

# WELKE SOORTEN NYSTAGMUS KOMEN VOOR BIJ CVI?

Jennerieke de Kloe – jennerieke.dekloe@student.hu.nl

Nikky Martinussen – nikky.martinussen@student.hu.nl

Definitieve versie – 1 juni 2016

Opleiding Orthoptie – UVO – GOO-E.UVO-R-15

Begeleider: Mari Gutter

Aantal woorden: 4829

## SAMENVATTING / ABSTRACT

**Doelstelling:** Inventariseren welke soorten nystagmus voorkomen bij kinderen van 0 tot en met 6 jaar met (verdenking van) cerebral visual impairment (CVI)

**Materiaal en Methode:** In deze studie werden bij 18 kinderen de oogbewegingen vastgelegd met behulp van een eye tracker. Aan de hand van deze data is de frequentie, amplitude en vorm van de nystagmus geanalyseerd en werd, indien mogelijk, de soort nystagmus beoordeeld.

**Resultaten:** Van de 18 kinderen zijn 14 kinderen meegenomen in de analyse. Bij deze groep kinderen was de mediaan van de frequentie 3,64Hz (range 0,87 – 9,56) en de mediaan van de amplitude 2,64° (1,21 – 7,09). Zeven kinderen hadden een pendelnystagmus en zes kinderen een ruknystagmus. Zeven kinderen hadden een horizontale nystagmus, één kind had een verticale nystagmus en bij vijf kinderen was een gecombineerde nystagmus aanwezig. Bij één kind was op de eye tracker beelden geen nystagmus te zien.

Bij negen kinderen was de soort nystagmus te analyseren: vijf kinderen hadden een idiopathische infantiele nystagmus (IIN), drie kinderen een latent nystagmus syndroom (LNS) en één kind een nystagmus ten gevolge van oogheelkundige aandoeningen (NOA).

**Conclusie:** De nystagmus die voorkomt bij jonge kinderen met (verdenking van) CVI is erg wisselend. Er kan een IIN, LNS en NOA voorkomen, andere soorten nystagmus kunnen op basis van dit onderzoek niet uitgesloten worden.

**Purpose:** In this study it was investigated which types of nystagmus occur in children with (a suspicion of) cerebral visual impairment (CVI) aged 0 to 6 years.

**Material & Method:** The eye movements of 18 children were recorded with an eye tracker. With these recorded gaze data the frequency, amplitude and/or form of the nystagmus could be analysed. If possible, the type of nystagmus was determined.

**Results:** 14 of the 18 children are included in the analysis. In this group the median frequency was 3,64Hz (range 0,87 – 9,56) and the median of the amplitude was 2,64° (1,21 – 7,09). Seven children had a pendular nystagmus and six children had a jerk nystagmus. There was no nystagmus seen on the eye tracker recordings of one child. Seven children had a horizontal nystagmus, one child had a vertical nystagmus and five children had a combined nystagmus.

For nine children, it was possible to analyse the type of nystagmus: five children showed an idiopathic infantile nystagmus (IIN), three children a latent type nystagmus (LNS) and one child an ocular nystagmus (NOA).

**Conclusion:** The nystagmus that occurs in young children with (suspicion of) CVI is very variable. An IIN, LNS or NOA can occur, but other types of nystagmus could not be excluded through this study.

**Key words:** *Cerebral Visual Impairment, Nystagmus, Children, Eye tracking*

## INLEIDING

De prevalentie van Cerebral Visual Impairment (CVI) neemt de laatste jaren steeds meer toe. CVI is nu de belangrijkste oorzaak van visuele stoornissen bij kinderen in westerse landen (Fazzi et al., 2007). Deze hoge prevalentie wordt enerzijds toegeschreven aan de toenemende overlevingskans van prematuur geboren kinderen en kinderen met complexe aandoeningen. Anderzijds lijkt dit het gevolg van verbeterde diagnostische mogelijkheden en toenemende bekendheid van CVI (Boonstra et al., 2012). De term CVI omvat alle visuele stoornissen die het gevolg zijn van schade aan of disfunctioneren van de visuele banen na het chiasma opticum en de hersengebieden die betrokken zijn bij het visueel functioneren (definitie naar Philip & Dutton, 2014). Dit visueel disfunctioneren kan ontstaan door prenatale problemen zoals een intra-uteriene infectie of een ontwikkelingsstoornis van de hersenen, door perinatale problemen zoals periventriculaire leukomalacie of een hersenbloeding ten gevolge van zuurstoftekort en door postnatale problemen zoals een hoofdtrauma of een infectie van het centraal zenuwstelsel. Daarnaast zijn er nog veel gevallen waarbij de

oorzaak van CVI (nog) niet bekend is (Boot, Pel, van der Steen & Evenhuis, 2010; Chong & Dai, 2014).

Als de hersenschade bij CVI ontstaat na het chiasma opticum, maar voor de visuele cortex, moet men bedacht zijn op een compleet of incompleet gezichtsvelddefect (Lennartsson, Nilsson, Flodmark & Jacobson, 2014). CVI die ontstaat door hersenschade na de visuele cortex kan zich op verschillende manieren uiten. Vanaf de visuele cortex verloopt de hogere visuele verwerking namelijk via twee verschillende, maar wel met elkaar samenwerkende banen: de ventrale en dorsale stroom (Haxby et al., 1990; Mishkin, Ungerleider & Macko, 1983). De ventrale stroom verzorgt de objectherkenning, gezichtsherkenning, oriëntatie en het visueel geheugen. De dorsale stroom zorgt voor bewegingswaarneming en de visuele selectie. Indien er schade optreedt aan deze stromen of bijbehorende hersengebieden heeft het kind met CVI problemen met bovenstaande visuele verwerkingstaken (Dutton & Jacobson, 2001).

CVI komt vaak voor in combinatie met een verminderde binoculaire visus, maar het kan ook voorkomen bij een goede binoculaire visus. In het onderzoek van Fazzi et al. (2007) had 86,9% van de kinderen met CVI een (sterk) verminderde binoculaire visus en 13,2% had een goede binoculaire visus. Daarnaast komen er bij kinderen met CVI ook andere oogheelkundige of oculomotorische afwijkingen voor, zoals strabismus, nystagmus en problemen met de volgbewegingen (Dutton & Jacobson, 2001; Fazzi et al., 2007; Salati, Borgatti, Giammari & Jacobson, 2002).

Het functieverlies bij CVI is afhankelijk van de plaats van de hersenschade, de leeftijd waarop de schade ontstond en bijkomende beperkingen waardoor de prognose erg variërend is (Fiori & Guzzetta, 2015; Good, Jan, Burden, Skoczinski & Candy, 2001; Philip & Dutton, 2014). Uit nieuwe onderzoeken blijkt dat de hersenen van kinderen met vroeg ontstane hersenschade nog erg plastisch zijn. Hierdoor is een visuele reorganisatie in de hersenen mogelijk en kan ontstane schade zoveel mogelijk gecompenseerd worden. Vroegtijdige begeleiding van het kind met CVI kan daarom leiden tot een significante verbetering in het visueel functioneren door optimaal gebruik van deze plasticiteit (Guzzetta et al., 2010; Philip & Dutton, 2014).

Om deze vroegtijdige begeleiding mogelijk te maken, is het belangrijk om CVI op jonge leeftijd te kunnen diagnosticeren. Deze diagnosticering is op dit moment voornamelijk gebaseerd op uitsluiting van andere oorzaken, subjectieve observaties of neuropsychologische testen waarbij medewerking van het kind en communicatie mogelijk moet zijn. Dit maakt het diagnosticeren van CVI bij jonge kinderen en kinderen met (meervoudige) beperkingen moeilijk (Kooiker, Pel & van der Steen, 2015). Recent onderzoek van de afdeling Neurowetenschappen van het Erasmus Medisch Centrum (EMC)

laat zien dat het mogelijk is om visuele problemen bij kinderen met een verdenking van CVI te ontdekken in een vroeger stadium dan tot dusver mogelijk was met een op eye tracking gebaseerde methode (Kooiker et al., 2015).

Voor een vroege diagnosticering is het belangrijk dat zorgverleners alert zijn op tekenen die kunnen wijzen op de aanwezigheid van CVI. Een verminderde binoculaire visus zonder oogheelkundige oorzaak is één van de belangrijkste tekenen van CVI (Dutton, McKillop & Saidkasimova, 2006). Bij een deel van de kinderen met CVI komen ook oculomotorische afwijkingen voor, zoals hierboven beschreven is, waaronder nystagmus. Uit recente onderzoeken blijkt dat 11% tot 46% van de kinderen met CVI een vorm van nystagmus heeft (Fazzi et al., 2007; Huo, Burden, Hoyt & Good, 1999; Salati, Borgatti, Giammari & Jacobson, 2002). In deze literatuur is wel de prevalentie van nystagmus in combinatie met CVI beschreven, maar is er weinig informatie bekend over de kenmerken van deze nystagmus en geen informatie over de soorten nystagmus die hierbij voorkomen. Meer kennis over de verschijningsvormen van nystagmus bij CVI kan bijdragen aan een vroegere en betrouwbaardere diagnosticering van de CVI bij deze patiëntengroep. Deze informatie kan de orthoptist namelijk extra handvaten bieden om bij kinderen met nystagmus alerter te zijn op kenmerken van CVI. Door een snellere verwijzing naar een derdelijns-instituut voor verdere diagnosticering kan een passende begeleiding op jongere leeftijd gestart worden, wat een positieve invloed heeft op de prognose van het visueel functioneren van deze kinderen (Philip & Dutton, 2014).

Het doel van dit huidige onderzoek is het inventariseren van de soorten nystagmus en de kenmerken hiervan die voorkomen bij kinderen met (verdenking van) CVI in de leeftijd van 0 tot en met 6 jaar. Tijdens het onderzoek van het EMC werden de oogbewegingen van een kind met (verdenking van) CVI gevolgd door middel van een eye tracker terwijl het naar een beeldscherm keek. Op deze manier is ook de nystagmus van het kind vastgelegd, indien deze afwijking aanwezig was. Aan de hand van de eye tracker beelden zijn de frequentie, amplitude en vorm van de nystagmus geanalyseerd.

Deze doelstelling heeft geleid tot de volgende onderzoeksvraag: Welke soorten nystagmus, vastgelegd met de eye tracker, komen er voor bij kinderen met (verdenking van) CVI in de leeftijd van 0 tot en met 6 jaar?

## MATERIAAL EN METHODE

Dit onderzoek is onderdeel van een groot longitudinaal onderzoek (gestart in 2012) dat werd uitgevoerd door de afdeling Neurowetenschappen van het Erasmus Medisch Centrum (EMC) in samenwerking met Visio en Bartiméus. Het doel van het longitudinale onderzoek was het volgen van de ontwikkeling van het visueel-gestuurd kijkgedrag over een verloop van drie jaar bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 12 jaar met visuele verwerkingsproblemen ten gevolge van hersenletsel, ontwikkelingsstoornissen van de hersenen of oogheelkundige of oculomotorische aandoeningen. Van alle kinderen die deelnamen aan het longitudinale onderzoek is een informed consent gegeven door de ouder/voogd. Er is een METC-goedkeuring voor dit onderzoek verkregen bij het EMC (MEC 2012-097).

Dit huidige onderzoek is een observationeel cross-sectioneel onderzoek dat onderdeel is van het longitudinale onderzoek van het EMC.

### ONDERZOEKSGROEP

Voor het longitudinale onderzoek zijn 175 kinderen geselecteerd door oogartsen en psychologen van Visio en Bartiméus. Deze kinderen waren tussen de 0 en 12 jaar en hebben een (verdenking van) visuele verwerkingsproblemen op basis van hersenletsel, ontwikkelingsstoornis van de hersenen of oculaire en oculomotore aandoeningen.

De huidige onderzoekspopulatie bestond uit 0- tot en met 6-jarige kinderen met (verdenking van) CVI en nystagmus die meededen aan het longitudinale onderzoek van het EMC en passen binnen de in- en exclusiecriteria die gehanteerd zijn voor dit onderzoek. Deze criteria zijn weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: in- en exclusiecriteria

| Inclusiecriteria                                                                                                                                                                                                                                          | Exclusiecriteria                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Aanwezigheid van (verdenking van) CVI <ul style="list-style-type: none"><li>- de diagnose CVI is vastgesteld door Visio of Bartiméus in een multidisciplinair team, óf:</li><li>- er zijn tekenen van CVI geconstateerd door Visio of Bartiméus</li></ul> | Visus < 0,05 in Snellen visus        |
|                                                                                                                                                                                                                                                           | Ernstige fysieke beperkingen         |
|                                                                                                                                                                                                                                                           | Ernstige epilepsie                   |
| Leeftijd 0 t/m 6 jaar                                                                                                                                                                                                                                     | Ernstige oogheelkundige aandoeningen |
| Nystagmus genoteerd in de oogheelkundige status                                                                                                                                                                                                           | Oculomotore apraxie                  |

De leeftijdscategorie 0 tot en met 6 jaar is gekozen vanwege het gebrek aan diagnostisch materiaal in de eerste levensjaren. De meeste testen die CVI kunnen vastleggen, kunnen uitgevoerd worden als het kind 4 jaar of ouder is (Kooiker et al., 2015). Daarnaast is bekend dat juist in de vroege kindertijd de grootste visuele ontwikkeling plaatsvindt, maar het is nog niet bekend wanneer de plasticiteit het hoogst is (Braddick & Atkinson, 2011; Guzzetta et al., 2010).

In dit onderzoek zijn kinderen geïnccludeerd die gediagnosticeerd zijn met CVI én kinderen die tekenen van CVI vertonen. Deze keuze is gemaakt, omdat beide patiëntengroepen problemen ervaren en beiden zullen profiteren van een vroegere diagnosticering en een individueel gerichte begeleiding die de prognose verbetert.

## **BESCHRIJVING EN VERANTWOORDING VAN HET ONDERZOEKSINSTRUMENT**

Er werd een eye tracker gebruikt die bestond uit een 24-inch monitor met een geïntegreerd eye tracking systeem (60 Hz, Tobii T60-XL, Tobii Corporation, Danderyd, Sweden). Met behulp van een infrarood camera werden de cornea-reflexen gevolgd, waardoor de oogbewegingen van de persoon achter de eye tracker werden vastgelegd. De eye tracker registreerde 60 keer per seconde de positie van de ogen en had een latentietijd van 30 milliseconden.

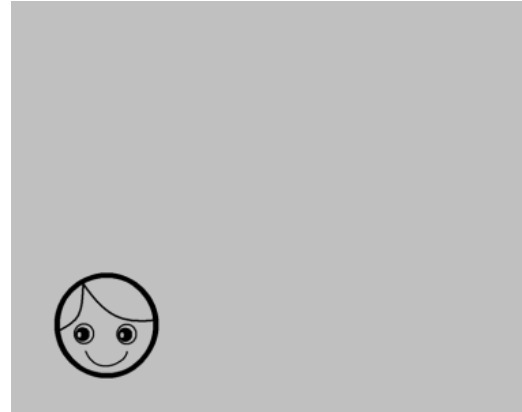
Tijdens het eye tracker onderzoek zat het kind voor een beeldscherm op een afstand van ongeveer 60cm, eventueel in de rolstoel of op de schoot van een ouder. Hierbij kon het kind het hoofd vrij bewegen. Het onderzoek vond plaats in een rustige ruimte met zachte lichtomstandigheden. Op het beeldscherm werden achtereenvolgend zes verschillende stimuli getoond in steeds een ander kwadrant van het scherm. Deze methode is gebaseerd op het principe van preferential looking (Fantz, 1965): zodra een stimulus werd opgemerkt door het kind, volgde er een oogbeweging naar de stimulus.

De getoonde stimuli activeerden elk een andere vorm van visuele verwerking, bijvoorbeeld bewegingsdetectie, contrast zien, kleuren zien, vormwaarneming en bewegingsexpansie. Bij de stimulus 'cartoon' werden verschillende visuele verwerkingstaken in één keer gestimuleerd. De nystagmus van de kinderen in dit onderzoek werd geanalyseerd aan de hand van de eye tracker beelden bij de stimulus 'cartoon' en de stimulus 'contrast'. De stimulus 'cartoon' (figuur 1A) werd per sessie 16 keer 10 seconden lang getoond, waarbij de cartoon steeds 1,5° verticaal beweegt met een constante snelheid van 3°/s. De stimulus 'contrast 100%' bestond uit een statische Hiding Heidi afbeelding met het hoogste contrast (figuur 1B) die per sessie vier keer vier seconden getoond werd, steeds in een ander kwadrant van het scherm. Voor de analyse van de contrast-stimulus werden alleen de data

meegenomen van de afbeeldingen met het hoogste contrast, om te voorkomen dat er afwijkende oogbewegingen van kinderen met een verminderd contrast zien werden meegenomen in de analyse. Er is voor deze stimuli gekozen, omdat hierbij de meeste data van de oogbewegingen beschikbaar waren. Daarnaast is het bekend dat patiënten met nystagmus moeite hebben met de detectie van horizontale bewegingen (Pel et al., 2013). In de stimuli 'cartoon' en 'contrast' zijn geen horizontale bewegingen waardoor de nystagmus beïnvloed kan worden.



Figuur 1A: stimulus 'cartoon'

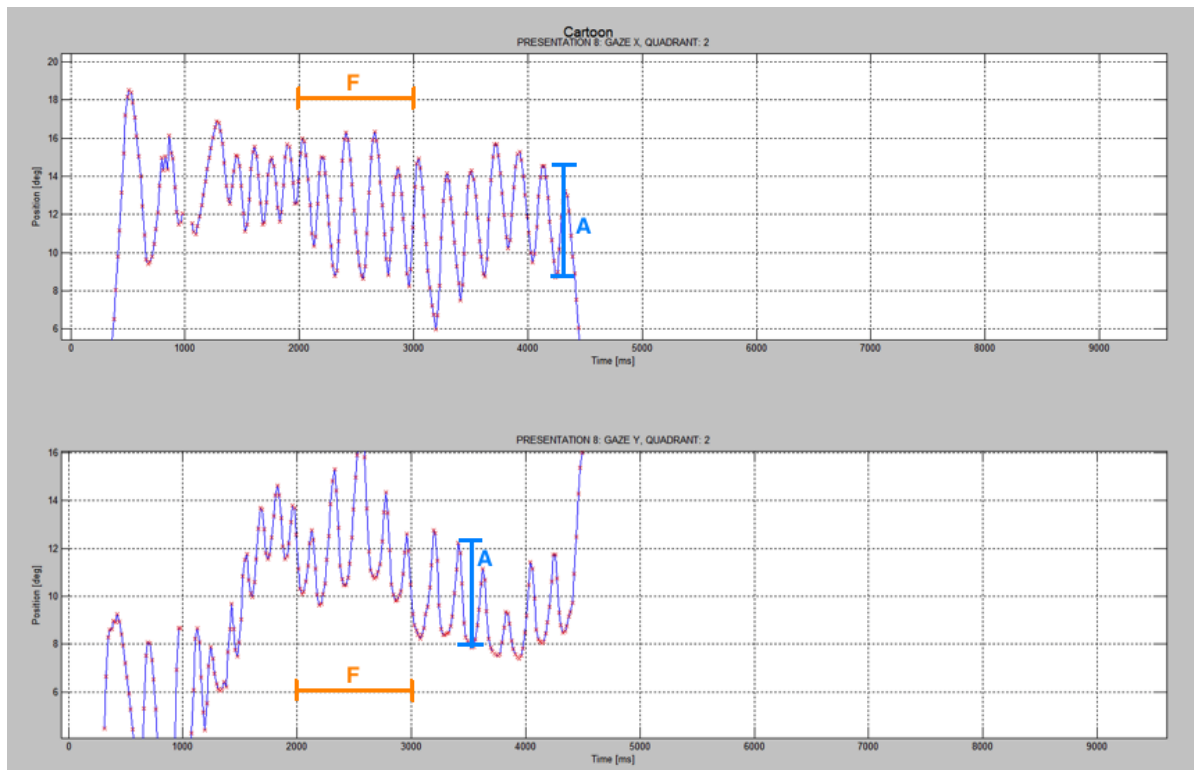


Figuur 1B: stimulus 'contrast'

## VERWERKING EN PREPARATIE VAN GEGEVENS

De data zijn verzameld tijdens het eye tracker-onderzoek bij de kinderen die zijn opgenomen in het longitudinale onderzoek. Alle gegevens zijn opgeslagen in een database en handmatig geanalyseerd in een zelf ontworpen programma in Matlab (Mathworks Inc, Natick, MA, USA).

De oogbewegingen die geregistreerd zijn met de eye tracker, werden door middel van Matlab omgezet naar een grafiek zoals te zien is in figuur 2. Het punt op het beeldscherm waar het kind naar kijkt (Y-as) werd uitgezet tegen de tijd in milliseconden (X-as). De horizontale en verticale positie van de fixatie werden in twee grafieken afgebeeld. In figuur 2 is een eye tracker beeld te zien van patiënt 14 bij een van de presentaties van de stimulus 'cartoon'. Het kind heeft niet de volledige tijd naar de cartoon gekeken, waardoor er in de laatste seconden geen data is. In de bovenste grafiek van figuur 2 is de horizontale pendelnystagmus te zien, in de onderste grafiek is de verticale pendelnystagmus te zien.



Figuur 2: Eye tracker beeld van patiënt 14. F= frequentie; A = amplitude

Voor de beoordeling van de kenmerken van de nystagmus werden de criteria uit tabel 2 gehanteerd. De frequentie van de nystagmus is beoordeeld in Hz (aantal slagen/seconde) en de amplitude is beoordeeld in graden ( $^{\circ}$ ). De vorm van de nystagmus is beoordeeld als een pendel of ruk. Indien er een ruknystagmus aanwezig was, werd de nystagmus vernoemd naar de richting van de snelle fase. Daarnaast is de snelheid van de langzame fase van de ruknystagmus beoordeeld: toenemend, afnemend of lineair. Zo is te zien dat er in figuur 2 gemiddeld 5,08 horizontale nystagmuslagen per seconde zijn, de verticale frequentie is 5,07 Hz. De gemiddelde horizontale amplitude is  $5,57^{\circ}$ , de gemiddelde amplitude van de verticale nystagmus is  $3,71^{\circ}$ .

Tabel 2: beoordelingscriteria analyse nystagmus

| Kenmerk nystagmus                                   | Eisen voor beoordeling                                                                                                |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Frequentie                                          | Minimaal 2 keer $\geq 1$ sec aaneengesloten fixatie waarbij minimaal 1 volledige nystagmus-slag te zien is.           |
| Amplitude                                           | Minimaal 3 keer 2 volledige nystagmus-slagen achter elkaar                                                            |
| Pendel/ruk                                          | Turven bij minimaal 6 volledige nystagmus-slagen en hierbij aangeven wat de richting is van de snelle fase van de ruk |
| Snelheid langzame fase<br>(alleen bij ruknystagmus) | Turven bij minimaal 3 keer 2 volledige nystagmus-slagen achter elkaar: afnemende, toenemende of lineaire snelheid     |



Er is gekozen om elk kenmerk van de nystagmus te beoordelen op basis van data uit meerdere metingen om zo de betrouwbaarheid van de resultaten te vergroten. Bij elk kind werd geprobeerd zoveel mogelijk informatie uit de eye tracker beelden te halen. Wanneer het bijvoorbeeld niet mogelijk was om de frequentie van de nystagmus te beoordelen vanwege een te korte fixatietijd, konden deze eye tracker beelden mogelijk wel gebruikt worden voor het analyseren van de amplitude en/of vorm.

Naast deze analyse van de nystagmus werden ook alle bekende gegevens over de leeftijd, het geslacht, de oogstand en de binoculaire visus opgenomen vanuit de database.

Op basis van de gegevens die verkregen zijn uit de eye tracker beelden en vanuit het medisch dossier werd de soort nystagmus beoordeeld. Dit is gedaan met behulp van een flowchart (figuur 3) die is ingedeeld volgens Ehrt (2012) en Hertle (2010): infantiele idiopathische nystagmus (IIN), latent nystagmus syndroom (LNS), spasmus nutans (SN) en nystagmus ten gevolge van oogheelkundige aandoeningen (NOA).



Figuur 3: Flowchart Nystagmus

## RESULTATEN

Vanuit de totale database die bestond uit 175 kinderen zijn er 18 kinderen in deze studie opgenomen op basis van de in- en exclusiecriteria. Van deze 18 kinderen zijn er 4 kinderen niet meegenomen in de analyse omdat de beschikbare data niet voldeed aan de beoordelingscriteria die vastgesteld zijn voor het analyseren van de kenmerken van de nystagmus (tabel 2). Van de overige 14 kinderen zijn in tabel 3 de leeftijd in jaren en het geslacht terug te vinden. Ook staat in tabel 3 beschreven of de CVI reeds gediagnosticeerd is en of er een oogheelkundige afwijking aanwezig is. De binoculaire visus is in Snellen genoteerd en er is gekeken naar de aanwezigheid van strabismus.

Tabel 3: Kenmerken patiëntengroep

| P  | G | Leeftijd (in jaren) | CVI vastgesteld | Oogh. afwijking               | Visus ODS (in Snellen) | Strab       |
|----|---|---------------------|-----------------|-------------------------------|------------------------|-------------|
| 1  | J | 3,6                 | Ja              | -                             | 0,35                   | Ja          |
| 2  | J | 5,5                 | Nee             | -                             | 0,16                   | Ja (OD)     |
| 3  | J | 5,8                 | Nee             | -                             | 0,25                   | Ja          |
| 4  | J | 5,9                 | Nee             | -                             | 0,1                    | -           |
| 5  | M | 4,9                 | Nee             | -                             | 0,25                   | Ja (OD)     |
| 6  | J | 5,0                 | Ja              | -                             | 0,2                    | Ja (OD)     |
| 7  | M | 5,6                 | Nee             | Opticopathie                  | 0,3                    | -           |
| 8  | M | 6,5                 | Nee             | -                             | 0,5                    | Ja (OD)     |
| 9  | J | 4,4                 | Ja              | -                             | 0,2                    | Ja (OD)     |
| 10 | J | 4,8                 | Nee             | -                             | 0,4                    | -           |
| 11 | J | 6,4                 | Ja              | -                             | 0,2                    | -           |
| 12 | J | 6,3                 | Ja              | Opticopathie                  | 0,4                    | Ja (OS/alt) |
| 13 | J | 3,4                 | Ja              | -                             | 0,15                   | -           |
| 14 | M | 3,5                 | Ja              | Albinisme, polair cataract OS | 0,12                   | -           |

P = patiënt; G = geslacht; J = jongen; M = meisje; Strab = strabismus; OD = rechter oog; OS = linker oog; ODS = rechter- en linkeroog; alt = alternerend

Er zijn 14 kinderen in de analyse opgenomen (10 jongens, vier meisjes). De kinderen waren 3,4 tot 6,5 jaar oud (mediaan 5,3 jaar). Bij zeven van de 14 kinderen (50%) is er CVI gediagnosticeerd. Bij de overige zeven kinderen is de diagnose (nog) niet met zekerheid gesteld. Drie kinderen (21%) hebben naast de (verdenking van) CVI ook een oogheelkundige pathologie. Acht kinderen (57%) hebben strabismus. De binoculaire Snellen-visus ligt tussen de 0,1 en 0,5.

In tabel 4 zijn de soort en de kenmerken van de nystagmus per kind beschreven. Hierbij is onderscheid gemaakt tussen een horizontale en verticale component van de nystagmus.

Tabel 4: Kenmerken nystagmus

| P                       | Frequentie in Hz<br>(range) | Amplitude in °<br>(range) | Vorm +<br>richting | Snelheid langzame<br>fase | Soort |
|-------------------------|-----------------------------|---------------------------|--------------------|---------------------------|-------|
| 1                       | Geen nystagmus zichtbaar    |                           |                    |                           |       |
| Horizontale nystagmus   |                             |                           |                    |                           |       |
| 2                       | 5,72 (4,77-6,67)            | 1,43 (0,72-2,58)          | Pendel             | -                         | IIN   |
| 3                       | 1,16 (0,59 - 1,74)          | 1,21 (0,55 - 2,40)        | RR                 | Lineair / afname          | LNS   |
| 4                       | 2,76 (2,70 - 2,81)          | 2,40 (0,72 - 4,22)        | Pendel             | -                         | IIN   |
| 5                       | 3,36 (2,95 - 3,66)          | 4,49 (2,78 - 7,32)        | Pendel             | -                         | IIN   |
| 6                       | -                           | 1,97 (1,65 - 2,28)        | RL                 | Toename                   | -     |
| 7                       | 4,28 (3,16 - 6,37)          | 3,04 (1,25 - 5,28)        | RL                 | Afname / lineair          | LNS   |
| 8                       | -                           | 3,57 (3,55 - 3,58)        | RL                 | Afname / lineair          | -     |
| Verticale nystagmus     |                             |                           |                    |                           |       |
| 9                       | 9,56 (8,97 - 10,14)         | 2,89 (1,80 - 4,01)        | Pendel             | -                         | IIN   |
| Gecombineerde nystagmus |                             |                           |                    |                           |       |
| 10                      | -                           | 2,71 (1,36-4,05)          | Pendel             | -                         | -     |
|                         | -                           | 2,12 (1,65-3,04)          | Pendel             | -                         |       |
| 11                      | 0,99 (0,49 - 2,01)          | 1,42 (0,85 - 3,52)        | RL / RR            | Afname                    | -     |
|                         | 0,87 (0,67 - 1,03)          | 2,49 (1,31 - 6,09)        | R↓ / R↑            | Afname / lineair          |       |
| 12                      | 2,99 (2,16 - 3,58)          | 2,57 (0,36 - 5,57)        | RR                 | Afname                    | LNS*  |
|                         | 2,39 (2,05 - 2,73)          | 1,86 (0,55 - 3,65)        | R↑                 | Lineair                   |       |
| 13                      | 4,96 (4,62 - 5,58)          | 2,92 (0,98 - 4,69)        | Pendel             | -                         | IIN   |
|                         | 4,21 (3,80 - 4,87)          | 2,89 (1,05 - 8,31)        | Pendel             | -                         |       |
| 14                      | 3,91 (2,36 - 5,08)          | 5,09 (1,97 - 9,71)        | Pendel             | -                         | NOA   |
|                         | 4,88 (3,97 - 6,32)          | 7,09 (1,18 - 17,09)       | Pendel             | -                         |       |

P = patiënt; RR = ruk-nystagmus met snelle fase naar rechts; RL = ruknystagmus met snelle fase naar links; R↑ = ruknystagmus met snelle fase naar boven; R↓ = ruknystagmus met snelle fase naar beneden; \* = horizontale component komt vaker voor dan verticale component

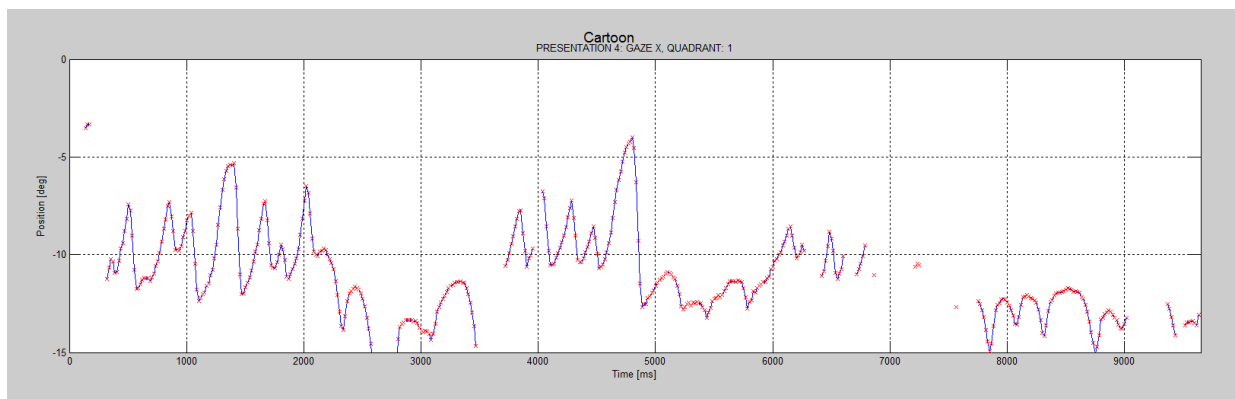
Oranje gearceerde rij = verticale component van nystagmus

Door middel van de eye tracker is zowel de horizontale als verticale component van de nystagmus vastgelegd. Hieruit blijkt dat bij zeven kinderen (50%) een horizontale nystagmus aanwezig was en bij één kind (7%) een verticale nystagmus. Vijf kinderen (36%) hebben een combinatie van een horizontale en verticale nystagmus. Vier van de vijf kinderen met een gecombineerde nystagmus zijn gediagnosticeerd met CVI.

In de totale groep kinderen was de range van de frequentie 0,87 – 9,56Hz (mediaan 3,64Hz). De range van de amplitude was 1,21 – 7,09° (mediaan 2,64°). Deze ranges laten zien dat de

spreiding van beide kenmerken tussen de kinderen erg groot is. Ook de range van de frequentie en amplitude per kind kan groot zijn. Dit is te zien bij de frequentie van patiënt 7 (4,28Hz, range 3,16 – 6,37) en de verticale amplitude van patiënt 14 (7,09°, range 1,18 – 17,09). In figuur 4 is dit terug te zien in een eye tracker beeld van patiënt 7 waarbij de frequentie van de horizontale ruknystagmus niet overal gelijk is en de amplitude van de slagen wisselt.

De mediaan van de frequentie van de kinderen die gediagnosticeerd zijn met CVI was 3,91Hz (range 0,87 – 9,56). Bij de kinderen die verdacht worden van CVI was de mediaan van de frequentie 3,36Hz (range 1,16 – 5,72). De mediaan van de amplitude van de kinderen waarbij CVI is vastgesteld was 2,73° (range 1,42 – 7,09) en van de kinderen die verdacht worden van CVI 2,55° (range 1,21 – 4,49).



Figuur 4: Eye tracker beeld van patiënt 6

Bij zeven kinderen (50%) was er een pendelnystagmus aanwezig. Van deze zeven kinderen hadden er drie kinderen een horizontale pendelnystagmus, drie kinderen hadden zowel een horizontale als verticale component en één kind had alleen een verticale pendelnystagmus. Van deze zeven kinderen met een pendelnystagmus is er bij drie kinderen CVI gediagnosticeerd, de overige vier kinderen zijn verdacht van CVI.

Een ruknystagmus was te zien bij zes kinderen (43%). Vier kinderen hadden een horizontale ruknystagmus, twee kinderen hadden zowel een horizontale als verticale component. Van deze zes kinderen met een ruknystagmus zijn drie kinderen gediagnosticeerd met CVI en drie kinderen zijn verdacht van CVI.

Bij drie kinderen was het niet mogelijk om de soort nystagmus te beoordelen, omdat de frequentie niet te bepalen was. De eye tracker beelden van patiënt 1 lieten geen nystagmus zien, maar een stabiele fixatie. Bij één kind (patiënt 11) was het niet mogelijk om de nystagmus te classificeren op basis van de eye tracker beelden, omdat de nystagmus erg wisselend was.

Van de negen kinderen bij wie de nystagmus wel te classificeren was, is er bij vijf kinderen

(36%) een IIN gevonden en bij drie kinderen (21%) een LNS. Eén kind (7%) toonde een NOA.

Van de vijf kinderen met IIN is bij twee kinderen CVI vastgesteld, de drie andere kinderen zijn verdacht van CVI. Bij het LNS zijn twee van de drie kinderen gediagnosticeerd met CVI. Bij het kind met de NOA is ook CVI vastgesteld. De mediaan van de frequentie bij de kinderen met LNS was 2,69Hz (1,16 – 4,28) en bij de kinderen met IIN 4,96Hz (2,76 – 9,56). De mediaan van de amplitude bij de kinderen met LNS was 2,22° (1,21 – 3,04) en bij de kinderen met IIN 2,89° (1,43 – 4,49).

## DISCUSSIE

In dit onderzoek is onderzocht welke soorten nystagmus er voorkomen bij jonge kinderen met (verdenking van) CVI en welke kenmerken deze nystagmus heeft. De soort nystagmus is vastgelegd met behulp van een eye tracker waarbij de oogbewegingen zijn geregistreerd, terwijl de kinderen naar een visuele stimulus keken. Op basis van deze metingen kon bij de meerderheid van de kinderen met (verdenking van) CVI het soort nystagmus, de frequentie en de amplitude kwantitatief beoordeeld worden. De resultaten laten zien dat bij vijf van de 18 geïnccludeerde kinderen een IIN voorkomt, drie kinderen hadden een LNS en één kind een NOA. Bij één patiënt was op de eye tracker beelden geen nystagmus te zien, maar een stabiele fixatie. Bij de overige acht kinderen was de soort nystagmus niet duidelijk te bepalen of waren er te weinig of geen gegevens beschikbaar.

Bij de totale groep kinderen met (verdenking van) CVI was de mediaan van de frequentie 3,64Hz (range 0,87 – 9,56) en de mediaan van de amplitude was 2,64° (1,21 – 7,09). De range van beide kenmerken van de nystagmus is groot en ook per kind kan de amplitude en de frequentie per meting erg wisselen. Zeven kinderen hadden een pendelnystagmus en zes kinderen een ruknystagmus. Zeven kinderen hadden een horizontale nystagmus, één kind toonde een verticale nystagmus op de eye tracker beelden en vijf kinderen hadden een gecombineerde verticale en horizontale nystagmus.

In dit onderzoek zijn ook patiënten opgenomen die kenmerken vertonen van CVI en waarbij de diagnose niet met zekerheid is vastgesteld. Uit de resultaten blijken geen grote verschillen tussen de patiëntengroep waarbij CVI is vastgesteld en waarbij er verdenking van CVI is. In beide groepen komt een pendel- en ruknystagmus voor. Ook de IIN en LNS komen in beide patiëntengroepen voor. De NOA komt niet voor in de groep kinderen met verdenking van CVI, maar hierbij moet opgemerkt worden dat deze soort maar één keer voorkomt in de huidige onderzoeksgroep. De mediaan van de frequentie en amplitude van beide groepen liggen dicht bij elkaar in de buurt.

In het verleden ging men ervan uit dat er geen nystagmus kon voorkomen in combinatie met CVI (Fielder & Evans, 1988). Zowel recente literatuur als dit onderzoek laten echter zien dat dit wel degelijk kan (Fazzi et al., 2007; Huo, Burden, Hoyt & Good, 1999; Salati, Borgatti, Giammari & Jacobson, 2002). Voor zover bekend is dit onderzoek het eerste onderzoek dat dieper ingaat op de soort en kenmerken van de nystagmus bij jonge kinderen met CVI. Ook in de oogheelkundige status van de kinderen werd weinig tot geen informatie gegeven over de nystagmus. Met behulp van de eye tracker was het in dit onderzoek echter mogelijk om de nystagmus gedetailleerd te onderzoeken waarbij de frequentie, amplitude en vorm nauwkeurig en kwantitatief zijn vastgelegd. Hierdoor is het gelukt om bij 14 van de 18 kinderen de vorm, amplitude en/of de frequentie van de nystagmus te beoordelen. Bij negen van de 14 kinderen was het mogelijk om ook de soort nystagmus vast te stellen. Hieruit blijkt dat de eye tracker een bruikbare methode kan zijn om de nystagmus te onderzoeken bij (jonge) kinderen.

Jacobson, Ygge en Flodmark (1998) hebben met behulp van een eye tracker onderzoek gedaan naar nystagmus bij kinderen met periventriculaire leucomalacie en oogheelkundige afwijkingen. Periventriculaire leucomalacie is een veelvoorkomende oorzaak van CVI (Boot et al., 2010). De onderzoeksgroep van Jacobson et al. (1998) bestond uit 19 kinderen in de leeftijd van 5 tot 18 jaar. Hiervan hadden 16 kinderen een horizontale nystagmus en geen van de kinderen had een verticale nystagmus. De auteurs gaven aan dat er bij veel kinderen wel verticale oscillaties aanwezig waren met een kleine amplitude en een lage frequentie. Bij Fazzi et al. (2007) hadden 14 van de 20 kinderen met CVI en een manifeste nystagmus een horizontale ruknystagmus, drie kinderen hadden een horizontale pendelnystagmus en drie kinderen hadden een rotatoire nystagmus.

In het huidige onderzoek is bij één patiënt een verticale nystagmus gevonden, vijf kinderen hadden een combinatie van een horizontale en verticale nystagmus. Wanneer dit vergeleken wordt met het onderzoek van Jacobson et al. (1998) en Fazzi et al. (2007) blijkt dat in het huidige onderzoek vaker een verticale nystagmus gesignaleerd is waarbij er niet veel verschil zit tussen de frequentie en amplitude van de verticale en horizontale component. Mogelijk is dit verschil te verklaren doordat in het onderzoek van Jacobson et al. (1998) het hoofd van het kind stabiel gehouden werd. Fazzi et al. (2007) heeft de nystagmus op basis van observaties zonder eye tracker beschreven, waardoor een verticale component mogelijk moeilijker te onderscheiden is. Daarnaast is de onderzoeksgroep in het huidige onderzoek jonger dan de onderzoeksgroep van Jacobson et al. (1998). Volgens Ehrt (2012) kan de nystagmus veranderen bij het ouder worden. Mogelijk heeft de leeftijd ook invloed op de kwaliteit en beschikbaarheid van data van het eye tracker onderzoek vanwege de aandacht en concentratie.

De data die voor dit onderzoek zijn gebruikt, zijn verzameld tijdens een longitudinaal onderzoek naar de ontwikkeling van het visueel-gestuurd kijkgedrag bij kinderen. Deze data waren in eerste instantie niet bedoeld voor het beoordelen van de nystagmus. Daarom is er in het onderzoeksprotocol geen rekening gehouden met de voorwaarden die belangrijk zouden kunnen zijn voor een betrouwbare beoordeling van de nystagmus: een stabiele hoofdhouding, de beschikbaarheid van videobeelden van het kind tijdens het onderzoek, monoculaire en binoculaire metingen en het onderscheiden van de beelden van het linker- en rechteroog tijdens de meting.

De kinderen zaten tijdens het eye tracker onderzoek zelfstandig achter de eye tracker of op schoot bij een ouder. Daardoor kon het kind het hoofd vrij bewegen en was het mogelijk om een eventuele nulzone op te zoeken of een torticollis aan te nemen waardoor de nystagmus veranderde. Ook kon een draaiende beweging of kanteling van het hoofd zorgen voor een verticale component op de eye tracker beelden die er in de werkelijkheid niet is. Patiënt 12 is gediagnosticeerd met LNS waarbij alleen een horizontale nystagmus voor kan komen (Ehrt, 2012). Mogelijk is bij patiënt 12 toch een verticale component gemeten door de eye tracker doordat het kind zijn hoofd schuin hield.

Videobeelden zijn belangrijk om de diagnose SN te kunnen stellen, omdat 'hoofdschudden' een belangrijk kenmerk van dit soort nystagmus is (Ehrt, 2012). In dit onderzoek is de differentiatie tussen een SN en IIN gebaseerd op een frequentie  $> 10\text{Hz}$  (Hertle, 2010). In Wong (2008, pg. 107) wordt de frequentie van de SN echter als  $3 - 11\text{Hz}$  aangegeven, terwijl in dit onderzoek de nystagmus met een frequentie van  $3 - 10\text{Hz}$  en pendelvorm als IIN zijn geclassificeerd. De combinatie tussen eye tracker beelden en videobeelden van het kind tijdens het onderzoek zou ondersteunend zijn voor een betere differentiatie tussen de IIN en SN. Daarnaast geven deze videobeelden extra informatie over de hoofdhouding en het kijkgedrag van het kind tijdens het eye tracker onderzoek. Saccades en doelgerichte oogbewegingen kunnen dan mogelijk gemakkelijker onderscheiden worden van de oogbewegingen die het gevolg zijn van de nystagmus.

In het huidige onderzoek zijn alle kinderen onder binoculaire omstandigheden onderzocht met de eye tracker. Het kenmerk van het LNS is echter dat deze toeneemt of pas naar voren komt bij monoculaire fixatie. Daarnaast slaat de richting van de snelle fase van de nystagmus om bij wisseling van de fixatie (Ehrt, 2012). Indien de kinderen ook in monoculaire situatie waren onderzocht, zouden deze kenmerken ook vastgelegd kunnen worden. Bij patiënt 1 is er op de eye tracker beelden geen nystagmus aanwezig, terwijl dit wel in de oogheelkundige status staat genoteerd. Mogelijk is de nystagmus van deze patiënt



alleen in monoculaire omstandigheden aanwezig en is het daarom in binoculaire omstandigheden op de eye tracker beelden niet waarneembaar.

Om een onderscheid te kunnen maken tussen gedisconjugeerde en geconjugeerde nystagmus is het van belang om ieder oog apart te kunnen meten met de eye tracker terwijl de patiënt binoculair kijkt. Met deze informatie kan een (geconjugeerde) infantiele nystagmus onderscheiden worden van een (gedisconjugeerde) nystagmus die geassocieerd is met neurologische aandoeningen en syndromen (Ehrt, 2012). In dit huidige onderzoek was het niet mogelijk om hiertussen te differentiëren op basis van de eye tracker beelden. Daarom kan niet uitgesloten worden dat de kinderen die aan dit onderzoek meededen geen neurologische nystagmus hebben. Het zou een waardevolle aanvulling zijn om de eye tracker beelden van beide ogen te vergelijken in een binoculaire situatie bij de kinderen die moeilijk te classificeren zijn, zoals patiënt 11.

De gebruikte eye tracker heeft een beperkt bereik van 60Hz, wat inhoudt dat er 60 meetpunten per seconde worden gemaakt. Om de vorm, maximale amplitude en frequentie betrouwbaar te kunnen beoordelen moet de positie van de ogen minimaal vier keer per nystagmusslag gemeten worden. Een nystagmus met een hoge frequentie van  $\geq 15\text{Hz}$  is daarom niet betrouwbaar te meten met deze eye tracker. Bij patiënt 9 is er een verticale nystagmus gemeten met een hoge frequentie (9,56Hz) en kleine amplitude (2,89°). Op de eye tracker beelden waren ook horizontale oscillaties te zien, maar het was niet mogelijk om deze te beoordelen als een nystagmus vanwege de hoge frequentie en kleine amplitude. Daarnaast kan er ook een rotatoire nystagmus voorkomen bij jonge kinderen (Shammari, Elkhamary & Khan, 2012). Deze is niet vast te leggen met de eye tracker, omdat hiermee alleen verticale en horizontale oogbewegingen gemeten worden.

De resultaten van dit onderzoek moeten met voorzichtigheid toegepast worden op de gehele populatie kinderen met CVI en nystagmus. De onderzoeksgroep bestond uit een klein aantal patiënten en bij zeven kinderen is CVI niet met zekerheid vastgesteld. Daarnaast zijn de kinderen die in dit onderzoek zijn opgenomen geselecteerd bij een slechtzienden-instituut. Mogelijk zouden de resultaten veranderen als er ook kinderen met CVI en nystagmus opgenomen zouden zijn die minder ernstig beperkt zijn in hun visueel functioneren en daarom niet bekend zijn bij een slechtzienden-instituut. Ook zijn kinderen jonger dan 3,4 jaar niet in de analyse opgenomen in dit onderzoek. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of de nystagmus bij kinderen jonger dan 3 jaar andere kenmerken heeft dan bij oudere kinderen.

Uit dit onderzoek blijkt dat er verschillende soorten nystagmus bij jonge kinderen met (verdenking van) CVI kunnen voorkomen. De orthoptist in de beroepspraktijk moet daarom alert blijven op de aanwezigheid van CVI, ongeacht de soort nystagmus.

## CONCLUSIE

Met behulp van een eye tracker kan de frequentie, amplitude en vorm van de nystagmus bij (jonge) kinderen kwantitatief in kaart worden gebracht. Met grote voorzichtigheid is te stellen dat de nystagmus bij kinderen met (verdenking van) CVI van 0 tot en met 6 jaar erg wisselend is. Ook konden de waarden binnen de resultaten van een patiënt erg wisselend zijn. De volgende vormen nystagmus kunnen voorkomen binnen deze patiëntengroep: IIN, LNS en NOA.

## AANBEVELINGEN

Een belangrijke vervolgstudie is een cross-sectioneel vergelijkend onderzoek naar de verschillen tussen de nystagmus bij kinderen met CVI, zonder CVI en verdenking van CVI bij een grotere onderzoeksgroep. Op basis van deze kennis kan beoordeeld worden of de verschijningsvorm van de nystagmus ook als diagnostisch kenmerk ingezet kan worden. Dit kan een bijdrage leveren aan een vroegere diagnosticering van CVI bij kinderen met nystagmus en zal een duidelijke handreiking zijn aan de orthoptist in de beroepspraktijk. Bovendien moet er in een volgend onderzoek rekening gehouden worden met het onderzoeksprotocol zodat de nystagmus op een betrouwbare wijze vastgelegd kan worden. Hierbij is het belangrijk om het hoofd van het kind stabiel te houden, de metingen zowel monoculair als binoculair uit te voeren en beide ogen apart in een binoculaire situatie te meten. Beschikbaarheid van videobeelden van het onderzoek naast de eye tracker beelden zal de diagnosticering en beoordeling van de nystagmus betrouwbaarder maken.

Daarnaast zou onderzocht kunnen worden of er een verband is tussen de locatie van de hersenschade en de verschijningsvorm van de nystagmus bij CVI.

## AUTEURSRECHTEN

“De auteurs verklaren het volledige auteursrecht op hun werk te bezitten. Zij vrijwaarden de Opleiding Optometrie en Orthoptie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het artikel. Vermenigvuldiging en verspreiding van dit artikel is, zonder toestemming van de Opleiding Optometrie of Orthoptie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteur zal bij eventuele publicatie, gebaseerd op het artikel, de Opleiding Optometrie of Orthoptie slechts vermelden na verleende toestemming”.

## LITERATUURLIJST

- Boonstra, N., Limburg, H., Tijmes, N., van Genderen, M., Schuil, J., & van Nispen, R. (2012). Changes in causes of low vision between 1988 and 2009 in a Dutch population of children. *Acta Ophthalmologica*, 90(3), 277-286.
- Boot, F. H., Pel, J. J. M., Van der Steen, J., & Evenhuis, H. M. (2010). Cerebral Visual Impairment: Which perceptive visual dysfunctions can be expected in children with brain damage? A systematic review. *Research in developmental disabilities*, 31(6), 1149-1159.
- Braddick, O., & Atkinson, J. (2011). Development of human visual function. *Vision research*, 51(13), 1588-1609.
- Chong, C., & Dai, S. (2014). Cross-sectional study on childhood cerebral visual impairment in New Zealand. *Journal of AAPOS*, 18(1), 71–74.
- Dutton, G. N., & Jacobson, L. K. (2001). Cerebral visual impairment in children. In *Seminars in Neonatology* (Vol. 6, No. 6, pp. 477-485). WB Saunders.
- Dutton, G. N., McKillop, E. C. A., & Saidkasimova, S. (2006). Visual problems as a result of brain damage in children. *British Journal of ophthalmology*, 90(8), 932-933.
- Ehrt, O. (2012). Infantile and acquired nystagmus in childhood. *European journal of paediatric neurology*, 16(6), 567-572.
- Fantz, R. L. (1965). Visual perception from birth as shown by pattern selectivity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 118(21), 793-814.
- Fazzi, E., Signorini, S. G., Bova, S. M., La Piana, R., Ondej, P., Bertone, C., ... Bianchi, P. E. (2007). Spectrum of visual disorders in children with cerebral visual impairment. *Journal of child neurology*, 22(3), 294–301.
- Fielder, A. R., & Evans, N. M. (1988). Is the geniculostriate system a prerequisite for nystagmus?. *Eye*, 2(6), 628-635.
- Fiori, S., & Guzzetta, A. (2015, March). Plasticity following early-life brain injury: Insights from quantitative MRI. In *Seminars in Perinatology* (Vol. 39, No. 2, pp. 141-146). WB Saunders.
- Good, W. V., Jan, J. E., Burden, S. K., Skoczinski, A., & Candy, R. (2001). Recent advances in cortical visual impairment. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 43(1), 56-60.
- Guzzetta, A., D'Acunto, G., Rose, S., Tinelli, F., Boyd, R., & Cioni, G. (2010). Plasticity of the visual system after early brain damage. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 52(10), 891-900.

- Haxby, J. V., Grady, C. L., Horwitz, B., Ungerleider, L. G., Mishkin, M., Carson, R. E., ... Rapoport, S. I. (1990). Dissociation of object and spatial visual processing pathways in human extrastriate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88(5), 1621-1625.
- Hertle, R. W. (2010). Nystagmus in infancy and childhood: characteristics and evidence for treatment. *American Orthoptic Journal*, 60(1), 48-58.
- Huo, R., Burden, S. K., Hoyt, C. S., & Good, W. V. (1999). Chronic cortical visual impairment in children: aetiology, prognosis, and associated neurological deficits. *British Journal of Ophthalmology*, 83(6), 670-675.
- Jacobson, L., Ygge, J., & Flodmark, O. (1998). Nystagmus in periventricular leucomalacia. *British journal of ophthalmology*, 82(9), 1026-1032.
- Kooiker, M. J., Pel, J. J., & van der Steen, J. (2015). The Relationship Between Visual Orienting Responses and Clinical Characteristics in Children Attending Special Education for the Visually Impaired. *Journal of Child Neurology*, 30(6), 690-697.
- Lennartsson, F., Nilsson, M., Flodmark, O., & Jacobson, L. (2014). Damage to the Immature Optic Radiation Causes Severe Reduction of the Retinal Nerve Fiber Layer, Resulting in Predictable Visual Field Defects. *Investigative ophthalmology & visual science*, 55(12), 8278-8288.
- Mishkin, M., Ungerleider, L. G., & Macko, K. A. (1983). Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *Trends in neurosciences*, 6, 414-417.
- Pel, J. J. M., Kooiker, M. J. G., van der Does, J. M. E., Boot, F. H., de Faber, J. T., van der Steen-Kant, S. P., & van der Steen, J. (2013). Orienting responses to various visual stimuli in children with visual processing impairments or infantile nystagmus syndrome. *Journal of Child Neurology*, 10(5), 1-6.
- Philip, S. S., & Dutton, G. N. (2014). Identifying and characterising cerebral visual impairment in children: a review. *Clinical and Experimental Optometry*, 97(3), 196-208.
- Salati, R., Borgatti, R., Giammari, G., & Jacobson, L. (2002). Oculomotor dysfunction in cerebral visual impairment following perinatal hypoxia. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 44(8), 542-550.

Shammari, M. A., Elkhamary, S. M., & Khan, A. O. (2012). Intracranial pathology in young children with apparently isolated nystagmus. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*, 49(4), 242-246.

Wong, A.M.F. (2008). *Eye movement disorders*. Oxford: Oxford University Press.