

## Sectie Leidraad perinatale ischemische stroke: diagnostiek, behandeling en follow-up

Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde; Sectie Kinderhematologie en oncologie;  
Werkgroep Benigne Hematologie, Commissie Pediatrische Trombose en Stroke:

A. Donker, K. Heitink, I.L. Klaassen, I.C.L. Kremer-Hovinga, D.M.W.M. te Loo, C.H. van Ommen, E. Rettenbacher, F.J. Smiers, M. Stein-wit, M.H. Suijker, M.A. Veening.

Nederlands-Vlaams werkgroep Neonatale Neurologie: C. Peeters-Scholte, R.J. Lunsing, L.S. Smit, N.E. van der Aa, J. Dudink, vertegenwoordigers van de sectie Neonatologie van de Nederlandse Vereniging voor kindergeneeskunde en van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie.

Sectie kinderrevalidatie, werkgroep cerebrale parese en werkgroep vroegbehandeling van de Vereniging voor Revalidatie Artsen: M. Ellenbroek-Hardenberg, J. van Munster

Sectie kinderradiologie en sectie neuroradiologie van de Nederlandse Vereniging voor Radiologie: M.H.G. Dremmen, L.C. Meiners.

Kinderogarts prof.dr. N. Schalijs, oogarts LUMC.

### Contactpersoon:

Dr. C.H. van Ommen, kinderarts-hematoloog

Email: [c.vanommen@erasmusmc.nl](mailto:c.vanommen@erasmusmc.nl)

Perinatale ischemische stroke; Diagnostiek en behandeling (Commissie Pediatrische Trombose en Stroke; Werkgroep Benigne Hematologie; NVK) Datum versie: def. versie 2011 2

Revisie november 2021:

Bij deze revisie werden de MRI protocollen en het advies tav trombofilieonderzoek aangepast. Verder werd een extra module over follow-up en revalidatie toegevoegd.



Nederlandse Vereniging voor  
**Radiologie**



## Inhoudsopgave

1.0 Algemeen	pag 3
1.1 Achtergrond	
1.2 Wetenschappelijke onderbouwing	
1.3 Verantwoording	
2.0 Classificatie en definities	pag 4
3.0 Module diagnostiek van perinatale ischemische stroke	pag 5
3.1 Inleiding	
3.2 Uitgangsvraag	
3.3 Aanbevelingen	
3.4 Wetenschappelijke onderbouwing	
4.0 Module behandeling van perinatale ischemische stroke	pag 10
4.1 Inleiding	
4.2 Uitgangsvraag	
4.3 aanbevelingen	
4.4 Wetenschappelijke onderbouwing	
5.0 Module follow-up en revalidatie	pag 13
5.1 Inleiding	
5.2 Uitgangsvraag	
5.3 Aanbevelingen	
5.4 Wetenschappelijke onderbouwing	
6.0 Samenvatting	pag 18
Tabel 1 EBRO gradering	pag 20
Tabel 2 Risicofactoren	pag 21
Referenties	pag 22
PreViA: Preverbal Visual Assessment vragenlijst	pag 26

### Disclaimer

Hoewel aan alle pagina's van deze leidraad de grootst mogelijke zorg is besteed, bestaat er de mogelijkheid dat delen van de informatie verouderd zijn of anderszins niet langer correct. Daarom kunnen er geen rechten aan worden ontleend. De makers van deze leidraad aanvaarden geen enkele aansprakelijkheid die zou kunnen voortvloeien uit de inhoud van de pagina's. Wel stellen zij op prijs indien zulke onjuistheden aan hen worden gemeld. Mocht u onjuistheden signaleren, wilt u deze dan bij ons melden?

## **1.0 ALGEMEEN**

### **1.1 Achtergrond**

Zowel neonataal als op de kinderleeftijd neemt de incidentie van cerebrale trombo-embolische processen toe. Dit komt enerzijds doordat het vaker gediagnostiseerd wordt door verbeterde radiologische beeldvorming en de grotere alertheid t.a.v. de diagnose, anderzijds door de voortschrijdende medische ontwikkelingen, waardoor ernstig zieke kinderen langer in leven blijven.

Deze sectie leidraad bevat aanbevelingen, die gebruikt kunnen worden voor de dagelijkse praktijk m.b.t. de diagnostiek en behandeling van perinatale ischemische stroke. De leidraad berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming. De eerste versie werd in 2011 geschreven. Bij de nieuwe versie van 2021 blijkt dat het bewijs voor de diagnostiek en behandeling van perinatale ischemische stroke nog steeds heel beperkt is. Doel van deze leidraad is het formuleren van een landelijk uniform beleid, waardoor er onderzoek gedaan kan worden naar uitkomsten en complicaties van diagnostiek en behandeling van deze (zeldzame) aandoening. Daartoe zal elke 3 jaar evaluatie van het beleid plaatsvinden met eventuele aanpassing van de leidraad.

In de leidraad komen de volgende onderwerpen aan de orde:

1. Diagnostiek van perinatale ischemische stroke
2. Behandeling van perinatale ischemische stroke
3. Follow-up van neonaten met perinatale ischemische stroke

### **Hoe is deze sectie leidraad tot stand gekomen?**

Deze sectie leidraad is een update van de leidraad uit 2011 en is tot stand gekomen door samenwerking tussen verschillende secties van landelijke verenigingen en werkgroepen: de Nederlands-Vlaamse werkgroep neonatale neurologie, die de sectie neonatologie van de NVK en de NVN vertegenwoordigt, de werkgroep pediatrische trombose en stroke van de sectie kinderhematologie van de NVK, de sectie kinderrevalidatie, werkgroep cerebrale parese en werkgroep vroegbehandeling van de Vereniging voor Revalidatie Artsen en de sectie kinderradiologie en sectie neuroradiologie van de Nederlandse Vereniging voor Radiologie.

### **1.2 Wetenschappelijke onderbouwing**

De leidraad berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek zoals samengevat in de laatste “scientific statement” van de American Heart Association and American Stroke Association van 2019 en aansluitende meningsvorming gericht op het expliciteren van goed medisch handelen.<sup>1</sup> Voor de indeling van de literatuur naar bewijskracht en niveau van bewijs werd gebruik gemaakt van de Evidence Based Leidraad Ontwikkeling (EBRO)-gradering (zie tabel 1).

### **1.3 Verantwoording**

De nieuwe leidraad is in modules gereviseerd, waardoor in de toekomst modules los van elkaar gereviseerd kunnen worden. De werkgroep Pediatrische Trombose en Stroke is als houder van de leidraad de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze sectie leidraad.

Leidraden zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen. Aangezien leidraden uitgaan van de gemiddelde patiënt,

kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de leidraad. Afwijken van leidraden is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk.

## **2.0 CLASSIFICATIE EN DEFINITIES**

Perinatale ischemische stroke wordt gedefinieerd als een heterogene groep cerebrovasculaire aandoeningen ten gevolge van focale cerebrale arteriële of veneuze occlusie, die ontstaat vanaf 20 weken zwangerschapsduur tot 28 dagen postpartum.<sup>2</sup> Perinatale ischemische stroke wordt geclassificeerd op basis van de leeftijd waarop de diagnose wordt gesteld, omdat het exacte moment van het ontstaan van de stroke vaak niet vast te stellen is. De meeste vormen van perinatale ischemische stroke zijn symptomatisch gedurende de eerste dagen na de geboorte zoals neonatale arteriële ischemisch stroke (AIS), cerebrale sinoveneuze trombose (SVT) en het periventriculaire infarct (PVI). Bij *veronderstelde* AIS en PVI wordt de diagnose pas retrospectief na de 28<sup>ste</sup> dag postpartum gesteld.<sup>3 4</sup> De overall prevalentie van perinatale ischemische stroke bij à terme geboren en wordt ingeschat op 1:1100.<sup>5</sup>

### **Arterieel ischemisch stroke (AIS)**

AIS wordt gedefinieerd als een duidelijk omschreven infarct in het stroomgebied van 1 of meerdere cerebrale arteriën bij radiologisch of neuropathologisch onderzoek. Uitgesloten van deze definitie zijn andere ischemische afwijkingen zoals waterscheidingsinfarcten, waarbij er geen primaire vaatafsluiting is. AIS wordt veroorzaakt door vernauwing van intracraniële arteriën door een trombus of vasospasme dan wel door embolieën afkomstig uit extracraniële vaten zoals de navelstrengvaten, de placenta of het hart. Neonatale AIS wordt gediagnosticeerd bij 6 tot 17 per 100 000 a terme levendgeborenen.<sup>4,6-8</sup> De incidentie bij prematuur geboren kinderen is nog hoger.

**Veneuze perinatale stroke**<sup>9</sup> kan worden onderverdeeld in:

#### **1. Sinoveneuze trombose (SVT)**

SVT wordt gedefinieerd als trombose in een of meer cerebrale venen of durale sinussen; hierbij kunnen corticale venen of veneuze anastomosen tevens getromboseerd zijn. Trombose van de veneuze sinus kan plaatsvinden in het oppervlakkige of het diep veneuze systeem. De incidentie varieert tussen 1 en 12 per 100 000 levendgeborenen.<sup>10</sup> Meer dan 50% van de neonaten met SVT heeft een parenchymateus veneus infarct, dat vaak hemorragisch van aard is. Met name bij SVT spelen peri- en postnatale risicofactoren een belangrijke rol.<sup>11</sup>

#### **2. Periventriculair infarct (PVI)**

De meest voorkomende aandoening ten gevolge van een intraventriculaire bloeding is het periventriculaire infarct (PVI). Dit ontstaat vaak bij de premature pasgeborene a.g.v. veneuze stuwung na een bloeding en kan hemorragisch transformeren.<sup>12</sup> Soms is deze laesie moeilijk te onderscheiden van een primaire cerebrale bloeding.

### 3.0 MODULE DIAGNOSTIEK VAN PERINATALE ISCHEMISCHE STROKE

#### 3.1 Inleiding

Bij à terme neonaten manifesteert neonatale AIS zich typisch met unilaterale repetitieve clonische convulsies op dag 1 tot 3 bij na de bevalling. Andere symptomen kunnen zijn: verminderd bewustzijn, abnormale tonus, focale neurologische defecten, onverklaarbare apneus en voedingsproblemen. Meestal betreft het ischemie van de arteria cerebri media, vooral aan de linkerzijde. Bij prematuren is de eerste uiting vaak minder specifiek.<sup>13</sup>

Neonatale SVT manifesteert zich vaak acuut met zowel focale als systemische symptomen, zoals convulsies, apneus, encefalopathie, voedingsproblemen en prikkelbaarheid. Een bolle fontanel of groeiende schedelomvang wordt bij enkele patiënten gerapporteerd.

De pathogenese van neonatale AIS en SVT is niet altijd bekend. Wel zijn er diverse risicofactoren bekend. Voor AIS zijn maternale koorts, pre-eclampsie, oligohydramnion, een kunstverlossing, tekenen van foetale nood, een pH < 7,1 een Apgar score bij 5 min < 7, reanimatie bij de geboorte, hypoglycemie, mannelijk geslacht en small for gestational age beschreven.<sup>14</sup> Voor SVT wordt extracorporele membraan oxygenatie, congenitale hartafwijkingen, en genetische trombofilie gerapporteerd als oorzaak.<sup>15</sup>

#### 3.2 Uitgangsvraag

Wat is de optimale diagnostiek bij verdenking perinatale ischemische stroke?

#### 3.3 Aanbevelingen

1. Verricht naast een standaard echo onderzoek van de hersenen aangevuld met echo doppler, een MRI scan met conventionele transversale en coronale T2 gewogen, sagittale T1 gewogen, en diffusie gewogen (DW) opnamen met apparent diffusion coëfficiënt (ADC) map en susceptibiliteits (SWI) opnamen (en evt inversion recovery opnamen), bij voorkeur binnen 3-6 dagen na de stroke. Aanvullend kunnen bij **neonatale AIS**, een Magnetische Resonantie Angiografie (MRA) (en evt. arterial spin labelling (ASL)) gemaakt te worden.
2. Verricht bij klinische verdenking **neonatale SVT of PVI** een transversale en sagittale T1 MRI en 3-dimensionale magnetische resonantie venografie (MRV).
3. Onderzoek zo mogelijk de placenta op trombi en placenta-insufficiëntie bij alle neonaten met perinatale ischemische stroke. Stuur de placenta daarvoor in voor pathologisch anatomisch onderzoek.
4. Verricht een hartechografie bij neonaten met **AIS** om een eventuele cardio-embolische oorzaak op te sporen.
5. Bij aanwezigheid van centraal veneuze lijnen wordt geadviseerd om actief echografisch te zoeken naar lijntrombi of trombi in de grote vaten zoals vena cava.
6. Neem een uitgebreide anamnese af naar maternale, foetale en neonatale risicofactoren om de pathogenese van neonatale AIS, SVT en PVI te achterhalen.
7. Verricht niet standaard aanvullend onderzoek naar trombofilie bij perinatale AIS, SVT en PVI

8. Overweeg trombofilieonderzoek bij neonatale **SVT en PVI** met een positieve familieanamnese (bij 1<sup>e</sup> graad verwanten) voor trombose.

### 3.4 Wetenschappelijke onderbouwing

#### **Inleiding**

Er zijn vooral case-series en case-control studies verschenen op het gebied van de diagnostiek bij neonaten met AIS, SVT en PVI.

#### **Conclusie diagnostiek**

<b>Graad 3</b>	De overall sensitiviteit van echografie voor detectie van AIS in het stroomgebied van de arterie cerebri media is significant hoger voor een geoefende echografist (87% [95% CI: 79-95%]) dan voor niet-geoefende echografist (72% [95% CI: 61-83%])  <i>Bron (Olive 2019)</i>
<b>Graad 3</b>	Echografie van AIS laat een abnormale bevinding zien in 68% van de kinderen op dag 1-3 ten opzichte van 87% op latere tijdstippen (dag 4-14)  <i>Bron (Cowan 2005)</i>
<b>Graad 3</b>	Voor detectie van AIS is diffusie gewogen MRI (DW MRI) inclusief meting van de apparent diffusion coefficient (ADC) binnen 3-6 dagen na de stroke de meest sensitieve methode  <i>Bron (van der Aa 2013, Mirsky 2017, Lee 2017, Wagenaar 2017)</i>
<b>Graad 3</b>	Resting state fMRI kan bij AIS bijdragen om de motorische en spraak/taal uitkomst beter te bepalen.  <i>Bron (Saunders 2019, Carlson 2019)</i>
<b>Graad 3</b>	Kinderen met perinatale stroke hebben niet vaker trombofilie dan controle patiënten.  <i>Bron (Curtis 2017, Lehman 2017)</i>

#### **Samenvatting literatuur**

##### Neonatale AIS:

##### *Cerebrale beeldvorming*

Uit verschillende onderzoeken is gebleken dat echografisch onderzoek onvoldoende sensitief is als enige diagnostische methode voor neonatale AIS, waarbij aan het einde van de eerste levensweek de afwijkingen echografisch beter zichtbaar zijn.<sup>16</sup> In 32 van 46 (68%) neonaten was de echo afwijkend op dag 1-3, na dag 4 was de echo afwijkend in 87% van de neonaten. Een recente studie laat zien dat in geoefende handen de sensitiviteit voor het vinden van neonatale AIS wel hoger is dan eerder gedacht. De overall sensitiviteit van echografie voor detectie van AIS in het stroomgebied van

de arteria cerebri media was 87% (95% CI: 79-95%) voor een geoefende echografist en 72% (95% CI: 61-83%) voor een niet-geoefende echografist ( $p=0.002$ ). De sensitiviteit nam toe na de eerste 24 uur van 83 tot 86% voor de geoefende echografist en van 61 tot 66% voor de niet-geoefende echografist.<sup>17</sup> Echter voor kleine infarcten, AIS buiten het gebied van de arterie cerebri media en gedetailleerde informatie over de precieze locatie en uitgebreidheid is andere radiologische diagnostiek nodig. Computed tomografie (CT) wordt niet aanbevolen i.v.m. straling en lage sensitiviteit in de acute fase.<sup>18</sup>

Voor detectie van AIS is diffusie gewogen (DW-) MRI inclusief meting van de apparent diffusion coefficient (ADC) de meest sensitieve methode, bij voorkeur binnen 3-6 dagen na de stroke.<sup>19,20,21</sup> Betrokkenheid van de corticospinale banen ter plaatse van het achterste been van capsula interna (PLIC) of in het middelste deel van de cerebrale pedunkel heeft een hoge hoge predictieve waarde voor het ontwikkelen van cerebrale parese.<sup>22-24</sup> Het kan 1-2 dagen duren voordat descenderende corticospinale banen aankleuren op de DW-MRI. Daarom wordt geadviseerd om niet 'te vroeg' te scannen, idealiter pas vanaf 48u na het ontstaan van symptomen.<sup>24</sup>

Recent werd een relatie aangetoond tussen het relatieve stroke volume en de kans op cerebrale parese op 2 jarige leeftijd, met name in de basis pontis en de basale ganglia.<sup>25</sup>

Ook m.b.v. fractionale anisotropie (FA) waarden uit de diffusie-tensor imaging (DTI) opnames kan voorspeld worden of er later een cerebrale parese gaat optreden. Met name de FA color-coded map kan hiervoor gebruikt worden<sup>26</sup>, maar vindt nog vooral in onderzoek setting plaats.

Slechts in 1 case report is er een arteriële halsdissectie gevonden als oorzaak voor de AIS.<sup>27</sup> Om die reden wordt geadviseerd om niet standaard een echo of MRA halsvaten te maken. Wel wordt een echo of MRA halsvaten geadviseerd op basis van anamnese van traumatische partus met tractie aan de nek en/of bevindingen bij echo doppler.

Resting state fMRI kan bijdragen in zowel het bepalen van de motor als taal netwerk connecties na AIS en het beoordelen van het nut van interventies.<sup>28,29</sup> Vooralsnog wordt deze techniek met name voor onderzoeksdoeleinden gebruikt.

### *Risicofactoren*

De pathogenese van neonatale AIS is niet altijd bekend. Men veronderstelt dat de placenta een belangrijke rol speelt in het ontstaan van neonatale AIS en de belangrijkste bron is van embolieën. Door de foetale circulatie zal een eventuele embolie via de vena umbilicalis bij voorkeur naar de linker cerebrale hemisfeer migreren via het open foramen ovale.<sup>30</sup> In studies waarbij de placenta nog voorhanden was voor diagnostiek, werd bij 80% een placenta aandoening gevonden zoals foetale placentaire trombotische vasculopathie of chorioamnionitis.<sup>31,32</sup> Het is daarom belangrijk de placenta te inspecteren en op te sturen naar de patholoog anatoom. Andere potentiële emboliebronnen zijn het hart, OK of catheters.<sup>33</sup> Verder kan bij een traumatische geboorte dissectie van cervicale arteriën een bron zijn van embolieën.<sup>27</sup> Bij aanwezigheid van centrale lijnen wordt geadviseerd actief naar lijn trombi of trombi in de grote vaten zoals de vena cava te zoeken als mogelijke oorzaak van AIS.<sup>34</sup>

Neonatale AIS is een multifactoriële aandoening, Bij meer dan 75% van de neonaten met AIS zijn risicofactoren aanwezig. Verschillende maternale, foetale en neonatale risicofactoren worden geassocieerd met AIS. Belangrijke risicofactoren zijn: mannelijk geslacht, obstetrische factoren zoals eerste zwangerschap, keizersnede, en peri-partum hypoxie en foetale/neonatale infectie (zie verder tabel 2).<sup>14,35-37</sup> De rol van trombofilie in het ontstaan van AIS is lang onduidelijk geweest. Een review artikel over perinatale ischemische stroke laat zien dat protrombotische stollingsafwijkingen gevonden worden bij 42-78% van de neonaten met AIS.<sup>38</sup> De meeste studies waren echter retrospectief uitgevoerd, met kleine patiënten aantallen en zonder controlegroep, waardoor conclusies moeilijk getrokken kunnen worden. Gunther et al. verrichtten een case-control studie bij 91 neonaten met AIS. Verhoogde lipoproteïne (a) was de belangrijkste stollingsafwijking OR 4.8 (95% CI: 2.2 – 10.9), gevolgd door Factor V G1691A (of Factor V Leiden) (OR 3.9, 95%CI 1.7 – 9).<sup>39</sup> Echter, in een recente case-control studie bij 135 kinderen met een perinatale ischemische stroke en 77 controle patiënten werd bij stroke patiënten niet vaker trombofilie geconstateerd dan bij de controle patiënten. De frequentie van protrombotische risicofactoren bij de patiënten was zeer laag en gelijk aan de controle groep.<sup>40</sup> In de studie van Lehman et al. verhoogde trombofilie het risico op recidief stroke niet, behalve bij 1 patiënt met een gecombineerde antitrombine en proteïne C deficiëntie. In deze studie was een positieve familieanamnese voor trombose geen voorspeller voor een abnormale trombofilie test.<sup>41</sup>

#### Neonatale SVT:

##### *Cerebrale beeldvorming*

Voor de diagnose van neonatale SVT is zowel echografie als CT venografie minder geschikt gezien de straling. De gouden standaard is een conventionele T1 MRI en MRV,<sup>10,42</sup> alhoewel trage flow en hoger hematocriet additionele sequenties mogelijk kan maken.

##### *Risicofactoren*

De pathogenese van neonatale SVT is niet altijd duidelijk. Verschillende risicofactoren, vaak in combinatie, zijn geassocieerd met het ontstaan van neonatale SVT. Ook deze risicofactoren kunnen onderverdeeld worden in maternale, foetale en neonatale risicofactoren. Veel voorkomende risicofactoren zijn zwangerschapshypertensie, chorioamnionitis, foetale distress, meningitis, mechanische sinus compressie en peripartum asphyxie.<sup>10,43</sup> Het is onduidelijk of trombofilie het risico op neonatale SVT verhoogt. Een meta-analyse van 2010 met inclusie van voornamelijk retrospectieve case series laat een verhoogd risico zien bij neonaten en kinderen op SVT bij trombofilie. In een recente case-control studie was FII mutatie significant geassocieerd met een verhoogd risico op neonatale SVT (OR 10.9; 95%CI: 1.09-110.35) in tegenstelling tot FV Leiden mutatie en MTHFR mutatie. De significantie verdween na correctie voor het geslacht.<sup>44</sup>

#### **Overwegingen**

Afgelopen jaren zijn veel kinderen met AIS getest op protrombotische risicofactoren. Er werd een extreem kleine opbrengst van deze testen op de leeftijd van 6 maanden gevonden. Nieuwe case-control studies laten zien dat trombofilie het risico op AIS en recidief stroke niet verhoogt. Bovendien komt een recidief AIS in het algemeen al heel weinig voor. Daarom adviseren wij om geen trombofilieonderzoek in te zetten bij neonaten met AIS.



Bij neonatale SVT is de rol van trombofilie zowel bij het ontstaan van neonatale SVT als bij het optreden van een recidief onduidelijker. Om die reden adviseren wij om alleen trombofilie onderzoek te overwegen bij een SVT met een positieve familie anamnese (bij 1<sup>e</sup> graads verwanten) voor trombotische complicaties.

## 4.0 MODULE BEHANDELING VAN PERINATALE ISCHEMISCHE STROKE

### 4.1 Inleiding

Zowel voor neonatale AIS als SVT is de behandeling gebaseerd op case-reports en case-series. Grote studies ontbreken door de zeldzaamheid van de aandoening.

### 4.2 Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling van perinatale ischemische stroke?

### 4.3 Aanbevelingen

1. Behandel neonaten met **AIS, SVT en PVI** met ondersteunende maatregelen, zoals anti-epileptica en antibiotica en reguleer de glucose spiegels.
2. Behandel neonaten met **AIS** niet met antistollingstherapie, tenzij er een cardio- embolische oorzaak is.
3. Behandel neonaten met **AIS** door een cardio-embolische oorzaak met antistollingstherapie (bij voorkeur LMWH). De duur is afhankelijk van de cardiale toestand.
4. Overweeg bij **recidief AIS** de patiënt te behandelen met trombocyten aggregatieremming dan wel anticoagulantia afhankelijk van de oorzaak.
5. Behandel neonaten met een **SVT** zonder grote intracerebrale bloeding met LMWH of UFH totdat de trombus verdwenen is met een maximum van 12 weken.
6. Vervolg neonaten met **SVT** en grote intracerebrale bloeding echografisch, weeg dan de risico's van behandeling met LMWH af tegen kans op uitbreiding van de SVT.
7. Overweeg bij à terme neonaten met **SVT** en thalamusbloeding t.g.v. SVT te starten met LMWH.
8. Bij **PVI** wordt geen antistolling geadviseerd, alleen ondersteunende maatregelen.

### 4.4 Wetenschappelijke onderbouwing

#### *Inleiding*

Gerandomiseerde en gecontroleerde studies zijn tot op heden niet verricht bij neonaten met perinatale ischemische stroke.

#### *Conclusie behandeling*

<b>Graad 3</b>	Het recidief risico van AIS is zeer klein (1-2%). <i>Bron (Fullerton 2007)</i>
<b>Graad 3</b>	Uitbreiding van SVT treedt minder vaak op bij neonaten met antistollingstherapie (LMWH of UFH) dan bij neonaten zonder antistollingstherapie <i>Bron (Moharir 2010)</i>
<b>Graad 3</b>	Antistolling lijkt veilig bij neonaten met SVT, ook bij neonaten met een thalamusbloeding <i>Bron (de Veber 2001, Kersbergen 2009)</i>

## **Samenvatting literatuur**

Internationale richtlijnen over behandeling van perinatale ischemische stroke zijn vooral gebaseerd op case-series en expert consensus.<sup>18,45,46</sup> In de acute fase zijn zowel bij neonatale AIS, SVT en PVI maatregelen zoals stabilisatie van respiratie en circulatie en een goede hydratatie toestand van groot belang. Neonatale convulsies beïnvloeden de uitkomst negatief en dienen adequaat behandeld te worden. Laagdrempelig starten van sepsis/meningitis therapie wordt geadviseerd tot bekend worden van bloed en liquorkweken. Ook het behandelen van een hypoglycemie is belangrijk.<sup>14</sup>

## **Overige overwegingen**

### Neonatale AIS

Er zijn nog geen studies beschikbaar over therapie bij neonaten met AIS. Daar het recidief risico zeer klein is, wordt vooralsnog geadviseerd geen antistollingstherapie te starten bij neonatale AIS.<sup>47</sup> Ook zijn er nog geen studies voorhanden m.b.t. endovasculaire therapie, zoals intra-arteriële trombectomie. Men zou dit kunnen overwegen bij een cardio-embolische oorzaak van AIS, dit is echter zeldzaam en een logistieke uitdaging op de neonatale leeftijd. Antistollingstherapie wordt geadviseerd bij neonaten met een cardio-embolische oorzaak van AIS, ivm een hoger recidief risico (op basis van gegevens bij volwassenen). Voor doseringsschema's voor laag-moleculair-gewicht heparine (LMWH) en ongefractioneerde heparine (UFH) wordt verwezen naar de leidraad: Diagnostiek en behandeling van neonaten en kinderen met veneuze trombose.

(<https://kindertrombose.nl/veneuze-trombo-embolische-complicaties-bij-neonaten-en-kinderen/>)

De voorkeur t.a.v. het type antistollingsmiddel bij behandeling van AIS gaat bij de werkgroepleden uit naar LMWH i.v.m.: minder controles, mogelijk lager risico op bloedingen, en een betere instelbaarheid dan UFH.

Bij recidief AIS kan behandeling met trombocytenaggregatieremmers dan wel anticoagulantia (afhankelijk van de oorzaak) overwogen worden. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid en effectiviteit van trombolytica voor de behandeling van neonatale AIS.

Op dit moment zijn er diverse trials gaande over neuroprotectie na perinatale ischemische stroke, o.a. met intranasale stamcellen (NCT03356821) en erythropoietine (NCT03171818). Klinisch is dit nog geen bewezen therapie.

### Neonatale SVT:

Ook bij neonatale SVT is het recidief risico klein.<sup>47,48</sup> Echter, een kleine studie liet uitbreiding van SVT zien bij 10 van de 35 neonaten zonder antistollingstherapie en bij slechts 1 van de 22 neonaten met antistollingstherapie.<sup>49</sup> Alhoewel er geen gerandomiseerde studies beschikbaar zijn, lijkt antistolling bij neonaten met SVT veilig.<sup>50,51</sup> Om deze reden adviseert het American College of Chest Physicians (ACCP) en de American Society of Hematology (ASH), neonaten met SVT zonder ernstige intracerebrale bloedingen te behandelen met anticoagulantia.<sup>45,52</sup> Kersbergen et al. liet zien dat behandeling met LMWH ook bij neonaten met een thalamusbloeding door SVT veilig is.<sup>53</sup> Bij behandeling is goede follow-up van de bloeding noodzakelijk. Voor doseringen van anticoagulantia wordt verwezen naar de leidraad: Diagnostiek en behandeling van veneuze trombose bij kinderen.

(<https://kindertrombose.nl/veneuze-trombo-embolische-complicaties-bij-neonaten-en-kinderen/>)

Bij een asymptomatische SVT als toevalsbevinding (bv trombus in de sinus transversus bij post-operatieve cardiologische patiënt) bij routine echografische screening met nog perfusie langs de trombus, is het advies goed te hydreren en veneuze afvloed te garanderen door belemmerende

factoren van veneuze afvloed te verwijderen (bv. uithalen infuuslijnen, verplegen met hoofd in de midline, verlagen PEEP). Ook is het advies echografische te vervolgen. Bij uitbreiding trombus kan dan eventueel alsnog gestart worden met antistolling.<sup>54,55</sup>

#### Neonatale PVI

Voor de behandeling van neonatale PVI is ondersteunende therapie belangrijk, het is niet nodig antitrombotische medicatie te geven.

## 5.0 FOLLOW-UP EN REVALIDATIE

### 5.1 Inleiding

Zowel voor neonaten met AIS, SVT als PVI is multidisciplinaire follow-up belangrijk. Tijdige herkenning van Cerebrale Parese (CP) is essentieel om vroege interventie mogelijk te maken.

#### Cerebrale Parese (CP)

Perinatale ischemische stroke kan tot het klinisch beeld van een Cerebrale Parese leiden.<sup>56</sup> Cerebrale Parese (CP) wordt gedefinieerd als een klinisch syndroom gekenmerkt door een persisterende houdings- of bewegingsstoornis ten gevolge van een niet-progressief pathologisch proces dat de hersenen tijdens hun vroege ontwikkeling heeft beschadigd. Naast de stoornissen in de motorische functies die bij CP centraal staan, is er een verhoogd risico op het ontwikkelen van stoornissen in de fysieke belastbaarheid (bv epilepsie), mentale functies (bv. prikkelverwerking), visuele functies (bv. visuele informatieverwerking of gezichtsvelddefecten), stemspraakfuncties (bv. mondmotoriek).<sup>3,4,57</sup> Deze stoornissen hebben gevolgen voor activiteiten zoals grof -en fijn motorische vaardigheden, de fysieke en mentale belastbaarheid, de eet -en drinkvaardigheden, de communicatie, cognitie en gedrag. In Nederland is de prevalentie van CP 2 per 1000 levend geboren kinderen. Een van de grootste risicofactoren voor het ontstaan CP is prematuriteit en de combinatie met een laag geboorte gewicht.

De klinische diagnose van CP moet zo vroeg mogelijk gesteld worden. Als de klinische diagnose niet met zekerheid gesteld kan worden, moet de interim diagnose 'hoog risico op CP' gesteld worden. In de 'clinical guidelines recommendations for Health professionals' (zie bijlage) van Novak et al. staat goed beschreven hoe deze diagnose vastgesteld wordt.

#### Cerebrale visus stoornis

Perinatale ischemische stroke kan tot cerebrale visusstoornis of gezichtsvelddefecten leiden.<sup>58</sup> Visusstoornissen worden met name gezien bij kinderen met uitgebreide afwijkingen in het gebied van de a. cerebri media en minder bij corticale takken hiervan. Visuele functie van kinderen die nog niet kunnen spreken, kunnen geëvalueerd worden met de Preverbal Visual Assessment (PreViA) vragenlijst.<sup>59</sup>

Ook kunnen gezichtsveld defecten betrouwbaar gemeten worden met een conventionele MRI op de leeftijd van 3 maanden of met DTI-tractografie.<sup>60</sup>

#### Uitgangsvraag

Wat is de optimale follow-up bij neonaten met perinatale ischemische stroke?

#### 5.3 Aanbevelingen:

1. Vervolg neonaten met een perinatale ischemische stroke op de gecorrigeerde kalenderleeftijd van 3 maanden op de polikliniek kinderneurologie, bij voorkeur samen met een kinderfysiotherapeut, met een combinatie van een gerichte anamnese (uitvragen van risicofactoren voor CP), neurologisch onderzoek en gestandaardiseerd bewegingsonderzoek (bijv. General Movements Assessment -GMA- of Hammersmith Infant Neurological Examination -HINE-). Overweeg EEG onderzoek, indien kliniek, zoals staren of aanvallen. Informeer ouders, hoe ze aanvallen inclusief salaam krampen kunnen herkennen.

2. Overweeg verwijzing bij (verdenking op) CP en verminderde handfunctie op de leeftijd van minimaal 3 maanden naar een revalidatiearts gespecialiseerd in vroegbehandeling en aangesloten bij het 'CP net' (zie <https://www.cp-net.nl> voor intensieve thuisinterventie met modified constraint-induced movement therapy (mCIMT)). Verwijs tevens naar een eerstelijns kinderfysiotherapeut.
3. Neem op de leeftijd van 3 maanden de PreViA vragenlijst af. Indien er een score van 7 of lager (van de 30 op de globale score) of bij (verdenking op) cerebrale slechtheid of visusafwijkingen verwijs dan naar een kinderoogarts om zo nodig visuele begeleiding in te schakelen.
4. Controleer neonaten met doorgemaakte thalamus bloeding of ischemische stroke op de ontwikkeling van elektrische status epilepticus in slow wave sleep (ESES) door seriële EEGs in slaap te maken na de leeftijd van 2 jaar, bijvoorbeeld na 3 en 5 jaar, of bij een knik in de cognitieve of spraak/ontwikkeling.
5. Vervolg neonaten met perinatale ischemische stroke volgens het landelijke neonatale follow-up protocol. <https://www.neonatalefollowup.nl/>

#### 5.4 Wetenschappelijke onderbouwing

##### **Inleiding**

Op het gebied van herkennen van CP zijn verschillende systematische reviews gedaan, waarvan die van Novak et al. de meest recente is.<sup>61</sup>

##### **Conclusies follow-up en revalidatie**

<b>Graad 1</b>	Voor de gecorrigeerde leeftijd van 5 maanden zijn de meest voorspelbare methoden om CP te diagnosticeren: neonatale MRI (86%-89% sensitiviteit), de Prechtl Qualitative Assessment of General Movements (98% sensitiviteit), en de Hammersmith Infant Neurological Examination (90% sensitiviteit).  <i>Bron Novak I 2017</i>
<b>Graad 1</b>	Na de gecorrigeerde leeftijd van 5 maanden zijn de meest voorspelbare methoden om CP te diagnosticeren: neonatale MRI (86%-89% sensitiviteit), de Hammersmith Infant Neurological Examination (90% sensitiviteit) en Developmental Assessment of Young Children.  <i>Bron Novak I 2017</i>
<b>Graad 3</b>	Modified constraint-induced movement therapy (mCIMT) verbetert de handfunctie meer dan babymassage bij jonge kinderen 3-8 maanden met asymmetrische handfunctie, verdacht voor het ontwikkelen van een unilaterale cerebrale parese  <i>Bron Eliasson AC, 2017</i>

<b>Graad 3</b>	Gezichtsveldafwijkingen zijn de meest voorkomende visuele stoornissen na perinatale ischemische stroke  <i>Bron Crawford LB, 2018; Koenraads Y, 2016</i>
----------------	--

<b>Graad 3</b>	90% van neonaten met perinatale thalamus schade ontwikkelen ESES na de leeftijd van twee jaar, gerelateerd aan een afname van het thalamus volume  <i>Bron van den Munckhof B, 2020</i>
----------------	---

### **Samenvatting literatuur**

Het tijdsraam waarin het brein in grote mate nieuwe verbindingen aanlegt door nieuwe synapsen te vormen (synaptogenese) en overbodige synapsen te verwijderen (pruning) wordt vaak onvoldoende benut bij kinderen met hoog risico op CP. Het is van belang om de gevolgen van perinatale ischemische stroke zo *snel mogelijk te herkennen*, zodat *vroege interventie* mogelijk is, waardoor de neurale plasticiteit en functie geoptimaliseerd worden.<sup>61</sup> Ouders ervaren in deze vroege fase verdriet, onzekerheid en verlies. Dit heeft invloed op de interactie met de pasgeborene en op het hele gezin. Communicatie met ouders moet bestaan uit een serie van goed geplande, empathische gesprekken, met beide ouders, met oog op het hele gezin.

De beschadigingen ten gevolge van perinatale ischemische stroke en de functionele consequenties ervan ontwikkelen en veranderen in de loop van de tijd door groei en ontwikkeling van het kind. Om die reden is *langdurige multidisciplinaire follow-up* noodzakelijk.<sup>62</sup>

### **Vroege detectie '(hoog risico op) CP'**

In een systemische literatuur review van Novak et al. wordt geadviseerd om elke neonat met risicofactoren op CP (bv. prematuriteit, neonatale encefalopathie, opname op NICU en stroke) op vaste momenten te evalueren t.b.v. vroege detectie van neonaten met een '(hoog risico op) CP'.

De diagnose '(hoog risico op) CP' kan bevestigd worden door (DW-)MRI en gestandaardiseerd bewegingsonderzoek. De MRI op de à terme leeftijd kan het ontstaan van CP in de premature populatie, exclusief de CNS malformaties, goed voorspellen (sensitiviteit 86–100%, specificiteit 87–97%).<sup>63</sup> De MRI heeft een sensitiviteit van 97-100% op de à terme leeftijd voor veranderingen in de witte stof. Daarnaast kan de MRI voorspellen hoe de bewegings -en andere stoornissen zijn verdeeld over het lichaam.<sup>64</sup>

*Vanaf de gecorrigeerde kalenderleeftijd van 3 maanden tot 5 mnd (tijdens de 'fidgety' bewegingsperiode)* is gestandaardiseerd bewegingsonderzoek d.m.v. de GMA (General Movements Assessment) sensitief genoeg om met grote waarschijnlijk de neonaten met een '(hoog risico op) CP' te detecteren. De combinatie van de HINE (Hammersmith Infant Neurological Examination) en GM's geeft een betere predictie ten aanzien van unilateraal en bilateraal aangedane CP.<sup>65</sup>

*Vanaf de gecorrigeerde kalenderleeftijd van 5 maanden* is gestandaardiseerd bewegingsonderzoek d.m.v. de HINE sensitief genoeg om met grote waarschijnlijkheid de baby's met een '(hoog risico op) CP' te detecteren.

Wanneer de HINE niet beschikbaar is, kan de Developmental Assessment of Young Children (DAYC) of de Alberta Infant Motor Scale (AIMS) afgenomen worden.<sup>61</sup>

Op deze leeftijd zijn belangrijke signalen voor CP: niet zelfstandig kunnen zitten bij 9 maanden, hand asymmetrie, onmogelijkheid om gewicht te nemen op de benen met de voeten plat op de grond. Door middel van de HINE cut-off scores kan de ernst worden ingeschat van de CP (HINE < 40 past bij GMFCS 4-5) en kan worden ingeschat of het een unilaterale of bilaterale CP betreft. Afnemen van de HINE wordt geadviseerd bij 6, 9 en 12 maanden.

### ***Interventie & follow up***

Vroegtijdige interventie ter verbetering van de arm/handfunctie is bewezen effectief bij kinderen. Uitgebreid oefenen met de aangedane ledemaat verbetert de functie.<sup>66</sup>

In de studie van Eliasson werden 37 kinderen in de leeftijd van 3-8 maanden met asymmetrische handfunctie, verdacht voor het ontwikkelen van een unilaterale cerebrale parese, gerandomiseerd behandeld met babymassage of mCIMT. Op de leeftijd van 18 maanden werd een significant verbeterde handfunctie gezien, meer bij baby mCIMT dan bij baby massage.<sup>66</sup> Op dit moment loopt er een grote fase 3 studie om dit effect beter te bestuderen (NCT03910075).

Een literatuur review van Crawford toonde aan dat gezichtsvelddefecten de meest voorkomende visuele afwijkingen zijn na perinatale ischemische stroke, met name bij status na groot infarct in het gebied van de arteria cerebri media of arteria cerebri posterior.<sup>58</sup>

Het risico op het ontstaan van het syndroom van West (salaamkrampen) is geassocieerd met de grootte van het infarct. In een groep van 64 neonaten met een perinataal AIS, ontwikkelden er 9 salaamkrampen. Deze werden vergeleken met 16 neonaten die geen salaamkrampen kregen. Bij 67% van de kinderen met salaamkrampen was er schade aan de diepe grijze stof t.o.v. bij 25% van de kinderen zonder salaamkrampen.<sup>67</sup>

Neonaten met doorgemaakte thalamusbloeding meestal op basis van SVT van de sinus rectus of thalame stroke hebben grotere kans om epilepsie of elektrische status epilepticus in slow wave sleep (ESES) te ontwikkelen. Kersbergen onderzocht 15 neonaten met thalamus bloeding na SVT. Drie kinderen ontwikkelden klassieke ESES, twee kinderen ESES-spectrum aandoeningen en 2 kinderen hadden slaap geïnduceerde epileptiforme activiteit.<sup>68</sup> In een recent onderzoek van 60 neonaten met perinatale thalamus schade ontwikkelde > 90% van de 23 kinderen ESES na de leeftijd van twee jaar, gerelateerd aan een afname van het thalamus volume.<sup>69</sup> Op basis hiervan wordt geadviseerd om bij kinderen na thalamus bloeding of thalamus stroke bij controle op de leeftijd van 2 jaar actief de aanwezigheid van epileptische aanvallen uit te vragen en na de leeftijd van 2 jaar seriële EEGs tijdens slaap te maken om ESES uit te sluiten, bijv. op de leeftijd van 3 en 5 jaar, alsmede bij een knik in de cognitieve of spraak/taalontwikkeling.<sup>69</sup> De neonaten worden verder vervolgd conform de leidraad landelijke neonatale follow-up. <https://www.neonatalefollowup.nl/>

### **Overige overwegingen**

Vroegtijdige verwijzing (vanaf 3 mnd) naar revalidatieteam of centrum gespecialiseerd in vroegbehandeling, wat aangesloten is bij ' CP net' (zie <https://www.cp-net.nl>) wordt geadviseerd. Hier vindt intensieve **interdisciplinaire** samenwerking tussen revalidatiearts, ergotherapeut, fysiotherapeut, orthopedagoog, logopedist, maatschappelijk werk plaats. Daarnaast werken deze



centra **transmuraal** nauw samen met 1<sup>e</sup> lijnstherapeuten gespecialiseerd in vroegbehandeling (ToP kinderfysiotherapeuten, prelogopedisten), kinderartsen -en neurologen, gemeentes, zorgaanbieders, speciale -en reguliere kinderdagverblijven en scholen uit de eigen regio.

Voor de volgende aandachtsgebieden is vroege interventie , begeleiding en follow up van belang bij neonaten met '(hoog risico op) CP':

- Handfunctie, o.a. baby-cimt vanaf gecorrigeerde kalenderleeftijd van 4 maanden
- Vroege start maatregelen (vanaf de gecorrigeerde kalenderleeftijd van 1 jaar) ter preventie van heupdysplasie, scoliose en contracturen in gewrichten. Om de gevolgen van de dysbalans in spierspanning (o.a. spasticiteit) op de groei van de gewrichten en botten te minimaliseren met het oog op optimaliseren van motorische vaardigheden die van belang zijn voor participatie voor het kind ook op langere termijn als volwassene. Preventieve maatregelen kunnen bestaan uit orthesen, aanpast meubilair, medicatie (botulinetoxine, baclofen), houdings -en hanteringsadviezen, functionele oefentherapie. Vanaf de kleuter/schoolleeftijd operaties (o.a. tenotomieen, osteotomieen, selectieve dorsale rhizotomie).
- Beoordeling en advisering t.a.v. voeding, (ver)slikken en overmatig kwijlen
- Aandacht voor ouder-kind interactie, evt in groepsverband met lotgenoten
- Aandacht voor mentale gezondheid ouders dmv coaching en educatie ouders
- Follow up vanaf vroege leeftijd in het landelijk CP register.

Samenvattend kan de diagnose '(hoog risico op) CP' vanaf de gecorrigeerde kalenderleeftijd van 3 maanden gesteld worden op de polikliniek door een combinatie van een gerichte anamnese op risicofactoren, neurologisch onderzoek, de à terme MRI en gestandaardiseerd bewegingsonderzoek (bijv. GMA, HINE).<sup>61</sup> Het advies is dan ook om alle kinderen met perinatale ischemische stroke vanaf de leeftijd van 3 maanden te volgen op de polikliniek kinderneurologie. Ook kan dan gekeken worden of evt. anti-epileptica afgebouwd kunnen worden, of een additioneel EEG nodig is en dienen ouders uitleg te krijgen hoe zij epileptische aanvallen herkennen en behandelen.

Indien er aanwijzingen zijn voor visuele problematiek, met name bij status na groot infarct in het gebied van de arteria cerebri media of arteria cerebri posterior wordt geadviseerd om de visus te laten beoordelen door een kinderoogarts en/of expertisecentrum Cerebral Visual Impairment (CVI) om tekenen van cerebrale visusstoornis en/of gezichtsvelddefecten te onderzoeken.<sup>58,60</sup> Bij (hoog risico op) CP wordt vroegtijdige verwijzing (vanaf gecorrigeerde kalenderleeftijd 3 mnd) naar een revalidatieteam/centrum gespecialiseerd in vroegbehandeling en aangesloten bij 'CP net' (zie <https://www.cp-net.nl>) geadviseerd. Hier vinden passende interventies, begeleiding, preventie & follow up plaats.

## 6.0 SAMENVATTING

### Module diagnostiek

1. Verricht naast een standaard echo onderzoek van de hersenen aangevuld met echo doppler, een MRI scan met conventionele transversale en coronale T2 gewogen, sagittale T1 gewogen, en diffusie gewogen (DW) opnamen met apparent diffusion coëfficiënt (ADC) map en susceptibiliteits (SWI) opnamen (en evt inversion recovery opnamen), bij voorkeur binnen 3-6 dagen na de stroke. Aanvullend kunnen bij **neonatale AIS**, een Magnetische Resonantie Angiografie (MRA) (en evt. arterial spin labelling (ASL)) gemaakt te worden.
2. Verricht bij klinische verdenking **neonatale SVT of PVI** een transversale en sagittale T1 MRI en 3-dimensionale magnetische resonantie venografie (MRV).
3. Onderzoek zo mogelijk de placenta op trombi en placenta-insufficiëntie bij alle neonaten met perinatale ischemische stroke. Stuur de placenta daarvoor in voor pathologisch anatomisch onderzoek.
4. Verricht een hartechografie bij neonaten met **AIS** om een eventuele cardio-embolische oorzaak op te sporen.
5. Bij aanwezigheid van centraal veneuze lijnen wordt geadviseerd om actief echografisch te zoeken naar lijntrombi of trombi in de grote vaten zoals vena cava.
6. Neem een uitgebreide anamnese af naar maternale, foetale en neonatale risicofactoren om de pathogenese van neonatale AIS, SVT en PVI te achterhalen.
7. Verricht niet standaard aanvullend onderzoek naar trombofilie bij perinatale AIS, SVT en PVI
8. Overweeg trombofilieonderzoek bij neonatale **SVT en PVI** met een positieve familieanamnese (bij 1<sup>e</sup> graad verwanten) voor trombose.

### Module behandeling

1. Behandel neonaten met **AIS, SVT en PVI** met ondersteunende maatregelen, zoals anti-epileptica en antibiotica en reguleer de glucose spiegels.
2. Behandel neonaten met **AIS** niet met antistollingstherapie, tenzij er een cardio- embolische oorzaak is.
3. Behandel neonaten met **AIS** door een cardio-embolische oorzaak met antistollingstherapie (bij voorkeur LMWH). De duur is afhankelijk van de cardiale toestand.
4. Overweeg bij **recidief AIS** de patiënt te behandelen met trombocyten aggregatieremming dan wel anticoagulantia afhankelijk van de oorzaak.
5. Behandel neonaten met een **SVT** zonder grote intracerebrale bloeding met LMWH of UFH totdat de trombus verdwenen is met een maximum van 12 weken.
6. Vervolg neonaten met **SVT** en grote intracerebrale bloeding echografisch, weeg dan de risico's van behandeling met LMWH af tegen kans op uitbreiding van de SVT.
7. Overweeg bij à terme neonaten met **SVT** en thalamusbloeding t.g.v. SVT te starten met LMWH.
8. Bij **PVI** wordt geen antistolling geadviseerd, alleen ondersteunende maatregelen.

### Module follow-up

1. Vervolg neonaten met een perinatale ischemische stroke op de gecorrigeerde kalenderleeftijd van 3 maanden op de polikliniek kinderneurologie, bij voorkeur samen met een kinderfysiotherapeut, met een combinatie van een gerichte anamnese (uitvragen van risicofactoren voor CP), neurologisch onderzoek en gestandaardiseerd bewegingsonderzoek (bijv. General Movements Assessment -GMA- of Hammersmith Infant Neurological

Examination -HINE-). Overweeg EEG onderzoek, indien kliniek, zoals staren of aanvallen. Informeer ouders, hoe ze aanvallen inclusief salaam krampen kunnen herkennen.

2. Overweeg verwijzing bij (verdenking op) CP en verminderde handfunctie op de leeftijd van minimaal 3 maanden naar een revalidatiearts gespecialiseerd in vroegbehandeling en aangesloten bij het 'CP net' (zie <https://www.cp-net.nl> voor intensieve thuisinterventie met modified constraint-induced movement therapy (mCIMT)). Verwijs tevens naar een eerstelijns kinderfysiotherapeut.
3. Neem op de leeftijd van 3 maanden de PreViA vragenlijst af. Indien er een score van 7 of lager (van de 30 op de globale score) of bij (verdenking op) cerebrale slechtheid of visusafwijkingen verwijs dan naar een kinderoogarts om zo nodig visuele begeleiding in te schakelen.
4. Controleer neonaten met doorgemaakte thalamus bloeding of ischemische stroke op de ontwikkeling van elektrische status epilepticus in slow wave sleep (ESES) door seriële EEGs in slaap te maken na de leeftijd van 2 jaar, bijvoorbeeld na 3 en 5 jaar, of bij een knik in de cognitieve of spraak/ontwikkeling.
5. Vervolg neonaten met perinatale ischemische stroke volgens het landelijke neonatale follow-up protocol. <https://www.neonatalefollowup.nl/>

## **Tabel 1 Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht en niveaus van bewijs van de conclusies (EBRO-gradering)**

### **Voor artikelen betreffende: diagnostiek**

- A1 onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;
- A2 onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipеле, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
- B vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;
- C niet-vergelijkend onderzoek;
- D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

### **Voor artikelen betreffende: preventie of therapie**

- A1 systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;
- A2 gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde onderzoeken) van voldoende omvang en consistentie;
- B gerandomiseerde klinische onderzoeken van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek);
- C niet-vergelijkend onderzoek;
- D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

### **Niveau van bewijs van de conclusies**

- 1 Eén systematische review (A1) of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2;
- 2 ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;
- 3 Eén onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C;
- 4 mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

**Tabel 2. Risicofactoren voor perinatale ischemische stroke**

**MATERNAAL**

**Verworven**

(Zwangerschaps)diabetes  
Antifosfolipide syndroom of autoimmuun aandoeningen  
Placenta insuffiëntie of vasculopathie  
Intrauteriene groeiretardatie  
Spoed sectio caesarea, afwijkingen in foetale hartfrequentie  
Drugsmisbruik (cocaine, amfetamines)  
Infectie, chorioamnionitis, vroegtijdig gebroken vliezen  
Verhoogde coagulabiliteit (hypertensie/ eclampsia)

**Congenitaal**

Protrombotische stollingsafwijkingen \*

**NEONATAAL**

**Verworven**

**Klinische symptomen**

Perinatale asfyxie, reanimatie  
Respiratory distress syndrome  
Persistente pulmonale hypertensie  
Hyperviscositeit, dehydratie, "low flow" states  
Hypotensie  
Neonatale infecties/ meningitis  
Ernstige acidose  
Necrotiserende enterocolitis  
Cardiale afwijkingen  
Twin to twin transfusion syndroom  
Hypoglycemie  
Renale afwijkingen

**(Therapeutische) interventies**

Geboorte trauma, spoed sectio caesarea, vacuümextractie, forceps  
Centrale lijnen  
Extracorporale membraan oxygenatie  
Operatieve ingrepen, zoals cardiologische interventies

**Medicatie**

Dexamethason  
Fresh frozen plasma

**Congenital**

Etniciteit, geslacht

**Protrombotische Stollingsafwijkingen**

Antitrombine deficiëntie  
Proteïne S deficiëntie  
Proteïne C deficiëntie  
Factor V G1691A mutatie  
Factor II G20210A mutatie  
MTHFR C677T  
Hypo- or dysplasminogenemie  
Verhoogd FVIII  
Dysfibrinogenemie  
Lupus anticoagulans/ antifosfolipide antistoffen

**Vasculaire afwijkingen**

Vena van Galen en durale malformaties

## Referenties

1. Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ, et al. Management of Stroke in Neonates and Children: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(3):e51-e96.
2. Raju TN, Nelson KB, Ferriero D, Lynch JK, Participants N-NPSW. Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Pediatrics*. 2007;120(3):609-616.
3. Dunbar M, Kirton A. Perinatal stroke: mechanisms, management, and outcomes of early cerebrovascular brain injury. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(9):666-676.
4. Fluss J, Dinomais M, Chabrier S. Perinatal stroke syndromes: Similarities and diversities in aetiology, outcome and management. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019;23(3):368-383.
5. Dunbar M, Mineyko A, Hill M, Hodge J, Floer A, Kirton A. Population Based Birth Prevalence of Disease-Specific Perinatal Stroke. *Pediatrics*. 2020;146(5).
6. Estan J, Hope P. Unilateral neonatal cerebral infarction in full term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997;76(2):F88-93.
7. Nelson KB, Lynch JK. Stroke in newborn infants. *Lancet Neurol*. 2004;3(3):150-158.
8. Benders MJ, Groenendaal F, De Vries LS. Preterm arterial ischemic stroke. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14(5):272-277.
9. Sacks D, Baxter B, Campbell BCV, et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke: From the American Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR), Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe (CIRSE), Canadian Interventional Radiology Association (CIRA), Congress of Neurological Surgeons (CNS), European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT), European Society of Neuroradiology (ESNR), European Stroke Organization (ESO), Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), Society of Interventional Radiology (SIR), Society of NeuroInterventional Surgery (SNIS), and World Stroke Organization (WSO). *J Vasc Interv Radiol*. 2018;29(4):441-453.
10. Berfelo FJ, Kersbergen KJ, van Ommen CH, et al. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis from symptom to outcome. *Stroke*. 2010;41(7):1382-1388.
11. Sorg AL, Klemme M, von Kries R, et al. Clinical Diversity of Cerebral Sinovenous Thrombosis and Arterial Ischaemic Stroke in the Neonate: A Surveillance Study. *Neonatology*. 2021:1-7.
12. Kirton A, Wei X. Teaching neuroimages: confirmation of prenatal periventricular venous infarction with susceptibility-weighted MRI. *Neurology*. 2010;74(12):e48.
13. Benders MJ, Groenendaal F, Uiterwaal CS, de Vries LS. Perinatal arterial stroke in the preterm infant. *Semin Perinatol*. 2008;32(5):344-349.
14. Li C, Miao JK, Xu Y, et al. Prenatal, perinatal and neonatal risk factors for perinatal arterial ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2017;24(8):1006-1015.
15. Wu YW, Miller SP, Chin K, et al. Multiple risk factors in neonatal sinovenous thrombosis. *Neurology*. 2002;59(3):438-440.
16. Cowan F, Mercuri E, Groenendaal F, et al. Does cranial ultrasound imaging identify arterial cerebral infarction in term neonates? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(3):F252-256.
17. Olive G, Agut T, Echeverria-Palacio CM, Arca G, Garcia-Alix A. Usefulness of Cranial Ultrasound for Detecting Neonatal Middle Cerebral Artery Stroke. *Ultrasound Med Biol*. 2019;45(3):885-890.
18. Debillon T, de Launay C, Ego A. [Guidelines for the management of the cerebral arterial ischemic stroke in at term or near-term newborns]. *Arch Pediatr*. 2017;24(9S):9S1-9S2.
19. Mirsky DM, Beslow LA, Amlie-Lefond C, et al. Pathways for Neuroimaging of Childhood Stroke. *Pediatr Neurol*. 2017;69:11-23.

20. van der Aa NE, Benders MJ, Vincken KL, Groenendaal F, de Vries LS. The course of apparent diffusion coefficient values following perinatal arterial ischemic stroke. *PLoS One*. 2013;8(2):e56784.
21. Lee S, Mirsky DM, Beslow LA, et al. Pathways for Neuroimaging of Neonatal Stroke. *Pediatr Neurol*. 2017;69:37-48.
22. De Vries LS, Van der Grond J, Van Haastert IC, Groenendaal F. Prediction of outcome in newborn infants with arterial ischaemic stroke using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neuropediatrics*. 2005;36(1):12-20.
23. Kirton A, Shroff M, Visvanathan T, deVeber G. Quantified corticospinal tract diffusion restriction predicts neonatal stroke outcome. *Stroke*. 2007;38(3):974-980.
24. Wagenaar N, van der Aa NE, Groenendaal F, Verhage CH, Benders M, de Vries LS. MR imaging for accurate prediction of outcome after perinatal arterial ischemic stroke: Sooner not necessarily better. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017;21(4):666-670.
25. Wiedemann A, Pastore-Wapp M, Slavova N, et al. Impact of stroke volume on motor outcome in neonatal arterial ischemic stroke. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;25:97-105.
26. van der Aa NE, Northington FJ, Stone BS, et al. Quantification of white matter injury following neonatal stroke with serial DTI. *Pediatr Res*. 2013;73(6):756-762.
27. Lequin MH, Peeters EA, Holscher HC, de Krijger R, Govaert P. Arterial infarction caused by carotid artery dissection in the neonate. *Eur J Paediatr Neurol*. 2004;8(3):155-160.
28. Saunders J, Carlson HL, Cortese F, Goodyear BG, Kirton A. Imaging functional motor connectivity in hemiparetic children with perinatal stroke. *Hum Brain Mapp*. 2019;40(5):1632-1642.
29. Carlson HL, Sugden C, Brooks BL, Kirton A. Functional connectivity of language networks after perinatal stroke. *Neuroimage Clin*. 2019;23:101861.
30. Arnaez J, Arca G, Martin-Ancel A, Agut T, Garcia-Alix A. Neonatal Arterial Ischemic Stroke: Risk Related to Family History, Maternal Diseases, and Genetic Thrombophilia. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(1):79-84.
31. Darmency-Stamboul V, Cordier AG, Chabrier S. [Neonatal arterial ischemic stroke in term or near-term newborns: prevalence and risk factors]. *Arch Pediatr*. 2017;24(9S):9S3-9S11.
32. Elbers J, Viero S, MacGregor D, DeVeber G, Moore AM. Placental pathology in neonatal stroke. *Pediatrics*. 2011;127(3):e722-729.
33. Amlie-Lefond CM, Basir MA, Franciosi RA. Fatal neonatal stroke from a prenatal cardiac thrombus. *Pediatr Neurol*. 2008;38(2):140-142.
34. Filippi L, Palermo L, Pezzati M, et al. Paradoxical embolism in a preterm infant. *Dev Med Child Neurol*. 2004;46(10):713-716.
35. Bernson-Leung ME, Boyd TK, Meserve EE, et al. Placental Pathology in Neonatal Stroke: A Retrospective Case-Control Study. *J Pediatr*. 2018;195:39-47 e35.
36. Giraud A, Guiraut C, Chevin M, Chabrier S, Sebire G. Role of Perinatal Inflammation in Neonatal Arterial Ischemic Stroke. *Front Neurol*. 2017;8:612.
37. Luo L, Chen D, Qu Y, Wu J, Li X, Mu D. Association between hypoxia and perinatal arterial ischemic stroke: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(2):e90106.
38. Cnossen MH, van Ommen CH, Appel IM. Etiology and treatment of perinatal stroke; a role for prothrombotic coagulation factors? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14(5):311-317.
39. Gunther G, Junker R, Strater R, et al. Symptomatic ischemic stroke in full-term neonates : role of acquired and genetic prothrombotic risk factors. *Stroke*. 2000;31(10):2437-2441.
40. Curtis C, Mineyko A, Massicotte P, et al. Thrombophilia risk is not increased in children after perinatal stroke. *Blood*. 2017;129(20):2793-2800.
41. Lehman LL, Beaute J, Kapur K, et al. Workup for Perinatal Stroke Does Not Predict Recurrence. *Stroke*. 2017;48(8):2078-2083.
42. Nwosu ME, Williams LS, Edwards-Brown M, Eckert GJ, Golomb MR. Neonatal sinovenous thrombosis: presentation and association with imaging. *Pediatr Neurol*. 2008;39(3):155-161.

43. Yang JY, Chan AK, Callen DJ, Paes BA. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis: sifting the evidence for a diagnostic plan and treatment strategy. *Pediatrics*. 2010;126(3):e693-700.
44. Garrido-Barbero M, Arnaez J, Loureiro B, Arca G, Agut T, Garcia-Alix A. The Role of Factor V Leiden, Prothrombin G20210A, and MTHFR C677T Mutations in Neonatal Cerebral Sinovenous Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029619834352.
45. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e737S-e801S.
46. Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke*. 2008;39(9):2644-2691.
47. Fullerton HJ, Wu YW, Sidney S, Johnston SC. Risk of recurrent childhood arterial ischemic stroke in a population-based cohort: the importance of cerebrovascular imaging. *Pediatrics*. 2007;119(3):495-501.
48. Kenet G, Waldman D, Lubetsky A, et al. Paediatric cerebral sinus vein thrombosis. A multi-center, case-controlled study. *Thromb Haemost*. 2004;92(4):713-718.
49. Moharir MD, Shroff M, Stephens D, et al. Anticoagulants in pediatric cerebral sinovenous thrombosis: a safety and outcome study. *Ann Neurol*. 2010;67(5):590-599.
50. Klaassen ILM, Sol JJ, Suijker MH, Fijnvandraat K, van de Wetering MD, Heleen van Ommen C. Are low-molecular-weight heparins safe and effective in children? A systematic review. *Blood Rev*. 2019;33:33-42.
51. Deveber G, Andrew M, Adams C, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *NEnglJMed*. 2001;345(6):417-423.
52. Monagle P, Cuello CA, Augustine C, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv*. 2018;2(22):3292-3316.
53. Kersbergen KJ, de Vries LS, van Straaten HL, Benders MJ, Nieuvelstein RA, Groenendaal F. Anticoagulation therapy and imaging in neonates with a unilateral thalamic hemorrhage due to cerebral sinovenous thrombosis. *Stroke*. 2009;40(8):2754-2760.
54. Claessens NHP, Algra SO, Jansen NJG, et al. Clinical and neuroimaging characteristics of cerebral sinovenous thrombosis in neonates undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(3):1150-1158.
55. Raets MM, Sol JJ, Govaert P, et al. Serial cranial US for detection of cerebral sinovenous thrombosis in preterm infants. *Radiology*. 2013;269(3):879-886.
56. Srivastava R, Kirton A. Perinatal Stroke: A Practical Approach to Diagnosis and Management. *Neoreviews*. 2021;22(3):e163-e176.
57. Martinez-Biarge M, Ferriero DM, Cowan FM. Perinatal arterial ischemic stroke. *Handb Clin Neurol*. 2019;162:239-266.
58. Crawford LB, Golomb MR. Childhood Stroke and Vision: A Review of the Literature. *Pediatr Neurol*. 2018;81:6-13.
59. Pueyo V, Garcia-Ormaechea I, Gonzalez I, et al. Development of the Preverbal Visual Assessment (PreViAs) questionnaire. *Early Hum Dev*. 2014;90(4):165-168.
60. Koenraads Y, Porro GL, Braun KPJ, Groenendaal F, de Vries LS, van der Aa NE. Prediction of visual field defects in newborn infants with perinatal arterial ischemic stroke using early MRI and DTI-based tractography of the optic radiation. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(2):309-318.
61. Novak I, Morgan C, Adde L, et al. Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA Pediatr*. 2017;171(9):897-907.



62. Chabrier S, Peyric E, Drutel L, et al. Multimodal Outcome at 7 Years of Age after Neonatal Arterial Ischemic Stroke. *J Pediatr*. 2016;172:156-161 e153.
63. Mirmiran M, Barnes PD, Keller K, et al. Neonatal brain magnetic resonance imaging before discharge is better than serial cranial ultrasound in predicting cerebral palsy in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics*. 2004;114(4):992-998.
64. Bosanquet M, Copeland L, Ware R, Boyd R. A systematic review of tests to predict cerebral palsy in young children. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(5):418-426.
65. Romeo DM, Guzzetta A, Scoto M, et al. Early neurologic assessment in preterm-infants: integration of traditional neurologic examination and observation of general movements. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008;12(3):183-189.
66. Eliasson AC, Nordstrand L, Ek L, et al. The effectiveness of Baby-CIMT in infants younger than 12 months with clinical signs of unilateral-cerebral palsy; an explorative study with randomized design. *Res Dev Disabil*. 2018;72:191-201.
67. Srivastava R, Shaw OEF, Armstrong E, Morneau-Jacob FD, Yager JY. Patterns of Brain Injury in Perinatal Arterial Ischemic Stroke and the Development of Infantile Spasms. *J Child Neurol*. 2021;36(7):583-588.
68. Kersbergen KJ, de Vries LS, Leijten FS, et al. Neonatal thalamic hemorrhage is strongly associated with electrical status epilepticus in slow wave sleep. *Epilepsia*. 2013;54(4):733-740.
69. van den Munckhof B, Zwart AF, Weeke LC, et al. Perinatal thalamic injury: MRI predictors of electrical status epilepticus in sleep and long-term neurodevelopment. *Neuroimage Clin*. 2020;26:102227.

## PreViA: Preverbal Visual Assessment vragenlijst

Tabel 1. Interne structuur van de PreViAs-vragenlijst, met de vraag- en domeinclassificatie van elk item.

Nr.	item	domein
1	Is uw kind geïnteresseerd in lichten en fixeert de ogen op hen?	VA.
2	Houdt hij/zij de ogen (minstens een paar seconden) op voorwerpen of personen?	VA.
3	Is hij/zij in staat om de ogen snel tussen twee personen of twee objecten te bewegen?	VA.
4	Glimlacht uw kind als zijn/haar moeder of vader dichtbij komt zonder geluid te maken??	VC
5	Volgt hij/zij de beweging van een nabijgelegen object dat langzaam horizontaal en verticaal beweegt?	VA, VMC
6	Observeert uw kind zijn/haar eigen handen?	VA, VMC
7	Herkent hij/zij bekende objecten of mensen?	VP
8	Is hij/zij in staat om naar een geluidsbron te kijken?	VA, VMC, VP
9	Glimlacht uw kind naar mensen die hem/haar glimlachend benaderen?	VC
10	Probeer hij/zij met zijn/haar handen naar speelgoed of voorwerpen te grijpen?	VA, VMC
11	Pakt en manipuleert uw baby voorwerpen en toont hij er interesse in?	VA, VMC, VP
12	Kijkt hij/zij naar een bekende persoon als hij/zij wordt genoemd?	VP
13	Wendt uw kind zich tot een geluidsbron die achter hem/haar is geplaatst?	VA, VMC, VP
14	Kijkt hij/zij in een spiegel?	VA, VC
15	Kijkt hij/zij naar de grond wanneer een voorwerp in zijn/haar buurt wordt gedropt?	VMC, VP
16	Reageert uw baby van tevoren op veelvoorkomende situaties, zoals weten dat hij/zij zal eten of naar de straat gaat wanneer hij/zij zijn babykar ziet?	VP
17	Imiteert hij/zij gebaren of groeten?	VC, VP
18	Reageert hij/zij op vreemden door naar hen te staren of zich te schamen?	VC
19	Speelt hij/zij met voorwerpen die ze in en uit een container halen?	VMC, VP
20	Kijkt hij/zij naar de foto's van een verhalenboek?	VA, VP
21	Wijst uw kind naar mensen, voorwerpen of tekeningen die hem/haar interesseren?	VMC, VP
22	Herkent uw baby zichzelf op een foto?	VP
23	Weet hij/zij waar dingen die hem interesseren thuis worden bewaard, zoals speelgoed, boeken, kleding of voedsel?	VMC, VP
24	Krabbelt uw kind met een potlood of een pen op papier?	VMC, VP
25	Identificeert hij/zij verschillende tekeningen (zoals dieren, een huis, ...)?	VP
26	Imiteert hij/zij het schilderen van enkele streken?	VMC, VP
27	Zoekt uw baby naar wat dingen aanzet zoals een speelgoedchakelaar, lichtschaakelaar, ...?	VP
28	Weet hij/zij welke twee dingen op elkaar lijken?	VP
29	Weet hij/zij waar zijn/haar handen, oren, mond, ogen, ... zijn?	VMC, VP
30	Is uw kind geïnteresseerd in het maken van een eenvoudige puzzel?	VP

Afkortingen: VA, visuele aandacht; VC, visuele communicatie; VMC, visueel-motorische coördinatie; VP, visuele verwerking