

Cluster Oog

Concept richtlijnmodules cyclus 1
-Richtlijn CVI-

5

Commentaarfase

Inhoudsopgave

	Cluster Oog	1
	Startpagina richtlijn Cerebral Visual Impairment (CVI)	3
	<i>Module – Oogheekundig en Orthoptisch onderzoek CVI.....</i>	<i>5</i>
5	Verantwoording	5
	Initiatief	5
	Samenstelling van het cluster	5
	Belangenverklaringen	6
	Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz	10
10	<i>Module Oogheekundig en Orthoptisch onderzoek CVI.....</i>	<i>11</i>
	<i>Module – Neuroradiologie bij CVI.....</i>	<i>29</i>
	Verantwoording	29
	Initiatief	29
	Samenstelling van het cluster	29
15	Belangenverklaringen	30
	Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz	34
	<i>Module Neuroradiologie bij CVI.....</i>	<i>35</i>

Startpagina richtlijn Cerebral Visual Impairment (CVI)

Waar gaat deze richtlijn over?

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

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

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

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

Voor patiënten

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

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van Het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG). De richtlijn is in 2019 opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de oogartsen, klinisch genetici, neurologen, kinderartsen, radiologen, revalidatieartsen, arts voor verstandelijk gehandicapten, orthoptisten, jeugdartsen, fysiotherapeuten en psychologen. Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door aan Stichting Kind & Ziekenhuis en de Oogvereniging te vragen om knelpunten aan te leveren. Tevens is de conceptrichtlijn ter commentaar voorgelegd aan Stichting Kind & Ziekenhuis en de Oogvereniging.

Bij deze richtlijn is een [stroomschema](#) ontwikkeld. Dit stroomschema beschrijft het gehele proces van diagnostiek en verwijzing voor kinderen met verdenking op CVI.

Bij deze richtlijn is een [e-learning](#) voor oogartsen ontwikkeld.

Modulair onderhoud

Vanaf 2022 wordt de richtlijn modulair herzien door het cluster Oog. Onder de 'samenstelling van het cluster' (zie verantwoording) staat beschreven welke organisatie deelnemen aan het cluster. Meer informatie over werken in clusters en modulair onderhoud vindt u [hier](#).

5 Onderhoudsplan

De richtlijnen in het cluster Oog worden modulair onderhouden. In de tabel wordt de actualiteit van de richtlijnmodules beschreven.

Tabel 1. Onderhoudsplan richtlijn Cerebral Visual Impairment (CVI)

Richtlijnmodule	Geautoriseerd in	Laatst beoordeeld in ¹	Geplande herbeoordeling ²	Wijzigingen meest recente versie
1. Startpagina – Cerebral Visual Impairment (CVI)	25-09-2019	25-09-2019	01-01-2026	Geüpdatet
2. Anamnese en CVI-screeningsvragenlijsten	25-09-2019	25-09-2019	01-01-2026	N.v.t.
3. Oogheelkundig en Orthoptisch onderzoek CVI	25-09-2019	25-09-2019	01-01-2026	Module herzien (vervangt de modules *CVI onderzoek in perifeer centrum *CVI onderzoek in universitair medische centra
4. Neuropsychologisch onderzoek bij CVI	25-09-2019	25-09-2019	01-01-2026	N.v.t.
5. Neuroradiologie bij CVI	25-09-2019	25-09-2019	01-01-2026	Module herzien
6. Genetische diagnostiek bij CVI	25-09-2019	25-09-2019	01-01-2026	n.v.t.
7. Organisatie van zorg bij CVI	25-09-2019	25-09-2019	01-01-2026	n.v.t.

¹ Jaartal waarin de richtlijnmodule is meegenomen in de need-for-update.

² Jaartal waarin de richtlijnmodule weer moet worden meegenomen in de need-for-update.

Module – Oogheelkundig en Orthoptisch onderzoek CVI

Verantwoording

Voor meer details over de gebruikte richtlijnmethodologie verwijzen wij u naar de [Werkwijze](#).

- 5 Relevante informatie voor de ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule is hieronder weergegeven.

Initiatief

Initiatief: Cluster Oog

10

Samenstelling van het cluster

Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2022 een multidisciplinair cluster ingesteld. Het cluster Oog bestaat uit meerdere richtlijnen, zie [hier](#) voor de actuele clusterindeling. De stuurgroep bewaakt het proces van modulair onderhoud binnen het cluster. De expertisegroepleden brengen hun expertise in, indien nodig. De volgende personen uit het cluster zijn betrokken geweest bij de herziening van deze module:

15

Clusterstuurgroep

- Mevr. dr. M.C. (Marjolijn) Bartels, Voorzitter Cluster Oog, NOG, Deventer Ziekenhuis
- Mevr. dr. N.C. (Nicole) Naus, NOG, Erasmus MC
- Mevr. dr. A.J. (Arlette) van Sorge, NOG, Koninklijke Visio,
- Dhr. drs. L.J. (Leo) Noordzij, NOG, Maastad Ziekenhuis
- Mevr. dr. Ir M. (Marleen) van Aartrijk, NVKF, Koninklijke Visio
- Mevr. C. (Caroline) Osterholt-Bel, Oogvereniging

20

25

Clusterexpertisegroep

- Mevr. dr. P.B.J. (Pit) Vermeltfoort, NOG, Maxima Medisch Centrum
- Mevr. dr. F.N. (Nienke) Boonstra, NOG, Koninklijke Visio
- Dhr. Dr. C.J.A. (Christiaan) Geldof, NIP, Koninklijke Visio

30

Met ondersteuning van

- Mw. dr. A.C.J. (Astrid) Balemans, senior adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten.
- Mw. MSc. D.G. (Dian) Ossendrijver, adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Belangenverklaringen

Een overzicht van de belangen van de clusterleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten via secretariaat@kennisinstituut.nl.

Clusterstuurgroepleden

Tabel 2 Gemelde (neven)functies en belangen stuurgroep

Naam	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie	Overige belangen	Datum	Restrictie
Marjolijn Bartels (Voorzitter cluster tm maart 2025)	oogarts Deventer ziekenhuis	Lid van Concilium, bestuurslid kwaliteit NOG en lid van cornea werkgroep (NOG).	nee	nee	ja, 1. PHIC (PIONEERS IN HEALTH CARE INNOVATIEFONDS) voucher voor onderzoek in samenwerking Universiteit Twente ZonMWstudies (afgerond jan 2025): 2. BICAT-NL studie (afgerond nov 2023) 3. EPICAT studie (afgerond okt 2024) 4. Deelname ZonMW-optimize. Lokale PI (vanaf jan 2025)	meer persoonlijk belang van goed op de hoogte zijn van alles, hetgeen gebruikt wordt in de dagelijkse praktijk en als opleider, lid van Concilium, lid van commissie kwaliteit en voorzitter van cornea werkgroep.	nee	18-4-2025	Geen trekker of 1 ^{ste} meeleezer vanwege intellectueel belang bij BICAT
Nicole Naus - Postema	oogarts Erasmus MC Rotterdam	Afdelingshoofd oogheelkunde Erasmus MC Voorzitter richtlijnencommissie NOG, Lid richtlijn PCC NVDV	Geen	Geen	nee	Geen	Geen	23-04-2025	Geen restricties

Arlette Verpoorten - van Sorge	Oogarts Koninklijke Visio	ROP richtlijn Kennisinstituut, Voorzitter VRS (vereniging voor revalidatie bij slechthooftheid, onbetaald), betrokken bij NEDROP2 studie (onbetaald), guest editor bij CVI editie bij Frontiers of Neuroscience (onbetaald)	Nee	nee	nee	nee	nee	30-01-2022	Geen restricties
Leo Noordzij	Oogarts bij Coöperatie Oogheelkunde op Zuid voor 3.5 dag in de week. Voor 1.5 dag in de week bestuurslid van de Coöperatie Oogheelkunde op Zuid, de Stichting Oogheelkunde op Zuid en medisch directeur van het zelfstandig behandel centrum Oog op Zuid oogkliniek.	Lid richtlijn werkgroep FMS/ NOG betreffende leeftijdsgebonden macula degeneratie (tm juli 2023). Vaste programma commissie InSights symposium, Novartis (gestopt juni 2022). Lid medical innovation academy, Novartis (gestopt augustus 2022).	Geen.	Geen.	Geen.	Geen.	Geen.	20-04-2025	Geen restricties ('advieswerk' neergelegd per juni/augustus 2022)
Marleen van Aartrijk	Klinisch Fysicus bij Koninklijke Visio (Revalidatie & Advies): betaald, - beheer Oogheelkundige apparatuur - ondersteuning zorgprofessionals bij individuele patienttrajecten (bijv. op gebied van verlichting,	nvt	Geen persoonlijk financieel belang. Indien een richtlijn verwijzing naar revalidatiezorg stimuleert kan dat impact hebben op mijn werkgever (en dan indirect op mijzelf)	Nvt	Binnen de revalidatiezorg zijn er fondsen (oa Novum, ZonMW) die expertiseprojecten ondersteunen. Aan een aantal van deze projecten draag ik bij, maar dat gaat om een zeer beperkt deel van mijn tijd (ben geen hoofdonderzoeker oid)	Verduidelijking van rol revalidatiezorg in de zorgketen	nvt	22-04-2025	Geen restricties

	autorijden) - producteigenaar elektronisch patientendossier								
Caroline Osterholt- Bel	Adviseur Oogzorg Oogvereniging	TOA Ikazia	nee	nee	nee	nee	nee	29-4- 2025	nee

Betrokken clusterexpertisegroepleden

Tabel 3 Gemelde (neven)functies en belangen expertisegroep

Naam	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie	Overige belangen	Datum	Restrictie
Nienke Boonstra	Oogarts, Koninklijke Visio	geen	Geen	geen belangen	zie onder	geen	geen	27-11- 2022	Geen restricties
Pit vermelthoort									

Christiaan Geldof	GZ-psycholoog, neuropsycholoog, Koninklijke Visio	Gastdocent perdiatrische neuropsychologie Vrije Universiteit: jaarlijks gastcollege over cerebraal visuele stoornissen voor derdejaars bachelor cursus perdiatrische neuropsychologie in het profiel klinische neuropsychologie; vergoeding volgens regeling onkostenvergoeding.	Geen	Geen	1. ZonMW Inzicht (2024-2028) - Implementation and Clinical comparison of Assessment of Visual Information Processing in Children (IC-AVIP-C) (Projectleider JA) 2. Visio Foundation (2021-2024) - Assessment of Visual Information Processing in Children (AVIP-C) (Projectleider JA)	Als voorzitter van de Expertisegroep CVI bij Visio en projectleider ben ik één van de grotere initiatiefnemers en kennisdragers binnen Visio op het thema CVI. De projecten AVIP-C en IC-AVIP-C ontwikkelen en bestuderen de implementatie diagnostische waarde van een gestandaardiseerd neuropsychologisch onderzoek voor de CVI diagnostiek binnen de expertisecentra voor visuele revalidatie. Toekomstige toepassing in een groter deel van de zorgketen kan denkbaar zijn als de studie dat uitwijst. Ik was lid van de richtlijncommissie van de oorspronkelijke Richtlijn CVI (2019)	Kinderen met (of verdacht van) CVI zijn een groeiende en belangrijke cliëntengroep van de expertisecentra voor mensen met een visuele beperking, waaronder Visio. Behalve kenniscentrum is Visio ook zorgverlener op dit gebied.	13-02-2025	Geen restricties
--------------------------	---	--	------	------	--	--	--	------------	------------------

Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz

- 5 Bij de richtlijnmodule voerden de clusterleden conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) een kwalitatieve raming uit om te beoordelen of de aanbevelingen mogelijk leiden tot substantiële financiële gevolgen. Bij het uitvoeren van deze beoordeling is de richtlijnmodule op verschillende domeinen getoetst (zie het [stroomschema](#) bij [Werkwijze](#)).

Module	Uitkomst raming	Toelichting
Module oogheelkundig en orthoptisch onderzoek CVI	Geen financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn

Module Oogheelkundig en Orthoptisch onderzoek CVI

Deze module vervangt de modules [CVI onderzoek in een perifeer centrum](#) en [CVI onderzoek in universitair medische centra](#) uit de richtlijn *Cerebral Visual Impairment (CVI)*.

5 Uitgangsvraag

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

Aanbeveling(en)

1. Analyseer het visuele gedrag (mogelijkheid tot fixeren);
2. Analyseer oogmotiliteit (inclusief analyse van de nystagmus, indien aanwezig), oogstand, **fixatie**, **saccades** en volgbewegingen;
3. Analyseer de hoofdhouding en torticollis;
4. Analyseer de pupil (grootte) en pupilreacties (RAPD);
5. Analyseer binoculair zien;
6. Analyseer binoculaire visus verbaal of non-verbaal, bijvoorbeeld met Teller Acuity Card (TAC) of Cardiff, veraf en nabij. Meet indien mogelijk dit ook monoculair (maak daarbij gebruik van een methode die passend is bij de ontwikkelingsleeftijd van het kind); *De monoculaire visus kan aanwijzingen geven voor monoculaire gezichtsveld uitval of opticus atrofie*
7. Meet de **crowded visus nabij (binoculair en zo mogelijk monoculair)**;
8. Meet indien mogelijk de **contrastgevoeligheid** (verbaal en indien niet mogelijk non verbaal) monoculair en binoculair;
9. Meet de accommodatie met behulp van dynamische skiascopie of andere methode;
10. Verricht een **gezichtsveldonderzoek confrontatief** volgens Donders of met een gedragsmatige meting (door middel van Stycar balls, Behavioural Visual Field test (BEFIE test), dubbel arc perimeter of equivalent);
11. Verricht analyse van het voorsegment en media met (hand)spleetlamp
12. Verricht een refractiemeting in cycloplegie (tenzij al recent verricht in perifeer centrum);
13. Verricht analyse van de media en verricht **fundoscopie** in mydriasis;
14. Verricht indien mogelijk, een gezichtsveldonderzoek volgens standaardmethode;
15. Maak indien mogelijk, een **OCT scan van de papil en de macula en analyseer RNFL en GCL**

10

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Er is literatuuronderzoek gedaan naar welke oogheelkundige en orthoptische onderzoeken uitgevoerd dienen te worden bij kinderen met een verdenking op CVI. Enerzijds zijn er beschrijvende studies gevonden die inzicht geven in het type onderzoek dat wordt gedaan bij CVI-patiënten. Anderzijds is beschreven welke afwijkingen bij deze orthoptische en oogheelkundig onderzoeken gevonden kunnen worden bij kinderen met (een verdenking op) CVI. Daarnaast is voor een aantal aanvullende onderzoeken beschreven naar welke uitkomsten gekeken kan worden. De uitkomsten of beschreven testeigenschappen waren zeer divers en geven geen uitsluitsel over de diagnostische waarde van deze onderzoeken. De combinatie van voorgeschiedenis, neuropsychologisch onderzoek en objectieve bevindingen (zoals visus, oogbewegingen, contrastzien, gezichtsveld en OCT) leiden tot de diagnose.

20

In alle studies wordt 'standaard/basis' oogheelkundig/orthoptisch onderzoek gedaan. Hoewel niet alle studies duidelijk definiëren hoe het 'standaard' oogheelkundig onderzoek eruit dient te zien,

25

ondersteunt de literatuur de consensus die er in de praktijk bestaat over het (standaard) oogheelkundig en orthoptisch onderzoek dat moet worden uitgevoerd bij een verdenking op CVI. **Tabel A** geeft hiervan een overzicht. Naast deze onderzoeken, is een adequate anamnese en neuropsychologisch onderzoek noodzakelijk voor het stellen van de diagnose CVI (zie richtlijnmodule [anamnese en CVI-screeningsvragenlijsten](#) en de module [neuropsychologisch onderzoek bij CVI](#))

Daarnaast laten de gevonden studies zien dat er ook innovatievere technieken kunnen worden ingezet, zoals *eye-tracking*, visual acuity met *eye tracking*, OCT (*Optical Coherence, Tomography*) van de macula en van *optic nerve fibre layer of ganglion cell layer*.

Bijna alle onderzoeken die zijn gedaan naar VEP (*visual evoked potential*), een vrij invasieve techniek, dateren allemaal van meer dan 10 jaar geleden. Er is geen recent onderzoek beschikbaar. Dit suggereert dat VEP de afgelopen jaren, internationaal steeds minder wordt ingezet bij CVI-diagnostiek. Deze trend wordt ook gezien in de praktijk.

Hoewel er geen vergelijkend prospectief onderzoek is gedaan naar de diagnostiek rond CVI, geven de gevonden studies een voorzichtig beeld van de onderzoeken die worden ingezet. Hierbij moet de kanttekening worden geplaatst dat CVI-onderzoek bij kinderen onder de vier jaar in de praktijk lastiger is. Een OCT kan hierbij mogelijk helpend zijn.

Het veld rond CVI is in constante ontwikkeling, waarbij er nieuwe diagnostische methoden en technieken worden onderzocht. In een deel van de geïnccludeerde studies werden dergelijke nieuwe technieken of methoden beschreven:

- In Brock (2021) werd informatie uit de oogheelkundige evaluatie gebruikt om een CVI-ernstscore te bepalen.
- Chang (2021) en Chang (2024) gebruikten een schaal met 6 niveaus om de gezichtsscherpte te meten.
- Phillip (2023) vergeleek een volledige set van oogheelkundige beoordelingen met een beperkte testbatterij en had als doel CVI-subgroepen te identificeren. De uitgebreide testbatterij (met oogbewegingstracking) onthulde vier CVI-subgroepen: subtiele kenmerken, hogere-niveau visuele functiestoornissen, lagere-niveau visuele functiestoornissen en gecombineerde hogere- en lagere-niveau visuele functiestoornissen. De beperkte testbatterij (zonder oogbewegingstracking) onthulde drie CVI-subgroepen (subtiele kenmerken, hogere-niveau visuele functiestoornissen en gecombineerde hogere- en lagere-niveau visuele functiestoornissen). Uit een *principle component* analyse komt naar voren dat de toepassing van eye tracking (t.b.v. het meten van saccade, latentie van de saccade en fixatie gebied) een betere diagnostiek oplevert in CVI met meer nuancerings, zoals een aparte dimensie van o.a. contrast, visus en gezichtsvelden (Philip, 2023).
- Sakki (2021) gebruikte de informatie van de klinische beoordelingen in een clusteranalyse om subgroepen te onthullen, (met gedifferentieerde visuele functiekenmerken) op een ernstgradatie.

Ook in aanpalend onderzoek werden dergelijke ontwikkelingen beschreven. Zo beschrijft Duke (2022) een grote RCT over visusstoornissen (onder andere perceptuele visuele dysfunctie), onder kinderen met cerebrale parese (n = 388). De studie laat zien dat zonder oogheelkundig onderzoek, CVI in deze groep (kinderen met CP) onder gediagnostiseerd is. Daarmee geeft de studie het belang weer van aanvullend onderzoek naast een anamnese of vragenlijst bij een dergelijke populatie.

Een studie van da Costa (2021) valideert de Bradley test (I) a.d.h.v. de Teller © kaart. Bij gezonde kinderen (n = 40) blijkt deze test voldoende valide, ook bij jongere kinderen. Voor kinderen tot 42 maanden zijn er weinig gevalideerde ontwikkelingstesten voor handen. Hoewel niet specifiek

gevalideerd voor kinderen met CVI, is deze test daarom een nuttige aanvulling op bestaande diagnostische mogelijkheden. Veel kinderen met CVI hebben namelijk een lager ontwikkelingsniveau hebben en de groep met een ontwikkelingsniveau tot 42 maanden is relatief groot.

- 5 Een nieuw veld van onderzoek is ook het benoemen van de visuele niveaus bij peri-ventriculaire leukomalacie (PVL) en de relatie tussen het aspect van de n. opticus op MRI beelden en gezichtsveld bevindingen (Khurana, 2021). In de module *neuroradiologie bij CVI* [\[hyperlink invoegen\]](#) is meer informatie te vinden over de rol van MRI voor het stellen van de diagnose CVI.

10 Kwaliteit van bewijs

De studies die zijn gevonden hebben een retrospectief karakter, waarbij in de meeste studies uitsluitend kinderen met CVI waren geïncludeerd. In slechts een deel van de studies waren controlegroepen geïncludeerd, dit waren kinderen met een visuele beperking (anders dan CVI), of kinderen zonder visuele beperking en zonder CVI. De resultaten dienen met zorg te worden geïnterpreteerd, aangezien er niet altijd direct een vergelijking kan worden gemaakt met de aanwezigheid van specifieke kenmerken bij kinderen zonder CVI.

Er is ook gezocht naar de sensitiviteit en specificiteit van de verschillende meetinstrumenten. Echter, gezien de beperkte hoeveelheid bewijs, is het niet mogelijk hier een uitspraak over te doen.

20

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

Voor kinderen en ouders is het uiteraard van groot belang dat de juiste diagnose wordt gesteld. Helaas is het diagnostische pad dat moet worden doorlopen om de diagnose CVI te stellen niet sterk onderbouwd in de literatuur. Er moet worden voorkomen dat kinderen (onnodig) onderzoek ondergaan dat niet bijdragend is. Hoewel er consensus is dat de onderzoeken zoals beschreven in **tabel A** bijdragend zijn om tot de diagnose CVI te komen, is het doorlopen van al deze onderzoeken voor kinderen en ouders (tijds)intensief. Er is echter geen alternatief om tot de diagnose te komen. Wanneer onderzoeken adequaat worden uitgevoerd, kan mogelijk een invasieve MRI worden voorkomen.

25

30

De meeste kinderen met CVI zijn meervoudig beperkt, waardoor niet alle onderzoeken kunnen worden uitgevoerd. Een inschatting van het ontwikkelingsniveau is nuttig om de juiste onderzoeken te selecteren. Voor een deel van de onderzoeken geldt dat per kind moet worden afgewogen of het mogelijk is deze uit te voeren. Zo zal bijvoorbeeld voor een OCT-onderzoek het kind voor een korte tijd moeten kunnen fixeren.

35

Kostenaspecten

Alle onderzoeksmethoden brengen kosten met zich mee, al spelen kostenoverwegingen doorgaans geen rol bij de beslissing om (bepaalde delen van) het onderzoek tijdens het polikliniek consult wel of niet uit te voeren. De grootste kosteninvestering zit in de tijd die het kost om de onderzoeken uit te voeren. Er moet steeds kritisch worden gekeken in hoeverre het onderzoek bijdragend en zinvol is. Wanneer onderzoeken adequaat worden uitgevoerd, kan mogelijk een MRI worden voorkomen.

40

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

Academische centra beschikken over alle beschreven onderzoeksmethoden, ook zullen de meeste methoden beschikbaar zijn in de perifere centra. Ze zijn daarmee toegankelijk voor alle patiënten. Er zijn dan ook geen bijzonderheden wat betreft gezondheidsgelijkheid.

45

Aanvaardbaarheid:

Ethische aanvaardbaarheid

De diagnostiek lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen. Er zijn geen ethische bezwaren.

50

Duurzaamheid

Duurzaamheidsoverwegingen spelen geen rol bij de beslissing om (bepaalde delen van) het onderzoek wel of niet uit te gaan voeren. Logischerwijs is het niet uitvoeren van diagnostiek een duurzamere keuze dan het wel uitvoeren van onderzoek. Echter om tot de diagnose CVI te komen is het noodzakelijk om de beschreven stappen te doorlopen.

Haalbaarheid

De grootste belemmering rondom het uitvoeren van het beschreven diagnostisch onderzoek, zal de tijdsinvestering zijn. Het is voor de patiënt, ouders en zorgverlener tijdrovend om al het onderzoek uit te voeren.

Het oogheelkundig onderzoek wordt doorgaans (voor een deel) uitgevoerd door de orthoptist. Onderzoeken die door de oogarts uitgevoerd moeten worden zijn o.a. pupilreacties, spleetlamp onderzoek, beoordeling van oogbewegingen (saccades) en fixatie, beoordeling van gezichtsvelden en OCT en funduscopie. Hierbij wordt uitgegaan van een samenwerking tussen oogarts en orthoptist zoals gebruikelijk is in de kinderoogheelkunde. Onderzoek moet worden toegepast naar gelang de ontwikkeling van het kind. De oogarts heeft de regie in het stellen van de diagnose CVI, en vereist in sommige gevallen overleg met de kinderneuroloog of geneticus.

De meeste technieken zijn voor alle orthoptisten beschikbaar, het is daarmee haalbaar om dit in de praktijk te implementeren. Het meten van contrastgevoeligheid zou in principe in elk ziekenhuis en centrum mogelijk moeten zijn voor het meten van contrastgevoeligheid zijn meerdere testen beschikbaar (Mayer, 2020). Eye-tracking is nog niet standaard beschikbaar in elke oogheelkundige praktijk.

Aanbeveling(en)

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Hoewel er geen vergelijkend prospectief onderzoek is gedaan naar de diagnostiek rond CVI, geven de gevonden studies een voorzichtig beeld van de onderzoeken die worden ingezet. Deze bevindingen sluiten aan bij de consensus uit de praktijk. Bij het opstellen van deze lijst is kritisch gekeken naar de belasting van het onderzoek voor de patiënt en de mate waarin het onderzoek bijdragend is om tot de diagnose CVI te komen. Om zo invasieve, kostbare en wellicht onnodige onderzoeken te voorkomen.

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling voor het uitvoeren onderzoek zoals beschreven in de aanbevelingen.

Introduction (English)

Children suspected of having a visual impairment or abnormal viewing behavior and a history consistent with CVI (perinatal damage, anomaly of the brain, trauma or infection of the brain), are referred to an ophthalmologist and an orthoptist by a general practitioner, or medical specialist. The ophthalmologist performs a general ophthalmological and orthoptic examination and has a number of diagnostic tests at his/her disposal. The diagnosis CVI can be obtained if there is an etiological explanation. If there is no etiological explanation it is possible that the child needs further investigation (for instance MRI) and possibly treatment. Without an etiological explanation, the diagnosis of CVI cannot yet be made. To determine the overarching etiology, referral to a neurologist or geneticist, usually at an academic medical center, may be necessary before starting rehabilitation. To some extent there is consensus on the ophthalmological and orthoptic assessments that need to be performed when children are suspected of CVI. The continuous innovations in this field ask for an update on the literature describing diagnostic tools that are used to identify CVI.

The rehabilitation of children with the diagnosis CVI belongs in centers for rehabilitation of visually impaired and blind people, such as Bartiméus or Koninklijke Visio.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

Which are the ophthalmological and orthoptic assessments that are required in case of suspected CVI by ophthalmologist and orthoptist in a general or academic hospital?

Table 1: PICO

P	Patient: Children (0-18) with a history of perinatal damage or genetic syndrome or trauma/ infection of the brain who have been referred to the ophthalmologist.
I	Ophthalmological and orthoptic investigation.
C	-
O	(Specificity and sensitivity of) tests used in CVI, symptoms and/or patient characteristics seen in patients diagnosed with CVI
Other selection criteria	• Systematic reviews, RCTs, cohortstudies, case-control studies and case-series > 5 patients (no case-reports) • Studies on NAH or functional vision loss were excluded When the etiological incident occurs from the age of 12yrs the term NAH is used.

Relevant outcome measures

The aim of the guideline development group was to provide an overview of

- The orthoptic and ophthalmological tests that are used in the diagnostic pathway of CVI
- Symptoms and/or patient characteristics seen in patients with CVI

If studies reported information about the performance or diagnostic accuracy of the test, this was also summarized in the summary of literature.

As the aim was to provide an overview, no critical or important outcome measures were defined.

Search and select (Methods)

The PICO search was executed in three different phases. **In these three phases, a similar search strategy was used (depicted under the tab Methods), as well as similar selection criteria (Table 1).**

1) In 2017 the databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms for articles until 18-04-2017. The systematic literature search resulted in 583 hits.

2) In 2022, the international guideline: *Multidisciplinary Guidelines for Diagnosis and Referral in Cerebral Visual Impairment (Boonstra, 2022)*, was published in which a search was performed on the PICO (Table 1) elements. The database Medline (via OVID) was searched with relevant search terms for articles published between 2017 and 2021. The systematic literature search resulted in 816 hits.

3) In 2024, the databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms for articles published between 2021 and 24-05-2024. The systematic literature search resulted in 228 hits.

Forty-nine studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, twelve were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 37 studies were included.

Results

A total of 37 studies were included in the analysis of literature. The aim was to provide an overview of the ophthalmological and orthoptic assessments that are described in literature. This is usually not described in comparative studies. Therefore, the GRADE-approach was not used, and risk of bias tables were not made and GRADE-conclusions were not formulated. The relevant information is provided under 'description of studies' and 'results'.

Summary of literature

Description of studies

The studies that were included in the analysis of literature were case-control studies, cross-sectional studies, case-series or studies describing the development of a test or validity or reliability of a test. In a small number of studies children with visual impairments (other than CVI) were included, however these visual impairments were related to CVI. The included studies described orthoptic and ophthalmological assessments used in the diagnostic pathway of CVI and/or described visual abnormalities or characteristics that were found in children with (suspected) CVI.

In some studies, (age-matched) "healthy controls" or children with visual impairments other than CVI were included as a control group. The number of included patients varied from n = 6 to n = 218. An overview of the most important study characteristics of the included studies is presented in the appendix, under 'evidence tables'.

Of the studies that were included in the earlier version of the guideline (2017) or Boonstra (2022), information was retrieved from those publications (and not from the individual papers).

Results

Symptoms and/or patient characteristics in patients with CVI

In the included studies, the (ophthalmologic) clinical assessments revealed the following ophthalmologic findings in children with CVI (see Table A).

5

Table A: overview of the ophthalmologic examinations that were performed in the included studies

Symptoms	Results (if available) in children with CVI
1. Visual acuity	
	- Lower/suboptimal visual acuity (Fazzi, 2007; Fazzi, 2012) - Smaller inter-ocular differences in visual acuity - grating acuity (Cavascan, 2014) - - Vernier acuity, in keeping with good recognition acuity in both groups, was not different, in children with CVI with good visual acuity versus controls (Chandna, 2021)* - Lower preferential looking acuity – <i>lower than “normal”</i> (Lim, 2005) - Lower grating acuity and Vernier acuity - <i>Vernier acuity was more diminished than the grating acuity and therefore more sensitive for the detection of CVI</i> (Skoczinski, 2004) - Contour-related forms responses were not different (Chadna, 2021)*
2. Refraction	
	- 7% of children had significant refractive error requiring glasses (Howes, 2022) - 20% of children had significant refraction anomalies (Khetpal, 2007) - 54% of children wears glasses (Itzhak, 2023) - 59% of children had presence of refractive error, based on spherical equivalent (Phillip, 2023)
• Hyperopia	- Hyperopia present (Fazzi, 2007; Fazzi 2012) - Hyperopia in 2/7 children (Saidkasimova, 2007) - Hyperopia in 17% of children (Bosch 2014)
• Astigmatism	Fazzi, 2007; Fazzi, 2012;
• Accommodation	Reduced accomodation (De Weger, 2020)
• Myopia	Fazzi, 2007; Fazzi, 2012; Bosch 2014 (8%)
3. Discrimination speed	
	Children with CVI seem to have a lower discrimination speed (Barsingerhorn, 2018)*
• Developmental Eye Movement test	- Children with CVI or Visual Impairment need significantly more time to read the DEM numbers -compared to normally sighted - Children with CVI needed more time to read the horizontal DEM, but not the vertical DEM. - compared to Visually impaired children (Tanke, 2021)
4. contrast sensitivity	
	- Reduction of contrast sensitivity (Fazzi, 2007; Fazzi, 2012) - Children with CVI had lower contrast sensitivity (Mayer, 2020)* - Low contrast sensitivity (Sakai, 2003) - Contrast sensitivity as primary component in PCA in CVI (Philip, 2023)
5. Eye movement	
• Abnormal fixation	- Reduction of abnormal fixation (58 of 121 subjects; 48%) (Fazzi, 2007; Fazzi 2012) - 88% of children had fixation disorders (Salati, 2002) - 53% of children had definite fixing and following (Howes, 2022) - 45% fixation abnormalities in children with CVI and low vision (Bosch 2014)
• (optokinetic) nystagmus	- 20% of children had nystagmus (Chang, 2024) - Abnormal optokinetic nystagmus (88 of 121 subjects, 73%)(Fazzi, 2007; Fazzi 2012) - 12% of children had nystagmus (Khetpal 2007) - 42% of children had nystagmus (Bosch 2014) - 24% of children had nystagmus (Howes, 2022) - 14% of children had nystagmus (Philip, 2023) - 44% of children had nystagmus (Silveira, 2023)
• Strabismus	- 81% of children had strabismus (Chang, 2021) - 66% of children had strabismus (Chang, 2024) - Strabismus present (Fazzi, 2007; Fazzi 2012) - 86% of children had variable angle strabismus (Salati, 2002) - Strabismus present in 4/7 children (Saidkasimova, 2007) - 50% of children with severe CVI had strabismus, compared to 40% in children with visuomotor dysfunction and normal MRI, 57% children with visuomotor dysfunction and

	abnormal MRI, and 67% of the children with visuomotor dysfunction and metabolic disorder (Kelly, 2021)* - Strabismus is found in 59% of children with CVI (Khetpal, 2007) - 77% strabismus in children with CI and low vision (Bosch 2014) - 62% of children had exotropia (Chang, 2021) - 44% of children had exotropia (Chang, 2024) - 41% of children had exotropia (Khetpal 2007) - 20% of children had exotropia (Howes, 2022) - 38% of children had esotropia (Chang, 2021) - 22% of children had esotropia (Chang, 2024) - 41% of children had esotropia (Khetpal 2007) - 22% of children had esotropia (Howes, 2022)
• Smooth pursuit + saccade quality	- reduction of smooth pursuit + saccade quality (Fazzi, 2007; Fazzi 2012) - 93% of children had defective saccades (Salati, 2002) - The saccade latencies of the children with visual impairment were on average 62.15 milliseconds longer (Barsingerhorn, 2019)*
• Gaze	- 50% of children with <i>severe</i> CVI had stable gaze. Of the children with visuomotor dysfunction, but no CVI, respectively 100% and 86% with a normal or abnormal MRI had stable gaze. Of children with visuomotor dysfunction and metabolic disorder 50% had stable gaze (Kelly, 2021)*
• Eye movement	- Abnormal eye movements (Fazzi, 2007; Fazzi 2012 in 35% Bosch 2014) - Ocular alignment as primary component in PCA in CVI (Philip 2023)
• Relative and rotary motion	- Significant deficits in cerebral processing of relative and rotary motion was found, but not of absolute motion in children with CVI (Chadna, 2021)
6. Amblyopia	
	- 12% of children had amblyopia (Khetpal 2007) - 12% of children had refractive amblyopia (Silveira, 2023) - 5% of children had strabismic amblyopia (Silveira, 2023)
7. Foveal Crowding	
	- Larger effects of crowding (Huurneman, 2012) - Crowding in 8% (Bosch, 2014) - More crowding deficit in children with CVI (van der Zee, 2017)* <i>Predictors of the amount of foveal crowding in children with CVI: (Pike, 1994)</i> - Type of lesions - Presence of nystagmus Low visual acuity
8. Eye tracking	
	- Children with CVI had slower reaction time on eye tracking* (Kooiker, 2014) - Children with CVI had a more delayed reaction time to fixation on cartoon stimuli, followed by local motion, then contrast, then form (Itzhak, 2023) – <i>compared to a norm data</i> - Gaze fixation area and reaction time in eye tracking as primary component in PCA (principal component analysis) in CVI (Philip 2023)
9. Visual field	
	- 25% of children had upper or lower visual field defect (Bosch, 2014) - 56% of children had constriction of visual field (Bosch, 2014) - 19% of children had hemianopia (Bosch, 2014) - Reduction of visual field (Fazzi, 2007; Fazzi 2012) - Inferior visual field defect in 3/7 children (Saidkasimova, 2007)
10. OCT and HRT	
	Ruberto (2006) - Optic nerve: smaller* - Cup/disk ratio: larger* - Rim: smaller* - RNFL: thinner*
11. Ophthalmoscopy	
	- Fundus abnormalities (Fazzi, 2007; Fazzi 2012)
• Optic nerve hypoplasia	- 18% of children had optic nerve hypoplasia (Howes, 2022) - 4% of children had optic nerve hypoplasia (Silveira, 2024)
• Optic atrophy	- 38% of children had mild atopic atrophy (Chang, 2021) - 29% of children had optic atrophy (Chang, 2024)

	- 25% of children had mild optic atrophy (Khetpal, 2007) - 27% of children had severe optic atrophy (Khetpal, 2007) - 44% of children had a pale optic disc (Bosch 2014) - 57% of children had optic atrophy (Howes, 2022) - 13% of children had optic atrophy (Silveira, 2023)
• Retinal abnormalities (including dystrophy)	- 3% of children had retinal abnormalities (Khetpal 2007;)\ - 4% of children had retinal dystrophy (Silveira, 2023)

*compared to controls (healthy controls, children with visual impairment *DEM* = *developmental eye movement test*; *PCA* = *principle componenet analysis*; *HRT* = *Heidelberg Retinal Tomograph*; *RNFL*; *mean retinal nerve fiber layer thickness*

Tests used in the diagnostic pathway CVI

The included studies reported various ophthalmologic assessments. The majority of studies reported (standard/basic) ophthalmologic assessments, as described in Table A. Some studies used (additional) measurements including VEP, Eye tracking, or preferential looking test, see Table B.

5 For most studies it was not clearly defined if the measurements were additional to (standard) ophthalmological assessment or as stand-alone.

Table B: overview of the (additional) ophthalmologic examinations that were used in the included studies

Assessment	Measures	References	Additional information
Eye Tracking	Not specified	Itzhak (2023); Kooiker, 2014; Mooney, 2021; Philip, 2023; van der Zee, 2017	Mooney (2021) developed the 'visual ladder' computer program, based on eye-tracking technology, to assess visual functions.
	Grating acuity	Chang, 2021; Chang, 2024 Barsingerhorn 2019	- Chang (2021): There was strong correlation between grating acuity by eye tracking and clinical visual acuity assessment ($r = 0.82$) - Chang (2021): test-retest reliability of eye-tracking visual acuity measures: ICC = 0.96 - Chang (2024): Test-retest reliability for eye-tracking measurements of visual acuity: ICC = 0.81 - Chang (2024): Correlation between eye-tracking and TAC (for visual acuity): $r = 0.43$ - Chang (2024): Correlation between eye-tracking and visual behaviour score: $r = 0.72$
	Color Pattern and motion	Pel, 2016	
Preferential Looking test		Raja, 2021; Lim, 2005; Watson, 2009, Watson, 2010;	Lim (2005) did VEP and preferential looking
Grating acuity and Vernier Acuity		Skoczenski, 2004	
Teller or Keeler cards / Cardif cards	Preferential looking visual acuity	Kelly, 2022 Barsingerhorn, 2019	Barsingerhorn (2019) and Kelly (2021) used TAC for preferential looking
	Grating acuity	Chang, 2024	Chang (2024): - Test-retest reliability for TAC measurements of visual acuity: ICC = 0.42 - Correlation between eye-tracking and TAC (for visual acuity): $r = 0.43$ - Correlation between and visual behavior score: $r = 0.50$
	Visual acuity	Philips, 2023	
Kay pictures, Kay logMar letter cards	Resolution acuity	Howes, 2022	
	Recognition acuity	Howes, 2022	
Symbol discrimination speed	Symbol discrimination speed	Barsingerhorn, 2018	
OCT (and HRT)		Jacobsen, 2019 Ruberto, 2006	
DH log10 CS test	Contrast sensitivity	Mayer, 2002	
Full field peritest and Goldman and Behavioral (visual field)	Visual field	Portengen, 2020	Portengen (2020: In children with CVI, the full field peritest (FFP) had best reliability with 44% "good" scores versus 22% for Goldmann perimetry

Digital Developmental Eye Movement test (DEM)		Tanke, 2021	
VEP: Sweep, flash, pattern, steady state, grating acuity, vernier acuity	Grating Acuity	Cavascan, 2014; Chadna 2021; Clarke, 1997; Frank, 1992; Good, 2012; Howes, 2022; Watson, 2007; Watson, 2009; Watson, 2010;	• (Clarke, 1997): For the flash VEP a sensitivity of 87.5% was reported, and a specificity of 39.3%

Summary of findings

The aim was to provide an overview of the ophthalmological and orthoptic assessments that are described in literature. This is usually not described in comparative studies. Therefore, the GRADE-approach was not used, and risk of bias tables were not made and GRADE-conclusions were not formulated. The relevant information is provided under 'description of studies' and 'results'.

Kennisvragen

Tijdens de ontwikkeling van de module is gebleken dat er binnen deze module geen kennisvragen zijn.

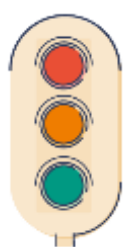
Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

Toelichting

Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
- De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
- Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
- Een inschatting van de implementatietermijn.

Verkeerslichtanalyse



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE (*modules waarin geen studies geïnccludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven*)

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
------------------	----------------------------	-------------------------------	------------------------------------

Aanbeveling 1:	X Sterk (doe/ gebruik) / ☐ Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL ☒ NG	☐ ROOD: vul tabel A in ☐ LICHT ROOD: vul tabel A in ☐ ORANJE: gebruik tabel B X LICHT GROEN: vul tabel A in ☐ GROEN: vul tabel A in
-----------------------	--	--	--

Implementatietabel

Tabel A: (De-)Implementatietabel met impuls analyse

Aanbeveling – 1			
1. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	☐ Ongewenste praktijkvariatie ☐ Nieuwe evidentie X Anders Toelichting: Wens om modules samen te voegen zodat deze beter aansluiten bij de praktijk		
2. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	☐ < 1000 X < 5000 ☐ 5000-40.000 ☐ > 40.000		
3. Maakt de aanbeveling deel uit van een set van interventies voor hetzelfde probleem?	X Ja: hoe verhoudt deze aanbeveling zich tot de andere aanbevelingen uit deze module/ richtlijn of uit andere richtlijnen(modules)? Dient hier rekening mee gehouden te worden bij de implementatie of kan dit worden gezien als een losstaande aanbeveling? Toelichting: voor het stellen van de uiteindelijke diagnose CVI zijn er naast oogheekundig/orthoptisch onderzoek ook neuropsychologisch onderzoek en een adequate anamnese noodzakelijk ☐ Nee		
4. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:	Voorbeelden	Wat zijn mogelijke belemmerende factoren?	Wat zijn mogelijke bevorderende factoren?
a) Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)	<i>Voortschrijding/voortgang in de praktijk, haalbaarheid, geloofwaardigheid, toegankelijkheid, aantrekkelijkheid</i>		
b) Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)	<i>Bewustzijn, kennis, houding, motivatie om te veranderen, gedragsroutines</i>		Training van zorgprofessionals om de oogheekundige en orthoptische

			onderzoeken correct uit te kunnen voeren en interpreteren Kennis en toepassing van de vastgestelde verwijscriteria
c) Patiënt/ cliënt (naasten)	<i>Kennis, vaardigheden, houding, compliance</i>		
d) Sociale context	<i>Mening van collega's, cultuur van het netwerk, samenwerking, leiderschap</i>		
e) Organisatorische context	<i>Organisatie van zorgprocessen, personeel, capaciteiten, middelen, structuren</i>	Bepaalde beschikbaarheid van de middelen om het oogheelkundig en orthoptisch onderzoek uit te kunnen voeren	Beschikbaarheid van de te consulteren specialisten (kinderneuroloog, klinisch geneticus, neuroradioloog)
f) Economische en politieke context	<i>Financiële regelingen, regelgeving, beleid (vergoede zorg, betaaltitel)</i>		

5. Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk?	☐ Patiënt/ cliënt (naaste) ☒ Professional ☒ Beroepsvereniging ☐ Ziekenhuis(bestuurder) ☐ Zorgverzekeraars/ NZa ☐ Zorginstituut [duiding nodig] ☐ (graag aanvullen met alle relevante partijen, e.g., industrie)
6. Wat zouden deze personen/ partijen moeten veranderen in hun gedrag of organisatie om de aanbeveling toe te passen?	De aanbeveling betreft grotendeels bestaande zorg.
7. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	☒ < 1 jaar ☐ < 2 jaar ☐ < 3 jaar [toelichting]
8. Conclusie: is er extra aandacht nodig voor implementatie van de aanbeveling (anders dan publicatie van deze richtlijnmodule)?	☐ Ja* ☒ Nee Toelichting: [toelichting]

**Deze aanbeveling komt in aanmerking voor plaatsing op de Implementatie Agenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG). In het programma ZE&GG werken patiënten, zorgverleners, zorgaanbieders, zorgverzekeraars en overheid samen aan de bewezen beste zorg voor de patiënt. Daarmee is ZE&GG een programma van alle betrokken partijen in de Medisch Specialistische Zorg. FMS is één van deze betrokken partijen.*

De implementatieagenda van ZE&GG bevat onderwerpen over wat de bewezen beste zorg is en die in de dagelijkse zorgpraktijk geïmplementeerd zouden moeten worden. Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuizen (NVZ) hebben landelijke afspraken gemaakt over de implementatie van de onderwerpen van de implementatieagenda. Deze afspraken zijn onderdeel van de zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders.

Vanuit FMS worden sterke, goed onderbouwde aanbevelingen, getoetst op de behoefte aan een implementatie impuls aangedragen. Voor de beoordeling van onderwerpen uit richtlijnen wordt gekeken naar bovenstaande tabel voor een inschatting van de implementatie impuls. Met de ingevulde implementatietabel kunnen we vanuit FMS de andere HLA-MSZ partijen goed informeren om zo samen te beslissen of de aanbeveling daadwerkelijk op de implementatie agenda zal worden geplaatst.

Literature

- Barsingerhorn, A. D., Boonstra, F. N., and Goossens, J. (2019). Saccade latencies during a preferential looking task and objective scoring of grating acuity in children with and without visual impairments. *Acta ophthalmologica*. 97, 616–625. doi: 10.1111/aos.14011
- 5 Cavascan NN, Salomao SR, Sacai PY, et al. Contributing factors to VEP grating acuity deficit and inter-ocular acuity difference in children with cerebral visual impairment. *Doc Ophthalmol*. 2014;128(2):91-9.
- Chandna, A., Ghahghaei, S., Foster, S., and Kumar, R. (2021b). Higher Visual Function Deficits in Children With Cerebral Visual Impairment and Good Visual Acuity. *Front. Hum. Neurosci*. 15:711873. doi: 10.3389/fnhum.2021.711873
- 10 Chandna, A., Nichiporuk, N., Nicholas, S., Kumar, R., and Norcia, A. M. (2021a). Motion Processing Deficits in Children With Cerebral Visual Impairment and Good Visual Acuity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 62:12. doi: 10.1167/iovs.62.14.12
- 15 Chang MY, Borchert MS. Comparison of Eye Tracking and Teller Acuity Cards for Visual Acuity Assessment in Pediatric Cortical/Cerebral Visual Impairment. *Am J Ophthalmol*. 2024 Apr;260:115-121. doi: 10.1016/j.ajo.2023.11.024. Epub 2023 Dec 7. PMID: 38065248; PMCID: PMC10981560.
- Clarke MP, Mitchell KW, Gibson M. The prognostic value of flash visual evoked potentials in the assessment of non-ocular visual impairment in infancy. *Eye*. 1997;11(Pt 3):398-402.
- 20 Dutton G, Ballantyne J, Boyd G, et al. Cortical visual dysfunction in children: a clinical study. *Eye*. 1996;10(Pt 3):302-9.
- Fazzi E, Signorini SG, Bova SM, et al. Spectrum of visual disorders in children with cerebral visual impairment. *J Child Neurol*. 2007;22(3):294-301.
- 25 Fazzi E, Signorini SG, R LAP, et al. Neuro-ophthalmological disorders in cerebral palsy: ophthalmological, oculomotor, and visual aspects. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(8):730-6.
- Frank Y, Kurtzberg D, Kreuzer JA, et al. Flash and pattern-reversal visual evoked potential abnormalities in infants and children with cerebral blindness. *Dev Med Child Neurol*. 1992;34(4):305-15.
- 30 Good WV, Hou C. Sweep visual evoked potential grating acuity thresholds paradoxically improve in low-luminance conditions in children with cortical visual impairment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(7):3220-4.
- Haase W, Hohmann A. (A new test (C-test) for quantitative examination of crowding with test results in amblyopic and ametropic patients (author's transl)). *Klin Monbl Augenheilkd*. 1982;180(3):210-5. German. PubMed PMID:7078011.
- 35 Howes J, Thompson D, Liasis A, Oluonye N, Dale N, Bowman R. Prognostic value of transient pattern visual evoked potentials in children with cerebral visual impairment. *Dev Med Child Neurol*. 2022 May;64(5):618-624. doi: 10.1111/dmcn.15108. Epub 2021 Nov 28. PMID: 34841523.
- Huurneman B, Boonstra FN, Cox RF, et al. A systematic review on 'Foveal Crowding' in visually impaired children and perceptual learning as a method to reduce Crowding. *BMC ophthalmol*. 2012;12:27.
- 40 Ben Itzhak N, Stijnen L, Ortibus E. The relation between visual orienting functions, visual perception, and functional vision in children with (suspected) cerebral visual impairment. *Res Dev Disabil*. 2023 Oct 27;142:104619. doi: 10.1016/j.ridd.2023.104619. Epub ahead of print. PMID: 39491302.
- 45 Kelly, J. P., Phillips, J. O., Saneto, R. P., Khalatbari, H., Poliakov, A., Tarczy-Hornoch, K., et al. (2021). Cerebral visual impairment characterized by abnormal visual orienting behavior with preserved visual cortical activation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 62:15. doi: 10.1167/iovs.62.6.15
- 50 Khetpal V, Donahue SP. Cortical visual impairment: etiology, associated findings, and prognosis in a tertiary care setting. *J Aapos*. 2007;11(3):235-9.

- Kooiker MJ, Pel JJ, van der Steen J. Viewing behaviour and related clinical characteristics in a population of children with visual impairments in the Netherlands. *Res Dev Disabil.* 2014;35(6):1393-401.
- 5 Lim M, Soul JS, Hansen RM, et al. Development of visual acuity in children with cerebral visual impairment. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(9):1215-20.
- Mooney SWJ, Alam NM, Prusky GT. Tracking-Based Interactive Assessment of Saccades, Pursuits, Visual Field, and Contrast Sensitivity in Children With Brain Injury. *Front Hum Neurosci.* 2021 Oct 29;15:737409. doi: 10.3389/fnhum.2021.737409. PMID: 34776907; PMCID: PMC8586078.
- 10 Park MJ, Yoo YJ, Chung CY, et al. Ocular findings in patients with spastic type cerebral palsy. *BMC Ophthalmol.* 2016 Nov 8;16(1):195. PubMed PMID: 27821110.
- Philip SS, Dutton GN. Identifying and characterising cerebral visual impairment in children: a review. *Clin Exp Optom.* 2014;97(3):196-208.
- Philip J, Huurneman B, Jansonius NM, Cillessen AHN, Boonstra FN. Childhood cerebral visual impairment subtype classification based on an extensive versus a limited test battery. *Front Neurosci.* 2023 Oct 26;17:1266201. doi: 10.3389/fnins.2023.1266201. Erratum in: *Front Neurosci.* 2024 Aug 20;18:1462687. doi: 10.3389/fnins.2024.1462687. PMID: 37954874; PMCID: PMC10637406.
- 15 Portengen, B. L., Koenraads, Y., Imhof, S. M., and Porro, G. L. (2020). Lessons Learned from 23 Years of Experience in Testing Visual Fields of Neurologically Impaired Children. *Neuro-Ophthalmology.* 44, 361–370. doi: 10.1080/01658107. 2020.1762097
- 20 Raja, S., Emadi, B. S., Gaier, E. D., Gise, R. A., Fulton, A. B., and Heidary, G. (2021). Evaluation of the Relationship Between Preferential Looking Testing and Visual Evoked Potentials as a Biomarker of Cerebral Visual Impairment. *Front. Hum. Neurosci.* 15:769259. doi: 10.3389/fnhum.2021.769259
- 25 Ruberto G, Salati R, Milano G, et al. Changes in the optic disc excavation of children affected by cerebral visual impairment: a tomographic analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(2):484-8.
- Saidkasimova S, Bennett DM, Butler S, et al. Cognitive visual impairment with good visual acuity in children with posterior periventricular white matter injury: a series of 7 cases. *J Aapos.* 2007;11(5):426-30.
- 30 Sakai S, Hirayama K, Iwasaki S, et al. Contrast sensitivity of patients with severe motor and intellectual disabilities and cerebral visual impairment. *J Child Neurol.* 2002;17(10):731-7.
- Salati R, Borgatti R, Giammari G, et al. Oculomotor dysfunction in cerebral visual impairment following perinatal hypoxia. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44(8):542-50.
- 35 Skoczinski AM, Good WV. Vernier acuity is selectively affected in infants and children with cortical visual impairment. *Dev Med Child Neurol.* 2004;46(8):526-32.
- Silveira S, Kelly N, Wright R. Australian children with cerebral visual impairment: using what we know now to improve future approaches. *Strabismus.* 2023 Dec;31(4):253-261. doi: 10.1080/09273972.2023.2272675. Epub 2023 Dec 12. PMID: 37997430.
- 40 Tanke, N., Barsingerhorn, A. D., Goossens, J., and Boonstra, F. N. (2021). The developmental eye movement test as a diagnostic aid in cerebral visual impairment. *Front. Hum. Neurosci.* 15:732927. doi: 10.3389/fnhum.2021. 732927
- Watson, T. O.-B. D., and Haegerstrom-Portnoy, G. (2010). Early visual evoked potential acuity and future behavioral acuity in cortical visual impairment. *Optom. Vis. Sci.* 87, 80–86. doi: 10.1097/OPX.0b013e3181c75184
- 45 Watson, T., Orel-Bixler, D., and Haegerstrom-Portnoy, G. (2007). Longitudinal quantitative assessment of vision function in children with cortical visual impairment. *Optom. Vis. Sci.* 84, 471–480. doi: 10.1097/OPX.0b013e31806dba5f
- Watson, T., Orel-Bixler, D., and Haegerstrom-Portnoy, G. (2009). VEP vernier, VEP grating, and behavioral grating acuity in patients with cortical visual impairment. *Optom. Vis. Sci.* 86, 774–780. doi: 10.1097/OPX. 0b013e3181a59d2a
- 50

de Weger, C., Boonstra, F. N., and Goossens, J. (2021). Differences between children with Down syndrome and typically developing children in adaptive behaviour, executive functions and visual acuity. *Sci. Rep.* 11:7602. doi: 10.1038/ s41598-021-85037-4

5 de Weger, C., Boonstra, N., and Goossens, J. (2019). Effects of bifocals on visual acuity in children with Down syndrome: a randomized controlled trial. *Acta Ophthalmologica.* 97, 378–393. doi: 10.1111/aos.13944

van der Zee, Y. J., Stiers, P., and Evenhuis, H. M. (2017). Should we add visual acuity ratios to referral criteria for potential cerebral visual impairment? *J. Optom.* 10, 95–103. doi: 10.1016/j.optom.2016.01.003

10

Module – Neuroradiologie bij CVI

Verantwoording

Voor meer details over de gebruikte richtlijnmethodologie verwijzen wij u naar de [Werkwijze](#).

- 5 Relevante informatie voor de ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule is hieronder weergegeven.

Initiatief

Initiatief: Cluster Oog

10

Samenstelling van het cluster

Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2022 een multidisciplinaire cluster ingesteld. Het cluster Oog bestaat uit meerdere richtlijnen, zie [hier](#) voor de actuele clusterindeling. De stuurgroep bewaakt het proces van modulair onderhoud binnen het cluster. De expertisegroepleden brengen hun expertise in, indien nodig. De volgende personen uit het cluster zijn betrokken geweest bij de herziening van deze module:

15

Clusterstuurgroep

- Mevr. dr. M.C. (Marjolijn) Bartels, Voorzitter Cluster Oog, NOG, Deventer Ziekenhuis
- Mevr. dr. N.C. (Nicole) Naus, NOG, Erasmus MC
- Mevr. dr. A.J. (Arlette) van Sorge, NOG, Koninklijke Visio,
- Dhr. drs. L.J. (Leo) Noordzij, NOG, Maastad Ziekenhuis
- Mevr. dr. Ir M. (Marleen) van Aartrijk, NVKF, Koninklijke Visio
- Mevr. C. (Caroline) Osterholt-Bel, Oogvereniging

20

25

Clusterexpertisegroep

- Mevr. dr. F.N. (Nienke) Boonstra, NOG, Koninklijke Visio
- Mevr. dr. I.C. (Irene) Notting, NOG, LUMC
- Dhr. dr. S.D. (Stefan) Roosendaal, NVvR, Amsterdam UMC

30

Met ondersteuning van

- Mw. dr. A.C.J. (Astrid) Balemans, senior adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten.
- Mw. MSc. D.G. (Dian) Ossendrijver, adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Belangenverklaringen

Een overzicht van de belangen van de clusterleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten via secretariaat@kennisinstituut.nl.

Clusterstuurgroepleden

Naam	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie	Overige belangen	Datum	Restrictie
Marjolijn Bartels (Voorzitter cluster tm maart 2025)	oogarts Deventer ziekenhuis	Lid van Concilium, bestuurslid kwaliteit NOG en lid van cornea werkgroep (NOG).	nee	nee	ja, 1. PHIC (PIONEERS IN HEALTH CARE INNOVATIEFONDS) voucher voor onderzoek in samenwerking Universiteit Twente ZonMWstudies (afgerond jan 2025): 2. BICAT-NL studie (afgerond nov 2023) 3. EPICAT studie (afgerond okt 2024) 4. Deelname ZonMW-optimalise. Lokale PI (vanaf jan 2025)	meer persoonlijk belang van goed op de hoogte zijn van alles, hetgeen gebruikt wordt in de dagelijkse praktijk en als opleider, lid van Concilium, lid van commissie kwaliteit en voorzitter van cornea werkgroep.	nee	18-4-2025	Geen trekker of 1 ^{ste} meelezer vanwege intellectueel belang bij BICAT
Nicole Naus - Postema	oogarts Erasmus MC Rotterdam	Afdelingshoofd oogheelkunde Erasmus MC Voorzitter richtlijnencommissie NOG, Lid richtlijn PCC NVDV	Geen	Geen	nee	Geen	Geen	23-04-2025	Geen restricties

Arlette Verpoorten - van Sorge	Oogarts Koninklijke Visio	ROP richtlijn Kennisinstituut, Voorzitter VRS (vereniging voor revalidatie bij slechthooftheid, onbetaald), betrokken bij NEDROP2 studie (onbetaald), guest editor bij CVI editie bij Frontiers of Neuroscience (onbetaald)	Nee	nee	nee	nee	nee	30-01-2022	Geen restricties
Leo Noordzij	Oogarts bij Coöperatie Oogheelkunde op Zuid voor 3.5 dag in de week. Voor 1.5 dag in de week bestuurslid van de Coöperatie Oogheelkunde op Zuid, de Stichting Oogheelkunde op Zuid en medisch directeur van het zelfstandig behandel centrum Oog op Zuid oogkliniek.	Lid richtlijn werkgroep FMS/ NOG betreffende leeftijdsgebonden macula degeneratie (tm juli 2023). Vaste programma commissie InSights symposium, Novartis (gestopt juni 2022). Lid medical innovation academy, Novartis (gestopt augustus 2022).	Geen.	Geen.	Geen.	Geen.	Geen.	20-04-2025	Geen restricties ('advieswerk' neergelegd per juni/augustus 2022)
Marleen van Aartrijk	Klinisch Fysicus bij Koninklijke Visio (Revalidatie & Advies): betaald, - beheer Oogheelkundige apparatuur - ondersteuning zorgprofessionals bij individuele patienttrajecten (bijv. op gebied van verlichting,	nvt	Geen persoonlijk financieel belang. Indien een richtlijn verwijzing naar revalidatiezorg stimuleert kan dat impact hebben op mijn werkgever (en dan indirect op mijzelf)	Nvt	Binnen de revalidatiezorg zijn er fondsen (oa Novum, ZonMW) die expertiseprojecten ondersteunen. Aan een aantal van deze projecten draag ik bij, maar dat gaat om een zeer beperkt deel van mijn tijd (ben geen hoofdonderzoeker oid)	Verduidelijking van rol revalidatiezorg in de zorgketen	nvt	22-04-2025	Geen restricties

	autorijden) - producteigenaar elektronisch patientendossier								
Caroline Osterholt- Bel	Adviseur Oogzorg Oogvereniging	TOA Ikazia	nee	nee	nee	nee	nee	29-4- 2025	nee

Betrokken clusterexpertisegroepleden

Tabel 4 Gemelde (neven)functies en belangen expertisegroep

Naam	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie	Overige belangen	Datum	Restrictie
Nienke Boonstra	Oogarts, Koninklijke Visio	geen	Geen	geen belangen	zie onder	geen	geen	27-11- 2022	Geen restricties

<i>Irene Notting</i>	Oogarts Leids Universitair Medisch Centrum	geen	geen	geen	geen	geen	geen	15-09- 2023	Geen restricties
<i>Stefan Roosendaal</i>	Neuroradioloog Amsterdam UMC	geen	geen	geen	geen	geen	geen	28-08- 2023	Geen restricties

Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz

- 5 Bij de richtlijnmodule voerden de clusterleden conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) een kwalitatieve raming uit om te beoordelen of de aanbevelingen mogelijk leiden tot substantiële financiële gevolgen. Bij het uitvoeren van deze beoordeling is de richtlijnmodule op verschillende domeinen getoetst (zie het [stroomschema](#) bij [Werkwijze](#)).

Module	Uitkomst raming	Toelichting
Module neuroradiologie bij CVI	Geen financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn

Module Neuroradiologie bij CVI

Leeswijzer: deze module vervangt de huidige module [neuroradiologie bij CVI](#) uit de richtlijn Cerebral Visual Impairment (CVI)

5 Uitgangsvraag

Waar moet je als oogarts alert op zijn bij het beoordelen van een MRI verslag bij een verdenking op CVI?

- Deelvraag: Wanneer is het als oogarts noodzakelijk om bij een verdenking op CVI een MRI aan te vragen?

10

Aanbeveling

Maak niet standaard een MRI bij een verdenking op CVI. Vraag bij een verdenking op CVI altijd of er eerder een MRI gemaakt is en waarom.

Denk aan CVI bij MRI-afwijkingen bij kinderen wijzend op:

- Pre en/of perinatale schade
- Malformatie
- Inflammatie
- Tumor
- Vasculair en ischemisch
- Auto-immuun
- Straling
- Trauma
- Intoxicatie en deficiëntie

Voer bij de populatie kinderen met (reeds gevonden) afwijkingen op de MRI en visuele stoornissen oogheelkundig en orthoptisch onderzoek uit naar CVI zoals beschreven in de module oogheelkundig en orthoptisch onderzoek CVI [[hyperlink naar module oogheelkundig en orthoptisch onderzoek CVI](#)]

Maak in overleg met ouders en de kinderneuroloog een MRI wanneer er sprake is van Cerebrale Parese en CVI, zeker bij status na prematuriteit zonder dat er een overkoepelende diagnose is vastgesteld. Dus wanneer geen neurologische of genetische oorzaak is vastgesteld en geen kinderrevalidatie-diagnostiek is ingesteld.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

- 15 Over de rol van MRI bij het stellen van de diagnose CVI bestaan meerdere knelpunten. Enerzijds bestaat de vraag op welke MRI-afwijkingen je als oogarts alert moet zijn wanneer je een MRI-verslag leest met de vraag of CVI aan de orde zou kunnen zijn. Daarnaast bestaat de vraag wanneer je als oogarts een MRI moet aanvragen. Met het literatuuronderzoek zijn geen studies gevonden naar de diagnostische accuratesse of voorspellende waarde van MRI voor het stellen van de diagnose CVI
- 20 (PICO 1). Ook zijn er geen vergelijkende studies gevonden waarin MRI-bevindingen van kinderen met (een risico op) CVI werden vergeleken met kinderen zonder een risico op CVI. Wel was er één vergelijkende studie die de HARDI-bevindingen van kinderen met CVI vergeleek met de neurotypische kinderen (Pamir, 2021).
- 25 *Waar moet je als oogarts alert op zijn bij het beoordelen van een MRI-verslag bij een verdenking op CVI?*

Ondanks dat er geen vergelijkende studies zijn gevonden die aan de PICO voldoen, zijn er wel niet-vergelijkende studies gevonden die inzicht geven in de MRI-bevindingen bij kinderen met (een risico op) CVI. De volgende afwijkingen werden in verschillende mate gerapporteerd:

- 5
 - Witte stof afwijkingen (range 22-84%)
 - Grijs stof afwijkingen (range 4%-63%)
 - Ventriculaire en periventriculaire afwijkingen (range 11%-90%)
 - Afwijkingen van de nervi optici (4%-43%)
 - Diffuse hersenafwijkingen
 - Structurele hersenschade (range 6%-95%)
- 10 Bij een aantal van de kinderen met visuele klachten werden er bovengenoemde afwijkingen op MRI gevonden maar deze range was uiteenlopend. De MRI-bevindingen kunnen wijzen op meerdere neurologische aandoeningen, die in combinatie met de aanwezigheid van visuele beperkingen, kunnen wijzen op CVI.
- 15 Naast de literatuur waarin bovenstaande MRI-afwijkingen worden beschreven, is er ook beschrijvende literatuur naar verschillende neurologische ziektebeelden die verhoogd risico geven op CVI en waarbij visuele beperkingen een presenterend symptoom kunnen zijn. In deze literatuur worden geen expliciete MRI-afwijkingen gerapporteerd.
- 20 Een combinatie van de studies naar specifieke MRI-bevindingen en het beschrijvende onderzoek naar neurologische aandoeningen met visuele beperkingen, geeft het volgende overzicht neurologische ziektebeelden die mogelijk leiden tot visuele beperkingen en een verhoogd risico geven op CVI. De referenties melden visuele beperkingen bij patiënten met het aangegeven ziektebeeld.
- 25 Perinatale laesies (vaker bij pre- en dysmaturiteit) dit is de grootste groep.
 - Philip (2020)
 - White matter lesions (lesions occurring in early 3rd trimester or preterm babies 83,5%)
 - Grey matter lesions (lesions occurring in late 3rd trimester or gestation at term 4%)
- 30
 - Intra-ventricular hemorrhage, perinatal (Zhou, 2024)

Malformatie

- Brain malformations (lesions in 1st and 2nd trimester, 3%) - (Philip, 2020)
- Arachnoid Cyst of the Cerebellopontine Angle (Nisson, 2024)

35

Inflammatie

- Post-infectious neurological symptoms (Bozzola, 2021)
- Zika Virus (Cicuto Ferreira Rocha, 2018; Henderson, 2021)
- Congenital Cytomegalovirus infection (Buca, 2021)
- 40
 - Tuberculous meningitis (Madan, 2023)
 - Arboviruses (Barosso, 2022)
 - Neonatal ventriculitis (Ongun, 2024) vancomycin-resistant enterococci

Tumor

- 45
 - Pinealisafwijkingen, inclusief pinealiscyste (Lim, 2022; Szathmari, 2023)
 - Opticusglioos (Modrzejewska, 2023)
 - All kinds of tumour type (Sahrizan 2023)
 - Intracranial Germinoma (Pal, 2020)
 - Pituitary adenomas (auteur? 2024)

50

Vasculair en ischemisch

- Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) (Ghali, 2020)

Auto-immuun

- Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (with optic neuritis) (MOGAD) (Santoro 2023)
- Systemic juvenile xanthogranuloma (SJXG) (Zou, 2023)
- Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) (Gaddam, 2024)

Radiation

- All kinds of tumour type (Sahrizan 2023)

Trauma

- Abusive head trauma (Lai, 2023)

Intoxicatie en deficiëntie (geen studies)

Genetisch/zeldzaam

- Mitochondrial disorders (Finsterer, 2018)
- Cyclin-Dependent Kinase-Like 5 deficiency disorder (Olson, 2019; Dell Isola, 2024)
- PEHO en PEHO-like syndromes (Sabaie, 2020)
- CLN1 disease (Augustine, 2021)
- McCune Albright syndrome (Zhao, 2021)
- Pallister Killian syndrome (Fetta, 2024)
- Homozygous loss of DIAPH1 causes (Kaustio, 2021)

Hoewel het hier gaat om neurologische etiologieën, zijn deze niet altijd zichtbaar op MRI. Bij een kind dat zich presenteert met visuele klachten die objectiveerbaar zijn, en waarbij één van deze etiologieën aan de orde is en de afwijkingen al dan niet zichtbaar op MRI, dient onderzoek naar CVI te worden ingezet [[hyperlink naar module oogheelkundig en orthoptisch onderzoek CVI](#)].

Naast het type afwijking is ook de locatie van de afwijking van belang, zoals in het geval van CVI-betrokkenheid van visuele banen schakelkernen thalami en occipitale cortex. Het is belangrijk om hier als oogarts alert op te zijn bij de beoordeling van een MRI.

Wanneer vraag je als oogarts een MRI aan wanneer een kind verdacht wordt van CVI?

In de meeste gevallen zal een MRI beschikbaar zijn en is het niet nodig dat de oogarts een MRI aanvraagt. Een uitzondering is wanneer er sprake is van Cerebrale Parese en CVI. Zeker bij status na prematuriteit zonder dat er een overkoepelende diagnose is vastgesteld. Dus wanneer er geen neurologische of genetische oorzaak is vastgesteld en geen kinderrevalidatie-diagnostiek is ingesteld, terwijl er wel sprake lijkt te zijn van CP en de voorgeschiedenis passend is voor CVI. Bij het aanvragen van een MRI dient een kinderneuroloog te worden betrokken.

Kwaliteit van bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar de toegevoegde waarde van MRI bij het stellen van de diagnose CVI, echter konden op basis van de gevonden studies geen harde conclusies worden getrokken over het inzetten van MRI als (aanvullend) onderzoek. Er zijn studies gevonden die inzicht geven in de specifieke MRI-afwijkingen die werden gevonden bij kinderen (verdacht van CVI). Omdat dit geen vergelijkende studies waren, is er geen GRADE beoordeling gedaan.

Ook zijn er studies gevonden die verbanden laten zien tussen neurologische afwijkingen (zichtbaar op MRI) en visuele beperkingen. Deze onderzoeken zijn veelal beschrijvend en/of van retrospectief

5 karakter, waardoor de literatuur niet kon worden gegradeerd. Desondanks geven de gevonden studies een overzicht van ziektebeelden en afwijkingen op MRI die mogelijk kunnen wijzen op CVI. De werkgroep is zich er bovendien van bewust dat de gevonden resultaten **geen volledig overzicht** geven van alle mogelijke onderliggende ziektebeelden. De lijst met genoemde aandoeningen is niet uitputtend.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

10 Voor kinderen en ouders is het uiteraard van groot belang dat de juiste diagnose wordt gesteld. Helaas is het diagnostische pad dat moet worden doorlopen om de diagnose CVI te stellen niet sterk onderbouwd in de literatuur. In de module oogheelkundig en orthoptisch onderzoek CVI [[hyperlink naar module oogheelkundig en orthoptisch onderzoek CVI](#)] staat beschreven welke onderzoeken minimaal gedaan moeten worden om tot de diagnose CVI te komen.

15 Een MRI is voor jonge kinderen erg ingrijpend, o.a. omdat het kind een narcose moet ondergaan (in het algemeen tot de leeftijd van 7 jaar). Bij veel kinderen waar al een MRI is verricht en schade is vastgesteld, is er een goede reden om aan te nemen dat er ook visuele gevolgen kunnen zijn bij vastgestelde schade en is er dus een indicatie voor CVI-diagnostiek wanneer er twijfels zijn over visueel functioneren.

20 Vanwege de belasting van een MRI voor het kind dient er terughoudendheid te zijn met het aanvragen van een MRI. Met name wanneer er eerdere MRI-beelden aanwezig zijn of bij jonge kinderen waarbij narcose moet worden gegeven.

Kostenaspecten

25 Het uitvoeren van een MRI levert meer kosten ten opzichte van geen MRI. Echter is het uitvoeren van een MRI in een deel van de gevallen noodzakelijk om tot de juiste diagnose te komen en daarom spelen kostenoverwegingen geen rol.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

30 Neuroradiologisch onderzoek is toegankelijk voor alle patiënten. Er zijn dan ook geen bijzonderheden wat betreft gezondheidsgelijkheid. Neuroradiologisch onderzoek is vaak toegankelijk wanneer oogarts en (kinder)neuroloog de indicatie stellen voor MRI bij kind. Bevindingen passend bij CVI zullen meestal onvoldoende indicatie zijn. Pas wanneer er sprake is van een progressief beeld (geen CVI) of onvoldoende verklaring voor de diagnose CVI bijvoorbeeld omdat er geen overkoepelende etiologie gevonden is; zal er een reden zijn voor MRI.

Aanvaardbaarheid:

40 Hoewel een MRI ingrijpend kan zijn voor kinderen, is het in sommige gevallen noodzakelijk om tot een diagnose te komen. Alleen bij onvoldoende verklaring voor CVI (geen overkoepelende diagnose) en bovendien twijfels over ontwikkeling of een diagnostische vraag op neurologisch of genetisch gebied is MRI aanvaardbaar. Bij een voorgeschiedenis passend bij CVI (dus binnen de indeling op blz 12) en bij goede toepassing van oogheelkundig en orthoptisch onderzoek, is een MRI zelden nodig. Wel is het van belang om CVI aan te tonen wanneer er een MRI gemaakt is en daarop afwijkingen gevonden zijn en er tevens twijfels zijn over visueel functioneren.

Duurzaamheid

50 Duurzaamheidsoverwegingen spelen geen rol bij de beslissing om (bepaalde delen van) het onderzoek wel of niet uit te gaan voeren. Logischerwijs is het niet uitvoeren van diagnostiek een duurzamere keuze dan het wel uitvoeren van onderzoek. Echter om tot de diagnose CVI te komen is het noodzakelijk om de beschreven stappen te doorlopen.

Haalbaarheid

Bij verwijzingen waarin MRI-afwijkingen genoemd worden is het aan de orde om CVI diagnostiek te verrichten. Het is geen standaardzorg om MRI toe te voegen aan de standaard diagnostiek bij CVI, dit is niet nodig en ook niet haalbaar. Vooralsnog leveren de huidige onderzoeken (oogheelkundig, orthoptisch en neuropsychologisch) voldoende informatie op bij kinderen met een voorgeschiedenis passend bij CVI. De verwachting is dat er een zeer geringe toename van het aantal MRI's zal zijn. CVI is zeldzaam en het gaat bij twijfel maar om een kleine groep waarbij in de voorgeschiedenis niet eerder een MRI is verricht.

Aanbeveling

10 Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er zijn meerdere MRI-afwijkingen die, in combinatie met visuele afwijkingen, kunnen wijzen op CVI. Het is belangrijk om hier als oogarts alert op te zijn en zo nodig verder oogheelkundig en orthoptische onderzoek in te zetten. In de meeste gevallen zal een MRI beschikbaar zijn, en is het niet nodig om als oogarts een MRI aan te vragen. Een MRI is erg ingrijpend voor een kind en omdat

15 de toegevoegde waarde van een MRI bij het stellen van de diagnose niet is aangetoond, dient er niet standaard MRI-onderzoek te worden gedaan. Echter, wanneer er sprake is van CP en CVI, zonder overkoepelende diagnose, is een MRI geïndiceerd.

Eindoordeel:

20 Sterke aanbeveling tegen het routinematig uitvoeren van een MRI voor het stellen van de diagnose CVI

Introduction

Neuroimaging could be applied in children at risk for or suspected of having cerebral visual impairment (CVI) to map damage of parts of the brain involved in visual processing. This includes embryological conditions, prenatal causes (encephalocele, holoprosencephaly), cortical developmental malformations, often genetic (occipital lissencephaly, pachygyria, polymicrogyria, schizencephaly), and perinatal complications resulting in periventricular leukomalacia, peri- and intraventricular hemorrhages, neonatal encephalopathy, or cerebral ischemia after the perinatal period (Taylor, 2017). These conditions can cause damage to the visual pathways. In preterm infants, white matter is more susceptible to damage from oxygen deprivation, whereas in full-term newborns, it is more often the gray matter (cortex) that is affected. Brain damage can lead to a wide range of cerebral visual impairments, from a (sometimes even unnoticed) visual field defect to severe visual processing problems and blindness. However, the value of neuroimaging in the described patient group remains unclear. This module will result in advice on the role of neuroimaging in diagnosing CVI. Given the undesirability of performing CT scans in children due to radiation exposure (Pearce, 2012) and the inability to perform ultrasound after the age of 1 year, this module will focus on MRI.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following questions:

What is the role of MRI compared to other diagnostic test to diagnose children, suspected of CVI, with CVI?

Table 1. PICO 1

Patients	Children with (a risk of) CVI ;a medical history of pre-/peri-/or postnatal brain injury or a predisposition disorder of the brain
Intervention	MRI
Control	Other diagnostics tests to diagnose CVI
Refence	-
Outcomes	Predictive value, diagnostic accuracy
Other selection criteria	Study design: systematic reviews and randomized controlled trials, cohort studies, case-control studies and case series > 5 patients (no case reports) Language: Dutch and English Setting: ophthalmologist

Which MRI abnormalities are predictive of (visual impairments associated with) CVI?

Table 2. PICO 2

Patients	Children with (a risk of) CVI (a medical history of pre-/peri-/or postnatal brain injury or a predisposition disorder of the brain)
Intervention	MRI findings in children with (a risk of) CVI
Control	MRI findings in children without CVI
Outcomes	MRI findings associated with CVI
Other selection criteria	Study design: systematic reviews and randomized controlled trials, cohort studies, case-control studies and case series > 5 patients (no case reports) Language: Dutch and English Setting: ophthalmologist

Relevant outcome measures

The guideline panel considered MRI-findings as a **critical** outcome measure for decision making; and diagnostic accuracy and predictive value as an **important** outcome measure for decision making.

A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline panel defined a difference of 10% as a minimal clinically (patient) important difference for diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, negative predictive value, positive predictive value).

Search and select (Methods)

The PICO search was executed in three different phases. In these three phases, a similar search strategy was used (listed under the tab 'literature search strategy'), as well as similar selection criteria (Table 1).

1) In 2017 the databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms for articles until 18-04-2017. With this search five relevant papers were identified.

2) In 2022, the international guideline: *Multidisciplinary Guidelines for Diagnosis and Referral in Cerebral Visual Impairment (Boonstra, 2022)*, was published in which a search was performed on the PICO (Table 1) elements until December 2021. Relevant articles from this international guideline were selected, resulting in four studies that were included

3) In 2024, the databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms for articles published between 2021 and 26-06-2024. Additionally, search terms were added to identify systematic reviews on brain injury (other than CVI), visual impairment and MRI (for the detailed search strategy, see the tab 'literature search strategy'). This systematic literature search resulted in 389 hits. Twenty-one studies were initially selected based on title and abstract screening.

No studies were found that matched the PICO, but there were eight non-comparative studies that the guideline development panel considered relevant for answering the research question. Studies describing MRI-findings in children with neurological disorders that give an increased risk for CVI, and in which patients suffered from visual impairment(s), were considered relevant.

Summary of literature

Description of studies

No comparative studies were found comparing MRI findings in children suspected of CVI or with CVI compared to children without (suspected) CVI. However, 12 non-comparative observational studies and two systematic reviews were found in which MRI abnormalities in children with CVI or suspected of CVI were described. The systematic reviews included some individual papers that were also identified with the searches that were performed for the purpose of this guideline. The guideline development panel considered these studies relevant for answering the research question. Therefore an overview of these studies is presented below. Important study characteristics and results are summarized in Table 2.

Since these studies were non-comparative studies, GRADE-approach was not used, and risk of bias tables were not made. The relevant information is provided under 'description of studies' and 'results'.

Two systematic reviews were found (Philip, 2020; Sahirizan, 2024). **Philip (2020)** performed a systematic review to evaluate the relationship between brain structure and CVI as determined by MRI in children with cerebral Palsy, in total 30 studies were included.

Sahirizan (2024) performed a systematic review to evaluate the effects of tumour invasion on the cognitive function of patients. In total, sixteen studies were included.

The following twelve observational studies were found:

- Bozzola (2021)** described a retrospective cohort of 26 children with post-infectious neurological syndromes without specific biological biomarkers and not due to direct infection. Fourteen children (54%) had visual complaints (e.g. visual deficiency, photophobia, strabismus, diplopia). A descriptive analysis of MRI findings in this cohort was presented.
- Fetta (2024)** described a retrospective cohort of 31 children with Pallister Killian Syndrome. Fifteen children (48%) had severe visual impairment. A descriptive analysis of MRI findings in this cohort was presented.
- Gaddam (2024)** described a case-series of 10 children with post posterior reversible encephalopathy syndrome. Five children (50%) had visual disturbances. MRI findings were presented.
- Henderson (2021)** described a retrospective cohort of 70 children with ZIKA-syndrome. About half of the patients had visual complaints (fundus findings (49%), optic nerve findings (34%), retinal findings (43%) and/or nystagmus (13%)). A descriptive analysis of MRI findings in this cohort was presented.
- Ho (2020)** described a case-series of 8 children to document the association of prenatal brain disruption with secondary perinatal distress in children diagnosed as having cortical visual impairment (CVI). The children had presumed CVI based on a history of perinatal distress, poor visual responsiveness since birth in the absence of correlative structural abnormalities of the eyes, and coexistent neurological dysfunction. A description of MRI findings in these patients was presented.
- Kaustio (2021)** described a case series of 7 children with Homozygous loss of DIAPH1. All children had visual impairment (cortical blindness and/or optic nerve atrophy). A description of MRI findings in these patients was presented.
- Khetpal (2007)** described a retrospective cohort of 98 children with CVI. A description of MRI findings in this cohort was presented.
- Lai (2023)** performed a cross-sectional study in children with abusive head trauma (n = 17). Four children had visual impairments. MRI findings were described.
- Lambert (1987)** described a retrospective cohort of 75 children with hypoxic insult and CVI. Children underwent MRI (n=2) or CT (n = 28). A descriptive analysis of MRI findings in this cohort was presented.
- Pamir (2021)** performed a case-control study in children with CVI (n =12) compared to controls (n = 18), Based on global motion perception. fMRI was performed. White matter tract reconstruction obtained from high angular resolution diffusion imaging (HARDI) revealed evidence of increased mean, axial, and radial diffusivities within cortico-cortical (i.e. V1-hMT+) connections.
- Tinnelli (2020)** described a retrospective cohort of 72 children with CP and CVI and periventricular leukomalacia, with a mean gestational age of 32.4 weeks (range 24–40; SD 4.6 weeks) This study explored the relationship between brain lesion severity and visual function using a semi-quantitative scale for assessing brain lesion severity (on MRI).
- Zhai (2021)** described a case-series of seven children with McCune Albright syndrome. All children had visual impairment. The presence of adenomas on MRI was reported as an outcome. Additionally a literature review was performed in which 39 case reports of children with McCune Albright syndrome were included. 11/39 children had various degrees of visual impairment.

Table 3. Characteristics of included studies

Study	Participants	Visual impairment	Outcome measures	Comments
<i>Systematic reviews included</i>				
Philip, 2020	N = 30 studies with n = 1468 patients <i>Inclusion criteria</i> *cross-sectional cohort study or case-control study (n ≥ 5) *clinical diagnosis of CP *structural MRI of the brain performed *vision and/or cognitive assessments had been performed Mean age: Gestational age (for n = 1251 patients): 73% born < 37 weeks Sex: 52% M / 48% F Search up until June 2019	CVI	MRI data available for 796 cases	Included papers: * Arp (2005) * Ceschin (2015) * Cioni (1992) * Eken (1995) * Fazzi (2004) * Fazzi (2009) * Galli (2018) * van Genderen (2012) * Guzzetta (2001) * Guzzetta (2009) * Ipata (1994) * Ito (1996) * Jacobsen (2010) * Jacobson (1996) * Jacobson (1996) * Kobayashi (2006) * Koeda (1992) * Lanzi (1998) * Ortibus (2009) * Pagliano (2007) * Pavlova (2007) * Qin (2018) * Resic (2008) * Salomon (2014) * Schatz (2001) * Schenk-Rootlieb (1994) * Sie (2005) * Skranes (2008) * Ugetti (1996) * Yu (2011)
Sahirizan (2024)	N = 16 studies with 363 patients <i>Inclusion criteria:</i> Studies reporting functional magnetic resonance imaging (fMRI) and brain tumours in paediatric patients below 18 years old Age range: 0-18 Sex: 47% M / 34% F (and 19% control patients) Search up until February 2012	Two studies reported changes in patients visual fields or networks due to tumor invasion *Anwar, 2022: patient with hemianopia *Talabaev, 2020: patients who experienced white and black spots or light flashes	Presence of tumors + type of tumor	Included papers: *Anwar (2022) *Boerwinkle (2018) *Cheng (2019) *Delion (2015) *He (2020) *Hoang (2019) *Li (2013) *Lorenzen (2018) *Riva (2019) *Robinson (2014) *Roland (2017) *Talabaev (2020) *Wolfe (2013) *Zhu (2017) *Zhu (2019) *Zou (2016)
<i>Individual studies</i>				
Bozzola (2021)	Post-infectious neurological syndromes without specific biological markers and not due to direct infection N = 26 Mean age 5 years Sex: 54% M / 46% F	14/26 (54%) Visual deficiency, photophobia, deviation of gaze, strabismus, diplopia, nystagmus, hypo-reactive pupils, papilledema	MRI findings; N = 24 scans	Retrospective cohort

Fetta (2024)	Children with Pallister Killian syndrome N = 31 Mean age: 1.6 years Sex: 45% M / 55% F	15/31 (48%) children with severe visual impairment 12/31 (39%) no visual impairment. (information not available for 4 children)	MRI findings	Retrospective cohort
Gaddam (2024)	Children with posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) N = 10 Mean age: 6.8 years Sex: 60% M / 40% F	5/10 (50%) patients had visual disturbances	MRI findings; Site of radiological involvement	Retrospective Case-series
Henderson (2021)	Children with ZIKA syndrome N = 70 children Mean age: 16 weeks Sex: 47% M / 53% F	*7/55 (13%) nystagmus *34/70 (49%) fundus findings *24/70 (34%) optic nerve findings *30/70 (43%) retinal findings None of the infants presented with anterior segment findings such as microphthalmia or cataracts	MRI findings; N = 20 scans	Retrospective cohort
Ho (2020)	Children diagnosed with CVI based on perinatal distress N = 8 Age range: 6 months – 4 years Sex: 50% M / 50% F	CVI	MRI findings	Case series Included in Boonstra (2022)
Kaustio (2021)	Children with Homozygous loss of DIAPH1 N = 7 Age range: 3 – 7 years Sex: 57% M / 43% F	*Cortical blindness (5x) *Cortical and optic nerve atrophy (1x) *Cortical blindness and optic nerve atrophy (1x)	MRI findings	Case series
Khetpal (2007)	Children diagnosed with CVI N= 98 Mean age $\pm$ SD: 3.1 years (range 0.2 – 19) Sex: 57% M / 43% F	CVI	MRI findings; $\pm$ 70% of the patients received either a CT or a MRI	Retrospective cohort study Included in original version of guideline (2017)
Lai (2023)	Children with abusive head trauma N = 17 Age range (at presentation): 1 – 10 months Sex: 53% M / 47% F	6/17 (35%) visual impairment	MRI findings	Cross-sectional study

Lambert (1987)	Children with hypoxic insult and CVI N = 75 Age: Range: 0 – 6 year Sex: % M / % F Not described	CVI	MRI findings; n = 30 scans (CT or MRI)	Included in original version of guideline (2017)
Pamir (2021)	Children with CVI: n = 12 Control: n = 18 Mean age CVI: 17.4 years Mean age controls: 19.3 years	CVI	fMRI area V1 activation	Case-control study Included in Boonstra (2022)
Tinnelli (2020)	Children with CVI and periventricular leukomalacia N = 72 Mean age: gestational age: 32.4 weeks age at MRI: 5.8 years	CVI Visual acuity, visual field, stereopsis and colour were compromised when a cortical damage was present. Ocular motricity (and in particular fixation and saccades) were compromised in presence of subcortical brain damage	<i>semi- quantitative MRI-scale for children with CP</i>	Retrospective cohort Included in Boonstra (2022)
Zhai (2021)	Children with McCune Albright syndrome N = 7 patients + literature review of 39 cases	N = 7 Bilateral temporal hemianopia, unilateral visual field defect (2x) diplopia N = 39 11/39 patients had various degrees of visual impairment	MRI-findings: Presence of adenomas N = 6 scans (and results from literature)	Case series

Results

PICO 1: What is the role of MRI compared to other diagnostic tests to diagnose children, suspected of CVI, with CVI?

- 5 No studies were found to provide evidence on predictive value or diagnostic accuracy of MRI compared to no MRI in children suspected of CVI or with CVI.

PICO 2: Which MRI abnormalities are predictive of (visual impairments associated with) CVI?

- 10 No studies were found comparing MRI findings in children with (a risk of) CVI compared to MRI findings of children without (suspected) CVI. However, fourteen non-comparative studies were found describing MRI abnormalities in children with CVI or suspected of CVI. The guideline development panel considered these studies relevant for answering the research question. A descriptive overview of the results from these studies is presented below.

- 15 One case-control study was found (Pamir 2021). Pamir (2021) used HARDI to compare children with CVI with neurotypical controls.

White matter damage

Six studies reported patients with white matter damage on MRI in children with (a risk of) CVI (Bozzola, 2021; Fetta, 2024; Henderson, 2021; Ho, 2020; Kaustio, 2021; Philip, 2023). The following results were reported (Table 4)

5 **Table 4: white matter damage found on MRI in children (suspected of) CVI**

	Patients	Children with white matter damage
Bozzola, 2021	Inflammation: Post-infectious neurological syndromes	15/24 patients (63%)
Fetta, 2024	Genetic: Pallister Killian syndrome	7/31 patients (22%)
Henderson, 2021	Inflammation: ZIKA syndrome	7/20 patients (35%) (white matter edema and/or dysmyelination)
Ho, 2020	CVI related to prenatal brain disruption resulting in perinatal distress	Polymicrogyria: 5/8 patients subcortical white matter changes: 8/8
Kaustio, 2021	Genetic: Homozygous Loss of DIAPH1	3/7 patients (43%)
Philip, 2020	CP and CVI	665/796 (84%) patients (including PVL) early third trimester white matter damage

Grey matter damage

Two studies reported patients with grey matter damage on MRI in children with (a risk of) CVI (Bozzola, 2023; Philip, 2023). The following results were reported (Table 5):

10

Table 5: grey matter damage found on MRI in children (suspected of) CVI

	Patients	Children with grey matter damage
Bozzola, 2021	Inflammation: Post-infectious neurological syndromes	15/24 patients (63%)
Philip, 2020	CP and CVI	32/796 patients (4%) - late third trimester grey matter damage

Ventricular and subarachnoid abnormalities

Four studies reported patients with ventricular and subarachnoid abnormalities on MRI (Fetta, 2024; Henderson, 2021; Khetpal, 2007; Lambert, 1987). The following abnormalities were reported (Table 6):

15

Table 6: ventricular and subarachnoid abnormalities found on MRI in children (suspected of) CVI

	Patients	Children with ventricular and subarachnoid abnormalities
Fetta, 2024	Genetic: Pallister Killian syndrome	Ventricular abnormalities: 20/31 (65%) Cisterna Magna; 15/31 (48%)
Henderson, 2021	Inflammation: ZIKA syndrome	Ventriculomegaly: 18/20 (90%)
Khetpal, 2007	CVI, multiple etiologies	Periventricular leukomalacia: 10/98 (11%) Ischemic encephalopathy: 41/98 (42%)
Lai, 2023	Trauma: Abusive head trauma	Hypoxic ischemic encephalopathy: 4/17 (24%)
Lambert, 1987	CVI	Periventricular leukomalacia: 8/75 (11%)

Optic nerve alterations

Five studies reported patients with optic nerve alterations on MRI (Bozzola, 2021; Henderson, 2021; Kaustio, 2021; Khetpal, 2007; Lambert, 1987). The following results were reported (Table 7):

20

Table 7: optic nerve alterations found on MRI in children (suspected of) CVI

	Patients	Children with optic nerve alterations
Bozzola, 2021	Inflammation: Post-infectious neurological syndromes	Optic nerve alterations: 1/24 (4%) patients
Henderson, 2021	Inflammation: ZIKA syndrome	Bilateral optic nerve atrophy: 3/20 patients (15%)
Kaustio, 2021	Genetic: Homozygous Loss of DIAPH1	Optic nerve alterations: 3/7 patients (43%)

Khetpal, 2007	CVI, multiple etiologies	Optic nerve atrophy: 39/98 (40%)
Lambert 1987	CCVI, hypoxic cortical blindness	Optic nerve atrophy: 6/75 (8%)

Structural brain abnormalities

Six studies reported patients with structural brain abnormalities on MRI (Bozzola, 2023; Fetta, 2024; Henderson, 2021; Kaustio, 2021; Khetpal, 2007; Philip, 2023). Abnormalities that were reported are summarized in Table 8:

Table 8 structural brain abnormalities found on MRI in children (suspected of) CVI

	Patients	Children with structural brain abnormalities
Bozzola, 2023	Inflammation: Post-infectious neurological syndromes	Cerebellum alterations 6/24 (35%)
Fetta, 2024	Genetic: Pallister Killian syndrome	Reduced Brain trophism; 23/31 (74%) Corpus Callosum alterations: 18/31 (58%) Polymicrogyria; 15/31 (48%) Cerebellar structural defects 3/31 (10%) Hydrocephalus 2/31 (6%)
Henderson, 2021	Inflammation: ZIKA syndrome	Occipital Volume loss; 19/20 (95%)
Ho, 2020	CVI related to prenatal brain disruption	Congenital brain malformations such as polymicrogyria.
Kaustio, 2021	Genetic: Homozygous loss of DIAPH1	Encephalitis; 1/7 (14%) Kaustio (2021): thin chiasms (3x)
Khetpal, 2007	CVI, multiple etiologies	Structural malformations such as agenesis of the corpus callosum, porencephalic cysts, lissencephaly and chiari malformation 20/98 (21%)
Lai, 2023	Trauma: Abusive head trauma	Cerebral oedema: 7/17 (41.2%)
Philip, 2020	Cerebral Palsy, multiple etiologies	Brain malformations: 24/796 (3%) cortical malformation as a result of brain injury in 1 st and 2 nd trimester

Atrophy of the brain

Three studies reported patients with brain atrophy on MRI (Henderson, 2021; Kaustio, 2021; Khetpal, 2007). Abnormalities that were reported are summarized in Table 9:

Table 9: brain atrophy found on MRI in children (suspected of) CVI

	Patients	Children with brain atrophy
Henderson, 2021	ZIKA syndrome	Chiasmal atrophy: 1/20 (5%)
Kaustio, 2021	Homozygous loss of DIAPH1	Occipital atrophy: 2/7 (28%) Brain atrophy: 1/7 (14%)
Khetpal, 2007	CVI, multiple etiologies	Global cortical atrophy: 41/98 (42%)

Brain tumor

Two studies reported patients with brain tumor on MRI (Sahirizan 2023; Zhai, 2021)

- Tumour invasion in the brain causes cognitive dysfunction and alteration in children. The effects of a tumour on cognition, language, motor, and visual abilities depend on the type of tumour and its size and location in the brain (Sahirizan, 2023)
- In patients with McCune Albright syndrome, macroadenoma were found in 3/7 (43%) patients, results from literature suggest macroadenomas are present in 52%. Microadenoma was found in 1/7 (14%) patients, and multiple microadenomas in 1/7 (24%), results from literature suggests microadeomas are present in 26% of the patients. (Zhai, 2021) visual

deficits were found in 4 of 7 children of the trial described and in 11 of 39 children in their literature overview.

No abnormalities reported on MRI

- 5 Three studies reported patients with no MRI-abnormalities (Fetta, 2024; Kaustio, 2021; Lambert, 1987)
- Pallister Killian syndrome: 1/31 patients (3%) – Fetta, 2024
 - Homozygous Loss of DIAPH1: 1/7 (43%) patients – Kaustio, 2021
 - CVI: 2/75 (3%) patients – Lambert, 1987
- 10 • Cerebral Palsy: 19/796 (2%) – Philip, 2020
- In the article the authors reported that in this group of there were doubts whether the children had CP because dysfunction was determined based on questionnaires.

Other

- 15 The selected studies reported some additional MRI findings in children suspected of CVI, that could not be subdivided in the above mentioned categories. The following findings were reported:
- Bozzola (2023): Brain stem alterations: 10/24 (42%)
 - Bozzola (2023): dorsal spinal cord: 2/24 (8%)
 - Fetta (2024): Pineal Gland (n = 18, 58%)
- 20 • Kaustio (2021): ischemic encephalopathy: 42.2% van n = 98 Abnormal signal intensities in occipital white matters; thin chiasm and optic nerves
- Khetpal (2007): occipital lobe infarctions: n = 6
 - Khetpal (2007): watershed infarctions of the parieto-occipital region: n = 2
 - Khetpal (2007): diffuse atrophy: n = 12
- 25 • Pamir (2021): fMRI-findings HARDI: increased mean, axial, and radial diffusivities within cortico-cortical (i.e. V1-hMT+) connections.
- Gaddam (2024) “site of radiological involvement” (fronto-parieto-occipital, parieto-occipital etc).
- 30 • Tinnelli (2020): reported MRI-scores for brain lesion severity and the correlation of the MRI-severity score with visual scores. MRIs were classified according to a previously described reliable and validated semiquantitative scale for assessing brain lesion severity in children with cerebral palsy (Fiori, 2014)

Summary of findings

Outcome (MRI findings)	References	Certainty of evidence (quality of evidence)	Summary
White matter damage	Bozzola, 2023 Fetta, 2024 Henderson, 2021 Kaustio, 2021 Philip, 2023	No GRADE ¹	White matter damage was reported in children with (cerebral) visual impairment and post-infectious neurological syndromes, Pallister Killian syndrome, ZIKA-syndrome, Homozygous Loss of DIAPH1 and, cerebral Palsy (range 22-84%)
Grey matter damage	Bozzola, 2023 Philip, 2023	No GRADE ¹	Grey matter damage was reported in children with (cerebral) visual impairment and post-infectious neurological syndromes and Cerebral Palsy (range 4%-63%)
Ventricular and subarachnoid abnormalities	Fetta, 2024 Henderson, 2021 Khetpal, 2007 Lambert, 1987	No GRADE ¹	Ventricular and subarachnoid abnormalities were reported in children with (cerebral) visual impairment and Pallister Kilian syndrome, ZIKA syndrome and (range 11%-90%)
Optic nerve alterations	Bozzola (2023) Henderson (2021) Kaustio (2021) Khetpal (2007) Lambert (1987)	No GRADE ¹	Optic nerve alterations were reported in children with (cerebral) visual impairment and post-infectious syndromes, homozygous loss of DIAPH1, and ZIKA syndrome. (range 4%-43%)
Structural brain abnormalities	Bozzola, 2023 Fetta, 2024 Henderson, 2021 Kaustio, 2021 Khetpal, 2007 Philip, 2023	No GRADE ¹	Structural brain abnormalities were reported in children with (cerebral) visual impairment and post-infectious syndromes, Pallister Killian syndrome, homozygous loss of DIAPH1, ZIKA syndrome and cerebral Palsy. (range 6%-95%)
Atrophy	Henderson, 2021 Kaustio, 2021 Khetpal, 2007	No GRADE ¹	Brain atrophy was reported in children with (cerebral) visual impairment and homozygous loss of DIAPH1 and ZIKA syndrome (5%-42%)
Brain Tumour	Sahirizan, 2023 Zhai, 2021	No GRADE ¹	Brain tumours were reported in children with (cerebral) visual impairment

1. No GRADE: evidence from non-comparative studies (case-series, retrospective cohort studies)

Kennisvragen

Tijdens de ontwikkeling van deze module is systematisch naar onderzoeken gezocht die de zoekvraag kunnen beantwoorden. Door gebruik te maken van een systematische literatuuranalyse met

5 beoordeling van de bewijskracht is duidelijk geworden dat er binnen deze module nog kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

Uit de literatuur blijkt dat er behoefte is aan onderzoek naar MRI afwijkingen bij CVI evenals DTI (diffuse tensor imaging) en NODDI (neurite orientations and dispersion density imaging) en f MRI (functional MRI) zodat er meer duidelijkheid ontstaat voor de relatie tussen locatie van de laesie de

10 mate van beschadiging en de timing van de laesie. Daarnaast is het wenselijk om een kwantitatief beeld te krijgen van de uitkomsten van CVI bij premature kinderen, door oogheelkundig en orthoptisch onderzoek te doen bij alle kinderen met MRI afwijkingen.

Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

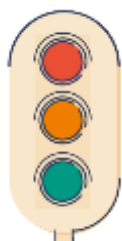
Toelichting

Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling

20 een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
- De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
- Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
- Een inschatting van de implementatietermijn.

Verkeerslichtanalyse



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE (*modules waarin geen studies geïnccludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven*)

40

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling

Aanbeveling 1:	X Sterk (doe/ gebruik) / ☐ Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht ☐ H ☐ M ☐ L ☐ VL X NG	☐ ROOD: vul tabel A in X LICHT ROOD: vul tabel A in ☐ ORANJE: gebruik tabel B ☐ LICHT GROEN: vul tabel A in ☐ GROEN: vul tabel A in
-----------------------	--	---	---

Implementatietabel

Tabel A: (De-)Implementatietabel met impuls analyse

Aanbeveling – 1			
1. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	☐ Ongewenste praktijkvariatie ☒ Nieuwe evidentie ☐ Anders Toelichting: [toelichting, beschrijf de huidige situatie indien mogelijk met onderbouwing/ getallen]		
2. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	☐ < 1000 ☒ < 5000 ☐ 5000-40.000 ☐ > 40.000		
3. Maakt de aanbeveling deel uit van een set van interventies voor hetzelfde probleem?	☒ Ja: hoe verhoudt deze aanbeveling zich tot de andere aanbevelingen uit deze module/ richtlijn of uit andere richtlijnen(modules)? Dient hier rekening mee gehouden te worden bij de implementatie of kan dit worden gezien als een losstaande aanbeveling? Toelichting: MRI staat niet op zichzelf als diagnosticum voor CVI. De diagnose wordt gesteld d.m.v. een combinatie van anamnese, oogheelkundig en orthoptisch onderzoek en neuropsychologisch onderzoek. Zo nodig wordt er een MRI aangevraagd of worden MRI beelden bekeken. ☐ Nee		
4. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:	<i>Voorbeelden</i>	Wat zijn mogelijke belemmerende factoren?	Wat zijn mogelijke bevorderende factoren?

g) Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)	<i>Voortschrijding/vooruitgang in de praktijk, haalbaarheid, geloofwaardigheid, toegankelijkheid, aantrekkelijkheid</i>		
h) Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)	<i>Bewustzijn, kennis, houding, motivatie om te veranderen, gedragsroutines</i>		Bewustwording bij zorgprofessionals dat een MRI uitgevoerd kan worden bij twijfel over de diagnosestelling CVI of om andere oorzaken van een slechte visus uit te sluiten. Een MRI is echter niet doorslaggevend voor de diagnosestelling.
i) Patiënt/ cliënt (naasten)	<i>Kennis, vaardigheden, houding, compliance</i>		Bewustwording bij ouders dat een MRI uitgevoerd kan worden bij twijfel over de diagnosestelling CVI of om andere oorzaken van een slechte visus uit te sluiten. Een MRI is echter niet doorslaggevend voor de diagnosestelling.
j) Sociale context	<i>Mening van collega's, cultuur van het netwerk, samenwerking, leiderschap</i>		
k) Organisatorische context	<i>Organisatie van zorgprocessen, personeel, capaciteiten, middelen, structuren</i>	Beschikbaarheid van MRI	
l) Economische en politieke context	<i>Financiële regelingen, regelgeving, beleid (vergoede zorg, betaaltitel)</i>		

5. Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk?	☒ Patiënt/ cliënt (naaste) ☒ Professional ☒ Beroepsvereniging ☐ Ziekenhuis(bestuurder) ☐ Zorgverzekeraars/ NZa ☐ Zorginstituut [duiding nodig] ☐ (graag aanvullen met alle relevante partijen, e.g., industrie)
6. Wat zouden deze personen/ partijen moeten veranderen in hun gedrag of organisatie om de aanbeveling toe te passen?	Aanbeveling is al grotendeels huidige zorg en bovendien zal de aanbeveling naar verwachting niet leiden tot een toename in de MRI aanvragen.
7. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	☒ < 1 jaar ☐ < 2 jaar ☐ < 3 jaar [toelichting]
8. Conclusie: is er extra aandacht nodig voor implementatie van de aanbeveling (anders dan publicatie van deze richtlijnmodule)?	☐ Ja* ☒ Nee Toelichting: Aanbeveling sluit grotendeels aan bij de huidige praktijk

**Deze aanbeveling komt in aanmerking voor plaatsing op de Implementatie Agenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG). In het programma ZE&GG werken patiënten, zorgverleners, zorgaanbieders, zorgverzekeraars en overheid samen aan de bewezen beste zorg voor de patiënt. Daarmee is ZE&GG een programma van alle betrokken partijen in de Medisch Specialistische Zorg. FMS is één van deze betrokken partijen.*

De implementatieagenda van ZE&GG bevat onderwerpen over wat de bewezen beste zorg is en die in de dagelijkse zorgpraktijk geïmplementeerd zouden moeten worden. Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuizen (NVZ) hebben landelijke afspraken gemaakt over de implementatie van de onderwerpen van de implementatieagenda. Deze afspraken zijn onderdeel van de zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders.

Vanuit FMS worden sterke, goed onderbouwde aanbevelingen, getoetst op de behoefte aan een implementatie impuls aangedragen. Voor de beoordeling van onderwerpen uit richtlijnen wordt gekeken naar bovenstaande tabel voor een inschatting van de implementatie impuls. Met de ingevulde implementatietabel kunnen we vanuit FMS de andere HLA-MSZ partijen goed informeren om zo samen te beslissen of de aanbeveling daadwerkelijk op de implementatie agenda zal worden geplaatst.

Literatuur

- Augustine EF, Adams HR, de Los Reyes E, Drago K, Frazier M, Guelbert N, Laine M, Levin T, Mink JW, Nickel M, Peifer D, Schulz A, Simonati A, Topcu M, Turunen JA, Williams R, Wirrell EC, King S. Management of CLN1 Disease: International Clinical Consensus. *Pediatr Neurol*. 2021 Jul;120:38-51. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.04.002. Epub 2021 Apr 9. PMID: 34000449.
- 5 Bozzola E, Spina G, Valeriani M, Papetti L, Ursitti F, Agostiniani R, Mascolo C, Ruggiero M, Di Camillo C, Quondamcarlo A, Matera L, Vecchio D, Memo L, Villani A. Management of pediatric post-infectious neurological syndromes. *Ital J Pediatr*. 2021 Jan 25;47(1):17. doi: 10.1186/s13052-021-00968-y. PMID: 33494818; PMCID: PMC7836589.
- 10 Buca D, Di Mascio D, Rizzo G, Giancotti A, D'Amico A, Leombroni M, Makatsarya A, Familiari A, Liberati M, Nappi L, Flacco ME, Manzoli L, Salomon LJ, Scambia G, D'Antonio F. Outcome of fetuses with congenital cytomegalovirus infection and normal ultrasound at diagnosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Apr;57(4):551-559. doi: 10.1002/uog.23143. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33030767.
- 15 Charalambous L, Hadders-Algra M, Yamasaki EN, Lampropoulou S. Comorbidities of deformational plagiocephaly in infancy: A scoping review. *Acta Paediatr*. 2024 May;113(5):871-880. doi: 10.1111/apa.17103. Epub 2024 Jan 16. PMID: 38226538.
- Cicuto Ferreira Rocha NA, de Campos AC, Cicuto Ferreira Rocha F, Pereira Dos Santos Silva F. Microcephaly and Zika virus: Neuroradiological aspects, clinical findings and a proposed framework for early evaluation of child development. *Infant Behav Dev*. 2017 Nov;49:70-82. doi: 10.1016/j.infbeh.2017.07.002. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28755567.
- 20 Dell'Isola GB, Fattorusso A, Pisani F, Mastrangelo M, Cordelli DM, Pavone P, Parisi P, Ferretti A, Operto FF, Elia M, Carotenuto M, Pruna D, Matricardi S, Spezia E, Spalice A, Scorrano G, Savasta S, Prontera P, Di Cara G, Fruttini D, Salpietro V, Striano P, Verrotti A. CDKL5 deficiency-related neurodevelopmental disorders: a multi-center cohort study in Italy. *J Neurol*. 2024 Aug;271(8):5368-5377. doi: 10.1007/s00415-024-12421-1. Epub 2024 Jun 14. Erratum in: *J Neurol*. 2024 Dec;271(12):7648-7649. doi: 10.1007/s00415-024-12653-1. PMID: 38874638; PMCID: PMC11319418.
- 25 Fetta A, Toni F, Pettenuzzo I, Ricci E, Rocca A, Gambi C, Soliani L, Di Pisa V, Martini S, Sperti G, Cagnazzo V, Accorsi P, Bartolini E, Battaglia D, Bernardo P, Canevini MP, Ferrari AR, Giordano L, Locatelli C, Mancardi M, Orsini A, Pippucci T, Pruna D, Rosati A, Suppiej A, Tagliani S, Vaisfeld A, Vignoli A, Izumi K, Krantz I, Cordelli DM. Structural brain abnormalities in Pallister-Killian syndrome: a neuroimaging study of 31 children. *Orphanet J Rare Dis*. 2024 Mar 8;19(1):107. doi: 10.1186/s13023-024-03065-5. PMID: 38459574; PMCID: PMC10921669.
- 30 Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. Cerebral imaging in paediatric mitochondrial disorders. *Neuroradiol J*. 2018 Dec;31(6):596-608. doi: 10.1177/1971400918786054. Epub 2018 Jul 6. PMID: 29978728; PMCID: PMC6243461.
- 35 Gaddam S, Kodandapani R, Mani N, Jayaraman D, Abirami BN. Posterior reversible encephalopathy syndrome in immunocompromised children - A single-center study from South India. *J Neurosci Rural Pract*. 2024 Apr-Jun;15(2):365-369. doi: 10.25259/JNRP_390_2023. Epub 2024 Feb 13. PMID: 38746506; PMCID: PMC11090583.
- 40 Ghali MG, Styler MJ. Etiologies, cerebral vasomotion, and endothelial dysfunction in the pathophysiology of posterior reversible encephalopathy syndrome in pediatric patients. *J Pediatr Neurol*. 2020;18(2):55-78.
- 45 Henderson AD, Ventura CV, Huisman TAGM, Meoded A, Hazin AN, van der Linden V, de Lima Petribu NC, May WN. Characterization of Visual Pathway Abnormalities in Infants With Congenital Zika Syndrome Using Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. *J Neuroophthalmol*. 2021 Dec 1;41(4):e598-e605. doi: 10.1097/WNO.0000000000001127. PMID: 33136667.
- 50 Kaustio M, Nayebzadeh N, Hinttala R, Tapiainen T, Åström P, Mamia K, Pernaa N, Lehtonen J, Glumoff V, Rahikkala E, Honkila M, Olsén P, Hassinen A, Polso M, Al Sukaiti N, Al Shekaili J, Al Kindi M, Al Hashmi N, Almusa H, Bulanova D, Haapaniemi E, Chen P, Suo-Palosaari M, Vieira P,

- Tuominen H, Kokkonen H, Al Macki N, Al Habsi H, Löppönen T, Rantala H, Pietiäinen V, Zhang SY, Renko M, Hautala T, Al Farsi T, Uusimaa J, Saarela J. Loss of DIAPH1 causes SCBMS, combined immunodeficiency, and mitochondrial dysfunction. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Aug;148(2):599-611. doi: 10.1016/j.jaci.2020.12.656. Epub 2021 Mar 1. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Dec;148(6):1603. doi: 10.1016/j.jaci.2021.09.002. PMID: 33662367.
- 5 Lai CD, Marret MJ, Jayanath S, Azanan MS. Abusive head trauma in infants: An observational single centre study comparing developmental and functional outcome between 18 months and 5 years. *Child Abuse Negl*. 2023 Nov;145:106434. doi: 10.1016/j.chiabu.2023.106434. Epub 2023 Aug 30. PMID: 37657172.
- 10 Lim EA, Alves CAPF, Picariello S, Aquilina K, Bisdas S, Loebel U, Mankad K, D'Arco F. Neuroimaging of paediatric pineal, sellar and suprasellar tumours: a guide to differential diagnosis. *Childs Nerv Syst*. 2022 Jan;38(1):33-50. doi: 10.1007/s00381-021-05359-6. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34529090.
- 15 Modrzejewska M, Olejnik-Wojciechowska J, Roszyk A, Szychot E, Konczak TD, Szemitko M, Peregud-Pogorzelski JW. Optic Pathway Gliomas in Pediatric Population-Current Approach in Diagnosis and Management: Literature Review. *J Clin Med*. 2023 Oct 24;12(21):6709. doi: 10.3390/jcm12216709. PMID: 37959175; PMCID: PMC10649937.
- Nisson PL, Quintero-Consuegra MD, Lekovic GP. Arachnoid Cyst of the Cerebellopontine Angle: A Systematic Literature Review. *World Neurosurg*. 2024 Feb;182:e675-e691. doi: 10.1016/j.wneu.2023.12.018. Epub 2023 Dec 8. PMID: 38070740.
- 20 Olson HE, Demarest ST, Pestana-Knight EM, Swanson LC, Iqbal S, Lal D, Leonard H, Cross JH, Devinsky O, Benke TA. Cyclin-Dependent Kinase-Like 5 Deficiency Disorder: Clinical Review. *Pediatr Neurol*. 2019 Aug;97:18-25. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.02.015. Epub 2019 Feb 23. PMID: 30928302; PMCID: PMC7120929.
- 25 Sabaie H, Ahangar NK, Ghafouri-Fard S, Taheri M, Rezazadeh M. Clinical and genetic features of PEHO and PEHO-Like syndromes: A scoping review. *Biomed Pharmacother*. 2020 Nov;131:110793. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110793. Epub 2020 Sep 29. PMID: 33152950.
- Sahrizan NSA, Manan HA, Abdul Hamid H, Abdullah JM, Yahya N. Functional Alteration in the Brain Due to Tumour Invasion in Paediatric Patients: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2023 Apr 6;15(7):2168. doi: 10.3390/cancers15072168. PMID: 37046828; PMCID: PMC10093754.
- 30 Santoro JD, Beukelman T, Hemingway C, Hokkanen SRK, Tennigkeit F, Chitnis T. Attack phenotypes and disease course in pediatric MOGAD. *Ann Clin Transl Neurol*. 2023 May;10(5):672-685. doi: 10.1002/acn3.51759. Epub 2023 Mar 31. PMID: 37000895; PMCID: PMC10187731.
- Szathmari A, Vasiljevic A, Di Rocco F, Beuriat PA, Mottolese C. Pineal cysts in children: a paediatric series treated over the last twenty years in Lyon. *Childs Nerv Syst*. 2023 Dec;39(12):3467-3474. doi: 10.1007/s00381-023-06181-y. Epub 2023 Oct 29. PMID: 37898987.
- 35 Zhai X, Duan L, Yao Y, Xing B, Deng K, Wang L, Feng F, Liang Z, You H, Yang H, Lu L, Chen S, Wang R, Pan H, Zhu H. Clinical Characteristics and Management of Patients With McCune-Albright Syndrome With GH Excess and Precocious Puberty: A Case Series and Literature Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Oct 29;12:672394. doi: 10.3389/fendo.2021.672394. PMID: 34777239; PMCID: PMC8586495.
- 40 Zhou M, Wang S, Zhang T, Duan S, Wang H. Neurodevelopmental outcomes in preterm or low birth weight infants with germinal matrix-intraventricular hemorrhage: a meta-analysis. *Pediatr Res*. 2024 Feb;95(3):625-633. doi: 10.1038/s41390-023-02877-8. Epub 2023 Nov 7. PMID: 37935882; PMCID: PMC10899112.
- 45 Zou T, Wei A, Ma H, Lian H, Liu Y, Wang D, Zhao Y, Cui L, Li Z, Zhang R, Wang T. Systemic juvenile xanthogranuloma: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer*. 2023 May;70(5):e30232. doi: 10.1002/pbc.30232. Epub 2023 Feb 13. PMID: 36779547.