KU LEUVEN UNIV. GENT UNIV. ANTWERPEN VU BRUSSEL

INTERUNIVERSITAIRE OPLEIDING MANAMA IN DE JEUGDGEZONDHEIDSZORG

TOEPASSEN VAN (INTER-)NATIONALE VERWIJSCRITERIA VOOR KLEINE LICHAAMSLENGTE EN VOOR GROOT OF SNEL GROEIEND HOOFD OP DE GROEIGEGEVENS VAN DE VLAAMSE GEBOORTECOHORTE JOnG!

Eva Michiels en Charlie Verpoort

Masterproef tot het behalen van het diploma van master in jeugdgezondheidszorg

Promotor: Prof Karel Hoppenbrouwers
Copromotoren: Cécile Guérin en Mathieu Roelants

Juni 2011

"…the growth and development of a child consists of a highly complex series of changes. It is like the weaving of a cloth whose pattern never repeats itself, each underlying thread coming off its reel at its own rhythm and interacting with the others continuously, in a manner which is always highly regulated and controlled. The fundamental questions of growth relate to these processes of regulation, to the programme that controls the loom. We understand so very little about this so far. Meanwhile, we must select some simple indices of growth and development for practical use."

(Tanner, J.M. in *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, Vol. 15, No 3, Augustus 1986)

Dankwoord

We wensen eerst en vooral onze promotor, Prof. Dr. Karel Hoppenbrouwers, te bedanken. Het was een voorrecht en een plezier om met u samen te werken. U combineert een kritische geest met een groot oog voor de menselijke kant van de zaak. Ondanks uw ongetwijfeld zeer drukke bezigheden, maakte u steeds de tijd om op een grondige manier onze vragen te beantwoorden of om ons praktisch bij te staan.

Onze dank gaat ook uit naar onze co-promotoren Cécile Guérin en Mathieu Roelants. De discussies over groeicurven, statistiek en wetenschappelijke publicaties waren uitermate verrijkend, Mathieu. Ook bedankt om ons een grondig inzicht te bieden in de Vlaamse Groeistudie 2004 en hoe die opgezet is.

Bijzondere dank ook aan jou, Cécile! Je hebt een manier van kijken die een scherp wetenschappelijk oog combineert met een enorme klinische ervaring. Zo hielp je ons de resultaten van ons onderzoek vanuit verschillende hoeken te belichten. Zonder jou enorme werk binnen het JOnG! onderzoek was deze masterproef bovendien nooit mogelijk geweest. We zijn ook niet vergeten hoe je ons ondersteunde en voor ons insprong toen Floris opgenomen werd!

Bijzondere dank aan Chris en Wim! Jullie niet aflatende steun de afgelopen jaren was onvervangbaar. Zonder jullie hadden we onze verbouwing, deze opleiding en vooral ook dit proefschrift niet tot een goed einde kunnen brengen.

Zonder de praktische en morele steun van de rest van onze families en vrienden was deze masterproef niet mogelijk geweest.

We wensen ook de directie van onze CLB te bedanken voor de flexibiliteit in de laatste weken.

Inhoudsopgave

Dankwoord
Inhoudsopgave
Lijst van gebruikte afkortingen
Voorafgaande toelichting bij het waarom van een duoproefschrift
1. Inleiding
    1.1. Probleemstelling
    1.2. Literatuuronderzoek: vraagstelling en methode
    1.3. Literatuuronderzoek: resultaten
        1.3.1. Voorwaarden voor en patronen van normale groei
        1.3.2. Oorzaken van kleine lengte en groot of snel groeiend hoofd en de mogelijkheid van opsporing via groeimonitoring
            1.3.2.1. Oorzaken van kleine lichaamslengte
            1.3.2.2. Oorzaken van groot of snel groeiend hoofd
        1.3.3. Beschouwingen betreffende de doelstellingen van opsporing en verwijzing
        1.3.4. Algemene principes van groeicurven en de Vlaamse groeicurven 2004
        1.3.5. Algemene principes van verwijscriteria voor groei bij kinderen op voorschoolse leeftijd
        1.3.6. Bestaande richtlijnen en verwijscriteria voor kleine lengte en groot of snel groeiend hoofd en hun onderbouwing
        1.3.7. Diagnostische eigenschappen van de bestaande verwijscriteria en de implicaties van hun toepassing in de praktijk
        1.3.8. Conclusie van de literatuurstudie en link met de onderzoeksopzet
2. Onderzoeksvragen
3. Studieopzet en gebruikte methode
4. Resultaten
    4.1. Beschrijving van de steekproef: kind- en ouderkenmerken
    4.2. Beschrijving van de steekproef: biometrie
    4.3. Toepassen van de verwijscriteria voor kleine lichaamslengte
    4.4. Toepassen van de verwijscriteria voor groot hoofd
    4.5. Toepassen van de verwijscriteria voor snel groeiend hoofd
5. Discussie
    5.1. Sterkte van dit onderzoek
    5.2. Beperkingen van dit onderzoek
    5.3. Kind- en ouderkenmerken van de steekproef
    5.4. Biometrie van de steekproef

5.5. Veralgemeenbaarheid van de resultaten naar gans Vlaanderen
5.6. Bedenkingen bij de toepassing van de verwijscriteria voor kleine lichaamslengte
5.7. Bedenkingen bij de toepassing van de verwijscriteria voor groot hoofd
5.8. Bedenkingen bij de toepassing van de verwijscriteria voor snel groeiend hoofd
5.9. Bedenkingen betreffende de verschillen in verwijspercentages tussen cross-sectionele en longitudinale toepassing
6. Conclusies en aanbevelingen voor verder onderzoek
7. Samenvatting
8. Literatuurlijst
Bijlagen:
Bijlage 1: Lijst pediatrische handboeken en 'standaardwerken'
Bijlage 2: Websites geraadpleegd tijdens literatuuronderzoek
Bijlage 3: Indicaties voor terugbetaling van groeihormoontherapie in België
Bijlage 4: Percentielen en standaarddeviatiescores in een normale verdeling
Bijlage 5: VCL: individueel nakijken te verwijzen kinderen
Bijlage 6: VCHO: individueel nakijken te verwijzen kinderen
Bijlage 7: Beslisboom NCHO1&2
Bijlage 8: Gemiddelde SDS JOnG! (exclusief laag geboortegewicht)
Bijlage 9: Gemiddelde SDS JOnG! volgens WGO 2006

Lijst van gebruikte afkortingen

BFMa	Benigne familiale macrocefalie
BFMe	Benigne familiale megalencefalie
BMI	Body mass index
BV	Borstvoeding
CB	Consultatiebureau
CCHO	Canadees verwijscriterium voor hoofdomtrek: HO > P97
CCL	Canadees verwijscriterium voor kleine lichaamslengte: L <P3
EBM	Evidence based medicine
FXS	Fragiel-X syndroom
Gg	Geboortegewicht
GGD	Gemeentelijke gezondheidsdienst (Nederland)
GHD	Groeihormoondeficiëntie
Hall4	Health for all children 4 : programma voor preventieve gezondheidszorg voor jeugdigen in het Verenigd Koninkrijk
HO	Hoofdomtrek
IKAROS	Geïntergreerd kind activiteiten regio ondersteuningssysteem (K&G)
JGZ	Jeugdgezondheidszorg
JOnG!	Onderzoek naar Jeugd, Ontwikkeling en Opvoeding, Gezondheid en Gedrag
K&G	Kind en Gezin: verantwoordelijk voor regie van kinderopvang en organisatie van preventieve gezinsondersteuning in Vlaanderen
KIV	Kind in Vlaanderen, rapport dat K&G jaarlijks uitbrengt
KUL	Katholieke Universiteit Leuven
L	Lengte
MMC	Myelomeningocoele
NCHO1	Nederlands verwijscriterium voor hoofdomtrek 1 : 2 HO-meetpunten > +2 SD waarbij de 2e waarde groter moet zijn dan de eerste
NCHO2	Nederlands verwijscriterium voor hoofdomtrek 2 : toename van HO > 2cm/maand

NCL1	Nederlands verwijscriterium voor kleine lichaamslengte 1 : L SDS< -3 bij Gg ≥ 2500g
NCL2	Nederlands verwijscriterium voor kleine lichaamslengte 2 : 2 meetpunten < -2,5 SD en Gg ≥ 2500g
NF	Neurofibromatose
NVVN	Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie
P5,10,…	Percentiel 5,10,…
PPW	Positief predictieve waarde
PWS	Prader-Willi syndroom
RCT	Randomized controlled trial
RIP	Ruimte innemend proces
RIZIV	Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering
SD	Standaarddeviatie
SDS	Standaarddeviatiescore
SGA	Small for gestational age : geboortelengte en/of -gewicht (gecorrigeerd voor zwangerschapsduur) < -2 SD
SKION	Stichting Kinderoncologie Nederland
SPE	Studiecentrum voor Perinatale Epidemiologie
TNO	Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek (Nederland)
UA	Universiteit Antwerpen
UG	Universiteit Gent
VCHO	Vlaams verwijscriterium voor hoofdomtrek: HO SDS >2 (gecorrigeerd voor zwangerschapsduur indien preterm)
VCL	Vlaams verwijscriterium voor kleine lichaamslengte : L SDS < 2,5 (gecorrigeerd voor zwangerschapsduur indien preterm)
VUB	Vrije Universiteit Brussel
WGO	Wereldgezondheidsorganisatie

Voorafgaande toelichting bij het waarom van een duoproefschrift

Ten behoeve van de lezer wordt het relatieve aandeel van beide auteurs in dit proefschrift even toegelicht. Eva Michiels heeft als thesisonderwerp het toepassen van verwijscriteria voor groot of snel groeiend hoofd op de groeigegevens van JOnG!. Het onderwerp van Charlie Verpoort is analoog maar dan voor kleine lengte. De literatuurstudie, het uitwerken van de studieopzet, de gegevensverwerking en het uitschrijven van het proefschrift werd door beide auteurs verricht, elk wat betreft hun eigen onderwerp. Aangezien beide onderwerpen grote raakvlakken vertonen en bepaalde delen zelfs overlappen, werd ervoor geopteerd om in plaats van twee afzonderlijke teksten met veel herhaling, slechts één doorlopende tekst te maken. Daarenboven is het zo dat tijdens het hele proces van de masterproef we intens samenwerkten en dat die samenwerking vaak heel interessante voer voor discussie opleverde. Aangezien beide onderwerpen analoog, maar toch weer verschillend zijn, werden we gedwongen heel wat aspecten vanuit verschillende hoeken te bekijken en telkens te herbekijken. Dit is, naar onze mening, de kwaliteit van het proefschrift enkel ten goede gekomen.

In functie van de vlotte leesbaarheid is ervoor geopteerd om storende herhalingen in de tekst zo veel mogelijk te vermijden. Dit kan soms verkeerdelijk de indruk wekken dat voor een van beide thema's zaken die bij beide aan bod komen, meer werden uitgediept dan voor het andere thema. Wij hopen dat het in één document brengen van beide onderwerpen ook voor de lezer een toegevoegde waarde zal betekenen.

Bij het aandachtig doornemen van het proefschrift, zal het de lezer misschien opvallen dat wij zelf niet aan gegevensverzameling deden. Wij hadden het geluk te mogen beschikken over de databank van JOnG!. Het spreekt voor zich dat het binnen het bestek van een masterproef het totaal ondenkbaar is om ooit op eigen houtje tot een databank van een dergelijke omvang te komen. Als onderdeel van deze masterproef en als vervanging van het veldwerk dat een thesisstudent normaal gezien doet, verrichtten wij beide een dertigtal psychomotore ontwikkelingsonderzoeken bij 8 maanden oude kinderen uit de verdiepingsgroep van de JOnG! studie. Dit was een zeer boeiende ervaring.

1. Inleiding

1.1. Probleemstelling

Het evalueren van de groei van schijnbaar gezonde kinderen is een quasi mondiaal toegepaste praktijk. In vele landen gebeurt dit door middel van groeimonitoring. Groeimonitoring behelst het op regelmatige tijdstippen meten van groeiparameters van een kind, de bekomen waarden vervolgens uitzetten op een genormeerde groeicurve, het groeipatroon beoordelen en bespreken met de ouders/verzorgers en zo nodig gepaste actie ondernemen (voedingscounseling, sociale interventie, verder onderzoek of verwijzing voorstellen,…).

Ondanks de brede aanvaarding van deze praktijk binnen de preventieve gezondheidszorg voor jeugdigen, bestaat er nagenoeg geen evidentie over de doeltreffendheid of de kosten-baten verhouding ervan (1-4). Wat de doelstellingen van groeimonitoring[a] bij jonge kinderen betreft, kan verwezen worden naar de Canadese nationale richtlijn, waarin deze veel ruimer gedefinieerd worden dan het louter opsporen van aandoeningen geassocieerd met een gestoord groeipatroon (5):

- Een instrument bieden voor individuele voedings- en gezondheidsevaluatie;
- Aanzetten tot tijdige en gepaste actie als antwoord op abnormale groeipatronen;
- Ouders/verzorgers leren hoe voeding, activiteit, erfelijkheid en ziekte groei beïnvloeden en hen op deze wijze motiveren en helpen om verantwoorde keuzes in de opvoeding van hun kind te maken;
- Een aanzet vormen voor regelmatig contact met diensten voor preventieve gezondheidszorg.

Hier kan aan toegevoegd worden dat groeimonitoring, mits gekoppeld aan een centraal registratiesysteem, ook een bron van gegevens kan vormen die toelaten de voedings- en gezondheidstoestand van kinderen op bevolkingsniveau te volgen en de gebruikte groeicurven regelmatig te actualiseren.

---

[a] Deze auteurs wijzen op het belang te spreken over ‘groeimonitoring en –bevordering’, waarbij het laatste beklemtoont dat de opvolging van groei slechts zin heeft indien het gekoppeld is aan gezondheidsbevorderend handelen (lees: informeren, ondersteunen, ‘empowerment’, helpen verantwoorde keuzes te maken,…). Voor de eenvoud wordt in deze thesis verondersteld dat wanneer over groeimonitoring gesproken wordt, de component groeibevordering daarin vervat zit.

Het spreekt voor zich dat afhankelijk van de beschikbare middelen, de mate en de wijze van organisatie van de gezondheidszorg en de demografische kenmerken van een land, er andere klemtonen gelegd zullen worden in de doelstellingen van groeimonitoring (aanpak van ondervoeding, preventie van obesitas, opsporen van zeldzame aandoeningen, zoals hydrocefalie of groeihormoontekort,…). In deze masterproef zal enkel worden ingegaan op dat deel van groeimonitoring dat zich tot doel stelt tijdig aandoeningen of omstandigheden op te sporen die zich uiten door een gestoord groeipatroon.

Om enerzijds onnodig gebruik van middelen en mogelijke schade -bijvoorbeeld door onnodig ongerust maken van ouders/verzorgers of het onnodig verrichten van diagnostische tests en/of behandelingen- te vermijden en anderzijds toch een zo groot mogelijk aantal kinderen met een dergelijke aandoening tijdig op te sporen, zijn duidelijke criteria vereist. Deze criteria moeten de hulpverleners, werkzaam binnen de preventieve gezondheidszorg voor jeugdigen, in staat stellen om, op basis van de groeigegevens, die kinderen aan te duiden waarbij verdere actie aangewezen is. Dit proefschrift behandelt de criteria die aanzetten tot verwijzing naar de tweede lijn omwille van kleine lichaamslengte en omwille van groot of snel groeiend hoofd bij kinderen op voorschoolse leeftijd (tussen 0 en 2,5 à 3 jaar).

Tot voor kort waren de bestaande verwijscriteria voor groei steeds gebaseerd op consensus. Ze werden voor het grootste deel ingegeven door statistische overwegingen van wat we als 'normaal'[a] beschouwen en door pragmatische argumenten zoals bijvoorbeeld de terugbetalingcriteria voor groeihormoontherapie in het geval van kleine gestalte (6). Onderzoek heeft echter aangetoond dat bepaalde van deze aldus opgestelde richtlijnen leiden tot te veel verwijzingen (7). Daarnaast is er de vaststelling dat onderzoek naar de diagnostische eigenschappen van groeimonitoring schaars is (8), en dat dus voor veel aandoeningen niet gekend is hoe sensitief de verwijscriteria zijn (in welke mate de 'zieke' kinderen daadwerkelijk in een vroeg, liefst asymptomatisch, stadium als 'mogelijks ziek' en dus 'te verwijzen' worden aangeduid). De laatste twee decennia werd echter een aantal pogingen ondernomen om de richtlijnen wetenschappelijk beter te onderbouwen. Deze pogingen zijn voornamelijk gebaseerd op onderzoek naar de sensitiviteit van verwijscriteria voor bepaalde aandoeningen. Dit heeft ertoe geleid dat in Nederland in 2010, voor het eerst, ten dele op evidentie gebaseerde verwijscriteria voor kleine lichaamslengte bij kinderen tussen 0 en 10 jaar zijn verschenen (8). Voor hoofdomtrek zijn geen op evidentie gebaseerde richtlijnen gepubliceerd. De richtlijnen voor verwijzing i.v.m. kleine lengte en i.v.m. groot of snel groeiend hoofd die momenteel in Vlaanderen binnen de preventieve

[a] hier niet in Gaussiaanse betekenis

jeugdgezondheidszorg worden toegepast, werden nog nooit in een grootschalig wetenschappelijk onderzoek getest.

De opzet van het onderzoek in deze masterproef is de Vlaamse en de belangrijkste internationale verwijscriteria m.b.t. kleine lichaamslengte en groot of snel groeiend hoofd bij kinderen op voorschoolse leeftijd toe te passen op de groeigegevens van een Vlaamse cohorte die vanaf de geboorte gevolgd wordt.

1.2. Literatuuronderzoek: vraagstelling en methode

Door middel van literatuuronderzoek werd getracht een antwoord te vinden op de volgende vragen:

1. Welke zijn de voorwaarden voor, en de patronen van, normale lengtegroei en de groei van de hoofdomtrek bij kinderen tussen 0 en 3 jaar?
2. Welke zijn gekende oorzaken van kleine lengte en groot of snel groeiend hoofd tussen 0 en 3 jaar en welke van deze oorzaken kunnen via groeimonitoring opgespoord worden?
3. Welke zijn de doelstellingen bij opsporing en verwijzing van kinderen met een aandoening die zich uit in kleine lengte of groot of snel groeiend hoofd?
4. Welke zijn de algemene principes waarop groeicurven zijn gebaseerd?
5. Welke zijn de algemene principes waarop verwijscriteria voor groei zijn gebaseerd?
6. Welke (inter-)nationale richtlijnen/verwijscriteria worden momenteel voor lengte en hoofdomtrek gebruikt bij kinderen tussen 0 en 3 jaar en op welke basis zijn ze opgesteld?
7. Wat is gekend over de diagnostische eigenschappen van de bestaande verwijscriteria en over de implicaties van hun toepassing in de praktijk (o.a. geschat aantal verwijzingen)?

Voor de uitvoering van het literatuuronderzoek werd gebruik gemaakt van vier strategieën.

Ten eerste werden pediatrische handboeken en 'standaardwerken' m.b.t. groei en groeimonitoring geraadpleegd. Deze bekwamen we via de bibliotheek van de dienst jeugdgezondheidszorg van de KULeuven, via onze (co-)promotoren en via het cursusmateriaal van de ManaMa JGZ. Voor de volledige lijst zie bijlage 1.

Vervolgens werd gezocht naar richtlijnen en samenvattingen van bestaande wetenschappelijke evidentie voor tot groeimonitoring en bijhorende verwijscriteria. Hiervoor werden enerzijds nationale en internationale websites m.b.t. gezondheidszorg voor jeugdigen geraadpleegd. Anderzijds werden via het Evidence-Based-Medicine (EBM) portaal van vzw Farmaka (http://www.farmaka.be) de belangrijkste (inter-)nationale websites m.b.t. klinische richtlijnen en EBM doorzocht. De volledige lijst is terug te vinden in bijlage 2.

Ten derde werd een PubMed search verricht.

Voor kleine lengte werd gezocht via de Mesh termen: Growth Disorders/diagnosis, Growth Disorders/prevention and control, Body Height en Mass Screening met limieten: humans, all infant (0-23 maand), preschool child (2-5 jaar), English, French, Dutch.

Voor groot hoofd werd gezocht via een combinatie van Mesh termen: Head, Growth, Infant, Preschool child, Hydrocephalus en Macrocephaly. Ook werd gezocht op trefwoord: head circumference met als limieten: English, French, humans, all infant, preschool child en review/meta-analyses/RCT/clinical trial.

Voor beide searches werd geen tijdslimiet gehanteerd omdat ook oudere publicaties als mogelijk relevant werden beschouwd. De einddatum van inclusie van artikels voor het literatuuronderzoek was maart 2011. Bij de verwerking van de artikels werd wel chronologisch, terugkerend in de tijd, te werk gegaan.

Uit de honderden gevonden titels, werden op basis van abstract de relevante artikels geselecteerd. Artikels werden geëxcludeerd indien ze handelden over andere anthropometrische parameters dan lengte/gestalte, gewicht, BMI of hoofdomtrek, over nutritionele programma's in ontwikkelingslanden of over prenatale groei. Case reports werden eveneens geweerd. Elke maand werd via de 'my NCBI'-optie van PubMed een update verkregen van nieuwe artikels die voldeden aan de zoekcriteria. Deze werden op dezelfde wijze op relevantie geselecteerd.

Tot slot werden de referentielijsten van de gevonden artikels, de guidelines en de tekstboeken nagekeken op andere relevante publicaties.

1.3. Literatuuronderzoek: resultaten

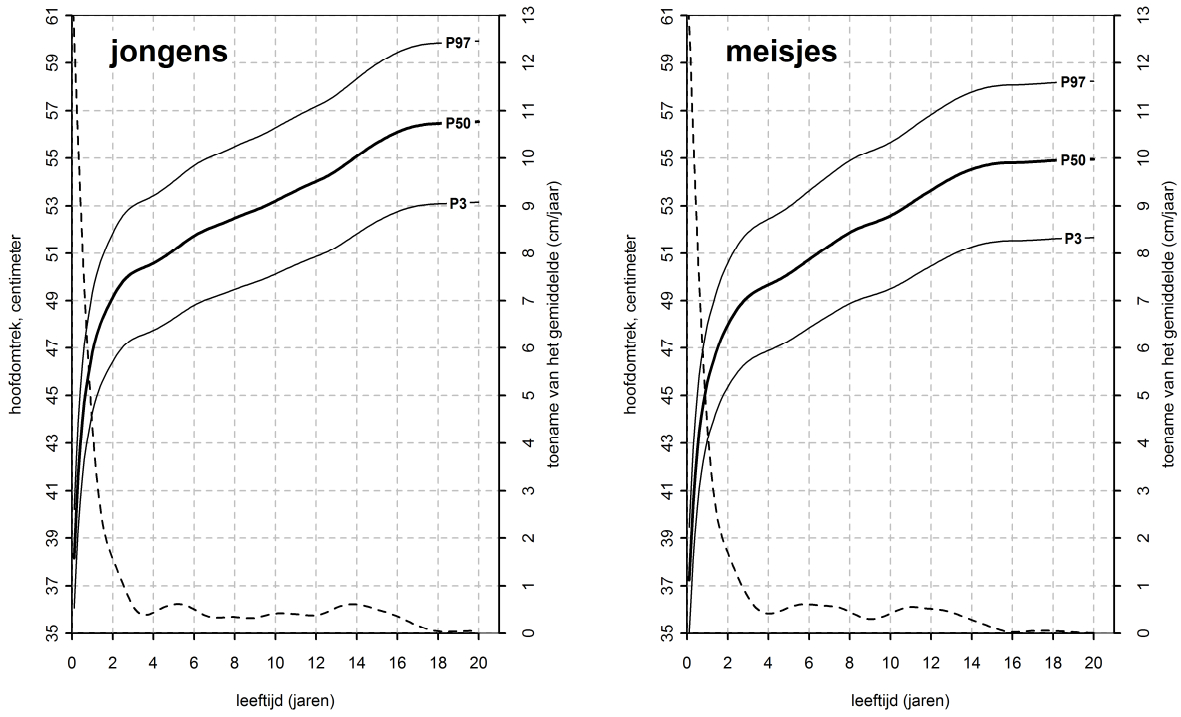
1.3.1. Voorwaarden voor en patronen van normale groei

Opdat normale groei zou kunnen optreden, dienen een aantal voorwaarden vervuld te zijn (9):

- Bouwstoffen uit de voeding dienen in voldoende hoeveelheid en verscheidenheid aanwezig te zijn;
- Deze voedingsstoffen dienen op de juiste wijze opgenomen, getransporteerd en in de cel gemetaboliseerd te worden. Hiervoor is een normaal functionerend orgaanstelsel vereist;
- Eindorganen zoals bot, kraakbeen en spier, dienen een normale groeipotentie te bezitten;
- Een normaal functionerend neurohormonaal systeem, met in het bijzonder de hypothalamo-hypofysaire as en de groeifactoren, is vereist voor een correcte regulering van het hele groeiproces.

In de verklaringsmodellen voor groei en ontwikkeling is door velen de dichotomie tussen genetische factoren (‘nature’) en omgevingsfactoren (‘nurture’) verlaten ten voordele van een complexe en continue interactie tussen de invloed van beide op het individu (10). Daarenboven is duidelijk geworden dat groei en ontwikkeling niet gelijk staan aan lineaire vermeerdering of toename, maar ingewikkelde processen zijn waarin (over-)productie afgewisseld wordt met eliminatie. Dit is bij uitstek het geval bij de groei en de ontwikkeling van de hersenen (10). Deze groeiprocessen zijn nog niet volledig ontrafeld.

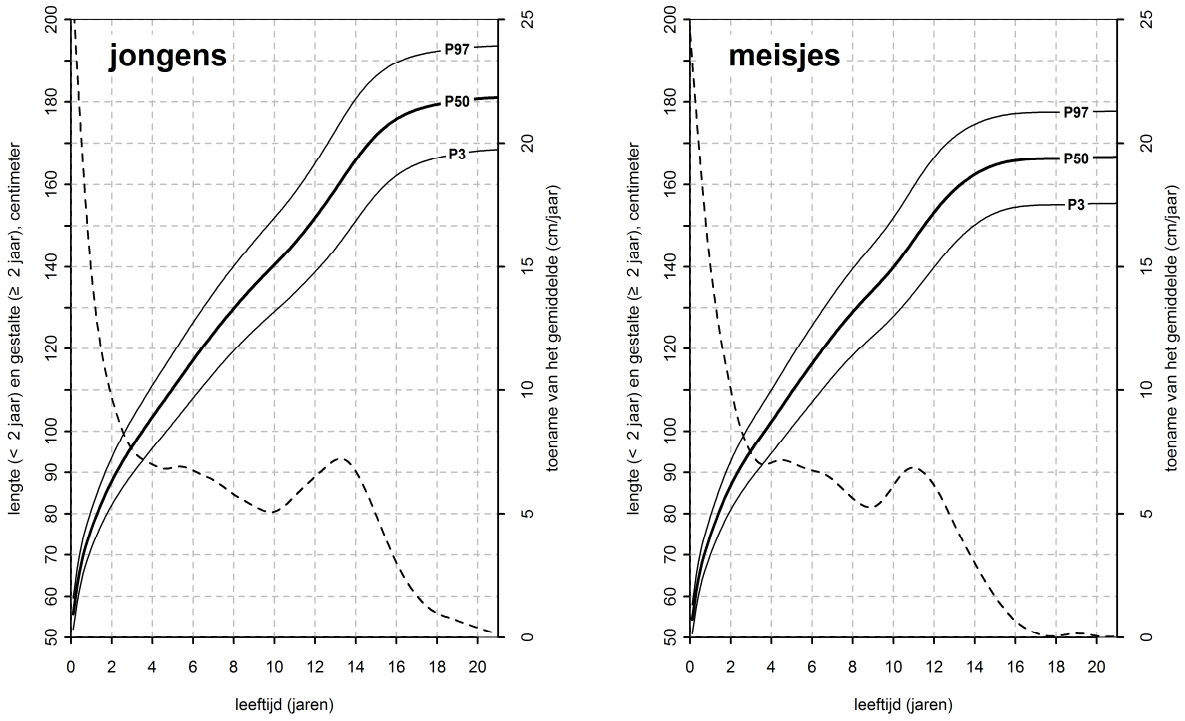
Het volume van de hersenen komt bij jonge kinderen goed overeen met de hoofdomtrek. De toename van de hoofdomtrek wordt in die periode dan ook voornamelijk bepaald door de groei van de hersenen (11;12). Bij (Vlaamse) kinderen neemt de hoofdomtrek van de geboorte tot de volwassen leeftijd toe met ± 20 cm. Ongeveer de helft daarvan wordt gerealiseerd in het eerste levensjaar en twee derde voor de leeftijd van 2,5 jaar (65).



Figuur 1: Groeicurve voor hoofdomtrek naar leeftijd van 0-20 jaar, jongens (links) en meisjes (rechts). Overgenomen uit de Vlaamse Groeistudie 2004 (65)

(Lengte-)Groei wordt in de 'postnatale periode'[a] voornamelijk gereguleerd door een aantal hormonale factoren, waarvan de belangrijkste zijn: groeihormoon, insuline-like growthfactors, insuline, schildklierhormonen, geslachtshormonen, glucocorticoïden en het vitamine-D systeem. In de zuigelingenperiode spelen deze hormonale factoren een minder prominente rol en zijn vermoedelijk ook nog foetale groeifactoren van belang (9). Kort na de geboorte is de lengtegroeisnelheid het grootst van het hele (postnatale) leven. Deze snelheid neemt vlug af tot de leeftijd van ± 3 jaar. Daarna neemt ze verder, maar langzamer af tot aan de puberteit (65).

[a] Hier ter onderscheiding van de 'prenatale periode'.



Figuur 2: Groeicurve voor lengte/gestalte naar leeftijd van 0-21 jaar, jongens (links) en meisjes (rechts). Overgenomen uit de Vlaamse Groeistudie 2004 (65).

1.3.2. Oorzaken van kleine lengte en groot of snel groeiend hoofd (met focus op voorschoolse leeftijd) en de mogelijkheid van opsporing via groeimonitoring

1.3.2.1. Oorzaken van kleine lichaamslengte

In deze paragraaf wordt dieper ingegaan op de oorzaken van kleine lichaamslengte zoals die in de internationale literatuur worden teruggevonden. Er wordt eerst een overzichtstabel gegeven, ingedeeld volgens (patho-)fysiologisch mechanisme. Vervolgens wordt een selectie van aandoeningen meer in detail besproken. Deze selectie gebeurde op basis van frequentie van voorkomen en de mogelijkheid, voor zover gekend, van detectie via groeimonitoring.

Volgens de Nederlandse JGZ-richtlijn ‘Signalering van en verwijscriteria bij kleine lichaamslengte’, 2010, bestaat er internationale consensus over de indeling van de oorzaken van kleine lichaamslengte. Deze indeling deelt de oorzaken in naar idiopathisch (geen medische oorzaak gekend), primair (afwijking van bot- en/of steunweefsels) en secundair (afwijking buiten bot- en/of steunweefsels) (8):

Tabel 1: Oorzaken van kleine lichaamslengte (overgenomen uit JGZ-richtlijn) (8)

Normale variant of idiopathisch kleine gestalte	**Primaire groeistoornis**	**Secundaire groeistoornis**
Familiale kleine gestalte • Met normaal optredende puberteit • Met vertraagd optredende puberteit *Niet-familiale kleine gestalte* • Met normaal optredende puberteit • Met vertraagd optredende puberteit	*Met dysmorfe kenmerken* • Syndromen met numerieke chromosoomafwijkingen (o.a. Down, Turner) • Syndromen zonder numerieke Chromosoomafwijkingen (o.a. Noonan, Prader-Willi, Von Recklinghausen, Williams) *Met disproporties* • Skeletdysplasieen (o.a. achondroplasie, osteogenesis imperfecta) • Stoornissen in het botmetabolisme (o.a. mucopolysaccharidose, mucolipidose) • Afwijking kraakbeen/steunweefsel (o.a. fibreuze dysplasie) *Klein voor zwangerschapsduur* • Small for Gestational Age (SGA)	*Orgaanafwijkingen* • Cardiovasculaire ziekten (o.a. congenitale hartafwijkingen) • Respiratoire aandoeningen (o.a. astma, cystische fibrose) • Leverziekten • Gastro-intestinale aandoeningen (o.a. malabsorptie, coeliakie, ziekte van Crohn) • Renale aandoeningen (o.a. nierinsufficientie) • Chronische inflammatoire ziekten (o.a. KNO-klachten) • Chronische anemie *Endocriene/metabole afwijkingen* • Endocriene afwijkingen (o.a. hypothyreoidie, ziekte van Cushing, groeihormoondeficientie, diabetes mellitus, gonadale afwijkingen) • Metabole ziekten *Psychogeen* • Psychosociaal/emotionele deprivatie • Anorexia nervosa *Iatrogeen* • Medicatie • Bestraling (totale lichaam) *Malnutritie*

Deze tabel is uiteraard geen vaststaand gegeven. De toename in kennis rond groeistoornissen, o.a. op genetisch vlak, zal mogelijks tot verschuivingen in categorieën leiden (15).

De volgende bespreking van een selectie van aandoeningen werd voor een gedeelte overgenomen uit bovengenoemde JGZ-richtlijn. Er wordt hier voornamelijk gefocust op aspecten die van belang zijn in de voorschoolse periode. Daar waar zaken werden bijgevoegd, is de referentie vermeld.

1. **Normale variatie of idiopathisch kleine lengte**: Het geboortegewicht en de –lengte van deze kinderen is 'normaal' (2>SDS>-2), maar later in hun leven vallen ze met lengte/gestalte onder de, in het betreffende land geldende, cut-off. Ze hebben normale lichaamsproporties, geen chronisch organisch lijden, geen voedingsproblemen of psychosociale problemen als verwaarlozing of mishandeling. Bij verder onderzoek wordt geen medische oorzaak (zoals groeihormoondeficiëntie, coeliakie, Turnersyndroom,…) gevonden. In verschillende groeistudies[a] behoorden tot nog toe ongeveer 80% van de kinderen die verwezen werden voor kleine lengte/gestalte tot deze categorie (16-18). Er bestaat in de internationale literatuur heel wat discussie of de kinderen in deze categorie in aanmerking moeten komen voor groeihormoontherapie[b] of niet. Voorstanders argumenteren dat een eventuele winst in eindgestalte deze kinderen niet ontzegd mag worden en dat een kleine gestalte geassocieerd zou zijn aan een toegenomen kans op psychosociale problemen (20). Tegenstanders wijzen dan weer op het gebrek aan evidentie betreffende de psychosociale effecten van groeihormoontherapie en de onduidelijkheid omtrent mogelijke bijwerkingen op lange termijn. Daarnaast benadrukken ze dat deze kinderen niet ziek zijn, maar mogelijks een probleem worden aangepraat door de medische wereld (21). Initieel rapporteerden studies inderdaad psychosociale problemen bij kinderen met idiopathisch kleine gestalte. Deze kinderen zouden ernstig lijden onder hun klein zijn. De studies bleken echter van zeer bedenkelijke methodologische kwaliteit. De weinige recente, goed opgezette, studies wijzen eerder in de richting van een normaal psychosociaal welbevinden en functioneren van deze kinderen (22).

Een recente Cochrane review over groeihormoontherapie bij idiopathisch kleine gestalte stelt dat er zeer beperkte evidentie[c] bestaat voor een toegenomen eindgestalte door groeihormoontherapie voor deze indicatie. Daarenboven bestaat er geen evidentie voor een

---

[a] De groeistudies waarnaar gerefereerd wordt, werden allen verricht bij kinderen op kleuter- of lagere schoolleeftijd.

[b] Groeihormoontherapie gebeurt d.m.v. subcutane inspuitingen. Om voldoende effect te hebben op de eindgestalte dient gedurende meerdere jaren behandeld te worden. Meestal zijn 6 tot 7 injecties per week vereist (19).

[c] Slechts één RCT (n=68 kinderen, gemiddelde botleeftijd bij aanvang 11,1 jaar) had eindgestalte als uitkomstmaat en die toonde na een gemiddelde behandelingsduur van 4,4 jaar een eindgestalte winst van 0,53 SD of 3,7 cm (19).

positief effect op kwaliteit van leven (19). In België komen deze kinderen niet in aanmerking voor terugbetaling van groeihormoontherapie (23). (Bijlage 3 geeft een overzicht van de aandoeningen die door het RIZIV aanvaard worden voor terugbetaling van groeihormoontherapie)

2. Primaire groeistoornissen

2.1. Kinderen met dysmorfe kenmerken en numerieke chromosoomafwijkingen:

2.1.1. **Syndroom van Turner** komt voor bij 1/1500-2500 levend geboren meisjes. Meisjes met Turner hebben meestal een kariotype 45,XO of andere genetische patronen zoals mosaïcisme[a] 45,XO/46XX. Deze chromosoomafwijkingen ontstaan spontaan. Het herhalingsrisico bij ouders met een kind met Turner is laag. Volgens een Nederlands overzichtsartikel komen de moeders van een dochter met Turnersyndroom bij een volgende zwangerschap toch in aanmerking voor prenatale diagnostiek vanwege een vorig kind met een chromosoomafwijking (24). Mogelijke gevolgen van Turnersyndroom zijn o.a. typische uiterlijke kenmerken (o.a. lage haargrens in de nek, lage oorimplanting, brede borstkas, cubitus valgus en 'webbed neck'), gonadale dysgenese, beperkte groei en bepaalde leermoeilijkheden. Het klinisch beeld is zeer divers. Bij 20 à 40% wordt de diagnose in de neonatale periode gesteld omwille van medische problemen of fenotypische kenmerken. Bij de resterende meisjes wordt de diagnose gesteld naar aanleiding van groeiachterstand of later door het uitblijven van puberteitskenmerken. De gemiddelde volwassen gestalte zonder behandeling is 143 à 147 cm[b] (6). Een Cochrane review toont aan dat groeihormoontherapie voor deze meisjes resulteert in een toegenomen eindgestalte. Studies over de psychologische effecten van behandeling bij deze meisjes, laten volgens de auteurs niet toe harde conclusies te trekken (25). Groeihormoontherapie is in België terugbetaald bij meisjes met Turnersyndroom (23) (Bijlage 3).

2.2. Kinderen met dysmorfe kenmerken en niet-numerieke chromosoomafwijkingen:

2.2.1. **Syndroom van Noonan**: de prevalentie bedraagt 1/1000 à 1/2500 levend geborenen. Het kan spontaan ontstaan of binnen een patroon van autosomaal dominante overerving[c]. Velen hebben een typisch gelaat en 70% heeft een aangeboren hartafwijking. Geboortegewicht en

---

[a] Hierbij hebben een deel van de lichaamscellen kariotype 45,XO en het andere deel 46,XX.

[b] Volgens de Vlaamse groeicurven 2004 is de gemiddelde volwassen gestalte (op 21 jaar) bij vrouwen 166,6 cm en SDS -2 komt overeen met 154,7 cm. Voor mannen zijn de waarden respectievelijk 181 cm en 167,7 cm.

[c] 50 % herhalingsrisico

–lengte zijn meestal normaal. Ongeveer twee op drie van deze kinderen ontwikkelt door neonatale voedingsproblemen een beeld van 'failure to thrive'[a]. De gemiddelde volwassen gestalte is 162,5 cm bij mannen en 152,7 cm bij vrouwen (26). De rol van groeihormoonbehandeling bij deze kinderen wordt nog onderzocht.

2.2.2. **Prader-Willi syndroom (PWS)** komt voor bij ongeveer 1/10 000 pasgeborenen. Er bestaan verschillende genetische mechanismen in het ontstaan van PWS. Meestal gaat het om 'de novo' afwijkingen met een laag herhalingsrisico. In sommige familiale vormen is er 50 % herhalingsrisico (27). Zuigelingen met PWS zijn hypotoon en gedijen slecht door voedingsproblemen (verlaagde zuigreflex). Andere vroege kenmerken zijn genitale hypoplasie en een vertraagde motorische ontwikkeling. De meesten hebben een (lichte) verstandelijke handicap. Vanaf kinderleeftijd treedt meestal een onverzadigbare eetlust en, zonder speciale aanpak, extreme obesiteit op. De gemiddelde volwassen gestalte bedraagt 155 cm voor mannen en 148 cm bij vrouwen (27). In verschillende gecontroleerde studies zou aangetoond zijn dat groeihormoontherapie de eindgestalte vergroot en de spiertonus en de lichaamssamenstelling bij deze kinderen verbetert. Groeihormoonbehandeling is in België terugbetaald voor kinderen met PWS (23) (Bijlage 3).

2.3. Kinderen met disproporties:

2.3.1. **Skeletdysplasieën**: de prevalentie wordt geschat op 1/4000. Ze worden autosomaal dominant overgeërfd. Zeker bij de ernstige vormen, gaat het meestal om 'de novo' mutaties (28). Achondroplasie is de ernstigste niet letale vorm[b] en is meestal onmiddellijk na de geboorte herkenbaar door disproportie (o.a. verkorte ledematen) en macrocefalie met midfaciale hypoplasie. Hypochondrodysplasie is een mildere vorm, waarbij de afwijkende groei duidelijk wordt gedurende het eerste levensjaar of nog later. De resultaten van groeihormoontherapie bij deze kinderen blijken tot nog toe weinig hoopgevend. De adviesgroep groeihormoon van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde heeft dan ook gesteld dat er onvoldoende argumenten bestaan op dit moment om groeihormoontherapie voor deze indicatie te rechtvaardigen.

2.4. **Small for gestational age (SGA)** wordt in de JGZ-richtlijn gedefinieerd als een geboortegewicht en/of –lengte onder de -2 SD gecorrigeerd voor de zwangerschapsduur[c]. Bij

---

[a] slecht gedijen

[b] Er bestaat een nog ernstigere vorm, namelijk thanatofore dysplasie, maar die is meestal vroeg neonataal letaal.

[c] Lengte SDS = -2 komt in Vlaanderen op 40 weken zwangerschapsduur bij meisjes overeen met 46,6 cm en bij jongens met 47,6 cm (29).

de meeste SGA-geboren kinderen treedt in de eerste 2 à 3 levensjaren inhaalgroei op. Zij eindigen met een eindlengte boven de -2 SD. Bij 10 tot 15% van de kinderen treedt geen of onvoldoende inhaalgroei op. Kinderen met het **syndroom van Silver-Russell** vormen een aparte groep hierbinnen. Zij zijn in zeer ernstige mate SGA en in slechts een zeer klein percentage treedt voldoende inhaalgroei op. Een RCT bij 54 SGA geboren kinderen toonde aan dat 85% van de kinderen onder behandeling een volwassen lengte groter dan -2SD halen en bij 98 % viel hun volwassen lengte binnen hun doellengtegebied (bepaald o.b.v. ouderlengte) (30). Of groeihormoonbehandeling bij deze kinderen geassocieerd is met positieve of negatieve effecten op andere vlakken dan groei (bijv. op metabool vlak) is volgens een internationale consensus statement uit 2007 niet gekend (31). SGA geboren kinderen met persisterende kleine lengte (SDS<-2,5) op de leeftijd van 4 jaar of ouder kunnen in België in aanmerking komen voor terugbetaling van groeihormoonbehandeling (23) (Bijlage 3).

3. Secundaire groeistoornissen:

3.1. Orgaanafwijkingen:

3.1.1. **Mucoviscidose/cystische fibrose**: de prevalentie bij het blanke ras bedraagt 1/2000 à 1/3000 pasgeborenen. Het is een ernstige autosomaal recessieve aandoening[a] die voornamelijk gekenmerkt wordt door een insufficiëntie van de exocriene pancreas en chronische infecties van de luchtwegen. De mediane leeftijd bij overlijden is vandaag de dag 25 jaar. Sinds 1985 wordt de mogelijkheid van neonatale screening op mucoviscidose internationaal bestudeerd. In België gebeurt er vooralsnog geen landelijke screening, hoewel dat in de toekomst mogelijks kan veranderen (32). Wat groeimonitoring betreft, bleek uit onderzoek dat de BMI een meer sensitieve parameter is dan lengte voor de opsporing van mucoviscidose op jonge leeftijd (33). De behandeling start liefst zo vroeg mogelijk en bestaat o.a. uit pancreasenzymen, infectiebestrijding, dieet en kinesitherapie. De rol van groeihormoontherapie wordt onderzocht.

3.1.2. **Coeliakie**: de geschatte prevalentie is 1/200 à 1/400. Coeliakie is een auto-immune enteropathie uitgelokt door inname van gluten[b]. Coeliakie kan op alle leeftijden symptomen geven en gediagnosticeerd worden. Op jonge leeftijd vertonen kinderen met symptomatische coeliakie een beeld van ‘failure to thrive’. Asymptomatische kinderen die positief screenen op coeliakie, kunnen op jonge leeftijd niet gedetecteerd worden d.m.v. groeiopvolging.

---

[a] Indien beide ouders drager zijn van het defecte gen, hebben ze 25 % kans op een kind met mucoviscidose.

[b] Eiwitten die aanwezig zijn in sommige granen (o.a. tarwe, gerst, rogge, spelt).

Asymptomatische coeliakie blijkt op deze leeftijd namelijk nog geen noemenswaardige impact op de groei te hebben. Dit is wel het geval op latere leeftijd (34). Na introductie van een glutenvrij dieet verdwijnen de symptomen en treedt inhaalgroei op.

3.2. Endocriene/metabole aandoeningen:

3.2.1. **Verworven hypothyreoïdie**[a]: de richtlijn JGZ vermeldt een prevalentie van 1/1450 bij mensen jonger dan 22 jaar. De meest frequente oorzaak is de ziekte van Hashimoto. De verschijnselen treden meestal pas op na het 6e levensjaar maar de ziekte kan ook al in het eerste levensjaar voorkomen. Men ziet bij deze kinderen naast groeivertraging meestal andere klassieke symptomen van hypothyreoïdie (obstipatie, afgenomen energie, meer slaap en myxoedemateuze huidveranderingen). De behandeling bestaat uit het toedienen van schildklierhormoon.

3.2.2. **Groeihormoondeficiëntie (GHD)**: de prevalentie bedraagt ongeveer 1/4000. Bij aangeboren GHD is de geboortelengte laagnormaal. Na de eerste vijf tot zes maanden buigt de lengte af zodat op 1 jaar de lengte zich al ruim onder -2 SD bevindt . Ook na de geboorte kan GHD ontstaan. Dit kan idiopathisch zijn of door een aanwijsbare oorzaak (hersentumor, bestraling, hersenletsel). GHD is een aanvaarde indicatie voor groeihormoonbehandeling en komt in België in aanmerking voor terugbetaling van groeihormoonbehandeling (23).

3.3. **Psychosociale/emotionele deprivatie of verwaarlozing**: Dit uit zich meestal als een meer algemeen beeld van slecht gedijen of ‘failure to thrive’. Hoewel de opsporing van deze toestand volgens ons een zeer voorname reden is om aan groeimonitoring te doen bij zuigelingen en jonge kinderen, valt de aanpak ervan buiten het bestek van deze thesis.

1.3.2.2. Oorzaken van groot of snel groeiend hoofd

In deze paragraaf wordt dieper ingegaan op de in de internationale literatuur beschreven oorzaken van een groot of snel groeiend hoofd op voorschoolse leeftijd. Opnieuw wordt eerst een overzichtstabel gegeven, ingedeeld volgens (patho-)fysiologisch mechanisme. Vervolgens wordt eveneens een selectie van aandoeningen meer in detail besproken. Deze selectie gebeurde op basis van de frequentie van voorkomen en de mogelijkheid, voor zover gekend, van detectie via groeimonitoring.

---

[a] Congenitale hypothyreoïdie wordt hier niet besproken omdat dit neonataal opgespoord wordt via de hielprik.

Tabel 2: Oorzaken van groot of snel groeiend hoofd (aangepast naar 35-38).

Toename hersenvolume = megalencefalie	**Toename liquor = hydrocefalie**	**Afwijkingen schedel = Skeletafwijkingen**	**Ruimte innemende processen**
Anatomisch type • Idiopathisch anatomische of benigne familiale megalencefalie • Neurocutane aandoeningen (o.a. neurofibromatose) • Achondroplasie • Syndromen (o.a. Sotos, Fragiel X, Weaver, Simpson-Golabi-Behmel, Riley-Smith, Gorlin) *Metabool type* • Neurometabole aandoeningen (o.a. mucopolysacharidosen, galactosemie, ziekte van Krabbe)	*Communicerend* (o.a. benigne externe hydrocefalie , meningitis, posthemorragisch) *Obstructief* (o.a. aquaductstenose, Dandy-Walker syndroom, Arnold-Chiari syndroom) *Hydrancefalie*	*Anemie* *Osteogenesis imperfecta* *Osteopetrosis*	*Tumoren* (o.a. laaggradig glioom, hooggradig glioom, medulloblastoom,epen-dyoom, cranio-pharyngioom) *Cystes* (o.a. arachnoïdale cyste, neuroepitheliale cyste, colloidcyste, dermoid- en epidermoidcyste, cyste bij hersentumoren) *Hersenbloedingen* (o.a. chronisch subduraal hematoom, intracerebrale hematomen)

1. Megalencefalie

1.1. Megalencefalie, anatomisch type:

1.1.1. **'Idiopathisch anatomische' of 'Benigne familiale' megalencefalie (BFMe):** De term BFMe wordt gebruikt voor normaal ontwikkelende kinderen met een groot hoofd op basis van toegenomen hersenvolume waarbij geen onderliggende pathologie gevonden wordt (39). De prevalentie hangt af van waar men de cut-off voor groot hoofd[a] legt. De term familiaal in BFMe wijst erop dat meestal in de eerste graadsverwanten ook mensen met een groot hoofd worden teruggevonden[b] (40). In de literatuur wordt ook de term '(benigne) familiale

[a] Boven P95, P97, +2SD,…?

[b] In het onderzoek van Day en Shutt werden bij 15 kinderen met hoofdomtrek (HO) >0,5cm boven P98 zonder gekende pathologische oorzaak de familieleden onderzocht. Bij 11 van deze kinderen bleek de vader of moeder ook een HO>P98 te hebben. Dit i.t.t. de 11 kinderen met hydrocefalie, in hetzelfde onderzoek, waarbij geen enkele ouder een HO>P98 bleek te hebben. (Cave: de methodologie van dit onderzoek werd slecht beschreven)

macrocefalie' ((B)FMa) gebruikt. Deze term voegt BFMe en benigne externe hydrocefalie[a] samen op basis van het feit dat ze beiden familiaal voorkomen en benigne lijken te zijn. Het is niet duidelijk of het om twee (patho-)fysiologisch aparte entiteiten gaat of niet en of ze daadwerkelijk zo 'benigne' zijn (41;42). Verder beeldvormend, neurologisch en genetisch onderzoek zal moeten uitwijzen welke van deze kinderen met 'benigne' vormen van groot hoofd normale kinderen met extreme waarden zijn en welke toch als pathologisch aanzien kunnen worden, en wat daar dan de consequenties van zijn.

1.1.2. Neurocutane aandoeningen**:**

1.1.2.1. **Neurofibromatose (NF):** de prevalentie wordt geschat op 1/3500 levend geborenen. NF omvat verschillende ziekten waarvan de meeste autosomaal dominant overgedragen worden. Bij ongeveer twee op drie van deze kinderen is er een positieve familiale anamnese. NF-1 of 'ziekte van Von Recklinghausen' -die verantwoordelijk is voor de meeste gevallen- wordt vaak al herkend bij geboorte. De belangrijkste klinische tekens zijn café-au-lait vlekken, subcutane neurofibromata, en oogafwijkingen. In ongeveer 40 % van de kinderen met NF-1 is er sprake van macrocefalie. Ongeveer 5 % vertoont hydrocefalie (43).

1.1.3. **Achondroplasie:** zie ***2.3.1*** *Skeletdysplasieën* in *Oorzaken van kleine lichaamslengte*.

1.1.4. Syndromen: Er bestaan meerdere syndromen met ofwel veralgemeende overgroei (hoofdomtrek en gestalte) ofwel uitsluitend hersenovergroei. Macrocefalie kan, initieel, het enige aandacht trekkende teken zijn bij kinderen met deze syndromen. Ze zijn echter (extreem) zeldzaam en voor een uitgebreidere beschrijving wordt verwezen naar een artikel van Haskins Olney (35)**.** Twee syndromen worden hier wat nader besproken:

1.1.4.1. **Sotos syndroom:** de prevalentie wordt geschat op 1/10000 à 1/50000. Het betreft een autosomaal dominante aandoening, maar meestal gaat het om 'de novo' mutaties. Macrocefalie is bij 50 % al bij de geboorte aanwezig en bij 100 % op de leeftijd van één jaar. Deze kinderen worden groot geboren en vertonen gedurende de kindertijd algemene somatische overgroei. Tegen de volwassen leeftijd kan de lengte normaliseren. Ze vertonen vaak typische faciale kenmerken (o.a. een hoog voorhoofd, een lang en smal gezicht en een prominente mandibula) die het meest uitgesproken zijn tussen 1 en 6 jaar. Andere kenmerken op jonge leeftijd kunnen zijn: hypotonie, voedingsproblemen, ontwikkelingsproblemen op vlak van taal en motoriek en verstandelijke beperking (35).

---

[a] Zie ***2****. Hydrocefalie*

1.1.4.2. **Fragiel X syndroom (FXS):** de prevalentie bedraagt ongeveer 1/4000 bij mannen en 1/8000 à 1/9000 bij vrouwen. FXS is de meest frequente X-gebonden verstandelijke handicap. De somatische overgroei geassocieerd met FXS is eerder mild en is vooral duidelijk op jonge leeftijd. Relatieve macrocefalie[a] is een persisterend kenmerk. De typische faciale kenmerken (o.a. prominent(e) voorhoofd en kin en grote, afstaande oren) zijn eerdere subtiel en worden meestal pas met vorderende leeftijd duidelijk. Andere zaken die bij jonge kinderen aan de diagnose kunnen doen denken zijn: ontwikkelingsproblemen, voornamelijk op vlak van taal en gedrag (autistiform) of een positieve maternele familiale anamnese voor mentale retardatie, ontwikkelingsstoornissen of leerstoornissen (44).

1.2. Megalencefalie, metabool type: Het betreft hier zeer zeldzame neurometabole aandoeningen met een progressief degeneratief beeld. Deze zullen verder niet in detail besproken worden.

2. **Hydrocefalie:** kan ontstaan t.g.v. een brede waaier aan oorzaken. Er bestaan tevens verschillende classificatiesystemen[b] voor hydrocefalie. De meest frequente oorzaken van hydrocefalie bij pasgeborenen en zuigelingen zijn hersenbloeding en meningomyelocoele (MMC). Andere cerebrale malformaties, tumoren en infecties zijn minder frequente oorzaken. Exacte prevalentie- en incidentiecijfers voor hydrocefalie bij kinderen zijn er niet gezien net die verscheidenheid aan oorzaken en definities. Voorts lijken er regionale verschillen in voorkomen te bestaan. Congenitale en infantiele hydrocefalie zijn, epidemiologisch gezien, nog het best bestudeerd (45). Zo wordt in een deel van Zweden hydrocefalie, ontstaan onder de leeftijd van 1 jaar, op populatieniveau gevolgd sinds begin de jaren ’70. Tot eind de jaren tachtig stelde men er een toename vast, die werd toegeschreven aan een verbeterde overleving van (extreem) prematuur geboren kinderen, waarvan een deel hydrocefalie ontwikkelt als complicatie na hersenbloeding. In de jaren ’90 nam de prevalentie terug af van 0,82 naar 0,66 per 1000 levend geborenen. Dit was dan weer een gevolg van een dalende

---

[a] Hierbij is de hoofdomtrek op een duidelijk hogere percentiel gelegen dan de andere biometrische parameters.

[b] O.a. congenitaal versus verworven, communicerend versus obstructief, intraventriculair versus extraventriculair, geïsoleerd versus deel uitmakend van een complexe pathologie. Elk van de opdelingen heeft z’n waarde. Ze kunnen best complementair aan elkaar gebruikt worden. Zo kunnen ze bijdragen tot het beter begrijpen van het natuurlijk verloop en de prognose bij een individueel kind, tot genetische counseling en tot correcte therapiekeuze (45).

prevalentie van MMC[a]. De meest recente internationale cijfers wijzen op een stabilisatie van de prevalentie de laatste jaren. Men vermoedt dat dit te verklaren valt door twee tegengestelde trends die elkaar compenseren. Enerzijds is er de daling van voorkomen van MMC en anderzijds de verdere verbetering van de overleving van extreme prematuren, gekoppeld aan een hoge incidentie van post-hemorragische hydrocefalie bij deze groep (46). In verband met het tijdstip van diagnose van niet-congenitale hydrocefalie kan verwezen worden naar een Noors onderzoek bij kinderen, tussen 0 en 5 jaar, die verwezen werden voor een intracranieel expansief proces (47). Daaruit bleek dat van alle kinderen met als primaire diagnose hydrocefalie (n=173), bij meer dan 80 % de diagnose gesteld werd in het eerste levensjaar. Een kleine drie kwart van de kinderen met hydrocefalie werd verwezen omwille van snel toenemende hoofdomtrek. Bij 57 % was dit zelfs het enige klinisch teken. De overleving van kinderen met hydrocefalie is zeer sterk toegenomen dankzij verbeterde chirurgische technieken (vnl. ventriculo-peritoneale shunt). Zonder deze behandeling bereikte slechts één vijfde van de kinderen de volwassen leeftijd en van deze laatste had slechts twee vijfde een normale intelligentie. Tegenwoordig ligt de 10 jaarsmortaliteit voor niet-tumorale hydrocefalie op 5 à 15 %. Het blijft echter een aandoening met een aanzienlijke morbiditeit. Zo zien we dat globaal genomen 60 % te kampen heeft met motore en 25 % met visuele of auditieve problemen. Dertig procent heeft epilepsie. Ongeveer 60 % van de overlevende kinderen gaat naar het gewoon onderwijs, zij het in de helft van de gevallen met 1 à 2 jaar achterstand op leeftijdgenoten (48). Kinderen die hydrocefalie ontwikkelden na infectie of na bloeding[b], doen het aanzienlijk slechter dan de anderen. Wat de shunts betreft is het toch ook belangrijk te vermelden dat bij ongeveer 40 % in het eerste jaar na plaatsing reeds een vervanging nodig is wegens infectie of verstopping.

Onder de noemer 'hydrocefalie' valt tevens de **'benigne externe hydrocefalie'**[c]. Dit is een radiologische bevinding[d] bij een deel van de kinderen met een onverklaard groot hoofd. Dit radiologisch beeld lijkt transiënt te zijn en vormt tegenwoordig geen aanleiding voor

---

[a] Door verbeterde prenatale diagnostiek die vaak gevolgd werd door zwangerschapsbeëindiging in geval van MMC. Men verwacht door toename van de preconceptionele inname van foliumzuur in de toekomst mogelijks een bijkomende daling.

[b] Deze laatste zijn meestal ook de extreem of zeer prematuur geboren kinderen.

[c] Andere gebruikte benamingen zijn o.a. familiale macrocefalie, benign extraaxial collection of infancy, benign subdural effusion of infants, subdural hygroma, pseudohyrocephalus, benign communicating hydrochepalus, extraventricular obstructive hydrocephalus (49).

[d] Een beeld suggestief voor verwijde liquorruimte aan de convexiteit.

behandeling. Het is niet geheel duidelijk in hoeverre deze bevinding geassocieerd is aan (latere) neurologische of cognitieve problemen (39;41).

3. Schedelafwijkingen: zowel bij anemie, osteogenesis imperfecta en osteopetrosis is macrocefalie beschreven. Het zal echter zelden het eerste of enige teken zijn dat tot de diagnose leidt (50;51).

4. Ruimte innemende processen (RIP): algemeen kan men stellen dat een RIP plaats inneemt in het hoofd ten koste van de hersenen. Dit kan aanleiding geven tot verschillende soorten klachten: overdrukverschijnselen (o.a. hoofdpijn, misselijkheid, braken, vermindering van het gezichtsvermogen), uitvalverschijnselen afhankelijk van de lokalisatie van het RIP (o.a. parese, paralyse, spraakstoornissen, evenwichtstoornissen), gedragsveranderingen en epilepsie. Gezien bij jonge kinderen de schedelnaden nog niet (volledig) gesloten zijn, kan een in omvang toenemend RIP zich ook uiten in een snel groeiend hoofd of (uiteindelijk) in macrocefalie. Een RIP belemmert soms de normale stroom van het hersenvocht waardoor secundair een hydrocefalie kan ontstaan (37;38;47).

4.1. **Tumoren** zijn, hoewel zeldzaam, na leukemie de meest voorkomende vorm van kanker bij kinderen (leeftijdsgroep 0-5 jaar). Incidenties van kwaadaardige hersentumoren in die leeftijdsgroep worden geschat op 4-4,6/100000 per jaar (52;53). In de internationale literatuur is, voor zover ons bekend, niet beschreven in welke mate hoofdomtrektoename of een groot hoofd vroegtijdige tekens van een hersentumor kunnen zijn. Vroegdiagnostiek is bij deze aandoeningen uitermate belangrijk en heeft een invloed op het soort behandeling en de prognose(37;38). Een uitgebreide bespreking van de verschillende types tumoren en hun behandeling valt buiten het bestek van deze thesis.

4.2. **Cysten** zijn met vocht gevulde abnormale holten. Er is veel onduidelijkheid over de prevalentie en het natuurlijk verloop van de verschillende soorten cysten. Tevens worden door frequentere medische beeldvorming steeds meer toevallige vondsten gedaan (54-56). Ook voor deze groep van aandoeningen bestaat er, in de internationale literatuur, weinig duidelijkheid over de mate waarin hoofdomtrektoename of groot hoofd kunnen leiden tot vroegdiagnostiek. De verschillende soorten cysten en hun behandeling zullen hier dan ook niet verder besproken worden.

4.3. Bloedingen kunnen zich soms als ruimte innemende processen gedragen wanneer ze zich voordoen tussen de dura mater en de arachnoïdea (subdurale hematoom) en tussen het schedelbot en de dura (epidurale bloeding). Intracerebrale bloedingen zullen zich zelden gedragen als een ruimte innemend proces. Een epidurale bloeding en een acuut subduraal hematoom presenteren zich als een urgentie, evoluerend in de loop van enkele uren

(37;38;57). In welke mate hoofdomtrektoename of groot hoofd vroegtijdige klinische tekens van een **chronisch subduraal hematoom** (incidentie van 1,7/100000 per jaar) kunnen zijn is onbekend (58;59). Bij de diagnose van een subduraal hematoom bij kinderen moet steeds de vraag rijzen naar oorzaak. Na uitsluiten van niet-traumatische aandoeningen (o.a. systemische ziekten met verhoogd bloedingrisico), dient men een onderscheid te maken tussen accidentele traumatische hoofdletsels en niet-accidentele traumata. Hoewel zeer belangrijk, valt dit buiten het bestek van onze thesis.

Zoals reeds eerder vermeld kan een secundaire hydrocefalie ontstaan na intraventrikulaire bloeding bij prematuren (45;60).

We wensen nog op te merken dat er de laatste tijd veel onderzoek gebeurt naar (hersen)groei bij kinderen met autisme (13). Hieruit blijkt dat de hoofdomtrek bij kinderen met autisme gemiddeld kleiner is bij geboorte en vervolgens een snelle toename kent in het eerste levensjaar. Op het einde van het eerste levensjaar is de hoofdomtrek gemiddeld groter dan bij kinderen zonder autisme. Nadien neemt de groei weer af en tegen volwassen leeftijd is de hoofdomtrek bijna vergelijkbaar met deze van personen zonder autisme (61). Er wordt gesuggereerd dat een abnormale toename van de hoofdomtrek tijdens het eerste levensjaar een vroegtijdige risico-indicator voor autisme zou kunnen zijn (62). De relatie tussen hoofdomtrek en autisme valt buiten het bestek van deze thesis.

1.3.3. Beschouwingen betreffende de doelstellingen van opsporing en verwijzing

In dit deel wordt ingegaan op de doelstellingen[a] van het, op voorschoolse leeftijd, vroegtijdig opsporen van kinderen die lijden aan een van de aandoeningen die in de vorige delen werden besproken. Het betreft een synthese van zaken uit de hoger reeds geciteerde artikels.

Doelstellingen kunnen zijn:

- Instellen van vroegtijdige behandeling met het oog op een **verbetering van de groeiprognose**. Dit argument is op deze leeftijd enkel van toepassing op de volgende aandoeningen geassocieerd met kleine lengte: verwaarlozing, Turnersyndroom, groeihormoondeficiëntie, SGA zonder inhaalgroei en in mindere mate verworven hypothyreoïdie en coeliakie. Zoals eerder reeds aangehaald, bestaat er zeer veel

[a] Voor de doelstellingen van groeimonitoring in zijn algemeenheid wordt verwezen naar *1.1 Probleemstelling.*

discussie of de gezonde kinderen onder de cut-off voor lengte -die er statistisch gezien altijd zullen zijn- als 'kinderen met een behandelbare aandoening' moeten worden beschouwd of niet. Voor groot of snel groeiend hoofd is het argument van verbetering van de groeiprognose niet van toepassing.

- Instellen van vroegtijdige behandeling met het oog op een **verbetering van de prognose van de aandoening**. Bij kleine lengte vermelden we verwaarlozing, mucoviscidose, verworven hypothyreoïdie en Turnersyndroom (geslachtshormoonbehandeling in de puberteit). Bij groot of snel groeiend hoofd gaat het voornamelijk om hydrocefalie en in mindere mate om cysten, tumoren en bloedingen.

- Instellen van vroegtijdige behandeling/counseling/ondersteuning met het oog op een **verbetering van de kwaliteit van leven van het kind en zijn gezin**. Theoretisch kan men aannemen dat het krijgen van een diagnose een verklaring en een houvast kan bieden aan kind en ouders en bovendien de aanleiding en legitimatie kan vormen voor aangepaste medische en psychosociale behandeling of ondersteuning. Anderzijds kan een diagnose, zeker bij gebrek aan behandeling, leiden tot onrust. Men kan zich ook de vraag stellen wat de impact is van verwijzing op kinderen en hun ouders bij wie uiteindelijk geen (pathologische) diagnose gesteld wordt. Zijn zij gerustgesteld omdat alles normaal is of blijven zij toch achter met het gevoel dat ze niet normaal zijn, maar dat er geen oorzaak gevonden wordt? Zoals hoger voor de verschillende aandoeningen werd besproken bestaan over al deze aspecten zeer weinig goede studies.

- Vroegtijdig opsporen van aandoeningen met een herhalingsrisico om, d.m.v. **genetische counseling**, ouders bij te staan in de keuzes rond toekomstige zwangerschappen. Zowel voor lengte als hoofdomtrek gaat het hier om (zeer) zeldzame erfelijke syndromen. De impact van een of meerdere kinderen met een ernstige aandoening binnen een gezin is uiteraard niet te onderschatten.

1.3.4. Algemene principes van groeicurven en de Vlaamse groeicurven 2004

Groeicurven kunnen opgemaakt zijn op basis van twee types data uit groeistudies. Wanneer telkens dezelfde kinderen op de verschillende tijdstippen gemeten worden, spreekt men over longitudinale groeigegevens. Wanneer op één bepaald moment verschillende groepen kinderen van opeenvolgende leeftijden gemeten worden, spreekt men over cross-sectionele data. Beide types hebben hun waarde, maar leveren niet dezelfde informatie. De meeste courant gebruikte groeicurven zijn cross-sectioneel opgesteld. Ze zijn goedkoper en sneller te

ontwikkelen, wat toelaat ze regelmatig te actualiseren en dus aan te passen aan seculaire trends. Het is mogelijk ze op te stellen op basis van grote groepen kinderen. Op die manier kan men er voor zorgen dat de groep kinderen met extreme waarden voldoende groot is om ook die percentielen nauwkeurig te kunnen schatten (63).

Wil men de groei van een individueel kind (een longitudinaal proces) correct interpreteren op een (cross-sectionele) groeicurve, dan is een goed begrip van een aantal concepten van belang. Dit is tevens vereist voor een goed inzicht in de onderzoeksresultaten die in dit proefschrift zullen worden gepresenteerd. Een individueel kind heeft op een groeicurve een positie t.o.v. de rest van de populatie (de SDS of percentielpositie) en een tempo of snelheid van groei (en ontwikkeling). Verschillen in tempo van een individueel kind t.o.v. het gemiddelde tempo van de populatie kunnen ervoor zorgen dat de vorm van de groeilijn van het kind afwijkt van de vorm van de percentiel/SD-lijnen van de groeicurve (een fenomeen dat zeer goed gekend is op puberteitsleeftijd) (63). De SDS of percentielpositie van een kind is dan ook niet noodzakelijk in elke levensfase gelijk. Zo is zeer goed geweten dat veel kinderen onder de 2 jaar (en zeker onder de 6 maanden) percentiellijnen kruisen. Dit wordt enerzijds toegeschreven aan het wegvallen/dalen van de impact van de maternele (intra-uteriene) factoren en het toenemen van de invloed van de genetische factoren en de omgevingsfactoren. Anderzijds speelt vermoedelijk 'regressie naar het gemiddelde'[a] een rol (64). Tijdelijke versnellingen of vertragingen in groei, bijvoorbeeld onder invloed van de seizoenen, komen eveneens bij sommige kinderen voor (63).

In Vlaanderen worden momenteel de Vlaamse groeicurven uit 2004 gebruikt voor lengte (liggend gemeten; tot 2 jaar), gestalte (staand gemeten; vanaf 2 jaar), gewicht, Body Mass Index (BMI) en hoofdomtrek. Het zijn cross-sectionele curven opgesteld aan de hand van metingen bij een staal van 18050 kinderen en jongeren tussen 0 en 25 jaar, representatief voor de Vlaamse populatie. Kinderen van niet-Belgische origine, kinderen met een ernstige chronische ziekte, kinderen die medicatie namen die de groei kan beïnvloeden of waarvan de arts een afwijkend groeipatroon verwachtte, werden uitgesloten uit de studie. Voor de leeftijdsgroep 0-3 jaar werden kinderen geboren vóór 37 weken bijkomend geëxcludeerd[b] (29;65).

---

[a] Een statistisch fenomeen waarbij kinderen met extreme waarden meer kans hebben om naar het gemiddelde af te buigen eerder dan naar nog extremere waarden.

[b] Laag geboortegewicht op zich was geen exclusiecriterium.

1.3.5. Algemene principes van verwijscriteria voor groei bij kinderen op voorschoolse leeftijd

De courant gebruikte verwijscriteria voor groeimonitoring zijn klassiek gebaseerd op één van de volgende drie principes of een combinatie ervan (66):

1. Afwijking ten opzichte van het gemiddelde van de populatie ('absoluut criterium'): "Indien SDS > of < a, dan verwijzen".

2. Afwijking ten opzichte van een doelgebied/-waarde (meestal berekend op basis van waarden van de biologische ouders) ('relatief criterium'): "Indien |TSDS[a]-SDS|>b, dan verwijzen".

3. Longitudinale beoordeling:
   - met behulp van groeisnelheid: "Indien $(|SDS_{t2}-SDS_{t1}|/(t_2-t_1))>c$, dan verwijzen".
   - aan de hand van toenemende afwijking ten opzichte van of 'doorkruising' van de percentiel/SDS-lijnen: "Indien $|SDS_{t2}-SDS_{t1}|>d$, dan verwijzen"

Wat lengte betreft, wordt aangenomen dat kinderen onder de 2 à 3 jaar nog niet binnen hun genetisch bepaalde 'target range' of volgens een groeilijn parallel aan de SD- of percentiellijnen hoeven te groeien (8). Hoewel sommige richtlijnen weldegelijk aanraden om rekening te houden met ouderlengte of toenemende afwijking t.o.v. de SD-lijnen, worden het 2de en 3de principe voor deze leeftijden niet in concrete verwijsregels gegoten. Simulatieonderzoek zou aantonen dat toepassen van deze 2 principes zou leiden tot onacceptabel hoge aantallen[b] te verwijzen kinderen (67).

Ook voor hoofdomtrek (HO) wordt in bepaalde richtlijnen[c] aangeraden om rekening te houden met de hoofdomtrek van de ouders, hoewel dit niet in concrete verwijsregels wordt vertaald. Daarnaast vermelden sommige richtlijnen dat bij de interpretatie van hoofdomtrek rekening moet gehouden worden met de andere anthropometrische gegevens van het kind (o.a. lengte en gewicht). Hoe dat 'rekening houden met' moet gebeuren, vermelden de richtlijnen niet. Een nazicht van de literatuur leert dat er correlaties bestaan tussen de lengte en het gewicht van het kind en de HO van de ouders enerzijds en de HO van het kind anderzijds. Lengte van het kind lijkt het minst gecorreleerd, hoofdomtrek van ouders beter en gewicht van het kind het best. Een Japans onderzoek publiceerde een formule om HO van

---

[a] T: target (doel) ; SDStn: SDS op tijdstip tn. ; SDS: standaard deviatie score of het aantal standaard deviaties dat een waarde afwijkt van het gemiddelde

[b] De exacte cijfers voor deze leeftijdscategorie werden niet gepubliceerd

[c] Zie *1.3.6. Bestaande richtlijnen en verwijscriteria en hun onderbouwing*

zuigelingen te voorspellen op basis van ouderhoofdomtrek en gewicht van het kind (68). Er zijn in de literatuur ook curven voor HO t.o.v. lengte of gewicht gepubliceerd (69;70). De klinische relevantie van deze formule en curven is niet duidelijk.

Tot slot vermelden we dat er aan de biometrische verwijscriteria soms ook klinische criteria, zoals aanwezigheid van symptomen of dysmorfe kenmerken, worden toegevoegd. Hoewel deze klinische criteria niet minder belangrijk zijn in de medische besluitvorming rond verwijzing, worden ze in dit proefschrift verder buiten beschouwing gelaten.

1.3.6. Bestaande richtlijnen en verwijscriteria voor kleine lengte en groot of snel groeiend hoofd en hun onderbouwing (met focus op voorschoolse leeftijd)

- **Vlaanderen** heeft geen officieel gepubliceerde richtlijn. Kind en Gezin (K&G) geeft in haar inscholingssyllabus voor de consultatiebureau-artsen (CB artsen) wel instructies hoe ze de groei van jonge kinderen moeten interpreteren en in welke gevallen verwijzing naar de huisarts of kinderarts aan de ouders dient te worden voorgesteld (71). Voor elk kind zijn in principe 10 consulten op het CB voorzien op de volgende leeftijden: 1 ,2, 3, 4, 6, 9, 12, 15, 24 en 30 maanden. Op elk van die consulten worden lengte, gewicht en HO gemeten en geplot op de respectievelijke Vlaamse referentiecurven. Bij prematuren raadt K&G aan de leeftijd te corrigeren tot op de leeftijd van 40 maanden voor lengte en tot 18 maanden voor HO. Een kind met lengte onder de -2,5 SD of een HO boven de +2,5 SD dient verwezen te worden. Deze cut-off's werd op statistische basis[a] gekozen. Men verwijst ervoor naar de Vlaamse groeicurven uit 2004. Op die curven is de zone op een afstand tussen 2 en 2,5 SD van het gemiddelde aangeduid als 'aandachtsgebied' en op meer dan 2,5 SD als 'verwijsgebied' (65). Daarnaast raadt men aan zowel lengte als HO ook longitudinaal te interpreteren. De tabellen[b] met leeftijdsspecifieke toenames voor lengte over variabele intervallen, opgemaakt o.b.v. de groeigegevens van de Vlaamse groeistudie, zijn in de inscholingssyllabus verschenen en kunnen gebruikt worden. Voor HO zijn deze tabellen nog niet gepubliceerd (72). K&G raadt bij interpretatie van de lengte aan, rekening te houden met de lengte van de ouders. Dit 'rekening houden met' wordt niet gespecificeerd onder vorm van concrete verwijscriteria. Naar de 'target height' toegroeien zou geruststellender zijn dan ervan weg groeien. Bij interpretatie van de HO wordt aangeraden

[a] Zie *1.3.7. Diagnostische eigenschappen van de bestaande verwijscriteria en hun implicaties voor de praktijk*

[b] Het gebruik van deze tabellen valt echter buiten het bestek van dit proefschrift gezien de complexiteit van de analyses vereist voor de evaluatie ervan.

rekening te houden met lengte en gewicht van het kind[a], HO van de ouders en verder met ontwikkeling, neurologisch onderzoek, vorm van het hoofd, fontanel en schedelnaden. Dit 'rekening houden met' wordt bij HO evenmin gespecificeerd onder vorm van concrete verwijscriteria.

- **Nederland** heeft in 2010 haar op consensus gebaseerde richtlijn voor kleine lengte vervangen door een meer op evidentie gebaseerde richtlijn (8). Kinderen tussen 0 en 3 jaar, met een geboortegewicht ≥ 2500 g, worden er verwezen indien
  - lengte SDS < -3 of
  - lengte SDS < -2,5 op twee meetmomenten met een interval tussen 6 en 12 maanden.

  Er wordt voor de onderbouwing verwezen naar 2 simulatieonderzoeken waarbij verschillende types verwijscriteria of combinaties ervan met verschillende cut-off's werden toegepast op longitudinale groeigegevens van verschillende groepen patiënten[b] en van een aantal referentiepopulaties. Men berekende vervolgens de diagnostische eigenschappen van de verwijscriteria voor de verschillende cut-off's. Het resultaat van deze onderzoeken, wat betreft de leeftijd 0-3 jaar, waren de twee hoger vermelde criteria (67;74).

  Voor HO heeft Nederland geen landelijke richtlijn. TNO (Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek) Kwaliteit van Leven voerde wel een literatuuronderzoek uit naar de evidentie rond de activiteiten binnen het Basistakenpakket JGZ (75). Wat HO betreft, kwamen ze tot de conclusie dat niet gekend is of HO voldoende sensitief is voor detectie van hydrocefalie en dat eveneens niet gekend is of HO meting leidt tot vervroegde opsporing en prognoseverbetering. Men gaf onderzoek hierover een hoge prioriteit. Bepaalde GGD's (Gemeentelijke Gezondheidsdiensten) hebben wel richtlijnen voor HO. Icare (CB's van Noord-Oost Nederland) publiceerde een stroomdiagram o.b.v. HO> +2SD, HO toename > 2cm/maand en aanwezigheid van symptomen (zie bijlage 7). Bepaalde delen ervan zijn onduidelijk *('overweeg revisie' ; 'toename stijging'*) (76). Er wordt aangeraden de HO te meten bij elk contactmoment tussen 0 en 1 jaar: 1, 2, 3, 4, 6, 7 ,5 , 9, 11 maanden. Dit stroomdiagram werd opgesteld op basis van consensus, vertrekkende vanuit informatie uit medische handboeken. De

[a] Men spreekt soms van 'relatieve macrocefalie' wanneer het hoofd t.o.v. de lengte vrij groot is (73).

[b] Turner syndroom (n=780), mucoviscidose (n=216), coeliakie (n=127), GHD (n=7) en andere oorzaken (n=10)

auteurs waarschuwen zelf dat hun criteria niet wetenschappelijk onderbouwd zijn, maar opgesteld werden bij gebrek aan beter.

- **Canada**: raadt aan zowel lengte als HO te meten op 1 à 2 weken, op 1, 2, 4, 6, 9, 12, 18, en 24 maanden (en op 4 en 6 jaar). Men neemt als cut-off voor verwijzing een lengte < P3 en HO > P97 (≅ -/+1,88SD). Deze cut-off werd op statistische basis gekozen. Verder vermeldt men dat normaal de percentiel-positie van lengte, gewicht en HO ongeveer gelijk moeten zijn. Indien dit niet het geval is, zou dit kunnen wijzen op een probleem (77).

- Het **Verenigd Koninkrijk** heeft een duidelijk beschreven programma voor preventieve gezondheidszorg voor jeugdigen ('Health for all children' of 'Hall4') dat wat groeimonitoring betreft sterk afwijkt van de meeste Westerse landen (78). Men raadt er aan dat lengte en HO bij schijnbaar gezonde kinderen enkel gemeten wordt op de leeftijd van 8 weken. Verdere routinematige metingen van de lengte of HO worden niet aangeraden tenzij op indicatie[a]. Gewicht wordt wel longitudinaal gevolgd bij jonge kinderen. Bij instap in de school (op 5 jaar) wordt een eenmalige gestaltemeting ter screening op groeistoornissen aanbevolen. Alle kinderen die bij meting een lengte < P 0,4 of een HO > P99,6 (≅ -/+2,67SD) vertonen worden verwezen. Deze cut-off werd op statistische basis gekozen. Men raadt daarentegen wel aan lengte, gewicht en HO te bepalen bij elk contact dat een kind heeft met de curatieve gezondheidszorg ('opportunistic growth measurement'). Men verwijst voor de onderbouwing van dit beleid naar de 'Coventry consensus' (79). Deze consensus vertrekt vanuit de gegevens en conclusies van een aantal groeistudies die tegen het licht werden gehouden van de criteria voor screeningsprogramma's van Wilson en Jungner (80). Over hoofdomtrek wordt in deze consensus echter niet gesproken.

  Er wordt hier toch wat dieper op de onderbouwing van Hall 4 ingegaan omdat het zo afwijkt van de meeste andere Westerse landen. De belangrijkste ideeën waarop deze consensus -wat betreft lengte en de leeftijd 0 tot 2 jaar- is gebaseerd zijn de volgende (79;81;82):

  - *Aandoeningen die enkel door lengte kunnen worden opgespoord en die nog niet duidelijk waren bij geboorte, zijn er voor deze leeftijd niet. Enkel nierziektes zouden een uitzondering kunnen vormen, maar die zijn zeer zeldzaam.*

[a] Geboortegewicht <2500 g ; bij vermoeden van een afwijking ; bij zorgen rond gezondheid, groei of voeding

- *Een eenmalige gestaltemeting op 5 jaar komt het dichtst in de buurt van een goed screeningsprogramma volgens de criteria van Wilson en Jungner[a].*
- *Oudergestalte in rekening nemen via zelf gerapporteerde oudergestaltes is niet betrouwbaar. Bovendien kunnen kleine kinderen met kleine ouders een familiale groeistoornis hebben.*
- *Eenmalige groeisnelheidsbepalingen zijn niet betrouwbaar omdat ze de foutenmarge van twee metingen combineren.*
- *Meerdere opeenvolgende metingen kunnen mogelijks nuttig zijn. Op jongere leeftijd starten met meten heeft echter als nadeel dat de onbetrouwbaarheid van de meting toeneemt. Bovendien is de afwijking van de groei bij een aandoening dan nog minder uitgesproken. Herhaalde metingen na 5 jaar hebben dan weer als nadeel dat sommige kinderen al vroeg prepubertaire groeivertraging vertonen. Daarenboven heeft doorkruisen van de percentiellijnen een te lage sensitiviteit en specificiteit voor de opsporing van groeistoornissen[b].*
- *Het getuigt van 'good practice' om lengte/gestalte te meten en te plotten n.a.v. contacten met de curatieve gezondheidszorg ("opportunistische groeiopvolging") en bij chronische gezondheidsproblemen.*

Volledigheidshalve dient te worden vermeld dat op dit beleid, binnen het Verenigd Koninkrijk, ook kritiek weerklinkt. Zo is een, weliswaar kleine, studie verschenen die aantoonde dat in één secundair en tertiair ziekenhuis de lengte en de hoofdomtrek van kinderen onder de 2 jaar slechts in respectievelijk 12,5 en 11,1% van de contactmomenten werden gemeten. Dit plaatst vraagtekens bij de 'opportunistische groeiopvolging' (83). Sommigen roepen dan ook op dit beleid te herzien (84;85).

- **Noorwegen** wordt hier besproken i.v.m. hun beleid voor de evaluatie van HO. Hun beleid m.b.t. lengte wordt verder buiten beschouwing gelaten. Noorwegen verplicht ouders hun kind aan te bieden voor preventief medisch onderzoek op de volgende momenten: 6 weken, 3, 4-5, 6, 7-8, 10 en 12 maanden. Een kind wordt verwezen indien de HO 2 percentielbreedtes overschrijdt. Er wordt geen specificatie van tijd gegeven bij dit criterium. Kinderen met een groot hoofd zonder HO toename, worden niet verwezen (47;86). Gezien

[a] Turner syndroom en GHD worden hierbij als op te sporen aandoeningen gezien.

[b] Hier wordt Turnersyndroom als voorbeeld genomen.

de richtlijnen enkel in het Noors verschenen zijn, is ons niet bekend waarop ze gebaseerd zijn.

- **De Wereld Gezondheidsorganisatie (WGO)**, tot slot, publiceerde tabellen met percentielen en SDS van toenames van o.a. lengte en hoofdomtrek over variabele intervallen[a]. Deze werden opgesteld a.d.h.v. longitudinale groeigegevens van 812 kinderen. De WGO stelt dat verder onderzoek zal moeten uitwijzen welke cut-off's voor welke intervallen de beste diagnostische waarde hebben voor specifieke ziektes (87).

1.3.7. Diagnostische eigenschappen van de bestaande verwijscriteria en de implicaties van hun toepassing in de praktijk

Doeltreffende verwijscriteria hebben een hoge sensitiviteit (zo veel mogelijk zieken worden verwezen) en een hoge specificiteit (zo weinig mogelijk niet-zieken worden verwezen). Indien, door toepassing van een verwijscriterium, een bepaald aantal kinderen verwezen dient te worden, geeft de positief predictieve waarde (PPW) aan welk percentage daarvan werkelijk een aandoening zal blijken te hebben. Deze PPW wordt niet enkel bepaald door de sensitiviteit en de specificiteit van het criterium, maar ook door de prevalentie van de aandoening(en) in de onderzochte populatie.

Alle in dit proefschrift thesis opgenomen verwijscriteria voor kleine lengte en de meeste voor HO zijn op voorschoolse leeftijd gebaseerd op een absoluut criterium. Met de keuze van de 'cut-off' van het criterium kiest men meteen de specificiteit voor een eenmalige meting, omdat de gebruikte groeicurven de verdeling van groeiparameters in een gezonde populatie weerspiegelen. Legt men de grens voor verwijzing bijvoorbeeld op percentiel 10 dan weet men dat 90% van de kinderen uit de normale populatie per definitie niet verwezen worden. Specificiteit bij herhaalde metingen kent men a priori niet. Men weet niet of de 90 % niet verwezen kinderen uit het voorbeeld bij herhaalde meting altijd dezelfde kinderen zullen zijn of niet.

Wanneer hogerop vermeld wordt dat een cut-off op 'statistische basis' werd gekozen, dan wordt daarmee bedoeld dat deze gekozen werd om één of beide van de volgende redenen:

- Men gaat ervan uit dat de resp. ongeveer 95 % of 99 % van de kinderen die binnen het gebied vallen van 2 of 2,5 SD boven en onder het gemiddelde 'normaal' zijn. Degene die erbuiten vallen worden als eerder 'abnormaal' aanzien.

[a] op de leeftijd van 2, 3, 4, en 6 maanden

- Men gaat ervan uit dat kinderen met pathologische groeistoornissen zich eerder aan de extremen van de verdeling zullen bevinden en dat door de cut-off voor verwijzing zo extreem te kiezen, men relatief weinig gezonde kinderen en relatief veel zieke kinderen zal verwijzen.

Voor zover ons bekend, was het eerste onderzoek waarin verwijsregels voor lengte/gestalte werden getest op groeigegevens van een gezonde populatie dat van van Buuren (7). Men stelde o.a. vast dat 6,2 % van de kinderen verwezen zou worden -in de periode tussen 0 en 10 jaar- volgens de destijds geldende Nederlandse verwijsregel lengte <-2,5 SD. Dit is dus tien keer meer dan de circa 0,6 % die men na een eenmalige meting verwacht. Het gros van deze verwijzingen was voor kinderen tussen 0 en 2 jaar[a]. Deze publicatie vormde de aanleiding voor verder onderzoek over de diagnostische eigenschappen van verwijscriteria voor kleine lengte (33;34;67;74).

Deze studies werden hoger reeds ten dele besproken. Wat betreft de sensitiviteit van de verwijscriteria (Nederlands criterium[b]) tussen 0 en 3 jaar rapporteren de auteurs zeer lage cijfers (tussen 15% en 26 % voor echte groeistoornissen en tussen 5% en 7 % voor coeliakie en mucoviscidose). Hoewel minder strenge cut-off's, of rekening houden met ouderlengte of met lengteafbuiging, leidt tot een betere detectie van pathologische gevallen, is het, volgens de auteurs, wegens te hoge aantallen vals positieven niet wenselijk dat vóór de leeftijd van 3 jaar in de praktijk te doen.

Wat hoofdomtrek betreft, gaat men er traditioneel vanuit dat bij jonge kinderen de nog niet (volledig) vastgegroeide schedelnaden de schedel toelaten zich aan te passen aan een toenemend intracranieel volume zonder dat er overdruksymptomen ontstaan. Die redenering vormt de basis voor de wijd verspreide praktijk van hoofdomtrekopvolging bij schijnbaar gezonde zuigelingen en jonge kinderen ter opsporing van expansieve intracraniële processen[c]. Verrassend genoeg bestaat hiervoor in de internationale literatuur weinig tot geen evidentie. Cijfers voor sensitiviteit van hoofdomtrekmeting zijn niet voorhanden. We verwijzen enkel naar het eerder vermelde Noors onderzoek uit 2008 bij kinderen, die tussen 0

---

[a] Men vermoedde dat dit voor een groot gedeelte premature kinderen zouden kunnen zijn. Volgens de geldende aanbeveling werden deze niet geëxcludeerd uit de verwijsregels, noch werd er gecorrigeerd voor zwangerschapsduur.

[b] Zie *1.3.6. Richtlijnen voor kleine lichaamslengte*

[c] Met deze term worden hier alle aandoeningen uit tabel 2 bedoeld die een toename van de inhoud van de schedel veroorzaken en niet enkel de ruimte innemende processen in enge zin.

en 5 jaar verwezen werden omwille van een intracranieel expansief proces (47). Toename van HO van meer dan twee percentielbreedtes (het geldende Noors verwijscriterium) was aanwezig bij 72 % van de kinderen met hydrocefalie (124/173), bij 31 % van de cystes (9/29), bij 6 % van de intracraniële bloedingen (2/35) en bij 5 % van de intracraniële tumoren (3/57). Deze cijfers staan niet zonder meer gelijk aan sensitiviteiten, omdat van de kinderen met een intracranieel expansief proces die werden verwezen om andere redenen dan een toename van de hoofdomtrek niet bekend is of hun hoofdomtrek normaal was dan wel afwijkend doch niet werd gerapporteerd (88). Over de sensitiviteit van absolute verwijscriteria bij HO is, voor zover ons bekend, niets gepubliceerd.

1.3.8. Conclusie van de literatuurstudie en link met de onderzoeksopzet

Uit het literatuuronderzoek kunnen we besluiten dat groeimonitoring een quasi mondiaal toegepaste praktijk is. In geïndustrialiseerde landen is een van de hoofddoelstellingen ervan het vroegtijdig opsporen van aandoeningen geassocieerd aan een verstoord groeipatroon. Dit doet men met het oog op een verbetering van de prognose van de groeistoornis of van de aandoening zelf, met het oog op verbetering van de kwaliteit van leven of met het oog op tijdige genetische counseling. De meeste landen beschikken over nationale of regionale richtlijnen voor gezondheidswerkers in de preventieve gezondheidszorg of de eerste lijnsgezondheidszorg, waarin criteria voor verwijzing beschreven zijn. Er bestaan aanzienlijke verschillen tussen landen, onder andere wat betreft het type verwijscriteria en de gebruikte cut-off's. Hoewel de meeste criteria reeds lang in gebruik zijn, is hun wetenschappelijke onderbouwing vaak erg zwak. Dit betekent geenszins dat die criteria waardeloos zijn en groeimonitoring verlaten moeten worden (een redenering die in het Verenigd Koninkrijk deels gevolgd is, maar waar ook intern discussie over bestaat). Bij het gebruik van de verwijscriteria is het echter wel belangrijk te beseffen dat bij vele van deze criteria niet of nauwelijks gekend is hoe sensitief en specifiek ze zijn als ze longitudinaal op populaties - zoals dit in de dagdagelijkse praktijk het geval is- worden toegepast. Zo weten we vaak niet in welke mate en hoe vroeg criteria in staat zijn om de aandoeningen te detecteren die ze wensen te detecteren. Daarenboven is vaak niet gekend welke impact de toepassing van de criteria heeft op de gezonde populatie. Het is dan ook onvoldoende gekend in welke mate gezonde kinderen nodeloos verwezen worden en welke kosten dit voor kind, ouder en maatschappij met zich meebrengt.

Wat kleine lengte betreft is in Nederland de laatste jaren serieuze vooruitgang geboekt. Zo heeft men er nu criteria waarvoor de specificiteit ook longitudinaal gekend is. Van deze

criteria bepaalde men tevens de sensitiviteit voor een aantal aandoeningen (Turnersyndroom, coeliakie en mucoviscidose).

Wat groot of snel groeiend hoofd betreft is quasi niets van dit alles gekend. Dit is vreemd gezien de voornaamste aandoening die men tracht op te sporen, hydrocefalie, toch een zeer ernstig ziektebeeld is.

Met dit proefschrift hopen wij een bescheiden bijdrage te leveren aan een betere wetenschappelijke onderbouwing van de in Vlaanderen geldende verwijscriteria voor kleine lichaamslengte en groot of snel groeiend hoofd op voorschoolse leeftijd. Idealiter zou er (ook) onderzoek verricht zijn naar de sensitiviteit van de verwijscriteria. Dit was echter met de voor ons beschikbare tijd en middelen en binnen het onderzoeksopzet van JOnG! niet mogelijk.

Wij zijn van mening dat het theoretisch toepassen van geldende (inter-) nationale criteria op de longitudinale groeigegevens van de cohorte ‘0 jarigen’ uit JOnG! ons een benadering kan opleveren van hun specificiteit bij longitudinale toepassing. Op die manier zal dit onderzoek mogelijks een bijdrage leveren aan de kennis over de impact van de strikte toepassing van de verwijscriteria in de dagdagelijkse praktijk.

2. Onderzoeksvragen

Het doel van deze masterproef is de geldende regionale en internationale verwijscriteria, m.b.t. kleine lichaamslengte, groot hoofd en snel groeiend hoofd op voorschoolse leeftijd toe te passen op de groeigegevens van een cohorte van 3017 kinderen uit Vlaanderen en Brussel.

Gebaseerd op de Vlaamse, Nederlandse en Canadese richtlijnen voor kleine lichaamslengte en groot hoofd en de Nederlandse richtlijn voor snel groeiend hoofd en rekening houdend met wat de dataset van JOnG! toeliet op het moment dat wij er konden over beschikken[a] werden de volgende onderzoeksvragen geformuleerd:

2.1. Onderzoeksvragen met betrekking tot kleine lichaamslengte

2.1.1. Hoeveel procent van de kinderen heeft een voor prematuriteit gecorrigeerde lengte SDS kleiner dan -2,5 op de leeftijd van 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12 en 15 maanden? (= Vlaams criterium voor kleine lengte **(VCL)** ; cross-sectionele toepassing) (Noemer = totaal aantal kinderen met een lengtemeetpunt op die leeftijden);

2.1.2. Hoeveel procent van de kinderen heeft gedurende de eerste 15 levensmaanden één of meerdere voor prematuriteit gecorrigeerde lengte SDS kleiner dan -2,5? (= Vlaams criterium voor kleine lengte **(VCL)** ; longitudinale toepassing) (Noemer = totaal aantal minstens 1 lengtemeetpunt gedurende de eerste 15 levensmaanden, uitgezonderd de geboortelengte);

2.1.3. Hoeveel procent van de kinderen met een geboortegewicht groter of gelijk aan 2500g heeft een lengte SDS kleiner dan -3 op de leeftijd van 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12 en 15 maanden? (=Nederlands criterium voor kleine lengte 1 **(NCL1)** ; cross-sectionele toepassing) (Noemer = totaal aantal kinderen met een geboortegewicht groter of gelijk aan 2500g met een lengtemeetpunt op die leeftijden);

2.1.4. Hoeveel procent van de kinderen met een geboortegewicht groter of gelijk aan 2500g heeft gedurende de eerste 15 levensmaanden één of meerdere lengte SDS kleiner dan -3? (Nederlands criterium voor kleine lengte 1 **(NCL1)** ; longitudinale toepassing) (Noemer = totaal aantal kinderen met een geboortegewicht groter of gelijk aan 2500g met minstens 1 lengtemeetpunt tussen 0 en 15 maanden, uitgezonderd de geboortelengte);

---

[a] Maart 2011, zie ook *3. Onderzoeksopzet en methode*

2.1.5. Hoeveel procent van de kinderen met een geboortegewicht groter of gelijk aan 2500g heeft gedurende de eerste 15 levensmaanden 2 of meer lengte SDS kleiner dan -2,5, met een interval tussen 2 meetpunten onder -2,5 SD van minstens 6 maanden? (= Nederlands criterium voor kleine lengte 2 **(NCL2)** ; longitudinale toepassing) (Noemer = totaal aantal kinderen met een geboortegewicht groter of gelijk aan 2500 g met 2 of meer lengtemeetpunten met een interval tussen 2 meetpunten van minstens zes maanden);

2.1.6. Hoeveel procent van de kinderen heeft een lengte onder P3 op de leeftijd van 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12 en 15 maanden? (= Canadees criterium voor kleine lengte **(CCL)** ; cross-sectionele toepassing) (Noemer = totaal aantal kinderen met een lengtemeetpunt op die leeftijden);

2.1.7. Hoeveel procent van de kinderen heeft gedurende de eerste 15 levensmaanden één of meerdere lengtemeetpunten onder de P3? (Canadees criterium voor kleine lengte **(CCL)** ; longitudinale toepassing) (Noemer = totaal aantal kinderen met tussen 0 en 15 maanden minstens 1 lengtemeetpunt, uitgezonderd de geboortelengte).

2.2. Onderzoeksvragen m.b.t. groot hoofd:

2.2.1. Hoeveel procent van de kinderen heeft een voor prematuriteit gecorrigeerde hoofdomtrek SDS groter dan 2,5 op de leeftijd van 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12 en 15 maanden? (= Vlaams verwijscriterium voor groot hoofd **(VCHO)** ; cross-sectionele toepassing) (Noemer = totaal aantal kinderen met een hoofdomtrekmeetpunt op die leeftijden);

2.2.2. Hoeveel procent van de kinderen heeft gedurende de eerste 15 levensmaanden één of meerdere voor prematuriteit gecorrigeerde hoofdomtrek SDS groter dan 2,5? (Vlaams verwijscriterium voor groot hoofd **(VCHO)** ; longitudinale toepassing) (Noemer = totaal aantal kinderen met tussen 0 en 15 maanden minstens 1 hoofdomtrekmeetpunt, uitgezonderd de geboortehoofdomtrek);

2.2.3. Hoeveel procent van de kinderen heeft gedurende de eerste 15 levensmaanden twee of meerdere opeenvolgende hoofdomtrek SDS groter dan 2, waarbij de SDS van het laatste meetpunt groter is dan de SDS van het eerste meetpunt? (Nederlands verwijscriterium voor groot hoofd **(NCHO1)** ; longitudinale toepassing) (Noemer = totaal aantal kinderen met tussen 0 en 15 maanden minstens 2 hoofdomtrekmeetpunten, uitgezonderd de geboortehoofdomtrek);

2.2.4. Hoeveel procent van de kinderen heeft een hoofdomtrek boven P97 op de leeftijd van 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12 en 15 maanden? (= Canadees verwijscriterium voor groot hoofd **(CCHO)** ; cross-sectionele toepassing) (Noemer = totaal aantal kinderen met een hoofdomtrekmeetpunt op die leeftijden);

2.2.5. Hoeveel procent van de kinderen heeft gedurende de eerste 15 levensmaanden één of meerdere hoofdomtrekmeetpunten boven de P97? (Canadees verwijscriterium voor groot hoofd **(CCHO)** ; longitudinale toepassing) (Noemer = totaal aantal kinderen met tussen 0 en 15 maanden minstens 1 hoofdomtrekmeetpunt, uitgezonderd de geboortehoofdomtrek).

2.3. Onderzoeksvragen m.b.t. snel groeiend hoofd:

2.3.1. Bij hoeveel procent van de kinderen is er tussen 0 en 15 maanden een toename van de hoofdomtrek tussen 2 meetmomenten van meer dan 2cm/maand gedurende één of meerdere periodes van de follow-up? (= Nederlands verwijscriterium voor snel groeiend hoofd **(NCHO2)** ; longitudinale toepassing) (Noemer = totaal aantal kinderen waarvan tussen 0 en 15 maanden minstens 1 hoofdomtrekgroeisnelheid beschikbaar is).

3. Studieopzet en gebruikte methode

Onze masterproef kadert binnen de studie JOnG!. Dit is een grootschalig longitudinaal onderzoek naar ontwikkeling, opvoeding, gezondheid en gedrag bij 0-, 6- en 12-jarigen en hun gezin. Dit onderzoek wordt uitgevoerd in opdracht van de Vlaamse minister voor Welzijn, Volksgezondheid en Gezin en kadert in het meerjarenprogramma van het Steunpunt Welzijn, Volksgezondheid en Gezin (een consortium van deskundigen van KULeuven, UGent, VUBrussel en Hogeschool Kempen). Elke leeftijdscohorte (0, 6, 12) wordt gedurende 3 jaar opgevolgd. De leeftijdscohorte die voor ons proefschrift van belang is, is die van de 0-jarigen. De studie van deze cohorte liep in 9 regio's volgens de omschrijving van Kind en Gezin (K&G), verspreid over Vlaanderen en Brussel, die werden geselecteerd op basis van contrasterende karakteristieken (o.a. stedelijk vs. landelijk, verschillen in socio-economische kenmerken van de bevolking). Elke regio van K&G vertegenwoordigt een jaarlijkse geboortecohorte van ongeveer 1000 kinderen. Het volledige onderzoeksprotocol van JOnG! is beschikbaar op http://www.steunpuntwvg.be/swvg/nl/Publicaties.html

Tussen 1/5/2008 en 30/04/2009 werden de ouders van alle op oneven dagen geboren kinderen (N=5161) gevraagd om deel te nemen aan de studie. Dit gebeurde door de regioverpleegkundige van K&G op het eerste huisbezoek, binnen de twee weken na de geboorte. Bij een volgend contact werd de toestemming afgerond en werd een vragenbundel (startvragenlijst) overhandigd. Gemiddeld werd de startvragenlijst ingevuld rond de kindleeftijd van 6 weken.
Ten behoeve van het onderzoek van deze masterproef, beschikten we van alle deelnemende kinderen met een ingevulde startvragenlijst (N=2106) geanonimiseerd over de biometrische gegevens van de ouders (gestalte, hoofdomtrek en gewicht) en over gegevens m.b.t. aangeboren afwijkingen bij het kind (volgens ICD10).
Van alle deelnemende kinderen (N=3017) konden we eveneens beschikken over sommige gegevens uit het kinddossier van IKAROS. IKAROS is het registratiesysteem dat Kind en Gezin tot september 2010 bij elk contact met een kind gebruikte. Het bevat o.a. demografische en socio-economische gegevens van kind en moeder, bevallingsgegevens, medische gegevens en biometriegegevens.

Voor de gegevensverwerking binnen deze masterproef werd gewerkt met twee bestanden. Een eerste bevatte per kind alle kind- en gezinskenmerken. Een tweede bevatte de biometrische gegevens (lengte, gewicht, hoofdomtrek in respectievelijk cm, kg en cm) en

telkens ook de SD score volgens de Vlaamse groeireferentie uit 2004[a] van alle kinderen per contact met K&G (variabel aantal meetmomenten per kind) en hun leeftijd in jaren op het moment van de meting. Op het moment van verwerking in het kader van dit proefschrift beschikten we voor de jongste geïncludeerde kinderen over hun biometrische gegevens tot de leeftijd van 15 maanden. Om fouten in de verwerking te vermijden werden voor alle kinderen enkel de gegevens bekomen tot en met het contact van 15 maanden weerhouden. Geboortemetingen en metingen die niet plaatsvonden op het consultatiebureau (CB)[b] werden evenmin geïncludeerd in de analyses. Via R (statistische software) werden de biometrische gegevens grafisch weergegeven. De data werden vervolgens gezuiverd: dubbele registraties en onmogelijke waarden voor variabelen werden verwijderd. Voor de verdere verwerking werd gebruik gemaakt van SPSS versie 17.0 en Excel 2007.

Ter voorbereiding van de cross-sectionele data analyse werd de variabele 'leeftijd op het moment van de meting in jaren' in klassen gehergroepeerd. Omdat metingen op het consultatiebureau niet steeds exact op de door Kind en Gezin aanbevolen leeftijden (1m, 2m, 3m, 4m, 6m, 9m, 12m en 15m) gebeuren, werd er voor gekozen om een spreiding van 4 weken rond de 'aanbevolen leeftijd' toe te laten. Het interval werd vastgelegd op 1 week voor en 3 weken na de 'aanbevolen leeftijd' (vb. klasse 1 maand komt overeen met]1m-1w;1m+3w]). Het interval werd asymmetrisch gekozen omdat ervan uit gegaan werd dat, omwille van de te respecteren minimum intervallen bij het vaccinatieschema, kinderen eerder later dan vroeger dan de aanbevolen leeftijd gezien worden op het CB. Vervolgens gebeurde er een selectie van de data op basis van leeftijdsklasse. Acht bestanden werden opgemaakt (1m, 2m, 3m, 4m, 6m, 9m, 12m en 15m). Voor kinderen waarbij er meerdere consultaties op verschillende tijdstippen plaatsvonden binnen een bepaald leeftijdsinterval, werd alleen de consultatie het dichtst bij de aanbevolen leeftijd weerhouden. In de cross-sectionele bestanden werd er dus slechts één meetmoment per kind opgenomen.

---

[a] De Vlaamse groeireferentie laat toe om SD scores te berekenen vanaf 1 maand tot 20 jaar. Binnen de Vlaamse groeistudie werden retrospectief ook geboorteparameters bevraagd. Op basis van deze gegevens werden SD scores voor geboorte bekomen. In ons onderzoek worden SD scores tussen 0 en 1 maand bepaald door interpolatie tussen de referentiewaarden voor lengte, hoofdomtrek en gewicht bij geboorte en de referentiewaarde op 1 maand.

[b] Lengtemetingen en hoofdomtrekmetingen uitgevoerd op huisbezoek, bij geboorte of ten tijde van de Algo-test werden niet weerhouden omdat ervan uitgegaan werd dat deze mogelijks niet onder ideale omstandigheden gebeurden.

Voor de longitudinale analyses werd gebruik gemaakt van alle metingen op het CB tussen 0 en 15 maanden. Dit wil zeggen dat ook metingen die buiten de intervallen van de aanbevolen leeftijden vallen, werden weerhouden. De aantallen van de cross-sectionele analyses kunnen dus niet gewoon worden opgeteld.
Kinderen met een geregistreerde congenitale aandoening werden niet a priori uitgesloten voor verdere analyse. De theoretisch te verwijzen kinderen werden wel individueel nagekeken op aanwezigheid van een relevante geregistreerde aangeboren afwijking bij VCL(0-15m), NCL1&2(0-15m), VCHO(0-15m) en NCHO1(0-15m). Indien aangewezen werd de analyse herhaald na exclusie van de kinderen met een aangeboren aandoening.

Voor de beschrijving van de steekproef werden de kenmerken nationaliteit van de moeder bij haar geboorte, kansarmoede, exclusieve borstvoeding (BV) op dag 6, exclusieve BV op 3 maanden, geboorterang, geboortegewicht kleiner dan 2500g, aangeboren afwijking en de gemiddelde lengte van de ouders beschreven. Deze gegevens zijn afkomstig uit IKAROS en uit de startvragenlijst JOnG!. De gekozen kenmerken zijn een selectie uit de exclusiecriteria en de determinanten van groei zoals beschreven in de Vlaamse groeistudie 2004 (65). De selectie gebeurde o.b.v. relevantie voor de leeftijd 0 tot 15 maanden, de beschikbaarheid binnen de data van JOnG! en binnen de gegevens van Kind in Vlaanderen 2009 (zie lager). Daar waar het kenmerk zoals beschreven in de Vlaamse groeistudie niet voorhanden was, werd een proxy-kenmerk gekozen (nationaliteit moeder voor herkomst, kansarmoede voor socio-economische status, en aangeboren afwijking en geboortegewicht < 2500g voor (vermeende) groeistoornis of te verwachten afwijkend groeipatroon). Voor kansarmoede worden in IKAROS de volgende criteria gebruikt: ‘laag maandinkomen, lage opleiding, precaire/afwezige arbeidsituatie, laag stimulatieniveau voor de kinderen, slechte huisvesting, zwakke gezondheidstoestand of zwakke kennis en/of deelname aan gezondheidszorg’. Wanneer een gezin voldoet aan minstens 3 van de 6, wordt het als kansarm beschouwd (‘positive only’ registratie).
Bij de congenitale afwijkingen werden de aandoeningen die geassocieerd kunnen zijn aan een gestoord groeipatroon geselecteerd voor afzonderlijke rapportage. Daarvoor werd wat lengte betreft dezelfde lijst gebruikt die in de Vlaamse groeistudie als basis diende voor de exclusie van de kinderen met een (vermeende) groeistoornis (9).
Volledigheidshalve werden ook de gemiddelden van gewicht en hoofdomtrek van de ouders berekend. De biometrische gemiddelden van de ouders werden weergegeven in absolute waarden, waarna een schatting van de percentiel gebeurde op basis van de groeigegevens van de 20-jarigen in de Vlaamse groeireferentie 2004.
Het is belangrijk te beseffen dat de JOnG! populatie, zoals hoger vermeld, niet werd geselecteerd op basis van representativiteit t.o.v. de Vlaamse populatie. Om toch een idee te

krijgen van de mate waarin de in dit proefschrift gepresenteerde resultaten veralgemeend kunnen worden naar de algemene Vlaamse populatie, in casu de populatie van Kind & Gezin, werden globaal twee pistes gevolgd. Enerzijds werd de JOnG! populatie wat betreft de, hoger besproken, met groei gecorreleerde kenmerken vergeleken met de cijfers gepubliceerd in Kind in Vlaanderen 2009 (de meest recente versie van het jaarlijks rapport van K&G) (89).
Anderzijds werd de JOnG! populatie biometrisch beschreven d.m.v. de gemiddelde SD scores en de standaarddeviatie voor lengte, gewicht en hoofdomtrek berekend op de leeftijden van 1 tot 15 maanden.

Wat de cross-sectionele analyse betreft, werd voor de verschillende verwijscriteria een selectie gemaakt van de kinderen die voldeden aan een bepaald criterium. De groeigegevens van alle weerhouden kinderen werden vervolgens individueel nagekeken. Groeigegevens van kinderen met zeer extreme waarden of waarden die niet in de lijn lagen van de andere waarden van dat kind, werden op een groeicurve geplot. Bij de beoordeling of het al dan niet een registratie- of een meetfout betrof werd enkel rekening gehouden met de waarden tot en met het meetpunt dat leidt tot de theoretische verwijzing, gezien de CB-arts in de praktijk ook enkel over die gegevens beschikt. Van alle geselecteerde kinderen volgens een bepaald criterium werd in een Excel bestand een gedetailleerde beschrijving van de groeigegevens en de reden tot weerhouden/niet weerhouden bijgehouden (bij wijze van voorbeeld zijn de Excel bestanden voor VCL en VCHO weergegeven in bijlage 5 en 6). Voor CCL, NCHO2 en CCHO was het gezien de grote aantallen niet mogelijk de groeigegevens van alle theoretisch te verwijzen kinderen individueel na te kijken.
Voor het berekenen van het theoretisch verwijspercentage van de verschillende verwijscriteria, werden ontbrekende waarden voor de desbetreffende variabele niet in rekening gebracht (N verschilt hierdoor voor de parameters lengte en hoofdomtrek).

Bij de longitudinale analyses gebeurde een selectie van het aantal meetpunten dat voldoet aan een bepaald criterium. Deze meetpunten werden vervolgens ‘omgezet’ naar kinderen, waarbij ervoor werd gezorgd dat elk kind slechts één keer verwezen wordt voor een bepaald criterium. De jongste leeftijd waarop een kind voldoet aan het criterium werd als tijdstip van verwijzing gekozen. Op dezelfde wijze als bij de cross-sectionele analyses werd, door het individueel nakijken van de groeigegevens, nagegaan en bijgehouden of deze kinderen ook werkelijk voldeden aan een bepaald criterium. Ook hier werden voor het berekenen van het theoretisch verwijspercentage van de verschillende verwijscriteria, ontbrekende waarden voor de desbetreffende variabele niet in rekening gebracht (N verschilt hierdoor voor de parameters lengte en hoofdomtrek).

Voor de toepassing van de Vlaamse criteria werden SD scores van prematuur geboren kinderen (zwangerschapsduur < 37 weken) gecorrigeerd voor zwangerschapsduur. Voor kinderen waarbij op het moment van de meting, de gecorrigeerde leeftijd nog kleiner dan 40 weken was, werden SDS berekend d.m.v. de Fenton Growth Chart (90).

Bij de toepassing van het Nederlands criterium voor snel groeiend hoofd (NCHO2) werden metingen enkel vergeleken met de voorafgaande meting. Op basis van de variabelen 'leeftijdsverschil t.o.v. voorafgaande hoofdomtrekmeting in maanden' en 'toename in hoofdomtrek t.o.v. voorafgaande meting in cm' werden hoofdomtrekgroeisnelheden berekend. Hoofdomtrekgroeisnelheden groter dan 2cm/maand werden weerhouden als zijnde te verwijzen.
Het is belangrijk te vermelden dat de toepassing van NCHO1&2 zoals die in dit onderzoek werd verricht slechts een deel is van het eigenlijke verwijsprotocol. Zo volgt na selectie door NCHO1 of NCHO2 een hercontrole na 2 weken. Indien dan sprake is van een 'toename stijging', wordt het kind verwezen. Het is niet duidelijk wat met die laatste voorwaarde bedoeld wordt (toename hoofdomtrek in cm, toename HO SDS, toename groeisnelheid ?). Aangezien daarenboven dit protocol in Vlaanderen niet in voege is en kinderen dus niet terugbesteld worden na twee weken indien ze voldoen aan NCHO1 of NCHO2, kon dit onderdeel niet in de analyses worden opgenomen.

Gezien de complexere aard van de vereiste analyse en het beperkte tijdsbestek van deze masterproef was het helaas niet mogelijk het Noors criterium voor snel groeiend hoofd toe te passen op de JOnG! data.

4. Resultaten

4.1. Beschrijving van de steekproef : kind- en ouderkenmerken

Op een totaal van 5161 pasgeborenen werden van 3017 (58,5%) de ouders bereid gevonden deel te nemen aan JOnG!. Het betroffen 1543 (51,1%) jongens en 1474 (48,9%) meisjes. Het deelnamepercentage per regio (van K&G) varieerde tussen 28% en 78.7%.

Op 3017 deelnemende kinderen werd van 2106 (69,8%) een ingevulde startvragenlijst JOnG! ontvangen. Tabel 3 geeft een overzicht van de aanwezigheid, binnen de studiepopulatie, van de volgende kenmerken : nationaliteit van de moeder op het moment van haar geboorte, kansarmoede, borstvoeding, geboorterang, laag geboortegewicht en geregistreerde aangeboren afwijkingen. Behalve voor niet Belgische nationaliteit (11% t.o.v. 21.7%) en, in mindere mate, voor laag geboorte gewicht (5,7% t.o.v. 6,9%) en aangeboren afwijking (3,5% t.o.v. 1,6%) zijn de verschillen klein in vergelijking met de cijfers uit Kind in Vlaanderen 2009.

Tabel 3 : Kenmerken van de studiepopulatie JOnG!. Vergelijking met de cijfers uit 'Kind in Vlaanderen 2009' (KIV 2009).
(N=3017 tenzij anders vermeld)

		JOnG! (%)	KIV 2009
Nationaliteit[1] moeder (niet Belg)		332 (11,0)***	21,7%
Kansarm[2]		242 (8,0)	8,3%
Exclusief borstvoeding op dag 6		2100 (69,6)*	66,7%
Exclusief borstvoeding op 3 maanden		1114 (38,2)[3]	36,2%
Geboorterang[4]	1	1484 (49,2)	46,9%
	2	1054 (34,9)	35,1%
	3	339 (11,2)	12,3%
	≥4	140 (4,7)	5,7%
Geboortegewicht < 2500g[6]		159 (5,3)***,[5]	6,9%
Aangeboren afwijking[7]		103 (3,5%)***,[8]	1,6%

*p<0.05; ***p<0.001 (χ^2)
[1] nationaliteit van de moeder bij haar geboorte
[2] Kansarm wordt in IKAROS gedefinieerd als een score van ≥ 3/6 wat betreft aanwezigheid van de volgende criteria: 'laag maandinkomen, lage opleiding, precaire/afwezige arbeidsituatie, laag stimulatieniveau voor de kinderen, slechte huisvesting, zwakke gezondheidstoestand of zwakke kennis en/of deelname aan gezondheidszorg' ('positive only' registratie).
[3] N = 2914 ; van 103 kinderen waren geen betrouwbare gegevens i.v.m. de voeding op 3 maanden bekend
[4] Verwijst in IKAROS naar het aantal geboorten dat al heeft plaatsgevonden bij de moeder. Meerlingen krijgen dezelfde geboorterang.
[5] N = 3016 ; van één kind was het geboortegewicht niet gekend
[6] Opgepast! De cijfers uit KIV komen uit obstetrische registraties (SPE), de cijfers uit JOnG! uit IKAROS.

[7] Opgepast! De cijfers uit KIV betreffen obstetrische registraties (SPE) bij levend- en doodgeborenen ; de cijfers van JOnG! komen uit IKAROS (0-15m) en de startvragenlijst JOnG! (op 2 maanden).
[8] N = 2981 ; van 36 kinderen waren geen gegevens over geboorteafwijkingen gekend

Tabel 4 geeft een overzicht van de geregistreerde congenitale aandoeningen naar stelsel. De aandoeningen die geassocieerd zijn met een gestoord groeipatroon zijn apart weergeven. Dit betrof 59 aandoeningen mogelijks geassocieerd met kleine lengte bij 56 kinderen en 2 kinderen met een aandoening mogelijks geassocieerd met groot of snel groeiend hoofd (het betrof een geval van congenitale hydrocefalie en een kind met een 'afwijking van de schedel niet nader omschreven').

Tabel 4: Overzicht van de geregistreerde congenitale aandoeningen in JOnG!

Aangeboren afwijkingen	Aantal aandoeningen[1]	Aantal aandoeningen geassocieerd met groeistoornissen[2]
Urinair stelsel	21	21
Hart	20	19
Musculo-skeletaal systeem	14	2
Genitaal stelsel	10	0
Spijsverteringsstelsel	9	4
Respiratoir stelsel	8	6
Huid	8	0
Oor, gezicht, nek	5	0
Chromosomale defecten	3	3
Andere	3	3
Zenuwstelsel	2	1
Oog	2	0
Orofaciale clefts	1	0
Endocrien stelsel	1	1
Congenitale infecties	1	1
Totaal	108	61

[1] Het betreft 108 aandoeningen bij 103 kinderen.
[2] Hierin zijn opgenomen de aangeboren afwijkingen die mogelijks geassocieerd zijn met kleine lengte (n = 59 aandoeningen bij 56 kinderen) of met groot of snel groeiend hoofd (n = 2) (zie tabellen 1&2).

Wat de gemiddelde lengte, gewicht en hoofdomtrek van de ouders betreft, biedt tabel 5 een overzicht. De gemiddelden voor lengte van de vaders en voor lengte en hoofdomtrek van de moeders komen ongeveer overeen met de P50 (0 SD) van de 20 jarigen uit de Vlaamse

groeistudie 2004. De gemiddelden voor gewicht van de moeders en voor hoofdomtrek en gewicht van de vaders komen ongeveer overeen met de P75 (+0,67 SD).

Tabel 5: Gemiddelden in absolute waarden van lengte, gewicht en hoofdomtrek van de ouders van de kinderen in JOnG!

Gemiddelde JOnG![1]	Moeder (N)[2]	Vader (N)[2]
Lengte in cm	166,8 (2036)	180,0 (1945)
Gewicht in kg	66,6 (1968)	80,9 (1902)
Hoofdomtrek in cm	55,0 (967)	57,7 (849)

[1] Deze gegevens werden bekomen door bevraging van de ouders (L & G) en door een zelf uitgevoerde meting met een bijgeleverde papieren lintmeter (HO).
[2] N staat voor het aantal moeders resp. vaders van wie de resp. biometrische parameter via de startvragenlijst bekend was.

4.2. Beschrijving van de steekproef : biometrie

Bij de 3017 kinderen in JOnG! vonden tussen de leeftijden van 0 en 15 maanden in totaal 19523 geregistreerde contacten op het consultatiebureau van K&G plaats (tabel 6). Daarbij werden 19266 lengtemetingen en 16418 hoofdomtrekmetingen in IKAROS geregistreerd. Dit betekent een gemiddelde van 6,4 lengtemetingen en 5,4 hoofdomtrekmetingen per kind. De gemiddelde SDS voor lengte varieerde naargelang de leeftijd tussen -0,33 en 0,03 en de standaarddeviatie tussen 1,04 en 1,09. Voor hoofdomtrek varieerde de gemiddelde SDS tussen 0,05 en 0,13 met een standaarddeviatie tussen 0,95 en 0,99 (tabel 7). De spreiding van de waarden rond het gemiddelde komt dus goed overeen met die van de Vlaamse groeireferentie hoewel ze lichtjes wijder is voor lengte en lichtjes smaller voor hoofdomtrek. In figuur 3 zijn de gemiddelde SDS voor lengte, hoofdomtrek en gewicht en hun 95% betrouwbaarheidsinterval per leeftijdscategorie grafisch weergegeven voor de totale studiepopulatie en voor de studiepopulatie exclusief prematuren. Exclusie van de prematuren leidde wat betreft lengte en hoofdomtrek tot kleine stijgingen in gemiddelde SDS tot en met de leeftijd van 6 maanden. Daarna wordt de invloed van de prematuren op het gemiddelde zeer klein. De gemiddelde SDS zonder prematuren varieerde voor lengte tussen -0,27 en 0,11 en voor hoofdomtrek tussen 0,10 en 0,19 (tabel 8). Exclusie van de kinderen met een laaggeboortegewicht heeft een vergelijkbaar effect (zie bijlage 8). .

Volledigheidshalve vermelden we dat de gemiddelde SDS volgens de WGO groeistandaarden 2006 voor lengte geen beter patroon opleverde (-0,28 tot 0,19) en voor hoofdomtrek een nog grotere afwijking (0,35 tot 0,69) (zie bijlage 9).

Tabel 6: Totaal aantal contactmomenten en lengte- en hoofdomtrekmeetpunten tussen 0 en 15 maanden op het consultatiebureau van de studiepopulatie JOnG! (N=3017)

JOnG! populatie (0-15m)	Aantal	Gemiddelde per kind
Contactmomenten op CB	19523	6,5
Lengtemeetpunten	19266	6,4
Hoofdomtrekmeetpunten	16418	5,4

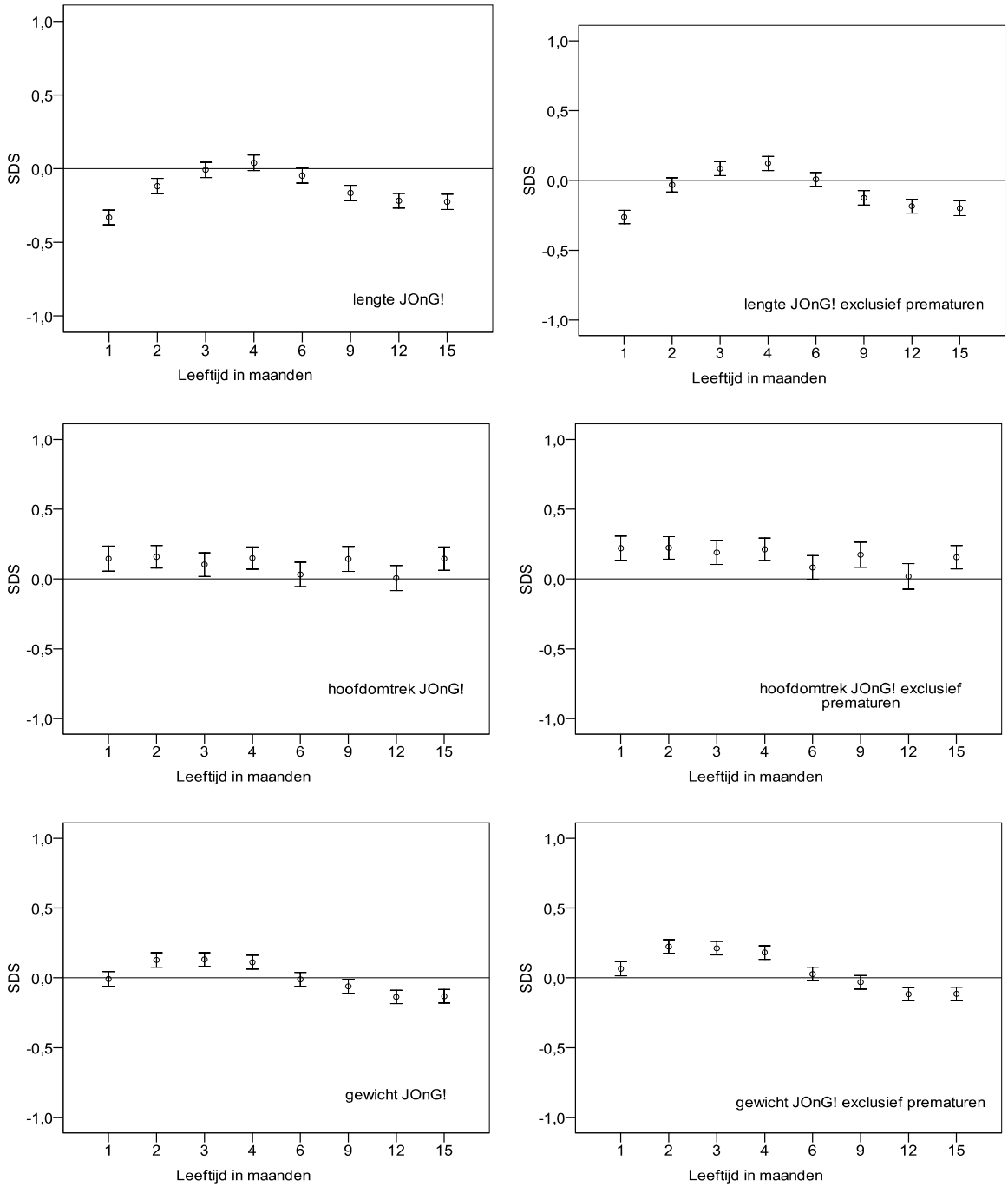
Tabel 7 : Gemiddelde en standaarddeviatie (sd) van de SDS voor lengte, gewicht en hoofdomtrek gebaseerd op de Vlaamse groeicurven 2004 van alle aan JOnG! deelnemende kinderen per leeftijd.

Leeftijd	Gemiddelde lengte SDS (sd)	Gemiddelde gewicht SDS (sd)	Gemiddelde hoofdomtrek SDS (sd)
1m	-0,33 (1,04)	-0,01 (1,10)	0,05 (0,99)
2m	-0,12 (1,09)	0,14 (1,08)	0,13 (0,95)
3m	-0,01 (1,09)	0,13 (1,06)	0,12 (0,95)
4m	0,03 (1,08)	0,12 (1,05)	0,12 (0,95)
6m	-0,04 (1,04)	0,01 (1,04)	0,09 (0,98)
9m	-0,16 (1,06)	-0,05 (1,04)	0,13 (0,99)
12m	-0,20 (1,06)	-0,11 (1,02)	0,09 (0,98)
15m	-0,22 (1,08)	-0,13 (1,02)	0,12 (0,99)
Totaal (0-15m)	-0,14 (1,08)	0,00 (1,06)	0,10 (0,98)

Tabel 8 : Gemiddelde en standaarddeviatie van de SDS voor lengte, gewicht en hoofdomtrek gebaseerd op de Vlaamse groeicurven 2004 van alle à terme[1] geboren kinderen in JOnG!, per leeftijd

Leeftijd	Gemiddelde lengte SDS (sd)	Gemiddelde gewicht SDS (sd)	Gemiddelde hoofdomtrek SDS (sd)
1m	-0,27 (0,99)	0,05 (1,05)	0,10 (0,96)
2m	-0,04 (1,02)	0,22 (1,03)	0,19 (0,92)
3m	0,08 (1,01)	0,19 (1,01)	0,17 (0,93)
4m	0,11 (1,01)	0,18 (1,00)	0,17 (0,94)
6m	0,01 (0,99)	0,05 (0,99)	0,14 (0,95)
9m	-0,14 (1,05)	-0,02 (1,02)	0,14 (0,98)
12m	-0,17 (1,06)	-0,09 (1,01)	0,10 (0,98)
15m	-0,19 (1,06)	-0,11 (1,01)	0,13 (1,00)
Totaal (0-15m)	-0,08 (1,04)	0,05 (1,03)	0,14 (0,96)

[1] zwangerschapsduur tussen 37 en 42 weken



Figuur 3: Gemiddelde SDS gebaseerd op de Vlaamse groeicurve 2004 voor de JOnG! populatie van 1 maand tot 15 maanden. De uitersten van de foutbalken geven het 95% betrouwbaarheidsinterval van het gemiddelde weer.

4.3. Toepassen van de verwijscriteria voor kleine lengte

4.3.1. Vlaams criterium voor kleine lengte (VCL)

Het op de groeigegevens van JOnG! toepassen van het Vlaams verwijscriterium voor kleine lengte (VCL) leidt tussen 0 en 15 maanden tot 89 (3,06%) theoretisch te verwijzen kinderen op 2905 kinderen (tabel 9). Daarvan zou 57,3% verwezen worden tussen 0 en 3 maanden en 75,3% vóór de leeftijd van 10 maanden (tabel 10). Het gemiddeld aantal lengtemeetpunten per kind kleiner dan -2,5 SD bij de tussen 0 en 15 maanden te verwijzen kinderen is 2,1 (1,74-2,49). Van de 89 te verwijzen kinderen volgens VCL (0-15m) hebben er 2 een geregistreerde aangeboren afwijking die geassocieerd kan zijn aan kleine lengte (1 ernstige immaturiteit en 1 Turnersyndroom met nier- en hartafwijkingen). Exclusie uit de analyse van kinderen men een aangeboren afwijking wijzigt het verwijspercentage niet. Cross-sectionele toepassing van VCL leidt naargelang de leeftijd (1 maand tot 15 maanden) tot tussen 0,42% en 1,24% theoretische verwijzingen (tabel 9). Statistisch verwacht men bij een normale verdeling zoals bij lengte dat 0,60% van de waarnemingen onder -2,5 SD valt (bijlage 4).

Tabel 9 : Vlaams verwijscriterium voor kleine lengte (VCL) cross-sectioneel en longitudinaal toegepast op de groeigegevens uit JOnG!. Aantal theoretisch verwezen kinderen.

Leeftijd	Verwezen (%)	N
1m	21 (1,19)	1768
2m	26 (1,01)	2566
3m	14 (0,57)	2438
4m	9 (0,42)	2157
6m	9 (0,47)	1904
9m	11 (0,60)	1812
12m	21 (1,04)	2017
15m	22 (1,24)	1771
0-3m	51 (1,76)	2905
0-6m	56 (1,93)	2905
0-9m	67 (2,31)	2905
0-12m	78 (2,69)	2905
0-15m	89 (3,06)	2905

Tabel 10: Vlaams verwijscriterium voor kleine lengte (VCL) longitudinaal (0-15m) toegepast op de groeigegevens uit JOnG!. Cumulatieve percentages van het totaal aantal theoretisch verwezen kinderen.

Leeftijd	Verwezen (%)
0-3m	57,3
0-6m	62,9
0-9m	75,3
0-12m	87,6
0-15m	100

4.3.2. Nederlandse criteria voor kleine lengte (NCL1&2)

De Nederlandse verwijscriteria voor kleine lengte (NCL1&2) toepassen op de groeigegevens van JOnG! leidt tussen 0 en 15 maanden tot 24 (0.87%) theoretisch te verwijzen kinderen op 2757 kinderen (tabel 11). Daarvan zou 38,9% verwezen worden tussen 0 en 3 maanden en 55.6% vóór de leeftijd van 10 maanden (tabel 12). Tussen 10 en 12 maanden worden geen extra kinderen verwezen en na 12 maanden dan weer 44,4%. Van de 24 theoretisch verwezenen volgens NCL1&2 heeft geen enkele een aangeboren afwijking. Cross-sectionele toepassing van NCL1 leidt naargelang de leeftijd (1 maand tot 15 maanden) tot tussen 0,06% en 0,42% theoretische verwijzingen (tabel 11). Statistisch verwacht men bij een normale verdeling zoals bij lengte dat 0,1% van de waarnemingen onder -3 SD valt (bijlage 4).

Tabel 11: Nederlandse verwijscriteria voor kleine lengte (NCL1&2) toegepast op de groeigegevens uit JOnG!. Cross-sectionele toepassing van NCL1 en longitudinale toepassing van NCL1&2. Aantal theoretisch verwezen kinderen.

Leeftijd	Criterium	Verwezen (%)	N
1m	NCL1	2 (0,11)	1717
2m	NCL1	3 (0,12)	2455
3m	NCL1	2 (0,09)	2290
4m	NCL1	1 (0,05)	2049
6m	NCL1	3 (0,16)	1810
9m	NCL1	1 (0,06)	1729
12m	NCL1	2 (0,10)	1913
15m	NCL1	7 (0,42)	1679
0-3m	NCL1	7 (0,25)	2757
0-6m	NCL1	9 (0,33)	2757
0-9m	NCL1	10 (0,36)	2757
0-12m	NCL1	10 (0,36)	2757
0-15m	NCL1	18 (0,65)	2757
0-15m	NCL2	13 (0,49)	2631
0-15m	NCL1&2	24 (0,87)	2757

Tabel 12: Nederlands verwijscriterium 1 voor kleine lengte (NCL1) longitudinaal (0-15m) toegepast op de groeigegevens uit JOnG!. Cumulatieve percentages van het totaal aantal theoretisch verwezen kinderen.

Leeftijd	Verwezen (%)
0-3m	38,9
0-6m	50,0
0-9m	55,6
0-12m	55,6
0-15m	100,0

4.3.3. Canadees criterium voor kleine lengte (CCL)

Het Canadees verwijscriterium voor kleine lengte (CCL) leidt binnen JOnG! tussen 0 en 15 maanden tot 412 (14,2%) theoretisch verwijzen kinderen op 2905 kinderen (tabel 13). Daarvan zou 61.9% verwezen worden tussen 0 en 3 maanden en 83.5% vóór de leeftijd van 10 maanden (tabel 14). Cross-sectionele toepassing van CCL leidt naargelang de leeftijd (1 maand tot 15 maanden) tot tussen 3,5% en 7,3% theoretische verwijzingen (tabel 13). Statistisch verwacht men dat 3% van de waarnemingen onder P3 valt (bijlage 4).

Tabel 13: Canadees verwijscriterium voor kleine lengte (CCL) cross-sectioneel en longitudinaal (0-15m) toegepast op de groeigegevens uit JOnG!. Aantal theoretisch verwezen kinderen.

Leeftijd	Verwezen (%)[1]	N
1m	129 (7,3)	1768
2m	141 (5,5)	2566
3m	102 (4,2)	2409
4m	81 (3,8)	2157
6m	67 (3,5)	1904
9m	88 (4,9)	1812
12m	100 (5,0)	2017
15m	90 (5,1)	1771
0-3m	255 (8,8)	2905
0-6m	303 (10,4)	2905
0-9m	344 (11,8)	2905
0-12m	376 (12,9)	2905
0-15m	412 (14,2)	2905

[1] Deze cijfers zijn mogelijks een overschatting gezien, omwille van de grote aantallen, niet elk theoretisch te verwijzen kind individueel op meet- of registratiefouten werd nagekeken.

Tabel 14: Canadees verwijscriterium voor kleine lengte (CCL) longitudinaal (0-15m) toegepast op de groeigegevens uit JOnG!. Cumulatieve percentages van het totaal aantal theoretisch verwezen kinderen.

Leeftijd	Verwezen (%)
0-3m	61,9
0-6m	73,5
0-9m	83,5
0-12m	91,2
0-15m	100

Er dient nog opgemerkt te worden dat er bij geen enkel verwijscriterium voor lengte een duidelijke trend waar te nemen was tussen de verwijspercentages van de jongens en deze van de meisjes.

4.4. Toepassen van de verwijscriteria voor groot hoofd

4.4.1. Vlaams criterium voor groot hoofd (VCHO)

Het op de groeigegevens van JOnG! toepassen van het Vlaams verwijscriterium voor groot hoofd (VCHO) leidt tussen 0 en 15 maanden tot 57 (1,98%) theoretisch te verwijzen kinderen op 2886 kinderen (tabel 15). Daarvan zou de helft verwezen worden tussen 0 en 3 maanden en 82.5% vóór de leeftijd van 10 maanden (tabel 16). Het gemiddeld aantal hoofdomtrekmeetpunten per kind groter dan 2,5 SD bij de tussen 0 en 15 maanden te verwijzen kinderen is 2,4 (1,88-2,93). Van de 57 te verwijzen kinderen onder VCHO (0-15m) heeft er 1 een geregistreerde aangeboren afwijking die mogelijks geassocieerd kan zijn met groot hoofd ('schedelafwijking niet nader omschreven'). De verdeling van de gewicht SDS en de lengte SDS van de theoretisch verwezen kinderen op het moment van hun verwijzing is weergegeven in tabel 17. Bij 24,6% van hen bleek de gewicht SDS en bij 15,8% de lengte SDS boven de 2 te vallen. Cross-sectionele toepassing van VCHO leidt naargelang de leeftijd (1 maand tot 15 maanden) tot tussen 0,36% en 1,29% theoretische verwijzingen (tabel 15). Statistisch verwacht men bij een normale verdeling zoals bij hoofdomtrek dat 0,60% van de waarnemingen boven 2,5 SD valt (bijlage 4).

Tabel 15: Vlaams verwijscriterium voor groot hoofd (VCHO) cross-sectioneel en longitudinaal toegepast op de groeigegevens uit JOnG!.
Aantal theoretisch verwezen kinderen.

Leeftijd	Verwezen (%)	N (totaal)
1m	7 (0,45)	1540
2m	8 (0,36)	2225
3m	19 (0,90)	2119
4m	13 (0,68)	1919
6m	12 (0,72)	1678
9m	20 (1,29)	1556
12m	14 (0,84)	1671
15m	12 (0,89)	1352
0-3m	29 (1,00)	2886
0-6m	38 (1,32)	2886
0-9m	47 (1,63)	2886
0-12m	54 (1,87)	2886
0-15m	57 (1,98)	2886

Tabel 16: Vlaams verwijscriterium voor groot hoofd (VCHO) longitudinaal (0-15m) toegepast op de groeigegevens uit JOnG!. Cumulatieve percentages van het totaal aantal theoretisch verwezen kinderen.

Leeftijd	Verwezen (%)
0-3m	50,9
0-6m	66,7
0-9m	82,5
0-12m	94,7
0-15m	100

Tabel 17: Vlaams verwijscriterium voor groot hoofd (VCHO) longitudinaal (0-15m) toegepast op de groeigegevens uit JOnG!. De verdeling van de gewicht SDS en de lengte SDS van de kinderen op het moment van hun theoretische verwijzing.

SDS	Gewicht (%)	Lengte (%)
2< sds	14 (24,6)[1]	9 (15,8)[1]
1< sds ≤2	23 (40,4)	14 (24,6)
0< sds ≤1	16 (28,1)	18 (31,6)
-2< sds ≤0	4 (7,0)	16 (28,0)
sds <-2	0	0
Totaal	57 (100)	57 (100)

[1] 7 kinderen (12,3%) hadden zowel een gewicht als een lengte > 2 SD op moment van theoretische verwijzing.

4.4.2. Nederlands criterium voor groot hoofd (NCHO1)

Het Nederlandse verwijscriterium voor groot hoofd (NCHO1) toepassen op de groeigegevens van JOnG! leidt tussen 0 en 15 maanden tot 55 (1,9%) theoretisch te verwijzen kinderen op 2891 kinderen (tabel 18). De verdeling van de gewicht SDS en de lengte SDS van de theoretisch verwezen kinderen op het moment van hun verwijzing is weergegeven in tabel 19. Bij 15,7% van hen bleek de gewicht SDS en bij 9,8% de lengte SDS boven de 2 te vallen.

Tabel 18: Nederlands verwijscriterium voor groot hoofd 1 (NCHO1) longitudinaal (0-15m) toegepast op de groeigegevens uit JOnG!.
Aantal theoretisch verwezen kinderen.

Leeftijd	Verwezen (%)	N (totaal)
0-15m	55 (1,9)	2891

Tabel 19: Nederlands verwijscriterium voor groot hoofd 1 (NCHO1) longitudinaal (0-15m) toegepast op de groeigegevens uit JOnG!.
De verdeling van de gewicht SDS en de lengte SDS van de kinderen op het moment van hun theoretische verwijzing.

SDS	Gewicht (%)	Lengte (%)
2< sds	8 (15,7)[1]	5 (9,8)[1]
1< sds ≤2	21 (41,2)	14 (27,5)
0< sds ≤1	22 (43,1)	22 (43,1)
-2< sds ≤0	0	8 (15,7)
sds <-2	0	0
fout	0	1 (2,0)
Totaal	51 (100)	51 (100)

[1] 2 kinderen (3,9%) hadden zowel een gewicht als een lengte > 2 SD op het moment van theoretische verwijzing.

4.4.3. Canadees criterium voor groot hoofd (CCHO)

Het Canadees verwijscriterium voor groot hoofd (CCHO) leidt binnen JOnG! tussen 0 en 15 maanden tot 221 (7,7%) theoretisch te verwijzen kinderen op 2886 kinderen (tabel 20). Daarvan zou 49,8% verwezen worden tussen 0 en 3 maanden en 78,7% vóór de leeftijd van 10 maanden (tabel 21). Cross-sectionele toepassing van CCHO leidt naargelang de leeftijd (1 maand tot 15 maanden) tot tussen 2,3% en 3,6% theoretische verwijzingen (tabel 20). Statistisch verwacht men dat 3% van de waarnemingen boven P97 valt (bijlage 4).

Tabel 20: Canadees verwijscriterium voor groot hoofd (CCHO) cross-sectioneel en longitudinaal toegepast op de groeigegevens uit JOnG!.
Aantal theoretisch verwezen kinderen.

Leeftijd	Verwezen (%)[1]	N (totaal)
1m	36 (2,3)	1540
2m	67 (3,0)	2225
3m	60 (2,8)	2119
4m	49 (2,8)	1919
6m	47 (2,8)	1678
9m	55 (3,5)	1556
12m	54 (3,2)	1671
15m	49 (3,6)	1352
0-3m	110 (3,8)	2886
0-6m	148 (5,1)	2886
0-9m	174 (6,0)	2886
0-12m	200 (6,9)	2886
0-15m	221 (7,7)	2886

[1] Deze cijfers zijn mogelijks een overschatting omdat omwille van de grote Aantallen, niet elk theoretisch te verwijzen kind individueel op meet- of registratiefouten werd nagekeken.

Tabel 21: Canadees verwijscriterium voor groot hoofd (CCHO) longitudinaal toegepast op de groeigegevens uit JOnG!. Cumulatieve percentages van het totaal aantal theoretisch verwezen kinderen.

Leeftijd	Verwezen (%)
0-3m	49,8
0-6m	67,0
0-9m	78,7
0-12m	90,5
0-15m	100

4.5. Toepassen van de verwijscriteria voor snel groeiend hoofd

4.5.1. Nederlands criterium voor snel groeiend hoofd (NCHO2)

Het Nederlandse verwijscriterium voor snel groeiend hoofd (NCHO2) toepassen op de groeigegevens van JOnG! leidt tussen 0 en 15 maanden tot 550 (19,6%) theoretisch te verwijzen kinderen op 2806 kinderen (tabel 22). Hoe jonger het kind, hoe vaker de berekende groeisnelheid voor hoofdomtrek (HO) volgens NCHO2 aanleiding geeft tot verwijzing (tabel 23). In tabel 24 is te zien dat de theoretisch verwezen kinderen voornamelijk rond 2 en 3 maanden verwezen worden (resp. 67,1% en 20,2%).

Tabel 22: Nederlands verwijscriterium voor groot hoofd 2 (NCHO2) longitudinaal (0-15m) toegepast op de groeigegevens uit JOnG!.
Aantal theoretisch verwezen kinderen.

Leeftijd	Verwezen (%)[1]	N (totaal)
0-15m	550 (19,6)	2806

[1] Deze cijfers zijn mogelijks een overschatting omdat, omwille van de grote aantallen, niet elk theoretisch te verwijzen kind individueel op meet- of registratiefouten werd nagekeken.

Tabel 23: Nederlands verwijscriterium voor groot hoofd 2 (NCHO2) longitudinaal(0-15m) toegepast op de groeigegevens uit JOnG!.
Aantal HO-groeisnelheden op de leeftijd van 1,2,3,4m en >4m dat theoretisch aanleiding geeft tot verwijzing.

Leeftijd	Verwezen (%)[1]	N (%)[2]
1m	12 (63,2)	19 (0,1)
2m	372 (27,6)	1347 (9,1)
3m	124 (6,3)	1960 (13,3)
4m	48 (2,6)	1875 (12,7)
>4m	27 (0,3)	9567 (64,8)
Totaal	583 (3,9)	14768 (100)

[1] percentage van N
[2] percentage van het totaal aantal groeisnelheden voor HO

Tabel 24: Aantal kinderen in JOnG! verwezen volgens NCHO2 op de leeftijd van 1, 2, 3, 4 en >4m (en percentage t.o.v. 550 verwezenen).

Leeftijd	Verwezen (%)[1]
1m	12 (2,2)[2]
2m	369 (67,1)
3m	111 (20,2)
4m	36 (6,5)
>4m	22 (4)
Totaal	550 (100)

[1] percentage van het totaal aantal theoretisch verwezen kinderen
[2] Opgepast! Het aantal voor analyse beschikbare groeisnelheden op 1m bedraagt slechts 19 (zie tabel 23)

Wanneer de tijdsintervallen waarop de groeisnelheden werden berekend, uitgesplitst worden naar duur ziet men dat hoe korter het interval wordt, hoe meer kans er is dat de groeisnelheid aanleiding geeft tot theoretische verwijzing (van 2,1% bij een interval langer dan 4 weken tot 47,1% bij een interval korter dan of gelijk aan een week) (tabel 25). Het

aandeel van de kortere intervallen in het totaal aantal kinderen dat theoretisch verwezen wordt volgens NCHO2 is echter klein (tabel 26).

Tabel 25: Nederlands verwijscriterium voor groot hoofd 2 (NCHO2) longitudinaal toegepast op de groeigegevens uit JOnG!. Aantal HO-groeisnelheden met een interval tussen de opeenvolgende hoofdomtrekmeetpunten van respectievelijk 0-1, 1-2,2-3,3-4 en ≥4weken dat theoretisch aanleiding geeft tot verwijzing (en het percentage t.o.v. het totaal aantal groeisnelheden op die leeftijd (N)).

Interval	Verwezen (%)	N (%)
0-1w	8 (47,1)	17 (0,1)
1-2w	41 (29,1)	141 (1,0)
2-3w	92 (27,6)	333 (2,3)
3-4w	182 (10,0)	1828 (12,4)
≥ 4 w	260 (2,1)	12449 (84,3)
Totaal	583 (3,9)	14768 (100,0)

Tabel 26: Aantal kinderen in JOnG! verwezen volgens NCHO2 naargelang de lengte van het tijdsinterval tussen de 2 opeenvolgende meetpunten (en percentage t.o.v. 550 verwezenen).

Interval	Verwezen (%)
0-1w	8 (1,5)
1-2w	41 (7,5)
2-3w	92 (16,7)
3-4w	170 (30,9)
≥ 4 w	239 (43,5)
Totaal	550 (100)

Er dient nog opgemerkt te worden dat er bij geen enkel verwijscriterium voor hoofdomtrek een duidelijke trend waar te nemen was tussen de verwijspercentages van de jongens en deze van de meisjes.

5. Discussie

5.1. Sterkte van dit onderzoek

De sterkte van JOnG!, en daarmee samenhangend van deze thesis, ligt in de grote schaal waarop het werd uitgevoerd en de longitudinale aard van de gegevens. De studiepopulatie van 3017 kinderen is van dezelfde grootteorde als de 3287 kinderen[a] tussen 0 en 3 jaar waarop de Vlaamse groeicurven 2004 voor die leeftijden zijn gebaseerd (65). Daarenboven is grootschalig wetenschappelijk onderzoek naar de performantie van verwijscriteria voor groei schaars. Voor zover ons bekend, is het eerste keer dat de Vlaamse verwijscriteria voor kleine lengte[b] of voor groot of snel groeiend hoofd in het kader van (grootschalig) wetenschappelijk onderzoek worden toegepast op bestaande groeigegevens van voorschoolse kinderen. Voor groot of snel groeiend hoofd is dit, voor zover ons bekend, zelfs het enige dergelijk onderzoek met betrekking tot eender welk (inter-) nationaal verwijscriterium.

5.2. Beperkingen van dit onderzoek

JOnG! is niet opgezet met als doel het testen van verwijscriteria voor groei. Daarenboven waren de middelen (in man- en vrouwkracht en in tijd) binnen deze masterproef gelimiteerd. Hierdoor was een goede detectie binnen JOnG! van kinderen die pathologische groei vertoonden onmogelijk. Evenmin was het mogelijk na te gaan welke kinderen daadwerkelijk door de CB-artsen voor groei verwezen werden en wat de uitkomst van de verwijzing was. Op dit moment is het dus onbekend in welke mate er zich zieke kinderen met een afwijkend groeipatroon in de JOnG! populatie bevinden. Strikt genomen kunnen er binnen dit onderzoek dus geen specificiteiten van de verwijscriteria bepaald worden. Uit ons literatuuronderzoek blijkt echter dat de prevalenties van de meest voorkomende groeistoornissen laag tot zeer laag zijn. De bekomen theoretische verwijspercentages kunnen wel een basis vormen voor een benadering[c] van de specificiteit. Deze benadering

---

[a] Daarvan werden er 983 longitudinaal gevolgd.

[b] Van Buuren paste reeds het destijds in Nederland geldende criterium ‘lengte SDS < -2,5’ toe op groeigegevens van 970 kinderen tussen 0 en 10 jaar (7). Hierbij werd echter niet gecorrigeerd voor prematuriteit, zoals de Vlaamse richtlijnen voorschrijven.

[c] Voor de studiepopulatie van de Vlaamse groeicurven (en andere groeistudies) gaat men uit van een normale populatie (deze werd voor zover mogelijk gescreend). Men kan veronderstellen dat de proportie "niet doorverwezen kinderen" overeenkomt met de specificiteit. Men gaat er dus vanuit dat de referentiepopulatie geen, of een verwaarloosbaar klein aantal, kinderen bevat met een groeistoornis. In het JOnG! onderzoek is dit niet het

van de specificiteit kan een (lichte) onderschatting zijn wanneer de zieken zich voornamelijk tussen de theoretisch verwezen kinderen bevinden of een (lichte) overschatting als ze zich voornamelijk tussen de niet verwezen kinderen bevinden. Praktisch gezien kan de lezer, de bovengenoemde kanttekeningen weliswaar indachtig, de benaderende specificiteiten van de verschillende verwijscriteria berekenen door de verwijspercentages telkens van 100% af te trekken.

In wat volgt, zullen, in functie van de veralgemeenbaarheid van de onderzoeksresultaten naar heel Vlaanderen, de met groei gecorreleerde kenmerken en de biometrie van de JOnG! steekproef kritisch worden bekeken. Vervolgens zal dieper worden ingegaan op resultaten van het toepassen van de verwijscriteria en de betekenis ervan.

5.3. Kind- en ouderkenmerken van de steekproef

We kunnen stellen dat de JOnG! populatie, wat de met groei gecorreleerde kenmerken betreft, goed overeen komt met de algemene Vlaamse zuigelingenpopulatie zoals beschreven in Kind in Vlaanderen 2009 (tabel 3). Uitzondering vormen de nationaliteit van de moeder bij geboorte, geregistreerde aangeboren afwijkingen en in mindere mate laag geboortegewicht. Daar waar de kleine verschillen toch statistisch significant blijken, komt dit vermoedelijk door de grootte van de steekproef.

Kinderen van niet Belgische herkomst zijn mogelijks ondervertegenwoordigd in JOnG!. De lage deelnamepercentages in de regio’s met veel kinderen van niet Belgische herkomst kan hieraan ten grondslag liggen. Via de keuze van de regio’s werden deze kinderen nochtans ‘oversampled’ bij de rekrutering. Er dient echter te worden opgemerkt dat ‘nationaliteit van de moeder bij haar geboorte’ weliswaar een eenduidig criterium is, doch geen exacte weerspiegeling biedt van de etnische herkomst van het kind. Zo kan een moeder Belgische zijn bij geboorte, maar toch zelf twee niet Belgische ouders of een partner van niet Belgische herkomst hebben. Daarenboven is de opsplitsing in al dan niet Belg minder informatief dan een weergave van herkomst d.m.v. continenten of regio’s. Het is op deze basis dus moeilijk in te schatten in welke mate de kinderen van een andere etnische herkomst in de JOnG! populatie ondervertegenwoordigd zijn. De rol van genetisch-etnische factoren in de geobserveerde verschillen in groei tussen bevolkingen staat internationaal ter discussie (91).

---

geval. De cijfers geven dus bij benadering de specificiteit aan wanneer men veronderstelt dat de prevalentie "groeistoornissen" verwaarloosbaar klein is (14).

Sommigen beweren dat de rol van genetisch-etnische factoren verwaarloosbaar is (92). Die gedachte ligt aan de basis van het onderzoek naar en de publicatie van de universele groeistandaarden tussen 0 en 5 jaar van de WGO (93;94). Anderen hebben dan weer twijfels bij de universele geldigheid van deze WGO standaarden. In een recent gepubliceerd onderzoek op basis van o.a. de Vlaamse groeistudie 2004 bleek de gemiddelde lengte van de Vlaamse kinderen op voorschoolse leeftijd relatief goed overeen te komen met de WGO standaard, uitgezonderd een licht hogere waarde in de allereerste levensmaanden. De gemiddelde hoofdomtrek was echter gedurende de hele voorschoolse periode hoger dan de WGO standaard (95). Concluderend kunnen we stellen dat niet uit te sluiten valt dat een meer representatieve vertegenwoordiging van kinderen met een niet Belgische herkomst, bij strikte toepassing van de verwijscriteria, in de praktijk zou leiden tot lichtjes hogere verwijspercentages voor kleine lengte in de allereerste levensmaanden en tot lagere cijfers voor groot hoofd dan deze gepresenteerd in dit proefschrift.

Het is tevens opvallend dat het aantal geregistreerde aangeboren afwijkingen in JOnG! beduidend hoger ligt dan de cijfers in KIV 2009. Vermoedelijk zijn de verschillen veroorzaakt door verschillen in het moment en de duur van de registratie. Het Studiecentrum voor Perinatale Epidemiologie (SPE) registreert enkel via de kraamklinieken (peri- en neonatale gegevens) terwijl de startvragenlijst rond de leeftijd van 6 weken werd afgenomen en we voor IKAROS over registraties tot minstens 15 maanden beschikten. Een deel van de aangeboren afwijkingen zal niet onmiddellijk na de geboorte worden ontdekt, doch pas later. Anderzijds is het wel zo dat SPE ook de afwijkingen bij de doodgeboren kinderen registreert. We durven te stellen dat er geen enkele reden is om aan te nemen dat het aantal aangeboren afwijkingen significant hoger zou zijn in de JOnG! populatie dan in de algemene Vlaamse bevolking. Daarenboven blijkt het percentage kinderen met een mogelijks met kleine lengte geassocieerde aangeboren afwijking in de theoretisch te verwijzen populatie (2/89 of 2,2%) gelijk aan dat in de totale JOnG! populatie (59/2981 of 2%). Concluderend kunnen we stellen dat de aangeboren afwijkingen geen bias vormden in dit onderzoek.

De lichte, maar statistisch significante, ondervertegenwoordiging van kinderen met een laag geboortegewicht kan er mogelijks voor zorgen dat de cijfers voor verwijzing m.b.t. kleine lengte in dit proefschrift licht onderschat zijn. Daarbij moeten we echter nuanceren dat dit effect voornamelijk kan spelen bij het Canadees criterium (CCL). Bij de Nederlandse criteria (NCL1&2) worden kinderen met een geboortegewicht < 2500g immers uitgesloten. Bij het Vlaamse (VCL) wordt er voor prematuriteit gecorrigeerd wat het effect niet geheel teniet zal doen, maar vermoedelijk wel sterk zal afzwakken.

5.4. Biometrie van de steekproef

De gemiddelde SDS voor lengte komen vrij goed overeen met wat verwacht wordt op basis van de Vlaamse groeicurven 2004. Op de leeftijden van 1 en 2 maanden en 9, 12 en 15 maanden wijkt het gemiddelde wat meer naar onder af (figuur 3). Dit effect zet zich door aan de extreme (kleine) waarden. Zo is te zien dat bij de cross-sectionele toepassing van CCL het percentage kinderen met een lengte kleiner dan P3 het verwachte percentage van 3% relatief goed benadert voor de leeftijden 3, 4 en 6 maanden, maar wat hoger is op 1 en 2 en op 9, 12 en 15 maanden (tabel 13). Exclusie van de prematuren zorgt voor een lichte stijging in SDS, voornamelijk tot en met de leeftijd van 6 maanden, maar vlakt het patroon niet uit. Waarom de gemiddelde lengte van de JOnG! populatie dit, weliswaar zeer lichtjes, afwijkende patroon vertoont, kunnen we niet onmiddellijk verklaren. De aanwezigheid van kinderen met een buitenlandse herkomst in de JOnG! populatie (wat niet het geval was in de Vlaamse Groeistudie 2004) kan mogelijks een rol hebben gespeeld. Een andere mogelijke verklaring zou kunnen liggen in de meer longitudinale aard van de data in vergelijking met de data van de Vlaamse Groeistudie[a].

De gemiddelde SDS voor hoofdomtrek komen zeer goed overeen met wat verwacht wordt volgens de Vlaamse groeicurven 2004. Exclusie van de prematuren doet de gemiddelde SDS iets meer naar boven afwijken en dit voornamelijk tot en met de leeftijd van 6 maanden. Aan de extreme (hoge) waarden is er geen noemenswaardig verschil met de Vlaamse groeireferentie waarneembaar. Zo benaderen de percentages kinderen > P97 bij cross-sectionele toepassing van CCHO zeer goed de verwachte 3% (tabel 20).

5.5. Veralgemeenbaarheid van de resultaten naar gans Vlaanderen

Algemeen durven we te stellen dat de JOnG! populatie wat betreft de met groei gecorreleerde en biometrische kenmerken goed overeen komt met de algemene populatie zuigelingen in Vlaanderen. De resultaten van dit onderzoek zijn, naar onze mening, dan ook veralgemeenbaar naar gans Vlaanderen, met die nuance dat in werkelijkheid, bij een strikte toepassing van de verwijscriteria voor kleine lengte, de verwijspercentages mogelijks iets hoger zullen liggen wegens een grotere aanwezigheid van kinderen van niet Belgische origine.

---

[a] De berekening van de gemiddelde SDS gebeurde in onze studie weliswaar cross-sectioneel, maar het zullen wel voor een groot gedeelte dezelfde kinderen zijn die telkens terug komen in de verschillende leeftijdsklassen.

5.6. Bedenkingen bij de toepassing van de verwijscriteria voor kleine lengte

Cross-sectionele toepassing op JOnG! van absolute[a] verwijscriteria voor kleine lengte leidt tussen 0 en 15 maanden min of meer tot de verwachte verwijspercentages. Enkel voor de jongste en de oudste leeftijden zijn de percentages lichtjes hoger (zoals hoger reeds besproken). Longitudinale toepassing ervan leidt tot duidelijk hogere percentages. Een fenomeen dat reeds eerder in de literatuur werd beschreven (7) en dat we op het einde van de discussie verder uitdiepen.

De cijfers van NCL1&2 komen goed overeen met eerder gepubliceerd materiaal. Zo kwamen Grote et al. tot verwijspercentages tussen 0,3% en 0,9% bij longitudinale toepassing tussen 0 en 3 jaar (67). Voor VCL kan gerefereerd worden naar van Buuren et al. die kwam tot 5,4% verwijzingen voor het criterium 'lengte SDS < -2,5' longitudinaal toegepast tussen 0 en 2 jaar (7). Mogelijke verklaringen voor het lagere cijfer in ons onderzoek zijn de kortere opvolgperiode (0-15m) en het feit dat er gecorrigeerd werd voor prematuriteit. In ons onderzoek stellen we aanzienlijke verschillen in percentages theoretisch te verwijzen kinderen vast tussen de criteria onderling, gaande van 0,87% (NCL1&2) over 3,06% (VCL) tot 14,2% (CCL). Het spreekt voor zich dat, gesteld dat de criteria strikt worden toegepast, dit leidt tot grote verschillen in gebruik van middelen binnen de gezondheidszorg van de respectievelijke landen. De Nederlanders hebben er bewust voor gekozen hun criteria voor kleine lengte tussen 0 en 3 jaar zeer specifiek te maken (met zeer weinig vals positieven) omdat onderzoek uitwees dat de sensitiviteit voor (de door hen onderzochte) groeistoornissen toch zeer laag is op deze leeftijd (67).

Wat betreft het tijdstip van verwijzing bij longitudinale toepassing, tussen 0 en 15 maanden, van de criteria voor kleine lengte is het opvallend dat een groot gedeelte van de verwijzingen al valt vóór de leeftijd van 4 maanden (ondanks het uit de analyse excluderen van de geboortemeting). Deze trend is het duidelijkst bij CCL, al wat minder bij VCL (waar gecorrigeerd wordt voor prematuriteit) en het minst uitgesproken bij NCL1 (waar kinderen met een geboortegewicht kleiner dan 2500g uitgesloten worden) (respectievelijk 61,9%, 57,3% en 38,9%). Hierbij moet wel de bedenking gemaakt worden dat bij een kind met meerdere waarden onder -2,5 SD enkel het 'jongste' punt geldt als verwijsmoment. Bij strikte opvolging van de criteria is dat in de realiteit natuurlijk ook zo.

---

[a] Zie *1.3.5. Algemene principes van verwijscriteria voor groei bij kinderen op voorschoolse leeftijd*

Opvallend aan het Nederlands verwijscriterium is dat het niet vermeldt hoe de arts de lengtegroei van de kinderen met een laag geboortegewicht moet beoordelen. Men vermeldt enkel dat SGA geboren kinderen tussen 3 en 10 jaar verwezen moeten worden als hun lengte (gestalte) op dat moment < -2 SD. Bij de Vlaamse richtlijnen dient dan weer opgemerkt te worden dat men aanraadt voor prematuriteit te corrigeren, maar dat de Vlaamse groeicurven pas starten vanaf de leeftijd van 1 maand en dat de CB artsen niet beschikken over neonatale groeicurven voor prematuren. Zeker tijdens de eerste levensweken is het voor de CB-arts dus onmogelijk te corrigeren voor zwangerschapsduur. Dit zal, gesteld dat de criteria strikt worden toegepast, in de praktijk mogelijks tot nog hogere verwijspercentages leiden in de eerste weken.

Tot slot is het nog van belang op te merken dat bij het NCL2 niet vermeld wordt of de arts al dan niet rekening dient te houden met eventuele tussenliggende metingen tijdens het opgelegde minimum interval van 6 tot 12 maanden tussen de 2 meetpunten kleiner dan -2,5 SD. In dit proefschrift werden tussenliggende waarden > -2.5 SD niet als reden gezien om het kind als 'niet te verwijzen' te beschouwen. Men kan zich echter wel voorstellen dat de arts in de praktijk dit mogelijks in bepaalde gevallen wel als voldoende reden om niet te verwijzen zal aanzien. De Nederlandse richtlijnen zijn hierover niet duidelijk.

5.7. Bedenkingen bij de toepassing van de verwijscriteria voor groot hoofd

Cross-sectionele toepassing op JOnG! van absolute[a] verwijscriteria voor groot hoofd leidt tussen 0 en 15 maanden tot de theoretisch te verwachten verwijspercentages: rond de 0,6% voor VCHO en rond de 3% voor CCHO (tabel 15 & 20). Longitudinale toepassing ervan leidt, net zoals bij kleine lengte, tot hogere percentages (resp. 1,98% en 7,7%). Helaas kunnen deze cijfers niet vergeleken worden met andere studies bij gebrek daaraan. Het toepassen van NCHO1 leidt tussen 0 en 15 maanden tot 1,9% theoretische verwijzingen. De verschillen tussen de landen zijn opnieuw frappant. Het spreekt voor zich dat, gesteld dat de criteria strikt worden toegepast, dit kan leidt tot grote verschillen in gebruik van middelen binnen de gezondheidszorg van de respectievelijke landen.

Ook bij hoofdomtrek zien we dat veel kinderen al op jonge leeftijd theoretisch verwezen worden. Bij VCHO en CCHO wordt ongeveer de helft van de kinderen reeds verwezen vóór de leeftijd van 4 maanden (tabel 16 & 21). Bij VCHO dienen we op te merken dat correctie voor prematuriteit bij kinderen met een positieve HO SDS leidt tot een nog grotere SDS en dus meer kans dat de HO SDS in het verwijsgebied valt. Indien artsen in de praktijk niet

[a] Zie *1.3.5. Algemene principes van verwijscriteria voor groei bij kinderen op voorschoolse leeftijd*

beschikken over curven om te corrigeren voor de allerjongsten, zal dit mogelijks leiden tot minder verwijzingen.

Zoals hoger reeds vermeld, raden de Vlaamse en de Canadese richtlijnen aan om bij de interpretatie van de hoofdomtrek rekening te houden met de lengte en het gewicht van het kind. Gelijkaardige posities op de curve zouden geruststellend zijn, verschillen in positie verontrustender. Er werd hoger ook reeds vermeld dat in de literatuur is aangetoond dat er inderdaad correlaties bestaan tussen hoofdomtrek en gewicht en in mindere mate tussen hoofdomtrek en lengte. Enigszins opvallend in ons onderzoek is wel dat van de kinderen die voor groot hoofd verwezen dienen te worden, er weliswaar een groter aantal dan in de normale populatie[a] ook een grote lengte of een hoog gewicht heeft (resp. 15,8% en 24,6% bij VCHO en 9,8% en 15,7% bij NCHO1), doch dit blijft de minderheid. Harde conclusies kunnen hieruit niet getrokken worden, maar het roept wel vragen op bij de klinische relevantie van het 'rekening houden met lengte en gewicht'. Verder onderzoek is hierover nodig[b].

5.8. Bedenkingen bij de toepassing van de verwijscriteria voor snel groeiend hoofd

Bij de in dit onderzoek uitgevoerde toepassing van de Nederlandse verwijscriteria voor groot of snel groeiend hoofd moet zeker benadrukt worden dat niet de volledige beslisboom werd geïntegreerd[c]. Zo zouden alle in ons onderzoek weerhouden kinderen volgens het protocol na twee weken teruggezien moeten worden. Pas als op dat moment een 'toename stijging' vastgesteld wordt, raadt men aan het kind te verwijzen.

Een zeer hoog percentage (19,6%) van de kinderen in JOnG! blijkt te voldoen aan NCHO2. Hoe jonger het kind hoe meer kans dat zijn hoofdomtrekgroeisnelheid boven de cut-off van 2cm/maand ligt (tabel 23). Dit is op zich ook logisch als men bedenkt dat de normale groei van het hoofd op dat moment ook het snelst is. Zo leert de Vlaamse groeistudie 2004 dat de toename in hoofdomtrek op de P50 tussen 1 en 2 maanden voor jongens ongeveer 1,75cm/maand bedraagt en voor meisjes ongeveer 1,5cm/maand terwijl deze tussen 11 en 12 maanden voor beide minder dan 0,5cm/maand bedraagt (65). Twee derde van de kinderen in JOnG! die voldoet aan NCHO2, doet dat al vóór de leeftijd van 3 maanden (tabel 24). Gezien de groeisnelheid voor hoofdomtrek zo snel wijzigt bij jonge kinderen, kan men zich de vraag stellen of het aangewezen is dat een absoluut verwijscriterium hiervoor

[a] In een normale populatie verwacht men dat ongeveer 1,7% van de kinderen een lengte SDS hebben boven de 2.

[b] Zie *6. Conclusies*

[c] Zie *3. Studieopzet en gebruikte methode*

uitgedrukt wordt in centimeters per maand. Een groeisnelheid in SD of werken via tabellen met grenzen van de normaliteit voor hoofdomtrektoenames kan hier mogelijks een uitkomst bieden.

Wat de duur van het interval betreft, waarop de hoofdomtrekgroeisnelheid werd berekend, bleek in ons onderzoek dat hoe korter het interval, hoe hoger de kans dat het voldoet aan het criterium (tabel 25). Hierbij kunnen verschillende bedenkingen gemaakt worden. Enerzijds neemt het aandeel van de meetfout toe t.o.v. het verschil in hoofdomtrek op de twee tijdstippen wanneer het interval korter en dus het verschil kleiner wordt. Anderzijds kunnen een deel van de kortere intervallen veroorzaakt zijn door actieve terugbestelling van het kind omdat de CB-arts ongerust was over de hoofdomtrek. Tot slot is het zo dat het kind in de eerste levensmaanden frequenter wordt gezien op het CB en net op dat moment is de fysiologische groeisnelheid van het hoofd ook het grootst. Het aandeel van de korte intervallen in het totaal aantal theoretische verwijzingen bleek in ons onderzoek echter zeer beperkt (tabel 26).

5.9. Bedenkingen betreffende de verschillen in verwijspercentages tussen cross-sectionele en longitudinale toepassing

Een van de belangrijkste vaststellingen van dit onderzoek is dat de theoretische verwijspercentages van absolute verwijscriteria in een schijnbaar gezonde populatie bij longitudinale toepassing hoger liggen dan men statistisch verwacht bij cross-sectionele toepassing. Zoals eerder vermeld, bevestigt dit eerder gepubliceerde resultaten, althans wat betreft kleine lengte (7). Wat ons onderzoek betreft, dienen we volledigheidshalve op te merken dat, zoals hoger beschreven[a], de leeftijdsklassen voor cross-sectionele analyse niet de volledige periode tussen 0 en 15 maanden dekken. Er kunnen dus kinderen zijn waarvan hun meetpunt[b] dat voldoet aan het criterium, net tussen twee leeftijdsklassen in valt en die dus verwezen worden in de longitudinale analyse, maar niet in de cross-sectionele. Bij nazicht van de theoretisch te verwijzen kinderen bij longitudinale analyse tussen 0 en 15 maanden, blijkt dat bij VCL 6 van de 89 (6,7%) en bij VCHO 7 van de 57 (12,3%) kinderen niet verwezen werden in de cross-sectionele analyse. Het gaat hier dus om kleine aantallen die de verschillen in percentages tussen longitudinaal en cross-sectioneel niet kunnen verklaren. We dienen de verklaring vermoedelijk eerder te zoeken in het feit dat kinderen die als 'te verwijzen' worden weerhouden in de longitudinale benadering bijna nooit gedurende de hele periode tussen 0 en 15 maanden voldoen aan het criterium. Een kind zal dus slechts

---

[a] Zie *3. Studieopzet en gebruikte methode*

[b] of meetpunten

eenmalig of slechts op een aantal momenten voldoen aan het criterium terwijl hij op andere meetmomenten niet zal voldoen. Het gemiddeld aantal meetpunten per theoretisch te verwijzen kind bedraagt 2,1 (1,74-2,49) voor VCL en 2,4 (1,88-2,93) voor VCHO. Het percentage van deze kinderen dat tussen 0 en 15 maanden slechts één maal een meetresultaat heeft dat voldoet aan het criterium ligt hoog: bij VCL 67% (60/89) en bij VCHO 51% (29/57). Dit kan op zijn beurt dan weer verklaard worden door enerzijds variabiliteit in de groei van kinderen (ze veranderen van percentiel of vertonen tijdelijke groeivertragingen of –versnellingen). Anderzijds is er ook de variantie in de meting zelf (de meetfout).

6. Conclusies en aanbevelingen voor verder onderzoek

Dit onderzoek laat niet toe de bestaande Vlaamse en internationale verwijscriteria voor kleine lengte en groot of snel groeiend hoofd op hun waarde te beoordelen. De lezer dient er zich dan ook voor te behoeden, afgaande op dit onderzoek, verregaande conclusies te trekken.

We hebben met dit onderzoek aangetoond dat, bij strikte toepassing van de geldende verwijsregels voor voorschoolse kinderen, 3,06% van de Vlaamse kinderen verwezen zou worden voor kleine lengte en 1,98% voor groot hoofd vóór ze de leeftijd van 16 maanden bereiken. Rekening houdend met een geboortecijfer van ongeveer 70 000 kinderen per jaar, zou dit jaarlijks zorgen voor 2142 verwijzingen voor kleine lengte en 1386 voor groot hoofd bij kinderen jonger dan 16 maanden.

Met dit onderzoek is wat kleine lengte betreft nogmaals bevestigd dat de verwijspercentages van absolute verwijscriteria bij longitudinale toepassing in een schijnbaar gezonde populatie hoger liggen dan wat men statistisch verwacht op cross-sectionele basis. Voor hoofdomtrek is dit, voor zover ons bekend, nu voor het eerst aangetoond. Het lijkt ons belangrijk dat beleidsmakers zich bewust zijn van deze verschillen, vermits het vermoedelijk aantal 'vals positieven'[a] die men hierdoor creëert zorgt voor een 'extra kost' aan kind, ouder en maatschappij. Ook in dit kader is het opvallend vast te stellen dat er belangrijke verschillen tussen landen bestaan.

De cijfers in deze studie kunnen een basis bieden voor de schatting van de specificiteit van de verwijscriteria. De waarde van de cijfers voor de praktijk zou echter verhoogd kunnen worden door deze studie opnieuw uit te voeren op het moment dat de groeigegevens tot en met de leeftijd van 3 jaar verwerkbaar zijn. Bovendien zou het zeer interessant zijn als op dat moment meer gegevens over de morbiditeit in de populatie en de outcome van eventuele daadwerkelijke verwijzingen bekend zouden zijn. Dit zou toelaten de specificiteiten exacter te bepalen.

Verder onderzoek naar de sensitiviteit van de verwijscriteria voor de verschillende aandoeningen is, ons inziens, absoluut aangewezen en vormt een noodzakelijke voorwaarde om tot met meer evidentie onderbouwde richtlijnen te komen. Het is eveneens uitermate belangrijk een goed zicht te hebben op welke aandoeningen of omstandigheden er opgespoord dienen te worden in een vroeg stadium ten einde de prognose te verbeteren of genetische counseling in functie van volgende zwangerschappen toe te laten. Dit is zo op

[a] Gezonde kinderen die toch verwezen worden.

vlak van kleine lengte, maar nog veel meer voor hoofdomtrek. Het van kinderen met bewezen intracraniële expansieve processen (retrospectief) verzamelen van de groeigegevens tot aan het ontstaan van andere symptomen of tot aan hun behandeling en het op deze gegevens toepassen van verschillende types verwijscriteria, is, ons inziens, dringend nodig.

Een goed zicht op de verschillende groeipatronen van onbehandelde kinderen met groeistoornissen zou, samen met de groeigegevens van een gezonde populatie als van JOnG!, toelaten de diagnostische eigenschappen van verschillende types verwijscriteria voor verschillende aandoeningen en met verschillende cut-off's te bepalen. Op deze wijze zou men (nog meer) kunnen komen tot verwijscriteria die een maximum aantal kinderen met groeistoornissen in een vroeg stadium detecteert en tegelijk slechts een minimum aantal gezonde kinderen onnodig verwijst.

Een andere suggestie voor verder onderzoek is het toepassen van de hoger vermelde curven[a] voor hoofdomtrek t.o.v. gewicht of lengte op de groeigegevens van enerzijds een gezonde populatie als deze en van anderzijds kinderen met een pathologisch groot of snel groeiend hoofd. Dit zou waardevolle informatie kunnen leveren over hun klinische bruikbaarheid

Wat de preterm en/of SGA geboren kinderen betreft, lijkt het ons aangewezen het beleid met betrekking tot kleine lengte in Vlaanderen, en in Nederland, kritisch te bekijken. Enerzijds is er de vraag of, bij strikte toepassing van de criteria, in Vlaanderen niet een aanzienlijk deel van de SGA geboren kinderen op jonge leeftijd verwezen worden terwijl velen later een inhaalgroei zullen vertonen. Anderzijds moet men er zich voor hoeden deze kinderen uit te sluiten uit de criteria, omdat ook bij hen andere oorzaken van afwijkende groei aanwezig kunnen zijn. Misschien kan men komen tot aparte verwijscriteria voor deze groep.

Bij het overschouwen van al de hoger genoemde bedenkingen, kan men zich afvragen of er in de nabije toekomst met de toenemende informatisering binnen de jeugdgezondheidszorg, waarbij ook groeicurven van de opgevolgde kinderen steeds meer elektronisch worden gegenereerd, en met de uitbreidende wetenschappelijke kennis over groei en groeistoornissen zich geen nieuwe mogelijkheden aanbieden. We hebben reeds een evolutie gekend van een tijd waarin elke individuele arts naar eigen kennis en kunde maar diende te beslissen, naar een tijd waarin hij of zij meer ondersteund wordt door algemeen geldende richtlijnen. Misschien kan er een verdere evolutie plaatsgrijpen van 'één verwijsregel voor

[a] Zie *1.3.5. Algemene principes van verwijscriteria voor groei bij kinderen op voorschoolse leeftijd*

één parameter' naar een complexer geheel van meerdere verwijscriteria voor meerdere aandoeningen per parameter. Men zou kunnen dromen van software die bij ingeven van de groeigegevens van een kind, de arts erop attent maakt dat er een verhoogde kans is op een bepaalde aandoening bij dat kind.

Tot slot wensen we te benadrukken dat dit een theoretisch simulatieonderzoek is. Dit is geen observatie van hoe de artsen in de jeugdgezondheidszorg in werkelijkheid de opvolging van groei uitvoeren. Daarenboven is het zo dat richtlijnen en verwijscriteria altijd slechts een hulpmiddel en een houvast voor de arts dienen te vormen en geen dogma mogen worden. Het klinisch oordeel van de arts bij de beoordeling van groeipatronen en van kinderen in hun geheel blijft van onschatbare waarde. Tevens is het zo dat groeimonitoring veel meer behelst dan enkel de beslissing tot het al dan niet verwijzen van een kind. Deze nuancering is van belang om de verwijscriteria voor groei hun juiste plaats in het geheel van groeimonitoring en de preventieve opvolging van schijnbaar gezonde kinderen te geven. Anderzijds zou het echter wel onlogisch zijn richtlijnen voor de artsen uit te vaardigen of er aan vast te houden, waarvan wetenschappelijk onderzoek zou aangetoond hebben dat hun diagnostische performantie onvoldoende is en hun maatschappelijke tol onaanvaardbaar hoog. Laat dit een oproep zijn tot meer wetenschappelijk onderzoek op dit terrein.

Samenvatting

Het opvolgen en evalueren van de groei van schijnbaar gezonde kinderen (groeimonitoring) is een quasi mondiaal toegepaste praktijk. Ondanks de brede aanvaarding binnen de preventieve gezondheidszorg voor jeugdigen, bestaat er nagenoeg geen evidentie over de doeltreffendheid of de kosten-baten verhouding ervan. In dit proefschrift wordt ingegaan op dat deel van groeimonitoring dat zich tot doel stelt tijdig aandoeningen of omstandigheden op te sporen die zich uiten door een gestoord groeipatroon. Het betreft een duothesis waarin enerzijds gefocust wordt op kleine lengte[a] en anderzijds op groot of snel groeiend hoofd[b]

De meeste (inter-)nationale verwijscriteria voor groei zijn gebaseerd op consensus. Ze worden voor het grootste deel ingegeven door statistische en pragmatische overwegingen. Onderzoek heeft echter aangetoond dat bepaalde van deze aldus opgestelde richtlijnen leiden tot te veel verwijzingen (m.a.w. tot te veel vals positieven). Onder andere deze vaststelling heeft ertoe geleid dat in Nederland in 2010, voor het eerst, ten dele op evidentie gebaseerde verwijscriteria voor kleine lichaamslengte bij jonge kinderen zijn verschenen. Voor hoofdomtrek zijn geen op evidentie gebaseerde richtlijnen gepubliceerd en er is ook niets bekend over de diagnostische eigenschappen van de bestaande richtlijnen voor hoofdomtrek.

In dit proefschrift werden de Vlaamse, Nederlandse en Canadese verwijscriteria m.b.t. kleine lichaamslengte en groot of snel groeiend hoofd bij kinderen op voorschoolse leeftijd toegepast op de groeigegevens van een vanaf de geboorte gevolgde cohorte van 3017 kinderen in Vlaanderen en Brussel. Dit onderzoek kadert binnen JOnG! en is wat Vlaanderen en de Vlaamse verwijscriteria betreft het eerste in zijn soort.

In een eerste deel biedt dit proefschrift, op basis van een onderzoek van de literatuur, een overzicht van de algemene principes en de recente wetenschappelijke kennis betreffende een aantal, voor deze onderwerpen, relevante zaken. Zo worden behandeld: de belangrijkste op te sporen aandoeningen geassocieerd aan kleine lengte of groot of snel groeiend hoofd, de belangrijkste bestaande (inter-) nationale richtlijnen voor verwijzing en de algemene principes en recente wetenschappelijke kennis omtrent groei, groeicurven en verwijscriteria voor groei. Vervolgens wordt het onderzoek zelf beschreven.

[a] onderwerp van Charlie Verpoort

[b] onderwerp van Eva Michiels

Binnen deze masterproef werden theoretische verwijspercentages voor de verschillende verwijscriteria berekend op basis van de longitudinale groeigegevens (0 tot 15 maanden) van de kinderen in de JOnG! studie.

Deze studie toont aan dat de percentages door te verwijzen kinderen bij longitudinale groeiopvolging beduidend hoger liggen dan wat men statistisch (op cross-sectionele basis) verwacht. Voor Vlaanderen komt dit voor de algemene populatie kinderen, bij een opvolging van 0 tot 15 maanden, neer op theoretische verwijspercentages van ruim 3% voor kleine lengte en een kleine 2% voor groot hoofd. Rekening houdend met een geboortecijfer van ongeveer 70 000 kinderen per jaar, zou dit bij strikte toepassing van de verwijscriteria in Vlaanderen jaarlijks zorgen voor 2142 verwijzingen voor kleine lengte en 1386 voor groot hoofd bij (gezonde) kinderen jonger dan 16 maanden.

Er blijken grote verschillen te bestaan tussen de percentages van de, in de verschillende landen, toegepaste criteria. Voor lengte zijn de Nederlandse criteria het meest specifiek, gevolgd door de Vlaamse. De Canadese zijn het minst specifiek. Voor hoofdomtrek zijn de Vlaamse criteria het meest specifiek, gevolgd door de Canadese. De Nederlandse richtlijn voor hoofdomtrek kon niet in zijn volledigheid toegepast worden, maar lijkt weinig specifiek.

De meeste verwijzingen van gezonde kinderen vallen zowel voor kleine lengte als voor groot of snel groeiend hoofd, bij strikte toepassing van de criteria, in de eerste levensmaanden.

Deze studie laat niet toe verregaande conclusies te trekken over de waarde van de verschillende verwijscriteria. Wel zijn de resultaten bruikbaar bij en kunnen ze vooral een aanzet vormen tot een betere wetenschappelijke onderbouwing van de bestaande richtlijnen. De groeigegevens van JOnG! zijn van een onschatbare waarde. Samen met (nog te verzamelen) retrospectieve groeigegevens van kinderen met bewezen groeistoornissen en opspoorbare aandoeningen, zouden ze de basis kunnen bieden voor een betere onderbouwing van de verwijscriteria voor kleine lengte en groot of snel groeiend hoofd. Voor kleine lengte zijn deze laatste groeigegevens reeds ten dele voor handen. Voor hoofdomtrek ligt het terrein braak.

Literatuurlijst

(1) Garner P, Panpanich R, Logan S. Is routine growth monitoring effective? A systematic review of trials. Arch Dis Child 2000 Mar;82(3):197-201.

(2) Fayter D, Nixon J, Hartley S, Rithalia A, Butler G, Rudolf M, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of height-screening programmes during the primary school years: a systematic review. Arch Dis Child 2008 Apr;93(4):278-84.

(3) Ashworth A, Shrimpton R, Jamil K. Growth monitoring and promotion: review of evidence of impact. Matern Child Nutr 2008 Apr;4 Suppl 1:86-117.

(4) Panpanich R, Garner P. Growth monitoring in children. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2009.

(5) Dietitians of Canada, Canadien Paediatric Society, The College of Family Physicians of Canada, Community Health Nurses of Canada. A Collaborative Statement: Promoting optimal monitoring of child growth in Canada: using the new WHO growth charts. 2010.

(6) Vlaamse Wetenschappelijke Vereniging voor Jeudgezondheid. Standaard Groei en Pubertaire Ontwikkeling (deel 1&2). 2005.

(7) van Buuren S, Bonnemaijer-Kerckhoffs DJ, Grote FK, Wit JM, Verkerk PH. Many referrals under Dutch short stature guidelines. Arch Dis Child 2004 Apr;89(4):351-2.

(8) Heerdink-Obenhuijsen N, et al. JGZ-richtlijn Signalering van en verwijscriteria bij kleine lichaamslengte. 2010. Report No.: 295001011/2010.

(9) Wit J.M., de Muinck Keizer-Schrama SM, Delemarre-van de Waal H.A. Groeistoornissen. 1999.

(10) Eisenberg L. Experience, brain, and behavior: the importance of a head start. Pediatrics 1999 May;103(5 Pt 1):1031-5.

(11) Lemons JA, Schreiner RL, Gresham EL. Relationship of brain weight to head circumference in early infancy. Hum Biol 1981 Sep;53(3):351-4.

(12) Bartholomeusz HH, Courchesne E, Karns CM. Relationship between head circumference and brain volume in healthy normal toddlers, children, and adults. Neuropediatrics 2002 Oct;33(5):239-41.

(13) Van Daalen E, Swinkels SHN, Dietz C, van Engeland H, Buitelaar JK. Body length and head growth in the first year of life in autism. Paediatr Neurol 2007;37:324-330.

(14) Roelants M. Persoonlijke mededeling. 5-2011.

(15) Kant SG, Wit JM, Breuning MH. Genetic analysis of short stature. Horm Res 2003;60(4): 157-65.

(16) Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. J Pediatr 1994 Jul;125(1): 29-35.

(17) Ahmed ML, Allen AD, Sharma A, Macfarlane JA, Dunger DB. Evaluation of a district growth screening programme: the Oxford Growth Study. Arch Dis Child 1993 Sep;69(3):361-5.

(18) Voss LD, Mulligan J, Betts PR, Wilkin TJ. Poor growth in school entrants as an index of organic disease: the Wessex growth study. BMJ 1992 Dec 5;305(6866):1400-2.

(19) Bryant J, Baxter L, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents (Review). 2009.

(20) Saenger P. The case in support of Gh therapy. J Pediatr 2000 Jan;136(1):106-9.

(21) Voss LD. Growth hormone therapy for the short normal child: who needs it and who wants it? The case against growth hormone therapy. J Pediatr 2000 Jan;136(1):103-6.

(22) Wygold T. Psychosocial adaptation to short stature - an indication for growth hormone therapy? Horm Res 2002;58 Suppl 3:20-3.

(23) Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering. Terugbetalingsmodaliteiten Groeihormonen. 2008 May 8.

(24) de Nijs H, Curfs L, Schrander-Stumpel C. Klinische genetica (9): Turner- en Klinefeltersyndroom. Patient Care 2000;27(11):67-73.

(25) Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2007;(1): CD003887.

(26) van der Burgt, I. Noonan syndrome. Orphanet J Rare Dis 2007;2:4.

(27) Cassidy SB, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. Eur J Hum Genet 2009 Jan;17(1):3-13.

(28) Van Ravenswaaij CMA, Losekoot M. Van gen naar ziekte; achondroplasie en andere skeletdysplasieën door een activerende mutatie in een receptor voor fibroblastgroeifactor. Ned Tijdschr Geneeskd 2001 Jun 2;145(22):1056-9.

(29) Roelants M, Hauspie R, Hoppenbrouwers K. References for growth and pubertal development from birth to 21 years in Flanders, Belgium. Ann Hum Biol 2009 Nov; 36(6):680-94.

(30) van Pareren,Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. J Clin Endocrinol Metab 2003 Aug;88(8):3584-90.

(31) Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. J Clin Endocrinol Metab 2007 Mar;92(3): 804-10.

(32) Proesmans M, Cuppens H, Vincent M-F, Palem A, De Boeck K, Dierickx K, et al. KCE Reports 132A Is neonatale screening op mucoviscidose aangewezen in België? 2010 Jul 15.

(33) van Dommelen P, Grote FK, Oostdijk W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Bouquet J, Hendriks JJ, et al. Growth monitoring to detect children with cystic fibrosis. Horm Res 2009;72(4):218-24.

(34) van Dommelen P, Grote FK, Oostdijk W, Keizer-Schrama SM, Boersma B, Damen GM, et al. Screening rules for growth to detect celiac disease: a case-control simulation study. BMC Pediatr 2008;8:35.

(35) Olney AH. Macrocephaly syndromes. Semin Pediatr Neurol 2007 Sep;14(3):128-35.

(36) Derksen-Lubsen G, Mol HA. Compendium kindergeneeskunde: diagnostiek en behandeling. Van Loghum, 2006.

(37) Nederlandse Vereniging Voor Neurochirurgie. Hersenbloedingen, hersencysten, hersentumoren. 2007
Available from: URL: www.nvvn.org

(38) Stichting Kinderoncologie Nederland. Hersentumoren. www skion nl 2007
Available from: URL: www.skion.nl

(39) Le Coultre R, Brouwer OF. Kinderneurologie. 3 ed. 2006.

(40) Day RE, Schutt WH. Normal children with large heads--benign familial megalencephaly. Arch Dis Child 1979 Jul;54(7):512-7.

(41) Williams CA, Dagli A, Battaglia A. Genetic disorders associated with macrocephaly. Am J Med Genet A 2008 Aug 1;146A(15):2023-37.

(42) Alper G, Ekinci G, Yilmaz Y, Arikan C, Telyar G, Erzen C. Magnetic resonance imaging characteristics of benign macrocephaly in children. J Child Neurol 1999 Oct;14(10):678-82.

(43) Overweg-Plandsoen WGC, Weersinck RGM, Sillevis Smitt JH, Fleury P, Van Asperen CJ. Neurofibromatosis type I: een overzicht van 196 patiënten. Ned Tijdschr Geneeskd 1997 Mar 29;141(13):624-9.

(44) Visootsak J, Warren ST, Anido A, Graham JM, Jr. Fragile X syndrome: an update and review for the primary pediatrician. Clin Pediatr (Phila) 2005 Jun;44(5):371-81.

(45) Massimi L, Paternoster G, Fasano T, Di RC. On the changing epidemiology of hydrocephalus.

Childs Nerv Syst 2009 Jul;25(7):795-800.

(46) Persson EK, Anderson S, Wiklund LM, Uvebrant P. Hydrocephalus in children born in 1999-2002: epidemiology, outcome and ophthalmological findings. Childs Nerv Syst 2007 Oct;23(10):1111-8.

(47) Zahl SM, Wester K. Routine measurement of head circumference as a tool for detecting intracranial expansion in infants: what is the gain? A nationwide survey. Pediatrics 2008 Mar;121(3):e416-e420.

(48) Chumas P, Tyagi A, Livingston J. Hydrocephalus--what's new? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001 Nov;85(3):F149-F154.

(49) Hellbusch LC. Benign extracerebral fluid collections in infancy: clinical presentation and long-term follow-up. J Neurosurg 2007 Aug;107(2 Suppl):119-25.

(50) Plotkin H. Syndromes with congenital brittle bones. BMC Pediatr 2004 Aug 31;4:16.

(51) Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. Orphanet J Rare Dis 2009;4:5.

(52) Belgian cancer register. Belgium: males, age-specific and age-standardised incidence rates per location and age group in 2006.
Available from: URL: http://www.iph.fgov.be/epidemio/morbidat/NL/MbframNL.htm

(53) Belgian cancer register. Belgium: females, age-specific and age-standardised incidence rate per location and age group in 2006.
Available from: URL: http://www.iph.fgov.be/epidemio/morbidat/NL/MbframNL.htm

(54) Al-Holou WN, Yew AY, Boomsaad ZE, Garton HJ, Muraszko KM, Maher CO. Prevalence and natural history of arachnoid cysts in children. J Neurosurg Pediatr 2010 Jun;5(6):578-85.

(55) Al-Holou WN, Maher CO, Muraszko KM, Garton HJ. The natural history of pineal cysts in children and young adults. J Neurosurg Pediatr 2010 Feb;5(2):162-6.

(56) Boogaarts HD, Decq P, Grotenhuis JA, Le GC, Nseir R, Jarraya B, et al. Long-term results of the neuroendoscopic management of colloid cysts of the third ventricle: a series of 90 cases.

Neurosurgery 2011 Jan;68(1):179-87.

(57) Qureshi AI, Tuhrim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. N Engl J Med 2001 May 10;344(19):1450-60.

(58) Vinchon M, Delestret I, Foort-Dhellemmes S, Desurmont M, Noule N. Subdural hematoma in infants: can it occur spontaneously? Data from a prospective series and critical review of the literature. Childs Nerv Syst 2010 Sep;26(9):1195-205.

(59) Sie LTL, Snijders CJ. Het chronische subdurale hematoom. Ned Tijdschr Geneeskd 1992; 136(49).

(60) Behjati S, Emami-Naeini P, Nejat F, El KM. Incidence of hydrocephalus and the need to ventriculoperitoneal shunting in premature infants with intraventricular hemorrhage: risk factors and outcome. Childs Nerv Syst 2011 Jun;27(6):985-9.

(61) Redcay E, Courchesne E. When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports. Biol Psychiatry 2005 Jul 1;58(1):1-9.

(62) Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. JAMA 2003 Jul 16;290(3):337-44.

(63) Tanner JM. Normal growth and techniques of growth assessment. Clin Endocrinol Metab 1986 Aug;15(3):411-51.

(64) Mei Z, Grummer-Strawn LM, Thompson D, Dietz WH. Shifts in percentiles of growth during early childhood: analysis of longitudinal data from the California Child Health and Development Study. Pediatrics 2004 Jun;113(6):e617-e627.

(65) Roelants M, Hauspie R, Hoppenbrouwers K. Vlaamse groeicurven 2004. Wetenschappelijk verslag 2008.

(66) Oostdijk W, Grote FK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Wit JM. Diagnostic approach in children with short stature. Horm Res 2009;72(4):206-17.

(67) Grote FK, van DP, Oostdijk W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Verkerk PH, Wit JM, et al.

Developing evidence-based guidelines for referral for short stature. Arch Dis Child 2008 Mar;93(3):212-7.

(68) Sawada A, Ikeda H, Kimura-Ohba S, Matsuzawa S, Awaya T, Shiotani Y, et al. Head growth evaluation in early childhood, from the Japan Children's Study. Pediatr Int 2010 Jun;52(3):343-6.

(69) Saunders CL, Lejarraga H, del PM. Assessment of head size adjusted for height: an anthropometric tool for clinical use based on Argentinian data. Ann Hum Biol 2006 Jul;33(4):415-23.

(70) Geraedts EJ, van DP, Caliebe J, Visser R, Ranke MB, van BS, et al. Association between Head Circumference and Body Size. Horm Res Paediatr 2011;75(3):213-9.

(71) Vekeman V. Groei meten en interpreteren. Inscholingssyllabus artsen Kind en Gezin. 2007.

(72) Roelants, M. Persoonlijke mededeling. 3-2011.

(73) Hoppenbrouwers K, Guérin C, Van den Branden S, Devogelaer N, De Cock P, Onderzoek naar de wetenschappelijke state of the art op het vlak van preventieve gezondheidszorg voor kinderen onder de 3 jaar. Onderzoeksrapport in opdracht van Kind en Gezin, Brussel, 2010.

(74) van Buuren S, van DP, Zandwijken GR, Grote FK, Wit JM, Verkerk PH. Towards evidence based referral criteria for growth monitoring. Arch Dis Child 2004 Apr;89(4):336-41.

(75) van Leerdam F.J.M., Raat H, HiraSing R.A. Verslag van het literatuuronderzoek naar de effectiviteit van JGZ-activiteiten uit het basispakket JGZ. 2005.

(76) Icare JGZ, ter Haar J. Richtlijn beoordeling schedelgroei bij zuigelingen. 2007.

(77) Dieaticians of Canada, Canadien Paediatric Society, The College of Family Physicians of Canada, Community Health Nurses of Canada. The use of growth charts for assessing and monitoring growth in Canadian infants and children. Paediatrics & Child Health 2004; 9(3):171-80.

(78) Departement of Health SSaPS. Health for all children 4. Guidance & Principles of Practice for Professional Staff. 2004.

(79) Hall DM. Growth Monitoring: The Coventry Consensus. 2000.

(80) Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers No. 34. Geneva; 1968.

(81) Hall DM. Growth monitoring. Arch Dis Child 2000 Jan;82(1):10-5.

(82) National Screening Committee. Child Health SUB-Group Report Growth Disorders. 2004.

(83) Lek N, Hughes IA. Opportunistic growth measurements are not frequently done in hospital. Arch Dis Child 2009 Sep;94(9):702-4.

(84) Fry T. If it's worth doing, let's do it! Arch Dis Child 2008 Apr;93(4):267-8

(85) Fry T. I repeat, if it's worth doing--let's do it. Arch Dis Child 2008 Aug;93(8):718.

(86) Zahl SM. Persoonlijke mededeling. 8-2-2011.

(87) WHO Department for Nutrition for Health and Development. WHO Child Growth Standards: Growth velocity based on weight, length and head circumference. Methods and development. 2006.

(88) Zahl SM. Persoonlijke mededeling. 23-3-2011.

(89) Buysse B. Het Kind in Vlaanderen 2009. Kind & Gezin.

(90) Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. BMC Pediatr 2003 Dec 16;3:13.

(91) Ulijaszek SJ. Between-population variation in pre-adolescent growth. Eur J Clin Nutr 1994 Feb;48 Suppl 1:S5-13.

(92) Habicht JP, Martorell R, Yarbrough C, Malina RM, Klein RE. Height and weight standards

for preschool children. How relevant are ethnic differences in growth potential? Lancet 1974 Apr 6;1(7858):611-4.

(93) WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization, 2006 (312 pages).

(94) WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization, 2007 (217 pages).

(95) Juliusson PB, Roelants M, Hoppenbrouwers K, Hauspie R, Bjerknes R. Growth of Belgian and Norwegian children compared to the WHO growth standards: prevalence below -2 and >2 SD and the effect of breastfeeding. Arch Dis Child 2010 Jun 3.

Bijlage 1: lijst pediatrische handboeken en 'standaardwerken' verkregen door promotoren voor literatuuronderzoek

- Kempe H., Silver H.K. Current Pediatric Diagnosis & Treatment. Prentice-Hall International. 1987.
- Frederiks A.M., van Buuren S., Verloove-Vanhorick S.P. Groeidiagrammen. Handleiding bij het meten en wegen van kinderen en het invullen van groeidiagrammen. Van Loghum. 2004.
- Icare JGZ, ter Haar J. Richtlijn beoordeling schedelgroei bij zuigelingen. 2007.
- Roelants M, Hauspie R, Hoppenbrouwers K. Vlaamse groeicurven 2004. Wetenschappelijk verslag 2008.
- Wit J.M., de Muinck Keizer-Schrama SM, Delemarre-van de Waal H.A. Groeistoornissen. Elsevier/Bunge Maarssen. 1999.

Bijlage 2: websites geraadpleegd tijdens literatuuronderzoek

1. **Websites m.b.t. jeugdgezondheidszorg:**

   - Vlaamse vereniging voor jeugdgezondheidszorg (vwvj):
     http://www.vwvj.be/

   - Artsen(vereniging) Jeugdgezondheidszorg Nederland (AJN):
     http://ajn.artsennet.nl/

   - TNO (Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek):
     http://www.tno.nl

   - Kind en gezin (extranet CB artsen):
     http://www.kindengezin.be/

   - Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Rivm):
     http://www.rivm.nl/jeugdgezondheid/

   - Nationaal Centrum voor Jeugdgezondheid
     http://www.ncj.nl

2. **Websites m.b.t. klinische richtlijnen en EBM:**

   - European Union for School and University Health and Medicine (EUSUHM):
     http://www.eusuhm.org/

   - Minerva:
     http://www.minerva-ebm.be/

   - BMJ Clinical Evidence:
     http://clinicalevidence.bmj.com/

   - The Cochrane Collaboration:
     http://www.cochrane.org/

- Centre for Reviews and Dissemination (Effective Health Care Bulletin UK):
  http://www.york.ac.uk/

- EBM online:
  http://ebm.bmj.com/

- Bandolier (UK):
  http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/

- Domus Medica:
  http://www.domusmedica.be

- Société Scientifique de Médecine Générale:
  http://www.ssmg.be/

- Standaarden Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG):
  http://nhg.artsennet.nl/

- CBO Richtlijnen (Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg):
  http://www.cbo.nl/

- Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES):
  http://www.has-sante.fr/

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN):
  http://www.sign.ac.uk/

- Clinical Knowledge Summaries (CKS):
  http://www.cks.library.nhs.uk/clinical_topics

- National Institute for Clinical Excellence (NICE):
  http://www.nice.org.uk/

- National Electronc Library of Health (NeLH) Guidelines Finder:
  http://www.library.nhs.uk/Default.aspx

- New Zeeland Guidelines Group:
  http://www.nzgg.org.nz/index.cfm?

- National Health and Medical Research Council (NHMRC):
  http://www.nhmrc.gov.au/index.htm

- Canadian Medical Association (Clinical Practice Guidelines):
  http://www.cma.ca/

- Canadian Task Force on Preventive Health Care:
  http://www.ctfphc.org/

- Guidelines Advisory Committee Ontario (Clinical Practice Guidelines):
  http://gacguidelines.ca/

- American College of Physicians:
  http://www.acponline.org/

- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ): Health Services/Technology Assessment Text:
  http://www.ncbi.nlm.nih.gov/

- National Guidelines Clearinghouse:
  http://www.guideline.gov/

- Evidence-Based Care Guidelines (Pediatric Care Guidelines):
  http://www.cincinnatichildrens.org/

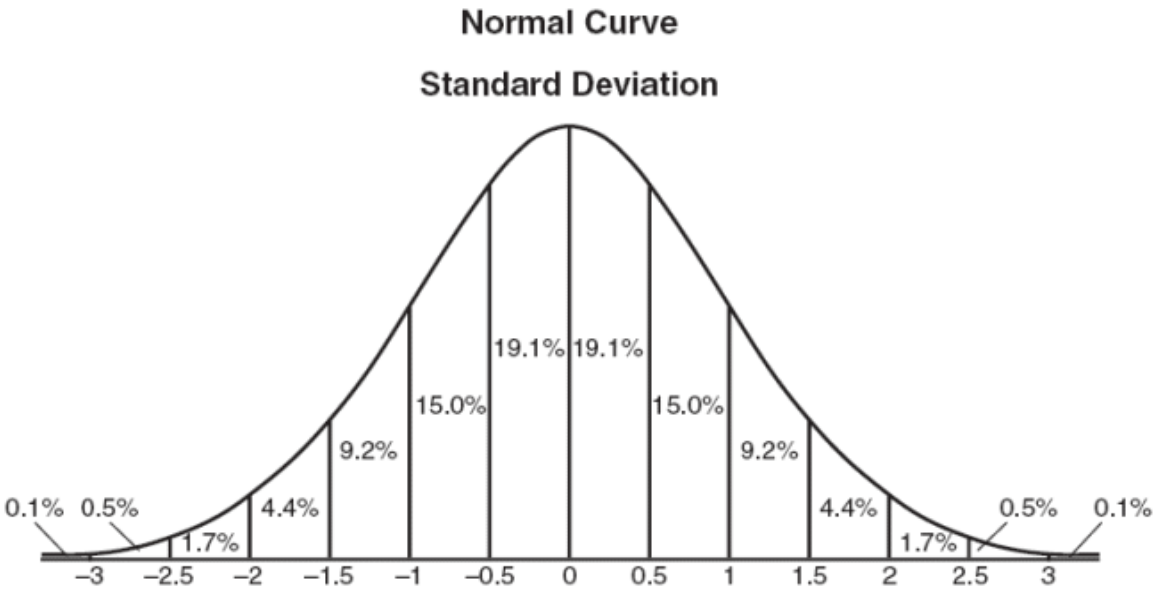
- Evidence-Based Pediatrics Web Site (University of Michigan):
  http://www.med.umich.edu/

Bijlage 3 : Indicaties voor terugbetaling van groeihormoontherapie in België (onder de leeftijd van 18 jaar).

- Nanisme ten gevolge van onvoldoende secretie van groeihormoon door de hypofyse
- Groeiretardatie in gevallen van biologisch aangetoonde gevallen van gonadale dysgenesie (syndroom van Turner)
- Groeiretardatie bij prebubertaire kinderen met chronische nierinsufficiëntie (nierfunctie < 50% van het normale) gedurende ten minste 1 jaar.
- Groeiretardatie en/of stoornissen in de lichaamssamenstelling in genetisch aangetoonde gevallen van het Prader-Willi sydroom.
- SGA geboren kinderen (geboortegewicht- en/of lengte <-2SD) die op de leeftijd van 4 jaar nog geen inhaalgroei hebben vertoond (groeisnelheid SD <0 gedurende het laatste jaar).

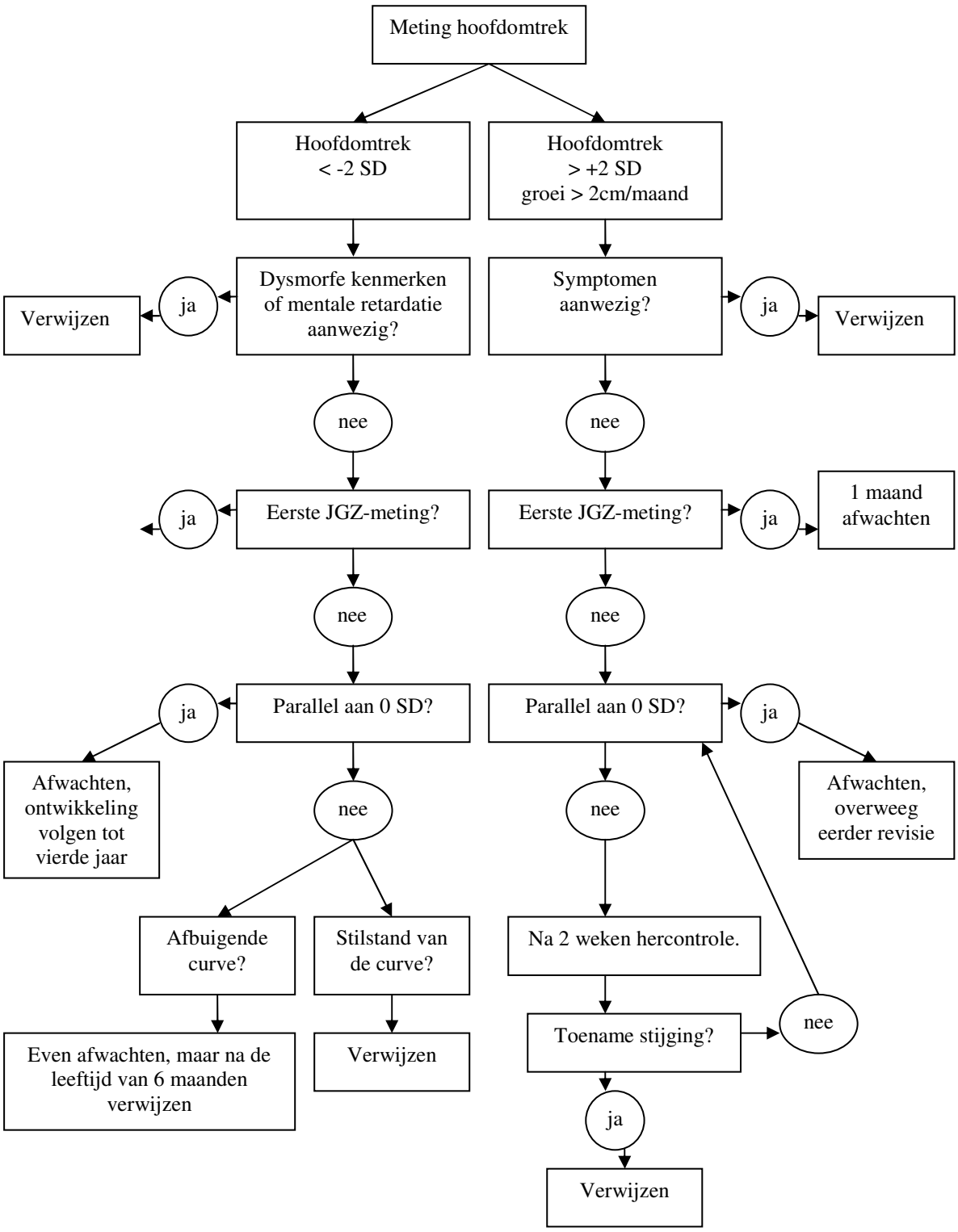
Bron: http://riziv.be/drug/all/drugs/reglementation/medicalproducts/last/pdf/chapter4.pdf (paragraaf 3590101 en 3590102)

Bijlage 4 : Percentielen en standaarddeviatiescores in een normale verdeling



Figuur 4: Normale verdeling. Onderaan zijn aangegeven de standaarddeviatiescore. Aantal waarnemingen als percentages van het totaal.

Tabel 27: Cumulatieve percentages van aantal waarden (= percentielen) in een normale verdeling per standaarddeviatiescore

SDS	Cumulatief percentage
>3	100,0%
<2,67	99,6%
<2,5	99,4%
<2	97,7%
<1,88	97%
<1	84,1%
<0	50,0%
<-1	15,9%
<-1,88	3%
<-2	2,3%
<-2,5	0,6%
<-2,67	0,4%
<-3	0,1%

Bijlage 7: Richtlijn beoordeling schedelgroei bij zuigelingen, Icare JGZ, maart 2007