 bleken er 9 (39%) ook neuromotorische afwijkingen te vertonen, terwijl van de 30 preterm geboren en met een normale ontwikkeling van visuele functies er 7 (23%) neuromotorische afwijkingen vertoonden. De verschillen zijn niet significant ( $\chi^2$ -toets).

Van de 155 à terme geboren en hadden er 73 een afwijkende visuele ontwikkeling. Van deze 73 hadden er 41 (56%) ook neuromotorische afwijkingen; slechts 14 van de 82 (17%) die een normale visuele ontwikkeling doormaakten hadden afwijkingen in de ontwikkeling van de neuromotoriek. Deze verschillen zijn significant ( $P < 0.001$ ,  $\chi^2$ -toets).

De ontwikkeling van de gezichtsscherpte en het gezichtsveld zijn belangrijk voor het functioneren van het kind. Ook wanneer alleen de resultaten van de visus en het binoculaire gezichtsveld in ogenschouw genomen worden blijken kinderen met afwijkingen in deze functies vaker neuromotorische afwijkingen te vertonen (Tabel 4.4). Hoewel er een duidelijke trend bestond, zijn de verschillen niet significant.

**TABEL 4.4 Visuele ontwikkeling en ontwikkeling van de neuromotoriek**

**A) Preterm geboren**

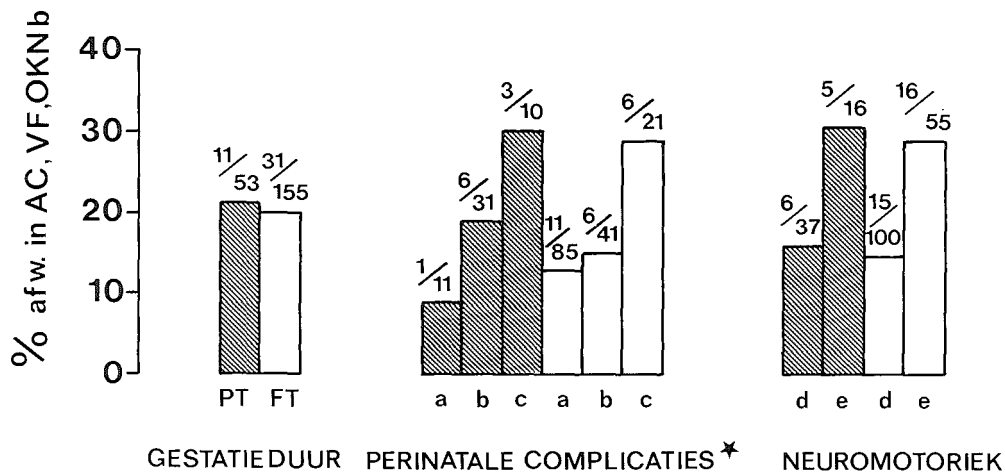
		Neuromotorische ontwikkeling		
		normaal (e)	afw. (f)	totaal
<b>Visuele ontwikkeling</b>	normaal (a)	23	7	30
	afw. (b)	14	9	23
		<hr/>	<hr/>	<hr/>
		37	16	53
<b>Ontwikkeling van AC, VF<sub>b</sub></b>	normaal (c)	31	11	42
	afw. (d)	6	5	11
		<hr/>	<hr/>	<hr/>
		37	16	53

**B) A terme geboren**

		Neuromotorische ontwikkeling		
		normaal (e)	afw. (f)	totaal
<b>Visuele ontwikkeling</b>	normaal (a)	68	14	82
	afw. (b)	32	41	73
		<hr/>	<hr/>	<hr/>
		100	55	155
<b>Ontwikkeling van AC, VF<sub>b</sub></b>	normaal (c)	85	39	124
	afw. (d)	15	16	31
		<hr/>	<hr/>	<hr/>
		100	55	155

*Tabel 4.4*

*Ontwikkeling van visuele functies en ontwikkeling van de neuromotoriek voor prematuren (PT) en à terme geboren (FT) Van kinderen met een normale (a) en op één of meer onderdelen afwijkende (b) ontwikkeling van alle genoemde visuele functies is de ontwikkeling van de neuromotoriek (e en f) weergegeven. Ook is de ontwikkeling van de neuromotoriek vermeld van kinderen met een normale ontwikkeling van gezichtsscherpte én binoculair gezichtsveld (c) en van kinderen met afwijkingen in gezichtsscherpte en/of binoculair gezichtsveld (d)  
AC : gezichtsscherpte, VF<sub>b</sub> : binoculair gezichtsveld*



Figuur 4.5

Percentages afwijkingen in de binoculaire gezichtsscherpte, het binoculaire gezichtsveld en/of de binoculaire OKN bij verschillende groepen kinderen.

Het percentage kinderen met afwijkingen in één of meer van de visuele functies gezichtsscherpte (AC), gezichtsveld (VF) en/of de binoculaire OKN (OKNb) is uitgezet tegen de zwangerschapsduur (prematuren -PT en à terme geboren -FT), perinatale complicaties en de ontwikkeling van de neuromotoriek.

De letters geven aan: a) de percentages van kinderen zonder perinatale complicaties, b) de percentages van kinderen met perinatale complicaties zonder hypoxie, c) de percentages van kinderen met perinatale hypoxie (al dan niet met andere complicaties), d) percentages van kinderen met een normale ontwikkeling van de neuromotoriek, e) percentages van kinderen met afwijkingen in de neuromotorische ontwikkeling. In de kolommen a), b) en c) zijn niet opgenomen: \* één prematuur geboren kind met een thrombo-embolische infarctering van het centrale zenuwstelsel, 7 à terme geboren met ernstige congenitale afwijkingen van het centrale zenuwstelsel en één kind met een para-infectieuze encephalopathie.

Boven elke kolom zijn voor en na de schuine steep ("/") het absolute aantal van kinderen met afwijkingen en het totaal aantal kinderen per groep vermeld.



Figuur 4.5 is een grafische weergave van de resultaten van onderzoek van visuele functies. Percentages afwijkingen in de visuele functies gezichtsscherpte en/of gezichtsveld en/of binoculaire OKN zijn uitgezet tegen: de zwangerschapsduur, perinatale complicaties en de bevindingen bij onderzoek van de neuromotoriek.

Combinaties van afwijkingen in visuele functies

Combinaties van afwijkingen in visuele functies zijn voor preterm en voor à terme geboren en in Tabel 4.5 weergegeven.

**TABEL 4.5 Combinaties van afwijkingen in visuele functies**

**A) Preterm geboren en**

	AC	VF <sub>b</sub>	OKN <sub>b</sub>	OKN <sub>m</sub>	Dreig	Oogst	Neuro	Div	Totaal
AC	1	1	2	2	--	2	3	1	53
VF <sub>b</sub>	1	5	3	4	1	2	3	1	48
OKN <sub>b</sub>	2	3	9	7	1	4	6	2	50
OKN <sub>m</sub>	2	4	7	14	1	5	6	4	38
Dreig	-	1	1	1	1	1	-	-	45
Oogst	2	2	4	5	1	5	3	2	40
Neuro	3	3	6	-	-	3	16	2	53
Div	1	1	2	4	-	2	2	4	53

**B) A terme geboren en**

	AC	VF <sub>b</sub>	OKN <sub>b</sub>	OKN <sub>m</sub>	Dreig	Oogst	Neuro	Div	Totaal
AC	18	10	15	13	7	10	10	5	155
VF <sub>b</sub>	10	23	10	13	7	13	11	6	137
OKN <sub>b</sub>	15	10	32	22	7	12	15	10	151
OKN <sub>m</sub>	13	13	22	38	7	17	21	11	95
Dreig	7	7	7	7	8	6	8	4	151
Oogst	10	13	12	17	6	23	14	6	130
Neuro	10	11	15	21	8	14	55	8	155
Div	5	6	10	11	4	6	8	13	155

**Tabel 4.5**

*Combinaties van afwijkingen in visuele functies van preterm geboren en*

*(A) en à terme geboren en (B)*

*In de dikgedrukte velden van de matrix zijn de aantallen kinderen met afwijkingen in de betreffende visuele functies weergegeven, de overige getallen vermelden het aantal kinderen bij wie tevens afwijkingen in andere visuele functies bleken te bestaan. De rechter kolom geeft bij iedere visuele functie het totaal aantal onderzochte kinderen aan.*

*AC: gezichtsscherpte, VF<sub>b</sub>: binoculair gezichtsveld, OKN<sub>b</sub>: binoculaire OKN, OKN<sub>m</sub>: monoculaire OKN, Dreig: visuele dreig-knip respons, Oogst: oogstand, Neuro: neuromotorische ontwikkeling, Div: diversen (overige visuele afwijkingen: nystagmus, oogspierparesen, anisocorie).*

*OKN<sub>m</sub>: monoculaire OKN, Dreig: visuele dreig-knip respons, Oogst: oogstand, Neuro: neuromotorische ontwikkeling, Div: diversen (overige visuele afwijkingen: nystagmus, oogspierparesen, anisocorie).*

Bij 12 preterm geboren en bij 33 à terme geboren was slechts één visuele functie afwijkend, bij de overige 11 preterm geboren en 38 à terme geboren was er sprake van een combinatie van afwijkingen in visuele functies.

## DISCUSSIE

Poliklinisch onderzoek van visuele functies bij kinderen tussen 4 weken en 2 jaar met behulp van gedragsmatige methoden is uitvoerbaar gebleken en heeft waardevolle, betrouwbare informatie over visuele capaciteiten van deze kinderen gegeven. Over de betrouwbaarheid van onderzoek van visuele functies is reeds eerder gepubliceerd door McDonald *et al.* (1985) en Mohn en Van Hof-van Duin (1986c) voor wat betreft de gezichtsscherpte, door Mohn en Van Hof-van Duin (1986a) voor wat betreft het gezichtsveld en door Van Hof-van Duin en Mohn (1983,1984a,1986c,1986d) voor wat betreft de OKN en de dreig-knip respons.

De testduur van het onderzoek van visuele functies bedroeg in totaal ongeveer 20 minuten per kind, waarbij 5 minuten besteed werd aan onderzoek van de binoculaire visus, 12 minuten aan het binoculaire en monoculaire gezichtsveld en de overige tijd aan binoculaire en monoculaire OKN, visuele dreig-knip respons en uitwendige kenmerken.

Onderzoek van visuele functies lijkt het beste verricht te kunnen worden tussen de 5 en 10 maanden. Op deze leeftijd is onderzoek van binoculaire en monoculaire functies in het *al.* gemeen zeer goed mogelijk. Bij 100 van de 104 (96%) kinderen in deze leeftijdsgroep konden alle binoculaire functies onderzocht worden, terwijl bij 79% alle genoemde binoculaire en monoculaire functies getest werden. Gezien het feit, dat de meeste kinderen vóór het onderzoek van visuele functies door kinderarts en fysiotherapeute onderzocht waren en daardoor al enigszins vermoeid zouden kunnen zijn, zijn deze percentages alleszins acceptabel.

Combinaties van afwijkingen werden frequent aangetoond. Slechts bij 13 van de 23 preterm geboren en 32 van de 71 à terme geboren met afwijkingen in visuele functies was er sprake van één afwijkende functie. In de overige gevallen bestond een combinatie van afwijkingen. Er bleek echter geen specifieke combinatie van afwijkingen te bestaan.

Eén aspect van de studie in dit hoofdstuk betrof de ontwikkeling van visuele functies van kinderen met afwijkingen in de betreffende functie.

Geen enkele ontwikkeling in de visus werd geconstateerd bij twee kinderen (F12, F38) in een tijdsbestek van 7 maanden resp. 3 maanden. Bij patiënt F12 was de diagnose albinisme gesteld. Onderzoek van visuele functies toonde naast de lage gezichtsscherpte een spontane pendelnystagmus aan, een geringe afmeting van het nasale gezichtsveld van OS en een asymmetrische monoculaire OKN met een voorkeur voor temporonasale stimulatie. Binoculair bleek een OKN moeilijk op te wekken. De visuele dreig-knip respons was negatief op de leeftijd van 9 maanden (normaliter is deze respons positief na de 17<sup>e</sup> week), doch de respons bleek positief geworden te zijn bij onderzoek op de leeftijd van 1 jaar en 2 maanden. Bij de tweede patiënt (F38) bleek een psychomotore retardatie te bestaan, waarvoor nog geen oorzaak gevonden was. Bij dit kind werden naast de lage visus geringe afmetingen van het gezichtsveld aangetoond, een geringe spontane nystagmus en een duidelijke latente nystagmus, een asymmetrische monoculaire OKN met een voorkeur voor temporonasale stimulatie, een strabismus convergens en een negatieve visuele dreig-knip respons.

Bij onderzoek van het gezichtsveld werd bij één kind met afwijkingen (F41) geen enkele ontwikkeling waargenomen in de loop van enkele maanden. Bij deze patiënt waren met echografisch onderzoek congenitale afwijkingen van het centrale zenuwstelsel geconstateerd.

In een aantal gevallen bleken er weliswaar bij herhaling een lage visus (F41, F116, F123) of afwijkend gezichtsveld (F38, F116) te bestaan, doch deze kinderen maakten een positieve ontwikkeling door. De diagnoses bij deze kinderen zijn eerder vermeld. "Visual preference" bleek tweemaal te bestaan als restverschijnsel van (overwegend) unilateraal letsel van het centrale zenuwstelsel.

Spontaan herstel van de visus tot normale waarden is aangetoond bij 14 van de 9 kinderen die aanvankelijk afwijkingen vertoonden en bij wie het onderzoek herhaald werd. Bij afwijkingen in het gezichtsveld werd eveneens

in een groot aantal gevallen (16 van de 19 kinderen met afwijkingen) spontaan herstel waargenomen. Ook voor wat de overige visuele functies betreft is spontaan herstel waargenomen tussen de 8 maanden en 2 jaar: herstel van de binoculaire OKN (19 van de 30 afwijkende kinderen bij wie het onderzoek herhaald werd), de monoculaire OKN (15 van de 27), strabismus (7 van de 23) en de visuele dreig-knip respons (6 van de 9) werd geconstateerd.

Uit het bovenstaande blijkt, dat er naast kinderen met blijvende afwijkingen ook kinderen zijn die een vertraagde ontwikkeling van visuele functies doormaken doch uiteindelijk normale waarden bereiken.

Een vertraagde ontwikkeling van visuele functies als geïsoleerd fenomeen of gepaard gaand met een algeheel vertraagde ontwikkeling werd eerder beschreven door Illingworth (1961), Mellor en Fielder (1980), Hoyt *et al.* (1983) en Fielder *et al.* (1985). Spontaan herstel in de eerste levensmaanden werd in deze publicaties beschreven bij kinderen met ernstige visuele stoornissen. Echter bij kinderen met enige vorm van een vertraagde mentale ontwikkeling kan de herstelperiode zich uitstrekken tot na het tweede levensjaar (Fielder *et al.* 1985). Deze bevindingen vertonen grote overeenkomst met de resultaten in dit hoofdstuk: een verbetering van visuele functies werd geconstateerd tot ver in het tweede levensjaar.

Gedragmatig onderzoek van visuele functies kan een bijdrage leveren aan het onderzoek van het functioneren van het centrale zenuwstelsel. Tevens bestaat er een relatie tussen het optreden van neuromotorische afwijkingen en afwijkingen in visuele functies. Eerder is dit al door Black (1982), die een groot aantal visuele afwijkingen aantoonde bij kinderen met cerebrale paresen, en door Van Hof-van Duin en Mohn (1983,1984a) beschreven. Ook in dit hoofdstuk bleek er een samenhang tussen visueel en neuromotorisch functioneren te bestaan. Kinderen met afwijkingen in visuele functies leken vaker afwijkingen in de neuromotorische ontwikkeling te vertonen dan kinderen zonder visuele functiestoornissen (Tabel 4.4, Fig. 4.1). Dit verband leek niet alleen aantoonbaar wanneer afwijkingen in alle functies tezamen beschouwd werden, maar ook wanneer alleen afwijkingen in gezichtscherpte en/of het binoculaire gezichtsveld in ogenschouw genomen werden. Alleen bij de à terme geboren en was het verschil in visueel functioneren tussen neuromotorisch normale en afwijkende kinderen significant. Mogelijk

speelt het relatief geringe aantal preterm geboren en hierbij een rol. Overigens bleken alle kinderen met blijvende afwijkingen in gezichtscherpte en/of het binoculaire gezichtsveld neurologische stoornissen te vertonen; omgekeerd hadden alle kinderen met ernstige afwijkingen in de neuromotoriek visuele stoornissen.

Cerebrale beschadiging leidt niet noodzakelijkerwijs tot een stilstand in de ontwikkeling van visuele functies. In dit hoofdstuk zijn kinderen genoemd met verschillende cerebrale aandoeningen die weliswaar een vertraagde, maar niettemin een duidelijke ontwikkeling van visuele functies doormaakten.

Gezien de verschillen in visuele functies tussen preterm geboren en à terme geboren die op kleuterleeftijd en daarna aangetoond zijn (Fledelius 1976, Sebris et al. 1984), werden de resultaten van deze twee groepen verder geanalyseerd. In dit hoofdstuk werden geen duidelijke verschillen in de ontwikkeling van visuele functies aangetoond tussen preterm geboren en à terme geboren.

Eerder is beschreven, dat preterm geboren zonder ernstige perinatale complicaties (zgn. "low risk" prematuren) in het eerste levensjaar vrijwel dezelfde ontwikkeling van gezichtsscherpte, gezichtsveld, monoculaire OKN en visuele dreig-knip respons vertoonden als normale à terme geboren (Van Hof-van Duin en Mohn 1984b, 1986a en c, Mohn en Van Hof-van Duin 1986c).

Kinderen die dysmatuur waren en/of een icterus neonatorum gravis doormaakten bleken niet meer afwijkingen in visuele functies te vertonen dan kinderen zonder deze complicaties (Tabel 4.3).

#### Perinatale hypoxie

Na perinatale hypoxie konden, zowel bij preterm geboren als bij à terme geboren, meer afwijkingen in visuele functies (vooral in de binoculaire gezichtsscherpte en/of het binoculaire gezichtsveld en/of de binoculaire OKN) aangetoond worden dan bij kinderen zonder perinatale complicaties en/of congenitale afwijkingen. Ook uit de resultaten van dit hoofdstuk lijkt hypoxie gepaard te gaan met afwijkingen in visuele functies (zie verder de hoofdstukken 3, 5 en 6). De geringe aantallen kinderen bemoeilijken het uitvoeren van statistische analyses.

Volgens Huisjes en Touwen (1983) bleek de combinatie van hypoxie en dysmaturiteit van negatieve invloed te zijn op de bevindingen bij neonataal neurologisch onderzoek. Analyse van de kinderen in dit hoofdstuk die hypoxie doorgemaakt hadden toonde geen verschil aan tussen kinderen die géén en kinderen die wél andere complicaties (bijv. dysmaturiteit) naast de hypoxie doorgemaakt hadden. Perinatale hypoxie op zich blijkt wel een risicofactor te zijn voor een vertraagde of abnormale ontwikkeling van visuele functies. Dit is in overeenstemming met de bevindingen van Fielder *et al.* (1985).

Het is niet bekend of visuele stimulatie herstel van visuele functies kan bevorderen. Opmerkelijk is, dat bij één kind (F116) met ernstige visuele stoornissen ten gevolge van perinatale hypoxie de periode van intensieve visuele stimulatie met grote, felgekleurde speelgoedvoorwerpen parallel liep aan een sterke verbetering in de ontwikkeling van visuele functies. Verder onderzoek moet uitwijzen of specifieke stimulatie verbetering van cerebrale visuele stoornissen bij kinderen kan bevorderen.

Onderzoek van de monoculaire gezichtsscherpte werd niet routinematig verricht, aangezien dit de duur van het onderzoek met 8 minuten zou verlengen. dit zou voor een aantal kinderen te vermoeiend geweest zijn om de overige visuele functies te kunnen bestuderen. Overigens is onderzoek van de monoculaire gezichtsscherpte met de gebruikte methode van "Acuity Cards" goed mogelijk (McDonald *et al.* 1985). Bij 14 kinderen met alternerend strabismus werd wél een volledig onderzoek van de monoculaire gezichtsscherpte verricht. Slechts eenmaal verschilde de visus van linker en rechter oog meer dan een halve octaaf. De kinderen met een blijvend strabismus werden naar een oogarts verwezen. Verder onderzoek moet uitwijzen of de methode van "Acuity Cards" bruikbaar is voor het aantonen van een (beginnende) amblyopie.

De resultaten van oogheelkundig onderzoek van 5 kinderen met een blijvend te lage binoculaire visus suggereren, dat cerebrale afwijkingen een belangrijke rol spelen bij het nagaan van de gezichtsscherpte dmv. streeppatronen : in tenminste 3 van de 5 casus bestond er geen oogheelkundige verklaring voor de lage visus, terwijl op het gebied van de neuromotoriek allen afwijkingen vertoonden.

De beschreven methoden zijn bruikbaar om tijdens één kortdurend polikliniekbezoek de ontwikkeling van visuele functies als gezichtsscherpte

en gezichtsveld, functies die voor het dagelijks functioneren van een zuigeling van uitzonderlijk belang zijn, op zeer jonge leeftijd te onderzoeken. Daarnaast kunnen ook nog de ontwikkeling van de binoculaire en monoculaire OKN, de visuele dreig-knip respons en uitwendige kenmerken van het visuele systeem onderzocht worden.

## CONCLUSIES

Quantitatief onderzoek van visuele functies bleek poliklinisch mogelijk. Met gedragsmatige methoden konden reproduceerbare afwijkingen in gezichtsscherpte, gezichtsveld, binoculaire en monoculaire OKN en visuele dreig-knip respons aangetoond worden. De gehanteerde methode lijkt ook bruikbaar te zijn voor toepassing in de eerstelijns-gezondheidszorg.

In 53% van de kinderen met aanvankelijke afwijkingen bleek er sprake te zijn van een vertraagde ontwikkeling van één of meer visuele functies, in 47% was er sprake van blijvende afwijkingen.

De optimale testleeftijd voor onderzoek van binoculaire en monoculaire visuele functies is 5 tot 10 maanden. Op deze leeftijd raakte het kind minder snel slaperig dan op jongere leeftijd en afplakken van een oog werd lang genoeg verdragen om monoculaire functies betrouwbaar te kunnen onderzoeken.

Bij 96% van de kinderen die voor het onderzoek van visuele functies reeds door kinderarts en kinderfysiotherapeute onderzocht waren konden alle binoculaire functies en bij 79% alle monoculaire functies onderzocht worden. De duur van het totale onderzoek bedroeg ongeveer 20 minuten.

Zowel bij preterm geboren en als bij à terme geboren kinderen die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden werd een groter aantal afwijkingen in gezichtsscherpte en/of binoculair gezichtsveld en/of de binoculaire OKN dan bij de kinderen zonder perinatale complicaties of congenitale afwijkingen van het centrale zenuwstelsel.

Perinatale complicaties als prematuritas, dysmaturitas en icterus neonatorum gravis bleken in deze populatie niet gepaard te gaan met een hoger percentage visuele afwijkingen.

Verder onderzoek moet uitwijzen of bij de kinderen met blijvende afwijkingen op latere leeftijd alsnog verbetering optreedt.





# POLIKLINISCH ONDERZOEK VAN VISUELE FUNCTIES BIJ ZUIGELINGEN NA PERINATALE HYPOXIE (RETROSPECTIEVE STUDIE)

## INLEIDING

Zoals in hoofdstuk 1 aangegeven is, kan perinatale hypoxie aanleiding geven tot ernstige handicaps op lichamelijk en geestelijk gebied. Recent is aangetoond, dat ook visuele functies bij kinderen na perinatale hypoxie afwijkend kunnen zijn (zie hoofdstuk 3 en Van Hof-van Duin en Mohn 1984a). Met behulp van kwantitatieve gedragsmatige onderzoek konden vaak afwijkingen aangetoond in gezichtsscherpte, gezichtsveld, binoculaire en monoculaire OKN en visuele dreig-knip respons. Het merendeel van de door deze auteurs beschreven kinderen was tijdens het onderzoek ouder dan 1 jaar. Uit vele studies is bekend, dat juist in het eerste levensjaar bij gezonde kinderen een snelle ontwikkeling plaatsvindt van visuele functies als gezichtsscherpte (Teller *et al.* 1974, McDonald *et al.* 1985, Van Hof-van Duin en Mohn 1986a), gezichtsveld (Mohn en Van Hof-van Duin 1986a), monoculaire OKN (Atkinson 1979, Naegele en Held 1982, Van Hof-van Duin en Mohn 1986c en 1987) en visuele dreig-knip respons (Van Hof-van Duin 1986d). Uit de resultaten van bovengenoemde studie van Van Hof-van Duin en Mohn (1984a) leek het, dat kinderen geboren na een korte zwangerschapsduur minder ernstige afwijkingen in visuele functies vertoonden na perinatale hypoxie dan à terme geboren kinderen die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden.

In de periode 1983-1985 werden op de polikliniek neonatologie van het Sophia Kinderziekenhuis visuele functies onderzocht van kinderen die tijdens hun eerste levensdagen of -weken op de afdeling Neonatologie opgenomen waren. Primair werd bij deze kinderen de ontwikkeling van de gezichtsscherpte nagegaan. Ook de ontwikkeling van andere visuele functies als binoculaire en monoculaire OKN en van de visuele dreigknip respons werd onderzocht. Vanaf 1984 werd de uitbreiding van het gezichtsveld nagegaan.

Resultaten van deze studies zijn elders gepubliceerd (Van Hof-van Duin *et al.* 1983, Van Hof-van Duin en Mohn 1984b,1985,1986a, Mohn en Van Hof-van Duin 1986a,b).

Retrospectief werd in dit hoofdstuk nagegaan of visuele functies als binoculaire gezichtsscherpte, binoculair gezichtsveld, binoculaire en monoculaire OKN en de visuele dreig-knip respons meer afwijkingen vertoonden bij kinderen die een perinatale hypoxie doorgemaakt hadden dan bij kinderen die niet hypoxisch geweest waren. De criteria voor perinatale hypoxie zijn in hoofdstuk 1 vermeld. Tevens werd onderzocht of er bij kinderen die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden een specifiek patroon van afwijkingen te onderscheiden viel. Door o.a. Pape en Wigglesworth (1979), Volpe (1981), De Reuck en Vander Eecken (1983) is aangetoond, dat de acute effecten van perinatale hypoxie op het centrale zenuwstelsel verschillen bij kinderen die geboren zijn na een korte, dan wel na een normale zwangerschapsduur. Subependymale bloedingen, intraventriculaire bloedingen en bloedingen in het hersenparenchym werden vooral aangetoond bij kinderen geboren vóór de 31<sup>e</sup>-32<sup>e</sup> week van de zwangerschap, periventriculaire infarceringen en periventriculaire leucomalacie werden vooral aangetroffen bij premtermen geboren na een langere zwangerschapsduur, terwijl bij à terme geboren kinderen vooral hersenzwelling, corticale afwijkingen en -in geringere frequentie- afwijkingen in de basale ganglia aangetoond werden (zie hoofdstuk 1). Om het effect van de zwangerschapsduur op de ontwikkeling van visuele functies na perinatale hypoxie na te gaan werden de kinderen verdeeld in drie groepen. Gezien de acute effecten van hypoxie op het centrale zenuwstelsel werd de volgende verdeling gemaakt : groep 1 bestond uit kinderen met een zwangerschapsduur korter dan 31 weken, in groep 2 werden kinderen ondergebracht met een gestatieduur van 31 tot 36 6/7 week en in groep 3 bevonden zich de à terme geboren kinderen (37 tot 42 weken).

Bovendien werd nagegaan of bevindingen bij schedelechografisch onderzoek in de neonatale periode en de ontwikkeling van de neuromotoriek gecorreleerd waren aan de ontwikkeling van visuele functies in het eerste levensjaar.

## PATIËNTEN

De kinderen die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden, werden ingedeeld in de in Tabel 5.1 vermelde groepen. Om de resultaten van deze kinderen te kunnen vergelijken met kinderen die geen perinatale hypoxie doorgemaakt hadden, werden controlegroepen gevormd van kinderen met een vergelijkbare zwangerschapsduur. Het bleek niet mogelijk in de onderzochte populatie voor de à terme geboren een controlegroep te creëren. Bijna alle à terme geboren die de polikliniek bezochten hadden vóór of tijdens hun opname in de neonatale periode enige vorm van hypoxie doorgemaakt.

De zwangerschapsduur en het geboortegewicht van de verschillende groepen zijn in Tabel 5.1 weergegeven.

**TABEL 5.1 Samenstelling groepen**

groepen	n =	gestatieduur (mediaan) in weken	geb. gewicht (mediaan) in grammen
<b>Hypoxie</b>			
1	59	26-30 <sup>6/7</sup> (28 <sup>3/7</sup> )	755-1600 (1140)
2	53	31-36 <sup>6/7</sup> (32 <sup>6/7</sup> )	600-2680 (1570)
3	12	37-42 (39 <sup>6/7</sup> )	1800-4000 (2990)
<b>Controle</b>			
4	18	27-30 <sup>5/7</sup> (29)	910-2200 (1300)
5	37	31-36 (32 <sup>6/7</sup> )	850-2550 (1650)

*Tabel 5.1*

*Aantal patiënten per groep, zwangerschapsduur per groep en geboortegewicht per groep*

*De groepen 1, 2 en 3 bestaan uit kinderen die perinatale hypoxie doorgemaakt hebben, de groepen 4 en 5 zijn preterm geboren die geen hypoxie doorgemaakt hebben (controlegroepen).*

### HYPOXIE groepen:

Bij 124 kinderen die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden werden visuele functies onderzocht in de eerste 58 levensweken. De kinderen werden ingedeeld in de drie eerder genoemde groepen naar zwangerschapsduur (Tabel

5.1). Vijf van de kinderen uit groep 1 (9%), 16 van de kinderen uit groep 2 (30%) en 3 van de kinderen uit groep 3 (25%) waren dysmatuur.

Criteria voor hypoxie waaraan voldaan werd in de verschillende groepen waren

in groep 1 : een afwijkende foetale hartfrequentie (n=13), een 5 minuten Apgar-score van 6 of lager (n=14), een pH van navelstrengbloed van 7.20 of lager en een B.E. van -10.0 of lager (base deficit >10.0 mmol/l, n=3), beademing in de eerste levensweek met pO<sub>2</sub> van 40 mm Hg of lager (n=19), en in aansluiting hierop ook postnatale hypoxie : beademing gedurende meer dan 7 dagen na de geboorte (n=39) en bronchopulmonale dysplasie (n=5)

in groep 2 : een afwijkende foetale hartfrequentie (n=25), een 5 minuten Apgar-score van 6 of lager (n=16), een pH van navelstrengbloed van 7.20 of lager en een B.E. van -10.0 of lager (base deficit >10.0 mmol/l, n=9), beademing in de eerste levensweek met pO<sub>2</sub> van 40 mm Hg of lager (n=27), en vervolgens beademing gedurende meer dan 7 dagen na de geboorte (n=22) en bronchopulmonale dysplasie (n=5)

in groep 3 : een afwijkende foetale hartfrequentie (n=7), een 5 minuten Apgar-score van 6 of lager (n=10), een pH van navelstrengbloed van 7.20 of lager en een B.E. van -10.0 of lager (base deficit >10.0 mmol/l, n=6), beademing in de eerste levensweek met pO<sub>2</sub> van minder dan 40 mm Hg (n=9), beademing gedurende meer dan 7 dagen na de geboorte (n=3). Zeven kinderen uit groep 3 werden beademd in verband met meconiumaspiratie.

#### CONTROLEGROEPEN :

De kinderen in de controlegroepen hadden een normale foetale hartfrequentie, een 1-minuut Apgar score van 5 of hoger en een 5-minuten Apgar score van 7 of hoger, en -wanneer dit onderzocht was- een pH van navelstrengbloed van 7.25 of hoger. Bij de kinderen uit deze groepen die beademd werden, vond maximaal 2 dagen beademing plaats en waren de arteriële pO<sub>2</sub>-waarden altijd 60 mmHg of meer geweest.

Groep 4 bestond uit 18 kinderen, groep 5 bestond uit 37 kinderen (Tabel 5.1). In groep 4 was geen van de kinderen dysmatuur, in groep 5 waren 7 van de 37 (19%) kinderen dysmatuur.

## METHODEN

Visuele functies werden onderzocht in een onderzoekkamer op de polikliniek neonatologie van het Sophia Kinderziekenhuis. Bij alle kinderen werd primair de ontwikkeling van de visus vastgesteld. Hiervoor werd gebruik gemaakt van hetzij FPL of OPL, hetzij van de methode van "Acuity Cards". In 1983 en 1984 werden FPL/OPL gebruikt, in 1985 werd vnl. de methode van "Acuity Cards" gebruikt. Omdat deze laatste methode iets minder tijd vergde dan FPL/OPL bood dit de mogelijkheid de ontwikkeling van het gezichtsveld, de binoculaire en monoculaire OKN en de visuele dreig-knip respons in dezelfde testsessie te onderzoeken. Vanaf 1984 werden de grenzen van het gezichtsveld onderzocht. In dat jaar werd de procedure als volgt uitgevoerd: tegen een egaal grijze achtergrond werd het kind een witte bal met een diameter van 4 cm op een grijze stok voorgehouden. Wanneer het kind deze centrale bal fixeerde, werd links of rechts vanuit de periferie een tweede witte bal van dezelfde afmetingen op een grijze stok naar de centrale bal toe bewogen. Uit de oog- en hoofdbewegingen van het kind werd afgeleid, dat de perifere stimulus waargenomen was en vervolgens werden de grenzen van het gezichtsveld geschat. Na de ontwikkeling van een boogperimeter (oktober 1984) werd kwantitatief onderzoek van het gezichtsveld verricht zoals in hoofdstuk 2 beschreven is. De afmetingen van het gezichtsveld getest tegen een grijze achtergrond zijn iets kleiner dan de waarden verkregen bij onderzoek tegen een zwarte achtergrond (Van Hof-van Duin en Mohn 1987).

De binoculaire en monoculaire OKN werden opgewekt door middel van een patroon van 105 x 40 cm dat bestond uit "random dots" van 1 cm<sup>2</sup>. Dit patroon werd afwisselend voor het kind naar rechts en naar links bewogen. Oogbewegingen werden geobserveerd.

De visuele dreig-knip respons en het onderzoek van uitwendige kenmerken werden verricht als in hoofdstuk 2 beschreven is.

Bij het onderzoek van alle kinderen waren 3 ervaren onderzoekers aanwezig.

### LEEFTIJD VAN ONDERZOEK :

Vervolgonderzoek van kinderen met perinatale complicaties vond plaats op de gecorrigeerde leeftijd van 6 weken, 3 maanden, 6 maanden, 9 maanden en 12

maanden. In dit hoofdstuk zijn de resultaten beschreven van onderzoek van visuele functies op de leeftijd van 3, 6, 9 en 12 maanden.

De pediatrische ontwikkeling en de ontwikkeling van de neuromotoriek van deze kinderen werden bij polikliniekbezoek onderzocht door dr.W.P.F.Fetter en dr.W.Baerts, neonatologen, en door mevr.L.E.Borst, revalidatie-arts.

Echografisch onderzoek van het cerebrum door de grote fontanel werd in de neonatale periode verricht door dr.W.Baerts, neonatoloog, bij alle kinderen met een geboortegewicht van minder dan 2000 g en op klinische indicatie bij alle kinderen met een hoger geboortegewicht.

In Tabel 5.2 zijn de aantallen onderzochte kinderen per groep en per testleeftijd vermeld. Aangezien deze kinderen onderzocht zijn in het kader van een onderzoek naar de ontwikkeling van visuele functies vroeg in het eerste levensjaar en retrospectief nagegaan is welke van deze kinderen perinatale hypoxie doorgemaakt hadden, zijn de aantallen onderzochte kinderen op de leeftijden van 3 en 6 maanden hoger dan op de testleeftijden van 9 en 12 maanden.

## RESULTATEN

In de Tabellen 5.2, 5.3 en 5.4 zijn de resultaten van het onderzoek van visuele functies vermeld. In de Tabellen 5.2 en 5.4 zijn de aantallen kinderen vermeld bij wie één of meer afwijkingen geconstateerd werden in binoculaire gezichtsscherpte, binoculair gezichtsveld en/of de binoculaire OKN. Deze drie visuele functies zijn relatief eenvoudig op zeer jeugdige leeftijd, d.w.z. onder de leeftijd van drie maanden, te onderzoeken, waarbij het mogelijk is een onderscheid te maken tussen kinderen die normaal en kinderen die afwijkend functioneren. Bovendien zijn twee van deze functies, t.w. de gezichtsscherpte en het gezichtsveld van belang voor de algemene ontwikkeling van kinderen. Afwijkingen in gezichtsscherpte en/of het gezichtsveld betekenen een ernstige handicap.

In Tabel 5.5 zijn de aantallen kinderen vermeld die afwijkingen hadden in visuele functies, waarbij tevens aangegeven is hoeveel kinderen met een afwijking in de betreffende functie ook afwijkingen in andere visuele functies vertoonden. In deze Tabel zijn ook de bevindingen van onderzoek van de neuromotoriek en schedelechografie weergegeven.

Van de 124 kinderen die hypoxie doorgemaakt hadden, werden er 61 eenmaal, 38 tweemaal en 25 driemaal onderzocht hetgeen resulteerde in 212 onderzoeken. Van de 55 kinderen uit de controlegroepen werden 27 kinderen eenmaal, 16 tweemaal, 7 driemaal en 5 viermaal onderzocht. Dit resulteerde in 100 onderzoeken.

#### GEZICHTSSCHERPTE

De resultaten van het onderzoek van de gezichtsscherpte werden vergeleken met de voor dit laboratorium bepaalde normaalwaarden voor FPL/OPL (Van Hof-van Duin en Mohn 1986a) en "Acuity Cards" (Mohn en Hof-van Duin 1986c, Mohn *et al.*, *ter perse*). Een visus lager dan de 5<sup>e</sup> percentiel werd als afwijkend beschouwd.

In totaal werd de gezichtsscherpte 153-maal met behulp van FPL/OPL en 159-maal door middel van "Acuity Cards" onderzocht. Bij 8 tests (zesmaal met FPL/OPL, 3.9% van de tests, en tweemaal met "Acuity Cards", 1.3% van de tests) moest het onderzoek gestaakt worden en kon de gezichtsscherpte niet vastgesteld worden door slaperigheid van het kind.

In het eerste levensjaar werden afwijkingen van de gezichtsscherpte vastgesteld bij 20 (18%) van de preterm geboren kinderen die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden, bij 3 (25%) van à terme geboren kinderen die hypoxie doorgemaakt hadden en bij 4 (7%) van de prematuur geboren controlekinderen. Op de testleeftijden van 3 en 6 maanden waren er bij kinderen die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden meer afwijkingen in de binoculaire gezichtsscherpte aanwezig dan bij de controlekinderen (Tabel 5.3). De percentages afwijkingen bij vroeggeborenen die hypoxie doorgemaakt hadden namen na de 6<sup>e</sup> maand af en op de leeftijd van 9 en 12 maanden waren er geen duidelijke verschillen meer tussen de hypoxie- en controlegroepen. Op de leeftijd van 1 jaar hadden slechts 2 van de 36 (6%) kinderen met perinatale hypoxie afwijkingen in de binoculaire gezichtsscherpte. Dit percentage is niet significant hoger dan dat van de controlegroepen. Waarschijnlijk is hier sprake van herstel. De aantallen à terme geboren kinderen zijn te gering om over het percentage afwijkingen in de loop van het eerste levensjaar een uitspraak te kunnen doen.

**TABEL 5.2 Aantallen afwijkingen in visuele functies in het eerste levensjaar voor hypoxie- en controlegroepen**

<b>Hypoxie groepen</b>	<b>n =</b>	<b>AC</b>	<b>(%)</b>	<b>VF<sub>b</sub></b>	<b>(%)</b>	<b>OKN<sub>b</sub></b>	<b>(%)</b>	<b>OKN<sub>m</sub></b>	<b>(%)</b>	<b>Dreig</b>	<b>(%)</b>	<b>Oogst</b>	<b>(%)</b>	<b>AC, VF, OKN<sub>b</sub></b>	<b>(%)</b>
preterm	112	20/112	(18)	24/73	(33)	25/107	(23)	38/80	(48)	2/93	(2)	13/52	(25)	51/112	(46)
à terme	12	3/12	(25)	6/11	(54)	4/12	(33)	5/9	(56)	0/10	(0)	1/6	(17)	9/12	(75)
<b>Controle groepen</b>															
preterm	55	4/54	(7)	3/36	(8)	7/53	(13)	20/38	(53)	1/44	(2)	5/28	(18)	12/55	(22)

*Tabel 5.2*

*Aantallen afwijkingen in visuele functies van de hypoxie- en controlegroepen in het eerste levensjaar.*

*Per groep zijn uitgezet: het aantal kinderen, de binoculaire gezichtsscherpte (AC), het binoculaire gezichtsveld (VF<sub>b</sub>), de binoculaire OKN (OKN<sub>b</sub>), de monoculaire OKN na de 20<sup>e</sup> gecorrigeerde levensweek (OKN<sub>m</sub>), de visuele dreig-knip respons na de 17<sup>e</sup> gecorrigeerde levensweek (Dreig), de oogstand onderzocht met cornea-reflexbeelden (Oogstand).*

*Bij de visuele functies is in de noemer het aantal onderzochte kinderen en in de teller het aantal kinderen met een afwijking in de betreffende functie weergegeven.*

*In de laatste kolom zijn de aantallen afwijkingen in binoculaire gezichtsscherpte (AC), en/of het binoculaire gezichtsveld (VF<sub>b</sub>) en/of de binoculaire OKN (OKN<sub>b</sub>) weergegeven.*

*Kinderen die bij herhaling afwijkingen in eenzelfde visuele functie vertoonden, zijn slechts eenmaal meegeteld.*



**TABEL 5.3 Aantallen afwijkingen in visuele functies per groep op de verschillende testleeftijden**

testleeftijd (med, wk)	groep	n =	AC (%)	VF <sub>b</sub> (%)	OKN <sub>b</sub> (%)	OKN <sub>m</sub> (%)	Dreig. (%)	Oogstand (%)
13 2/7	1	33	5/33 (15)	1/21 ( 5)	7/33 (21)	-	-	2/17 (12)
13 6/7	2	26	5/26 (19)	2/9 (22)	5/20 (25)	-	-	4/10 (40)
12 3/7	3	5	2/5 (40)	1/3 (33)	3/5 (60)	-	-	0/5 ( 0)
13 3/7	4	10	0/10 ( 0)	0/8 ( 0)	2/9 (22)	-	-	0/6 ( 0)
13 1/7	5	20	2/18 ( 6)	1/11 ( 9)	3/16 (16)	-	-	2/10 (20)
26 6/7	1	34	4/34 (12)	6/24 (24)	5/34 (15)	17/33 (52)	1/31 (3)	4/25 (16)
26 2/7	2	29	4/29 (14)	8/16 (50)	5/27 (19)	13/25 (52)	1/22 (5)	2/10 (20)
25 5/7	3	6	1/5 (20)	2/6 (33)	1/6 (17)	3/6 (50)	0/5 (0)	0/3 ( 0)
26 5/7	4	13	1/13 ( 8)	2/12 (20)	1/13 ( 8)	10/13 (77)	0/13 (0)	0/7 ( 0)
27	5	15	1/15 ( 7)	0/9 ( 0)	2/14 (14)	6/14 (43)	0/11 (0)	1/7 (14)
39 5/7	1	21	1/20 ( 5)	5/16 (31)	1/21 ( 5)	8/18 (44)	0/19 (0)	2/14 (14)
39 3/7	2	17	1/17 ( 6)	6/12 (50)	3/14 (21)	5/12 (42)	1/12 (8)	1/5 (20)
39 1/7	3	6	1/6 (17)	3/6 (50)	1/6 (17)	3/5 (60)	0/6 (0)	0/4 ( 0)
40 3/7	4	6	0/5 ( 0)	0/5 ( 0)	0/4 ( 0)	1/4 (25)	0/4 (0)	1/4 (25)
40	5	15	1/15 ( 7)	0/11 ( 0)	0/15 ( 0)	4/13 (31)	1/15 (7)	1/9 (11)
53 5/7	1	13	0/13 ( 0)	4/13 (31)	2/13 (15)	4/10 (40)	0/11 (0)	2/8 (25)
52 4/7	2	17	1/17 ( 6)	3/14 (21)	2/15 (13)	1/12 ( 8)	0/14 (0)	1/6 (17)
53 3/7	3	6	1/5 (20)	0/6 ( 0)	0/6 ( 0)	0/3 ( 0)	0/5 (0)	0/4 ( 0)
54 1/7	4	6	0/5 ( 0)	0/5 ( 0)	0/5 ( 0)	1/4 (25)	0/4 (0)	0/5 ( 0)
52 3/7	5	14	0/13 ( 0)	0/7 ( 0)	0/14 ( 0)	3/9 (33)	0/12 (0)	2/5 (40)

*Tabel 5.3*

*Afwijkingen in visuele functies van de groepen 1 t/m 5 op de testleeftijden 13, 26, 39 en 52 weken.*

*Zie voor een verklaring van de gebruikte afkortingen Tabel 5.2. Per groep is tevens de mediane testleeftijd uitgezet.*

**TABEL 5.4 Afwijkingen in binoculaire gezichtsscherpte, binoculair gezichtsveld en/of de binoculaire OKN per groep op de verschillende testleeftijden**

groep	testleeftijd (med, weken)	n =	AC, VF, OKN <sub>b</sub> (%)
Hypoxie preterm	13 <sup>4</sup> / <sub>7</sub>	59	20/59 (34)
Hypoxie à terme	12 <sup>3</sup> / <sub>7</sub>	5	4/5 (80)
Controle preterm	13 <sup>2</sup> / <sub>7</sub>	30	3/31 (19)
Hypoxie preterm	26 <sup>4</sup> / <sub>7</sub>	63	21/63 (33)
Hypoxie à terme	26 <sup>5</sup> / <sub>7</sub>	6	3/6 (50)
Controle preterm	26 <sup>6</sup> / <sub>7</sub>	28	7/28 (25)
Hypoxie preterm	39 <sup>4</sup> / <sub>7</sub>	38	12/38 (32)
Hypoxie à terme	39 <sup>1</sup> / <sub>7</sub>	6	3/6 (50)
Controle preterm	40 <sup>1</sup> / <sub>7</sub>	21	3/21 ( 5)
Hypoxie preterm	53 <sup>1</sup> / <sub>7</sub>	30	9/30 (30)
Hypoxie à terme	53 <sup>3</sup> / <sub>7</sub>	6	1/6 (17)
Controle preterm	53 <sup>2</sup> / <sub>7</sub>	20	0/20 ( 0)

*Tabel 5.4*

*Afwijkingen in gezichtsscherpte, binoculair gezichtsveld en/of de binoculaire OKN voor de verschillende groepen op de afzonderlijke testleeftijden.*

*In de laatste kolom zijn de aantallen kinderen met afwijkingen in binoculaire gezichtsscherpte (AC), en/of het binoculaire gezichtsveld (VF<sub>b</sub>) en/of de binoculaire OKN (OKN<sub>b</sub>) aangegeven als in de Tabellen 5.2 en 5.3.*

Zeven van de kinderen die hypoxie doorgemaakt hadden en 2 van de controlekinderen met afwijkingen in de gezichtsscherpte toonden herstel bij herhaling van het onderzoek enige tijd later, terwijl één kind na perinatale hypoxie bij herhaling afwijkingen hield. Vier kinderen die

hypoxie doorgemaakt hadden vertoonden aanvankelijk geen visusafwijkingen, doch herhaald onderzoek bracht afwijkingen aan het licht. Bij 74 kinderen (49 kinderen die hypoxie doorgemaakt hadden en 25 controlekinderen) was de visus ook bij herhaling normaal.

Alle kinderen die in de neonatale periode zuurstof toegediend gekregen hebben zijn ophthalmologisch onderzocht. Bij geen van de post-hypoxische kinderen met een lage gezichtsscherpte waren er oogheelkundige oorzaken voor de lage visus. Bij één van de controlekinderen met een lage visus bestond een myopie van -10 dioptrie. Bij onderzoek van dit kind met brilcorrectie enkele maanden later bleek de visus normaal.

Tussen de twee groepen preterm geboren en die hypoxie doorgemaakt hadden, geboren na 28 3/7 resp. 32 6/7 week, bleek geen verschil in gezichtsscherpte te bestaan.

De relatie tussen afwijkingen in de gezichtsscherpte en andere afwijkingen in visuele functies wordt verderop in dit hoofdstuk besproken.

#### GEZICHTSVELD

Zoals in de bespreking van de methoden van dit hoofdstuk vermeld is, werden vanaf 1984 de grenzen van het gezichtsveld onderzocht. In 1984 werd gezichtsveldonderzoek verricht met witte ballen tegen een grijze achtergrond waarbij de grootte van het gezichtsveld werd geschat. Vanaf 1985 werd het gezichtsveld kwantitatief onderzocht d.m.v. kinetische perimetrie, waarbij de boogperimeter tegen een zwarte achtergrond was opgesteld (zie hoofdstuk 2). Wanneer dit enigszins mogelijk leek, werden ook de grenzen van het monoculaire gezichtsveld vastgesteld. Aangezien dit onderzoek echter niet systematisch plaatsvond, worden hier alleen de resultaten van het binoculaire gezichtsveld vermeld.

Onderzoek van de uitbreiding van het binoculaire gezichtsveld in het eerste levensjaar werd in totaal 183-maal verricht bij 84 kinderen uit de groepen 1, 2 of 3 en bij 36 van de controlekinderen (Tabel 5.2). Uit Tabel 5.2 blijkt, dat bij 95 van de 120 onderzoeken (79%) op (gecorrigeerde) leeftijden van 9 en 12 maanden een bepaling van het gezichtsveld verricht was.

In dezelfde onderzoeksperiode zijn in ons laboratorium door onderzoek van gezonde kinderen normaalwaarden vastgesteld voor de ontwikkeling van het

binoculaire en monoculaire gezichtsveld (Mohn en Van Hof-van Duin 1986a). Indien de uitbreiding van het binoculaire gezichtsveld kleiner was dan de 5<sup>e</sup> percentiel werd het gezichtsveld te klein bevonden. Uit de studie van Mohn en Van Hof-van Duin bleek tevens, dat bij 95% van de gezonde kinderen het verschil tussen linker- en rechterdeel van het gezichtsveld kleiner was dan 13°. Een links-rechts verschil van 13° of meer werd derhalve als afwijkend beschouwd.

Afwijkingen van het binoculaire gezichtsveld in het eerste levensjaar werden aangetoond bij 33% van de vroeggeborenen in de hypoxie groep, bij 54% van de à terme geboren en bij 8% van de controlekinderen. Na de leeftijd van 6 maanden deden zich in de controle-groepen geen afwijkingen meer voor in de uitbreiding van het binoculaire gezichtsveld, terwijl bij de hypoxie groepen nog wel afwijkingen geconstateerd werden.

Twee van de kinderen uit groep 4 bij wie op de gecorrigeerde leeftijd van 26 weken een te klein gezichtsveld aangetoond werd, hadden bij herhaald onderzoek 3 maanden later geen afwijkingen meer. Bij 17 post-hypoxische kinderen met afwijkingen in het binoculaire gezichtsveld (6 uit groep 1, 8 uit groep 2, 3 uit groep 3) werd het onderzoek enige tijd later herhaald. Viermaal (2 uit groep 1, 2 uit groep 2) bleek, dat er ook bij herhaling afwijkingen aangetoond konden worden. In 2 gevallen was er sprake van een klein gezichtsveld, tweemaal bestond er een asymmetrie. Bij de overige 13 kinderen werden er bij herhaling van het onderzoek na 3 tot 6 maanden geen afwijkingen meer aangetoond.

De relatie tussen afwijkingen in het binoculaire gezichtsveld en afwijkingen in andere visuele functies alsmede de ontwikkeling van de neuromotoriek wordt verderop besproken. Ook de relatie met schedel-echografische afwijkingen wordt verderop in dit hoofdstuk genoemd.

#### OPTOKINETISCHE NYSTAGMUS

##### Binoculaire OKN

De binoculaire OKN werd onderzocht bij 58 kinderen in groep 1 (101-maal), 49 in groep 2 (76-maal), 12 in groep 3 (23-maal), 17 in groep 4 (31-maal) en 36 in groep 5 (63-maal).

Een asymmetrische binoculaire OKN werd bij observatie gevonden in 23% van de post-hypoxische preterm geboren kinderen, bij 33% van de post-hypoxische

à terme geboren kinderen en bij 13% van de controlekinderen (Tabel 5.2). Op alle testleeftijden werden meer afwijkingen gevonden bij de kinderen uit de hypoxiegroepen. Het hoogste percentage afwijkingen werd gevonden in de eerste drie gecorrigeerde levensmaanden (zie Tabel 5.3) : 27% van de kinderen uit de hypoxie groepen en 20% van de kinderen uit de controle-groepen.

De verschillen tussen de hypoxie- en controlegroepen waren het duidelijkst op de leeftijden 39 en 52 weken : in de hypoxiegroepen werd bij 12% van de kinderen afwijkingen aangetroffen, in de controlegroepen werden op deze testleeftijden geen afwijkingen in de binoculaire OKN meer aangetoond.

Bij 9 kinderen (4 uit groep 1, 2 uit groep 2, 1 uit groep 3, 2 uit groep 4) bleek de binoculaire OKN bij herhaling van het onderzoek na 3 tot 9 maanden symmetrisch te zijn geworden, viermaal (3 uit groep 2, 1 uit groep 3) was de binoculaire OKN ook bij herhaling asymmetrisch. In drie van deze 4 kinderen bleek de richtingsvoorkeur van de binoculaire OKN na 3 maanden omgedraaid te zijn. Twee van deze kinderen hadden een gedraineerde hydrocephalus, het andere kind bij wie de richtingsvoorkeur van de binoculaire OKN omgedraaid was ontwikkelde zich langzaam na perinataal ernstige convulsies ten gevolge van hypoxie doorgemaakt te hebben. Bij het vierde kind dat bij herhaling afwijkingen in de binoculaire OKN vertoonde bleek de richtingsvoorkeur ongewijzigd.

Resultaten van onderzoek van andere visuele functies en van de neuromotoriek en schedelechografie bij kinderen met afwijkingen in de binoculaire OKN zijn verderop toegelicht.

#### Monoculaire OKN

Onderzoek van de monoculaire OKN heeft aangetoond, dat bij normale à terme geboren en "low risk" prematuren de monoculaire OKN -althans met de bovenbeschreven methode- symmetrisch is vanaf de 20<sup>e</sup> week (gecorrigeerde leeftijd). Als bij observatie de monoculaire OKN van OD en/of OS na de 20<sup>e</sup> week asymmetrisch bleef, werd dit als een teken van vertraagde ontwikkeling beschouwd. In totaal werd bij 89 van de kinderen uit de groepen 1, 2 en 3 en bij 38 kinderen uit de controlegroepen de monoculaire OKN na de 20<sup>e</sup> week (gecorrigeerde leeftijd) onderzocht. Bij 43 kinderen uit de groepen 1, 2 en 3 (48%) en bij 20 van de controlekinderen (53%) bleek de monoculaire OKN asymmetrisch (Tabel 5.3). Deze percentages zijn vrijwel gelijk. In de

meeste casus waarin de monoculaire OKN asymmetrisch was, bestond er een voorkeur voor temporo-nasale stimulatie van een oog, terwijl bij onderzoek van het andere oog ofwel eenzelfde voorkeur voor temporo-nasale stimulatie bestond, ofwel de monoculaire OKN symmetrisch bleek. Slechts tweemaal werd monoculair voor één oog een naso-temporale voorkeur aangetoond, terwijl het andere oog een temporo-nasale voorkeur vertoonde. Bij deze twee kinderen werd binoculair dezelfde richtingsvoorkeur gevonden.

In het eerste levensjaar werd de monoculaire OKN alsnog symmetrisch bij 16 kinderen (groep 1: n=6, groep 2: n=5, groep 3: n=2, groep 4: n=2, groep 5: n=1). In 12 gevallen bleef de monoculaire OKN asymmetrisch.

#### VISUELE DREIG-KNIP RESPONS

Een negatieve visuele dreig-knip respons na de 17<sup>e</sup> week bleek te bestaan bij 2 kinderen die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden. Beide kinderen vertoonden ernstige neurologische afwijkingen : triplexie bij een hydrocephalus. Herhaald onderzoek toonde aan, dat op de leeftijd van 52 weken de visuele dreig-knip respons alsnog positief geworden was.

Eén van de controlekinderen had een negatieve visuele dreig-knip respons op de leeftijd van 40 weken. Tevens werd een voor de leeftijd te lage visus aangetoond. Er waren geen afwijkingen in de andere visuele functies. De neurologische ontwikkeling was normaal. Dit kind is naar een oogarts verwezen voor oogheelkundig onderzoek.

#### UITWENDIGE KENMERKEN, OOGMOTILITEIT EN PUPILREFLEXEN

##### Oogstand

De oogstand werd bij 58 van de kinderen uit de hypoxie-groepen onderzocht met de methode van de cornea-reflexbeeldjes volgens Hirschberg. Bij 14 kinderen (24%) werd een strabismus aangetoond, in 13 gevallen was de oogstand convergent, eenmaal divergent. Vijf van de 28 op deze wijze onderzochte kinderen uit de controlegroepen 4 en 5 (18%) hadden een strabismus convergens.

Een spontaan herstel van strabismus convergens werd geobserveerd bij 5 kinderen op de leeftijden van 6 maanden (tweemaal) en 1 jaar (driemaal). Blijvend strabismus werd gezien bij 5 kinderen die hypoxie doorgemaakt hadden en bij 1 controlekind. In twee van de 6 casus met een blijvend

strabismus was er sprake van scheelzien door een oogspierparese.

#### Overige uitwendige kenmerken

Naast strabismus werden nog andere afwijkingen bij onderzoek van uitwendige kenmerken waargenomen bij 8 kinderen uit de hypoxiegroepen 1, 2 en 3. Deze afwijkingen bestonden uit : een spontane nystagmus (tweemaal), een latente nystagmus (driemaal), oogspierparesen (driemaal) en anisocorie (tweemaal). Bij geen van de kinderen uit de controlegroepen 4 en 5 werden dergelijke afwijkingen geconstateerd.

#### COMBINATIES VAN AFWIJKINGEN

Onderzocht is, of zich specifieke patronen of combinaties van afwijkingen voordeden.

Daartoe zijn in Tabel 5.5 a t/m c de aantallen kinderen per groep weergegeven met afwijkingen in een of meer visuele functies in het eerste levensjaar. In de matrix geven de onderstreepte getallen het aantal kinderen met afwijkingen in de betreffende visuele functie weer. Per functie is tevens aangegeven hoeveel kinderen met afwijkingen in één visuele functie ook afwijkingen in andere visuele functies vertoonden. Eveneens zijn in deze Tabel de resultaten van onderzoek van de neuromotoriek en schedelechografie weergegeven.

Een frequent voorkomende combinatie was het optreden van strabismus en een asymmetrische monoculaire OKN na de 20<sup>e</sup> week. Bij alle 15 kinderen (groep 1: n=7, groep 2: n=3, groep 3: n=1, groep 4: n=1, groep 5: n=3) met een strabismus bij wie de monoculaire OKN na de 20<sup>e</sup> week onderzocht werd was deze asymmetrisch. Uit Tabel 5.5 blijkt tevens, dat een asymmetrische monoculaire OKN bij controlekinderen vaak geconstateerd werd zonder dat er andere afwijkingen in visuele functies bestonden. Bij kinderen uit de hypoxiegroepen met een asymmetrische monoculaire OKN werden daarentegen dikwijls ook afwijkingen in andere functies waargenomen.

Doordat niet bij alle kinderen alle functies onderzocht konden worden, is het onmogelijk aan te geven of er specifieke patronen van afwijkingen ontstaan zijn.

**Tabel 5.5 Combinaties van afwijkende testresultaten in het eerste levensjaar**

**A: Hypoxie, preterm**

	AC	VFb	OKNb	OKNm	Dreig	Oogst	Neuro	Div	ECHO		totaal
									(a)	(b)	
AC	20	4	8	6	1	5	9	5	2	11	112
VFb	4	24	10	16	2	7	8	4	6	7	73
OKNb	8	10	25	12	1	4	14	7	3	13	107
OKNm	6	16	12	38	2	10	13	3	8	11	80
Dreig	1	2	1	2	2	1	1	1	0	0	93
Oogst	5	7	4	10	1	13	7	2	3	4	52
Neuro	9	8	14	13	1	7	37	5	8	14	122
Div	5	4	7	3	1	2	5	10	0	5	107
ECHO											101
licht/matig	2	6	3	8	0	3	8	0	25	-	
ernstig	11	7	13	11	0	4	14	5	-	34	

**B: Hypoxie, à terme**

	AC	VFb	OKNb	OKNm	Dreig	Oogst	Neuro	Div	ECHO		totaal
									(a)	(b)	
AC	3	1	0	2	0	1	1	0	0	1	12
VFb	1	6	3	4	0	1	3	0	0	1	11
OKNb	0	3	4	2	0	3	0	0	0	1	12
OKNm	2	4	2	5	0	1	3	0	0	1	9
Dreig	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10
Oogst	1	1	0	1	0	1	0	0	0	1	6
Neuro	1	3	3	3	0	0	5	0	0	1	12
Div	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12
ECHO											5
licht/matig	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
ernstig	1	1	1	1	0	1	1	0	0	3	

**C: Controle, preterm**

	AC	VFb	OKNb	OKNm	Dreig	Oogst	Neuro	Div	ECHO		totaal
									(a)	(b)	
AC	5	0	1	2	1	0	1	0	0	0	54
VFb	0	3	1	1	0	0	1	0	1	1	36
OKNb	1	1	7	3	0	1	2	0	1	2	23
OKNm	2	1	3	20	0	4	8	0	1	3	38
Dreig	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	44
Oogst	1	0	1	4	0	5	2	0	0	1	28
Neuro	1	1	2	8	0	2	13	0	3	0	55
Div	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	55
ECHO											24
licht/matig	0	1	1	1	0	0	3	0	5	0	
ernstig	0	1	2	3	0	1	0	0	0	6	



Tabel 5.5

*Combinaties van afwijkingen in visuele functies, de neuromotorische ontwikkeling en schedelechografische bevindingen in het eerste levensjaar van preterm geboren en met perinatale hypoxie (Tabel 5.5.A), à terme geboren en met perinatale hypoxie (Tabel 5.5.B) en controlekinderen (Tabel 5.5.C)*

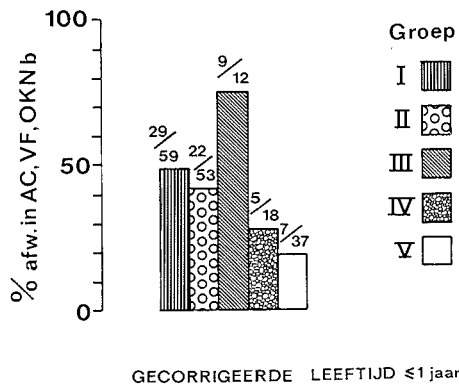
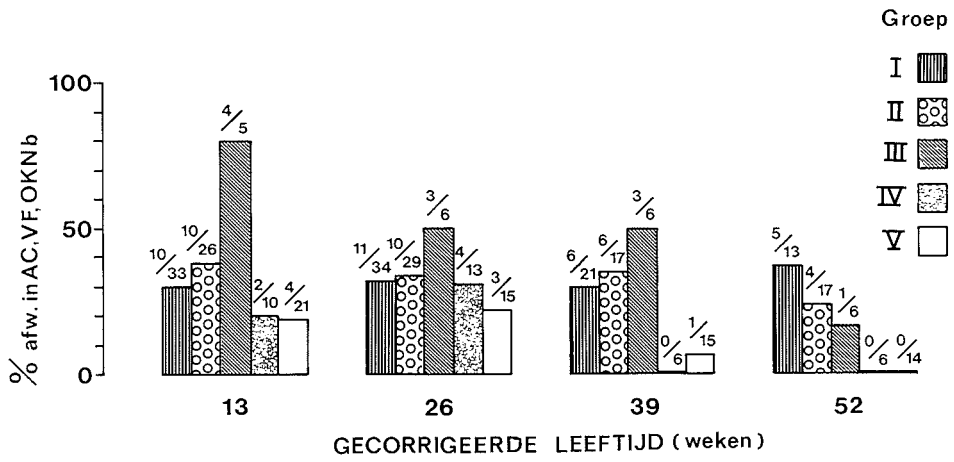
*In de dikgedrukte velden van de matrix zijn de aantallen kinderen weergegeven met afwijkingen in de binoculaire gezichtsscherpte (AC), het binoculaire gezichtsveld (VF<sub>b</sub>), de binoculaire OKN (OKN<sub>b</sub>), de monoculaire OKN na de 20<sup>e</sup> week (OKN<sub>m</sub>), de visuele dreig-knip respons na de 17<sup>e</sup> week (Dreig) en diverse (Div) visuele afwijkingen (zoals spontane/latente nystagmus, oogspierparesen), afwijkingen in de neuromotoriek (Neuro) en bij schedelechografisch onderzoek (ECHO "lichte/matige" en "ernstige" afwijkingen).*

*Rechts in de matrix zijn de totale aantallen kinderen vermeld bij wie de betreffende functie onderzocht is.*

*Van de kinderen met afwijkingen is het aantal afwijkingen in andere functies in de niet-onderstreepte velden aangegeven.*

De binoculaire gezichtsscherpte, het binoculaire gezichtsveld en de binoculaire OKN zijn vanaf de geboorte te onderzoeken. Slechts bij een gering percentage kinderen is onderzoek op de leeftijd van 3 maanden niet mogelijk (zie hoofdstuk 4). Op zeer jonge leeftijd is onderscheid tussen normaal en afwijkend functioneren mogelijk. Bij onderzoek van deze drie functies werden op alle testleeftijden meer afwijkingen geconstateerd bij de hypoxiegroepen dan bij de controlegroepen (Tabel 5.2, 5.4).

Van de 124 kinderen uit de groepen 1,2 en 3 hadden 60 (48%) afwijkingen in de binoculaire visus en/of het binoculaire gezichtsveld en/of de binoculaire OKN, terwijl van de 55 controlekinderen 12 (22%) afwijkingen in een of meer van deze functies vertoonden. Het verschil tussen de groepen 1 en 2 en de controlegroepen 4 en 5 (groepen met een vergelijkbare zwangerschapsduur als de groepen 1 en 2) bleek significant ( $P < 0.01$ ,  $X^2$ -toets). De onderlinge verschillen tussen de groepen 1, 2 en 3 (kinderen van verschillende zwangerschapsduur die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden) bleken niet significant. Ook de verschillen tussen de groepen 4 en 5 waren niet significant. De resultaten van de verschillende groepen zijn grafisch weergegeven in Fig.5.1 en Fig.5.2.



*Fig. 5.1*

*Percentage afwijkingen in de binoculaire gezichtsscherpte (AC), en/of het binoculaire gezichtsveld (VF) en/of de binoculaire OKN (OKN<sub>b</sub>) van de groepen 1 t/m 5 op de leeftijden 13, 26, 39 en 52 weken.*

*Boven elke verticale balk is in de noemer het totaal aantal onderzochte kinderen en in de teller het aantal kinderen met afwijkingen weergegeven.*

*Fig.5.2*

*Percentage afwijkingen in de binoculaire gezichtsscherpte (AC) en/of het binoculaire gezichtsveld (VF) en/of de binoculaire OKN (OKN<sub>b</sub>) in het eerste levensjaar voor de groepen 1 t/m 5. Kinderen met afwijkingen die meerdere malen onderzocht zijn, werden slechts eenmaal meegeteld.*

*Boven elke verticale balk is in de noemer het totaal aantal onderzochte kinderen en in de teller het aantal kinderen met afwijkingen weergegeven.*

#### NEUROMOTORISCHE ONTWIKKELING

In Tabel 5.6 zijn de aantallen kinderen weergegeven met afwijkingen in de ontwikkeling van de binoculaire gezichtsscherpte en/of het binoculaire gezichtsveld en/of de binoculaire OKN in relatie tot de bevindingen bij onderzoek van de neuromotoriek van deze kinderen op het moment van onderzoek van visuele functies. De ontwikkeling van de neuromotoriek werd onderzocht door dr.W.P.F.Fetter en dr.W.Baerts, neonatologen, en door mevr.L.E.Borst, revalidatie-arts. De afwijkingen in de neuromotoriek varieerden van duidelijke afwijkingen in houding en spiertonus tot ernstige psychomotore retardatie en cerebrale paresen.

Ernstige afwijkingen in de ontwikkeling van de neuromotoriek werden vastgesteld bij 17 kinderen (7 uit groep 1, 6 uit groep 2, 2 uit groep 3, 2 uit groep 5). De gevonden afwijkingen waren : hemiplegie (n=6), diplegie (n=5), triplegie (n=1) en ernstige psychomotore retardatie (n=5). Allen vertoonden afwijkingen in een of meer visuele functies. Een lage gezichtsscherpte (n=8), een asymmetrisch of te klein gezichtsveld (n=4), een asymmetrische binoculaire OKN (n=11), een asymmetrische monoculaire OKN na de 20<sup>e</sup> week (n=5), strabismus (n=5), een negatieve visuele dreig-knip respons(n=1), latente nystagmus (n=1) en oogspierparesen (n=1).

**TABEL 5.6 Visuele ontwikkeling en ontwikkeling van de neuromotoriek**

			Neuromotorische ontwikkeling		
			norm.	afw.	totaal
Hypoxie groepen	Ontwikkeling	norm.	46 (37)	18 (15)	65 ( 52)
	van				
	AC, VFb, OKNb	afw.	38 (31)	22 (17)	60 ( 48)
			84 (68)	40 (32)	124 (100)
Controle groepen	Ontwikkeling	norm.	32 (58)	10 (18)	42 ( 76)
	van				
	AC, VFb, OKNb	afw.	10 (18)	3 ( 6)	13 ( 24)
			42 (76)	13 (24)	55 (100)

*Tabel 5.6*

*Ontwikkeling van de neuromotoriek en de ontwikkeling van binoculaire gezichtsscherpte (AC), binoculair gezichtsveld (VFb) en binoculaire OKN (OKNb).*

*Aantallen en percentages kinderen met een of meer afwijkingen (afw.) in binoculaire gezichtsscherpte, binoculair gezichtsveld of de binoculaire OKN zijn uitgezet naar ontwikkeling van de neuromotoriek (normaal -norm.-, of afwijkend -afw.-). Tevens is een onderscheid gemaakt tussen de kinderen die wel (groep 1, 2 en 3) en die geen (groep 4 en 5) perinatale hypoxie doorgemaakt hebben. Achter de aantallen zijn de percentages vermeld.*

In de groepen 1, 2 en 3, -de kinderen die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden- bleken er bij 22 (55%) van de 40 kinderen met neuromotorische afwijkingen abnormale bevindingen in een of meer van deze drie visuele functies te zijn. Van de 84 kinderen zonder neuromotorische afwijkingen hadden 45% (n=38) afwijkingen in genoemde visuele functies. Dit verschil was niet significant ( $P > 0.05$ ,  $\chi^2$ -toets).

Van de 13 kinderen uit de groepen 4 en 5 met neuromotorische afwijkingen had 23% (n=3) afwijkingen in binoculaire gezichtsscherpte, binoculair gezichtsveld, of binoculaire OKN. Van de 42 kinderen zonder neuromotorische afwijkingen was dit 24% (n=10).

Hieruit blijkt, dat ernstige afwijkingen van de neuromotorische ontwikkeling gepaard gaan met stoornissen in visuele functies, terwijl lichte neuromotorische afwijkingen niet altijd gekoppeld zijn aan visuele afwijkingen.

#### SCHUDELECHOGRAFIE

Schedelechografie werd in de neonatale periode verricht door dr.W.Baerts, neonatoloog bij 146 kinderen (55 uit groep 1, 46 uit groep 2, 5 uit groep 3, 16 uit groep 4, 24 uit groep 5). Bij deze kinderen werd tenminste tweemaal schedelechografisch onderzoek verricht in de eerste twee levensweken. Bij 63 kinderen (groep 1 n=21, groep 2 n=20, groep 3 n=2, groep 4 n=10, groep 5 n=14) werden geen afwijkingen aangetoond.

In Tabel 5.7 zijn de resultaten van het onderzoek van de binoculaire gezichtsscherpte, het binoculaire gezichtsveld en de binoculaire OKN uitgezet tegen de bevindingen bij schedelechografisch onderzoek. De afwijkingen bij schedelechografisch onderzoek zijn ingedeeld als "lichte tot matige afwijkingen" en "ernstige afwijkingen". Bij de groep van lichte tot matige afwijkingen werden die afwijkingen ondergebracht waarvan verondersteld wordt, dat ze een geringe kans hebben op het ontstaan van blijvende cerebrale schade (Palmer *et al.* 1982, Ment *et al.* 1982, Stewart *et al.* 1983, Dubowitz *et al.* 1984, McMenamin *et al.* 1984, McGuinness en Smith 1984, De Vries *et al.* 1985, Fawer *et al.* 1985, Papile *et al.* 1978, Fitzhardinge *et al.* 1982, Baerts en Barth 1986). In de groep van de lichte tot matige afwijkingen bevonden zich afwijkingen als subependymale en intraventriculaire bloedingen zonder ventrikeldilatatie. In de categorie van "ernstige afwijkingen" werden kinderen ondergebracht met de volgende afwijkingen : intraventriculaire bloedingen met ventrikeldilatatie, bloeding in het hersenparenchym, duidelijke al dan niet symmetrische ventrikeldilatatie, periventriculaire cystes en leucomalacie en hersenzwelling. Deze afwijkingen hebben een veel grotere kans op het ontstaan van blijvende cerebrale stoornissen (zie hoofdstuk 1). Wanneer bij schedelechografisch onderzoek een echodens gebied waargenomen werd, waarvan het niet mogelijk was de precieze aard vast te stellen, werd het onderzoek enkele dagen later herhaald. Bij herhaling bleek het dan wel mogelijk de aard van de afwijking vast te stellen.

**TABEL 5.7 Resultaten van schedelechografisch onderzoek en de ontwikkeling van de binoculaire gezichtsscherpte, het binoculaire gezichtsveld en de binoculaire OKN.**

		SCHEDELECHOGRAFISCHE BEVINDINGEN			Totaal
		geen afw.	'lichte/ matige afw'	'ernstige afw'	
<b>AC, VF, OKNb</b>					
<b>Hypoxie groepen</b>					
1	normaal	14	9	4	27
	afw.	<u>8</u>	<u>5</u>	<u>15</u>	<u>28</u>
		22	14	19	55
2	normaal	12	6	8	26
	afw.	<u>8</u>	<u>5</u>	<u>7</u>	<u>20</u>
		20	11	15	46
3	normaal	1	-	1	2
	afw.	<u>1</u>	<u>-</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
		2	0	3	5
<b>Controle groepen</b>					
4	normaal	7	4	0	11
	afw.	<u>3</u>	<u>0</u>	<u>2</u>	<u>5</u>
		10	4	2	16
5	normaal	14	1	4	19
	afw.	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>0</u>	<u>5</u>
		16	4	4	24

Tabel 5.7

*Ontwikkeling (norm.= normaal, afw.=afwijkend) van binoculaire gezichtsscherpte (AC), binoculair gezichtsveld (VFb) en de binoculaire OKN (OKNb) en bevindingen bij schedelechografisch onderzoek (geen afwijkingen, "lichte/matige" afwijkingen en "ernstige" afwijkingen). Zie de tekst voor een beschrijving van de schedelechografische afwijkingen.*

In Tabel 5.7 zijn de resultaten van onderzoek van de binoculaire gezichtsscherpte en/of het binoculaire gezichtsveld en/of de binoculaire OKN uitgezet tegen de bevindingen bij schedelechografisch onderzoek. Kinderen

met een subependymale of intraventriculaire bloeding zonder ventrikelverwijding bleken niet meer afwijkingen te vertonen in één of meer van de drie bovengenoemde visuele functies dan kinderen zonder echografische afwijkingen. Kinderen met echografische afwijkingen die als "ernstig" geclassificeerd zijn hadden veel meer afwijkingen in één of meer van de drie genoemde visuele functies dan kinderen zonder echografische afwijkingen. Van de 43 kinderen uit de groepen 1 t/m 5 met "ernstige" afwijkingen bij schedelechografie hadden er 26 (60%) afwijkingen in een of meer van deze visuele functies, terwijl van de 70 kinderen zonder echografische afwijkingen er 22 (31%) abnormale bevindingen bij onderzoek van deze visuele functies vertoonde. Deze verschillen zijn significant ( $P < 0.01$ ,  $\chi^2$ -toets).

#### OVERIGE PERINATALE EN POSTNATALE COMPLICATIES

Het effect van enkele perinatale complicaties op de ontwikkeling van visuele functies als binoculaire gezichtsscherpte, binoculair gezichtsveld en de binoculaire OKN is geanalyseerd. Een van deze complicaties, nl. het optreden van hypoxisch-ischemische encephalopathie met convulsies is een rechtstreeks gevolg van de perinatale hypoxie. Een tweede complicatie die met de hypoxie in verband staat is bronchopulmonale dysplasie. Verder werd het effect van dysmaturitas op de ontwikkeling van de binoculaire gezichtsscherpte, het binoculaire gezichtsveld en de binoculaire OKN bestudeerd. Het is bekend, dat dysmaturitas in een ernstige vorm een risico vormt voor de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel,

#### Hypoxisch-ischemische encephalopathie

Kinderen met neonatale convulsies als uiting van hypoxisch-ischemische encephalopathie na perinatale hypoxie hebben een slechte prognose voor wat betreft de ontwikkeling van de motoriek (Holden *et al.* 1982, Bergman *et al.* 1983, Robertson en Feiner 1985, Levene *et al.* 1985, 1986). Van de 11 hypoxische kinderen met neonatale convulsies (groep 1: n=4, groep 2: n=2, groep 3: n=5) had 73% (n=8) afwijkingen in de binoculaire gezichtsscherpte, het binoculaire gezichtsveld of de binoculaire OKN. Dit percentage is hoger dan het percentage afwijkingen in deze functies van de 113 hypoxische kinderen zonder convulsies (nl. 46%, n=52). De verschillen zijn echter niet

significant. Drie van de kinderen met convulsies toonden geen afwijkingen meer bij herhaling van het onderzoek enkele tijd later, doch 4 kinderen hadden ook bij herhaling afwijkingen in één of meer van bovengenoemde visuele functies.

#### Bronchopulmonale dysplasie

Tien kinderen (5 uit groep 1 en 5 uit groep 2) ontwikkelden bronchopulmonale dysplasie in aansluiting op neonatale zuurstof-toediening. Vier van hen hadden afwijkingen in binoculaire gezichtsscherpte, binoculair gezichtsveld of de binoculaire OKN. Dit percentage verschilt niet van de rest van de populatie kinderen met perinatale hypoxie.

#### Dysmaturitas

Dysmaturitas ging niet gepaard met een groter aantal afwijkingen in binoculaire gezichtsscherpte, binoculair gezichtsveld of de binoculaire OKN. Van de 24 dysmature kinderen met perinatale hypoxie had 42% (n=10) afwijkingen in binoculaire gezichtsscherpte, binoculair gezichtsveld of de binoculaire OKN, terwijl 50% (50 van de 100) niet-dysmature kinderen met perinatale hypoxie afwijkingen in een of meer van deze visuele functies vertoonde. Van de 7 dysmature controlekinderen had 29% (n=2) afwijkingen in een of meer van bovengenoemde visuele functies tegenover 21% (10 van de 48) niet-dysmature controlekinderen. De verschillen tussen dysmature en niet-dysmature kinderen in percentages afwijkingen van binoculaire gezichtsscherpte, binoculair gezichtsveld en de binoculaire OKN zijn niet significant ( $P > 0.05$ ,  $X^2$ -toets).

## DISCUSSIE

Ook uit de resultaten van dit hoofdstuk blijkt, dat perinatale hypoxie niet alleen gepaard gaat met neurologische afwijkingen in het eerste levensjaar (zie hoofdstuk 1) maar ook met afwijkingen in visuele functies, zoals reeds in hoofdstuk 3 en door Van Hof-van Duin en Mohn (1984a) gesuggereerd was. Op alle testleeftijden bleken bij kinderen die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden significant meer afwijkingen aangetoond te worden in visuele functies.



#### Ontwikkeling van gezichtsscherpte, gezichtsveld en binoculaire OKN :

In de eerste 6 (gecorrigeerde) levensmaanden werden bij kinderen na perinatale hypoxie meer afwijkingen geconstateerd in de ontwikkeling van de binoculaire gezichtsscherpte, het binoculaire gezichtsveld en de binoculaire OKN. In de tweede helft van het eerste levensjaar verminderde het percentage afwijkingen in gezichtsscherpte en werd het van hypoxie- en controlegroepen gelijk. Dit maakt het bestaan van een herstelmechanisme bij de kinderen die hypoxie doorgemaakt hebben aannemelijk. Bij de in dit hoofdstuk onderzochte kinderen werd primair de gezichtsscherpte onderzocht. Bijna altijd bleek dit onderzoek succesvol. Slechts bij 3.9% van de met FPL/OPL en bij 1.3% van de met "Acuity Cards" geteste kinderen werd het onderzoek niet voltooid. Bij de resultaten van het binoculaire gezichtsveld en de binoculaire OKN bleef er tot het eind van het eerste levensjaar verschil tussen de hypoxie- en de controlegroepen. Verder onderzoek moet uitwijzen of er na het eerste levensjaar nog herstel van deze functies optreedt. Deze drie visuele functies werden speciaal belicht, omdat ze vanaf de geboorte met betrouwbare methoden te onderzoeken zijn en afwijkingen op zeer jonge leeftijd vastgesteld kunnen worden. Tevens is blijkens de resultaten van hoofdstuk 4 het aantal kinderen bij wie deze tests niet voltooid kunnen worden gering. Van de hypoxiegroepen 1, 2 en 3 vertoonde 49%, 42% resp. 75% van de kinderen op een bepaald moment in het eerste levensjaar afwijkingen in een of meer van de drie bovengenoemde functies. Voor de twee controlegroepen 4 en 5 bedroegen deze percentages 28% resp. 19%. Het verschil tussen hypoxische en niet-hypoxische kinderen bleek significant ( $P < 0.01$ ,  $X^2$ -toets).

#### Hypoxie en andere perinatale complicaties :

De vraag of de ernst van de hypoxie invloed had op het ontstaan van afwijkingen lijkt relevant. Niet altijd was bekend of er afwijkingen bestaan hadden in de foetale hartfrequentie, niet altijd was een Apgar-score toegekend en slechts zelden was de zuur-base status van navelstrengbloed bekend, zodat het onmogelijk bleek de ernst van de hypoxie (semi-) kwantitatief vast te leggen.

Ook bij kinderen met brochopulmonale dysplasie, een gevolg van neonatale zuurstoftoediening en vaak gepaard gaande met chronische hypoxie, werden in dit retrospectieve onderzoek niet vaker afwijkingen in bovengenoemde visuele functies aangetoond. Dysmaturitas, een andere perinatale

complicaties waarbij de kans op afwijkingen in het centrale zenuwstelsel althans bij ernstige vormen ervan vergroot lijkt, ging niet gepaard met een toename van het aantal afwijkingen in visuele functies.

#### Zwangerschapsduur :

De zwangerschapsduur bleek in de onderzoekspopulatie van dit hoofdstuk niet van invloed op het ontstaan van afwijkingen in visuele functies als visus, gezichtsveld en de binoculaire OKN na perinatale hypoxie. Geen significante verschillen werden gevonden in de ontwikkeling van de deze drie visuele functies tussen de groepen 1, 2 en 3 geboren na een mediane zwangerschapsduur van 28 3/7 week, 32 6/7 week resp. 39 6/7 week (Tabel 5.3, rechter kolom). Hoewel de acute effecten van hypoxie op het ontstaan van echografisch aangetoonde afwijkingen van het centrale zenuwstelsel van de zwangerschapsduur afhankelijk zijn, uit dit zich niet in een ander ontwikkelingspatroon van visuele functies. Het aantal à terme geboren dat perinatale hypoxie doorgemaakt had, is in deze studie gering. Alleen zeer zieke à terme geboren neonaten werden post-partum naar het Sophia Kinderziekenhuis overgeplaatst en een gedeelte van deze groep kinderen werd na ontslag elders poliklinisch onderzocht.

Op de onderzoeksleeftijd van 13 weken (gecorrigeerde leeftijd) leken er meer afwijkingen te bestaan bij de à terme geboren dan bij de prematuur geboren kinderen die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden. Een mogelijke verklaring hiervoor vloeit voort uit het verschil tussen postnatale en gecorrigeerde leeftijd bij preterm geboren. Men neemt aan, dat herstelprocessen na de perinatale hypoxie in werking treden. Indien men een à terme geboren en een prematuur geboren zuigeling op dezelfde gecorrigeerde leeftijd onderzoekt, zijn de herstelprocessen bij de prematuur geborene langere tijd werkzaam geweest. Het verschil in de duur van het herstel is het aantal weken vroeggeboorte. Systematisch onderzoek van zuigelingen na perinatale hypoxie op jongere leeftijd dan 13 weken moet uitwijzen of bovengenoemde factor van belang is voor het veroorzaken van de verschillen in de eerste levensmaanden tussen preterm geboren en à terme geboren na perinatale hypoxie.

In de studie van Van Hof-van Duin en Mohn (1984a) van 18 gehandicapte kinderen, van wie er 16 perinatale hypoxie doorgemaakt hadden, leken preterm geboren minder ernstige afwijkingen in visuele functies te vertonen dan de à terme geboren. Mogelijk is dit verschil een gevolg van

de perinatale zorg waarmee de pasgeborenen omringd werden. Bij enkele van de à terme geboren uit de studie Van Hof-van Duin en Mohn was de perinatale hypoxie een relatief onverwachte bevinding in de laatste fase van de bevalling thuis of in het ziekenhuis. Bij de preterm geboren in de studie van Van Hof-van Duin en Mohn (1984) werd perinataal een actief beleid gevoerd om complicaties te voorkomen. Alle preterm geboren konden onmiddellijk na de geboorte voor hun hypoxie optimaal behandeld en vervoerd worden (Van Hof-van Duin, persoonlijke mededeling).

Hoewel er geen specifiek patroon van afwijkingen in visuele functies te onderscheiden viel bij de kinderen die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden, bleken vooral binoculaire gezichtsscherpte, binoculair gezichtsveld en binoculaire OKN vaker afwijkend dan bij de premature controlekinderen. Aangezien echter niet bij alle kinderen alle functies onderzocht werden, valt ever specifieke patronen van afwijkingen in deze retrospectieve studie geen definitieve uitspraak te doen.

#### Neuromotoriek en visuele functies :

Bij kinderen uit de hypoxiegroepen 1, 2 en 3 met afwijkingen in de ontwikkeling van de neuromotoriek leken vaker afwijkingen in binoculaire visus, binoculair gezichtsveld en/of de binoculaire OKN te bestaan dan bij kinderen zonder afwijkingen in de neuromotoriek. Deze verschillen waren echter niet significant. Ook kinderen uit de controlegroepen 4 en 5 met neuromotorische afwijkingen bleken niet vaker afwijkingen te vertonen in gezichtsscherpte, gezichtsveld, in de binoculaire OKN. De kinderen in dit hoofdstuk met ernstige afwijkingen in de ontwikkeling van de neuromotoriek hadden in een hoog percentage afwijkingen in visuele functies. Van de 18 kinderen met een cerebrale parese (groep 1: n=7, groep 2: n=6, groep 3: n=2, groep 5: n=2) hadden 16 afwijkingen in de gezichtsscherpte, het gezichtsveld of de binoculaire OKN. Dit is in overeenstemming met de bevindingen van Black (1982) die in 80% van de kinderen met een cerebrale parese afwijkingen in visuele functies aantoonde. In de publicatie van Black werden hoge percentages refractieafwijkingen, strabismus, amblyopie, gezichtsveldafwijkingen beschreven.

#### Schedelechografie :

Kinderen met ernstige afwijkingen bij schedelechografisch onderzoek in de eerste twee levensweken bleken meer afwijkingen in gezichtsscherpte, gezichtsveld en de binoculaire OKN te vertonen, dan kinderen met geen of

relatief geringe afwijkingen. De verschillen zijn significant ( $P < 0.01$ ,  $\chi^2$ -toets). Dit suggereert, dat onderzoek van visuele functies zoals in dit hoofdstuk beschreven is, een bepaalde vorm van functioneren van het centrale zenuwstelsel weergeeft. Ook anderen hebben een duidelijke relatie tussen visuele functies bij kinderen en de aan- of afwezigheid van cerebraal letsel aangetoond. Door Morante *et al.* (1982) en Dubowitz *et al.* (1983) is aangetoond, dat prematuur geboren kinderen met neurologische afwijkingen en periventriculaire of intraventriculaire bloedingen een afwijkende gezichtsscherpte hadden op de gecorrigeerde leeftijd van -4 weken. Computertomografisch onderzoek bij oudere kinderen met ernstige cerebrale visuele stoornissen toonde frequent ventrikeldilatatie (65%) en atrofie van de calcarine cortex (85%) aan (Van Nieuwenhuizen en Willemsse 1984). De relatie tussen schedelechografisch of computertomografisch aangetoonde afwijkingen van het trale zenuwstelsel en de ontwikkeling van visuele functies verdient nadere aandacht. Overigens is het niet altijd eenvoudig de ernst van de neonatale schedelechografie in te schatten. In het bijzonder worden periventriculair echodensiteiten in sommige gevallen gevolgd door blijvende ventrikeldilatatie, in andere gevallen door restloos herstel. Wanneer dergelijke afwijkingen in de neonatale periode geconstateerd worden, kan de ernst ervan alleen door longitudinaal onderzoek vastgesteld worden.

Een wijziging in het beeld van de OKN werd driemaal waargenomen. Bij twee van deze 3 laatste kinderen bestond er een hydrocephalus welke gedraineerd werd. Een van hen werd in de periode tussen twee opeenvolgende onderzoeken van visuele functies geopereerd. Mogelijk hebben bij dit kind en bij het andere kind met een drain intracraniele drukveranderingen geleid tot het gewijzigde beeld van de binoculaire OKN. Bij zes kinderen wezen zowel de asymmetrie in de binoculaire OKN als de asymmetrie in het binoculaire gezichtsveld op een dysfunctie van dezelfde hemisfeer. Bij drie van hen bestond ook een asymmetrie van de neuromotorische ontwikkeling waarbij cerebrale dysfunctie gesuggereerd werd overeenkomstig de bevindingen bij onderzoek van visuele functies, terwijl alle drie een echografisch aangetoonde asymmetrische ventrikeldilatatie hadden. Tevens werd bij twee van hen de asymmetrie van de binoculaire OKN ook bij monoclair onderzoek teruggevonden : een oog vertoonde een voorkeur voor temporo-nasale stimulatie, terwijl het andere oog een voorkeur vertoonde voor naso-

temporale stimulatie. Deze voorkeur bleek gelijk aan de richting van de binoculaire asymmetrie. Bij het derde kind met een asymmetrische ontwikkeling van OKN, gezichtsveld en neuromotoriek werd de monoculaire OKN niet onderzocht omdat het kind tijdens onderzoek ging huilen. De overige drie kinderen met een asymmetrisch gezichtsveld en binoculaire OKN ontwikkelden zich weliswaar langzaam, doch bij schedelechografisch onderzoek en onderzoek van de neuromotoriek werd geen asymmetrie aangetoond. Niet altijd werden er afwijkingen in alle bovengenoemde functies geconstateerd. Eenmaal werd bij een kind met een gedraineerde hydrocephalus en een hemiplegie wel een asymmetrische binoculaire OKN aangetoond, doch het gezichtsveld bleek symmetrisch te zijn.

Andere visuele functies : monoculaire OKN, visuele dreig-knip respons en uitwendige kenmerken

Naast afwijkingen in de visus, het gezichtsveld en de binoculaire OKN werden ook afwijkingen in andere visuele functies aangetoond. In dit hoofdstuk werden een asymmetrische monoculaire OKN na de 20<sup>e</sup> week, een negatieve visuele dreig-knip respons na de 17<sup>e</sup> week of strabismus niet significant vaker aangetoond bij kinderen die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden. Bij veel kinderen bleek de monoculaire OKN na de 20<sup>e</sup> week asymmetrisch. De monoculaire OKN werd opgewekt met de eerder beschreven methode waarbij de stimulatiesnelheid 15-30°/s bedroeg en oogbewegingen werden geobserveerd. Normaliter is de monoculaire OKN na de 20<sup>e</sup> week symmetrisch (Atkinson 1979, Naegele en Held 1982, Van Hof-van Duin en Mohn 1983, 1984b, 1986c). Het percentage kinderen met een asymmetrische monoculaire OKN nam na de 20<sup>e</sup> week af in alle groepen en er was in die gevallen blijkbaar slechts sprake van een vertraagde ontwikkeling. Recent bleek echter bij gezonde à terme geboren kinderen de monoculaire OKN bij een stimulatiesnelheid van 75°/s nog asymmetrisch (Van Hof-van Duin persoonlijke mededeling). Mogelijk is het symmetrisch worden van de monoculaire OKN afhankelijk van de stimualtiesnelheid. Voor nauwkeurige analyse van de monoculaire OKN bij verschillende stimulatiesnelheden is elektro-oculografische registratie noodzakelijk. Met de in dit hoofdstuk toegepaste methode kan echter een goede indruk gekregen worden over de ontwikkeling van de monoculaire OKN (Van Hof-van Duin en Mohn, 1983, 1986c). Door Fledelius is een verhoogde incidentie van deficiente stereopsis waargenomen bij onderzoek van prematuur geboren en op 10-jarige leeftijd.

Bij volwassenen met afwijkingen in het binoculaire dieptezien is een asymmetrie van de monoculaire OKN aangetoond (Van Hof-van Duin en Mohn 1986b). Of kinderen die een asymmetrische monoculaire OKN houden na de 20<sup>e</sup> week ook afwijkingen vertonen in het binoculaire dieptezien is nog onbekend. Verder onderzoek moet uitwijzen of de monoculaire OKN een indruk geeft over de ontwikkeling van stereopsis.

Een spontane of latente nystagmus, oogspierparesen en anisocorie (allen tekenen van neurologische dysfunctie) werden alleen bij de kinderen aangetroffen die hypoxie doorgemaakt hadden.

Al deze afwijkingen zijn ook beschreven bij oudere kinderen na perinatale cerebrale hypoxie (Van Hof-van Duin en Mohn 1984a). De hoge incidentie van strabismus bij preterm geboren en in deze studie (Tabel 5.2) stemt overeen met de bevindingen van Keith en Kitchen (1983) die bij 19% van de kinderen met een geboortewicht van minder dan 1500 gram strabismus aantoonde op een leeftijd van 2 jaar. Onderzoek van de monoculaire gezichtsscherpte bleek mogelijk bij 5 kinderen met een strabismus. In geen van de casus bedroeg het verschil tussen het strabiserende en het niet-strabiserende oog meer dan een halve octaaf (streeppatronen verschillen één octaaf in streepbreedte, wanneer de strepen van het eerste patroon tweemaal zo breed of zo smal zijn als die van het tweede patroon). De monoculaire visus werd bij drie kinderen slechts van één oog onderzocht, omdat het kind tijdens het onderzoek van het andere oog in slaap viel. Bij de overige kinderen met een strabismus werd de monoculaire gezichtsscherpte niet onderzocht. Deze kinderen waren eerder op de ochtend door kinderarts en revalidatiearts onderzocht en waren na het onderzoek van de andere genoemde visuele functies -hetgeen ca. 20 min in beslag nam (zie hoofdstuk 4)- te vermoeid voor verder onderzoek. Onderzoek van de monoculaire gezichtsscherpte bleek in de betreffende test sessie niet meer mogelijk. Alle 15 kinderen met strabismus bij wie de monoculaire OKN na de 20<sup>e</sup> week onderzocht werd, hadden een asymmetrische monoculaire OKN met een richtingsvoorkeur voor temporo-nasale stimulatie van één of beide ogen. Een dergelijke asymmetrie is beschreven bij kinderen met neurologische stoornissen (Van Hof-van Duin en Mohn 1983), bij volwassenen met deficiënte stereopsis en amblyopie (Van Hof-van Duin en Mohn 1986b) en bij "high risk" prematuren (Van Hof-van Duin en Mohn, 1985, 1986c, 1987). Bij twee kinderen ging spontaan herstel van strabismus op de leeftijd van 1 jaar gepaard met het symmetrisch worden van

de monoculaire OKN.

In dit hoofdstuk werd bij geen van de kinderen die hypoxie doorgemaakt hadden en bij slechts één van de controlekinderen bij oogheelkundig onderzoek een oorzaak gevonden voor de afwijkingen in visuele functies. Een cerebrale genese van de afwijkingen in visuele functies lijkt hiermee waarschijnlijk.

Herstel van afwijkingen :

Het percentage afwijkingen in visuele functies bleek af te nemen na de testleeftijd van 26 weken. Vooral het percentage kinderen met een afwijkende gezichtsscherpte nam af. Het optreden van een verbetering van visuele functies werd bevestigd bij enkele kinderen die meer dan eenmaal onderzocht werden. Ook afwijkingen in gezichtsveld, binoculaire en monoculaire OKN, visdreig-knip respons en strabismus bleken herstel te kunnen vertonen.

Verbetering van visuele functies na perinatale hypoxie is een uiting van functioneel herstel van het centrale zenuwstelsel na beschadiging. Voor andere functies van het centrale zenuwstelsel, bijv. de ontwikkeling van de neuromotoriek, is een dergelijk herstel beschreven : Huisjes en Touwen (1983) toonden herstel aan van kinderen die in de neonatale periode neuromotorische afwijkingen vertoond hadden; Nelson en Ellenberg (1982) beschreven kinderen bij wie een in het eerste levensjaar aangetoonde cerebrale parese op de schoolleeftijd verdwenen bleek.

Herstel van visuele functies als de gezichtsscherpte en het gezichtsveld (onderzocht met kwalitatieve methoden) na postnatale cerebrale hypoxie ten gevolge van hartstilstand is o.m. beschreven door Weinberger *et al.* (1962), Sabah (1968) en Barnet *et al.* (1970) bij in totaal 10 kinderen tussen de 8 maanden en 9 jaar. Partiële of volledig herstel van corticale blindheid trad op in enkele weken tot maanden.

Evenals uit de resultaten van hoofdstuk 3 wordt uit de onderzoeksresultaten van de hypoxische kinderen in dit hoofdstuk herstel van visuele functies na cerebrale hypoxie aannemelijk gemaakt. Hierbij lijkt er echter wel een verschil te zijn tussen de gezichtsscherpte en het gezichtsveld : in de tweede helft van het eerste levensjaar was het percentage afwijkingen in gezichtsscherpte van de hypoxie groepen gelijk aan dat van de controle-groepen, terwijl het percentage afwijkingen in het gezichtsveld in de hypoxiegroepen groter was dan dat van de controlegroepen.

De cellulaire mechanismen die aan een vertraagde ontwikkeling en herstel ten grondslag liggen zijn nog niet opgehelderd. Wel is bekend, dat door perinatale hypoxie niet alleen celdood veroorzaakt kan worden, maar dat ook tijdelijk processen als eiwitsynthese in neuronen en gliacellen onderbroken kunnen worden. De invloed hiervan op dendrietvorming, synaptogenese en myelinisatie, processen die in de laatste foetale weken en de eerste levensmaanden een hoge activiteit vertonen, is nog onopgehelderd. Purpura (1976) beschreef een vertraagde dendrietvorming en synaptogenese in de visuele cortex bij zieke vroeggeborenen geboren (zwangerschapsduur : 25-33 weken die na 2-29 dagen overleden. Afwijkingen in de myelinisatie van het centrale zenuwstelsel na hypoxie zijn aangetoond door Dubowitz *et al.* (1985) met "nuclear magnetic resonance-imaging". Vooral in de radiatio optica trad een vertraagde myelinisatie op in het eerste levensjaar. De betekenis hiervan voor de ontwikkeling van visuele functies verdient nader onderzoek.

Door Finger en Almlı (1985) zijn reactieve synaptogenese, "rerouting" van axonen of het achterwege blijven van de normale axonretractie als mogelijke mechanismen van herstel na "early brain damage" genoemd.

Bovenstaand retrospectief onderzoek geeft een indruk over de afwijkingen in visuele functies die na perinatale hypoxie bij jongen kinderen met een verschillende zwangerschapsduur geconstateerd werden.

Alleen door prospectief, longitudinaal onderzoek volgens vaste protocollen zal men kunnen vaststellen welke specifieke patronen van afwijkingen frequent aangetoond kunnen worden en op welke leeftijden bij afzonderlijke kinderen herstel van afwijkingen optreedt. Gelijktijdig onderzoek van andere functies van het centrale zenuwstelsel als de ontwikkeling van de neuromotoriek en onderzoek van met echografie lijkt waardevol om meer inzicht te krijgen in de structuur en functie van het centrale zenuwstelsel na cerebrale hypoxie. Oogheekundige oorzaken van de in deze studie aangetoonde afwijkingen lijken niet frequent aanwezig te zijn. Toch moet bij kinderen met afwijkingen in een of meer visuele functies een oogheekundige oorzaak van afwijkingen uitgesloten worden.

Voor verder inzicht in de omvang en de snelheid van herstelprocessen van kinderen met afwijkingen is vooral onderzoek in het eerste levensjaar en in het bijzonder in de eerste levensmaanden van belang. Dit is de periode



waarin bij gezonde kinderen een zeer snelle ontwikkeling van visus en gezichtsveld optreedt. Toch kan ook na het eerste jaar een verdere ontwikkeling van visuele functies optreden (zie hoofdstuk 3). Het lijkt daarom zinvol het onderzoek van visuele functies niet te beperken tot het eerste levensjaar.

## CONCLUSIES

In het eerste levensjaar hebben kinderen na perinatale hypoxie meer afwijkingen in visuele functies als binoculaire gezichtsscherpte, binoculair gezichtsveld en binoculaire OKN dan kinderen die geen perinatale hypoxie doorgemaakt hebben. Van de 124 kinderen die hypoxisch geweest waren hadden er 60 (48%) afwijkingen in een of meer van deze functies tegenover 12 van 55 (22%) controlekinderen. Aangezien geen van de kinderen bij oogheelkundig onderzoek ernstige afwijkingen vertoonde, lijkt een cerebrale oorsprong van de afwijkingen waarschijnlijk.

Spontane verbetering van visuele afwijkingen werd aangetoond.

Er werden bij de hypoxiegroepen geen significante verschillen gevonden in de percentages afwijkingen in visus, gezichtsveld of binoculaire OKN tussen de groepen kinderen geboren na een zeer korte (minder dan 31 weken), korte (31-36 6/7 week) of normale zwangerschapsduur (37-42 weken).

Bij 6 kinderen wees zowel de asymmetrie in de binoculaire OKN als de asymmetrie in het binoculaire gezichtsveld op dysfunctie van één hemisfeer. Bij 3 van de 6 werden bij neuromotorisch en schedelechografisch onderzoek afwijkingen aangetoond die correleerden met de afwijkingen in visuele functies.

Kinderen met afwijkingen in de neuromotorische ontwikkeling leken iets vaker afwijkingen in visuele functies te hebben dan kinderen met een normale ontwikkeling, doch deze verschillen waren -mogelijk door de geringe aantallen- niet significant. Bij alle kinderen met ernstige afwijkingen in de neuromotorische ontwikkeling als cerebrale verlammingen werden stoornissen in visuele functie aangetoond. Bij kinderen met schedelechografische afwijkingen als ventrikeldilatatie, bloedingen in het hersenparenchym, periventriculaire cystes en leucomalacie werden vaker afwijkingen in visuele functies aangetoond dan bij afwezigheid van deze echografische bevindingen.

Prospectief longitudinaal onderzoek van kinderen die perinatale hypoxie doorgemaakt hebben is nodig om aan te tonen of er specifieke combinaties van afwijkingen bestaan na perinatale hypoxie en om de ontwikkeling en verbetering van visuele functies na eventuele afwijkingen te vervolgen.

## POLIKLINISCH ONDERZOEK VAN VISUELE FUNCTIES BIJ ZUIGELINGEN NA PERINATALE HYPOXIE (PROSPECTIEVE STUDIE)

### INLEIDING

Uit de hoofdstukken 4 en 5 bleek, dat kinderen na perinatale hypoxie meer afwijkingen in visuele functies vertoonden dan kinderen die geen hypoxie doorgemaakt hadden. De resultaten van hoofdstuk 3 suggereerden, dat preterm geboren met cerebrale dysfunctie na perinatale hypoxie minder ernstige afwijkingen vertoonden in visuele functies dan à terme geboren die perinatale cerebrale hypoxie doormaakten. De kinderen die na een zeer korte zwangerschapsduur (minder dan 31 weken) geboren waren hadden de minst ernstige afwijkingen in visuele functies. Hiermee werden de bevindingen van Van Hof-van Duin en Mohn (1984a) bevestigd. In de hoofdstukken 4 en 5 werd daarentegen geen verschil in visuele functies aangetoond tussen preterm geboren en à terme geboren na perinatale hypoxie. Voor onderzoek naar de ontwikkeling van visuele functies werd een longitudinale studie noodzakelijk geacht. Om groepen kinderen met een verschillende zwangerschapsduur te kunnen vergelijken is onderzoek op vaste tijdstippen gewenst. Gezien de snelle ontwikkeling van visuele functies bij gezonde kinderen in het eerste levensjaar werd gekozen voor onderzoek op de (gecorrigeerde) leeftijden van 6 weken, 3 maanden en 6 maanden. In de periode van augustus 1985 tot januari 1986 werd aan de ouders van alle kinderen die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden en die opgenomen waren in het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt of het Sophia Kinderziekenhuis gevraagd medewerking te verlenen aan het onderzoek. Voor analyse van het effect van de zwangerschapsduur op de ontwikkeling van visuele functies na perinatale hypoxie werden de kinderen in 3 groepen ingedeeld met een zeer korte zwangerschapsduur (minder dan 31 weken), een korte zwangerschapsduur (31 tot 37 weken) en een normale zwangerschapsduur (37 tot 42 weken). Deze indeling is enerzijds gebaseerd op de bevindingen

van Van Hof-van Duin en Mohn (1984a), anderzijds op het feit, dat schedel-echografische afwijkingen na perinatale hypoxie afhankelijk zijn van de duur van de zwangerschap (Pape en Wigglesworth 1979, Volpe 1981, De Reuck en Vander Eecken 1983, zie ook hoofdstuk 1).

Onderzocht werd of er verschillen aantoonbaar waren in het optreden van afwijkingen in visuele functies na perinatale hypoxie bij kinderen met een verschillende zwangerschapsduur. In de tweede plaats werd onderzocht of er specifieke combinaties van afwijkingen aangetoond konden worden. Tevens werd de relatie tussen de ontwikkeling van visuele functies en de ontwikkeling van de neuromotoriek onderzocht.

De samenhang van schedelechografisch onderzoek in de neonatale periode en de bevindingen bij onderzoek van visuele functies in de eerste 6 levensmaanden werd eveneens nagegaan.

## PATIËNTEN

In de periode van augustus 1985 t/m januari 1986 hadden 79 pasgeborenen perinatale hypoxie doorgemaakt volgens de in hoofdstuk 1 beschreven criteria. Kinderen met ernstige congenitale afwijkingen werden buiten beschouwing gelaten. Tien kinderen overleden in deze periode aan de directe gevolgen van perinatale hypoxie. Aan de ouders van de 69 overlevende kinderen werd gevraagd aan het onderzoek mee te werken. Elf van de 69 ouderparen weigerden. In de meeste gevallen vanwege de grote geografische afstand tussen de woonplaats en de Erasmus Universiteit Rotterdam. In totaal werden 58 kinderen gedurende de eerste 6 (gecorrigeerde) levensmaanden onderzocht.

Groep 1 bestond uit 19 kinderen met een zwangerschapsduur van 24 5/7 tot 31 weken (mediaan 28 3/7 week), en een geboortegewicht van 690 tot 1500 gram (mediaan 1205 gram); groep 2 bestond uit 17 kinderen met een zwangerschapsduur van 31 tot 37 weken (mediaan 32 5/7 week), en een geboortegewicht van 1020 tot 2820 gram (mediaan 1715 gram); groep 3 bestond uit 22 kinderen met een zwangerschapsduur van 37 tot 42 weken (mediaan 39 6/7 week) en een geboortegewicht van 2005 tot 4440 gram (mediaan 3330 gram).

**TABEL 6.1** Overzicht van de patiënten uit hoofdstuk 6

	zwangerschaps- duur (weken)	onderzocht in hoofdstuk 6	overleden tgv hypoxie	geweigerd	totaal hypoxie
groep 1	< 31	19	6	0	25
groep 2	31 - 36 6/7	17	1	5	23
groep 3	> 37	22	3	6	31
		58	10	11	79

*Tabel 6.1*

*Overzicht van de patiënten uit hoofdstuk 6.*

*In de Tabel is het totaal aantal kinderen met perinatale hypoxie in de onderzoeksperiode aangegeven, het aantal sterfgevallen en het aantal weigeringen. De kinderen zijn onderverdeeld naar zwangerschapsduur.*

De kinderen uit groep 1 hadden hypoxie doorgemaakt volgens de criteria (zie hoofdstuk 1): een abnormale foetale hartfrequentie (n=3), een navelstreng pH van 7.20 of minder en een base excess lager dan -10.0 mmol/l (n=2), een 5 minuten Apgar score van 6 of lager, (n=2), een arteriële pO<sub>2</sub> tijdens beademing van minder dan 40 mmHg (n=18), en vervolgens beademing gedurende tenminste 7 dagen (n=12), en bronchopulmonale dysplasie (n=1).

Voor groep 2 werden de volgende kenmerken van hypoxie gevonden: een abnormale foetale hartfrequentie (n=13), een navelstreng pH van 7.20 of minder en een base excess lager dan -10.0 mmol/l (n=8), een 5 minuten Apgar score van 6 of lager (n=4), een arteriële pO<sub>2</sub> tijdens beademing van minder dan 40 mmHg (n=10), en vervolgens beademing gedurende tenminste 7 dagen (n=5) en bronchopulmonale dysplasie (n=2).

Bij alle kinderen uit de groepen 1 en 2 was er sprake van een combinatie van meerdere kenmerken voor hypoxie.

De kinderen uit groep 3 hadden de volgende vormen van hypoxie doorgemaakt: een abnormale foetale hartfrequentie (n=15), een navelstreng pH van 7.20 of lager (n=15), een lage 1 en/of 5 minuten Apgar score (zie hoofdstuk 1, n=11), een arteriële pO<sub>2</sub> tijdens beademing van minder dan 40 mmHg (n=3). Eén kind moest in verband met meconiumaspiratie beademd worden. Bij vier kinderen uit groep 3 werd slechts één aanwijzing voor het bestaan van

hypoxie gevonden, bij de overige 18 was er sprake van meerdere tekenen van hypoxie.

## METHODEN

De kinderen werden onderzocht op een gecorrigeerde leeftijd van 6 weken, 3 maanden en 6 maanden.

Alle kinderen uit groep 1 werden poliklinisch onderzocht in het Sophia Kinderziekenhuis, alle kinderen uit groep 3 werden onderzocht op de afdeling Fysiologie I van de Erasmus Universiteit Rotterdam. Van de kinderen uit groep 2 werden er 9 in het Sophia Kinderziekenhuis onderzocht, 7 op de afdeling Fysiologie I en 1 op beide locaties. Visuele functies werden getest door 3 ervaren onderzoekers zoals in hoofdstuk 2 beschreven is. De binoculaire gezichtsscherpte werd bij alle kinderen bepaald door middel van "Acuity Cards". Onderzoek van de monoculaire gezichtsscherpte werd alleen op indicatie verricht. Kinetische perimetrie werd verricht met een boogperimeter met 4 cm grote witte ballen tegen een zwarte achtergrond. Op leeftijden van 3 en 6 maanden werd naast het binoculaire gezichtsveld ook het monoculaire gezichtsveld onderzocht. De OKN werd in het Sophia Kinderziekenhuis ("poliklinisch") onderzocht met behulp van het in hoofdstuk 2 beschreven patroon van 105x40 cm met "random dots" van 1 cm<sup>2</sup>. De OKN werd bij kinderen die voor onderzoek naar de afdeling Fysiologie I kwamen in de draaitrommel onderzocht bij draaisnelheden van 15°/s, 30°/s, en 75°/s. Op leeftijden van 3 en 6 maanden werd naast de binoculaire OKN ook de monoculaire OKN onderzocht.

Vanaf de leeftijd van 3 maanden werd de visuele dreig-knip respons getest. De onderzoeksresultaten werden vergeleken met de normaalwaarden voor gezichtsscherpte (Mohn en Van Hof-van Duin 1986c, Mohn *et al. ter perse*), gezichtsveld (Mohn en Van Hof-van Duin 1986a), monoculaire OKN en visuele dreig-knip respons (Van Hof-van Duin en Mohn 1984b, 1986d) zoals deze op de afdeling Fysiologie I vastgesteld zijn.

Bij de kinderen die naar de polikliniek Neonatologie van het Sophia Kinderziekenhuis kwamen, werd op dezelfde dag de ontwikkeling van de neuromotoriek onderzocht volgen schemata van Precht1 (1977) en Touwen (1984) door de neonatologen dr.W.P.F.Fetter en dr.W.Baerts en door de

revalidatiearts mevr.L.E.Borst.

Schedelechografisch onderzoek werd in de neonatale periode verricht bij alle kinderen met een geboortegewicht van minder dan 1500 gram en bij kinderen met een hoger geboortegewicht op klinische indicatie.

Alle kinderen die in de neonatale periode zuurstof toegediend kregen, werden door een oogarts onderzocht op het bestaan van retinopathie.

## RESULTATEN

Een overzicht van de onderzoeken van alle kinderen is weergegeven in de Tabellen 6.2 en 6.3. De met een sterretje (\*) aangegeven kinderen konden niet op alle leeftijden onderzocht worden, doordat ze ofwel ten tijde van het geplande onderzoek in een ander ziekenhuis verbleven ofwel te ziek waren voor onderzoek van visuele functies.

In totaal werden 160 onderzoeken verricht.

Een kind (nr.2) overleed op de leeftijd van 8 maanden aan cerebrale en pulmonale afwijkingen, die onder meer een gevolg waren van prematuritas en ernstige hypoxie.

### *Tabel 6.2*

*Visuele functies, neuromotorische ontwikkeling en schedelechografie van de kinderen uit groep 1.*

*Voor iedere patiënt zijn de resultaten van onderzoek van visuele functies op de afzonderlijke testleeftijden van 6, 13 en 26 weken*

*weergegeven als "+" (normaal), "-" (afwijkend, "s" (suspect) of "nv" (niet verricht).*

*Visuele functies: AC (binoculaire gezichtsscherpte), VF<sub>b</sub> (binoculair*

*gezichtsveld), VF<sub>m</sub> (monoculair gezichtsveld), OKN<sub>b</sub> (binoculaire OKN), OKN<sub>m</sub> (monoculaire OKN), Dreig (visuele dreig-knip respons), Oogstand, Div (diversen, zoals spontane/latente nystagmus, anisocorie, oogspierparesen),*

*Neuro: neuromotorische ontwikkeling, ECHO: schedelechografisch onderzoek (0: geen afwijkingen; 1: lichte/matige afwijkingen; 2: ernstige afwijkingen). De met een \* aangegeven patiënten zijn niet op alle geplande testleeftijden onderzocht (zie tekst).*

TABEL 6.2 Resultaten groep 1, zwangerschapsduur &lt; 31 weken

Patnr.	onderzochte functies (testleeftijd in weken)															ECHO												
	AC			VFb			VFm		OKNb			OKNm	Dreig		Oogstand			Div			Neuro							
	6	13	26	6	13	26	13	26	6	13	26	26	13	26	6	13	26	6	13	26	6	13	26	6	13	26	0	6
1*	nv	-	-	nv	+	+	+	+	nv	+	+	-	-	+	nv	-	-	nv	+	-	-	-	-	-	-	-	2	2
2*	nv	-	-	nv	nv	-	nv	-	nv	nv	-	-	nv	-	nv	nv	-	nv	nv	-	-	-	-	-	-	-	2	2
3	+	-	-	+	+	+	nv	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	2	2
4*	-	-	nv	+	-	nv	nv	nv	-	-	nv	nv	-	nv	+	+	nv	+	+	nv	-	-	nv	-	-	nv	2	2
5	+	+	+	+	+	+	nv	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0
6	-	+	+	nv	+	+	nv	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	s	+	+	s	+	+	1	0
7	+	+	+	nv	+	+	nv	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1	1
8	nv	+	-	+	+	+	nv	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	s	s	+	s	s	+	1	0
9*	+	+	nv	+	+	nv	nv	nv	+	+	nv	nv	+	nv	+	+	nv	+	+	nv	s	+	nv	s	+	nv	0	0
10*	+	+	nv	+	+	nv	nv	nv	-	-	nv	nv	+	nv	+	+	nv	+	+	nv	-	s	nv	-	s	nv	1	0
11	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1	0
12	+	+	+	-	-	+	nv	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	s	0	0
13	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	s	s	+	s	s	2	2
14	+	+	+	-	+	+	nv	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1	2
15	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	s	-	+	s	-	2	nv
16*	nv	-	-	nv	+	-	nv	-	nv	-	-	-	-	+	nv	-	-	nv	+	+	nv	-	-	nv	-	-	2	2
17	+	+	+	+	-	+	nv	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1	1
18	+	+	+	+	+	+	nv	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	s	+	+	s	+	+	2	0
19	+	+	+	+	+	+	nv	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1	0



TABEL 6.3 Resultaten Groep 2, zwangerschapsduur 31 tot 37 weken

Patnr.	onderzochte functies (testleeftijd in weken)																									
	AC			VFb			VFm		OKNb			OKNm	Dreig		Oogstand			Div			Neuro			ECHO		
	6	13	26	6	13	26	13	26	6	13	26	26	13	26	6	13	26	6	13	26	6	13	26	0	6	
21	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	s	2	2		
22*	+	nv	+	+	nv	-	nv	-	-	nv	-	-	nv	+	+	nv	+	+	nv	+	+	nv	+	nv	nv	
23	+	-	-	+	+	+	nv	+	-	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	nv	-	+	2	2	
24	+	+	+	+	+	+	nv	nv	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	s	s	-	0	1	
25*	nv	+	+	nv	+	+	+	+	nv	+	+	+	+	+	+	nv	+	+	nv	+	+	nv	+	+	nv	nv
26	+	+	+	+	+	+	nv	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	s	s	+	0	0	
27*	nv	+	+	nv	+	+	+	+	nv	+	+	+	+	+	+	nv	+	+	nv	+	+	nv	s	+	nv	nv
28	+	+	+	-	-	+	nv	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	nv	nv	
29	+	+	+	+	+	+	nv	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	nv	nv	
30	+	+	+	+	+	+	nv	+	nv	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	s	s	-	2	2	
31*	nv	+	+	nv	+	+	+	+	nv	+	+	-	+	+	nv	+	+	nv	+	+	nv	+	+	1	nv	
32	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	
33*	nv	+	+	nv	+	+	+	+	nv	+	+	+	+	+	+	nv	+	+	nv	-	+	+	+	nv	nv	
34	-	-	+	+	+	+	nv	nv	+	-	-	nv	-	+	-	-	-	+	-	-	s	s	s	2	2	
35	+	+	+	+	+	-	nv	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	2	2	
36	+	+	+	+	+	+	nv	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1	0	
37	+	+	+	-	+	+	nv	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	s	+	0	0	

Tabel 6.3

Visuele functies, neuromotorische ontwikkeling en schedelechografie van de kinderen uit groep 2.  
Voor een verklaring van de gebruikte afkortingen: zie Tabel 6.2.

**TABEL 6.4 Resultaten groep 3, zwangerschapsduur  $\geq$  37 weken**  
**Onderzochte functies (testleeftijd in weken)**

	AC			VF <sub>b</sub>			VF <sub>m</sub>		OKN <sub>b</sub>			OKN <sub>m</sub>	Dreig	Oogstand			Div			Neuro			
	6	13	26	6	13	26	13	26	6	13	26	26	26	6	13	26	6	13	26	6	13	26	
patnr.																							
41	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	s	+	+
42	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
43	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	S	S
44	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
45	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
46	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
47	+	+	+	+	+	+	nv	+	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	S	+	+
48	+	+	+	+	+	+	nv	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	S	+
49	+	+	+	+	+	+	nv	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
50	+	+	+	+	+	+	nv	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
51	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
52	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
53	-	+	+	+	-	+	nv	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
54	+	+	+	+	+	+	nv	nv	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
55	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
56	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	S	+
57	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
58	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	S	+	+
59*	+	+	nv	+	-	nv	-	nv	+	+	nv	nv	+	nv	+	+	nv	+	+	nv	+	+	nv
60	+	+	+	-	+	+	nv	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
61	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
62*	+	nv	+	+	nv	+	nv	+	+	nv	+	+	nv	+	+	nv	+	+	nv	+	+	nv	+

Tabel 6.4

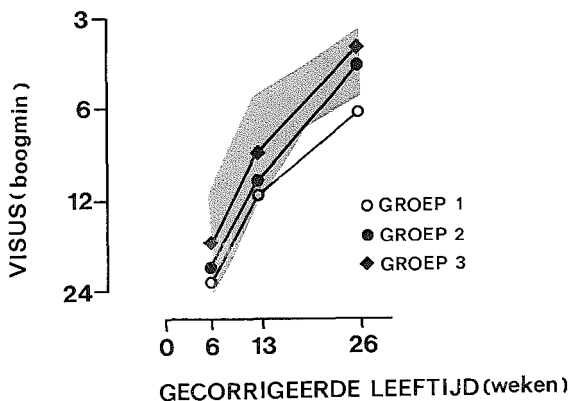
Visuele functies en neuromotorische ontwikkeling van de kinderen uit groep 3.

Voor een verklaring van de gebruikte afkortingen: zie Tabel 6.2.

### GEZICHTSSCHERPTE

De gemiddelde gezichtsscherpte van normale à terme geboren kinderen en zogenaamde "low risk" prematuren bedraagt op de (gecorrigeerde) leeftijd van 6 weken 18 boogminuten met een spreiding ( $\pm 1$  s.d.) van 11.5 tot 27 boogminuten (0.63 octaaf). Op de leeftijd van 13 weken en 26 weken is de gemiddelde visus 8.0 boogminuten met een spreiding van 5.4 tot 12.5 boogminuten (0.60 octaaf), resp. 4.1 boogminuten met een spreiding van 3.1 tot 5.5 boogminuten (0.42 octaaf, waarbij twee streepatronen één octaaf verschillen, wanneer de strepen tweemaal zo breed of tweemaal zo smal zijn).

Voor de groepen 1, 2 en 3 is het gemiddelde van de gezichtsscherpte op de afzonderlijke testleeftijden berekend. De resultaten zijn weergegeven in Fig.6.1.



Figuur 6.1

Gezichtsscherpte van de groepen 1, 2 en 3 op de afzonderlijke testleeftijden.

De gemiddelde gezichtsscherpte (in boogminuten) van de groepen 1, 2 en 3 is uitgezet tegen de gecorrigeerde testleeftijd (6, 13 en 26 weken). Het gearceerde gebied geeft de normale ontwikkeling van de gezichtsscherpte  $\pm 1$  s.d. weer.

Het laagste percentage afwijkingen bij visusonderzoek werd bij alle groepen aangetoond op de leeftijd van 6 weken. Bij onderzoek op de leeftijd van 13

en 26 weken bleken de percentages afwijkingen weinig te veranderen. De kinderen uit groep 1 bleken op alle leeftijden de laagste gezichtsscherpte te hebben. Statistische analyse toonde aan, dat de verschillen tussen de groepen 1 en 3 op alle leeftijden significant waren (Student's t-toets,  $P=0.01$ ). De resultaten van groep 2 verschillen niet significant met die van groep 1 of groep 3. Bij 8 van de 19 kinderen uit groep 1 (42%), bij 3 kinderen uit groep 2 (18%) en bij 2 kinderen uit groep 3 (9%) werd in de eerste 6 (gecorrigeerde) levensmaanden een te lage gezichtsscherpte voor de leeftijd aangetoond (Tabel 6.4). Slechts bij 7 kinderen (5 uit groep 1, 2 uit groep 2) werd bij herhaling een te lage gezichtsscherpte gevonden. Eén van deze 7 (pat. 34) bleek op de leeftijd van 6 maanden een normale visus ontwikkeld te hebben. Dit kind had in verband met graad 3 "retinopathie van de prematuur geborene" cryocoagulatie ondergaan. Bij alle andere kinderen met een lage visus waren er bij oogheelkundig onderzoek geen afwijkingen die de lage visus verklaren konden.

#### GEZICHTSVELD

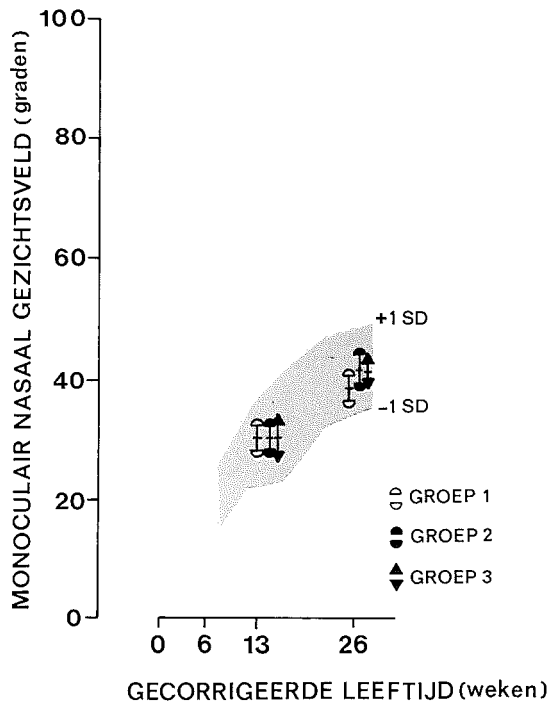
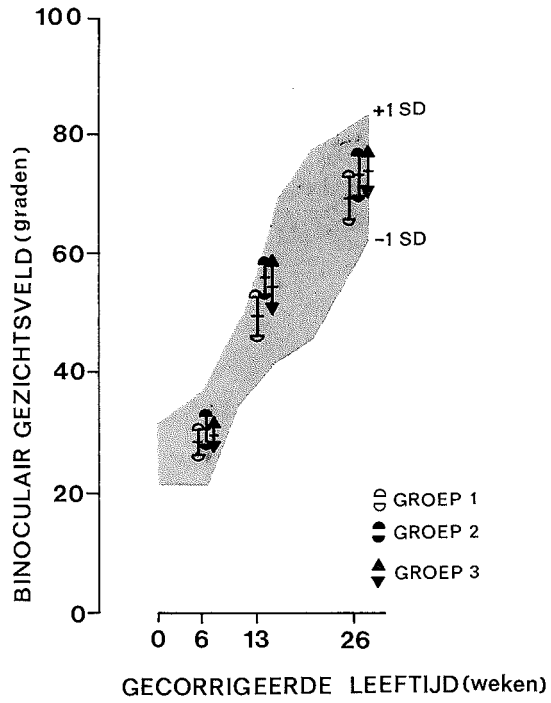
De resultaten van onderzoek van het binoculaire gezichtsveld zijn in Fig.6.2.A weergegeven. Voor iedere groep zijn op de afzonderlijke testleeftijden de gemiddelden berekend van de grootste ( $\triangle$ ,  $\blacktriangle$ ,  $\blacktriangle$ ) en kleinste ( $\ominus$ ,  $\ominus$ ,  $\blacktriangledown$ ) zijde van de uitbreiding van het horizontale deel van het binoculaire gezichtsveld. Op deze wijze bleek het mogelijk de grootte van het gezichtsveld van de afzonderlijke groepen te vergelijken.

Ook was het op deze wijze mogelijk de verschillen tussen de grootste en kleinste zijde van het horizontale deel van het gezichtsveld te vergelijken.

#### *Figuur 6.2*

*Binoculair gezichtsveld (Fig.6.2.A) en monoculair gezichtsveld (Fig.6.2.B) van de groepen 1, 2 en 3 op de afzonderlijke testleeftijden.*

*De gemiddelde waarden van de grootste ( $\triangle$ ,  $\blacktriangle$ ,  $\blacktriangle$ ) en kleinste ( $\ominus$ ,  $\ominus$ ,  $\blacktriangledown$ ) zijde van de uitbreiding van het horizontale deel van het binoculaire gezichtsveld en nasale deel van het monoculaire gezichtsveld zijn uitgezet tegen de testleeftijd en door een verticale streep verbonden. Het gemiddelde van de grootste en kleinste zijde van het gezichtsveld is bij iedere testleeftijd weergegeven door een horizontale streep.*



Hoewel de kinderen uit groep 1 op alle leeftijden de kleinste uitbreiding van het binoculaire gezichtsveld bleken te hebben, zijn de verschillen tussen de groepen niet significant. Ook de onderlinge verschillen tussen de grootste en kleinste zijde van het binoculaire gezichtsveld zijn niet significant.

Een kind (pat.2) kon op de leeftijden van 6 weken en 3 maanden niet onderzocht worden, omdat hij onder spierverslapping beademd werd en derhalve door verslapping van de oogspieren geen respons op de stimuli kon vertonen. Op de leeftijd van 6 maanden kon hij wel onderzocht worden. Hij reageerde niet duidelijk op perifere stimuli. Voor het gemiddelde van groep 1 op de leeftijd van 6 maanden is dit kind niet meegerekend.

In Tabel 6.5.A, B en C zijn de percentages afwijkingen voor de groepen op de verschillende testleeftijden weergegeven. Op de leeftijd van 6 weken werd het hoogste percentage afwijkingen in de binoculaire gezichtsscherpte aangetoond bij de kinderen uit groep 3. Na deze leeftijd waren er voor wat het gezichtsveld betreft geen duidelijke verschillen meer tussen de groepen.

In totaal werden bij 18 kinderen afwijkingen in het gezichtsveld aangetoond. Zesmaal was het gezichtsveld te klein voor de leeftijd, in de overige 12 gevallen bestond er een asymmetrie, d.w.z. een links-rechts verschil van meer dan  $12^\circ$ . In 4 gevallen (1 uit groep 1, 1 uit groep 2 en 2 uit groep 3) was er bij herhaling sprake van een asymmetrisch binoculair gezichtsveld. In Fig.6.2.B zijn de resultaten van de ontwikkeling van het nasale deel van het monoculaire gezichtsveld weergegeven. Tussen de groepen 1, 2 en 3 werden geen significante verschillen in afmetingen van het monoculaire gezichtsveld aangetoond.

In alle gevallen waar er sprake was van afwijkingen in het monoculaire gezichtsveld, bleken er ook afwijkingen in het binoculaire gezichtsveld te bestaan.

#### OPTOKINETISCHE NYSTAGMUS

##### Binoculaire OKN

Acht kinderen uit groep 1 (42%), 9 kinderen uit groep 2 (53%) en 4 kinderen uit groep 3 (18%) vertoonden een asymmetrische binoculaire OKN.

In 11 casus (nrs.3,4,10,16 uit groep 1, nrs.22,23,26,29 en 34 uit groep 2,

nrs.53,58 uit groep 3) werd bij herhaling een asymmetrische binoculaire OKN aangetoond, doch driemaal was de OKN op de leeftijd van 6 maanden symmetrisch geworden (nrs.26,29,53).

#### Monoculaire OKN

Een asymmetrische monoculaire OKN na de 20<sup>e</sup> week werd geconstateerd bij 5 van de 16 onderzochte kinderen uit groep 1 (83%), 8 van de 16 uit groep 2 (50%) en 6 van de 21 uit groep 3 (29%).

Van de kinderen die in de draaitrommel onderzocht werden bij draaisnelheden van 15°/s, 30°/s en 75°/s zijn hierboven alleen de resultaten van de monoculaire OKN bij de snelheden van 15°/s en 30°/s vermeld. Alle onderzochte kinderen bleken op de leeftijd van 6 maanden bij een draaisnelheid van 75°/s een asymmetrische monoculaire OKN te vertonen.

De duidelijkste asymmetrieën van één of beide ogen bij hoge en bij lage snelheden werden gezien bij de kinderen 1, 2, 3 en 16 uit groep 1 en 21, 29, 30, 31, 36 uit groep 2. De overige kinderen uit de groepen 1 en 2 met een asymmetrische monoculaire OKN vertoonden deze asymmetrie alleen bij snelheden van ca. 30°/s. Bij 6 kinderen uit groep 3 was de monoculaire OKN asymmetrisch op een (gecorrigeerde) leeftijd van 6 maanden bij een stimulatiesnelheid van 30°/s. Bij 2 van hen (55,58) was de monoculaire OKN ook bij stimulatie met een snelheid van 15°/s asymmetrisch.

Bij alle kinderen met een asymmetrische monoculaire OKN werd een voorkeur voor stimulatie in temporo-nasale richting waargenomen.

#### VISUELE DREIG-KNIP RESPONS

Drie kinderen uit groep 1 (nrs.1,4 en 16), twee kinderen uit groep 2 (nrs.30,34) en één kind uit groep 3 (nr.57) hadden een negatieve visuele dreig-knip respons op de leeftijd van ongeveer 13 weken. Eenmaal leek de respons positief (nr.3), doch was deze niet reproduceerbaar. Bij al deze kinderen was de visuele dreig-knip respons op de leeftijd van 26 weken positief geworden. Slechts één kind (nr.2) had een negatieve visuele dreig-knip respons op de gecorrigeerde leeftijd van ca. 26 weken.

## UITWENDIGE KENMERKEN

### Oogstand

Zes kinderen uit groep 1, drie kinderen uit groep 2 en drie kinderen uit groep 3 vertoonden strabismus. Driemaal (nr.2,15 en 34) was er sprake van een strabismus divergens, in de overige gevallen was de oogstand convergent.

Vijf kinderen (1,16,21,23 en 24) bleven convergent tot op de leeftijd van 6 maanden. Spontaan herstel was opgetreden tussen de 6 weken en 6 maanden bij de kinderen 8,15,42 en 47.

### Diverse afwijkingen betreffende het visuele systeem

Bijzonderheden bij het onderzoek van visuele functies werden gezien bij 3 kinderen uit groep 1, 2 kinderen uit groep 2 en 1 kind uit groep 3.

De verschillende bijzonderheden waren: afwezigheid van fixatie en dwalende oogbewegingen (nr.2), frequent vertonen van ongeconjugeerde oogbewegingen (nr.1), "ondergaande zon" fenomeen (nr.15), latente nystagmus (nrs.16,34), anisocorie (nr.33) en abducensparese (nr.54).

Spontaan herstel werd geconstateerd bij de patiënten 1,15,33 en 54.

## OVERZICHT VAN AFWIJKINGEN IN DE EERSTE 6 LEVENSSMAANDEN

Om de resultaten van de verschillende groepen beter te kunnen vergelijken zijn in de Tabellen 6.5.A, B, C en 6.6 per groep de percentages afwijkingen op de testleeftijden in de eerste 6 levensmaanden weergegeven.

Hieruit blijkt, dat er vooral bij gezichtsscherpte en binoculaire OKN duidelijke verschillen bestaan tussen de preterm en à terme geboren. Tevens zijn in deze Tabellen de resultaten van neurologisch en schedel-echografisch onderzoek vermeld. Deze laatste twee categorieën worden in de discussie nader toegelicht.



**TABEL 6.5.A Afwijkingen bij onderzoek op de leeftijd van 6 weken:**

<b>Groepen:</b>	<b>groep 1</b>	<b>groep 2</b>	<b>groep 3</b>
<b>Afwijkingen in:</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
AC	2 (13)	1 (8)	1 (5)
VF	2 (13)	2 (15)	5 (23)
OKN <sub>b</sub>	5 (31)	5 (32)	4 (18)
Oogstand	1 (6)	2 (15)	1 (5)
Diversen	1 (6)	0 (0)	1 (5)
Neurol. afw.	5 (31)	0 (0)	1 (5)
suspect	4 (25)	4 (31)	3 (14)
ECHO neonataal ernstige afw.	5 (31)	5 (38)	*
lichte/matige afw.	7 (44)	1 (8)	*
Totaal aantal	16 (100)	13 (100)	22 (100)

\* niet onderzocht, geen aantallen vermeld

**TABEL 6.5.B Afwijkingen bij onderzoek op de leeftijd van 13 weken:**

<b>Groepen:</b>	<b>groep 1</b>	<b>groep 2</b>	<b>groep 3</b>
<b>Afwijkingen in:</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
AC	5 (26)	2 (13)	0 (0)
VF	3 (16)	1 (6)	3 (14)
OKN <sub>b</sub>	5 (26)	6 (38)	1 (5)
Oogstand	4 (21)	3 (19)	2 (10)
Diversen	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Neurol. afw.	5 (26)	1 (6)	0 (0)
suspect	4 (21)	6 (38)	1 (14)
ECHO neonataal ernstige afw.	8 (42)	5 (31)	*
lichte/matige afw.	8 (42)	1 (6)	*
Totaal aantal	19 (100)	16 (100)	21 (100)

\* niet onderzocht, geen aantallen vermeld

**TABEL 6.5.C Afwijkingen bij onderzoek op de leeftijd van 26 weken:**

Groepen:	groep 1	groep 2	groep 3
Afwijkingen in:	n (%)	n (%)	n (%)
AC	5 (31)	2 (12)	1 (5)
VF	2 (13)	2 (12)	2 (10)
OKN <sub>b</sub>	3 (19)	3 (18)	1 (5)
OKN <sub>m</sub>	5 (31)	8 (47)	6 (29)
Dreig-knip	1 (6)	0 (0)	0 (0)
Oogstand	4 (25)	3 (18)	1 (5)
Diversen	2 (13)	1 (6)	0 (0)
Neurol. afw.	5 (31)	2 (12)	0 (0)
suspect	2 (13)	2 (12)	1 (5)
ECHO neonataal			
ernstige afw.	7 (44)	5 (29)	*
lichte/matige afw.	7 (44)	2 (12)	*
ECHO 6 weken			
ernstige afw.	6 (38)	5 (29)	*
lichte/matige afw.	2 (13)	1 (6)	*
Totaal aantal	16 (100)	17 (100)	21 (100)

\* niet onderzocht, geen aantallen vermeld

*Tabel 6.5*

*Testresultaten op de leeftijd van 6 weken (A), 3 maanden (B) en 6 maanden (C) voor de groepen 1, 2 en 3.*

*Voor een verklaring van de gebruikte afkortingen: zie Tabel 6.2.*

**TABEL 6.6 Afwijkingen bij onderzoek in de eerste 6 maanden**

<b>Groepen:</b>	<b>groep 1</b>	<b>groep 2</b>	<b>groep 3</b>
<b>Afwijkingen in:</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
AC	8 (42)	3 (18)	2 (9)
VF	6 (32)	4 (23)	8 (36)
OKN <sub>b</sub>	8 (42)	9 (53)	4 (18)
OKN <sub>m</sub>	5 (26)	8 (47)	6 (27)
Dreig-knip	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Oogstand	6 (32)	3 (18)	3 (14)
Diversen	3 (16)	2 (12)	1 (5)
Neurol. afw.	7 (37)	3 (18)	1 (5)
suspect	6 (32)	5 (29)	5 (23)
ECHO neonataal			
ernstige afw.	8 (42)	5 (29)	*
lichte/matige afw.	8 (42)	2 (12)	*
ECHO 6 weken			
ernstige afw.	7 (37)	5 (29)	*
lichte/matige afw.	2 (11)	1 (6)	*
Totaal aantal	19 (100)	17 (100)	22 (100)

\* niet onderzocht, geen aantallen vermeld

*Tabel 6.6*

*Cumulatieve resultaten van het onderzoek van visuele functies in de eerste 6 levensmaanden van de groepen 1, 2, en 3. Ieder kind met een afwijkende bevinding tijdens één of meer onderzoeken is slechts eenmaal geteld.*

*Voor een verklaring van de gebruikte afkortingen: zie Tabel 6.2.*

COMBINATIES VAN AFWIJKINGEN

In het voorgaande deel van dit hoofdstuk zijn afwijkingen in de afzonderlijke visuele functies toegelicht. Om na te gaan of er sprake was van geïsoleerde afwijkingen in visuele functies dan wel van combinaties van afwijkingen zijn de Tabellen 6.7, 6.8 en 6.9 gecreëerd. In de Tabellen 6.7 t/m 6.9 zijn de combinaties van afwijkende functies in de eerste 6 levensmaanden voor de afzonderlijke groepen weergegeven. Bij iedere functie is het aantal kinderen met een afwijking in de betreffende functie weergegeven. Tevens is aangegeven, hoeveel kinderen ook afwijkingen in andere visuele functies vertoonden. Zo blijkt, dat van de 8 kinderen uit groep 1 met een afwijkende gezichtsscherpte er 3 afwijkingen vertoonden in het binoculaire gezichtsveld (Tabel 6.7). In de Tabellen 6.7 en 6.8 zijn ook de resultaten van neonatale schedelechografie en onderzoek van de ontwikkeling van de neuromotoriek in de eerste 6 levensmaanden opgenomen. De resultaten van onderzoek van neuromotoriek en schedelechografie worden in de discussie nader toegelicht.

**TABEL 6.7 GROEP 1, Combinaties van afwijkende testresultaten in de eerste 6 levensmaanden**

	AC	VF	OKN <sub>b</sub>	OKN <sub>m</sub>	Dreig	Oogst	Div	Neuro	Echo	neonat.	Echo 6 wk	Totaal	
									a	b	a	b	
<b>AC</b>	8	3	6	5	1	5	2	5	6	2	6	0	19
<b>VF</b>	3	6	3	2	1	2	1	3	3	2	4	1	19
<b>OKN<sub>b</sub></b>	6	3	8	3	1	4	2	6	6	2	5	0	19
<b>OKN<sub>m</sub></b>	5	2	3	5	1	4	2	4	4	1	4	0	16
<b>Dreig</b>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	19
<b>Oogst</b>	5	2	4	4	1	6	3	4	4	2	3	0	19
<b>Div</b>	2	1	2	2	1	3	3	3	3	0	3	0	19
<b>Neuro</b>	5	3	6	4	1	4	3	7	6	1	5	0	19
<b>Echo neonataal</b>													19
<b>a</b>	6	3	6	4	1	4	3	6	8		6	0	
<b>b</b>	2	2	2	1	0	2	0	1		8	0	2	
<b>Echo 6 wk</b>													18
<b>a</b>	6	4	5	4	1	3	3	5	6	0	7		
<b>b</b>	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2		2	

Tabel 6.7

Combinaties van afwijkingen in visuele functies, de neuromotorische ontwikkeling en schedelechografische bevindingen in de eerste 6 levensmaanden van groep 1. De onderstreepte velden van de matrix geven de aantallen kinderen we met afwijkingen in de binoculaire gezichtsscherpte (AC), het binoculaire gezichtsveld (VF), de binoculaire OKN (OKN<sub>b</sub>), de monoculaire OKN na de 20<sup>e</sup> week (OKN<sub>m</sub>), de visuele dreig-knip respons na de 17<sup>e</sup> week, overige visuele afwijkingen (div.), afwijkingen in de neuromotorische ontwikkeling (neuro) en afwijkingen bij schedelechografisch onderzoek (ECHO) in de neonatale periode en op de gecorrigeerde leeftijd van 6 weken. Van de kinderen met afwijkingen is het aantal afwijkingen in andere functies in de niet-onderstreepte velden aangegeven.

TABEL 6.8 GROEP 2, Combinaties van afwijkende testresultaten in de eerste 6 levensmaanden

	AC	VF	OKN <sub>b</sub>	OKN <sub>m</sub>	Dreig	Oogst	Div	Neuro	Echo a	neonat. b	Echo a	6 wk b	Totaal
AC	3	0	3	2	0	3	1	1	3	0	3	0	17
VF	0	4	2	1	0	0	0	0	2	0	2	0	17
OKN <sub>b</sub>	3	2	9	6	0	3	1	3	5	0	5	1	17
OKN <sub>m</sub>	2	1	6	8	0	2	0	3	3	2	3	1	16
Dreig	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17
Oogst	3	0	3	2	0	3	1	1	3	0	3	0	17
Div	1	0	1	0	0	1	2	0	1	0	1	0	17
Neuro	1	0	3	3	0	1	0	3	2	0	2	1	17
Echo neonataal													11
a	3	2	5	3	0	3	1	2	5		5	0	
b	0	0	0	2	0	0	0	0		2	0	0	
Echo 6 wk													10
a	3	2	5	3	0	3	1	2	5	0	5		
b	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0		1	

Tabel 6.8

Combinaties van afwijkingen in visuele functies, de neuromotorische ontwikkeling en schedelechografische bevindingen in de eerste 6 levensmaanden van groep 2. Voor een verklaring van de gebruikte afkortingen: zie Tabel 6.5.

**TABEL 6.9 GROEP 3, Combinaties van afwijkende testresultaten in de eerste 6 levensmaanden**

	AC	VF	OKN <sub>b</sub>	OKN <sub>m</sub>	Dreig	Oogst	Div	Neuro	Totaal
AC	2	1	2	1	0	0	0	0	22
VF	1	8	1	2	0	2	0	0	22
OKN <sub>b</sub>	2	1	4	1	0	0	0	0	22
OKN <sub>m</sub>	1	2	1	6	0	2	0	0	21
Dreig	0	0	0	0	0	0	0	0	22
Oogst	0	2	0	2	0	3	0	0	22
Div	0	0	0	0	0	0	1	0	22
Neuro	0	0	0	0	0	0	0	1	22

*Tabel 6.9*

*Combinaties van afwijkingen in visuele functies en de neuromotorische ontwikkeling in de eerste 6 levensmaanden van groep 3.*

*Voor een verklaring van de gebruikte afkortingen: zie Tabel 6.5.*

De binoculaire gezichtsscherpte, de uitbreiding van het binoculaire gezichtsveld en de binoculaire OKN zijn visuele functies die reeds vanaf de geboorte uitstekend te onderzoeken zijn, en waarbij het reeds vanaf de geboorte mogelijk is aan te geven, of er afwijkingen in de betreffende visuele functie bestaan. Daarnaast zijn twee van deze visuele functies, nl. de binoculaire gezichtsscherpte en de uitbreiding van het binoculaire gezichtsveld van groot belang voor de verdere ontwikkeling van het kind. Nagegaan werd hoeveel kinderen afwijkingen in een of meer van de drie bovengenoemde visuele functies vertoonden. Uit de Tabellen 6.1, 6.2 en 6.3 kan worden afgeleid, dat afwijkingen in de binoculaire gezichtsscherpte en/of het binoculaire gezichtsveld en/of de binoculaire OKN op de leeftijd van 6 weken geconstateerd zijn bij 50% van de kinderen uit groep 1, 62% uit groep 2 en 41% uit groep 3. Op de leeftijd van 13 weken waren deze percentages afgenomen tot 44%, 50% resp. 14% en 3 maanden later waren de percentages 31%, 29% resp. 14%.

Zoals eveneens uit de Tabellen 6.1, 6.2 en 6.3 blijkt, werd geen enkele afwijking in visuele functies gezien bij 6 kinderen uit groep 1 (pat. 5,7,9,11,18 en 19), 3 kinderen uit groep 2 (pat. 25,27 en 32) en 7 kinderen uit groep 3 (pat. 41,44,48,50,51,56 en 62).

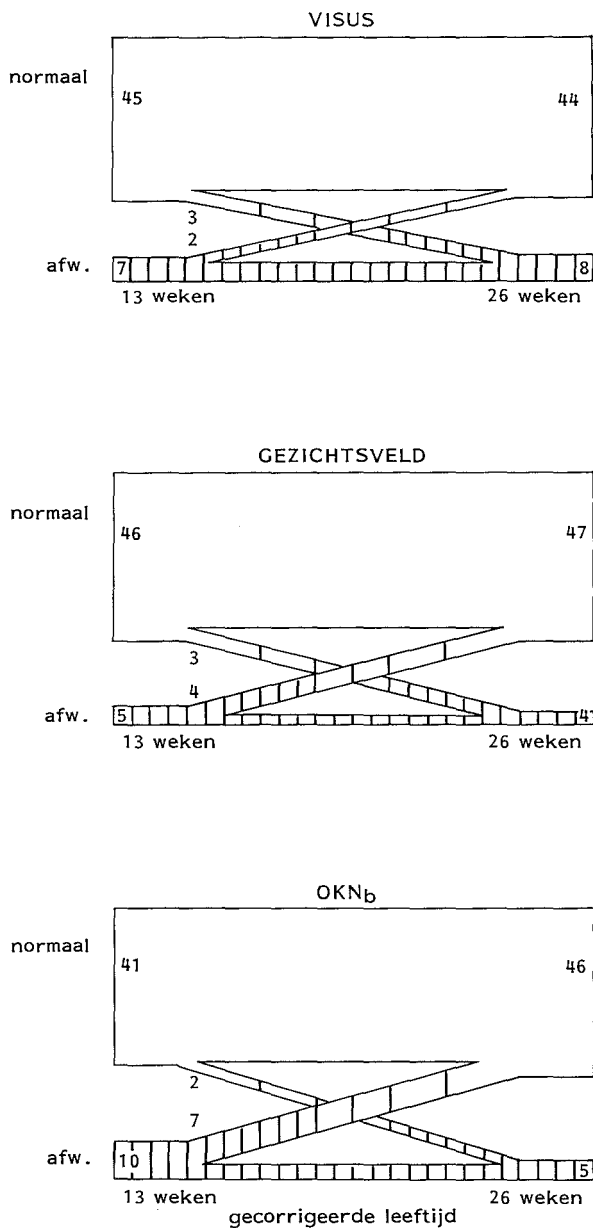
### Voorspellende waarde van het onderzoek

De samenhang tussen de onderzoeksresultaten van gezichtsscherpte, binoculair gezichtsveld en binoculaire OKN op de testleeftijden van 13 en 26 weken is nader geanalyseerd. Gezien de grote spreiding van de normaalwaarden bij onderzoek van de gezichtsscherpte en het gezichtsveld op de leeftijd van 6 weken zijn de resultaten op deze leeftijd buiten beschouwing gelaten. De resultaten zijn vermeld in Fig.6.3.

Voor wat de gezichtsscherpte betreft, bleken van de 45 kinderen met een normale visus op een gecorrigeerde leeftijd van 3 maanden er 42 (93%) ook op 6 maanden een normale visus te vertonen, terwijl van de 7 kinderen met een afwijkende gezichtsscherpte op 3 maanden er 5 (71%) afwijkingen vertoonden op 6 maanden.

Ook voor het gezichtsveld is dit onderzocht. Van de 46 kinderen met een normaal gezichtsveld op de leeftijd van 3 maanden bleken er 43 (95%) ook op 6 maanden een normaal gezichtsveld te vertonen. Van de 5 kinderen met een afwijkend gezichtsveld bleek er 1 (20%) afwijkingen op de leeftijd van 6 maanden te vertonen.

In Fig.6.3 zijn tenslotte ook de resultaten van de binoculaire OKN vermeld. Van de 41 kinderen met een symmetrische binoculaire OKN op de leeftijd van 3 maanden bleken er 43 (93%) ook op de leeftijd van 6 maanden geen afwijkingen te hebben. Van de 10 kinderen met afwijkingen op 3 maanden hadden er 3 (30%) ook afwijkingen op 6 maanden. Uit deze resultaten blijkt, dat 93 tot 95% van de kinderen met normale bevindingen in de drie bovengenoemde visuele functies op de leeftijd van 3 maanden ook op de leeftijd van 6 maanden een normale ontwikkeling van deze visuele functies vertonen. Slechts 5-7% blijkt ondanks normale bevindingen op 3 maanden afwijkingen te vertonen op de leeftijd van 6 maanden in gezichtsscherpte, en/of gezichtsveld en/of de binoculaire OKN. Van de kinderen met afwijkingen in gezichtsscherpte, gezichtsveld of binoculaire OKN op de leeftijd van 3 maanden blijkt 71%, resp. 20% en 30% 3 maanden later nog steeds afwijkingen te vertonen.



*Figuur 6.3*

*Testresultaten op 13 weken en testresultaten op 26 weken  
 Het aantal kinderen met een normale of afwijkende visuele  
 ontwikkeling is voor de visuele functies binoculaire  
 gezichtsscherpte, binoculair gezichtsveld en de binoculaire  
 OKN afzonderlijk weergegeven.*



## DISCUSSIE

In alle groepen uit dit hoofdstuk werden afwijkingen in visuele functies aangetoond bij kinderen die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden. Niet alleen werden er meer afwijkingen aangetoond in groep 1, de groep met een zwangerschapsduur van minder dan 31 weken, maar ook werden er ernstiger afwijkingen aangetroffen in deze groep.

Gezichtsscherpte : Voor de gezichtsscherpte is het bovenstaande geïllustreerd in Tabel 6.6 en Fig. 6.1. Alle kinderen die in de neonatale periode extra zuurstof toegediend kregen, werden door een oogarts onderzocht tijdens opname. Voor zover mogelijk werd dit onderzoek op vaste tijden na ontslag uit het ziekenhuis herhaald. De lage gezichtsscherpte werd slechts eenmaal verklaard door het bestaan van oogheelkundige afwijkingen. Bij patiënt 34 werd beiderzijds graad 3 "retinopathie van de prematuur geborene" (retrolentale fibroplasie) geconstateerd, waarop behandeling met cryocoagulatie volgde op een gecorrigeerde leeftijd van -3 weken. Tevens werden bij dit kind preretinale bloedingen waargenomen. Op testleeftijden van 6 weken en 3 maanden had dit kind een te lage gezichtsscherpte voor de leeftijd, doch op de leeftijd van 6 maanden was de visus normaal. Het gezichtsveld ontwikkelde zich normaal (Tabel 6.3). Tegelijkertijd bleken ook de preretinale bloedingen verdwenen.

Bij twee kinderen (pat.1 en 21) werden door een oogarts refractieafwijkingen aangetoond op de leeftijd van 6 maanden. Patiënt 1 was 2 dioptrieën myoop, patiënt 21 was 2 dioptrieën hypermetroop. Deze refractieafwijkingen zijn echter te gering om de ernst van de visusafwijking te kunnen verklaren. De testafstand die op een leeftijd van 6 maanden 57 cm bedraagt, valt bij genoemde refractieafwijkingen binnen het accommodatieve bereik van deze kinderen (Braddick *et al.* 1979).

De ontwikkeling van visuele functies en de ontwikkeling van de neuromotoriek zijn beide een uiting van het functioneren van het centrale zenuwstelsel.

Visuele ontwikkeling en ontwikkeling van de neuromotoriek : Om na te gaan of er verband bestond tussen de stoornissen in visuele functies en afwijkingen in de ontwikkeling van de neuromotoriek werden afwijkingen in beide systemen vergeleken (Tabellen 6.10, 6.11 en 6.12). De ontwikkeling van de neuromotoriek werd tijdens dezelfde poliklinische zitting onderzocht

door kinderarts en revalidatie-arts (zie "methoden").

**TABEL 6.10 Visuele ontwikkeling en ontwikkeling van de neuromotoriek**

Groep 1		Neuromotorische ontwikkeling			
		normaal	suspect	afwijkend	totaal
AC, VF <sub>b</sub> , OKN <sub>b</sub>	normaal	3	3	0	6
	hersteld	2	3	1	6
	afw.	0	1	6	7
		5	7	7	19
Groep 2		Neuromotorische ontwikkeling			
		normaal	suspect	afwijkend	totaal
AC, VF <sub>b</sub> , OKN <sub>b</sub>	normaal	5	1	0	6
	hersteld	2	2	2	6
	afw.	2	2	1	5
		9	5	3	17
Groep 3		Neuromotorische ontwikkeling			
		normaal	suspect	afwijkend	totaal
AC, VF <sub>b</sub> , OKN <sub>b</sub>	normaal	7	3	1	11
	hersteld	6	1	0	7
	afw.	3	1	0	4
		16	5	1	22

*Tabel 6.10*

*Ontwikkeling van de neuromotoriek versus de ontwikkeling van visuele functies voor de groepen 1, 2 en 3. In de Tabel is de ontwikkeling van de visuele functies gezichtsscherpte, binoculair gezichtsveld en binoculaire OKN uitgezet tegen de ontwikkeling van de neuromotoriek. Aangegeven is, of kinderen afwijkingen vertoonden in een of meer van deze functies en of de afwijkingen bij herhaald onderzoek hersteld waren.*

De resultaten van onderzoek van de neuromotoriek zijn in alle Tabellen weergegeven als "afwijkend" of "suspect voor afwijkingen". In de laatste categorie werden de kinderen ondergebracht die geringe afwijkingen in houding en/of spiertonus vertoonden. Kinderen werden "afwijkend" genoemd wanneer er asymmetrieën, duidelijke hypo- of hypertonie van rug en extremiteiten, ernstige overprikkelbaarheid of apathie en cerebrale paresthesiën bleken te bestaan.

In de Tabel 6.10 is de relatie tussen de ontwikkeling van gezichtsscherpte, binoculair gezichtsveld en de binoculaire OKN en de ontwikkeling van de neuromotoriek weergegeven. Kinderen met afwijkingen in de ontwikkeling van de neuromotoriek vertoonden vaker afwijkingen in visuele functies dan kinderen met een normale neuromotorische ontwikkeling. Mogelijk ten gevolge van de geringe aantallen zijn de verschillen echter niet significant.

#### Visuele functies en schedelechografie :

Tevens werd nagegaan of er een verband bestond tussen afwijkingen in visuele functies -als uiting van cerebraal functioneren- en afwijkingen bij schedelechografisch onderzoek.

Schedelechografisch onderzoek in de neonatale periode werd verricht bij alle 19 kinderen uit groep 1, 11 kinderen uit groep 2 en één kind (nr.56) uit groep 3. De afwijkingen zijn ingedeeld in "lichte/matige" afwijkingen en "ernstige" afwijkingen als in hoofdstuk 5. Bij de groep van lichte tot matige afwijkingen werden die afwijkingen ondergebracht waarvan bekend is, dat ze een geringe kans hebben op het ontstaan van blijvende cerebrale schade. In deze groep bevonden zich afwijkingen als subependymale en intraventriculaire bloedingen zonder ventrikeldilatatie. In de categorie van "ernstige afwijkingen" werden kinderen ondergebracht met de volgende afwijkingen : intraventriculaire bloedingen met ventrikeldilatatie, bloeding in het hersenparenchym, duidelijke al dan niet symmetrische ventrikeldilatatie, periventriculaire cystes en leucomalacie en hersenzwelling. Deze afwijkingen hebben een veel grotere kans op het ontstaan van blijvende cerebrale stoornissen (zie hoofdstuk 1).

Tevens zijn de resultaten van schedelechografisch onderzoek op de leeftijd van 6 weken vermeld.

De relatie tussen schedelechografisch onderzoek en onderzoek van visuele functies is in de Tabel 6.11 weergegeven.

**TABEL 6.11**

**Resultaten van schedelechografisch onderzoek en de ontwikkeling van de binoculaire gezichtsscherpte, het binoculaire gezichtsveld en de binoculaire OKN.**

		SCHEDELECHOGRAFISCHE BEVINDINGEN				
		geen afw.	'lichte/ matige afw'	'ernstige afw'	totaal	
<b>Groep 1</b>	<b>AC, VF<sub>b</sub>, OKN<sub>b</sub></b>	<b>normaal</b>	2	3	1	6
		<b>hersteld</b>	1	3	2	6
		<b>afw.</b>	<u>0</u>	<u>2</u>	<u>5</u>	<u>7</u>
			3	8	8	19
<b>Groep 2</b>	<b>AC, VF<sub>b</sub>, OKN<sub>b</sub></b>		SCHEDELECHOGRAFISCHE BEVINDINGEN			
			geen afw.	'lichte/ matige afw'	'ernstige afw'	totaal
		<b>normaal</b>	1	2	0	3
		<b>hersteld</b>	3	0	1	4
		<b>afw.</b>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>4</u>	<u>4</u>
	4	2	5	11		

*Tabel 6.11*

*Neonatale schedelechografische bevindingen en de ontwikkeling van visuele functies in de eerste 6 gecorrigeerde levensmaanden : groep 1 en 2.*

*In de Tabel is de ontwikkeling van de visuele functies gezichtsscherpte, binoculair gezichtsveld en binoculaire OKN uitgezet tegen de bevindingen bij neonataal schedelechografisch onderzoek. Aangegeven is, of kinderen afwijkingen vertoonden in één of meer van deze functies en of de afwijkingen bij herhaald onderzoek hersteld waren.*

Kinderen met afwijkingen bij schedelechografisch onderzoek in de neonatale periode hadden vaker afwijkingen in visuele functies dan kinderen zonder echografische afwijkingen. Alleen voor de kinderen in groep 2 werden significante waarden bereikt ( $P < 0.02$ ,  $X^2$ -toets).

In de Tabellen 6.2 t/m 6.5 zijn tevens de bevindingen aangegeven van herhaling van het onderzoek enkele maanden later.

Voor wat betreft de visus blijkt een lage visus in alle gevallen (behalve bij patiënt 34) een gevolg van cerebrale functiestoornissen. Deze bewering wordt gesteund door het feit, dat bij alle kinderen uit de groepen 1 en 2 met een lage visus in de neonatale periode afwijkingen bij schedelechografisch onderzoek geconstateerd waren. Tevens bleken van de 8 kinderen uit groep 1 en van de 3 uit groep 2 met een afwijkende visus er 5 resp. 1 duidelijke afwijkingen in de ontwikkeling van de neuromotoriek te vertonen, terwijl nog eens 3 resp. 2 kinderen suspect waren voor afwijkingen hierin.

Aangezien slechts bij één kind uit groep 3 (pat.56) schedelechografisch onderzoek verricht is, valt over de relatie tussen schedelechografie en gezichtsscherpte bij de à terme geboren en geen uitspraak te doen. Eén kind uit groep 3 met een lage visus (pat.58) was aanvankelijk suspect voor neuromotorische afwijkingen, doch bleek zich later normaal te ontwikkelen.

Reeds eerder is beschreven, dat er een verband bestaat tussen afwijkingen bij schedelechografisch onderzoek in de neonatale periode of afwijkingen bij computertomografisch onderzoek op latere leeftijd en afwijkingen in visuele functies na perinatale hypoxie (Dubowitz *et al.* 1985, De Vries *et al.* 1986, Morante *et al.* 1982, Miranda *et al.* 1977, Van Nieuwenhuizen en Willemse 1984). In geen van deze studies is echter gebruik gemaakt van kwantitatieve methoden om de gezichtsscherpte vast te stellen. In de studie van Van Hof-van Duin en Mohn (1984a) weliswaar gebruik gemaakt van kwantitatieve methoden, doch slechts bij 5 van de 18 kinderen uit hun publicatie was computertomografisch onderzoek van het centrale zenuwstelsel verricht.

In bovengenoemde studies werden als cerebrale afwijkingen die gepaard gingen met afwijkende visuele functies genoemd : intraventriculaire bloedingen met ventrikeldilataties, bloedingen in het hersenparenchym, cysteuze leucomalacie, ventrikeldilatatie en occipitale cortexatrofie.

Ook het verband tussen cerebrale paresthesiën als uiting van cerebraal dysfunctioneren en visuele functiestoornissen is reeds eerder beschreven

(Black, 1982).

Overige visuele functies : In dit hoofdstuk werden evenals in de voorgaande hoofdstukken naast afwijkingen in de gezichtsscherpte ook afwijkingen in het gezichtsveld aangetoond bij kinderen die perinatale hypoxie doorgemaakt hebben. Zowel asymmetrieën als te kleine afmetingen van het gezichtsveld zijn aangetoond. Dit is in overeenstemming met de bevindingen van Van Hof van Duin en Mohn (1984) en de resultaten die in de hoofdstukken 3 t/m 5 beschreven zijn. Er bleek geen duidelijk verband te bestaan tussen een asymmetrie in het binoculaire gezichtsveld en een asymmetrie in de ontwikkeling van de neuromotoriek. Het is mogelijk, dat (eenzijdig) cerebraal letsel min of meer geïsoleerd in motorische of visuele structuren gelocaliseerd is. Dit zou de discrepantie tussen de bevindingen bij onderzoek van visuele functies en onderzoek van de neuromotoriek kunnen verklaren. Met nadruk met vermeld worden, dat de kinderen uit dit hoofdstuk slechts tot op de leeftijd van 6 maanden onderzocht zijn. Op deze leeftijd is een groot aantal motorische vaardigheden nog niet ontwikkeld. Verder onderzoek van deze moet uitwijzen of er op latere leeftijd alsnog geringe neuromotorische afwijkingen aantoonbaar zijn bij kinderen met een aanvankelijk ongestoorde ontwikkeling van de neuromotoriek. De samenhang tussen een asymmetrisch binoculair gezichtsveld en een asymmetrie bij onderzoek van de neuromotoriek moet hiervoor ook op latere leeftijd onderzocht worden. Bij schedelechografisch onderzoek bleken er frequent bilaterale afwijkingen te bestaan. Hierdoor is het moeilijk een relatie te vinden tussen afwijkingen bij schedelechografisch onderzoek en een asymmetrische ontwikkeling van het binoculaire gezichtsveld. Geïsoleerde afwijkingen van het monoculaire gezichtsveld werden in deze 3 groepen niet waargenomen. In alle casus waar afwijkingen in het monoculaire gezichtsveld aangetoond werden, bleken ook bij onderzoek van het binoculaire gezichtsveld afwijkingen te bestaan.

Bij gezonde kinderen is de binoculaire OKN symmetrisch. Afwijkingen in de binoculaire OKN werden gezien in de groepen 1, 2 en 3 bij 42% (8 kinderen), 53% (9 kinderen) resp. 18% (4 kinderen). Een asymmetrische binoculaire OKN kan het gevolg zijn van eenzijdige dysfunctie van centrale zenuwstelselstructuren als basale ganglia, parietale en occipitale cortex cerebri, cerebellaire afwijkingen en aandoeningen van de hersenstam (zie Yee et al. 1982). Bij eenzijdige cerebrale afwijkingen resulteert stimulatie naar de

zijde van de lesie in een slechtere respons, dat wil zeggen minder volgbewegingen en saccades, dan stimulatie naar de gezonde zijde (Van Hof-van Duin en Mohn 1983, 1986c). De bevindingen bij patient 3 illustreren de ontwikkeling van de neuromotoriek en de ontwikkeling van visuele functies bij een kind met ernstige schedelechografische afwijkingen. In de eerste twee levensmaanden werd met behulp van schedelechografisch onderzoek een cysteuze periventriculaire leucomalacie aangetoond waarbij rechts occipitaal cystes gezien werden en er vnl. links een geringe ventrikeldilatatie bestond. Bij onderzoek van de neuromotorische ontwikkeling op een gecorrigeerde leeftijd van 13 weken werd een hypertonie van rechter arm en been geconstateerd. Bij onderzoek van visuele functies bleek het gezichtsveld symmetrisch, doch de binoculaire OKN was asymmetrisch met een voorkeur voor klokwise-stimulatie, wijzend op een dysfunctie van de linker hemisfeer. Drie maanden later werd bij dit kind een spastische tetraplegie gevonden waarbij de rechter lichaamshelft slechter functioneerde dan de linker. Het beeld van de OKN was ongewijzigd, het gezichtsveld was normaal ontwikkeld.

De monoculaire OKN is vanaf de 5e maand bij een stimulatiesnelheid van 30°/s bij normale kinderen symmetrisch (Atkinson 1979, Naegele en Held 1982).

Er zijn aanwijzingen, dat de monoculaire OKN van gezonde kinderen bij stimulatie bij hoge snelheden (75°/s) op een later tijdstip symmetrisch wordt (Van Hof-van Duin, persoonlijke mededeling). Bij de groepen 1 en 2 uit dit hoofdstuk werd de OKN opgewekt met het patroon van 105 x 40 cm met "random dots" van 1 cm<sup>2</sup>. De stimulatiesnelheid was bij benadering 30°/s, doch er werd ook met lagere snelheden gestimuleerd. De resultaten van de groepen 1 en 2 zijn goed te vergelijken met die van groep 3 waarbij de OKN in de draaitrommel opgewekt werd. De duidelijkste asymmetrieën in de monoculaire OKN werden aangetoond bij kinderen uit de groepen 1 en 2 met afwijkingen in de ontwikkeling van de neuromotoriek.

In dit hoofdstuk werd in alle gevallen waar een asymmetrische monoculaire OKN aangetoond werd, er een voorkeur voor temporo-nasale stimulatie vastgesteld. Ook door Van Hof-van Duin en Mohn (1983,1986c en 1987) werd bij kinderen met neurologische afwijkingen in de meeste gevallen een asymmetrische monoculaire OKN met een voorkeur voor temporo-nasale stimulatie gevonden. Daarentegen werd door Van Hof-van Duin en Mohn bij

kinderen met uitgesproken unilaterale centrale zenuwstelsel-pathologie bij onderzoek van de OKN zowel binoculair als monoculair een voorkeur voor één stimulatierichting aangetoond : bij kinderen met een binoculaire voorkeur voor stimulatie in "counter clockwise" richting bestond bij onderzoek van de monoculaire OKN van het rechter oog een voorkeur voor temporo-nasale stimulatie en bij onderzoek van het linker oog een voorkeur voor naso-temporale stimulatie, hetgeen overeenkomst vertoonde met de binoculaire richtingsvoorkeur. De kinderen uit groep 3 werden in de draaitrommel ook onderzocht met een stimulatiesnelheid van 75°/s. Bij alle onderzochte kinderen bleek de monoculaire OKN asymmetrisch op de leeftijd van 6 maanden met de draaisnelheid van 75°/s.

Een asymmetrische monoculaire OKN na de 5e maand is eveneens aangetoond bij "high risk" prematuren (Van Hof-van Duin en Mohn 1984b,1986c,1987) en volwassenen met afwijkingen in de oogstand en/of binoculair diepteziën (Van Hof-van Duin en Mohn 1986c). In hoofdstuk 6 van dit proefschrift hadden alle 7 kinderen met afwijkingen in de oogstand en 7 van de 9 kinderen met neurologische afwijkingen een asymmetrische monoculaire OKN op de leeftijd van 6 maanden.

Een afwijkende oogstand werd in totaal bij 12 kinderen waargenomen. Bij 3 kinderen (15,42,47) bleek de oogstand recht bij herhaling van het onderzoek na 6 weken tot 3 maanden. Strabismus divergens werd bij 3 kinderen (2,15,34) aangetoond. Alle 3 vertoonden een suspecte of afwijkende ontwikkeling van de neuromotoriek. Patiënt 34 had tevens cryochirurgie ondergaan voor retinopathie. Bij afdekken van één oog trad bij dit kind een latente nystagmus op.

Het is algemeen bekend, dat strabismus convergens vijf- tot tienmaal zo vaak voorkomt als strabismus divergens (Black, 1982). Bij kinderen met neurologische stoornissen en cerebrale paresen is de verhouding tussen strabismus convergens en divergens ca. 1:3 (Black, 1982). De overige 5 kinderen met strabismus uit de studiegroepen van dit hoofdstuk hadden een convergente oogstand. De kinderen met een afwijkende oogstand werden voor behandeling naar een oogarts verwezen.

Hoewel het met de genoemde methode van de "Acuity Cards" mogelijk is de monoculaire gezichtsscherpte te bepalen (McDonald *et al.* 1986), is de monoculaire gezichtsscherpte op de leeftijd van 6 maanden niet systematisch



onderzocht. Het doel van de studie uit dit hoofdstuk was poliklinisch in één zitting binoculaire gezichtsscherpte, binoculair en monoclair gezichtsveld en de overige genoemde visuele functies te onderzoeken. Het merendeel van de kinderen was na onderzoek van de andere genoemde visuele functies te vermoeid voor een betrouwbaar onderzoek van de monoculaire gezichtsscherpte (zie ook hoofdstuk 4). Bij 3 van de 8 kinderen met strabismus was onderzoek van de monoculaire gezichtsscherpte wel mogelijk. Bij geen van de drie bleken er verschillen in gezichtsscherpte tussen het linker en rechter oog te bestaan. Overigens is niet goed bekend in hoeverre streeppatronen bruikbaar zijn voor de detectie van amblyopie. Doordat niet bij alle kinderen de monoculaire gezichtsscherpte onderzocht werd, is het niet uitgesloten, dat het percentage afwijkingen in visuele functies hoger ligt dan in dit hoofdstuk geconstateerd is.

Eén patiënt (nr.2) vertoonde een negatieve visuele dreig-knip respons op de leeftijd van 6 maanden. Tijdens onderzoek fixeerde dit kind niet en bij OKN-stimulatie werden enkele volgbewegingen, doch geen saccades gezien. Deze patiënt verkeerde in een slechte klinische toestand en is enige weken later op een gecorrigeerde leeftijd van 8 maanden overleden. Spontaan herstel van een "ondergaande zon fenomeen" van de ogen, een abducensparese en anisocorie werden gezien bij de patiënten 15,34 resp. 33. Spontaan herstel van een abducensparese is ook door Touwen en Huisjes (1984) beschreven.

Bij patiënt 1 werden opvallend veel ongeconjugeerde oogbewegingen gezien op de leeftijd van 6 maanden. Aangezien dit kind een ernstige cerebrale parese vertoonde en er ook schedelechografische afwijkingen (periventriculaire leucomalacie en ventrikeldilatatie) bestonden, is een verband tussen de cerebrale en visuele functiestoornissen zeer waarschijnlijk.

Zwangerschapsduur, perinatale hypoxie en visuele functies : In de inleiding van dit hoofdstuk en in hoofdstuk 1 werd de vraag gesteld of kinderen die prematuur geboren waren en perinatale hypoxie doorgemaakt hadden, meer of minder afwijkingen in de ontwikkeling van visuele functies vertoonden dan à terme geboren. Dit hoofdstuk toont aan, dat de meeste afwijkingen in de visuele functies gezichtsscherpte, binoculaire OKN en oogstand in de eerste 6 gecorrigeerde levensmaanden gevonden werden in de groepen met prematuur geboren (groep 1 en 2, Tabel 6.4). Wanneer de afzonderlijke test-

leeftijden beschouwd worden (Tabel 6.5.A,B en C), blijken er vooral op de leeftijd van 3 en 6 maanden duidelijke verschillen voor deze functies tussen de preterm en à terme geboren te bestaan. De ernstigste afwijkingen werden geconstateerd bij kinderen uit groep 1 die niet alleen visuele, maar ook neurologische afwijkingen vertoonden. Een cerebrale oorzaak van de visuele functiestoornissen was aannemelijk, aangezien er bij oogheelkundig onderzoek nauwelijks afwijkingen geconstateerd waren. Schedelechografisch onderzoek in de neonatale periode toonde bij deze kinderen ernstige afwijkingen als periventriculaire leucomalacie, bloedingen in het hersenparenchym en hydrocephalus aan.

Door Dubowitz *et al.* (1985) is beschreven, dat prematuur geboren kinderen met periventriculaire leucomalacie tot de à terme leeftijd wel positieve visuele functies vertoonden, doch in de volgende maanden blind werden. Vooral bij kinderen met cystes onder de frontale cortex cerebri werd een dergelijk beloop geconstateerd. De door hen beschreven visuele functies zijn echter niet met kwantitatieve methoden onderzocht. De kinderen met periventriculaire leucomalacie uit de studiegroep van dit hoofdstuk (nrs.1,2,4) vertoonden allen wel degelijk positieve visuele functies. In tegenstelling tot de bevindingen van Dubowitz *et al.* werd bij de kinderen met periventriculaire leucomalacie geen achteruitgang, doch veeleer een verbetering van visuele functies gezien in enkele weken tot maanden. Wellicht bestaat er een verschil in cerebrale afwijkingen tussen de kinderen uit de studies van Dubowitz en de kinderen uit dit hoofdstuk.

Ook voor wat de ontwikkeling van de neuromotoriek betreft werden de meeste afwijkingen in groep 1, de kinderen met de kortste zwangerschapsduur, geconstateerd. De à terme geboren vertoonden de minste afwijkingen.

Epidemiologische gegevens hebben bevestigd, dat de incidentie van cerebrale paresthesiën met een perinatale oorzaak het hoogst was onder prematuur geboren (Hagberg *et al.* 1984). Over de incidentie van cerebrale paresthesiën na perinatale hypoxie bij preterm geboren en à terme geboren bestaat geen eensluidend oordeel (zie hoofdstuk 1).

In dierexperimentele studies blijkt het onrijpe centrale zenuwstelsel resistenter te zijn tegen de gevolgen van hypoxie dan het rijpere centrale zenuwstelsel, althans voor wat betreft het optreden van ernstige neurologische stoornissen (zie hoofdstuk 1). De resultaten van dit hoofdstuk

hebben een dergelijk verband tussen de zwangerschapsduur en resistentie tegen cerebrale hypoxie voor de ontwikkeling van visuele functies betreft niet kunnen aantonen : de meeste en ernstigste afwijkingen in met name de gezichtsscherpte werden aangetoond bij bij de kinderen met een zeer korte zwangerschapsduur. Ook lijken de resultaten van dit hoofdstuk in tegenspraak te zijn met de bevindingen uit hoofdstuk 5, waar géén duidelijk verschil in percentages afwijkingen tussen de prematuren en à terme geboren en aangetoond werd.

Voor de discrepantie tussen dierexperimentele studies en observationeel onderzoek bij de mens zijn verscheidene verklaringen te geven. In de eerste plaats is het in dierexperimentele studies mogelijk de mate van hypoxie te quantificeren en zo de dieren met verschillende zwangerschapsduur eenzelfde periode en diepte van hypoxie aan te bieden. Bij de mens is het vooralsnog onmogelijk prenataal en perinataal de ernst van de hypoxie vast te leggen. Hoewel het zuur-base evenwicht van navelstrengbloed een redelijke indruk geeft over de oxygenatie van de foetus in de periode kort voor de geboorte, is hiermee nog niet de duur van eventuele hypoxie vastgelegd.

In de tweede plaats is het in dierexperimentele studies mogelijk hypoxie als min of meer geïsoleerde noxe toe te passen. Bij menselijke neonaten is er -in het bijzonder bij preterm geboren- naast de hypoxie bijna altijd sprake van meerdere aandoeningen die op zichzelf of in combinatie cerebrale functiestoornissen kunnen veroorzaken. Hierbij kan men denken aan sterke schommelingen in bloeddruk, anemie (beide met een gestoorde zuurstofvoorziening van het centrale zenuwstelsel), bacteriële en/of virale infecties en hyperbilirubinemie. In het algemeen treden er postnataal meer complicaties op, naarmate kinderen meer preterm geboren worden.

De à terme geboren kinderen uit de retrospectieve studie van hoofdstuk 5 hadden allen in een zodanige toestand verkeerd, dat opname op een afdeling voor intensieve zorg van het Sophia Kinderziekenhuis noodzakelijk geacht werd.

Van de à terme geboren kinderen uit hoofdstuk 6 waren slechts 4 (42,43,52,56) kinderen op een afdeling voor intensieve zorg van het Sophia Kinderziekenhuis opgenomen.

Eén van hen (56) had convulsies vertoond ten gevolge van hersenzwelling na perinatale hypoxie. In totaal 6 kinderen uit groep 3 waren in het Sophia

Kinderziekenhuis opgenomen geweest. Vier van hen waren beademd, bij één kind was in shock en één kind werd ter observatie opgenomen. Van de 16 kinderen die in het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt opgenomen waren, vertoonden er 11 post partum een ongecompliceerd klinisch beloop. Zij werden ca. 1 week na de geboorte in goede conditie ontslagen. De vijf overige kinderen waren enige tijd op de "medium care" afdeling van het Dijkzigt Ziekenhuis opgenomen en vertoonden de volgende complicaties : dysmaturitas (n=1), hypoglycemie (n=1), hyperbilirubinemie (n=1) en neuromotorische afwijkingen (n=2), één kind was overprikkeld, een tweede was hypotoon. Deze kinderen werden ca. 10 dagen na de geboorte ontslagen. Hoewel uiteraard alle à terme geboren kinderen uit groep 3 van hoofdstuk 6 aan de criteria voor hypoxie voldeden, vertoonden deze kinderen na hypoxie mindere ernstige klinische symptomen zoals hypoxisch-ischemische encephalopathie en convulsies dan de vergelijkbare groep uit hoofdstuk 5 of de groepen 1 en 2 van dit hoofdstuk.

Doordat het niet mogelijk is de ernst van perinatale of postnatale hypoxie te quantificeren, is het onmogelijk de exacte relatie tussen hypoxie en het optreden van afwijkingen vast te leggen. Continue registratie van arteriële bloeddruk, pO<sub>2</sub> en zuurstofsaturatie, polsfrequentie en wellicht ook cerebrale bloeddorstrooming lijken vereist om cerebrale zuurstofvoorziening te quantificeren.

De discrepantie tussen de verschillende auteurs in de percentages cerebrale paresten na perinatale hypoxie bij preterm geboren en à terme geboren is te verklaren door de onmogelijkheid hypoxie te quantificeren.

Combinaties van afwijkingen : Een tweede vraag in de inleiding van dit hoofdstuk behelsde het optreden van combinaties van afwijkingen.

Uit de Tabellen blijkt, dat bij preterm geboren er veelal sprake was van combinaties van afwijkingen, terwijl bij de à terme geboren er meer geïsoleerde afwijkingen gevonden werden. Bij 11 van de 13 kinderen die in de eerste 6 maanden een afwijkende visus vertoonden, werd een asymmetrische binoculaire OKN geconstateerd. Afwijkingen in het binoculaire gezichtsveld gingen lang niet altijd gepaard met afwijkingen in andere visuele functies. Dit was vooral in groep 3 het geval. Kinderen met ernstige neurologische stoornissen hadden bijna altijd afwijkingen in meerdere visuele functies.

De visuele functiestoornissen bij deze kinderen lijken onderdeel te zijn van een meer globale cerebrale dysfunctie.

Aspecten van longitudinaal onderzoek : Onderzoek van de gezichtsscherpte op de leeftijd van 6 weken toonde minder afwijkingen aan dan onderzoek op latere leeftijd. Hiervoor zijn enkele verklaringen te geven. Voor wat groep 1 betreft kan dit een gevolg zijn van het feit dat 3 ernstig zieke kinderen (pat.1,2 en 16) niet op de leeftijd van 6 weken onderzocht konden worden. In de tweede plaats bedraagt de gemiddelde gezichtsscherpte van normale à terme geboren en "low risk" prematuren op een gecorrigeerde leeftijd van 6 weken 18 boogminuten met een standaard deviatie van 0.63 octaaf (Fig. 6.1). Door de relatief grote spreiding op de leeftijd van 6 weken ligt de ondergrens van normaal op een zodanig laag niveau, dat de detectie van visusafwijkingen op deze leeftijd erg moeilijk wordt. Ook het onderzoek van het binoculaire gezichtsveld is op de leeftijd van 6 weken weliswaar mogelijk, doch niet eenvoudig. De belangrijkste interferentie met een adequaat onderzoek is het "staren", dat normale zuigelingen van deze leeftijd doen (Mohn en Van Hof-van Duin 1986a). Tijdens dit "staren" richten de kinderen van deze leeftijd de blik soms zo vast op de centrale bal in de boogperimeter, dat de blik nauwelijks meer op perifere stimuli gericht wordt. Overigens is ook in de ontwikkeling van het binoculaire gezichtsveld de relatieve spreiding, d.w.z. de standaard deviatie als percentage van de absolute waarde, op jonge leeftijd het grootst.

Uit de resultaten blijkt, dat 93% van de kinderen met een normale visus op de leeftijd van 3 maanden een normale visus heeft op de leeftijd van 6 maanden. Voor het binoculaire gezichtsveld en de binoculaire OKN zijn deze getallen 93% resp. 95%. Van de kinderen met afwijkingen in de gezichtsscherpte, het gezichtsveld of de binoculaire OKN op de leeftijd van 3 maanden werden afwijkingen op de leeftijd van 6 maanden gezien in 71%, 20% resp. 30%. Vooral voor gezichtsveld en binoculaire OKN bleek er een gering verband te bestaan tussen afwijkingen op 3 en op 6 maanden. Waarschijnlijk is het optreden van herstel debet aan de afname van afwijkingen. Uit de gegevens blijkt tevens, dat een normale ontwikkeling van visus, gezichtsveld en binoculaire OKN op 3 maanden van grote voorspellende waarde is voor een normale ontwikkeling op de leeftijd van 6 maanden.

Verder onderzoek moet uitwijzen in hoeverre herstel van afwijkende visuele

functies optreedt. De in de hoofdstukken 3, 4 en 5 beschreven resultaten van enkele kinderen met afwijkingen die na de leeftijd van 6 maanden onderzocht zijn en een verbetering in de ontwikkeling van visuele functies vertoonden, vormen een aanwijzing voor het bestaan van dergelijk herstel van visuele functies.

## CONCLUSIES

De resultaten van dit hoofdstuk tonen evenals de vorige hoofdstukken aan, dat stoornissen in visuele functies kunnen optreden bij prematuur en à terme geboren en die perinatale hypoxie doorgemaakt hebben. Afwijkingen in gezichtsscherpte, het binoculaire gezichtsveld, de binoculaire en monoculaire OKN, de visuele dreig-knip respons, de oogstand en overige uitwendige kenmerken zijn geconstateerd. Op de leeftijd van 6 maanden bleken er bij 31% van de kinderen uit groep 1, bij 12% uit groep 2 en bij 5% uit groep 3 afwijkingen in de visus te bestaan. Voor afwijkingen in het binoculaire gezichtsveld waren deze percentages op de leeftijd van 6 maanden 13%, 12% resp. 10% en voor de binoculaire OKN 19%, 18% en 5%. Op de leeftijd van 6 maanden hadden 5 kinderen uit groep 1 (31%), 4 uit groep 2 (24%) en uit groep 3 (14%) afwijkingen in gezichtsscherpte en/of gezichtsveld.

De meeste en ernstigste afwijkingen werden aangetoond bij de kinderen uit groep 1 (zwangerschapsduur minder dan 31 weken), de minst ernstige afwijkingen bij groep 3 (zwangerschapsduur 37-42 weken). Kinderen met afwijkingen in visuele functies bleken vaker afwijkingen te vertonen bij schedelechografisch onderzoek dan kinderen zonder visuele functiestoornissen.

Ook bij kinderen met een gestoorde ontwikkeling van de neuromotoriek werden frequenter afwijkingen in visuele functies aangetroffen dan bij kinderen die zich normaal ontwikkelden.

Bij de preterm geboren en uit groep 1 was er altijd sprake van complicaties naast of ten gevolge van de hypoxie. Bij de à terme geboren en uit groep 3 was er in 11 van de 22 casus sprake van een ongecompliceerd beloop na de perinatale hypoxie.

Combinaties van afwijkingen in visuele functies deden zich veelal voor bij de patiënten uit de groepen 1 en 2, terwijl bij de à terme patiënten uit

groep 3 er vaak sprake was van geïsoleerde afwijkingen. Mogelijk hangt dit samen met de ernstigere cerebrale functiestoornissen die in de groepen 1 en 2 aangetroffen werden.

Een normale ontwikkeling van gezichtsscherpte, gezichtsveld en binoculaire OKN op de leeftijd van 3 maanden is van grote voorspellende waarde voor een normale ontwikkeling op de leeftijd van 6 maanden.

De resultaten van dit hoofdstuk vormen geen steun voor de hypothese, dat het onrijpe centrale zenuwstelsel minder gevoelig is voor de gevolgen van hypoxie dan het rijpere centrale zenuwstelsel.

Verder onderzoek moet uitwijzen in hoeverre verbetering of herstel optreedt van de kinderen met afwijkingen in visuele functies.

## APPENDIX

### Samenstelling groep 1

Pat	FHR	partus	APGAR	O <sub>2</sub>	navelstreng pH	B.E.	neonataal beloop
1	nv.	spont.	9/10	2 dgn. bead. 28 dgn. O <sub>2</sub>	7.48	- 1.7	convulsies, apnoes, hyperbilirubinemie
2	foetale nood	sectio	1/6	6 mnd. bead.	7.06	- 17	encephalopathie, overleden
3	nv.	spont.	3/8	6 dgn. bead. 14 dgn. O <sub>2</sub>	7.18	- 8.0	tijdens bead. pO <sub>2</sub> = 29 mmHg hyperbilirubinemie
4	foetale nood	forceps	1/6	19 dgn. bead. 26 dgn. O <sub>2</sub>	nv.	nv.	hyperbilirubinemie
5	nv.	spont.	8/8	5 dgn. bead.	7.22	- 9.7	pneumothorax
6	nv.	spont.	5/8	54 dgn. bead.	nv.	nv.	apnoes, hyperbilirubinemie
7	nv.	spont.	3/8	2 dgn. bead.	nv.	nv.	tijdens bead. pO <sub>2</sub> = 40 mmHg, hyperbilirubinemie
8	nv.	spont.	nv./9	26 dgn. bead. 7 dgn. O <sub>2</sub>	nv.	nv.	bradycardieën, hyperbilirubinemie
9	foetale nood	sectio	0/0	18 dgn. O <sub>2</sub>	6.90	nv.	hyperbilirubinemie
10	normaal	spont.	8/9	42 dgn. bead. 30 dgn. O <sub>2</sub>	nv.	nv.	tijdens bead. pO <sub>2</sub> = 36 mmHg
11	nv.	spont.	nv.	21 dgn. bead. 47 dgn. O <sub>2</sub>	nv.	nv.	tijdens bead. pO <sub>2</sub> = 30 mmHg
12	nv.	spont.	6/8	3 dgn. bead. 9 dgn. O <sub>2</sub>	nv.	nv.	tijdens bead. pO <sub>2</sub> = 35 mmHg hyperbilirubinemie
13	nv.	spont.	5/nv.	28 dgn. bead.	nv.	nv.	pneumothorax, BPD, hyperbilirubinemie
14	nv.	spont.	5/7	20 dgn. bead.	nv.	nv.	tijdens bead. pO <sub>2</sub> = 41 mmHg hyperbilirubinemie
15	normaal	spont.	7/5	3 dgn. bead.	nv.	nv.	tijdens bead. pO <sub>2</sub> = 30 mmHg
16	nv.	spont.	7/7	17 dgn. bead. 17 dgn. O <sub>2</sub>	nv.	nv.	bradycardie, hyperbilirubinemie hydrocephalus
17	normaal	sectio	7/8	9 dgn. bead. 7 dgn. O <sub>2</sub>	nv.	nv.	tijdens bead. pO <sub>2</sub> = 39 mmHg hyperbilirubinemie
18	nv.	spont.	7/9	12 dgn. bead.	nv.	nv.	tijdens bead. pO <sub>2</sub> = 37 mmHg shock, hyperbilirubinemie
19	nv.	spont.	5/7	23 dgn. bead. 54 dgn. O <sub>2</sub>	nv.	nv.	tijdens bead. pO <sub>2</sub> = 41 mmHg



**Samenstelling groep 2**

Pat	FHR	partus	APGAR	O <sub>2</sub>	navelstreng		neonataal beloop
					pH	B.E.	
21	foetale nood	sectio	nv./nv.	7 dgn. bead. 8 dgn. O <sub>2</sub>	nv.	nv.	tijdens bead. pO <sub>2</sub> = 36 mmHg
22	nv.	spont.	9/10	3 dgn. bead.	nv.	nv.	tijdens bead. pO <sub>2</sub> = 40 mmHg
23	foetale nood	sectio	3/4	9 dgn. bead. 4 dgn. O <sub>2</sub>	7.16	- 11.4	geen compl.
24	foetale nood	sectio	4/6	8 dgn. bead. 3 dgn. O <sub>2</sub>	nv.	nv.	bradycardieën, hyperbilirubinemie
25	normaal	sectio	9/10	6 dgn. bead. 10 dgn. O <sub>2</sub>	nv.	nv.	tijdens bead. pH = 7.06 hyperbilirubinemie
26	foetale nood	sectio	1/5	1 dag bead. 4 dgn. O <sub>2</sub>	7.08	nv.	hyperbilirubinemie
27	foetale nood	sectio	nv./nv.	30 dgn. bead. 60 dgn. O <sub>2</sub>	nv.	nv.	BPD
28	foetale nood	sectio	7/9	1 dag O <sub>2</sub>	7.20	- 9.4	hyperbilirubinemie
29	foetale nood	sectio	7/8	1 dag O <sub>2</sub>	7.22	- 6.0	shock, hyperbilirubinemie
30	foetale nood	sectio	6/8	2 dgn. bead. 5 dgn. O <sub>2</sub>	nv.	nv.	bradycardieën
31	foetale nood	sectio	1/5	3 dgn. bead.	nv.	nv.	hyperbilirubinemie
32	foetale nood	sectio	7/8	7 dgn. bead. 10 dgn. O <sub>2</sub>	nv.	nv.	tijdens bead. pO <sub>2</sub> = 42 mmHg
33	foetale nood	forceps	4/6	1 dag bead. 1 dag O <sub>2</sub>	6.69	- 27.6	gaspen, hyperbilirubinemie
34	foetale nood	sectio	2/7	8 dgn. bead. 11 dgn. O <sub>2</sub>	nv.	nv.	shock, R.O.P.
35	foetale nood	sectio	9/10	19 dgn. bead. 25 dgn. O <sub>2</sub>	nv.	nv.	pneumothorax, asystolie, pneumopericard
36	foetale nood	sectio	1/4	5 dgn. bead.	6.93	- 22	hyperbilirubinemie
37	foetale nood	sectio	1/7	1 dag bead. 8 dgn. O <sub>2</sub>	6.82	- 20	hyperbilirubinemie

### Samenstelling groep 3

Pat	FHR	partus	APGAR	O <sub>2</sub>	navelstreng pH	B.E.	neonataal beloop
41	foetale nood	spont.	3/8/10	masker	6.98	-16	overprikkeld
42	foetale nood	sectio	2/6/7	1 uur bead.	nv.		shock
43	nv.	sectio	'goed'	6 dgn. bead.	7.00	-16	'wet lung'
44	foetale nood	forceps	6/8/10	masker	7.01	-15	geen compl.
45	foetale nood	sectio	1/8/10	masker	7.25	-3.0	meconium aspiratie, hyperbilirubinemie
46	foetale nood	forceps	8/10	geen	7.10	nv.	geen compl.
47	foetale nood	vacuum + forceps	8/9	masker	7.10	-17	hypotonie
48	nv.	spont.	7/9	geen	7.11	-14.5	geen compl.
49	foetale nood	spont.	8/7	2 dgn. O <sub>2</sub>	7.20	-11.4	pH 1 uur post partum 7.03, O <sub>2</sub> -behoefte
50	foetale nood	vacuum	5/7/9	masker	7.17	-18	geen compl.
51	nv.	spont.	onbekend	geen	6.97	-16	geen compl.
52	nv.	spont.	3/8/10	masker	6.77	nv.	geen compl.
53	nv.	vacuum	5/7/9	2 dgn. bead.	7.26	-6.6	meconium aspiratie, pH = 6.97
54	nv.	vacuum	4/7/9	masker	7.17	-13.2	abducens parese
55	foetale nood	sectio	5/10	masker	7.12	-12.0	dysmatuur
56	foetale nood	vacuum	4/7	4 uur bead.	'acidose'		hersenzwelling, convulsies
57	foetale nood	sectio	3/7/9	masker	7.28	nv.	geen compl.
58	nv.	spont.	2/7/9	masker	7.21	nv.	geen compl.
59	foetale nood	spont.	8/9	1 dag O <sub>2</sub>	7.19	-10.0	hypoglycemie
60	foetale nood	sectio	4/8/9	masker	7.15	-11.8	geen compl.
61	foetale nood	sectio	2/8/9	intubatie	nv.	nv.	geen compl.
62	foetale nood	sectio	4/8/9	masker	7.04	-19.0	geen compl.

### APPENDIX

*Kenmerken van hypoxie van de kinderen uit de groepen.*

*FHR : foetale hartfrequentie, partuswijze, APGAR-score, duur en wijze van zuurstoftoediening, navelstrengbloedgaswaarden en neonataal beloop voor elke patiënt.*

*Spont. : spontane partus; bead.: beademd; compl.: complicaties; nv.: niet verricht; dgn.: dagen, mnd. : maanden*

## SAMENVATTING EN CONCLUSIES

Het is reeds lang bekend, dat perinatale hypoxie schadelijke effecten kan hebben op het centrale zenuwstelsel. Little (1861) was één van de eersten die een verband tussen een moeizame partus (gepaard gaand met hypoxie) en het later optreden van cerebrale paresen suggereerde. Cerebrale verlammingen en intelligentie-defecten kunnen een gevolg zijn van (perinatale) cerebrale hypoxie (Scott 1976, Thomson *et al.* 1977, Kamper 1978, Nelson en Ellenberg 1981, Holden *et al.* 1982, Mellits *et al.* 1982, Hagberg *et al.* 1984). Ook stoornissen in visuele functies kunnen een gevolg zijn van (perinatale) cerebrale hypoxie (Givner 1954, Hoyt en Walsh 1958, Weinberger 1962, Sabah 1968, Barnet *et al.* 1970, Ronen *et al.* 1983, Van Hof-van Duin en Mohn 1984a, Van Nieuwenhuizen en Willemse 1984). Reeds in de 17<sup>e</sup> eeuw bleek uit dierexperimenteel onderzoek, dat de effecten van cerebrale hypoxie op het centrale zenuwstelsel afhankelijk bleken te zijn van de duur van de zwangerschap. Meer immature foetus bleken minder gevoelig voor cerebrale hypoxie dan à terme foetus. Recent dierexperimenteel onderzoek heeft deze bevindingen nog eens bevestigd (Myers 1971, Reuter en Van Hof 1985).

Ook de effecten van perinatale hypoxie op het centrale zenuwstelsel van de mens zijn van de zwangerschapsduur afhankelijk: bij een zeer korte zwangerschapsduur (25 -31 weken) traden frequent cerebrale bloedingen op na perinatale hypoxie (Fedrick en Butler 1970, Pape en Wigglesworth 1979, Grunnet *et al.* 1974, De Reuck en Vander Eecken 1983, Krishnamoorty *et al.* 1977, Papile *et al.* 1978, Kosmetatos *et al.* 1980, Fitzhardinge *et al.* 1982, Horbar *et al.* 1983, Bada *et al.* 1984, Levene *et al.* 1982, Baerts en Barth 1986), terwijl bij een verder gevorderde zwangerschapsduur (32-36 weken) in het centrale zenuwstelsel vaker periventriculaire infarceringen aangetoond werden (Banker en Larroche 1962, De Reuck en Vander Eecken 1983, Shuman en Selednik 1980, Pape en Wigglesworth 1979, Volpe 1981, De Vries en Dubowitz 1985). A terme geboren neonaten met een zwangerschapsduur van 37-42 weken vertoonden na cerebrale hypoxie necrose van de cortex cerebri en hersenzwelling, terwijl eveneens bloedingen in de basale ganglia beschreven zijn

(Pape en Wigglesworth 1979, Volpe 1981, Pryse-Davies en Beard 1973, Grunnet *et al.* 1974, Babcock en Ball 1983, Flodmark *et al.* 1980, Schneider *et al.* 1975, Dambaska *et al.* 1976, Leich en Alvord 1977, Kreusser *et al.* 1984).

Onderzoek door Van Hof-van Duin en Mohn (1984a) van visuele functies van 16 meervoudig gehandicapte kinderen die ernstige perinatale hypoxie doorgemaakt hadden, suggereerde, dat kinderen geboren na een korte zwangerschapsduur minder afwijkingen vertoonden dan à terme geboren kinderen. Visuele functies werden bij deze kinderen onderzocht met behulp van kwantitatieve, gedragsmatige methoden. De ontwikkeling van nieuwe technieken maakte kwantitatief (poliklinisch onderzoek) mogelijk van visuele functies als de gezichtsscherpte (Teller *et al.* 1974, Mayer en Dobson 1980, Mayer *et al.* 1982, Dobson 1983, Gwiazda *et al.* 1978, Atkinson *et al.* 1977, Dobson *et al.* 1985, Van Hof-van Duin en Mohn 1986a, Mohn en Van Hof-van Duin 1986c, McDonald *et al.* 1985, Mohn *et al. ter perse*) en de afmetingen van het gezichtsveld (Van Hof-van Duin en Mohn 1985, Mohn en Van Hof-van Duin 1986a). Tevens was poliklinisch onderzoek mogelijk van de binoculaire optokinetische nystagmus (Van Hof-van Duin en Mohn 1983), de monoculaire OKN (Van Hof-van Duin en Mohn 1984b,1986c) en de visuele dreigknip respons (Van Hof-van Duin en Mohn 1984b,1986c,1986d). Met deze nieuwe methoden werd door de auteur van dit proefschrift onderzocht of prematuur geboren kinderen die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden evenveel afwijkingen in visuele functies vertoonden als à terme geboren kinderen. Eveneens werd de relatie tussen de neuromotorische ontwikkeling, vastgesteld door dr.W.P.F.Fetter en dr.W.Baerts, neonatologen en mevr.L.E.Borst, revalidatiearts, en de ontwikkeling van visuele functies onderzocht. Bij de preterm geboren was in een aantal gevallen schedelechografisch onderzoek verricht in de neonatale periode door dr.W.Baerts, neonatoloog. De relatie tussen bevindingen bij schedelechografie en de ontwikkeling van visuele functies werd nagegaan.

Een van de belangrijkste aspecten van het onderzoek van visuele functies is de mogelijkheid hiermee het functioneren van een deel van het centrale zenuwstelsel te onderzoeken. Afwijkingen in visuele functies kunnen een uiting zijn van dysfunctioneren van het centrale zenuwstelsel. Een abnormale gezichtsscherpte (Mohn en Van Hof-van Duin 1983,1986b), afwijkingen in het gezichtsveld (Van Hof-van Duin en Mohn 1984a,1986c), de

binoculaire en monoculaire OKN (Yee *et al.* 1982, Van Hof-van Duin en Mohn 1983,1986c, Van Nieuwenhuizen 1987) en de visuele dreig-knip respons (Van Hof-van Duin en Mohn 1986c) zijn beschreven bij anatomische afwijkingen van het centrale zenuwstelsel.

Herstel van afwijkende visuele functies bij letsel van het centrale zenuwstelsel is beschreven. Nog onvoldoende is onderzocht in hoeverre dit herstel van visuele functies van voorspellende waarde is voor herstel van andere (bijv. motorische en intellectuele) functies van het centrale zenuwstelsel. Nader onderzoek lijkt zinvol.

Tenslotte is onderzoek van visuele functies van belang voor de benadering van kinderen met visuele stoornissen (Egan 1979, Helders 1985). Visuele stimulatie van kinderen met visuele stoornissen kan de ontwikkeling van deze kinderen gunstig beïnvloeden.

## Hoofdstuk 1

In hoofdstuk 1 is na het formuleren van de vraagstelling een overzicht gegeven van de literatuur betreffende perinatale hypoxie en de gevolgen daarvan op de verdere ontwikkeling van mens en proefdier. Enkele diermodellen voor perinatale hypoxie bij de mens zijn beschreven. Uit de experimenten van Myers bij premature en à terme rhesusapen bleek, dat de aard van de cerebrale lesies na hypoxie afhankelijk was van de duur van de zwangerschap en van de ernst van de hypoxie: totale anoxie leidde bij premature en à terme rhesusapen tot afwijkingen in de hersenstam, hypoxie resulteerde bij de preterm geboren en in letsel van de witte stof, terwijl hypoxie bij de à terme rhesusaap leidde tot hersenzwelling, afwijkingen in de cortex cerebri en afwijkingen in de basale ganglia.

In het kort werden de biochemische processen tijdens cerebrale hypoxie beschreven. Vervolgens werden de embryonale en foetale ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel van de mens beschreven. In het bijzonder werd de ontwikkeling van het arteriële vaatstelsel toegelicht. De angioarchitectuur is een belangrijke factor voor het bepalen van de aard van de centrale zenuwstelsel afwijkingen na perinatale hypoxie.

Bij de mens zijn evenals bij de rhesusaap de acute effecten van perinatale hypoxie op het centrale zenuwstelsel afhankelijk van de zwangerschapsduur. Diagnostiek van dergelijke afwijkingen is mogelijk geworden door de ontwikkeling van computertomografie en schedelechografie.

Een van de ernstigste directe gevolgen van perinatale hypoxie is het optreden van hypoxisch-ischemische encephalopathie. Vooral het ontstaan van convulsies lijkt een belangrijke indicator te zijn voor de ernst van de hypoxie. Verder werden in hoofdstuk 1 de gevolgen van perinatale hypoxie op de ontwikkeling van de neuromotoriek beschreven.

Directe meting van het arteriële zuurstofgehalte bij de mens met behulp van non-invasieve methoden is vooralsnog onmogelijk. Door verschillende auteurs zijn klinische criteria voor perinatale hypoxie opgesteld. Achtereenvolgens zijn in hoofdstuk 1 beschreven: de foetale bloedgaswaarden en zuur-base status van navelstrengbloed, foetale hartfrequentie-patronen, de Apgar-score, neonatale zuurstofgehalten in arteriële bloed tijdens beademing, ernstige ademhalingsstoornissen resulterend in langdurige beademing en bronchpulmonale dysplasie.

In hoofdstuk 1 werden de in dit proefschrift gehanteerde definities van en criteria voor hypoxie geformuleerd.

Tenslotte werd een overzicht gegeven van de literatuur betreffende de ontwikkeling van visuele functies in de eerste levensjaren. Hierbij is gekozen voor gedragsmatig onderzoek van visuele functies. De belangrijkste visuele functies waren gezichtsscherpte, de afmetingen van het gezichtsveld, de binoculaire en monoculaire OKN en de visuele dreig-knip respons. Niet alleen is aangeduid, dat de mogelijkheid van onderzoek naar de ontwikkeling van visuele functies bestaat, maar ook is het belang van dergelijk onderzoek aangegeven.

## Hoofdstuk 2

Hoofdstuk 2 vermeldde de bijzonderheden van de onderzochte patiënten in de hoofdstukken 3,4,5 en 6. De zwangerschapsduur, het geboortegewicht en de kenmerken van perinatale hypoxie van de betreffende kinderen werden beschreven. Vervolgens werden de methoden voor onderzoek van uitwendige kenmerken, de gezichtsscherpte, de afmetingen van het gezichtsveld, de binoculaire en monoculaire OKN en de visuele dreig-knip respons beschreven. De gezichtsscherpte werd onderzocht volgens de techniek van de "two alternative forced choice preferential looking" (Teller *et al.* 1974) al dan niet met beloning (een zgn. "operante" techniek, Mayer en Dobson 1980) of volgens de nieuwere techniek van de "Acuity Cards" (McDonald *et al.* 1985). Het gezichtsveld werd onderzocht door middel van kinetische perimetrie.

Hierbij werd een boogperimeter gebruikt en witte ballen met een diameter van 4 cm als centrale en perifere stimuli (Mohn en Van Hof-van Duin 1986a). De OKN werd opgewekt met behulp van "random dot" patronen, waarbij oogbewegingen geobserveerd of door middel van elektro-oculografie (EOG) geregistreerd werden (Van Hof-van Duin en Mohn 1983).

### Hoofdstuk 3

Hoofdstuk 3 vermeldde de onderzoeksresultaten van kinderen die na perinatale hypoxie multipele geringe of ernstige handicaps vertoonden. Eén groep kinderen (groep A) werd op de afdeling Fysiologie I onderzocht met uitgebreide methoden waaronder EOG-registratie van oogbewegingen, een tweede groep (groep B) werd onderzocht in de Kinderkliniek Beatrix-Irene. De resultaten bevestigden de bevindingen van Van Hof-van Duin en Mohn (1984a), dat kinderen na perinatale hypoxie ernstige afwijkingen in visuele functies konden vertonen. In totaal werden 38 kinderen onderzocht. Vier kinderen waren corticaal blind, d.w.z. behoudens aanwezige pupilreflexen vertoonden zij geen positieve visuele functies. Drie anderen bleken functioneel blind : er was een positieve OKN, doch volgbewegingen op licht of objecten waren bij dez kinderen niet op te wekken. Bij alle 31 overige kinderen konden afwijkingen in de gezichtsscherpte, het binoculaire gezichtsveld, de binoculaire en monoculaire OKN en de visuele dreig-knip respons vastgesteld worden. De monoculaire OKN bleek slechts bij één kind symmetrisch. Daarnaast werd bij veel kinderen een spontane of latente nystagmus gezien. Bij 8 kinderen suggereerde de asymmetrie in de binoculaire OKN en in het binoculaire gezichtsveld een dysfunctie van één hemisfeer. Het hoge percentage afwijkingen in de binoculaire OKN is in overeenstemming met de bevindingen van Van Hof-van Duin en Mohn (1983, 1986c) bij kinderen met neurologische stoornissen. Niet alleen corticale dysfunctie, doch ook oogspierparesen hebben effect op de binoculaire OKN (zie Yee *et al.* 1982). In dit hoofdstuk werden bij 6 kinderen oogspierparesen geconstateerd.

Strabismus werd veelvuldig waargenomen (in groep A bij 10 van de 21 onderzochte kinderen, in groep B bij 14 van de 17 onderzochte kinderen). Ook door Black (1982) werd strabismus bij gehandicapte kinderen frequent gezien.

Afwijkingen bleken bij herhaling van het onderzoek zelden gelijk gebleven.

Opvallend was de positieve ontwikkeling bij kinderen tot ver na het eerste levensjaar. Bij één kind werd tussen het 4<sup>e</sup> en 7<sup>e</sup> levensjaar een duidelijke uitbreiding van het aanvankelijk zeer kleine gezichtsveld waargenomen. De ernstigste afwijkingen in visuele functies werden aangetoond bij kinderen die in de neonatale periode hypoxisch-ischemische encephalopathie en convulsies doorgemaakt hadden. Hoewel een aantal kinderen duidelijke afwijkingen in het gezichtsveld vertoonden, was in tegenstelling tot de bevindingen van Van Hof-van Duin en Mohn (1984a) het optreden van een extreem klein gezichtsveld geen frequente bevinding.

Over de invloed van de zwangerschapsduur op het ontstaan van afwijkingen na hypoxie was gezien de geringe aantallen kinderen per groep in dit hoofdstuk geen uitspraak te doen. De ontwikkeling van visuele functies in de eerste levensjaren bij twee kinderen (casus A-5 en A-11) met ernstige cerebrale functiestoornissen na perinatale hypoxie is ter illustratie nader uiteengezet.

In hoofdstuk 3 waren afwijkingen in allerlei visuele functies aangetoond bij kinderen die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden. De vraag rees, of het mogelijk was een aantal visuele functies poliklinisch te onderzoeken bij kinderen in het eerste levensjaar.

#### Hoofdstuk 4

Hoofdstuk 4 heeft de uitwerking van deze vraagstelling weergegeven. In totaal werden tussen januari 1985 en maart 1986 208 kinderen onderzocht op de polikliniek kindergeneeskunde van het Zuiderziekenhuis. De leeftijd van de kinderen varieerde van 4 weken tot 2 jaar. Er werd bij deze kinderen in totaal 347-maal onderzoek van visuele functies verricht. Quantitatief onderzoek van visuele functies bleek goed mogelijk. Bij 95% van de kinderen boven de leeftijd van 3 maanden konden de binoculaire gezichtsscherpte, het binoculaire gezichtsveld, de binoculaire OKN en de visuele dreig-knip respons onderzocht worden in ca. 10 minuten. Onderzoek van de monoculaire visuele functies als het monoculaire gezichtsveld en de monoculaire OKN bleek vooral tussen de 5 en 10 maanden goed uitgevoerd te kunnen worden. Enerzijds werd aflakken van één oog tijdens het onderzoek in bijna alle gevallen goed verdragen, anderzijds werd het kind minder snel slaperig dan op jongere leeftijd. De totale testduur van het onderzoek bedroeg ongeveer 20 minuten per kind. Hiermee lijken bovenstaande methoden ook bruikbaar te



zijn in de eerstelijns-gezondheidszorg.

Van de 53 onderzochte prematuur geboren en van de 155 onderzochte à terme geboren had 43% resp. 46% geen optimale visuele ontwikkeling. Bij herhaling van het onderzoek na enkele weken tot maanden bleek er in ruim de helft (53%) van de kinderen met aanvankelijke afwijkingen sprake te zijn van een vertraagde ontwikkeling van een of meer visuele functies, in de overige gevallen (47%) waren er blijvende afwijkingen. De percentages afwijkingen lijken hoog, doch kunnen een gevolg zijn van selectie. De kinderen zijn niet "at random" gekozen uit de patiëntenpopulatie. Selectie van kinderen van wie afwijkingen in het visuele systeem vermoed werden is niet uitgesloten.

Bij de onderzochte kinderen van hoofdstuk 4 bevonden zich 31 kinderen die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden.

Perinatale hypoxie ging zowel bij preterm geboren en als bij à terme geboren gepaard met afwijkingen in de gezichtsscherpte, het binoculaire gezichtsveld en de binoculaire OKN. Dertig procent van de prematuur geboren en 29% van de à terme geboren die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden, had afwijkingen in de gezichtsscherpte en/of het binoculaire gezichtsveld. Slechts 9% van de preterm geboren en 13% van de à terme geboren zonder perinatale complicaties had afwijkingen in deze visuele functies. Derhalve werden er na hypoxie meer afwijkingen aangetoond dan bij kinderen zonder perinatale complicaties en zonder congenitale afwijkingen van het centrale zenuwstelsel. Andere perinatale complicaties als prematuritas, dysmaturitas en icterus neonatorum gravis bleken in de onderzochte groep niet gepaard te gaan met een hoger percentage visuele afwijkingen. De neuromotorische ontwikkeling van alle kinderen werd onderzocht door mevr.L.de Groot-Buskop, fysiotherapeute voor kinderen. Kinderen met afwijkingen in de gezichtsscherpte en/of het binoculaire gezichtsveld bleken vaker een afwijkende neuromotorische ontwikkeling te vertonen dan kinderen zonder deze visuele afwijkingen. Van de 11 prematuur en van de 31 à terme geboren met afwijkingen in de gezichtsscherpte en/of het binoculaire gezichtsveld hadden er 5 (45%) resp. 16 (52%) afwijkingen in de neuromotoriek, terwijl van de 42 prematuur en 124 à terme geboren zonder afwijkingen in deze twee visuele functies er 11 (26%) resp. 39 (31%) neuromotorische afwijkingen vertoonden. Er blijkt een relatie te bestaan tussen de ontwikkeling van de neuromotoriek en de ontwikkeling van visuele

functies. Afwijkingen in beide systemen kunnen een gevolg zijn van cerebrale dysfunctie. Daarnaast kunnen afwijkingen in visuele functies leiden tot neuromotorische ontwikkelingsachterstand (Egan 1979, Helders 1985).

De relatie tussen visueel en neuromotorisch functioneren, in het bijzonder op zeer jonge leeftijd, verdient nadere aandacht.

#### Hoofdstuk 5.

In de periode 1983-1985 zijn in het Sophia Kinderziekenhuis visuele functies poliklinisch onderzocht bij kinderen die in de neonatale periode intensieve zorg nodig hadden en voor vervolgonderzoek de polikliniek bezochten. Aanvankelijk werden naast observatie van uitwendige kenmerken alleen de gezichtsscherpte en de OKN onderzocht, vanaf 1984 werd ook het gezichtsveld getest. Retrospectief werd nagegaan of er meer afwijkingen in visuele functies bestonden bij kinderen na perinatale hypoxie dan bij kinderen die geen hypoxie doorgemaakt hadden. De resultaten hiervan zijn weergegeven in hoofdstuk 5. Het effect van de zwangerschapsduur werd nagegaan door de kinderen te verdelen in drie groepen: één groep (n=59) met een zeer korte zwangerschapsduur (minder dan 31 weken), een groep (n=53) met een korte zwangerschapsduur (31 tot 36 6/7 week) en een groep (n=12) met een normale zwangerschapsduur (37 tot 42 weken). Deze indeling is gekozen naar analogie van de bevindingen bij schedelechografisch en computertomografisch onderzoek van het centrale zenuwstelsel na perinatale hypoxie (Pape en Wigglesworth 1979, Volpe 1981, De Reuck en Vander Eecken 1983). Voor de twee groepen prematuur geboren konden twee controlegroepen (zwangerschapsduur minder dan 31 weken, n=18, zwangerschapsduur van 31 tot 36 6/7 week, n=37) gevormd worden van kinderen die geen hypoxie doorgemaakt hadden. Er bleken in het eerste levensjaar meer afwijkingen te bestaan bij kinderen die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden. Afwijkingen in de gezichtsscherpte werden geconstateerd bij 18% van de prematuur geboren met perinatale hypoxie, 25% van de à terme geboren met perinatale hypoxie en 7% van de prematuur geboren controlekinderen. Afwijkingen in het binoculaire gezichtsveld werden aangetoond bij 33%, 54% en 8% van de preterm geboren en à terme geboren met perinatale hypoxie resp. de prematuur geboren controlekinderen. Bij geen van de kinderen werden oogheelkundige afwijkingen gevonden die de visuele functiestoornissen

konden verklaren, zodat een cerebrale genese van de afwijkingen waarschijnlijk lijkt. Spontane verbetering werd waargenomen, doch is niet goed te quantificeren doordat de kinderen niet op regelmatige tijdstippen voor onderzoek teruggezien werden.

Er bleken geen duidelijke verschillen te zijn tussen de kinderen die zeer prematuur (zwangerschapsduur minder dan 31 weken), prematuur (zwangerschapsduur 31 tot 36 6/7 week) en à terme geboren waren en perinatale hypoxie doorgemaakt hadden.

De neuromotorische ontwikkeling van alle kinderen werd onderzocht door dr.W.P.F.Fetter en dr.W.Baerts, neonatologen en mevr.L.E.Borst, revalidatiearts.

Bij alle kinderen met ernstige cerebrale paresen en psychomote retardatie (n=17) werden in het eerste levensjaar afwijkingen in visuele functies aangetoond. Ook bij kinderen met lichte tot matige stoornissen in de ontwikkeling van de neuromotoriek werden vaker afwijkingen in de gezichtscherpte, het binoculaire gezichtsveld en de binoculaire OKN aangetoond dan bij kinderen met een normale neuromotorische ontwikkeling. De verschillen waren echter niet significant. Bij kinderen met ernstige neuromotorische afwijkingen blijken frequent afwijkingen in visuele functies te bestaan. Waarschijnlijk is er in deze gevallen sprake van gegeneraliseerde cerebrale afwijkingen. Het is niet uitgesloten, dat bij kinderen met minder ernstig cerebraal letsel de afwijkingen zich slechts op enkele plaatsen bevinden. Dit verklaart het voorkomen van min of meer geïsoleerde afwijkingen in visueel of motorisch systeem. Neonataal echografisch onderzoek van de schedel was routinematig verricht door dr.W.Baerts, kinderarts, bij alle kinderen met een geboortegewicht van minder dan 2000 gram en bij kinderen met een hoger geboortegewicht op indicatie.

Schedelechografisch onderzoek werd in de neonatale periode verricht bij 146 kinderen. Ernstige afwijkingen als ventrikeldilatatie, parenchymbloedingen, cystes en periventriculaire leucomalacie werden waargenomen bij 43 kinderen. Van deze kinderen had 60% afwijkingen in de gezichtsscherpte, het binoculaire gezichtsveld en/of de binoculaire OKN. Van de 70 kinderen zonder echografische afwijkingen had 31% afwijkingen in de gezichtsscherpte, het binoculaire gezichtsveld en/of de binoculaire OKN. De verschillen zijn significant ( $P < 0.01$ ,  $X^2$ -toets). Kinderen met lichte tot matig ernstige afwijkingen als subependymale bloedingen en intra-

ventriculaire bloedingen zonder ventrikeldilatatie hadden niet significant meer afwijkingen in de genoemde visuele functies dan de kinderen met normale schedelechografische bevindingen. De indeling van de afwijkingen bij schedelechografisch onderzoek is gebaseerd op vervolgonderzoek van met name de neuromotorische ontwikkeling (Palmer *et al.* 1982, Ment *et al.* 1982, Stewart *et al.* 1983, Dubowitz *et al.* 1984, McMEnamin *et al.* 1984, McGuinness en Smith 1984, De Vries *et al.* 1985, Fawer *et al.* 1985, Papile *et al.* 1978, Fitzhardinge *et al.* 1982, Baerts en Barth 1986). Deze indeling naar "licht/matig" versus "ernstig" lijkt ook gerelateerd aan de visuele ontwikkeling.

Het in hoofdstuk 5 beschreven onderzoek is retrospectief verricht. Niet alle kinderen zijn echter op de genoemde leeftijden van polikliniekbezoek onderzocht en niet altijd zijn bij de kinderen alle genoemde visuele functies getest. Tevens is het onmogelijk aan te geven of er een selectie van patiënten voor onderzoek van visuele functies heeft plaatsgenomen.

#### Hoofdstuk 6.

Voor het verrichten van vervolgonderzoek van visuele functies op vaste tijdstippen in het eerste levensjaar is een prospectieve studie gestart, waarvan de resultaten in hoofdstuk 6 beschreven zijn.

In de periode van augustus 1985 t/m januari 1986 werd aan de ouders van pasgeborenen die opgenomen waren in het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt of het Sophia Kinderziekenhuis en die perinatale hypoxie doorgemaakt hadden gevraagd aan het onderzoek mee te werken. In totaal gaven 58 ouders aan de oproep gehoor. De kinderen werden ingedeeld naar zwangerschapsduur als in hoofdstuk 5. Negentien kinderen waren geboren na een zwangerschapsduur van minder dan 31 weken (groep 1), 17 kinderen na een zwangerschapsduur van 31 tot 36 6/7 week (groep 2) en 22 kinderen waren à terme geboren (groep 3).

Visuele functies werden onderzocht op een (gecorrigeerde) leeftijd van 6 weken, 3 maanden (13 weken) en 6 maanden (26 weken).

Op alle leeftijden werden in de 3 groepen afwijkingen in visuele functies aangetoond.

De meeste en ernstigste afwijkingen in de gezichtsscherpte werden waargenomen bij de kinderen met een zeer korte zwangerschapsduur. Slechts eenmaal bleek de lage visus te verklaren door het bestaan van

oogafwijkingen. In alle overige gevallen werden bij oogheelkundig onderzoek geen afwijkingen geconstateerd die de lage visus verklaren konden. De minst ernstige afwijkingen in de gezichtsscherpte bleken te bestaan bij de à terme geboren.

In alle groepen werden afwijkingen in de andere visuele functies aangetoond. Tussen de groepen bestonden geen significant verschillende percentages afwijkingen, hoewel de ernstigste afwijkingen in groep 1 geconstateerd werden.

Detectie van afwijkingen in de gezichtsscherpte en het binoculaire gezichtsveld op de leeftijd van 6 weken is moeilijk door de relatief grote spreiding van de toegepaste methoden op deze leeftijd.

De resultaten van onderzoek van de gezichtsscherpte, het binoculaire gezichtsveld en de binoculaire OKN op de leeftijd van 3 maanden zijn vergeleken met die op de leeftijd van 6 maanden. Van de kinderen met normale bevindingen op de leeftijd van 3 maanden bleek 93 tot 95% 3 maanden later eveneens normaal. Van de kinderen met afwijkingen in de gezichtsscherpte op de leeftijd van 3 maanden bleek 71% 3 maanden later nog afwijkingen te vertonen. Herstel werd frequent geconstateerd bij afwijkingen in het binoculaire gezichtsveld en de binoculaire OKN : slechts bij 20% resp. 30% van de kinderen met afwijkingen in deze functies op de leeftijd van 3 maanden werden op de leeftijd van 6 maanden afwijkingen geconstateerd.

Epidemiologisch onderzoek heeft aangetoond, dat cerebrale paresten met een perinatale oorzaak vooral na een korte zwangerschapsduur en/of een zeer laag geboortegewicht (minder dan 1500 gram) optreden (Hagberg *et al.* 1984). Niet alleen de ernstigste afwijkingen in visuele functies, maar ook de ernstigste stoornissen in de ontwikkeling van de neuromotoriek (onderzocht door dr.W.P.F.Fetter en dr.W.Baerts, neonatologen en dr.L.E.Borst, revalidatiearts) werden bij de kinderen met een zeer korte zwangerschapsduur waargenomen.

Hoewel er meer afwijkingen in visuele functies geconstateerd werden bij kinderen met neuromotorische afwijkingen, waren de verschillen niet significant. Mogelijk spelen de geringe aantallen kinderen hierbij een rol. Bij kinderen met zeer ernstige neuromotorische afwijkingen bleken in alle gevallen afwijkingen in visuele functies te bestaan.

Neonatale schedelechografie werd verricht bij alle kinderen uit groep 1, 11

van de kinderen uit groep 2 en 1 kind uit groep 3.

Kinderen met afwijkingen bij schedelechografisch onderzoek bleken vaker visueel afwijkend (zie ook hoofdstuk 5). Bij de kinderen uit dit hoofdstuk (hoofdstuk 6) met periventriculaire leucomalacie werd géén achteruitgang van visuele functies gezien in tegenstelling tot de kinderen uit de studies van Dubowitz *et al.* (1985). In de door hen beschreven studies werden kinderen met periventriculaire leucomalacie beschreven die op de à terme leeftijd wel positieve visuele functies als fixatie en volgbewegingen hadden, doch in de maanden daarna blind werden. Vooral bij cystes onder de frontale cortex cerebri werd door hen een dergelijk beloop beschreven. Bij de kinderen met periventriculaire leucomalacie uit hoofdstuk 6 werden vnl. periventriculaire cystes gezien. Mogelijk is dit een verklaring voor de gevonden verschillen tussen visueel functioneren in hun populatie en de populatie kinderen uit dit proefschrift.

Eén van de vragen van deze dissertatie betrof het effect van zwangerschapsduur op het ontstaan van afwijkingen na perinatale hypoxie. Uit de resultaten van hoofdstuk 6 blijkt, dat de ernstigste stoornissen in visuele functies na perinatale hypoxie gediagnostiseerd werden bij kinderen die geboren waren voor de 31<sup>e</sup> week van de zwangerschap. De afwijkingen in visuele stoornissen bleken in overeenstemming met de ernst van de stoornissen in de ontwikkeling van de neuromotoriek en afwijkingen bij schedelechografie. Toch waren er ook stoornissen in visuele functies aantoonbaar bij kinderen zonder neuromotorische en/of schedelechografische afwijkingen, anderzijds werden er in enkele gevallen géén duidelijke afwijkingen in visuele functies geconstateerd bij kinderen met duidelijke neuromotorische en/of schedelechografische afwijkingen.

Uit de bevindingen van hoofdstuk 6 kan niet geconcludeerd worden, dat prematuur geboren gevoeliger zijn voor perinatale hypoxie. In de meeste gevallen was er bij de preterm geboren sprake van langduriger of ernstiger hypoxie dan bij de à terme geboren.

Wanneer kinderen met een vergelijkbare ernst van hypoxie onderzocht worden zoals in hoofdstuk 5 gebeurd is, zijn er geen duidelijke verschillen in het optreden van afwijkingen in visuele functies.

In tegenstelling tot de bevindingen bij dierexperimenteel onderzoek blijkt uit geen van de hoofdstukken van dit proefschrift, dat preterm geboren

resistenter zijn tegen de gevolgen van perinatale hypoxie dan à terme geboren. Hierbij moet opgemerkt worden, dat bij de mens ernstige prematuritas en perinatale hypoxie zelden als geïsoleerd fenomeen voorkomen. Bijna altijd zijn er naast de hypoxie complicaties als infecties en hyperbilirubinemie. Deze complicaties werden bij de à terme geboren na hypoxie in mindere mate gezien.

Bij de mens is het vooralsnog onmogelijk de mate van hypoxie te quantificeren, waardoor de vergelijking tussen preterm geboren en à terme geboren bemoeilijkt wordt.

Het bleek niet mogelijk met de in de inleiding gestelde criteria van perinatale hypoxie het optreden van afwijkingen te voorspellen. Wel bleek het optreden van hypoxisch-ischemische encephalopathie een prognostisch ongunstige factor.

#### CONCLUSIES

Poliklinisch onderzoek van visuele functies in het eerste levensjaar met quantitative, gedragsmatige methoden is poliklinisch goed mogelijk. Wellicht zijn deze methoden in de toekomst bruikbaar in de eerstelijnsgezondheidszorg.

Onderzoek heeft meer afwijkingen aangetoond bij kinderen die perinatale hypoxie doorgemaakt hebben dan bij controlekinderen.

Ernstige afwijkingen in alle onderzochte visuele functies werden zowel bij preterm geboren als bij à terme geboren aangetoond. De monoculaire gezichtsscherpte is in dit proefschrift niet systematisch onderzocht. Gezien het hoge percentage afwijkingen in de monoculaire OKN en gezien het relatief grote aantal kinderen met strabismus verdient de monoculaire gezichtsscherpte nadere aandacht. Of de methode van "Acuity Cards" geschikt is om beginnende amblyopie aan te tonen is nog onbekend.

Er zijn geen aanwijzingen, dat prematuur geboren resistenter zijn tegen het optreden van afwijkingen in visuele functies na hypoxie dan à terme geboren.

De stoornissen in visuele functies lijken een gevolg te zijn van cerebrale dysfunctie, aangezien er in de meeste gevallen geen oogheelkundige

afwijkingen waren die de stoornissen in visuele functies verklaren konden. Ernstige afwijkingen in de ontwikkeling van visuele functies bleken gecorreleerd aan een afwijkende ontwikkeling van de neuromotoriek en het bestaan van met behulp van echografie aangetoonde afwijkingen van het centrale zenuwstelsel.

Spontane verbetering van afwijkingen in visuele functies is waargenomen in het eerste levensjaar, maar ook op oudere leeftijd. Verder onderzoek moet uitwijzen in hoeverre herstel van afwijkingen kan optreden. Verder onderzoek moet tevens uitwijzen of er factoren zijn die van voorspellende waarde zijn voor het optreden van herstel.



# SUMMARY AND CONCLUSIONS

## SUMMARY

It has long been well known that perinatal hypoxia can have deleterious effects on the central nervous system. Little (1861) was one of the first to suggest a relationship between difficult labour (with hypoxia of the fetus) and the occurrence of cerebral palsy.

Not only cerebral palsy and defective intelligence can result from (perinatal) cerebral hypoxia (Scott 1976, Thomson *et al.* 1977, Kamper 1978, Nelson en Ellenberg 1981, Holden *et al.* 1982, Mellits *et al.* 1982, Hagberg *et al.* 1984), but also abnormalities of visual functioning (Givner 1954, Hoyt en Walsh 1958, Weinberger 1962, Sabah 1968, Barnet *et al.* 1970, Ronen *et al.* 1983, Van Hof-van Duin en Mohn 1984a, Van Nieuwenhuizen en Willems 1984).

In the seventeenth century, experiments on animal fetuses showed that the effects of cerebral hypoxia on the central nervous system depend on the duration of pregnancy : more immature fetuses were less susceptible to the cerebral hypoxia than term fetuses. Recent experiments have confirmed these findings (Myers 1971, Reuter en Van Hof 1985).

In humans the effects of perinatal hypoxia on the central nervous system also depend on the duration of gestation : after a very short gestation (25-31 weeks) cerebral hemorrhages were seen frequently (Fedrick en Butler 1970, Pape en Wigglesworth 1979, Grunnet *et al.* 1974, De Reuck en Vander Eecken 1983, Krishnamoorthy *et al.* 1977, Papile *et al.* 1978, Kosmetatos *et al.* 1980, Fitzhardinge *et al.* 1982, Horber *et al.* 1983, Bada *et al.* 1984, Levene *et al.* 1982, Baerts en Barth 1986), whereas at a later gestational age (32-36 weeks) periventricular infarctions in the central nervous system occurred more often (Banker en Larroche 1962, De Reuck en Vander Eecken 1983, Shuman en Selednik 1980, Pape en Wigglesworth 1979, Volpe 1981, De Vries en Dubowitz 1985). In term neonates (gestational age 37-42 weeks) necrosis of the cerebral cortex, cerebral edema and hemorrhages in the basal ganglia were found after cerebral hypoxia (Pape en Wigglesworth 1979, Volpe 1981, Pryse-Davies en Beard 1973, Grunnet *et al.* 1974, Babcock en Ball 1983, Flodmark *et al.* 1980, Schneider *et al.* 1975, Damska *et al.*

1976, Leich en Alvord 1977, Kreusser *et al.* 1984).

Studies by Van Hof-van Duin en Mohn (1984a) of visual functioning in 16 institutionalized children who were debilitated after perinatal hypoxia suggested that less abnormalities occurred in the children with a very preterm birth. Visual functions were tested by means of quantitative, behavioural methods. The development of newer techniques allowed testing of visual acuity (Teller *et al.* 1974, Mayer en Dobson 1980, Allen 1979, Dobson 1983, Gwiazda *et al.* 1978, Atkinson *et al.* 1977, Dobson *et al.* 1985, Van Hof-van Duin en Mohn 1986a, Mohn en Van Hof-van Duin 1986c, McDonald *et al.* 1985), the extent of the visual field (Van Hof-van Duin en Mohn 1985, Mohn en Van Hof-van Duin 1986), binocular and monocular optokinetic nystagmus (Van Hof-van Duin en Mohn 1983, 1984b, 1986c) and the visual threatening response (Van Hof-van Duin en Mohn 1984b, 1986c, 1986d) in an out-patients clinic.

Using these new methods the author of this thesis studied the visual development of preterm and fullterm infants after perinatal cerebral hypoxia.

Relations between neuromotor development and visual development were examined, as well as the effects on visual development of cerebral abnormalities detected by ultrasound scans.

One of the most important aspects of the assessment of visual functioning is the possibility to examine a part of cerebral functioning. Low visual acuity (Mohn en Van Hof-van Duin 1983, 1986b), abnormalities in the extent of the visual field (Van Hof-van Duin en Mohn 1984a, 1986c), abnormal binocular and monocular optokinetic nystagmus (Yee *et al.* 1982, Van Hof-van Duin en Mohn 1983, 1986c, Van Nieuwenhuizen 1987) and the visual threatening response (Van Hof-van Duin en Mohn 1986c) are reported in the presence of structural abnormalities of the central nervous system.

Improvement of visual functions after cerebral damage is described. It is unknown, whether these improvements of visual functions can predict motor and intellectual improvement. Further research is clearly necessary.

Finally, the knowledge of the extent of visual deficits is important to the management of infants and children with these handicaps (Egan 1979, Helders 1985). Visual stimulation of infants with visual deficits might improve their level of visual functioning.

## CHAPTER ONE

In chapter one the questions of this thesis are formulated.

A review of the effects of perinatal hypoxia on humans and animals is presented. Animal models of perinatal hypoxia in humans are reviewed. Myers' experiments demonstrated that the localization and extent of cerebral hypoxic lesions were dependent on the duration of pregnancy and the depth of hypoxia.

Biochemical processes and fetal development of the human central nervous system are described. As angio-architecture is an important aspect of cerebral development with specific implications for the occurrence of lesions after hypoxia, it is described in more detail.

In humans as well as monkeys the acute effects of perinatal hypoxia on the central nervous system are related to gestational age at birth. The clinical diagnosis of abnormalities is facilitated by computer assisted tomography and ultrasound scans of the brain. Aspects of these techniques are outlined.

Hypoxic-ischemic encephalopathy is a major clinical outcome of perinatal hypoxia. The occurrence of convulsions has predictive value. In chapter one the short-term and long-term effects of perinatal hypoxia on neuromotor development are described.

Clinical criteria for perinatal hypoxia are important, as direct measurements of arterial  $pO_2$  with non-invasive methods are as yet impossible. In chapter one clinical criteria for perinatal and postnatal hypoxia are reviewed: acid-base status and blood gas analysis of umbilical cord blood, fetal heart rate patterns, the Apgar score, neonatal  $pO_2$  values of arterial blood and long-term hypoxia as respiratory difficulties with prolonged artificial ventilation and bronchopulmonary dysplasia.

In chapter one the criteria for hypoxia used in this thesis are defined.

Finally, a review of visual development in infancy is presented. The possibilities of behavioural testing of visual acuity, visual fields, binocular and monocular optokinetic nystagmus, and the visual threatening response are described and the importance of visual assessment is emphasized.

## CHAPTER TWO

Chapter two describes the subjects of chapters three to six. Gestational ages at birth, birth weights, and aspects of perinatal hypoxia are noted. Methods for testing visual acuity, visual fields, binocular and monocular optokinetic nystagmus, and the visual threatening response are described in detail. Visual acuity was assessed by means of the "two alternative forced choice preferential looking" technique (Teller *et al.* 1974), with adjustments for "operant" testing (Mayer en Dobson 1980) or by means of the newer technique of "Acuity Cards" (McDonald *et al.* 1985). The extent of the visual field was assessed by kinetic perimetry. Optokinetic nystagmus was elicited by random dot patterns. The eye-movements were either observed or recorded electro-oculographically.

## CHAPTER THREE

Chapter three describes the visual functions of children who were severely debilitated after perinatal hypoxia. The children of group A were tested at the department of Physiology of the Erasmus University Rotterdam with comprehensive methods such as electro-oculographic recordings of eye-movements. The children of group B were tested at the children's clinic Beatrix-Irene.

The results confirmed the findings of Van Hof-van Duin and Mohn (1984a) that severe deficits in visual functions can be detected after perinatal hypoxia. The total study group consisted of 38 children. Four of these were cortically blind, i.e. besides positive pupillary reflexes they showed no positive visual functions. Three others were functionally blind : optokinetic nystagmus could be elicited, but no following movements to lights or objects were present. In all of the remaining 31, deficits in visual acuity, visual fields, binocular and/or monocular optokinetic nystagmus and the visual threatening response were demonstrated. In only one child was monocular optokinetic nystagmus symmetrical. Many subjects showed a spontaneous or latent nystagmus.

In 8 children the asymmetry of the binocular optokinetic nystagmus and binocular visual field suggested dysfunction of one cerebral hemisphere. The high percentage of abnormalities in the binocular optokinetic nystagmus

agrees with the results of Van Hof-van Duin and Mohn (1983,1986c) in children with neurological abnormalities.

Binocular optokinetic nystagmus is affected by cortical dysfunction, as well as by paralysis of eye muscles. Six children of the study groups showed paresis or paralysis of eye muscles.

Strabismus was encountered frequently (group A 10 of 21, group B 14 of 17). Earlier studies by Black (1982) emphasized the high incidence of strabismus in mentally defective children.

The visual abnormalities detected were seldom constant. There was often a striking positive development until far after the first year of life. One child showed an enormous improvement in the extent of the visual field between the fourth and seventh year of life.

The most severe deficits in visual functions were found in children with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and convulsions.

In contrast with the results of Van Hof-van Duin and Mohn a tunnel field was not demonstrated frequently.

In view of the relatively small numbers of children in this chapter no definite conclusions could be drawn about the influence of the gestational age at birth on visual development.

The visual development of two infants (A5 and A11) with severe cerebral abnormalities was illustrated.

#### CHAPTER FOUR

The results of chapter three stressed the need for behavioural tests of visual functions in infants in an out-patient clinic. The study described in chapter four was designed to examine the feasibility of visual testing on an out-patient basis.

Between 1st Jan. 1985 and 31st March 1986, 208 infants were examined at the pediatric out-patient clinic of the Zuiderziekenhuis in Rotterdam. The (corrected) age at test ranged from 4 weeks to 2 years. A total of 347 examinations were performed. Quantitative assessment of visual functions proved to be feasible. Visual acuity, visual field, binocular optokinetic nystagmus, and the visual threatening response could be examined in 95% of the infants aged 3 months or more in 10 minutes' time. The optimal age for assessment of monocular visual functions such as monocular visual fields

and monocular optokinetic nystagmus was 5 to 10 months. At these ages patching of one eye during testing was tolerated well, whereas the infants got less sleepy than at younger ages. The total duration of examination was approximately 20 minutes per infant.

Of the 53 infants born prematurely and of the 155 born at term 43% and 46% respectively had no optimal visual development. Repeated examinations of the infants with abnormalities after several weeks to months showed improvement to normal functioning in 53%. The remaining 47% remained abnormal on repeated testing. The high percentage of abnormalities is probably a result of selection; since patients were not selected randomly for visual assessment.

Thirty-one of the infants of chapter 4 had suffered perinatal hypoxia. After perinatal hypoxia abnormalities in visual acuity, visual field, and binocular optokinetic nystagmus were detected. Thirty percent of the preterms and 29% of those born at term with perinatal hypoxia had abnormalities in visual acuity and/or visual field. Only 9% of the preterms and 13% of the fullterms without perinatal complications showed abnormalities in these two visual functions. These differences were significant. Other perinatal complications such as preterm birth, low birthweight, and neonatal jaundice did not influence the incidence of visual abnormalities.

The neuromotor development of all infants was tested by Mrs.L.de Groot-Buskop, a physical therapist for infants and children. Infants with deficits in visual acuity or the extent of the visual field tended to have more abnormalities in the neuromotor development than infants with a normal visual development.

These results suggest a relation between neuromotor and visual development. Abnormalities in both systems could result from cerebral dysfunction. Besides, visual deficits may lead to neurodevelopmental delay (Egan 1979, Helders 1985). The relationship between visual and neuromotor function needs further evaluation.

## CHAPTER 5

In the period between 1983 and 1985 visual functions were examined in an out-patients' setting in the Sophia Children's Hospital in Rotterdam. Subjects were 179 infants who had been admitted neonatally to the intensive care unit and who were seen in follow-up. In 1983 visual acuity, binocular and monocular optokinetic nystagmus were examined, from 1984 onwards the extent of the visual field was also assessed.

The effect of perinatal hypoxia on visual development was examined in these infants retrospectively. The effect of gestational age at birth was studied by deviding the infants into three groups : one group (n=59) with a very preterm birth (gestational age at birth <31 weeks), a group (n=53) with a gestational age at birth of 31 to 36 6/7 weeks, and a group (n=12) of fullterms (gestational age 37 to 42 weeks).

The ranges of gestational ages for the 3 groups were chosen on the basis of the differences in abnormalities of the central nervous system found with ultrasound scans after perinatal hypoxia (Palmer *et al.* 1982, Ment *et al.* 1982, Stewart *et al.* 1983, Dubowitz *et al.* 1984, McMenamin *et al.* 1984, McGuinness en Smith 1984, De Vries *et al.* 1985, Fawer *et al.* 1985, Papile *et al.* 1978, Fitzhardinge *et al.* 1982, Baerts en Barth 1986). Two control groups of infants with no history of perinatal hypoxia were formed for the preterm infants (gestational age <31 weeks : n=18, and gestational age 31-36 6/7 weeks : n=37).

Visual abnormalities were found more often in the group of infants that suffered perinatal hypoxia. Low visual acuity was seen in 18% of the preterm infants and 25% of the fullterms with perinatal hypoxia, whereas only 7% of the control preterm infants had low acuity. Abnormalities in the extent of the binocular visual field were demonstrated in 33% and 54% of the preterm and fullterm infants after perinatal hypoxia against 8% of the preterm control infants.

None of the infants showed ocular abnormalities which could explain the visual dysfunctions. A cerebral genesis of the visual dysfunctions therefore seems likely.

Spontaneous recovery often occurred, but this recovery was difficult to estimate quantitatively, because not all infants were tested regularly.

No differences in visual functions could be demonstrated between the groups

of infants with perinatal hypoxia born after different gestational periods. The neuromotor development of all infants was assessed by Dr.W.P.F.Fetter and Dr.W.Baerts, neonatologists and Mrs.L.E.Borst, physician for rehabilitation. All infants with cerebral palsy and psychomotor retardation (n=17) showed abnormalities in visual functions during the first year of life. In infants with light to moderate neuromotor dysfunction, abnormalities of visual acuity, binocular visual field, and binocular optokinetic nystagmus could be demonstrated more frequently than in infants with a normal neuromotor development. The differences, however, were not significant. Infants with severe neuromotor difficulties frequently showed visual abnormalities. Probably the visual dysfunction is part of a more global cerebral dysfunction. The possibility cannot be excluded that in infants with less cerebral damage abnormalities are more localized. This could explain the incidence of isolated deficits in the visual or neuromotor systems.

All infants with a birthweight below 2000 grams had neonatal cerebral ultrasound scanning by Dr.W.Baerts, neonatologist. Infants with a higher birthweight were scanned on clinical grounds. Neonatal ultrasound scans of 146 infants were produced. Severe abnormalities such as ventricular enlargement, parenchymal haemorrhages, cysts, and periventricular leucomalacia were seen in 43 infants. Of these 43 infants 60 % had abnormalities in visual acuity, binocular visual field, and/or binocular optokinetic nystagmus. Of the 70 infants with normal ultrasound scans 31% had abnormalities in one or more of the forementioned visual functions. The difference is significant ( $P < 0.01$ ,  $\text{CHI}^2$ -test). Infants with light to moderate abnormalities such as subependymal or intraventricular hemorrhages without ventricular enlargement did not have more abnormalities than infants with normal scans.

The grading of abnormalities in ultrasound scans is based on follow-up assessment of neuromotor development. This grading correlates well with visual development.

The study of chapter five is a retrospective study. Infants were not seen at regular intervals and infants were not tested for all visual functions mentioned before. Selection of infants for assessment of visual functions cannot be excluded.



## CHAPTER SIX

A prospective study was designed to assess visual functions at regular intervals. The results are given in chapter six. Subjects were infants born between 1st Aug. 1985 and 1st Jan. 1986 who suffered perinatal hypoxia and were admitted to the Sophia Children's Hospital or the Academic Hospital Rotterdam-Dijkzigt. Fifty-eight parents cooperated. Groups were formed according to gestational ages as mentioned in chapter five. Group 1 consisted of 19 infants born after a gestation of less than 31 weeks, group 2 of 17 infants born after 31 to 36 6/7 weeks and group 3 of 22 infants born at term.

Visual functions were assessed at a (corrected) age of 6 weeks, 3 months (13 weeks) and 6 months (26 weeks).

Abnormalities in visual functions were shown in all groups at the different ages at test. Most severe abnormalities in visual acuity were demonstrated in infants with a very preterm birth. In one infant, a low visual acuity resulted from ocular abnormalities. In the other infants no ocular abnormalities could be detected. The least severe acuity deficits were found in the group of term infants. Differences between the groups were significant ( $P < 0.01$ , Student's t-test). In all groups deficits in other visual functions were present. For these, no significant differences between the groups could be demonstrated. However, the most severe dysfunctions were demonstrated in infants of group 1.

The detection of abnormalities in visual acuity and binocular visual field at the age of 6 weeks was complicated by the relatively large standard error of the applied methods at this age.

The results of visual assessments at the age of 3 months and 6 months were compared. Of the infants with normal functions at 3 months 93% to 95% proved to be normal at 6 months. Seventy-one percent of infants with low visual acuity at 3 months still had abnormalities at 6 months. Recovery of abnormalities in the binocular visual field and the binocular optokinetic nystagmus was frequently seen: 80% of infants with visual field-deficits and 70% of infants with an abnormal binocular optokinetic nystagmus at 3 months had normal functions at 6 months.

Epidemiological studies have demonstrated that perinatally caused cerebral

palsy occurred more often in infants with a very preterm birth and/or infants with a very low birthweight (less than 1500 grams, Hagberg 1984). In this thesis not only the most severe deficits in visual functions, but also the most severe impairments of neuromotor development were demonstrated in the very preterm infants.

Although visual functions tended to be more defective in infants with neuromotor impairments compared to infants with a normal neuromotor development, the differences were not significant. Probably the small numbers of the groups play a role in this. All infants with severe neuromotor impairments had abnormalities in visual field.

Cerebral ultrasound scans were produced in all infants of group 1, in 4 of the infants of group 2 and in one infant of group 3. Infants with abnormal scans had more abnormalities in visual functions than infants with normal scans (see also chapter five). The infants with periventricular leucomalacia did not show a deterioration of visual functions. This is in contrast with the infants reported by Dubowitz *et al.* (1985). The latter reports mentioned infants with periventricular leucomalacia who had positive visual functions such as fixation and following eye movements at term, but who became blind in the months thereafter. This was seen especially in infants with frontal cysts. Infants with periventricular leucomalacia from chapter six of this thesis had mainly periventricular cysts. This difference in the localization of the cysts may explain the differences in Dubowitz' results and the results of this thesis.

One of the questions of this thesis concerned the influence of the duration of gestation on the occurrence of abnormalities after perinatal hypoxia. The results of chapter six showed that the most severe deficits in visual functions after perinatal hypoxia were found in infants born before the 31<sup>st</sup> week

of gestation. The abnormalities in visual functions coincided with neurodevelopmental deficits and abnormal cerebral ultrasound scans.

In some infants with visual deficits, however, no neuromotor or ultrasound abnormalities could be demonstrated, whereas some infants with neuromotor or ultrasound abnormalities showed normal visual development.

From the data in chapter six it cannot be concluded, that perinatal hypoxia has more deleterious effects in preterm infants. In most of the cases of

this chapter the preterm infants suffered more serious hypoxia than the fullterms. Preterm and fullterm infants with comparable degrees of hypoxia, as in chapter five, show an equal incidence of visual abnormalities. In contrast with the results obtained from experiments in animals none of the chapters of this thesis shows a relative resistance of preterm infants against the effects of perinatal hypoxia. It must be stressed, however, that in human infants preterm birth and perinatal hypoxia rarely are isolated phenomena. Mostly, perinatal hypoxia is complicated by infections and hyperbilirubinemia. These complications are encountered less frequently in the fullterms.

Quantification of the extent of hypoxia seems to be impossible in human infants as yet. This interferes with the comparison of preterms and fullterms. It was not possible to predict the occurrence of abnormalities with the clinical criteria for perinatal hypoxia. Hypoxic-ischemic encephalopathy was the only factor with prognostic value.

#### CONCLUSIONS

Assessment of visual functions during the first year of life with quantitative behavioural methods has demonstrated more deficits in infants with perinatal hypoxia compared to control infants. Severe deficits were demonstrated in preterms as well as in fullterms.

Visual functions could be tested in an out-patient clinic. Considering the high percentage of infants with an abnormal monocular optokinetic nystagmus and considering the relatively large number of strabismic infants, assessment of monocular visual acuity seems necessary. Testing of monocular acuity was not part of the testing scheme in this thesis. It is not known, whether the "Acuity Card" method is a useful tool for the diagnosis of early amblyopia.

There is no evidence that preterm infants are more resistant to the deleterious effects of perinatal hypoxia on visual development than fullterms.

Visual deficits seem to result from cerebral dysfunction, as in most cases

ophthalmologic examination did not reveal any abnormalities.

Severe visual deficits were related to neurodevelopmental disorders and cerebral lesions on ultrasound scans.

Spontaneous recovery from visual deficits has been observed during the first year of life and at older ages. Further studies are needed to investigate the extent of recovery. Hopefully, following studies will discover factors that are of a prognostic value for visual development.

# LITERATUUR

- ADSETT, D.B., FITZ, C.R., en HILL, A. Hypoxic-ischaemic cerebral injury in the term newborn: correlation of CT findings with neurological outcome, *Dev. Med. Child Neurol.*, 27 (1985) 155-160.
- ALBERMAN, E., BENSON, J., en EVANS, S. Visual defects in children of low birthweight, *Arch. Dis. Child.*, 57 (1982) 818-822.
- ALLEN, J.L. The development of visual acuity in human infants during the early postnatal weeks. Thesis, University of Washington, Seattle (1979).
- APGAR, V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant, *Curr. Res. Anesth. Analg.*, 32 (1953) 260-267.
- ATKINSON, J., BRADDICK, O., en MOAR, K. Development of contrast sensitivity over the first 3 months of life in the human infant, *Vision Res.*, 17 (1977) 1037-1044.
- ATKINSON, J. Development of optokinetic nystagmus in the human infant and infant monkey: an analogue to development in kittens, *in: Developmental Neurobiology of Vision*, R.D.Freedman (ed.), Plenum Press, New York (1979) 277-287.
- BABCOCK, D.S., en BALL, Jr., W. Postasphyxial encephalopathy in full-term infants: ultrasound diagnosis, *Radiology*, 148 (1983) 417-423.
- BADA, H.S., KORONES, S.B., ANDERSON, G.D., MAGILL, H.L., en WONG, S.P. Obstetric factors and relative risk of neonatal germinal layer/intraventricular hemorrhage, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 148 (1984) 798-804.
- BAERTS, W., en BARTH, P.G. Echografische diagnostiek van intracraniale bloedingen bij te vroeg geboren, *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 130 (1986) 781-787.
- BALLIET, R., BLOOD, K.M.T. en BACH-Y-RITA, P. Visual rehabilitation in the cortically blind?, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 48 (1985) 1113-1124
- BANKER, B.Q., en LARROCHE, J. Periventricular leukomalacia of infancy, *Arch. Neurol.*, 7 (1962) 386-410.
- BARNET, A.B., MANSON, J.I., en WILNER, E. Acute cerebral blindness in childhood: six cases studied clinically and electrophysiologically, *Neurology*, 20 (1970) 1147-1156.
- BERGAMASCO, B., BENNA, P., FERRERO, P., en GAVINELLI, R. Neonatal hypoxia and epileptic risk: a clinical prospective study, *Epilepsia*, 25 (1984) 131-136.
- BERGMAN, I., BAUER, R.E., BARMADA, M.A., LATCHAW, R.E., TAYLOR, H.G., DAVID, R., en PAINTER, M.J. Intracerebral hemorrhage in the full-term neonatal infant, *Pediatrics*, 75 (1985) 488-496.
- BERGMAN, I., PAINTER, M.J., HIRSCH, R.P., CRUMRINE, P.K., en DAVID, R. Outcome in neonates with convulsions treated in an intensive care unit, *Ann. Neurol.*, 14 (1983) 642-647.

- BEVERLEY, D.W., en CHANCE, G. Cord blood gases, birth asphyxia, and intraventricular haemorrhage, *Arch. Dis. Child.*, 59 (1984) 884-897.
- BLACK, P. Visual disorders associated with cerebral palsy, *Br. J. Ophthalmol.*, 66 (1982) 46-52.
- BLAKEMORE, C., VITAL-DURAND, F., en GAREY, L.J. Recovery from monocular deprivation in the monkey. I. Reversal of physiological effects in the visual cortex, *Proc. R. Soc. Lond. (Biol.)*, B 213 (1981) 399-423.
- BODIS-WOLLNER, I. Recovery from cerebral blindness: evoked potential and psychophysical measurements, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 42 (1977) 178-184.
- BOOTHE, R.G., DOBSON, V., en TELLER, D.Y. Postnatal development of vision in human and nonhuman primates, *Annu. Rev. Neurosci.*, 8 (1985) 495-545.
- BRADDICK, O., ATKINSON, J., FRENCH, J. en HOWLAND, H.C. A photorefractive study of infant accommodation, *Vision Res.* 19 (1979) 1319-1330.
- BRANN, Jr., A.W., en MYERS, R.E. Central nervous system findings in the newborn monkey following severe in utero partial asphyxia, *Neurology*, 25 (1975) 327-338.
- BRETSCHER, J., en SALING, E. pH Values in the human fetus during labor, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 97 (1967) 906-911.
- BROWN, J.K., PURVIS, R.J., FORFAR, J.O., en COCKBURN, F. Neurological aspects of perinatal asphyxia, *Dev. Med. Child Neurol.*, 16 (1974) 567-580.
- CALDEYRO-BARCIA, R. Fetal heart rate monitoring in human labor, *in: The roots of perinatal medicine*, G.Rooth en O.D.Saugstad (eds.), Thieme, Stuttgart (1985) 14-25.
- CATLIN, E.A., CARPENTER, M.W., BRANN IV, B.S., MAYFIELD, S.R., SHAUL, P.W., GOLDSTEIN, M., en OH, W. The Apgar score revisited: influence of gestational age, *J. Pediatr.*, 109 (1986) 865-868.
- CHOW, P.P., HORGAN, J.G., en TAYLOR, K.J.W. Neonatal periventricular leucomalacia: real-time sonographic diagnosis with CT correlation, *AJR*, 145 (1985) 155-160.
- CLINCKE, G.H.C. The influence of hypoxia on avoidance learning, intracranial self-stimulation and drinking behavior. Proefschrift, Erasmus Universiteit Rotterdam (1984).
- DAMBSKA, M., DYDYK, L., SZRETTTER, T., WOZNIEWICZ, J., en MYERS, R.E. Topography of lesions in newborn and infant brains following cardiac arrest and resuscitation, *Biol. Neonate*, 29 (1976) 194-207.
- DOBBING, J. The later development of the brain and its vulnerability *in: Scientific foundations of paediatrics*, 2<sup>nd</sup> ed., J.A.Davis en J.Dobbing (eds.), Heinemann, Londen (1981) 744-759.
- DE REUCK, J. The human periventricular arterial blood supply and the anatomy of cerebral infarctions, *Eur. Neurol.*, 5 (1971) 321-334.

DE REUCK, J., en VANDER EECKEN, H. Brain maturation and types of perinatal hypoxic- ischemic encephalopathy, *Eur. Neurol.*, 22 (1983) 261-264.

DE REUCK, J., CHATTHA, A.S., en RICHARDSON, Jr., E.P. Pathogenesis and evolution of periventricular leukomalacia in infancy, *Arch. Neurol.*, 27 (1972) 229-236.

DE VRIES, L., en DUBOWITZ, L.M.S. Cystic leucomalacia in preterm infant: site of lesion in relation to prognosis, *Lancet*, II (1985) 1075-1076.

DE VRIES, L.S., BARTH, P.G., en DUBOWITZ, L.M.S. Periventriculaire leukomalacie van de prematuur geboren: een veel voorkomende cerebrale complicatie en een echografische diagnose, *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 130 (1986) 24-27.

DE VRIES, L.S., DUBOWITZ, V., LARY, S., WHITELAW, A., DUBOWITZ, L.M.S., KAISER, A., SILVERMAN, M., en WIGGLESWORTH, J.S. Predictive value of cranial ultrasound in the newborn baby: a reappraisal, *Lancet*, II (1985) 137-140.

DOBSON, V. Clinical applications of preferential looking measures of visual acuity, *Behav. Brain Res.* 10 (1983) 25-38

DOBSON, V., SALEM, D., MAYER, L., MOSS, C., en SEBRIS, S.L. Visual acuity screening of children 6 months to 3 years of age, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 26 (1985) 1057-1063.

DOGTEROM, G.J. Het geheugenspoor van het konijn: consolidatie en stabiliteit. Proefschrift, Erasmus Universiteit, Rotterdam (1983).

DOLFIN, T., SKIDMORE, M.B., FONG, K.W., HOSKINS, E.M., SHENNAN, A.T., en HILL, A. Diagnosis and evolution of periventricular leukomalacia: a study with real-time ultrasound, *Early Hum. Dev.*, 9 (1984) 105-109.

D'SOUZA, S.W., BLACK, P., CADMAN, J., en RICHARDS, B. Umbilical venous blood pH: a useful aid in the diagnosis of asphyxia at birth, *Arch. Dis. Child.*, 58 (1983) 15-19.

D'SOUZA, S.W., MCCARTNEY, E., NOLAN, M., en TAYLOR, I.G. Hearing, speech, and language in survivors of severe perinatal asphyxia, *Arch. Dis. Child.*, 56 (1981) 245-252.

D' SOUZA, S.W., en RICHARDS, B. Neurological sequelae in newborn babies after perinatal asphyxia, *Arch. Dis. Child.*, 53 (1978) 564-569.

DUBOWITZ, D. Portable version of Fantz box for assessment of visual function, *Lancet* II (1980) 1279-1280.

DUBOWITZ, L.M.S., BYDDER, G.M., en MUSHIN, J. Developmental sequence of periventricular leukomalacia, *Arch. Dis. Child.*, 60 (1985) 349-355.

DUBOWITZ, L.M.S., DUBOWITZ, V., MORANTE, A., en VERGHOTE, M. Visual function in the preterm and fullterm newborn infant, *Dev. Med. Child Neurol.*, 22 (1980) 465-475.

DUBOWITZ, L.M.S., DUBOWITZ, V., PALMER, P.G., MILLER, G., FAWER, C.-L., en LEVENE, M.I. Correlation of neurologic assessment in the preterm newborn infant with outcome at 1 year, *J. Pediatr.*, 105 (1984) 452-456.

- DUBOWITZ, L.M.S., MUSHIN, J., MORANTE, A. en PLACZEK, M. The maturation of visual acuity in neurologically normal en abnormal newborn infants, *Behav. Brain Res.*, 10 (1983) 39-45.
- DIJXHOORN, M.J., VISSER, G.H.A., HUISJES, H.J., FIDLER, V. en, TOUWEN, B.C.L. The relation between umbilical pH values and neonatal neurological morbidity in full term appropriate-for-dates infants, *Early Hum. Dev.*, 11 (1985) 33-42.
- EGAN, D.F. The early development of visually handicapped children, *in: Visual handicap in children, Clinics in Developmental Medicine*, 73, V.Smith en J.Keen (eds.) Spastics International Medical Publications, Heinemann, Londen (1979) 139-144.
- FANTZ, R.L. Pattern vision in young infants, *Psychol. Record*, 8 (1958) 43-47.
- FANTZ, R.L., en FAGAN III, J.F. Visual attention to size and number of pattern details by term and preterm infants during the first six months, *Child Dev.*, 46 (1975) 3-18.
- FAWER, C.-L., CALAME, A., en FURRER, M.-T. Neurodevelopmental outcome at 12 months of age related to cerebral ultrasound appearances of high risk preterm infants, *Early Hum. Dev.*, 11 (1985) 123-132.
- FAWER, C.-L., LEVENE, M.J., en DUBOWITZ, L.M.S. Intraventricular haemorrhage in a preterm neonate: discordance between clinical course and ultrasound scan, *Neuropediatrics*, 14 (1983) 242-244.
- FEDRICK, J., en BUTLER, N.R. Certain causes of neonatal death. II. Intraventricular haemorrhage, *Biol. Neonate*, 15 (1970) 257-290.
- FENICHEL, G.M., WEBSTER, D.L., en WONG, W.K.T. Intracranial hemorrhage in the term newborn, *Arch. Neurol.*, 41 (1984) 30-34.
- FETTER, W.P.F. Transcutane meting van de zuurstofspanning in de neonatologie, Proefschrift, Erasmus Universiteit, Rotterdam (1983).
- FIELDER, A.R., RUSSELL-EGGITT, I.R., DODD, K.L., en MELLOR, D.H. Delayed visual maturation, *Trans. Ophthalmol. Soc. UK*, 104 (1985) 653-661.
- FINER, N.N., ROBERTSON, C.M., RICHARDS, R.T., PINNELL, L.E., en PETERS, K.L. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates: perinatal factors and outcome, *J. Pediatr.*, 98 (1981) 112-117.
- FINGER, S., en ALMLI, C.R. Brain damage and neuroplasticity: mechanisms of recovery or development?, *Brain Res. Rev.* 10 (1985) 177-186.
- FITZHARDINGE, P.M., FLODMARK, O., FITZ, C.R., en ASHBY, S. The prognostic value of computed tomography of the brain in asphyxiated premature infants, *J. Pediatr.*, 100 (1982) 476-481.
- FITZHARDINGE, P.M., PAPE, K., ARSTIKAITIS, M., BOYLE, M., ASHBY, S., ROWLEY, A., NETLEY, C., en SWYER, P.R. Mechanical ventilation of infants of less than 1,501 gm birth weight: health, growth, and neurologic sequelae, *J. Pediatr.*, 88 (1976) 531-541.



- FLEDELIUS, H. Prematurity and the eye: ophthalmic 10-year follow-up of children of low and normal birth weight, *Acta Ophthalmol.* (Copenh.), 128 suppl (1976).
- FLODMARK, O., BECKER, L.E., HARWOOD-NASH, D.C., FITZHARDINGE, P.M., FITZ, C.R., en CHUANG, S.H. Correlation between computed tomography and autopsy in premature and full-term neonates that have suffered perinatal asphyxia, *Neuroradiology*, 137 (1980) 93-103.
- FRANK, Y. en TORRES, F. Visual evoked potentials in the evaluation of "cortical blindness" in children, *Ann. Neurol.*, 6 (1979) 126-129.
- GAREY, L.J., en DE COURTEN, C. Structural development of the lateral geniculate nucleus and visual cortex in monkey and man, *Behav. Brain Res.*, 10 (1983) 3-13.
- GILSTRAP III, L.C., HAUTH, J.C., en TOUSSAINT, S. Second stage fetal heart rate abnormalities and neonatal acidosis, *Obstet. Gynecol.*, 62 (1984) 209-213.
- GIVNER, I. Visual loss following cardiac arrest, *Arch. Ophthalmol* 51 (1954) 878-879.
- GOLDENBERG, R.L., HUDDLESTON, J.F., en NELSON, K.G. Apgar scores and umbilical arterial pH in preterm newborn infants, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 149 (1984) 651-654.
- GROENENDAAL, F., MOHN, G., DE GROOT, C.J. en VAN HOF-VAN DUIN, J. Snelle screening voor het vaststellen van de visuele ontwikkelingsleeftijd bij zuigelingen, *Samenvattingen 7<sup>e</sup> Congres van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, Da Costa, Alkmaar (1985).*
- GRUNNET, M.L., CURLESS, R.G., BRAY, P.F., en JUNG, A.L. Brain changes in newborns from an intensive care unit, *Dev. Med. Child Neurol.*, 16 (1974) 320-328.
- GUNN, T.R., LEPORE, E., en OUTERBRIDGE, E.W. Outcome at school-age after neonatal mechanical ventilation, *Dev. Med. Child Neurol.*, 25 (1983) 305-314.
- GWIAZDA, J., BRILL, S., MOHINDRA, I., en HELD, R. Infant visual acuity and its meridional variation, *Vision Res.*, 18 (1978) 1557-1564.
- HAGBERG, B., HAGBERG, G., en OLOW, I. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. IV. Epidemiological trends 1959-78, *Acta Paediatr. Scand.*, 73 (1984) 433-440.
- HAKAMADA, S., WATANABE, K., HARA, K. en MIYAZAKI, S. The evolution of visual and auditory evoked potentials in infants with perinatal disorder, *Brain Dev.*, 3 (1981) 339-344.
- HAYDEN, Jr., C.K., SHATTUCK, K.E., RICHARDSON, C.J., AHRENDT, D.K., HOUSE, R., en SWISCHUCK, L.E. Subependymal germinal matrix hemorrhage in full-term neonates, *Pediatrics*, 75 (1985) 714-718.
- HARMANT, K., ROUCOUX, M., CULEE, C., en LYON, G. Visual attention and discrimination in infants at risk and neurological outcome, *Behav. Brain Res.*, 10 (1983) 203-207

HELDERS, P.J.M. Enige praktische ervaringen met zeer jonge kinderen met een visusstoornis, Tijdschr. Kindergeneeskd., 53 (1985) 26-31.

HELFAND, M., MARTON, K., en UELAND, K. Factors involved in the interpretation of fetal monitor tracings, Am. J. Obstet. Gynecol., 151 (1985) 737-744.

HILL, A., en ROZDILSKY, B. Congenital hydrocephalus secondary to intra-uterine germinal matrix/intraventricular haemorrhage, Dev. Med. Child Neurol., 26 (1984) 524-527.

HOFFMANN, K.-P. Cortical versus subcortical contributions to the optokinetic reflex in the cat *in*: Functional basis of ocular motility disorders, G.Lennerstrand, D.S.Zee en E.Keller (eds.), Pergamon Press, New York (1982) 303-311.

HOLDEN, K.R., MELLITS, E.D., en FREEMAN, J.M. Neonatal seizures I. Correlation of prenatal and perinatal events with outcome, Pediatrics, 70 (1982) 165-176.

HOLSTEGE, G., TAN, J., VAN HAM, J.J., en GRAVELAND, G.A. Anatomical observations on the afferent projections to the retractor bulbi motoneuronal cell group and other pathways possibly related to the blink reflex in the cat, Brain Res, 374 (1986) 321-334.

HORBAR, J.D., PASNICK, M., McAULIFFE, T.L., en LUCEY, J.F. Obstetric events and risk of periventricular hemorrhage in premature infants, Am. J. Dis. Child., 137 (1983) 678-681.

HOYT, C.S., JASTRZEBSKI, G., en MARG, E. Delayed visual maturation in infancy, Br. J. Ophthalmol., 67 (1983) 127-130.

HOYT, W.F., en WALSH, F.B. Cortical blindness with partial recovery following acute cerebral anoxia from cardiac arrest, Arch. Ophthalmol., 60 (1958) 1061-1069.

HRBEK, A., KARLBERG, P., KJELLMER, I., OLSSON, T. en RIHA, M. Clinical application of evoked electroencephalographic responses in newborn infants. I. Perinatal asphyxia, Dev. Med. Child Neurol., 19 (1977) 34-44.

HRBEK, A., KARLBERG, P., KJELLMER, I., OLSSON, T., en RIHA, M. Clinical application of evoked electroencephalographic responses in newborn infants. II. Idiopathic respiratory distress syndrome, Dev. Med. Child Neurol., 20 (1978) 619-626.

HUBEL, D.H. en WIESEL, T.N. The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens, J. Physiol., 206 (1970) 419-436.

HUCH, R., en HUCH, A. Maternal and fetal acid-base balance and blood gas measurement, *in*: Fetal physiology and medicine: the basis of perinatology 2<sup>nd</sup> ed. R.W.Beard en P.W.Nathanielsz (eds.), Dekker, New York (1984) 713-756.

HUISJES, H. en AARNOUDSE, J.G. Arterial or venous umbilical pH as a measure of neonatal morbidity?, Early Hum. Dev., 3 (1979) 155-161.

- HUISJES, H.J., en TOUWEN, B.C.L. Geboorte en beschadiging van het zenuwstelsel; verslag van een longitudinaal onderzoek: het Perinataal Project Groningen, Ned. Tijdschr. Geneeskd., 127 (1983) 2085-2089.
- IILLINGWORTH, R.S. Delayed visual maturation, Arch. Dis. Child., 36 (1960) 407-409.
- JONES, Jr., M.D. Energy metabolism in the developing brain, Semin. Perinatol., 3 (1979) 121-129.
- JONES, Jr., M.D., en TRAYSTMAN, R.J. Cerebral oxygenation of the fetus, newborn, and adult, Semin. Perinatol., 8 (1984) 205-216.
- JURGENS-VAN DER ZEE, A.D., BIERMAN-VAN EENDENBURG, M.E.C., FIDLER, V.J., OLINGA, A.A., VISCH, J.H., TOUWEN, B.C.L., en HUISJES, H.J. Preterm birth, growth retardation and acidemia in relation to neurological abnormality of the newborn, Early Hum. Dev., 3 (1979) 141-154.
- KAMPER, J. Long term prognosis of infants with severe idiopathic respiratory distress syndrome. I. Neurological and mental outcome, Acta Paediatr. Scand., 67 (1978) 61-69.
- KEITH, C.G., en KITCHEN, W.H. Ocular morbidity in infants of very low birth weight, Br. J. Ophthalmol., 67 (1983) 302-305.
- KINSEY, V.E. Retrolental fibroplasia: cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen, Arch. Ophthalmol., 56 (1956) 481-543.
- KOSMETATOS, N., DINTER, C., WILLIAMS, M.L., LOURIE, H., en BERNE, A.S. Intracranial hemorrhage in the premature, Am. J. Dis. Child., 134 (1980) 855-859.
- KREUSSER, K.L., SCHMIDT, R.E., SHACKELFORD, G.D., en VOLPE, J.J. Value of ultrasound for identification of acute hemorrhagic necrosis of thalamus and basal ganglia in an asphyxiated term infant, Ann. Neurol., 16 (1984) 361-363.
- KRISHNAMOORTHY, K.S., FERNANDEZ, R.A., MOMOSE, K.J., DELONG, G.R., MOYLAN, F.M.B., TODRES, I.D., en SHANNON, D.C. Evaluation of neonatal intracranial hemorrhage by computerized tomography, Pediatrics, 59 (1977) 165-172.
- LACEY, D.J., en TERPLAN, K. Intraventricular hemorrhage in full-term neonates, Dev. Med. Child Neurol., 24 (1982) 332-337.
- LAGERCANTZ, H. Asphyxia and the Apgar score (Letter to the editor), Lancet, I (1982) 966.
- LANTAU, V.K., LOEWER-SIEGER, D.H., en VAN LAAR, F. Vroegtijdig onderkennen van visuele stoornissen (VOV), Tijdschr. Kindergeneeskd., 53 (1985) 117-122.
- LAUENER, P.A., CALAME, A., JANECEK, P., BOSSART, H., en MONOD, B.J.F. Systematic pH-measurements in the umbilical artery: causes and predictive value of neonatal acidosis, J. Perinat. Med., 11 (1983) 278-285.
- LEECH, R.W., en ALVORD, Jr., E.C. Anoxic-ischemic encephalopathy in the human neonatal period, Arch. Neurol., 34 (1977) 109-113.

- LENNERSTRAND, G. AXELSSON, A., en ANDERSSON, G. Visual testing with "preferential looking" in mentally retarded children, *Behav. Brain Res.* 10 (1983) 199-202.
- LEVENE, M.I., FAWER, C.-L., en LAMONT, R.F. Risk factors in the development of intraventricular haemorrhage in the preterm neonate, *Arch. Dis. Child.*, 57 (1982) 410-417.
- LEVENE, M.I., SANDS, C., GRINDULIS, H., en MOORE, J.R. Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia, *Lancet*, I (1986) 67-69.
- LEVENE, M.L., KORNBERG, J., en WILLIAMS, T.H.C. The incidence and severity of post-asphyxial encephalopathy in full-term infants, *Early Hum. Dev.*, 11 (1985) 21-26.
- LEWIS, T.L., en MAURER, D. Preferential looking as a measure of visual resolution in infants and toddlers: a comparison of psychophysical methods, *Child Dev.*, 57 (1986) 1062-1075.
- LIPP-ZWAHLEN, A.E., DEONNA, T., CHRZANOWSKI, R., MICHELI, J.L., en CALAME, A. Temporal evolution of hypoxic-ischaemic brain lesions in asphyxiated full-term newborns as assessed by computerized tomography, *Neuroradiology*, 27 (1985) 138-144.
- LITTLE, W.J. On the influence of abnormal parturition, difficult labours, premature birth, and asphyxia neonatorum, on the mental and physical condition of the child, especially in relation to deformities, *Trans. Obstet. Soc. London* 3 (1861-62) 293-344, *herdrukt in: Cerebral Palsy Bull.*, 1 (1958) 5-36.
- LOU, H.C., LASSEN, N.A., en FRIIS-HANSEN, B. Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infant, *J. Pediatr.*, 94 (1979) 118-121.
- LOW, J.A., GALBRAIHT, R.S., MUIR, D.W., KILLEN, H.L., PATER, E.A., en KARCHMAR, E.J. The relationship between perinatal hypoxia and newborn encephalopathy, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 152 (1985) 256-260.
- LOW, J.A., GALBRAITH, R.S., MUIR, D., KILLEN, H., KARCHMAR, J., en CAMPBELL, D. Intrapartum fetal asphyxia: a preliminary report in regard to long-term morbidity, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 130 (1978) 525-533.
- LUCEY, J.F. Committee on fetus and newborn: Oxygen therapy in the newborn infant, *Pediatrics*, 47 (1971) 1086-1087.
- LUETSCHG, J., HANGGELI, C., en HUBER, P. The evolution of cerebral hemispheric lesions due to pre- or perinatal asphyxia (clinical and neuroradiological correlation), *Helv. Paediat. Acta*, 38 (1983) 245-254.
- MACDONALD, H.M., MULLIGAN, J.C., ALLEN, A.C., en TAYLOR, P.M. Neonatal asphyxia. I. Relationship of obstetric and neonatal complications to neonatal mortality in 38,405 consecutive deliveries, *J. Pediatr.*, 96 (1980) 898-902.
- MARRIAGE, K.J., en DAVIES, P.A. Neurological sequelae in children surviving mechanical ventilation in the neonatal period, *Arch. Dis. Child.*, 52 (1977) 176-182.

- MATTHEWS, T.G., STACK, J.C., UNWIN, A.R., en HARRISON, R.F. Is there a gestational age distribution in the passage of meconium?, *J. Obstet. Gynaecol.*, 4 (1983) 23-24.
- MAYER, D.L., en DOBSON, V. Assessment of vision in young children: a new operant approach yields estimates of acuity, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 19 (1980) 566-570.
- MAYER, D.L., FULTON, A.B., en HANSEN, R.M. Preferential looking acuity obtained with a staircase procedure in pediatric patients, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 23 (1982) 538-543.
- MAYER, D.L., FULTON, A.B., en SOSSEN, P.L. Preferential looking acuity of pediatric patients with developmental disabilities, *Behav. Brain Res.* 10 (1983) 189-198.
- MCCARTON, C.M., en VAUGHAN, Jr., H.G. Perinatal variables and neurodevelopmental outcomes with preterm births, *Clin. Obstetr. Gynecol.*, 27 (1984) 664-671.
- MCDONALD, M., DOBSON, V., SEBRIS, S.L., BAITCH, L., VARNER, D., en TELLER, D.Y. The acuity card procedure: a rapid test of infant acuity, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 26 (1985) 1158-1162.
- MCDONALD, M., SEBRIS, S.L., MOHN, G., TELLER, D.Y., en DOBSON, V. Monocular acuity in normal infants: the acuity card procedure, *Am. J. Optom. Physiol. Opt.*, 63 (1986) 127-134.
- MCGUINNESS, G.A., en SMITH, W.L. Head ultrasound screening in premature neonates weighing more than 1,500 g at birth, *Am. J. Dis. Child.*, 138 (1984) 817-820.
- McMENAMIN, J.B., SHACKELFORD, G.D., en VOLPE, J.J. Outcome of neonatal intraventricular hemorrhage with periventricular echodense lesions, *Ann. Neurol.*, 15 (1984) 285-290.
- MELLITS, D.E., HOLDEN, K.R. en FREEMAN, J.M. Neonatal seizures. II. A multivariate analysis of factors associated with outcome, *Pediatrics*, 70 (1982) 177-185.
- MELLOR, D.H., en FIELDER, A.R. Dissociated visual development: electrodiagnostic studies in infants who are "slow to see", *Dev. Med. Child Neurol.* 22 (1980) 327-335.
- MENT, L.R., DUNCAN, C.C., en EHRENKRANZ, R.A. Perinatal cerebral infarction, *Ann. Neurol.*, 16 (1984) 559-568.
- MENT, L.R., SCOTT, D.T., EHRENKRANZ, R.A., ROTHMAN, S.G., DUNCAN, C., en WARSHAW, J.B. Neonates of < 1,250 grams birth weight: prospective neurodevelopmental evaluation during the first year post-term, *Pediatrics*, 70 (1982) 292-296.
- MIRANDA, S.B., HACK, M., FANTZ, R.L., FANAROFF, A.A., en KLAUS, M.H. Neonatal pattern vision: a predictor of future mental performance?, *J. Pediatr.*, 91 (1977) 642-647.

MOHN, G., en VAN HOF-VAN DUIN, J. Behavioural and electrophysiological measures of visual functions in children with neurological disorders, *Behav Brain Res*, 10 (1983) 177-187.

MOHN, G., en VAN HOF-VAN DUIN, J. Development of the binocular and monocular visual fields of human infants during the first year of life, *Clin Vision Sci*, 1 (1986a) 51-64.

MOHN, G., en VAN HOF-VAN DUIN, J. Preferential looking acuity in normal and neurologically abnormal infants and pediatric patients, *in* : Detection and measurement of visual impairment in pre-verbal children, B.Jay (ed.) *Doc. Ophthalmol. Proc. Ser.* 45 (1986b) 221-230

MOHN, G., en VAN HOF-VAN DUIN, J. Rapid assessment of visual acuity in infants and children in a clinical setting, using acuity cards, *in* : Detection and measurement of visual impairment in pre-verbal children, B.Jay (ed.) *Doc. Ophthalmol. Proc. Ser.* 45 (1986c) 363-372

MOHN, G., VAN HOF-VAN DUIN J., FETTER, W.P.F., DE GROOT-BUSKOP, L. en HAGE, M. Acuity assessment in non-verbal infants and children: Clinical experience with the acuity card procedure, *Dev. Med. Child Neurol. ter perse*.

MORANTE, A., DUBOWITZ, L.M.S., LEVENE, M., en DUBOWITZ, V. The development of visual function in normal and neurologically abnormal preterm and fullterm infants, *Dev. Med. Child Neurol.*, 24 (1982) 771-784.

MULLIGAN, J.C., PAINTER, M.J., O'DONOGHUE, P.A., MacDONALD, H.M., ALLEN, A.C., en TAYLOR, P.M. Neonatal asphyxia. II. Neonatal mortality and long-term sequelae, *J. Pediatr.*, 96 (1980) 903-907.

MYERS, R.E. Experimental models of perinatal brain damage: relevance to human pathology, *in*: Intrauterine asphyxia and the developing fetal brain, L.Gluck, (ed.), *Year Book Medical Publ.*, Chicago (1977) 37-97.

MYERS, R.E. Four patterns of perinatal brain damage and their conditions of occurrence in primates, *in*: *Advances in Neurology*, 10, B.S.Meldrum en C.D.Marsden, (eds.), Raven Press, New York, (1975) 223-234.

MYERS, R.E. Brain damage induced by umbilical cord compression at different gestational ages in monkeys, *in*: *Medical primatology*, Proc. 2nd Conf. Exp. Med. Surg. Primates, New York 1969, E.I.Goldsmith en J.Moor-Jankowski, (eds.) Karger, Basel (1971) 394-425.

MYERS, R.E. Two patterns of perinatal brain damage and their conditions of occurrence, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 112 (1972) 246-276.

MYERS, R.E., BEARD, R., en ADAMSONS, K. Brain swelling in the newborn rhesus monkey following prolonged partial asphyxia, *Neurology*, 19 (1969) 1012-1018.

MYERS, R.E., en YAMAGUCHI, M. Effects of serum glucose concentration on brain response circulatory arrest, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 35 (1976) 301.

MYERS, R.E. en YAMAGUCHI, S. Nervous system effects of cardiac arrest in monkeys. Preservation of vision, *Arch.Neurol.* 34 (1977) 65-74

- NAEGELE, J.R., en HELD, R. The postnatal development of monocular optokinetic nystagmus in infants, *Vision Res.*, 22 (1982) 341-346.
- NELSON, K.B. en ELLENBERG, J.H. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability, *Pediatrics*, 68 (1981) 36-44.
- NELSON, K.B., en ELLENBERG, J.H. Predictors of low and very low birth weight and the relation of these to cerebral palsy, *JAMA*, 254 (1985b) 1473-1479.
- NELSON, K.B., en ELLENBERG, J.H. Antecedents of cerebral palsy. I. Univariate analysis of risks, *Am. J. Dis. Child*, 139 (1985a) 1031-1038.
- NELSON, K.B., en ELLENBERG, J.H. Children who "outgrew" cerebral palsy, *Pediatrics*, 69 (1982) 529-536.
- NORTHWAY, Jr., W.H., ROSAN, R.C., en PORTER, D.Y. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease, *N. Engl. J. Med.*, 276 (1967) 357-368.
- NIJHUIS, J.G. Foetaal gedrag: hoeding van de foetus in nieuw perspectief, *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 130 (1986) 1481-1485.
- PALMER, P., DUBOWITZ, L.M.S., LEVENE, M.I., en DUBOVITZ, V. Developmental and neurological progress of preterm infants with intraventricular haemorrhage and ventricular dilatation, *Arch. Dis. Child.*, 57 (1982) 748-753.
- PAPE, K.E., CUSICK, G., HOUANG, M.T.W., BLACKWELL, R.J., SHERWOOD, A., THORNBURN, R.J., en REYNOLDS, E.O.R. Ultrasound detection of brain damage in preterm infants, *Lancet*, I (1979) 1261-1264.
- PAPE, K.E., en WIGGLESWORTH, J.S. Haemorrhage, ischaemia and the perinatal brain, *Clinics in Developmental Medicine* 69/70, G.B.Avery (ed.) Spastics International Medical Publications, Heinemann, Londen (1979).
- PAPILE, L.-A., BURSTEIN, J., BURSTEIN, R., en KOFFLER, H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm, *J. Pediatr.*, 92 (1978) 529-534.
- PLACZEK, M., MUSHIN, J., en DUBOWITZ, L.M.S. Maturation of the visual evoked response and its correlation with visual acuity in preterm infants, *Dev. Med. Child Neurol.*, 27 (1985) 448-454.
- PRECHTL, H.F.R. The neurological examination of the full term newborn infant, 2<sup>nd</sup> ed, *Clinics in Developmental Medicine* 63, Spastics International Medical Publications, Heinemann, Londen (1977).
- PRYSE-DAVIES, J., en BEARD, R.W. A necropsy study of brain swelling in the newborn with special reference to cerebellar herniation, *J. Pathol.*, 109 (1973) 51-73.
- PULSINELLI, W.A., KRAIG, R.P. en PLUM, F. Hyperglycemia, cerebral acidosis, and ischemic brain damage, in: *Cerebrovascular Diseases*, F.Plum en W.Pulsinelli, (eds.), Raven Press, New York (1985) 201-210.

- RADEMAKER, G.G.J. en GELDERBLON, J.J. Der zentrale Mechanismus des Blinzelreflexes auf Drohbewegungen, Proc. Kon. Ned. Acad. Wetensch. 33 (1930) 1210-1216.
- RAICHLE, M.E. The pathophysiology of brain ischemia, Ann. Neurol., 13 (1983) 2-10.
- RANCK, Jr., J.B., en WINDLE, W.F. Brain damage in the monkey, *Macaca mulatta*, by asphyxia neonatorum, Exp. Neurol., 1 (1959) 130-154.
- REUTER, J.H. en VAN HOF, M.W. Gasping after decapitation in chicken and mice: a possible model for studying the protective action of drugs against cerebral ischaemia, Behav. Brain Res., 16 (1985) 222-223
- REYNOLDS, M.L., EVANS, C.A., REYNOLDS, O., SUNDERS, N.R., DUBIN, G.M., en WIGGLESWORTH, J.S. Intracranial haemorrhage in the preterm sheep fetus, Early Hum. Dev. 3 (1979) 163-186.
- RICE III, J.E., VANNUCCI, R.C. en BRIERLEY, J.B. The influence of immaturity on hypoxic-ischemic brain damage in the rat, Ann. Neurol., 9 (1981) 131-141.
- ROBERTSON, C., en FINER, N. Term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: outcome at 3-5 years, Dev. Med. Child Neurol., 27 (1985) 473-484.
- RONEN, S., NAWRATZKI, I. en YANKO, L. Cortical blindness in infancy: a follow-up study, Ophthalmologica 187 (1983) 217-221.
- ROTHBERG, A.D., MAISELS, M.J., BAGNATO, S., MURPHY, J., GIFFORD, K., MCKINLEY, K., PALMER, E.A., en Vannucci, R.C. Outcome for survivors of mechanical ventilation weighing less than 1,250 gm at birth, J. Pediatr., 98 (1981) 106-111.
- RUDOLPH, A.M. Oxygenation in the fetus and neonate -A perspective, Semin. Perinatol., 8 (1984) 158-167.
- SABAH, A.H. Blindness after cardiac arrest, Postgrad. Med. J. 44 (1968) 513-516.
- SCHNEIDER, H., BALLOWITZ, L., SCHACHINGER, H., HANEFELD, F., en DROSZUS, J.-U. Anoxic encephalopathy with predominant involvement of basal ganglia, brain stem and spinal cord in the perinatal period, Acta Neuropathol. Berl.), 32 (1975) 287-298.
- SCOTT, H. Outcome of very severe birth asphyxia, Arch. Dis. Child., 51 (1976) 712-716.
- SEBRIS, S.L., DOBSON, V., en HARTMANN, E.E. Assessment and prediction of visual acuity in 3- to 4-year-old children born prior to term, Hum. Neurobiol., 3 (1984) 87-92.
- SECHZER, J.A. Memory deficit in monkeys brain damaged by asphyxia neonatorum, Exp. Neurol., 24 (1969) 497-507.
- SHERIDAN, M.D. The STYCAR graded-balls vision test, Dev. Med. Child Neurol., 15 (1973) 423-432.



- SHIBUTANI, H., SAKATA, H., en HYVARINEN, J. Saccade and blinking evoked by microstimulation of the posterior parietal association cortex of the monkey, *Exp. Brain Res.*, 55 (1984) 1-8.
- SHOHAT, M., REISNER, S.H., KRIKLER, R., NISSENKORN, I., YASSUR, Y., en BEN-SIRA, I. Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors, *Pediatrics*, 72 (1983) 159-163.
- SHUMAN, R.M., en SELEDNIK, L.J. Periventricular leukomalacia, *Arch. Neurol.*, 37 (1980) 231-235.
- SIESJO, B.K. Cell damage in the brain: a speculative synthesis, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1 (1981) 155-185.
- SIESJO, B.K. en WIELOCH, T. Cerebral metabolism in ischaemia: neurochemical basis for therapy, *Br. J. Anaesth.*, 57 (1985) 47-62.
- SILVERMAN, W.A. Retinopathy of prematurity: oxygen dogma challenged, *Arch. Dis. Child.*, 57 (1982) 731-733.
- SILVERSTEIN, F., BUCHANAN, K. en JOHNSTON, M.V. Pathogenesis of hypoxic-ischemic brain injury in a perinatal rodent model, *Neurosci. Lett.*, 49 (1984) 271-277.
- SKOUTELI, H.N., DUBOWITZ, L.M.S., LEVENE, M.I., en MILLER, G. Predictors for survival and normal neurodevelopmental outcome of infants weighing less than 1001 grams at birth, *Dev. Med. Child Neurol.*, 27 (1985) 588-595.
- SKOV, H., LOU, H., en PEDERSON, H. Perinatal brain ischaemia: impact at four years of age, *Dev. Med. Child Neurol.*, 26 (1984) 353-357.
- STEWART, A.L., THORNBURN, R.J., HOPE, P.L., GOLDSMITH, M., LIPSCOMB, P., en REYNOLDS, E.O.R. Ultrasound appearance of the brain in very preterm infants and neurodevelopmental outcome at 18 months of age, *Arch. Dis. Child.*, 58 (1983) 598-604.
- STRAUSS, A., KIRZ, D., MODANLOU, H.D., en FREEMAN, R.K. Perinatal events and intraventricular/subependymal hemorrhage in the very low-birth weight infant, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 151 (1985) 1022-1027.
- STRAUSS, S., BEN-AMI, T., ZARFIN, Y., REICHMAN, B., en ITZCHAK, Y. Sonography of periventricular leukomalacia, *Isr. J. Med. Sci.*, 21 (1985) 683-687.
- SUIDAN, J.S., en YOUNG, B.K. Outcome of fetuses with lactic acidemia, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 150 (1984) 33-37.
- SWYER, P.R. Oxygen therapy in the newborn infant. Statement by the fetus and newborn committee of the Canadian Paediatric Society. *Can. Med. Assoc. J.*, 113 (1975) 750-751.
- SYKES, G.S., JOHNSON, P., ASHWORTH, F., MOLLOY, P.M., GU, W., STIRRAT, G.M., en TURNBULL, A.C. Do Apgar scores indicate asphyxia?, *Lancet*, I (1982) 494-496.
- SYKES, G.S., JOHNSON, P., MOLLOY, P., STIRRAT, G.M., en TURNBULL, A.C. Asphyxia and the Apgar score, *Lancet*, I (1982) 965-966.

SZYMONOWICZ, W., en YU, V.Y.H. Timing and evolution of periventricular haemorrhage in infants weighing 1250 g or less at birth, Arch. Dis. Child., 59 (1984) 7-12.

SZYMONOWICZ, W., YU, V.Y.H., en WILSON, F.E. Antecedents of periventricular haemorrhage in infants weighing 1250 g or less at birth, Arch. Dis. Child., 59 (1984) 13-17.

TAKASHIMA, S., ARMSTRONG, D.L., en BECKER, L.E. Subcortical leukomalacia, Arch. Neurol., 35 (1978) 470-472.

TEJANI, N., REBOLD, B., TUCK, S., DITROIA, D., SUTRO, W., en VERMA, U. Obstetric factors in the causation of early periventricular-intraventricular hemorrhage, Obstet. Gynecol., 64 (1984) 510-515.

TELLER, D.Y., McDONALD, M., PRESTON, K., SEBRIS, S.L., en DOBSON, V. Assessment of visual acuity in infants and children: the acuity card procedure, Dev. Med. Child Neurol. 28 (1986) 779-789.

TELLER, D.Y., MORSE, R., BORTON, R., en REGAL, D. Visual acuity for vertical and diagonal gratings in human infants, Vision Res., 14 (1974) 1433-1439.

THOMSON, A.J., SEARLE, M., en RUSSELL, G. Quality of survival after severe birth asphyxia, Arch. Dis. Child., 52 (1977) 620-626.

TING, P., YAMAGUCHI, S., BACHER, J.D., KILLENS, R.H. en MYERS, R.E. Hypoxic-ischemic cerebral necrosis in midgestational sheep fetuses: physiopathologic correlations, Exp. Neurol., 80 (1983) 227-245.

TING, P., YAMAGUCHI, S., BACHER, J.D., KILLENS, R.H. en MYERS, R.E. Failure to produce germinal matrix or intraventricular hemorrhage by hypoxia, hypovolemia, Exp. Neurol., 83 (1984) 449-460.

TOUWEN, B.C.L., De neurologische ontwikkeling van de zuigeling. Ontwikkelingsgang en samenhang van de onderdelen van het neurologisch onderzoek. Bohn, Scheltema en Holkema, Utrecht (1984).

VAN HOF, M.W. en WILDERVANCK DE BLECOURT, E.M.W. Early brain damage due to hypoxia, in: Early Brain Damage, 1. Research orientations and clinical observations, C.R.Almli en S.Finger (eds.), Academic Press, New York (1984) 81-91.

VAN HOF-VAN DUIN, J. Direction preference of optokinetic responses in monocularly tested normal kittens and light-deprived cats, Arch. Ital. Biol. 116 (1978) 471-477.

VAN HOF-VAN DUIN, J. Early and permanent effects of monocular deprivation on pattern discrimination and visuomotor behavior in cats, Brain Res. 111 (1976) 261-276.

VAN HOF-VAN DUIN, J., en MOHN, G. Vision in the preterm infant, in: Continuity of neural functions from prenatal to postnatal life, Clinics in developmental medicine, 94, H.F.R.Prechtl (ed.) Spastics International Medical Publications, Blackwell, Oxford (1984b) 93-114.

VAN HOF-VAN DUIN, J., en MOHN, G. Optokinetic and spontaneous nystagmus in children with neurological disorders, Behav. Brain Res., 10 (1983) 163-175.

- VAN HOF-VAN DUIN, J., en MOHN, G. Monocular and binocular optokinetic nystagmus in humans with defective stereopsis, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 27 (1986b) 574-583.
- VAN HOF-VAN DUIN, J., en MOHN, G. Visual defects in children after cerebral hypoxia, *Behav. Brain Res.*, 14 (1984a) 147-155.
- VAN HOF-VAN DUIN, J. en MOHN, G. The development of visual function in preterm infants, *Ergeb. Exp. Med.* 46 (1985) 350-361
- VAN HOF-VAN DUIN, J., en MOHN, G. The development of visual acuity in normal fullterm and preterm infants, *Vision Res.*, 26 (1986a) 909-916.
- VAN HOF-VAN DUIN, J., en MOHN, G. The development of the visual threat response in human infants, *Behav. Brain Res.*, 20 (1986d) 154.
- VAN HOF-VAN DUIN, J. en MOHN, G. Visual field measurements, optokinetic nystagmus and the visual threatening response: normal and abnormal development, *in: Detection and measurement of visual impairment in pre-verbal children*, B. Jay (ed.) *Doc. Ophthalmol. Proc. Ser.* 45 (1986c) 305-316.
- VAN HOF-VAN DUIN, J. en MOHN, G. Early detection of visual impairments *in: Early detection and management of cerebral palsy*, H. Galjaard, H.F.R. Prechtl, en M. Velicovics (eds.) *Martinus Nijhoff Publishers*, Dordrecht (1987) 79-100.
- VAN HOF-VAN DUIN, J., MOHN, G., FETTER, W.P.F., METTAU, J.W. en BAERTS, W. Preferential looking acuity in preterm infants, *Behav. Brain Res.* 10 (1983) 47-50.
- VAN NIEUWENHUIZEN, O. Cerebral visual disturbance in infantile encephalopathy (1987) *Martinus Nijhoff*, Dordrecht.
- VAN NIEUWENHUIZEN, O., en WILLEMSE, J. CT-scanning in children with cerebral visual disturbance and its possible relation to hypoxia and ischaemia, *Behav. Brain Res.*, 14 (1984) 143-145.
- VISSER, G.H.A., REDMAN, G.W.G., HUISJES, H.J., en TURNBULL, A.C. Nonstressed antepartum heart rate monitoring: implications of decelerations after spontaneous contractions, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 138 (1980) 429-435.
- VOLPE, J.J. *Neurology of the newborn*, Saunders, Philadelphia (1981).
- VOLPE, J.J., HERSCOVITCH, P., PERLMAN, J.M., en RAICHLER, M.E. Positron emission tomography in the newborn: extensive impairment of regional cerebral blood flow with intraventricular hemorrhage and hemorrhagic intracerebral involvement, *Pediatrics*, 72 (1983) 589-601.
- VOLPE, J.J., HERSCOVITCH, P., PERLMAN, J.M., KREUSSER, K.L., en RAICHLER, M.E. Positron emission tomography in the asphyxiated term newborn: parasagittal impairment of cerebral blood flow, *Ann. Neurol.*, 17 (1985) 287-296.

VOLPE, J.J., en PASTERNAK, J.F. Parasagittal cerebral injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: clinical and neuroradiologic features, *J. Pediatr.*, 91 (1977) 472-476.

VON NOORDEN, G.K. Experimental amblyopia in monkeys. Further behavioral observations and clinical correlations, *Invest. Ophthalmol.* 12 (1973) 721-726.

WEINBERGER, H.A., VAN DER WOUDE, R., en MAIER, H.C. Prognosis of cortical blindness following cardiac arrest in children, *JAMA*, 179 (1962) 126-129.

WHITE, B.C., WIEGENSTEIN, J.G. en WINEGAR, C.D. Brain ischemic anoxia: mechanisms of injury. *JAMA*, 251, (1984) 1586-1590.

WINDLE, W.F. An experimental approach to prevention or reduction of the brain damage of birth asphyxia, *Dev. Med. Child Neurol.*, 8 (1966) 129-140.

WOOD, C.C., SPEAR, P.D. en BRAUN, J.J. Direction specific deficit in horizontal optokinetic nystagmus following removal of visual cortex in the cat, *Brain Res.* 60 (1973) 231-237.

YAMAGUCHI, M. en MYERS, R.E. Comparison of brain biochemical changes produced by anoxia and hypoxia, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 35 (1976) 302.

YEE, R.D., BALOH, R.W., HONRUBIA, V., en JENKINS, H.A. Pathophysiology of optokinetic nystagmus, *in: Nystagmus and vertigo: clinical approaches to the patient with dizziness*, Academic Press, New York (1982) 251-279.

YEH, T.F., LILLIEN, L.D., LEU, S.T., en PILDES, R.S. Increased O<sub>2</sub>-consumption and energy loss in premature infants following medical care procedures, *Biol. Neonate*, 46 (1984) 157-162.

ZIHL, J. Recovery of visual field associated with specific training in patients with cerebral damage, *in: Functional recovery from brain damage*, M.W.van Hof en G.Mohn (eds.) Elsevier, Amsterdam (1981) 189-202.

# NASCHRIFT

Velen hebben bijgedragen aan het totstand komen van dit proefschrift. Hierbij wil ik hen bedanken voor hun enthousiaste inzet.

In de eerste plaats wil ik mijn promotor, Prof.Dr.M.W. van Hof, bedanken voor het bieden van de gelegenheid op het instituut Fysiologie I wetenschappelijk onderzoek te verrichten. De begeleiding van mijn onderzoek berustte bij mevrouw Dr.J. van Hof-van Duin. Onze vele geanimeerde discussies vormden een grote stimulans voor het voltooiën van dit proefschrift. Haar steun en toewijding is van onmisbare waarde geweest.

De overige leden van de promotiecommissie, Prof.Dr.H.K.A. Visser en Prof.Dr.C.J. de Groot, dank ik voor het beoordelen van het manuscript.

Dr.Gesine Mohn, destijds wetenschappelijk medewerker aan de afdeling Fysiologie I, ben ik veel dank verschuldigd voor haar waardevolle adviezen en hulp bij mijn onderzoek. Haar geestdrift is voor mij een inspirerend voorbeeld geweest. Tevens heeft zij de engelstalige samevatting gecorrigeerd. Bij het testen van de kinderen heb ik veel hulp gekregen van andere leden van de "baby-club" : de belangstelling en assistentie van drs.Heleen Frenkel, drs.Thea Heersema en Angenita Evenhuis-van Leunen heeft het onderzoek zeer bespoedigd. Anke Gispen-van Dobbenburgh zorgde o.a. voor secretariële ondersteuning. Irene van Aalst-de Bloois nam mij veel werk uit handen door vele versies van dit proefschrift te typen, waarvoor ik haar dankbaar ben. Ben Weijs tekende de figuren met de grootste nauwgezetheid, het Audio-Visuele Centrum van de Erasmus Universiteit Rotterdam verzornde de fotografische weergave van de figuren en tabellen. Ellen Nelemans, bibliothecaresse van het Sophia Kinderziekenhuis heeft snel en zorgvuldig de literatuurlijst gecorrigeerd.

Dr.Willem Fetter en Dr.Wim Baerts, neonatologen in het Sophia Kinderziekenhuis hebben mij door interessante discussies inzicht verschaft in kindergeneeskundige aspecten van perinatale hypoxie. Dankbaar ben ik, dat ik van hun gegevens over de neuromotorische ontwikkeling van patiënten en schedelechografische bevindingen gebruik heb mogen maken.

Laila de Groot-Buskop, destijds fysiotherapeute voor kinderen in het Zuiderziekenhuis, was een onmisbare schakel bij het opzetten en uitvoeren van het onderzoek aldaar. Resultaten van door haar verricht neuromotorisch onderzoek van patiënten heb ik gaarne benut.

Mieke Hage, kinderarts in de kinderkliniek Beatrix-Irene heeft mij de gelegenheid geboden aldaar patiënten te onderzoeken.

Ik dank ook de ouders en patiënten die aan het onderzoek meegewerkt hebben. De beide paranimfen Willem Fetter en Marcel Horstink zijn voor mij een grote steun geweest gedurende de laatste drukke maanden voor de uiteindelijke promotie.

Tenslotte : mijn lieve vader en moeder, mijn lieve vriendin Anja. Woorden schieten mij tekort om te zeggen wat jullie deze jaren voor mij betekend hebben. Mijn proefschrift is niet in de minste plaats ook resultaat van jullie inzet.

Vele anderen die mij bij de bewerking van dit proefschrift direct of indirect behulpzaam geweest zijn wil ik hierbij dank zeggen, zonder hen allen met name te noemen.

# CURRICULUM VITAE

Floris Groenendaal

- 1958 geboren te Schiedam
- 1971-1977 voorbereidend wetenschappelijk onderwijs aan het Gymnasium Erasmianum te Rotterdam, afgerond met het diploma Gymnasium-B
- 1977-1984 studie geneeskunde aan de Erasmus Universiteit Rotterdam
- 1979 keuzepracticum Biochemie I (hoofd : Prof.Dr.W.C.Hülsmann), projectbegeleider Prof.Dr.H.R.Scholte
- 1979 kandidaatsexamen
- 1982 doctoraalexamen
- 1984 coassistentschap tropische geneeskunde, Medical Research Council Laboratories, the Gambia (hoofd : B.M.Greenwood, M.D., Ph.D., MRCP, FRCP)
- 1984 artsexamen, met lof
- 1984-1986 werkzaam op het Instituut Fysiologie I van de Erasmus Universiteit Rotterdam (hoofd : Prof.Dr.M.W. van Hof)  
onder leiding van mevr.Dr.J. van Hof-van Duin werd dit proefschrift bewerkt
- 1986-heden werkzaam als arts-assistent in opleiding tot kinderarts aan de afdeling Kindergeneeskunde van het Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam (hoofd : Prof.Dr.H.K.A. Visser)

