

VISUELE SPOREN VAN ERNSTIGE VROEGGEBOORTE

AANWIJZINGEN VOOR CEREBRAAL VISUELE STOORNISSEN BIJ ERNSTIG VROEGGEBOREN KINDEREN

ACHTERGROND

Visuele beperkingen bij ernstig vroeggeboren kinderen

Een visuele beperking is door de Wereldgezondheidsorganisatie gedefinieerd als een gezichtsscherpte kleiner dan 0.3 (het vermogen om als kleinste detail een verschil >3 boogminuten waar te nemen) of een gezichtsveld kleiner dan 30 graden, wat overeenkomt met een derde tot een kwart van het normale zien. Naar schatting zijn 0.3 tot 0.5 per 1000 kinderen in Europa en de Verenigde Staten ernstig slechtziend. Aangenomen wordt dat een cerebraal visueel stoornis (*cerebral visual impairment; CVI*) één van de belangrijkste oorzaken is van visuele beperkingen bij kinderen in de Westerse wereld. Ondanks dat CVI al sinds 1962 wordt beschreven in de literatuur, bestaat er tot op heden geen eenduidige definitie voor CVI. Onder CVI wordt verstaan: alle visuele stoornissen als gevolg van beschadiging van (delen van) het visuele systeem in de hersenen. Zuurstoftekort en infecties in de hersenen zijn de grootste risicofactoren voor het ontstaan van CVI. Als gevolg daarvan kunnen stoornissen ontstaan in oogbewegingen, “lagere orde” visueel sensorische functies (gezichtsscherpte, gezichtsveld, contrastwaarneming, etc.), “hogere orde” visueel perceptieve functies (herkenning van figuren, objecten en gezichten) en/of visueel-motorische functies (“oog-hand coördinatie”).

Ernstige vroeggeboorte is een risicofactor voor het ontstaan van CVI, vanwege het risico op zuurstoftekort en infecties in de neonatale periode, waarin de hersenen van de pasgeborene nog onvolgroeid en extra kwetsbaar zijn. Ernstige vroeggeboorte is door de Wereldgezondheidsorganisatie gedefinieerd als geboorte na minder dan 32 weken zwangerschap en komt in Nederland voor in ongeveer 1.3% van alle zwangerschappen. Dankzij verbeteringen in de medische zorg komen sterfte en ernstige beperkingen bij ernstig vroeggeboren kinderen steeds minder vaak voor. Desondanks blijven deze kinderen kwetsbaar voor relatief milde ontwikkelingsbeperkingen in een grote verscheidenheid van ontwikkelingsdomeinen.

De visuele ontwikkeling van ernstig vroeggeboren kinderen loopt gevaar omdat zowel delen in het oog als in de hersenen kwetsbaar zijn voor zuurstoftekort en infecties. Afwijkingen aan het netvlies (retinopathie van de vroeg geborene) zijn de grootste oorzaak van visuele beperkingen en blindheid bij ernstig vroeggeboren kinderen. Maar

ook ernstig vroeggeboren kinderen zonder netvlies afwijkingen hebben zwakker ontwikkelde visuele functies dan hun op tijd geboren leeftijdsgenoten. Tot op heden hebben grote cohortstudies laten zien dat er bij ernstig vroeggeboren kinderen meer afwijkingen voorkomen in de refractie (deze kinderen zijn gebaat bij een bril) en in de oculomotorische (oogbewegingen) en visueel sensorische functies, zoals strabisme (scheelzien), lagere gezichtsscherpte, contrastwaarneming en stereo zien (diepte zien). Er zijn echter veel minder studies uitgevoerd naar de visueel perceptieve en visueel-motorische functies van ernstig vroeggeboren kinderen en bestaande studies rapporteren tegenstrijdige resultaten. Juist omdat beperkingen in deze “hogere orde” visuele functies samen kunnen gaan met beperkte vaardigheden in het dagelijks leven, en omdat zowel “hogere orde” als “lagere orde” visuele functies meestal los van elkaar bestudeerd worden, is het belangrijk om een overzicht te creëren over het totale spectrum van visuele functies van ernstig vroeggeboren kinderen. Daarnaast is er weinig bekend over de effecten visuele dysfuncties op de veel vaker beschreven motorische problemen en gedragsproblemen.

Doelstellingen

Het hoofddoel van het huidige onderzoek was om inzicht in de visuele ontwikkeling van ernstig vroeggeboren kinderen te vergroten door het gelijktijdig bestuderen van een uitgebreid spectrum van visuele functies. Daarnaast werden de gevolgen van visuele dysfuncties op intellectueel, gedragsmatig en motorisch functioneren onderzocht. Deze doelstellingen werden van 2009 tot 2012 onderzocht binnen een groep van 136 5-jarige kinderen die werd geboren na minder dan 32 weken zwangerschap en/of met een geboortegewicht van minder dan 1500 gram (hierna omschreven als “ernstig vroeggeboren kinderen”). Daarnaast nam een controlegroep van 67 op tijd geboren kinderen van dezelfde leeftijd en vanuit dezelfde sociaal-economische achtergrond deel aan het onderzoek.

SAMENVATTING VAN DE BEVINDINGEN

In een systematisch review en meta-analyse werd bewijs gevonden voor visueel perceptieve en visueel-motorische integratie dysfuncties bij ernstig vroeggeboren kinderen (**hoofdstuk 2**). Binnen het visueel perceptieve domein bleek er vooral sprake van visueel-ruimtelijk perceptieve dysfuncties (middelgroot tot groot effect). Omdat er slechts een beperkt aantal studies geschikt was om op te nemen in de meta-analyse, moeten de resultaten voorsnog terughoudend geïnterpreteerd worden. Verder werd eenduidig bewijs gevonden voor een visueel-motorische integratie dysfunctie bij ernstig vroeggeboren kinderen, dat wil zeggen problemen in de vaardigheid om geometrische figuren na te tekenen (middelgroot effect). Deze visueel-motorische beperkingen waren

groter bij jongens dan bij meisjes, waren ernstiger bij een kortere zwangerschapsduur en bij lagere intelligentie, en waren stabiel tijdens de kindertijd en adolescentie.

Een breed spectrum van visuele functies van ernstig vroeggeboren kinderen is onderzocht in **hoofdstuk 3**, waarbij middelgrote beperkingen en visueel sensorische functies en kleine tot middelgrote beperkingen in visueel perceptieve functies werden gevonden. Specifiek hadden ernstig vroeggeboren kinderen vaker visueel sensorische stoornissen in de gezichtsscherpte, het stereo zien en aan de onderzijde van het gezichtsveld. Visueel perceptieve stoornissen betroffen verminderde gevoeligheid voor visuele coherentie (het vermogen om een samenhangend beeld te herkennen in losse delen van afbeelding) en zwakkere richtingswaarneming. Visueel sensorische stoornissen hingen samen met ernstige cerebrale echo afwijkingen en retinopathie van de vroeg geborene in de neonatale periode, terwijl visueel perceptieve stoornissen niet samenhangen met neonatale factoren. Visueel sensorische en perceptieve stoornissen waren onderling ook niet aan elkaar gerelateerd.

Aanvullend op het visueel functioneren werden visuele aandachtfuncties van ernstig vroeggeboren kinderen onderzocht (**hoofdstuk 4**). In vergelijking met op tijd geboren leeftijdsgenoten lieten ernstig vroeggeboren kinderen kleine beperkingen zien in visueel zoeken, wat wil zeggen dat ze meer tijd nodig hadden om figuurtjes te vinden en meer fouten maakten wanneer er veel informatie tegelijkertijd te zien was. Daarnaast werd een middelgrote beperking in de executieve aandacht gevonden (de capaciteit om afleidende informatie te onderdrukken).

Samengenomen bevestigen de resultaten uit de hoofdstukken 2 tot 4 met name milde beperkingen in visueel sensorische, visueel perceptieve, visuele aandacht en visueel-motorische functies van ernstig vroeggeboren kinderen. **Hoofdstuk 5** beschrijft de studie waarin een classificatie van CVI op basis van onze eigen onderzoeksdata is ontwikkeld en is onderzocht. Op basis van deze classificatie was CVI bijna 4 keer zo vaak aanwezig bij ernstig vroeggeboren kinderen als bij op tijd geboren leeftijdsgenoten. De validiteit van de classificatie wordt ondersteund door de matige tot sterke samenhang met door ouders gerapporteerde problemen met visueel-gerelateerde vaardigheden in het dagelijks leven van ernstig vroeggeboren kinderen met CVI. Deze problemen werden niet gevonden bij zowel de ernstig vroeggeboren als op tijd geboren kinderen zonder CVI. Een soortgelijk patroon werd gevonden voor de relatie tussen CVI en intellectueel, aandacht en gedragsmatig functioneren: ernstig vroeggeboren kinderen met CVI hadden een lager performaal IQ, zwakkere selectieve aandacht en meer problemen met sociaal functioneren. Desondanks leidde de CVI classificatie niet tot meer verwijzingen naar paramedische zorg en revalidatie.

In **hoofdstuk 6** werd onderzocht of oculomotorische, visueel sensorische, visueel perceptieve, visuele aandacht en visueel-motorische stoornissen samenhangen met het motorisch functioneren van ernstig vroeggeboren kinderen. Motorische problemen van ernstig vroeggeboren kinderen werden bevestigd in onze studiegroep, waarbij alleen voor oculomotorische en visueel-motorische stoornissen een zwak verband met het motorisch functioneren werd gevonden. In tegenstelling tot deze zwakke associaties, was een abnormaal neurologische status matig gerelateerd aan motorisch functioneren. Deze bevinding suggereert dat afwijkingen in de hersenontwikkeling van ernstig vroeggeboren kinderen sterker onderliggend zijn aan het motorisch functioneren dan afwijkingen in visuele functies.

ALGEMENE DISCUSSIE

Visueel functioneren

De beperkingen in visueel perceptieve en visueel-motorische functies die onze meta-analyse liet zien zijn een toevoeging aan het reeds bestaande bewijs voor problemen in motorisch, (neuro)cognitief, gedragsmatig, talig en schools functioneren van ernstig vroeggeboren kinderen. De resultaten van het huidige onderzoek laten zien dat ernstig vroeggeboren kinderen een aantal specifieke visuele dysfuncties heeft, binnen het bredere domein van visueel functioneren. In aanvulling op het profiel van visueel functioneren, werden aandachtfuncties onderzocht, die een kerncomponent vormen onder de regulatie van menselijk gedrag en een cruciale voorwaarde zijn voor ontwikkeling. Specifiek daartoe ontwikkelde testen maakten het mogelijk om onderscheid te maken tussen de alertheids-, oriëntatie- en executieve componenten van aandacht en visueel zoeken onder verschillende omstandigheden. Daardoor werd het mogelijk om aan te tonen dat ernstig vroeggeboren kinderen specifieke problemen laten zien met executieve aandacht. Eerder onderzoek gebaseerd op een minder nauwkeurige methode had gesuggereerd dat alle componenten van aandacht functioneren aangedaan zijn bij ernstig vroeggeboren kinderen. Visueel zoeken bleek met name problematisch wanneer er veel afbeeldingen dicht op elkaar stonden. In beide gevallen lieten we zien dat in voorgaand onderzoek veronderstelde uitgebreide aandachtsproblemen te reduceren waren tot specifieke problemen wanneer de tests slechts minimaal bijkomende motorische taakeisen hebben. Tegelijkertijd suggereert dat dat ernstig vroeggeboren kinderen juist moeite lijken te hebben met het integreren van meerdere vaardigheden in één taak, hetgeen vaak het geval is bij activiteiten in het dagelijks leven.

In aanvulling op het bestuderen van de visuele en aandachtfuncties van ernstig vroeggeboren en op tijd geboren kinderen, werd explorierend onderzocht hoe deze functies van ernstige vroeggeboren kinderen samenhangen met het IQ. Een lager IQ is één

van de meest consistent gerapporteerde bevindingen in studies met ernstig vroeggeboren kinderen. Er werd een specifiek en matig verband gevonden tussen visueel perceptieve dysfuncties en het per formaal IQ, in tegenstelling tot visueel sensorische dysfuncties. Verder was er ook een matig verband tussen visuele aandacht dysfuncties en IQ. Deze bevindingen dragen bij aan het inzicht dat het gemiddeld wat lagere IQ van ernstig vroeggeboren kinderen (deels) lijkt terug te voeren op stoornissen in onderliggende neurocognitieve functies.

Dorsale stroom kwetsbaarheid

Fundamenteel onderzoek naar visuele waarneming in de hersenen heeft laten zien dat er globaal twee routes voor visuele informatieverwerking worden onderscheiden, gelegen aan de dorsale en ventrale zijde van het brein, waar tussen tevens veel dwarsverbindingen bestaan. De “dorsale route” verbindt occipitale, posterior pariëtale en prefrontale hersengebieden, terwijl de “ventrale route” occipitale met inferior temporale hersengebieden verbindt. De routes voorzien, respectievelijk, in actie-gerelateerde visuele vaardigheden en in visuele vaardigheden voor herkenning. Van veel visuele dysfuncties die bij ernstig vroeggeboren kinderen worden gevonden, zoals beperkingen in de waarneming van beweging, stereo zien, reiken en grijpen en ruimtelijke aspecten van aandacht, wordt verondersteld dat ze een gemeenschappelijke oorsprong hebben in een dysfunctionele dorsale verwerkingsroute in de hersenen. Deze veronderstelling heeft geleid tot de hypothese over dorsale stroom kwetsbaarheid, die momenteel wordt gezien als verklaring van de visuele problemen bij ernstig vroeggeboren kinderen. Zowel de resultaten van onze meta-analyse als de studies met onze eigen data vallen in grote lijnen samen met de verklaringen van deze hypothese.

Er is echter maar zeer beperkt bewijs dat laat zien dat er ook daadwerkelijk sprake is van veranderingen of beschadigingen in de dorsale route bij ernstig vroeggeboren kinderen met de genoemde visuele en ruimtelijke dysfuncties. Enerzijds zijn er nauwelijks studies die beeldvormende technieken combineren met het meten van visuele functies, en anderzijds laten studies die wel gebruik maken van zulke technieken zien dat bijvoorbeeld een test voor een “dorsale” visuele functie zoals bewegingswaarneming niet uitsluitend een beroep doet de dorsale route in het brein. Kortom, toekomstig onderzoek is vereist om de cerebrale aspecten van visuele dysfuncties van ernstig vroeggeboren kinderen nauwkeuriger in kaart te brengen.

Neurale basis

Ernstig vroeggeboren kinderen met visueel sensorische stoornissen hadden vaker retinopathie van de vroeg geborene en ernstige cerebrale echo afwijkingen. Ernstig vroeggeboren kinderen met CVI hadden een geschiedenis met lager geboortegewicht, ademhalingsondersteuning, zuurstofafhankelijkheid en bloedvergiftiging als gevolg van

een ontsteking dan de vroeg geborenen zonder CVI. In het algemeen verstoren ademhalingsproblemen en ontstekingen in de neonatale periode de neurale migratie, uitgroei van axonen (zenuwuitlopers) en de myelinisatie (witte stof ontwikkeling) in de hersenen en zijn daarmee belangrijke risicofactoren voor hersenbeschadiging, in onze groep het best zichtbaar in de cerebrale echo afwijkingen. Daarnaast treffen de ademhalingsproblemen en ontstekingen ook de ontwikkeling van het netvlies in de ogen, waarmee zowel het perifere als het centrale deel van het visuele systeem risico loopt op beschadiging.

Slechts enkele recente studies laten met behulp van geavanceerde beeldvormende technieken gedetailleerder zien dat erg uiteenlopende delen van de hersenen betrokken zijn bij het visueel functioneren van ernstig vroeggeboren kinderen en adolescenten: de optische radiatie, het corpus callosum en frontale witte stofbundels. Daarbij is met name de neurale basis van visueel sensorische functies onderzocht en zijn visueel perceptieve functies meestal buiten beschouwing gebleven. Kortom, kennis over de neurale basis van visuele stoornissen in CVI staat nog in de kinderschoenen. Het is hierdoor evenmin duidelijk of de veronderstelde dorsale stroom kwetsbaarheid daadwerkelijk voortkomt uit verstoorde werking van de dorsale vezelbanen in de hersenen van ernstig vroeggeboren kinderen.

Definitie van CVI

Definiërende kenmerken van CVI zijn beschreven op zowel structureel (anatomisch), functioneel, als gedragsmatig niveau, maar er is tot op heden geen eenduidige definitie. Evenmin is er overeenstemming of stoornissen op anatomisch of functioneel niveau bepalend zijn voor de diagnosestelling, of dat CVI ook op basis van gedragskenmerken onderscheiden kan worden. Er is grote behoefte aan een algemeen geaccepteerd kader dat duidelijkheid kan bieden in de beschrijving van CVI en daarmee de basis legt voor diagnosestelling en behandeling. De internationale classificatie van menselijk functioneren (ICF) van de Wereldgezondheidsorganisatie beschrijft functioneren op structureel, functioneel en activiteiten/participatie (gedrag) niveau en geeft de mogelijkheid om meer eenduidigheid over CVI te creëren. In termen van het ICF model hebben we CVI in het huidige onderzoek gedefinieerd op functioneel niveau, terwijl conventionele definities het structurele niveau benadrukken. Onze definitie bouwt voort op recent onderzoek dat laat zien dat visuele informatieverwerking al start in de neurale netwerken in het netvlies en niet pas in de hersenen zoals volgens conventionele definities verondersteld wordt.

Op basis van onze functionele definitie van CVI kwam CVI bij ernstig vroeggeboren kinderen bijna vier keer vaker voor dan bij op tijd geboren kinderen. Daarbij vonden we een duidelijke overeenkomst tussen de CVI classificatie en door ouders gerapporteerde visuele problemen in het dagelijks leven (middelgrote tot grote effectgroottes), wat de

validiteit van de classificatie ondersteunt. Verrassend genoeg hing een CVI classificatie niet samen met een grotere behoefte aan paramedische zorg inclusief visuele revalidatie. Deze bevinding lijkt tegenstrijdig met eerdere studies die een verhoogd risico op CVI bij ernstig vroeggeboren kinderen laten zien. Eerdere studies bevatten echter vaak hoog risico groepen of groepen kinderen die verwezen waren naar centra voor CVI diagnostiek, terwijl onze studie een representatieve groep ernstig vroeggeboren kinderen bevatte. Daarnaast kan de ernst van CVI in de afgelopen decennia verminderd zijn vanwege de afname van de incidentie van ernstige witte stof beschadigingen als gevolg van de verbeterde medische neonatale zorg. Desalniettemin blijft de mogelijkheid bestaan dat CVI vaker of in ernstigere mate voorkomt in een subgroep van hoog risico vroeggeboren kinderen. Verder identificeerde onze CVI classificatie succesvol de ernstig vroeggeboren kinderen met een lager per formaal IQ en sociale en gedragsproblemen.

Samengevat laten de resultaten van onze studies duidelijk zien dat de brede range van visuele dysfuncties, bij elkaar opgeteld in de CVI classificatie, vaker voorkomen bij ernstig vroeggeboren kinderen naast de reeds bekende intellectuele en gedragsmatige ontwikkelingsproblemen. Deze bevindingen zijn een toevoeging aan het beeld van het laatste decennium, dat laat zien dat ernstig vroeggeboren kinderen een heterogeen beeld laten zien van gelijktijdig voorkomende dysfuncties in verschillende ontwikkelingsdomeinen. Aan de ene kant geeft dat aan dat onze CVI classificatie een *marker* kan zijn die de kwetsbaarste subgroep ernstig vroeggeboren kinderen identificeert. Aan de andere kant lijkt CVI slechts moeizaam te onderscheiden van deze co-morbide ontwikkelingsproblemen, wat vraagtekens plaatst bij de differentiële validiteit van het CVI concept en in twijfel trekt of CVI een primair visuele aandoening is die behandeld dient te worden.

TOEKOMSTIG ONDERZOEK

Een aantal onderwerpen vereist nader onderzoek, inclusief de definitie van CVI en consistente diagnostische procedures die in het ultieme geval gerichte behandeling van CVI mogelijk kunnen maken. Opheldering van de samenhang tussen CVI en co-morbide neurocognitieve ontwikkelingsproblemen bij ernstig vroeggeboren kinderen is vereist om een zinvol onderscheid tussen beide te kunnen maken en om meer zicht te krijgen op de validiteit van het CVI concept. Een geavanceerdere definitie zou onderscheid moeten maken tussen kinderen met CVI die behandeling behoeft, en kinderen met mildere visuele beperkingen die secundair zijn aan een ander neurocognitief ontwikkelingsprobleem. Omdat visuele dysfuncties frequent voorkomen bij een aantal aandoeningen in de kindertijd, zoals premature geboorte, Williams syndroom, hemiplegie en autisme, is het uitermate belangrijk om adequaat onderscheid te maken tussen visuele en niet-visuele

oorzaken van gedrags- en ontwikkelingsproblemen. Aan de ene kant lijken de visuele problemen bij ernstig vroeggeboren kinderen ondergeschikt aan andere ontwikkelingsproblemen. Aan de andere kant hebben ernstig vroeggeboren kinderen juist een breed scala aan milde dysfuncties dat buiten de diagnostische criteria voor de meeste ontwikkelingsstoornissen valt en juist een toegespitst en transdisciplinaire behandeling vraagt. Toekomstige studies zullen moeten uitwijzen of geavanceerdere diagnostische criteria beter in staat zijn om CVI te identificeren en om de toegevoegde waarde van een visuele interventie bij kinderen met milde visuele dysfuncties te evalueren.

Onze resultaten hebben enkele implicaties voor de praktijk. De geringe relatie tussen visueel sensorische en visueel perceptieve stoornissen laat zien dat routinematige screening kinderen met visueel perceptieve dysfuncties niet identificeert, omdat screening vaak beperkt is tot visueel sensorische onderzoek. Toevoeging van visueel perceptieve maten aan het *follow-up* programma van ernstig vroeggeboren kinderen moet overwogen worden, waarbij men zich moet realiseren dat deze testen ook een groep kinderen met bredere ontwikkelingsproblemen zal detecteren. De huidige toelatingscriteria voor visuele revalidatie beperken zich in veel landen buiten Nederland tot visueel sensorische stoornissen. Als visueel perceptieve stoornissen daar aan toegevoegd worden, om ook kinderen met CVI toegang te bieden tot revalidatie, zijn striktere diagnostische criteria voor CVI vereist om vals-positieve CVI classificatie te voorkomen. Mogelijkheden voor gerichte behandeling van CVI zijn afhankelijk van de validiteit van het concept van CVI. Omdat onze resultaten in een representatieve groep ernstig vroeggeboren kinderen laten zien dat CVI geen prominente aandoening is waarvoor behoefte voor behandeling bestaat, wordt geadviseerd om interventies gericht op CVI terughoudend te indiceren. Tot op heden zijn interventies voor CVI gebaseerd op *best practices*. Toekomstige interventies voor CVI zouden zich moeten richten op specifieke aspecten die onderliggend zijn aan de visuele beperking. Daarbij zou gestreefd moeten worden naar het verbeteren van het visueel functioneren en daarmee samenhangend functioneren in het dagelijks leven.