

Divisie Volksgezondheid
Gorter gebouw
Wassenaarseweg 56
Postbus 2215
2301 CE Leiden

www.tno.nl

T 071 518 18 18
F 071 518 19 20
Info-VGZ@pg.tno.nl

TNO-rapport

PG/VGZ 2002.280

**Nieuwe methoden voor het opsporen van ziekten
met behulp van het groeidiagram**

Datum	1 november 2002
Auteur(s)	Stef van Buuren Paula van Dommelen Paul Verkerk
ISBN	90-6743-953-3
Oplage	
Aantal pagina's	50
Aantal bijlagen	
Opdrachtgever	Zorgonderzoek Nederland (ZON)
Projectnaam	Objectivering van verwijscriteria in de jeugdgezondheidszorg: Pilot Turner Syndroom
Projectnummer	011.60159 (ZON nummer 2100.0050)

Alle rechten voorbehouden.

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, foto-kopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande toestemming van TNO.

Indien dit rapport in opdracht werd uitgebracht, wordt voor de rechten en verplichtingen van opdrachtgever en opdrachtnemer verwezen naar de Algemene Voorwaarden voor onderzoeksoopdrachten aan TNO, dan wel de betreffende terzake tussen de partijen gesloten overeenkomst.

Het ter inzage geven van het TNO-rapport aan direct belang-hebbenden is toegestaan.

© 2002 TNO

Inhoudsopgave

1	Inleiding — 5
2	Onderzoeksopzet — 7
2.1	Globale werkwijze — 7
2.2	Gegevens — 9
2.3	Verwijsregels — 9
3	Verwijzen op basis van de Standaard Deviatie Score — 11
3.1	Verwijsregels — 11
3.2	Resultaten — 11
4	Verwijzen op basis van de Log Density Ratio — 15
4.1	Wat is de Log Density Ratio? — 15
4.2	Vergelijking SDS en LDR — 16
4.3	Resultaten — 20
4.4	Conclusie — 20
5	Verwijzen op basis van het ICP model — 23
5.1	Globale aanpak — 23
5.2	Fitten van het ICP mixed effect model — 23
5.3	Data voorwaarden — 24
5.4	Resultaten van het ICP mixed effect model — 25
5.5	Resultaten van de logistische regressie — 26
5.6	Onderscheidend vermogen van verwijzing volgens het ICP model — 30
5.7	Discussie — 32
6	Conclusie — 35

Bijlage(n)

A Resultaten van alle SDS scenario's

1 Inleiding

Op het consultatiebureau en binnen het Periodiek Geneeskundig Onderzoek door schoolartsen wordt een deel van de contacttijd besteed aan het meten en wegen van kinderen, en aan het noteren van de meetwaarden op groeidiagrammen. Omdat de groei van Nederlandse kinderen door de tijd verandert, worden groeidiagrammen met een zekere regelmaat vervangen. De meest recente versie dateert uit 1997 (Fredriks et al, 2000). Over het algemeen wordt aangenomen dat het groeidiagram belangrijke diagnostische informatie bevat dat als basis kan dienen voor advies, verwijzing en behandeling. De laatste jaren worden hierbij echter ook vraagtekens gezet (Voss, 1999; Garner *et al.*, 2000).

De aandacht voor de juiste interpretatie van de verzamelde groeigegevens houdt geen gelijke tred met de inspanningen om de data te verzamelen. Er is vrij weinig bekend over de wijze waarop een afwijkende groeicurve kan worden herkend, en er is nauwelijks systematisch onderzoek gedaan naar het onderscheidend vermogen van het groeidiagram. Onlangs zijn verwijscriteria volgens een consensusmodel opgesteld (CBO 'Kleine lichaamslengte', de Muinck Keizer-Schrama *et al.*, 1998a/b). De gevolgen van het toepassen van deze criteria in de praktijk zijn echter niet onderzocht. Op basis van statistische berekeningen kan nu al geconcludeerd worden dat deze criteria zullen leiden tot zeer grote aantallen onterechte verwijzingen (Van Buuren *et al.*, 1998, 1999), en dus leidt tot ongerustheid bij de ouders en overbelasting van het zorgsysteem.

Dit project beoogt een bijdrage te leveren aan de praktische toepassing van een objectieve en kwantitatieve methode voor het tijdig opsporen van groeigerelateerde aandoeningen. In dit rapport onderzoeken we drie soorten verwijscriteria:

1. een set van drie criteria op basis van Standard Deviatie Scores (SDS);
2. een set van criteria gebaseerd op de Log Density Ratio (LDR);
3. een set van criteria op basis van het ICP model.

De methoden filteren op zeer verschillende wijzen 'risicokinderen' uit de open populatie.

In dit project wordt gekozen voor het opsporen van Turner syndroom (TS), een erfelijke afwijking bij meisjes die onbehandeld leidt tot ernstig achterblijvende lengtegroei.

Meisjes met onbehandelde TS zijn op volwassen leeftijd ongeveer 20 cm kleiner dan een vergelijkbare groep zonder TS (Rongen-Westerlaken, 1997). Daarnaast bestaat een verhoogt risico op afwijkingen aan het hart, de nieren, de schildklier en het gehoor. TS komt voor bij ongeveer 1 op de 2500 meisjes. Van alle aandoeningen die via het groeidiagram opgespoord kunnen worden is TS, samen met groeihormoondeficiëntie, de meest voorkomende. Een aantal meisjes (20-40%) kan rondom de geboorte worden gediagnosticeerd (Sävendahl & Davenport, 2000). De rest is echter vrijwel uitsluitend tijdig op te sporen op basis van het groeidiagram. De diagnose TS kan pas met zekerheid worden gesteld na genetisch onderzoek, de z.g. karyotypering. Deze bepaling is vooralsnog te kostbaar om deze op grote groepen kinderen toe te passen. Daarom vindt opsporing en verwijzing deels plaats op basis van het groeidiagram en deels op basis van klinische symptomen. Vroege opsporing vergroot het effect van behandeling met groeihormoon, en maakt het mogelijk op tijd co-morbiditeit te diagnosticeren en te behandelen.

Het uiteindelijke doel van het onderzoek is epidemiologisch onderbouwde richtlijnen en aanbevelingen t.a.v. de interpretatie van groeicurven en het hieruit volgend behandelbeleid te formuleren. Op deze wijze levert het project een bijdrage aan het doelmatig en kosteneffectief gebruik van het groeidiagram.

2 Onderzoeksopzet

2.1 Globale werkwijze

We formuleren verwijsregels die zonder hulpmiddelen, zoals een computer, toegepast kunnen worden binnen de jeugdgezondheidszorg. Indien een kind aan de criteria van een regel voldoet, dan zal het kind via de huisarts worden doorverwezen naar de tweede lijn voor nadere diagnostiek. Van de groep doorverwezen kinderen kan uiteindelijk worden vastgesteld of er sprake is van TS. In dit rapport houden we ons alleen bezig met de eerste stap, de doorverwijzing naar de tweede lijn.

Het onderzoek is een case-controle simulatie. Mogelijke verwijsregels zijn geïmplementeerd in een computerprogramma. Dit programma is toegepast op longitudinale groeigegevens van kinderen met en zonder TS. Dit maakt het mogelijk voor iedere verwijsregel de volgende uitkomsten te berekenen:

1. *Sensitiviteit*, de proportie van de TS-groep die (terecht) wordt doorverwezen;
2. *Specificiteit*, de proportie van de niet TS-groep die (terecht) niet wordt doorverwezen;
3. *Mediane verwijsleeftijd*, de leeftijd waarop 50% van de doorverwezen groep wordt doorverwezen.

Een kind geldt als doorverwezen indien het tussen de leeftijden 0-10 jaar minimaal eenmaal aan de criteria van een verwijsregel voldoet. Idealiter zijn de sensitiviteit en specificiteit hoog, en is de mediane verwijsleeftijd laag. Voor TS zou dit ideaal benaderd kunnen worden door een karyotypering op basis van bloed afgenomen tijdens de hielprik. Karyotypering is vooralsnog echter zeer kostbaar, ongeveer 200 euro per bepaling. Routinematige opsporing van TS met genetische screening van alle kinderen is daarom (nog) niet kosteneffectief.

We gaan uit dat opsporing van TS plaats vindt in open populatie van alle Nederlandse meisjes. De specificiteit zal dan zeer hoog moeten zijn, liefst groter dan 0.99. Laten we eens bestuderen wat er gebeurt als de specificiteit lager is. Stel dat 5% van de meisjes onterecht wordt verwezen (specificiteit van 0.95). In 10 jaar tijd worden er in Nederland ongeveer een miljoen meisjes geboren. Bij een prevalentie van 1 op 2500 hebben in deze groep ongeveer 400 meisjes TS. Bij een specificiteit van 0.95 heeft elk meisje bij geboorte een kans van 5% om gedurende een periode van 10 jaar tenminste 1 keer doorverwezen te worden. Het aantal doorverwezen meisjes is dan 50.000 in 10 jaar (5%

van 1 miljoen). Bij een maximale sensitiviteit van 1 hebben er hiervan 400 ook werkelijk TS. De positief voorspellende waarde van de verwijzing is dan erg laag; slechts 1 op de 125 verwezen kinderen heeft TS. Van de andere 124 hebben er misschien nog enkelen een andere aandoening die een verwijzing rechtvaardigt, maar het overgrote deel wordt onterecht verwezen. Bij een specificiteit van 0.99 is de ratio TS/(niet TS) gelijk aan 1 op 25, en bij een specificiteit van 0.995 is dat 1 op 12.5. Hierbij gaan we steeds uit van het meest gunstige geval dat de groep verwezen kinderen alle gevallen van TS bevat, d.w.z. een sensitiviteit van 1. In de praktijk is dat vaak lager. Indien we grote aantallen onterechte verwijzingen willen vermijden, dan zal de specificiteit hoog moeten zijn.

We merken hierbij op dat de sensitiviteit en de specificiteit in de praktijk mogelijk iets hoger kunnen zijn dan de schattingen uit de simulatie. Het simulatieprogramma is 'dom' in de zin dat het alleen maar verwijst op basis van gemeten lengte. TS gaat in een aantal gevallen gepaard met typische lichaams- en gedragkenmerken, en het zou kunnen dat hierdoor gealarmeerd de jeugdarts (terecht) besluit te verwijzen, ook al is (nog) geen kleine lichaamslengte geconstateerd. Als gevolg hiervan zou de sensitiviteit in werkelijkheid hoger kunnen liggen. Aan de andere kant leert de praktijk dat vaak veel te laat wordt opgespoord (Massa & Vanderschueren-Lodeweyckx 1991; Säwendahl & Davenport 2000). In de praktijk zou de mate van onderschatting van de sensitiviteit als gevolg van dit effect dus wel eens mee kunnen vallen. Het programma houdt ook geen rekening met eventuele reeds bekende verklaringen van kleine lichaamslengte. Bijvoorbeeld, een kind kan een (tijdelijk) kleinere gestalte hebben omdat het net een zware ziekte heeft doorgemaakt. De geringere lengte is daarmee verklaarbaar, en geen reden voor verwijzing. Het programma zal het kind echter wel (onterecht) verwijzen, en daarmee de specificiteit te laag inschatten. Het niet bekend om hoeveel kinderen het zal gaan, maar naar onze ervaring is er vaak geen reden bekend voor achterblijvende lengtegroei. De kinderen met de ernstigste pathologie zitten vaak al in het medische circuit, en hoeven niet (meer) via de JGZ te worden verwezen. De onderschatting van specificiteit als gevolg van dit effect zou daarmee wel eens gering kunnen zijn. Onze aanpak leidt dus mogelijk tot een (kleine) onderschatting van de 'werkelijke' sensitiviteit en specificiteit. In de rest van dit rapport gebruiken we de schattingen van sensitiviteit en specificiteit om verschillende verwijsregels met elkaar te vergelijken, dus relatief t.o.v. elkaar. Mogelijke onderschattingen zullen dus op alle verwijsregels van toepassing zijn. Het is theoretisch mogelijk dat de mate van onderschatting varieert voor verschillende regels, maar erg waarschijnlijk lijkt dat op voorhand niet. We denken daarom dat de schattingen uit de simulatie goed bruikbaar zijn om verschillende

verwijsregels met elkaar te vergelijken, en dat de resultaten niet ver van de werkelijkheid zullen afliggen.

2.2 Gegevens

Longitudinale groeigegevens van 777 meisjes met TS zijn afkomstig uit drie bronnen. De Nederlandse Groeistichting beheert de landelijke registratie van groeihormoonbehandelingen. Deze registratie bevat alle kinderen in Nederland die met groeihormoon worden behandeld. Uit deze registratie konden 316 meisjes met TS, geboren tussen 1968 en 1996, worden geselecteerd. Gegevens van 87 meisjes met TS, geboren tussen 1973 en 1988, werden verkregen via het Sophia Kinderziekenhuis. Gegevens van 374 Nederlandse meisjes met TS konden via de studie van Rongen *et al.* (1997) worden gevonden. De eerste twee bronnen bevatten alleen meisjes die met groeihormoon behandeld werden. De verzamelde gegevens betroffen lengte en gewicht voor start van de behandeling, karyotype, datum diagnose TS, aanwezigheid van congenitale afwijkingen en dysmorphieën en lengte van de ouders.

Een referentiesteekproef met longitudinale biometrie gegevens werd retrospectief verzameld voor een cohort van alle kinderen geboren in 1989 en 1990 in het adherentiegebied van de GGD in Landgraaf in Zuid-Limburg. De totale steekproefomvang was 970 (481 jongens, 489 meisjes), en het modaal aantal tijdstippen per kind was 17. De gegevens werden in 2001 verzameld, toen de oudste kinderen ongeveer 11 jaar waren.

Tabel 2.1 beschrijft enkele kenmerken van beide groepen.

2.3 Verwijsregels

In dit rapport onderzoeken we drie soorten verwijscriteria:

1. een set van drie criteria op basis van Standard Deviatie Scores (SDS);
2. een set van criteria gebaseerd op de Log Density Ratio (LDR);
3. een set van criteria op basis van het ICP model.

De methoden filteren op zeer verschillende wijzen ‘risicokinderen’ uit de open populatie. De gebruikelijke wijze van om groei te volgen gebeurt via percentiellijnen,

	Turner Count/Mean n	S.D.	Reference Count/Mean	S.D.
Total sample size (n)	777		970	
Boys			481	
Girls	777		489	
Total number of measurements	9660		14310	
Mean number of measurements per child	12.4		14.7	
Mean height for age SDS (ages 0-10 year)	-2.44	1.13	-0.31	1.01
Mean weight for age SDS (ages 0-10 year)	-1.74	1.28	-0.18	1.03
Mean weight for height SDS (ages 0-10 year)	-0.06	1.29	0.07	1.03
Mean BMI for age SDS (ages 0-10 year)	-0.19	1.27	0.06	1.04
Mean father's height (cm)	179.4	7.50	178.3	7.91
Mean mother's height (cm)	166.4	6.29	166.5	6.90
Target height (cm)	169.7	5.89	170.6	5.70
Target height SDS	0.06	0.82	0.01	0.88
Gestational age (weeks)	38.9	2.07	39.6	1.75
Dysmorphic features (%) (N=145)				
Cubitus valgus	31.03			
Tepelafstand groot	28.97			
Haargrens laag	21.38			
Webbed neck	18.62			
Karyotype (%) (N=327)				
45,X	61.77			
46,X,iX or 46,X,idic(X)	5.50			
45,X and 46,XX	4.89			
45,X and (46,X,iX or 46,X,idic(X))	11.62			
Other	16.21			
Median age of diagnosis of TS (years) (N=46)				
45,X (N=27)	6.90	4.94		
Other (N=19)	10.39	4.81		

Table 2.1: Beschrijving van de Turner en referentie steekproef.

en meer recentelijk van de SDS. De SDS beschrijft in hoeverre een meting 'normaal' is in de referentiepopulatie. De LDR is een andere maat, en kan alleen gebruikt worden indien de referentiewaarden voor de 'alternatieve populatie', in ons geval de populatie met TS, beschikbaar zijn. Net als de SDS is de LDR een maat die voor iedere meting apart uitgerekend kan worden. Voor zover bekend is de LDR-maat niet eerder gebruikt voor groei. De derde mogelijkheid is te verwijzen op basis van het longitudinale patroon als geheel. De groeicurve van ieder kind wordt daarbij samengevat met een aantal parameters volgens het ICP model (Karlberg, 1987). Er wordt verwezen indien de parameters afwijken van die van de referentiegroep. Säwendahl *et al.* (2002) konden dergelijke verschillen aantonen voor kinderen met TS. In de volgende drie hoofdstukken worden resultaten van elke benadering besproken.

3 Verwijzen op basis van de Standaard Deviatie Score

3.1 Verwijsregels

We ontwikkelden drie archetype verwijsregels op basis van de SDS, een *absolute SDS regel*, een *ouderlengte correctie regel*, en een *afbuigingsregel*. De absolute SDS regel schrijft voor dat verwezen moet worden indien de waarde van de SDS onder een bepaalde criteriumwaarde zakt. De *ouderlengte correctie* regel houdt rekening met verschillen in genetische aanleg voor lengte door te verwijzen op basis op het verschil tussen target height SDS (THSDS) en kind SDS. De THSDS is de SDS van de verwachte eindlengte van het kind gegeven de gemiddelde ouderlengte. Zie Fredriks *et al.* (2002) voor de definitie van de THSDS. De afbuigingsregel signaleert een eventuele abnormale afbuiging in de groeicurve in termen van SDS per jaar. Tabel 3.1 bevat een verdere uitwerking van deze regels. Deze tabel en de resultaten uit dit hoofdstuk zijn ontleend aan het manuscript van Van Buuren *et al.* (2002).

3.2 Resultaten

Figuur 3.1 vat de belangrijkste resultaten samen. Subfiguur *a* is de ROC plot van verwijsscenario's met behulp van de absolute SD regel. Alleen scenario's met een sensitiviteit van minimaal 0,40, een specificiteit van minimaal 0,80, en een afkapwaarde voor de leeftijd van $p = 3$ zijn afgebeeld. Het scenario van de Nederlandse consensus is “(-2,5, -2,5)”. Met “(-2,5, -2,5)” wordt in de figuur bedoeld dat zowel voor als na de leeftijd van 3 jaar verwezen wordt indien de SDS kleiner is dan -2,5. Dit scenario ligt op positie (12.1, 73.4). Beter scenario's zijn (-3,-2), (-3.5, -2) en (-4, -2), die zowel een hogere sensitiviteit als hogere specificiteit hebben om TS te detecteren. De specificiteit van deze scenario's is echter nog steeds vrij laag voor screeningsdoeleinden (0.90-0.93). Scenario's (-3.5, -2.5) en (-4, -2.5) verminderen het aantal onterechte verwijzingen ten koste van een (klein) verlies aan sensitiviteit. De invloed van p op de sensitiviteit en specificiteit was beperkt. Appendix A bevat de resultaten van alle onderzochte scenario's.

Het onderscheidend vermogen van de ouderlengte correctie regel is over het algemeen beter. Het punt (-1,3, 1,3) geeft de huidige consensus richtlijn weer. Hierbij staat ‘-1,3’ voor de lengte in SDS waaronder de regel toegepast wordt. De ‘1,3’ staat voor het verschil tussen THSDS en SDS dat als afwijkend wordt beschouwd. Subfiguur *b* laat

zien dat de huidige consensus richtlijn (-1.3, 1.3) een hoge sensitiviteit paart aan een specificiteit van 0.922. Het aantal onterechte verwijzingen wordt kleiner naarmate de regel strenger wordt, hetgeen ten koste gaat van de sensitiviteit. Voorbeelden van interessante scenario's zijn (-2, 2) en (-2.5, 2.5).

Subfiguur *c* laat zien dat verwijzing aan de hand van de *afbuiging* van de groeicurve een lage sensitiviteit combineert met een lage specificiteit. Alleen indien de SDS van de tweede meting laag is (bijvoorbeeld voor scenario's met $f = -2.0$ of -2.5) is de specificiteit enigszins redelijk. Het verlengen van het observatie interval (*e*) (zie ook Table 3.1) van 1 jaar naar 2 of 3 jaar verbetert de specificiteit nauwelijks. Het gebruik van strengere afkappunten van de afbuiging (bijvoorbeeld $g = -0.33$) verbetert de specificiteit slechts weinig, terwijl het verlies aan sensitiviteit groot is. Vergelijk bijvoorbeeld scenario's (1, -2, -0.25) met (1, -2, -0.33). Wijzigen van het leeftijdspunt *r* van 3 jaar naar 0 of 1 jaar drukt de specificiteit, maar heeft slechts geringe invloed op de sensitiviteit. Alles tezamen genomen lijkt het erop dat verwijzing op basis van afbuiging eigenlijk alleen succesvol kan zijn indien *f* laag gekozen wordt. Maar in dat geval gaat de afbuigingsregel op de absolute SDS regel lijken.

In het manuscript Van Buuren *et al.* (2002) is nog aan aantal andere zaken onderzocht. Zo blijkt het combineren van verschillende typen verwijsregels geen beter onderscheidend vermogen op te leveren. De mediane verwijsleeftijd ligt voor de meeste scenario's tussen de 4 en 6 jaar, met uitschieters naar beneden voor scenario's gebaseerd op de absolute SDS regel.

De belangrijkste bevinding is dat de regel die corrigeert voor ouderlengte het beste onderscheidend vermogen heeft op TS. Op basis van Figuur 3.1*b* zou bijvoorbeeld kunnen kiezen voor scenario (-2,2). Ongeveer 1 op de 50 verwezen meisjes zal dan TS hebben. Bij scenario (-2,5, 2,5) is dat ongeveer 1 op 10. Het gebruik in de praktijk van deze verwijsregels is eenvoudig.

Screening rule	Definition	Parameter	Interpretation	Default value*	Scenario values
Absolute SDS	For ages 0 to p years, refer if $\text{SDS} < a$.	a	SDS referral level before age p	-2.5	-1.5, -2, -2.5, -3, -3.5, -4
	For ages p to 10 years, refer if $\text{SDS} < b$.	b	SDS referral level after age p	-2.5	-1, -1.5, -2, -2.5, -3
		p	Age (in years) at which the referral level changes	Unspecified	1, 2, 3
Parental corrected height	For ages q to 10 years, refer if	c	SDS cut off level below which SDS must lie	-1.3	-1, -1.3, -1.5, -2, -2.5
	$\text{SDS} < c$, AND	d	Difference between target height SDS and SDS	1.3	1, 1.3, 1.5, 2, 2.5
	$\text{THSDS} - \text{SDS} > d$.	q	Age (in years) after which the rule is effective	0, 3**	1, 2, 3
Deflection	For any pair SDS_1 and SDS_2 measured at ages X_1 and X_2 (in years), refer if				
	$r \leq X_1 < 10$, AND	e	Minimal interval (in years) between SDS_1 and SDS_2	1***	1, 2, 3
	$r \leq X_2 < 10$, AND	f	SDS cut off level below which SDS_2 must lie	Unspecified	0, -1, -1.3, -1.5, -2, -2.5
	$X_2 - X_1 \geq e$, AND	g	Height velocity change in SDS per year	-0.25	-0.25, -0.33, -0.50, -0.75
	$\text{SDS}_2 < f$, AND	r	Age (in years) after which the rule is effective	3	1, 2, 3
	$(\text{SDS}_2 - \text{SDS}_1)/(X_2 - X_1) < g$				

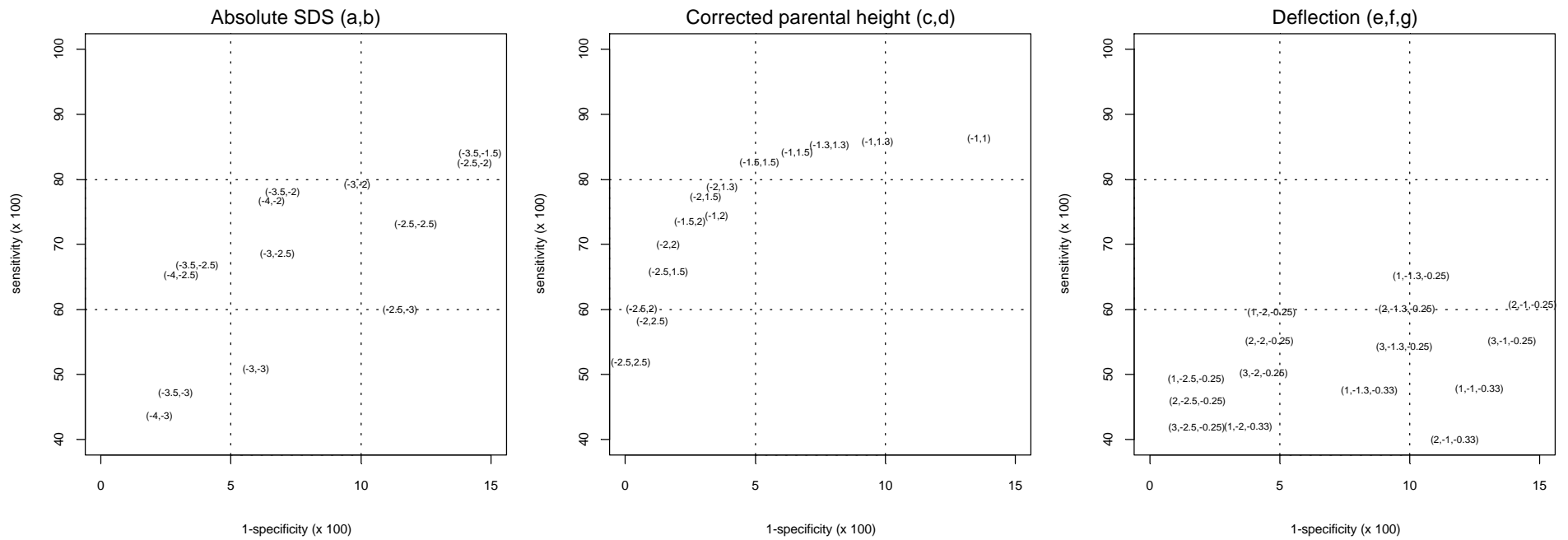
* According to Dutch consensus guidelines

** Ambiguous

***The Dutch guidelines require that at least three measurements should have been taken, at least one half a year apart

Tabel 3.1 Drie archetype verwijfsregels met hun definitie, parameters, interpretatie, “default” waarden volgens de Nederlandse consensus richtlijnen (de Muinck-Keizer, 1998), en de onderzochte parameter instellingen.

Figuur 3.1 ROC plots voor 3 regels gebaseerd op de absolute SDS regel.

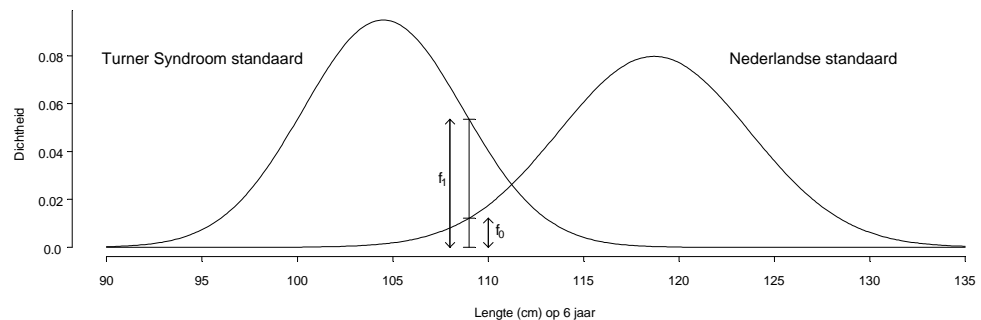


4 Verwijzen op basis van de Log Density Ratio

4.1 Wat is de Log Density Ratio?

De Log Density Ratio (LDR) is een alternatief voor de SDS en kan gebruikt worden in het geval dat referentiegegevens bekend zijn voor de op te sporen aandoening. Voor TS baseren we ons op de TS referentie van Rongen *et al.* (1997).

Figuur 4.1 Illustration of the Density Ratio f_1/f_0 .



In Figuur 4.1 zijn twee normaalverdelingen getekend. De linkerverdeling heeft gemiddelde 104.5 en s.d. 4.2, en is gebaseerd op de Turner lengte standaard voor een 6-jarige (Rongen *et al.*, 1997). De verdeling aan de rechterkant heeft gemiddelde 118.7 en s.d. 5.0, en is ontleend aan de Nederlandse groeistandaard voor een 6-jarig meisje (Fredriks *et al.*, 2000). De hoogte van de normaalverdeling noemen we de *dichtheid* (Engels: density). De dichtheid is de relatieve frequentie van de lengte waarbij geldt dat de totale oppervlakte onder de normaalcurve op 1 genormeerd is. Stel dat we een 6-jarige meten met een lengte van 109 cm. De dichtheid onder de Nederlandse standaard is gelijk aan $f_0 = 0.0122$. Onder de Turner standaard is de dichtheid gelijk aan $f_1 = 0.0535$. De Density Ratio is gedefinieerd als $DR = f_1/f_0$, en is voor een lengte van 109 cm dus gelijk $0.0535 / 0.0122 = 4.40$. We kunnen dit resultaat als volgt interpreteren: Een lengte van 109 cm is onder de Turner standaard 4.4 maal waarschijnlijker dan onder de Nederlandse standaard. Analoot aan de SDS kunnen we de DR van een observatie gebruiken om te screenen. In de praktijk is het handiger om met de (natuurlijke) *logaritme* van de DR te werken, de Log Density Ratio (LDR). De DR staat ook bekend als de likelihood ratio voor continue data (Roberts, 1998). Wij prefereren

echter de term ‘density’ i.p.v. ‘likelihood’ om verwarring met de andere betekenissen van likelihood ratio te voorkomen.

Stel dat SDS_T en de SDS_R de gebruikelijke standaard deviatie score zijn onder respectievelijk de Turner en referentie populatie. De LDR kan men dan berekenen als:

$$LDR = 0.5 (SDS_R^2 - SDS_T^2) + \ln(\sigma_R/\sigma_T),$$

waarbij σ_T en σ_R de standaard deviatie van de Turner respectievelijk de referentiepopulatie is. Voor het voorbeeld vinden we $SDS_T = (109-104.5)/4.2 = 1.07$ en de $SDS_R = (109-118.7)/5.0 = -1.94$. Invullen geeft $LDR = 0.5 ((-1.94)^2 - 1.07^2) + \ln(5.0/4.2) = 1.4837$. Ter controle: de Density Ratio is, zoals eerder gevonden, gelijk aan $e^{1.4837} = 4.4$.

4.2 Vergelijking SDS en LDR

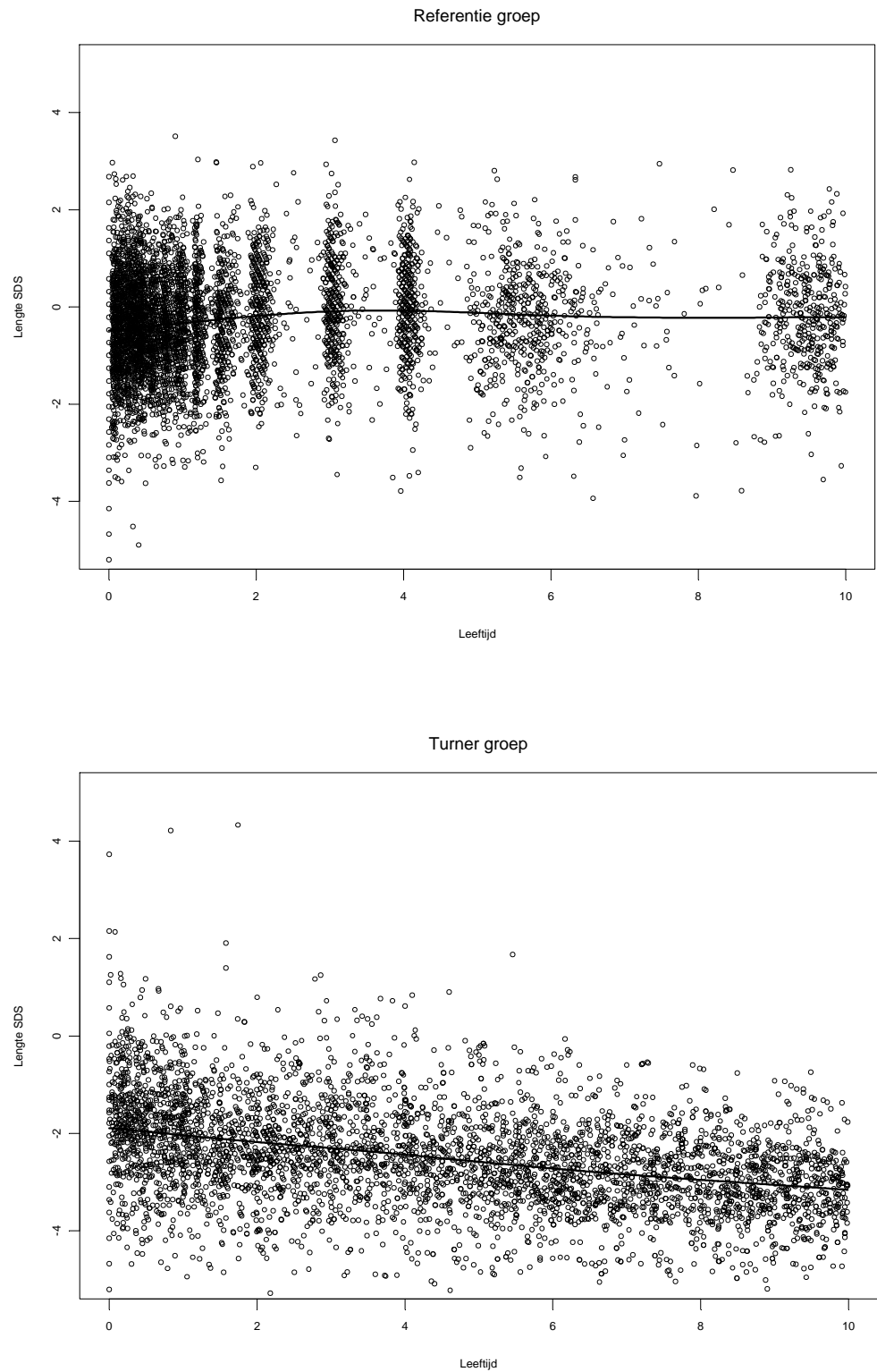
De SDS beschrijft in hoeverre een meting ‘normaal’ is in de referentiepopulatie. De LDR geeft daarentegen aan hoeveel waarschijnlijker een observatie is in de Turner groep dan in de referentiegroep. De SDS is generiek, de LDR is specifiek voor een bepaalde aandoening. De LDR is gebaseerd op meer informatie, en zou daarom in principe beter moeten presteren dan de SDS. Voor zover bekend is de LDR niet eerder gebruikt in het kader van onderzoek naar groei.

Figuur 4.2 geeft de individuele SDS waarden weer naar leeftijd, apart voor de referentie en Turner groep. De gemiddelde SDS van de controlegroep ligt iets onder de nationale standaard. Dit is te verwachten omdat onze controlegroep afkomstig is uit Limburg. Het is bekend dat kinderen uit het zuiden van Nederland iets kleiner zijn dan algemene Nederlandse populatie. De figuur voor de Turner groep vertoont een duidelijk trend naar beneden. De lengte van de onbehandelde groep blijft steeds verder achter bij de leeftijdsgenoten. De afname vrijwel lineair (in beide figuren is dezelfde gladde functie gebruikt).

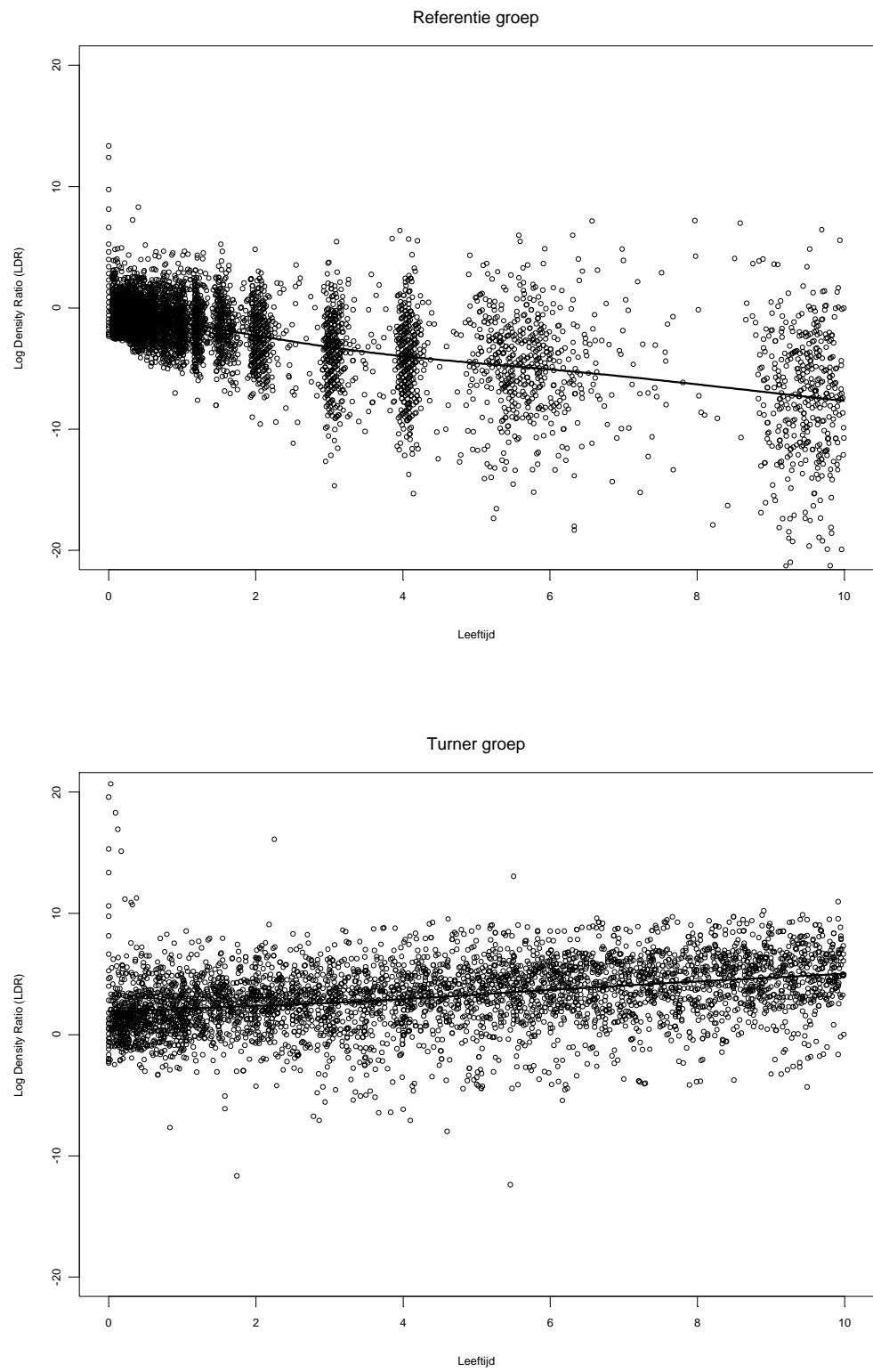
Figuur 4.3 is een overeenkomstige figuur in termen van de LDR. Een opvallend verschil met de eerdere figuur is dat de controlegroep niet constant meer is, maar een trend naar beneden laat zien. Bij hogere leeftijden is het steeds minder waarschijnlijk dat kinderen van de referentiegroep TS hebben. Het omgekeerde verband geldt voor de kinderen met TS, waar de waarschijnlijkheid op TS stijgt met de leeftijd.

Figuren 4.2 en 4.3 figuren laten zien dat verwijzing op basis van SDS vooral gebaseerd is op de mate waarin de lengte van kinderen met TS afwijkt van de lengte in de controlegroep. Bij gebruik van de LDR als verwijscriterium is dat ook het geval, maar daarnaast geldt dat voor de controlegroep een afnemende waarschijnlijkheid op TS optreedt. Het is daarom te verwachten dat screening op basis van de LDR een hoger onderscheidend vermogen zal hebben dan screening op basis van de SDS.

Figuur 4.2 SDS naar leeftijd voor de referentie en de Turner groep.



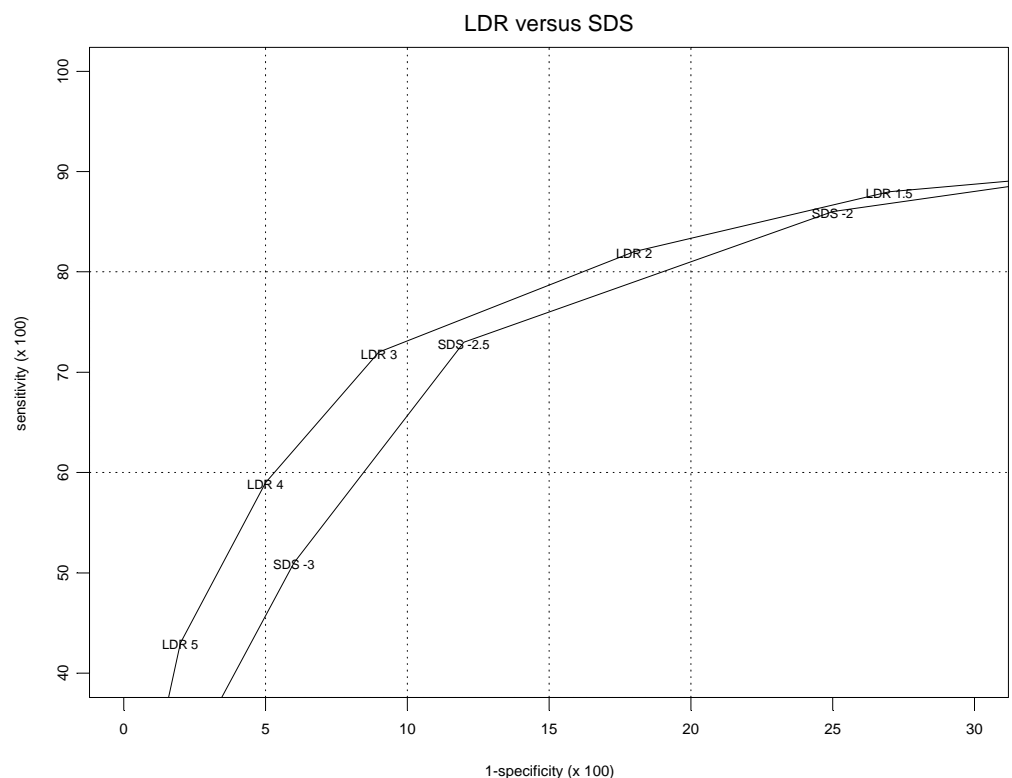
Figuur 4.3 Log Density Ratio (LDR) naar leeftijd voor referentie en Turner groep



4.3 Resultaten

Onderzocht is het onderscheidend vermogen van een verwijzingsstrategie op basis van een vaste, leeftijdsafhankelijke, afkapwaarde voor de LDR. Nadere bestudering van Figuur 4.3 leert ons dat redelijke afkapwaarden ergens tussen de 1 en 5 moeten liggen.

Figuur 4.4 ROC plot voor leeftijdsafhankelijke verwijscriteria voor absolute SDS en LDR



Figuur 4.4 laat zien dat bij gebruik van een leeftijdsafhankelijk SDS criterium de LDR een hoger onderscheidend vermogen heeft dan de SDS. De verschillen zijn met name groot voor de hogere specificiteit, vanuit het oogpunt van screening het interessantste gebied. Verdere optimalisatie analoog aan de archetype regels voor SDS is mogelijk.

4.4 Conclusie

De LDR is een nieuw alternatief voor de SDS, en is vrij eenvoudig te berekenen. De grove analyse in Figuur 4.4 laat zien dat de maat in een vergelijkbaar scenario een beter onderscheidend vermogen heeft dan de SDS, met name in het gebied dat voor screening interessant is. Een verdere exploratie van de aanpak lijkt zinvol. Beperking is echter dat

de regel complexer is dan de regel in Hoofdstuk 3. Verder is de LDR-methode specifiek voor TS en mogelijk minder geschikt voor andere aandoeningen.

5 Verwijzen op basis van het ICP model

5.1 Globale aanpak

De procedures in hoofdstukken 3 en 4 zijn gebaseerd op de lengte op elk afzonderlijk meetmoment. Een uitzondering hierop vormen verwijlsregels op basis van afbuiging, waarbij de groei tussen twee meetmomenten doorslaggevend is. Tot dusver is geen gebruik gemaakt van de totale groeicurve. In dit hoofdstuk gebruiken we het IC model, een bijzonder geval van het ICP (Infancy-Childhood-Puberty) groeimodel van Karlberg (1987). De Puberty (P) component negeren we omdat ons materiaal onvoldoende groeigegevens bevat uit de puberteit. Het ICP model bestaat uit twee delen en vat de groeicurve van een kind samen in zes parameters. Het eerste deel, de I-component, beschrijft de groei tijdens de peutertijd in drie parameters. Het tweede deel vat de groei tijdens de kindertijd samen in drie parameters. Elke groeiparameter heeft een biologische interpretatie.

Eventuele verschillen in lengtegroei van kinderen met en zonder TS zien we in de groeiparameters terug. Zo vonden Davenport *et al.* (2002) voor meisjes met TS een groeivertraging die al inzet tijdens het eerste levensjaar. We gebruiken de geschatte groeiparameters als voorspellers in een logistisch regressiemodel dat de kans op TS modelleert. Met dit model schatten we voor ieder kind de kans op TS gegeven de groei. We noemen dit in het vervolg de *prognostische score* (PS). Verwijzingen worden gemaakt op basis van de PS. We definiëren verschillende afkappunten voor de PS, en voor elke keuze bepalen we de sensitiviteit en specificiteit.

5.2 Fitten van het ICP mixed effect model

Stel dat t de leeftijd in jaren is. Het ICP model beschrijft de groei van een kind tussen 0 t/m 10 jaar als volgt:

$$\text{lengte}(t) = \underbrace{\mathbf{b}_1 + \mathbf{b}_2(1 - \exp\{-t\mathbf{b}_3\})}_I + \underbrace{\mathbf{s}(t)\{\mathbf{b}_4(t - \mathbf{b}_6) + \mathbf{b}_5(t - \mathbf{b}_6)^2\}}_C.$$

We nemen aan dat elk van de groeiparameters een verdeling in de populatie heeft die normaal is met gemiddelde β_k en variantie σ_k^2 voor $k=1, \dots, 6$. De interpretatie van elke groeiparameter is:

- b_1 de geboortelengte (cm),
- b_2 geboortelengte minus eindlengte van de I-component (cm),
- b_3 de exponentiële groeiparameter tijdens de I-component,
- b_4 de groeisnelheid op tijdstip b_6 ,
- b_5 de groeiafname gedurende de kindertijd,
- b_6 het startpunt van de kindertijd component, waarbij $\frac{1}{2} < b_6 < 1$.

Het startpunt van de kindertijd is het moment waarop een plotselinge versnelling van de groei plaatsvindt. Deze groeispuurt is echter gevoelig voor meetfouten, ziekte, seizoensvariatie en andere factoren (Van den Broeck *et al*, 1999). In het vervolg fixeren we deze parameter dan ook op 9 maanden. Voor de schatten van de groeiparameters van het ICP mixed effect model is gebruik gemaakt van de *nlme()* functie in het computerpakket S-Plus V6. We prefereren een mixed model boven het schatten per persoon omdat het mixed model stabielere groeiparameters op individuniveau geeft.

5.3 Data voorwaarden

Het ICP model is een longitudinaal model dat alle metingen tot aan de stopleeftijd gebruikt. In de praktijk betekent dit dat men tot de stopleeftijd moet wachten alvorens de data te analyseren, en tot eventuele verwijzing over te gaan. In de rest van dit hoofdstuk gaan we uit van drie stopleeftijden: 3 jaar, 4 jaar, en 10 jaar.

Alle meetmomenten vóór de stopleeftijd worden in de analyse betrokken. Het ICP model wordt op drie verschillende groepen gefit. Om de vijf vrije parameters van het ICP model goed te kunnen schatten stellen we een aantal voorwaarden aan de beschikbare data. Zowel het aantal als de timing van de metingen is hierbij van belang.

Bij een stopleeftijd van 3 jaar moet de meetreeks van een kind voldoen aan de volgende voorwaarden:

- minimaal 3 meetmomenten van 0 t/m 3 jaar
- minimaal 1 meetmoment van 0 tot 3 maanden
- minimaal 1 meetmoment van 3 maanden tot 1 1/3 jaar
- minimaal 1 meetmoment van 1 1/3 jaar t/m 3 jaar

Bij een stopleeftijd van 4 jaar eisen we:

- minimaal 3 meetmomenten van 0 t/m 4 jaar
- minimaal 1 meetmoment van 0 tot 3 maanden

- minimaal 1 meetmoment van 3 maanden tot 1 1/3 jaar
- minimaal 1 meetmoment van 1 1/3 jaar t/m 4 jaar

Voor opname in de analyse bij de stopleeftijd van 10 jaar is nodig:

- minimaal 6 meetmomenten van 0 t/m 10 jaar
- minimaal 1 meetmoment van 0 t/m 3 maanden
- minimaal 1 meetmoment van 3 maanden t/m 1 1/2 jaar
- minimaal 1 meetmoment van 1 1/2 jaar t/m 5 jaar
- minimaal 1 meetmoment van 5 jaar t/m 10 jaar

Bovengenoemde voorwaarden leiden tot een aanzienlijke reductie in het aantal voor analyse bruikbare personen. Zie Tabel 5.1 verderop voor de precieze aantallen.

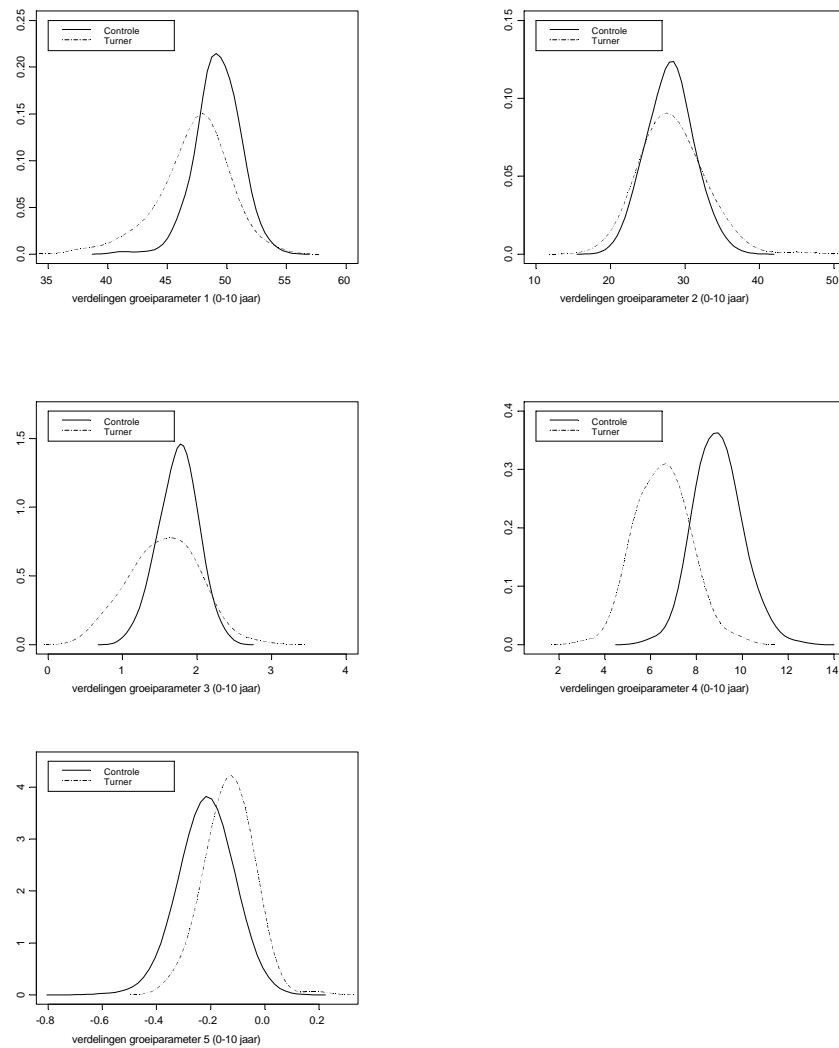
5.4 Resultaten van het ICP mixed effect model

Voor ieder individu met data die aan de voorwaarden voldoen zijn de groeiparameters van het ICP mixed effect model geschat. Over alle personen tezamen volgt iedere groeiparameter een verdeling. We hebben ervoor gekozen de modellen afzonderlijk toe te passen op de Turner groep en de referentie groep. Tabel 5.1 geeft per groep het gemiddelde en de standaard deviatie van elke parameter. Bij alle parameters is bij één of meerdere stopleeftijden sprake van een significant verschil ($\alpha < 0.01$) in gemiddelde: b_1 (alle stopleeftijden), b_2 (stopleeftijd 3), b_3 (stopleeftijden 3 en 10), b_4 (alle stopleeftijden) en b_5 (stopleeftijd 10). De Turner groep heeft kleinere modelresiduen dan de referentiegroep. Dit geeft aan dat het ICP model beter past op de curven van kinderen met TS.

	0-3 jaar		0-4 jaar		0-10 jaar	
	Turner	Referentie	Turner	Referentie	Turner	Referentie
b_1	46,8 (2,94)	49,3 (1,89)	46,6 (2,95)	49,2 (1,95)	47,1 (3,26)	49,2 (1,96)
b_2	31,2 (6,86)	29,8 (5,03)	28,5 (6,03)	28,9 (4,87)	28,3 (4,20)	28,1 (3,34)
b_3	1,51 (0,62)	1,65 (0,42)	1,75 (0,66)	1,75 (0,47)	1,56 (0,49)	1,74 (0,31)
b_4	2,76 (5,32)	5,97 (3,34)	5,66 (3,99)	7,79 (3,27)	6,52 (1,28)	8,89 (1,20)
b_5	1,27 (1,95)	1,13 (1,02)	0,25 (0,85)	0,23 (0,72)	-0,13 (0,10)	-0,21 (0,10)
Residuen	0,575	0,911	0,649	0,957	0,814	1,068
N	159	397	159	401	122	398

Tabel 5.1 Schattingen van groeiparameters volgens ICP mixed effects model voor drie stopleeftijden (gemiddelde, standaard deviatie).

Figuur 5.1 Verdelingen van de groeiparameters van het ICP model voor Turner en de controle groep (stopleeftijd 10 jaar).



Figuur 5.1 laat de verschillen in verdeling van de groeiparameters zien voor de Turner en de controlegroep. Voor de stopleeftijd van 10 jaar vinden we verschillen tussen de groepsgemiddelden m.b.t. de groeiparameters b_1 , b_3 , b_4 en b_5 .

5.5 Resultaten van de logistische regressie

Het ICP mixed effects models levert voor iedere persoon een samenvatting op van de groeicurve in 5 parameters. Deze informatie gebruiken we om onderscheid tussen de Turner en de referentiegroep te maken. Hiertoe fitten we een logistische regressie met

de groeiparameters als voorspellende variabelen, en de groepsindeling als uitkomstmaat. We kiezen voor een achterwaartse selectieprocedure met de aannemelijkheidsratio als selectie criterium, en stellen als voorwaarde dat lagere orde termen altijd in het model worden opgenomen indien zij deel uitmaken van hogere orde interacties. Voor de berekeningen is gebruik gemaakt van het SPSS 10.0.

In het logistisch model wordt de kans op TS gegeven de groeicurve P_{TS} geschreven als:

$$P_{TS} = \text{prevalentie} * \frac{\exp\{c + b_1 \mathbf{b}_1 + b_2 \mathbf{b}_2 + b_3 \mathbf{b}_3 + b_4 \mathbf{b}_4 + b_5 \mathbf{b}_5 + b_k * \text{interacties}\}}{\exp\{c + b_1 \mathbf{b}_1 + b_2 \mathbf{b}_2 + b_3 \mathbf{b}_3 + b_4 \mathbf{b}_4 + b_5 \mathbf{b}_5 + b_k * \text{interacties}\} + 1}$$

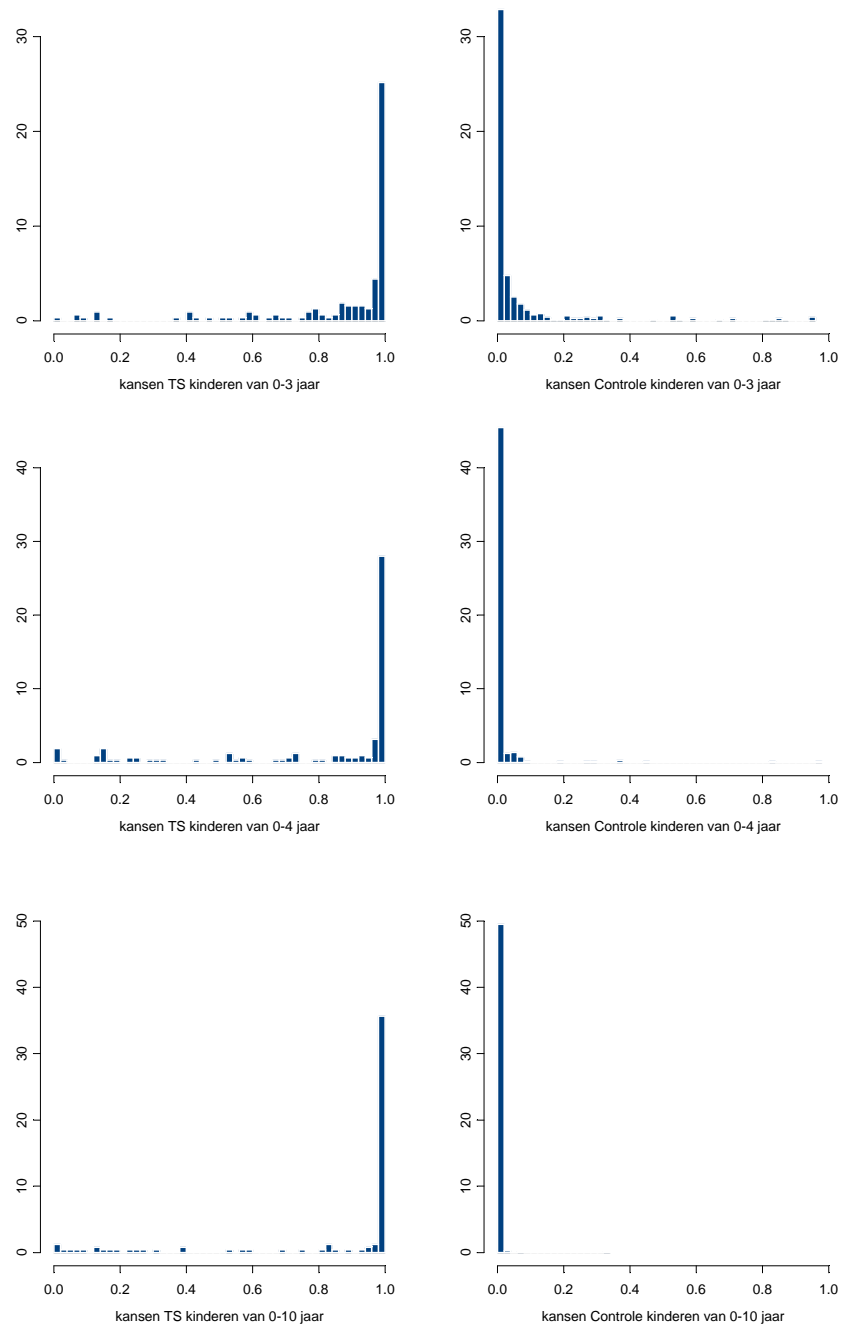
Met behulp van de schattingen b_i uit het logistisch model bepalen we per individu de kans P_{TS} op TS. We kiezen diverse een afkappunten voor P_{TS} , en bepalen voor iedere keuze de sensitiviteit en de specificiteit. Omdat de prevalentie een vaste waarde heeft wordt deze verder buiten beschouwing gelaten. In het vervolg rekenen we steeds met het deel $\exp(.) / (\exp(.) + 1)$ uit de bovenstaande vergelijking. We noemen dit de *prognostische score* (PS).

Tabel 5.2 geeft de schattingen van de significante ICP parameters en interacties. De lezer dient er bij de interpretatie rekening mee te houden dat de grootte van de schattingen afhankelijk is van de schaal van de groeiparameter.

Parameter	Stopleeftijd		
	3 jaar	4 jaar	10 jaar
Constante	-90,804 (38,589)	-326,558 (126,256)	-18967,665 (7688,593)
b_1	1,492 (0,730)	7,369 (2,576)	338,609 (135,255)
b_2	0,763 (0,270)	13,801 (4,527)	632,518 (252,865)
b_3	14,742 (6,169)	130,275 (44,555)	2558,826 (1383,651)
b_4	-1,068 (1,271)	-7,309 (3,886)	2879,006 (1197,507)
b_5	7,731 (3,399)	-56,042 (19,431)	34406,416 (15566,692)
$b_1 * b_2$		-0,260 (0,094)	-10,966 (4,372)
$b_1 * b_3$		-2,363 (0,891)	-29,975 (15,537)
$b_1 * b_4$			-50,764 (21,072)
$b_1 * b_5$			-640,207 (284,821)
$b_2 * b_3$	2,596 (0,845)	-1,266 (0,410)	-42,617 (24,820)
$b_2 * b_4$	-0,289 (0,084)	-1,004 (0,462)	-98,962 (40,633)
$b_2 * b_5$	-0,340 (0,117)	-4,039 (1,689)	-1249,743 (548,935)
$b_3 * b_4$			-182,306 (108,231)
$b_3 * b_5$			-2184,191 (1375,534)
$b_1 * b_2 * b_3$	-0,61 (0,019)		
$b_1 * b_2 * b_4$	0,0055 (0,0018)	0,018 (0,010)	1,697 (0,713)
$b_1 * b_2 * b_5$	0,000230 (0,000041)	0,082 (0,036)	22,795 (10,031)
$b_2 * b_3 * b_4$		0,131 (0,041)	
$b_2 * b_3 * b_5$		0,929 (0,239)	
$b_3 * b_4 * b_5$		0,583 (0,322)	85,102 (49,669)
$b_1 * b_2 * b_3 * b_4$			0,146 (0,087)
$b_1 * b_2 * b_3 * b_5$			1,834 (1,101)
$b_2 * b_3 * b_4 * b_5$		-0,030 (0,015)	
$b_1 * b_2 * b_3 * b_4 * b_5$			-0,067 (0,038)

Tabel 5.2 Parameterschattingen (standard error) van het logistisch regressiemodel voor stopleeftijden van 3, 4 en 10 jaar.

Figuur 5.2 geeft de frequentieverdeling van de prognostische score voor de Turner groep en de referentiegroep. Merk op dat de scores in de Turner groep over het algemeen meer heterogeen zijn dan die in de referentiegroep. Bij alle stopleeftijden bestaat een duidelijke verschil tussen beide groepen, en naarmate de stopleeftijd toeneemt wordt het verschil groter. Dus hoe langer we wachten, hoe zekerder we kunnen zijn of het kind al dan niet TS heeft. Op een stopleeftijd van 10 jaar kunnen we TS vrijwel perfect vaststellen.



Figuur 5.2 Prognostische score voor Turner groep (links) en referentiegroep (rechts) voor stopleeftijden 3 (boven), 4 (midden) en 10 (onder).

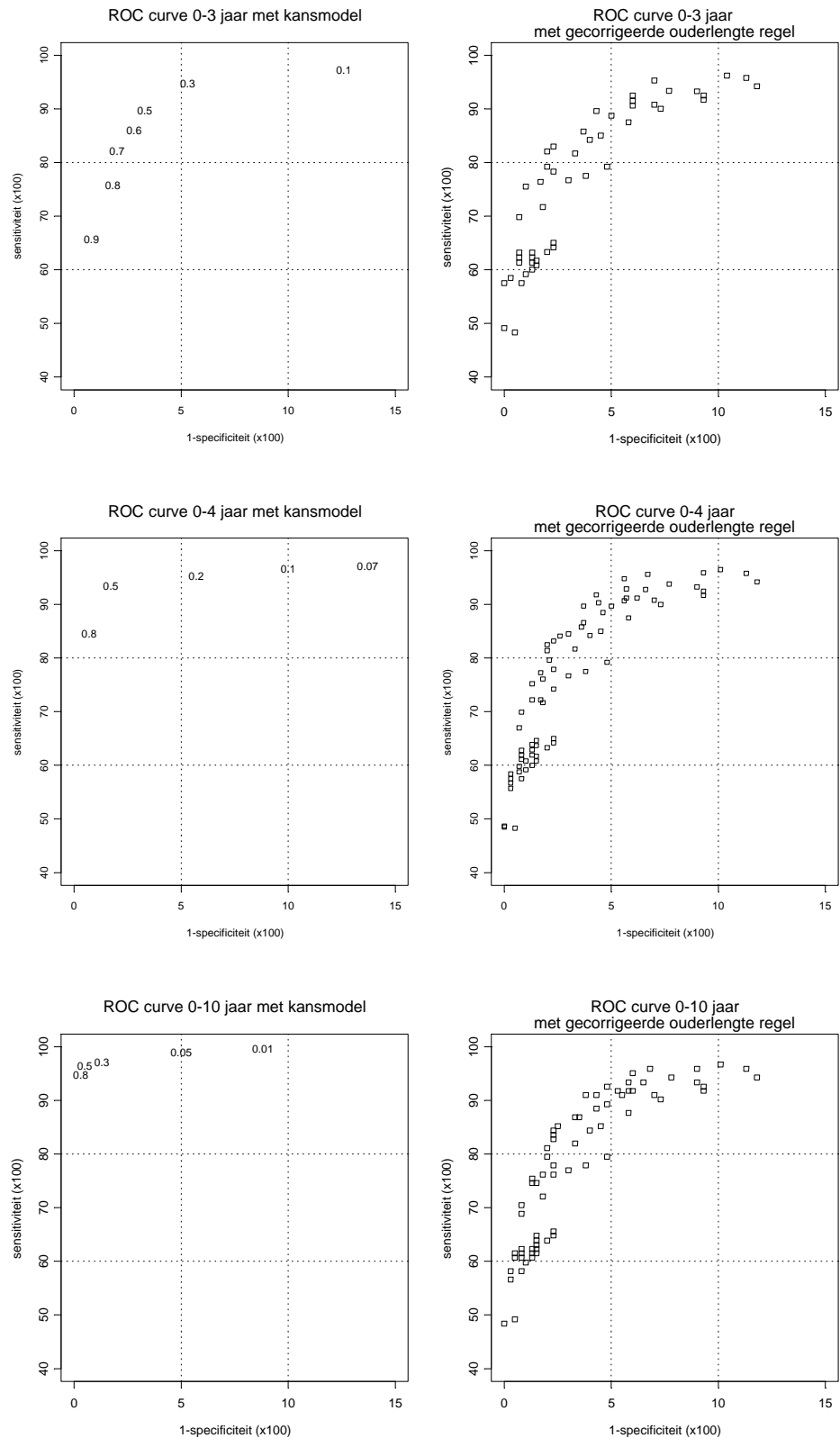
5.6 Onderscheidend vermogen van verwijzing volgens het ICP model

In deze sectie vergelijken we de sensitiviteit en specificiteit van verwijzing onder het ICP model met de ouderlengte correctie regel, de beste regel uit hoofdstuk 3. Een complicatie bij deze vergelijking is dat de groepsamenstelling in het huidige hoofdstuk verschilt met die uit eerdere hoofdstukken. Daarom hebben we de eerdere resultaten van de ouderlengte correctie regel herberekend voor de groep individuen die aan de voorwaarden van het ICP model voldoen. De volgende scenario's zijn berekend: $q = \{1,2,3\}$, $c = \{-2.5,-2,-1.5,-1.3,-1\}$ en $d = \{2.5,2,1.5,1.3,1\}$. Scenario $q = 3$ is niet zinvol voor stopleeftijd 3 en is daarom alleen voor de stopleeftijden 4 en 10 jaar gebruikt. Merk op dat bij de keuze $q = 3$ met een stopleeftijd 4 jaar slechts de metingen meetellen gedaan tussen de 3^e en 4^e verjaardag.

Figuur 5.3 bevat de ROC plot van verwijzing volgens het ICP model en de ouderlengte correctie regel. In de ROC curve volgens het ICP model staan de gekozen afkapwaarden aangegeven. In de ROC plot van de ouderlengte correctie regel is elk punt een scenario van een mogelijke combinatie van q , c en d . Voor alle stopleeftijden vinden we dat het ICP model beter presteert dan de ouderlengte correctie regel, d.w.z. bij een zelfde sensitiviteit vinden we een hogere specificiteit. Dit is opmerkelijk omdat het effect van ouderlengte niet in het ICP model is opgenomen. Het effect wordt sterker naarmate de stopleeftijd toeneemt. Het onderscheidend vermogen op een stopleeftijd van 4 jaar is aanzienlijk beter dan op 3 jaar. Op 10 jaar is het onderscheidend vermogen vrijwel perfect. Praktische alle kinderen met TS kunnen we dan detecteren tegen een slechts een zeer gering aantal onterechte verwijzingen. Dit suggereert dat het niet nodig is het uitblijven van de puberteit af te wachten voordat TS vastgesteld kan worden.

Indien we de ROC plot voor de ouderlengte correctie regel vergelijken met Figuur 3.1b valt op dat toepassing van de data voorwaarden uit sectie 5.3 leidt tot een subgroep die makkelijker te detecteren lijkt. Het is dus nog niet duidelijk of de goede prestaties van het ICP model standhouden indien het model wordt toegepast op de data van alle kinderen (hetgeen hier door incomplete data niet mogelijk was).

Figuur 5.3 Vergelijking ROC plot voor verwijzing volgens het ICP model (links) en volgens de gecorrigeerde ouderlengte regel voor stopleeftijden 3 (boven), 4 (midden) en 10 jaar (onder). Model met interactie effecten.



5.7 Discussie

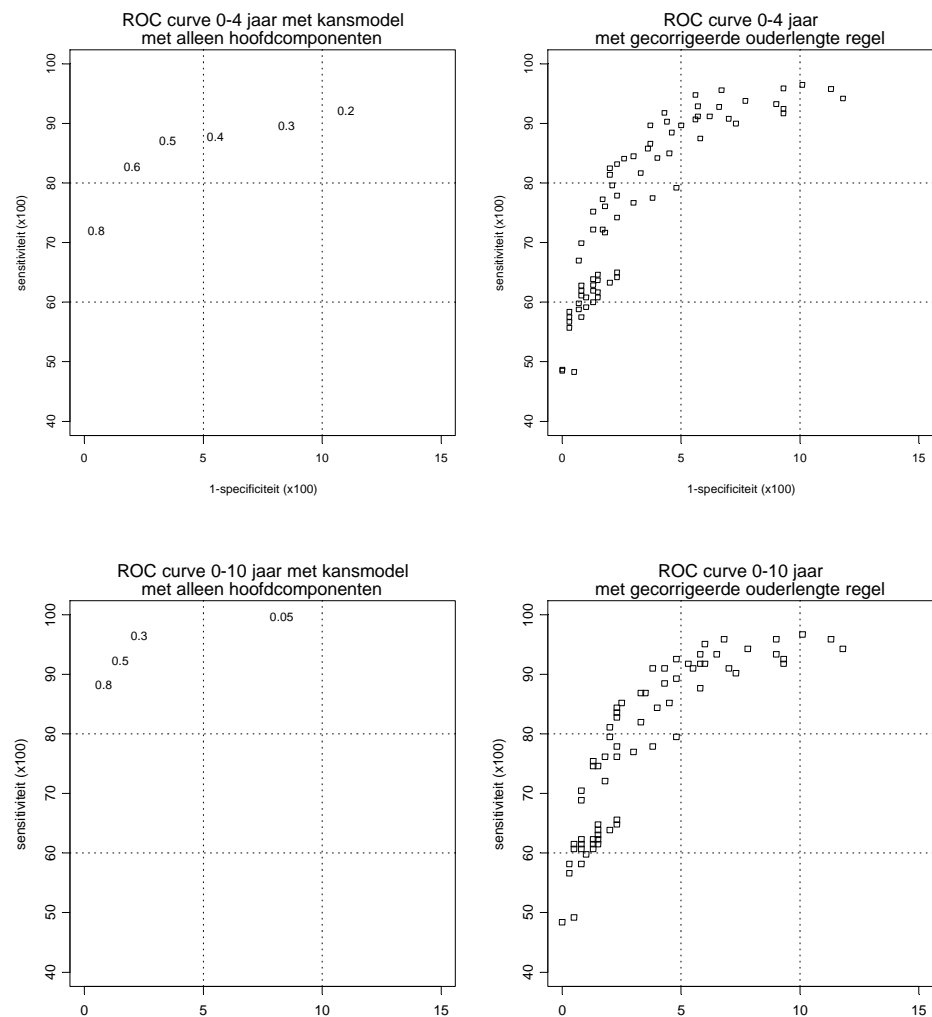
Verwijzen volgens het ICP model brengt na de stopleeftijd van vier jaar een duidelijke verbetering t.o.v. de ouderlengte correctie regel. Op een leeftijd van 10 jaar kunnen we praktische alle Turner kinderen detecteren met minder dan 2% onterechte verwijzingen.

Bij dit resultaat moeten we bedenken dat het model is gebaseerd op data van een relatief kleine groep van 123 meisjes met TS die aan de data voorwaarden voldeed. Dezelfde kinderen zijn gebruikt voor het optimaliseren van de sensitiviteit en de specificiteit. Het ICP model blijkt goed in staat deze groep uit te selecteren, maar niet bekend is hoe goed het model zal werken voor een nieuwe groep. Het is mogelijk dat de gevonden hoge sensitiviteit en specificiteit deels op kanskapitalisatie berust, en het is niet bekend hoe groot deze invloed is. Om een idee van de sterkte van dit effect te krijgen hebben we ter controle een eenvoudiger logistisch model gefit met alleen de hoofdeffecten. Dit model leidt tot een aanzienlijke reductie in het aantal vrije parameters. Bijvoorbeeld, het model voor de stopleeftijd van 10 jaar gebruikt slechts 5 in plaats van de 20 parameters uit het volledige model. Figuur 5.4 laat de resultaten zien voor de stopleeftijden van 4 en 10 jaar. Het model voor 4 jaar is nu niet beter meer de ouderlengte correctie regel, maar op 10 jaar is de superioriteit van het ICP model nog steeds aanzienlijk. Het lijkt er dus op dat modelselectie wel invloed heeft, maar dat dit niet de geldigheid van de belangrijkste conclusies aantast. In betere schatting van het effect kan met kruisvalidatie verkregen worden. I.v.m. het gering aantal bruikbare cases is hiervan in de huidige data selectie afgezien.

Een andere bijwerking van het gebruik van data voorwaarden is dat deze resulteert in een iets makkelijker opspoorbare subgroep. Ook hier is niet bekend hoe sterk de invloed van de selectie op de sensitiviteit en specificiteit is. In principe is dit probleem oplosbaar door de groeigegevens kunstmatig op een statistisch verantwoorde wijze aan te vullen, en de analyse vervolgens te herhalen voor de volledige groep.

Een nadeel van het ICP model is dat pas tot verwijzing kan worden overgegaan na de stopleeftijd. Wellicht zijn er kinderen die eerder opgespoord hadden kunnen worden. Een combinatie met andere verwijsregels kan hierbij mogelijk uitkomst bieden, maar dit is niet onderzocht. Het ICP model stelt hogere eisen aan de data dan de andere methoden. Daarnaast is de methode minder intuïtief en kan slechts gebruikt worden indien de methode geautomatiseerd wordt.

Figuur 5.4 ROC plots voor verwijzing volgens het ICP model, waarbij het logistische regressie alleen de hoofdeffecten bevat (stopleeftijden 4 en 10).



Ondanks deze bezwaren kunnen we stellen dat het ICP model verrassend goed blijkt te werken, vooral na een stopleeftijd van 4 jaar. Dit is verrassend, met name omdat de enige eerder onderzochte regel die een longitudinaal aspect meenam (de afbuiging regel uit hoofdstuk 3) slechts matig presteerde. Daarnaast is het ICP model eenvoudig te verbeteren door bijvoorbeeld het inbrengen van de ouderlengte. De resultaten tot dusverre geven dan ook aanleiding om de invloed van de genoemde factoren nader te bestuderen.

6 Conclusie

Het groeidiagram wordt intensief gebruikt voor het volgen van de groei van kinderen. Er bestaan Nederlandse richtlijnen voor verwijzing op basis van het groeidiagram, maar weinig is bekend over diagnostische eigenschappen van deze en andere richtlijnen. In dit rapport hebben we drie soorten verwijscriteria bestudeerd voor het opsporen van groeigerelateerde aandoeningen met behulp van het groeidiagram. Deze zijn:

1. een set van drie criteria op basis van Standard Deviatie Scores (SDS);
2. een set van criteria gebaseerd op de Log Density Ratio (LDR);
3. een set van criteria op basis van het ICP model.

Het syndroom van Turner (TS) is als ‘doelaandoening’ gekozen.

De SDS is het laatste decennium sterk in opkomst als hulpmiddel bij de interpretatie van het groeidiagram. Er is echter weinig empirisch onderzoek bekend over het onderscheidend vermogen van de SDS. We hebben drie archetype verwijsregels onderzocht: een *absolute SDS* verwijsregel, een *ouderlengte correctie* regel, en een *afbuigingsregel*. Voor het opsporen van TS blijkt de ouderlengte correctie regel het beste. Het combineren van regels leidde niet tot een betere performance.

De LDR is een nieuw alternatief voor de SDS. De LDR kan gebruikt worden indien groei referentiewaarden bekend zijn van het natuurlijk beloop van de op te sporen aandoening. De LDR is eenvoudig uit te rekenen. We hebben laten zien dat voor bij een leeftijdsonafhankelijk verwijs criterium de LDR een hoger onderscheidend vermogen heeft dan de SDS. De verschillen zijn met name groot bij hogere specificiteit, vanuit het oogpunt van screening het interessantste gebied. De resultaten tot dusver rechtvaardigen de verwachting dat de LDR ook bij andere type regels zoals in hoofdstuk 3 goede eigenschappen zal hebben.

Screening volgens het ICP model betreft alle informatie van de groeicurve in de verwijsbeslissing. De benadering bestaat uit twee stappen. Stap 1 vat de geobserveerde groeicurve samen in een vijf groeiparameters. Stap 2 bestaat uit het toepassen van een logistisch regressiemodel waarmee de kans geschat wordt dat een kind TS heeft gegeven de groei. Het blijkt dat de ICP benadering tot een aanzienlijke winst in het onderscheidend vermogen kan leiden, met name voor hogere stopleeftijden. Op de

leeftijd van 10 jaar kunnen vrijwel alle kinderen met TS gevonden worden, tegen een gering aantal fout positieven. Bij de resultaten is een aantal technische kanttekeningen te plaatsen, maar de resultaten zijn zonder meer bemoedigend, te meer daar de ouderlengte nog niet is meegenomen.

Screening volgens de LDR en de ICP benadering is nieuw. Het lijkt daarom verstandig om de bruikbaarheid van deze maten eerst in wetenschappelijke fora te bediscussiëren alvorens te pogen ze te implementeren. Anders ligt dat voor de SDS maten. Onze analyses laten zien dat de ouderlengte correctie regel de beste eigenschappen heeft. Er bestaan al een richtlijn waarin wordt gecorrigeerd voor de ouderlengte. Het verdient aanbeveling om deze richtlijn aan te scherpen, bijvoorbeeld door $c = -2$ en $d = 2$ (of $c = -2,5$ en $d = 2,5$) te kiezen in plaats van de huidige $c = -1,3$ en $d = 1,3$. In de communicatie naar de JGZ zou het belang van deze verwijlsregel boven de andere regels benadrukt kunnen worden. Belangrijk voordeel van deze regel is dat hij meteen eenvoudig geïmplementeerd kan worden in de JGZ. Hulpmiddelen als computers zijn niet nodig.

LITERATUUR

DAVENPORT ML, PUNYASAVATSUT N, STEWART PW, GUNTHER DF, SAVENDAHL L, SYBERT VP. Growth failure in early life: an important manifestation of turner syndrome. *Horm Res* 2002;57:157-64.

DE MUINCK KEIZER-SCHRAMA SMPF, namens de werkgroep. Consensus 'Diagnostiek kleine lichaamslengte bij kinderen'. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1998, 142, 2519-2525.

DE MUINCK KEIZER-SCHRAMA SMPF, BOUKES FS, OOSTDIJK W, RIKKEN B (red). *Diagnostiek kleine lichaamslengte bij kinderen*. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications BV, 1998.

FREDRIKS AM, VAN BUUREN S, BURGMEIJER RJ, MEULMEESTER JF, BEUKER RJ, BRUGMAN E, ROEDE MJ, VERLOOVE-VANHORICK SP, WIT JM. Continuing positive secular growth change in The Netherlands 1955-1997. *Pediatr Res* 2000; 47: 316-23.

FREDRIKS AM, VAN BUUREN S, BURGMEIJER RJF, VERLOOVE-VANHORICK SP, WIT JM. *Groeidiagrammen. Handleiding bij het meten en wegen van kinderen en het invullen van groeidiagrammen* (2e, herziene en vermeerderde druk). Bohn Stafleu van Loghum, Houten, 2002.

GARNER P, PANPANICH R, LOGAN S. Is routine growth monitoring effective? A systematic review of trials. *Arch Dis Child* 2000; 82: 197-201.

KARLBERG J. *Modelling of human growth*. Dissertation, University of Göteborg, 1987.

MASSA G, VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX M. Age and height at diagnosis in Turner syndrome: influence of parental height. *Pediatrics* 1991; 88:1148-52.

ROBERTS RS. Likelihood ratio with diagnostic tests. In P Armitage & T Colton (Eds.), *Encyclopedia of Biostatistics* (pp. 2248-2253). New York: Wiley.

RONGEN-WESTERLAKEN C, COREL L, VAN DEN BROECK J, MASSA G, KARLBERG J, ALBERTSSON-WIKLAND K, NAERAA RW, WIT JM. Reference values for height, height velocity and weight in Turner's syndrome. Swedish Study Group for GH treatment. *Acta Paediatr* 1997; 86:937-42.

SÄVENDAHL L, DAVENPORT ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: Proposed guidelines for change. *J Pediatr* 2000; 137:455-9.

VAN BUUREN S, FREDRIKS AM. Methoden voor het objectiveren van groeiafbuiging. In JM Wit (red), *De Vierde Landelijke Groeistudie 1997: Presentatie nieuwe groeidiagrammen*. Boerhaave commissie Leiden, 1998.

VAN BUUREN S, FREDRIKS AM, VERKERK PH. Consensus 'Diagnostiek kleine lichaamslengte bij kinderen'. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1999, 143, 1585-1586.

VAN BUUREN S, VAN DOMMELEN P, ZANDWIJKEN GRJ, GROTE FK, WIT JM, VERKERK PH. Diagnostic performance of growth monitoring for screening on Turner syndrome. Submitted, 2002.

VAN DEN BROECK J, HOKKEN-KOELEGA A, WIT JM. Validity of height velocity as a diagnostic criterion for idiopathic growth hormone deficiency and Turner syndrome. *Horm Res* 1999;51:68-73.

VAN DEN BROECK J, BRAND R, MASSA G, HERNGREEN WP, WIT JM. Length velocity acceleration at 9 months of age in a representative birth cohort of Dutch infants. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13:45-54.

VOSS LD. Changing practice in growth monitoring (Editorial). *BMJ* 1999, 318, 344-345.

A Resultaten van alle SDS scenario's

A.1 Absolute HSDS regel

a	b	p	sens	spec	P50	P90
-1,5	-1,0	3	95,4	50,3	0,5	6,7
-1,5	-1,0	2	95,4	49,7	0,5	6,7
-1,5	-1,0	1	95,5	45,8	0,5	6,7
-1,5	-1,5	3	94,2	55,0	0,5	7,0
-1,5	-1,5	2	94,2	55,0	0,5	7,0
-1,5	-1,5	1	94,2	55,0	0,5	7,0
-1,5	-2,0	3	90,9	56,3	0,4	7,3
-1,5	-2,0	2	90,8	56,7	0,4	7,4
-1,5	-2,0	1	90,4	58,1	0,3	7,4
-1,5	-2,5	3	85,8	57,1	0,2	6,4
-1,5	-2,5	2	85,3	57,7	0,2	6,7
-1,5	-2,5	1	83,7	59,3	0,2	7,2
-1,5	-3,0	3	79,4	57,3	0,1	6,0
-1,5	-3,0	2	76,7	57,9	0,1	6,1
-1,5	-3,0	1	72,8	60,0	0,0	6,9
-2,0	-1,0	3	92,4	63,5	1,6	7,4
-2,0	-1,0	2	93,2	62,4	1,7	7,2
-2,0	-1,0	1	93,9	55,0	1,3	7,2
-2,0	-1,5	3	90,9	71,3	1,5	7,8
-2,0	-1,5	2	91,6	70,8	1,6	7,8
-2,0	-1,5	1	91,8	68,4	1,4	7,8
-2,0	-2,0	3	86,0	75,4	1,4	7,9
-2,0	-2,0	2	86,0	75,4	1,4	7,9
-2,0	-2,0	1	86,0	75,4	1,4	7,9
-2,0	-2,5	3	79,0	76,6	1,0	7,9
-2,0	-2,5	2	78,7	77,0	1,0	8,0
-2,0	-2,5	1	77,4	78,0	0,8	8,0
-2,0	-3,0	3	69,6	76,8	0,4	7,3
-2,0	-3,0	2	66,7	77,4	0,3	7,4
-2,0	-3,0	1	63,0	79,1	0,2	8,0

a	b	p	sens	spec	P50	P90
-2,5	-1,0	3	90,3	69,2	3,1	7,6
-2,5	-1,0	2	92,1	67,6	2,4	7,4
-2,5	-1,0	1	93,1	58,7	1,6	7,4
-2,5	-1,5	3	88,8	79,9	3,1	7,9
-2,5	-1,5	2	89,9	78,9	2,5	7,9
-2,5	-1,5	1	90,6	75,0	1,8	7,9
-2,5	-2,0	3	82,8	85,6	3,0	8,0
-2,5	-2,0	2	83,2	84,4	2,5	8,0
-2,5	-2,0	1	83,7	83,2	1,9	8,0
-2,5	-2,5	3	73,4	87,9	2,2	8,3
-2,5	-2,5	2	73,4	87,9	2,2	8,3
-2,5	-2,5	1	73,4	87,9	2,2	8,3
-2,5	-3,0	3	60,2	88,5	1,4	8,2
-2,5	-3,0	2	57,9	88,7	1,3	8,3
-2,5	-3,0	1	55,8	89,5	1,2	8,6
-3,0	-1,0	3	87,1	71,9	3,5	7,8
-3,0	-1,0	2	90,3	70,0	2,6	7,6
-3,0	-1,0	1	91,6	60,2	1,8	7,6
-3,0	-1,5	3	85,5	83,4	3,7	8,0
-3,0	-1,5	2	88,1	82,1	2,8	8,0
-3,0	-1,5	1	89,1	77,6	2,1	8,0
-3,0	-2,0	3	79,5	90,1	4,0	8,3
-3,0	-2,0	2	81,2	88,3	3,0	8,2
-3,0	-2,0	1	82,2	86,9	2,3	8,1
-3,0	-2,5	3	68,8	93,2	3,9	8,5
-3,0	-2,5	2	70,1	92,8	3,3	8,5
-3,0	-2,5	1	71,0	92,2	3,0	8,5
-3,0	-3,0	3	51,2	94,1	2,7	8,9
-3,0	-3,0	2	51,2	94,1	2,7	8,9
-3,0	-3,0	1	51,2	94,1	2,7	8,9

a	b	p	sens	spec	P50	P90
-3,5	-1,0	3	86,0	73,1	3,9	8,0
-3,5	-1,0	2	89,8	71,3	2,9	7,9
-3,5	-1,0	1	91,4	61,0	2,0	7,9
-3,5	-1,5	3	84,3	85,4	4,0	8,2
-3,5	-1,5	2	87,6	84,2	3,0	8,1
-3,5	-1,5	1	88,9	79,3	2,3	8,0
-3,5	-2,0	3	78,4	93,0	4,3	8,5
-3,5	-2,0	2	80,7	91,2	3,5	8,3
-3,5	-2,0	1	82,0	89,3	2,7	8,3
-3,5	-2,5	3	67,0	96,3	4,5	8,7
-3,5	-2,5	2	68,8	95,9	4,0	8,6
-3,5	-2,5	1	70,3	94,7	3,4	8,5
-3,5	-3,0	3	47,4	97,1	4,8	9,0
-3,5	-3,0	2	47,9	97,1	4,2	9,0
-3,5	-3,0	1	49,0	96,5	3,5	9,0
-4,0	-1,0	3	85,0	73,3	4,0	8,2
-4,0	-1,0	2	89,3	71,5	3,0	8,0
-4,0	-1,0	1	90,9	61,2	2,2	7,9
-4,0	-1,5	3	82,8	85,8	4,2	8,3
-4,0	-1,5	2	87,0	84,6	3,4	8,2
-4,0	-1,5	1	88,3	79,7	2,5	8,1
-4,0	-2,0	3	76,9	93,4	4,5	8,5
-4,0	-2,0	2	79,7	91,6	3,9	8,4
-4,0	-2,0	1	81,4	89,7	3,0	8,4
-4,0	-2,5	3	65,5	96,9	4,9	8,8
-4,0	-2,5	2	67,7	96,5	4,3	8,7
-4,0	-2,5	1	69,5	95,1	3,9	8,6
-4,0	-3,0	3	43,9	97,7	5,3	9,1
-4,0	-3,0	2	44,7	97,7	5,0	9,1
-4,0	-3,0	1	46,4	96,9	4,4	9,1

A.2 Ouderlengte correctie regel

c	d	q	sens	spec	P50	P90
-1,0	1,0	1	88,6	75,7	2,8	8,0
-1,0	1,0	2	87,3	84,1	3,6	8,2
-1,0	1,0	3	86,6	86,4	4,3	8,3
-1,0	1,3	1	87,8	82,1	3,1	8,2
-1,0	1,3	2	86,8	88,5	3,9	8,2
-1,0	1,3	3	86,0	90,3	4,5	8,4
-1,0	1,5	1	86,1	85,4	3,3	8,2
-1,0	1,5	2	85,3	91,8	4,1	8,2
-1,0	1,5	3	84,5	93,4	4,8	8,4
-1,0	2,0	1	76,5	91,6	3,9	8,5
-1,0	2,0	2	75,1	96,3	4,3	8,5
-1,0	2,0	3	74,7	96,5	4,9	8,7
-1,0	2,5	1	61,9	96,5	4,4	8,8
-1,0	2,5	2	60,7	97,9	4,9	8,9
-1,0	2,5	3	60,2	98,4	5,4	9,0
-1,3	1,0	1	87,8	81,7	3,0	8,1
-1,3	1,0	2	86,5	88,0	3,9	8,2
-1,3	1,0	3	85,9	89,7	4,4	8,4
-1,3	1,3	1	87,1	86,2	3,2	8,2
-1,3	1,3	2	86,1	90,7	4,0	8,2
-1,3	1,3	3	85,5	92,2	4,7	8,4
-1,3	1,5	1	85,6	88,3	3,5	8,2
-1,3	1,5	2	84,6	93,2	4,2	8,3
-1,3	1,5	3	83,9	94,6	4,9	8,5
-1,3	2,0	1	76,2	93,4	3,9	8,5
-1,3	2,0	2	74,6	97,1	4,3	8,5
-1,3	2,0	3	74,4	97,3	4,9	8,7
-1,3	2,5	1	61,8	96,5	4,4	8,8
-1,3	2,5	2	60,4	98,1	4,9	8,9
-1,3	2,5	3	60,0	98,6	5,4	9,0

c	d	q	sens	spec	P50	P90
-1,5	1,0	1	86,6	85,0	3,1	8,2
-1,5	1,0	2	85,5	89,3	4,0	8,2
-1,5	1,0	3	84,8	91,1	4,7	8,4
-1,5	1,3	1	85,9	88,5	3,5	8,2
-1,5	1,3	2	85,1	91,8	4,1	8,3
-1,5	1,3	3	84,5	93,4	4,9	8,4
-1,5	1,5	1	84,6	89,9	3,8	8,2
-1,5	1,5	2	83,6	93,4	4,3	8,3
-1,5	1,5	3	82,9	94,9	4,9	8,5
-1,5	2,0	1	75,5	95,1	4,0	8,5
-1,5	2,0	2	74,1	97,3	4,4	8,5
-1,5	2,0	3	73,8	97,5	5,0	8,7
-1,5	2,5	1	61,4	96,9	4,6	8,8
-1,5	2,5	2	60,0	98,1	5,0	8,9
-1,5	2,5	3	59,9	98,6	5,5	9,0
-2,0	1,0	1	80,3	91,3	3,8	8,4
-2,0	1,0	2	78,8	93,8	4,3	8,5
-2,0	1,0	3	79,1	95,7	5,0	8,6
-2,0	1,3	1	80,0	93,0	4,0	8,5
-2,0	1,3	2	78,8	94,9	4,4	8,5
-2,0	1,3	3	79,1	96,3	5,0	8,7
-2,0	1,5	1	78,8	93,8	4,1	8,5
-2,0	1,5	2	77,4	95,9	4,6	8,5
-2,0	1,5	3	77,7	96,9	5,1	8,7
-2,0	2,0	1	71,5	96,7	4,2	8,7
-2,0	2,0	2	69,9	98,1	4,7	8,7
-2,0	2,0	3	70,3	98,4	5,2	8,7
-2,0	2,5	1	59,8	98,1	4,7	8,9
-2,0	2,5	2	58,4	98,8	5,0	8,9
-2,0	2,5	3	58,5	99,0	5,6	9,1

c	d	q	sens	spec	P50	P90
-2,5	1,0	1	68,5	96,3	4,3	8,7
-2,5	1,0	2	66,9	97,7	4,8	8,8
-2,5	1,0	3	67,0	97,9	5,4	8,9
-2,5	1,3	1	68,4	96,9	4,4	8,8
-2,5	1,3	2	66,9	97,9	4,9	8,9
-2,5	1,3	3	67,0	98,1	5,5	8,9
-2,5	1,5	1	67,7	96,9	4,4	8,8
-2,5	1,5	2	66,1	98,1	4,9	8,9
-2,5	1,5	3	66,1	98,4	5,6	8,9
-2,5	2,0	1	61,8	98,6	4,4	8,9
-2,5	2,0	2	60,0	99,4	4,9	8,9
-2,5	2,0	3	60,4	99,4	5,5	8,9
-2,5	2,5	1	53,5	99,4	4,8	9,1
-2,5	2,5	2	52,0	99,8	5,3	9,1
-2,5	2,5	3	52,2	99,8	5,7	9,2

A.3 Afbuigingsregel

e	f	g	r	sens	spec	P50	P90
1	0,0	-0,25	0	71,0	38,0	2,6	7,0
1	0,0	-0,25	1	71,2	38,0	2,7	7,0
1	0,0	-0,25	3	67,3	59,6	4,4	7,7
2	0,0	-0,25	0	63,7	63,9	3,7	7,3
2	0,0	-0,25	1	63,0	63,9	3,9	7,5
2	0,0	-0,25	3	61,4	68,1	4,2	7,8
3	0,0	-0,25	0	56,2	73,6	4,5	7,8
3	0,0	-0,25	1	56,0	73,6	4,6	7,9
3	0,0	-0,25	3	55,8	73,5	4,9	8,4
1	-1,0	-0,25	0	69,9	68,5	2,7	7,1
1	-1,0	-0,25	1	70,2	68,5	2,8	7,1
1	-1,0	-0,25	3	66,2	84,7	4,6	7,7
2	-1,0	-0,25	0	63,2	82,9	3,9	7,4
2	-1,0	-0,25	1	62,4	82,9	4,0	7,7
2	-1,0	-0,25	3	61,1	85,3	4,3	8,0
3	-1,0	-0,25	0	55,9	86,5	4,6	7,8
3	-1,0	-0,25	1	55,7	86,3	4,7	7,9
3	-1,0	-0,25	3	55,4	86,1	5,1	8,4
1	-1,3	-0,25	3	65,5	89,6	4,7	7,9
2	-1,3	-0,25	3	60,4	90,1	4,4	8,1
3	-1,3	-0,25	3	54,6	90,2	5,1	8,4
1	-1,5	-0,25	3	64,7	91,3	4,8	8,0
2	-1,5	-0,25	3	59,7	91,5	4,5	8,2
3	-1,5	-0,25	3	54,2	92,0	5,2	8,4
1	-2,0	-0,25	3	59,9	95,3	5,2	8,0
2	-2,0	-0,25	3	55,5	95,4	5,2	8,4
3	-2,0	-0,25	3	50,4	95,6	5,3	8,5
1	-2,5	-0,25	3	49,6	98,2	5,4	8,3
2	-2,5	-0,25	3	46,2	98,2	5,4	8,8
3	-2,5	-0,25	3	42,1	98,2	5,8	8,9

e	f	g	r	sens	spec	P50	P90
1	0,0	-0,33	0	58,7	43,4	2,2	6,5
1	0,0	-0,33	1	58,6	43,4	2,2	6,5
1	0,0	-0,33	3	48,6	68,9	4,2	7,4
2	0,0	-0,33	0	46,4	74,0	3,0	6,5
2	0,0	-0,33	1	45,1	74,0	3,3	6,6
2	0,0	-0,33	3	40,3	77,9	4,0	7,1
3	0,0	-0,33	0	34,1	84,1	4,0	6,8
3	0,0	-0,33	1	34,0	84,1	4,0	6,7
3	0,0	-0,33	3	32,9	84,0	3,9	6,9
1	-1,0	-0,33	0	57,8	70,8	2,2	6,6
1	-1,0	-0,33	1	57,7	70,8	2,2	6,6
1	-1,0	-0,33	3	48,1	87,3	4,2	7,5
2	-1,0	-0,33	0	46,1	85,9	3,2	6,6
2	-1,0	-0,33	1	44,9	85,9	3,5	6,7
2	-1,0	-0,33	3	40,3	88,3	4,1	7,4
3	-1,0	-0,33	0	34,1	91,3	4,1	7,0
3	-1,0	-0,33	1	34,0	91,2	4,1	6,8
3	-1,0	-0,33	3	32,9	90,5	4,0	7,3
1	-1,3	-0,33	3	47,8	91,6	4,4	7,7
2	-1,3	-0,33	3	39,9	92,4	4,2	7,7
3	-1,3	-0,33	3	32,5	93,0	4,0	7,8
1	-1,5	-0,33	3	47,6	92,9	4,4	7,8
2	-1,5	-0,33	3	39,6	93,3	4,3	7,8
3	-1,5	-0,33	3	32,1	94,3	4,0	7,8
1	-2,0	-0,33	3	42,2	96,2	4,8	7,9
2	-2,0	-0,33	3	35,0	96,6	4,5	7,9
3	-2,0	-0,33	3	29,6	96,9	4,5	8,0
1	-2,5	-0,33	3	32,7	98,4	4,9	8,2
2	-2,5	-0,33	3	26,4	98,4	4,5	7,2
3	-2,5	-0,33	3	22,5	98,5	4,5	7,7

e	f	g	r	sens	spec	P50	P90
1	0,0	-0,50	0	39,8	53,4	1,9	4,3
1	0,0	-0,50	1	39,7	53,4	1,9	4,4
1	0,0	-0,50	3	25,3	85,3	3,8	6,3
2	0,0	-0,50	0	26,4	87,7	2,7	5,0
2	0,0	-0,50	1	24,8	87,7	2,7	5,1
2	0,0	-0,50	3	17,8	91,3	3,6	5,4
3	0,0	-0,50	0	14,5	94,6	3,9	5,4
3	0,0	-0,50	1	14,2	94,5	4,0	5,4
3	0,0	-0,50	3	14,6	94,1	4,0	5,4
1	-1,0	-0,50	0	39,2	73,9	1,9	4,4
1	-1,0	-0,50	1	39,0	73,9	1,9	4,4
1	-1,0	-0,50	3	24,8	92,4	3,9	6,6
2	-1,0	-0,50	0	26,2	92,2	2,7	5,1
2	-1,0	-0,50	1	24,5	92,2	2,8	5,2
2	-1,0	-0,50	3	17,5	94,3	3,7	5,6
3	-1,0	-0,50	0	14,2	96,5	3,9	5,7
3	-1,0	-0,50	1	13,9	96,5	4,0	5,9
3	-1,0	-0,50	3	14,2	95,9	4,0	5,8
1	-1,3	-0,50	3	24,0	94,9	3,9	7,1
2	-1,3	-0,50	3	16,8	95,9	3,7	5,6
3	-1,3	-0,50	3	13,8	96,9	4,0	5,9
1	-1,5	-0,50	3	23,8	96,0	3,9	6,8
2	-1,5	-0,50	3	16,8	97,0	3,8	5,6
3	-1,5	-0,50	3	13,8	98,2	4,0	5,9
1	-2,0	-0,50	3	20,2	97,1	3,9	7,5
2	-2,0	-0,50	3	14,2	97,7	3,7	5,6
3	-2,0	-0,50	3	11,3	98,5	4,1	6,0
1	-2,5	-0,50	3	15,9	98,9	4,1	7,8
2	-2,5	-0,50	3	11,9	99,1	4,1	5,9
3	-2,5	-0,50	3	9,6	99,0	4,1	6,4

e	f	g	r	sens	spec	P50	P90
1	0,0	-0,75	0	26,9	68,0	1,6	3,9
1	0,0	-0,75	1	26,8	68,0	1,6	3,9
1	0,0	-0,75	3	9,7	96,2	3,9	4,8
2	0,0	-0,75	0	10,1	96,3	2,6	4,1
2	0,0	-0,75	1	9,5	96,3	2,6	4,2
2	0,0	-0,75	3	6,3	98,9	3,6	4,3
3	0,0	-0,75	0	4,5	99,8	3,6	4,8
3	0,0	-0,75	1	4,5	99,8	3,8	4,8
3	0,0	-0,75	3	4,2	99,7	3,8	4,8
1	-1,0	-0,75	0	26,3	80,6	1,6	3,7
1	-1,0	-0,75	1	26,1	80,6	1,6	3,9
1	-1,0	-0,75	3	9,5	98,0	3,8	5,0
2	-1,0	-0,75	0	9,6	97,2	2,6	4,1
2	-1,0	-0,75	1	8,9	97,2	2,6	4,2
2	-1,0	-0,75	3	5,9	99,3	3,5	4,4
3	-1,0	-0,75	0	4,5	99,8	3,6	5,1
3	-1,0	-0,75	1	4,5	99,8	3,8	5,2
3	-1,0	-0,75	3	4,2	99,7	3,8	4,9
1	-1,3	-0,75	3	9,0	98,9	3,8	5,1
2	-1,3	-0,75	3	5,3	99,3	3,5	4,6
3	-1,3	-0,75	3	4,2	99,7	3,8	5,1
1	-1,5	-0,75	3	9,0	98,9	3,8	5,1
2	-1,5	-0,75	3	5,3	99,3	3,5	4,6
3	-1,5	-0,75	3	4,2	99,7	3,8	5,1
1	-2,0	-0,75	3	7,7	99,3	3,9	5,8
2	-2,0	-0,75	3	5,3	99,8	3,7	5,3
3	-2,0	-0,75	3	4,2	99,7	4,0	5,9
1	-2,5	-0,75	3	5,9	100,0	4,0	5,0
2	-2,5	-0,75	3	4,3	100,0	3,7	4,9
3	-2,5	-0,75	3	2,9	100,0	4,0	4,7

A.4 Combinatie Absolute HSDS & Ouderlengte correctie

a	b	p.q	c	d	spec	sens	P50	P90
-3,5	-2,0	3	-1,3	2,5	92,6	83,1	4,2	8,4
-3,5	-2,0	3	-1,3	2,0	92,2	85,3	4,1	8,3
-3,5	-2,0	3	-1,3	1,5	90,9	87,4	4,1	8,2
-3,5	-2,0	3	-1,3	1,3	89,1	87,6	4,0	8,2
-3,5	-2,0	3	-1,5	2,5	92,6	83,1	4,3	8,4
-3,5	-2,0	3	-1,5	2,0	92,2	85,2	4,2	8,3
-3,5	-2,0	3	-1,5	1,5	90,9	86,9	4,2	8,3
-3,5	-2,0	3	-1,5	1,3	90,1	87,1	4,1	8,2
-3,5	-2,0	3	-2,0	2,5	93,0	81,7	4,3	8,5
-3,5	-2,0	3	-2,0	2,0	93,0	81,7	4,3	8,5
-3,5	-2,0	3	-2,0	1,5	93,0	81,7	4,3	8,5
-3,5	-2,0	3	-2,0	1,3	93,0	81,7	4,3	8,5
-3,5	-2,0	3	-2,5	2,5	93,0	81,7	4,3	8,5
-3,5	-2,0	3	-2,5	2,0	93,0	81,7	4,3	8,5
-3,5	-2,0	3	-2,5	1,5	93,0	81,7	4,3	8,5
-3,5	-2,0	3	-2,5	1,3	93,0	81,7	4,3	8,5
-3,5	-2,5	3	-1,3	2,5	95,1	77,3	4,6	8,5
-3,5	-2,5	3	-1,3	2,0	94,4	82,9	4,3	8,5
-3,5	-2,5	3	-1,3	1,5	92,8	86,4	4,2	8,2
-3,5	-2,5	3	-1,3	1,3	90,5	87,1	4,1	8,2
-3,5	-2,5	3	-1,5	2,5	95,1	77,3	4,6	8,5
-3,5	-2,5	3	-1,5	2,0	94,4	82,7	4,4	8,5
-3,5	-2,5	3	-1,5	1,5	92,8	85,9	4,3	8,3
-3,5	-2,5	3	-1,5	1,3	91,6	86,6	4,2	8,2
-3,5	-2,5	3	-2,0	2,5	95,5	75,9	4,6	8,6
-3,5	-2,5	3	-2,0	2,0	95,3	79,2	4,5	8,6
-3,5	-2,5	3	-2,0	1,5	94,9	80,6	4,4	8,5
-3,5	-2,5	3	-2,0	1,3	94,4	81,2	4,4	8,5
-3,5	-2,5	3	-2,5	2,5	96,3	69,6	4,6	8,7

a	b	p.q	c	d	spec	sens	P50	P90
-3,5	-2,5	3	-2,5	2,0	96,3	69,6	4,6	8,7
-3,5	-2,5	3	-2,5	1,5	96,3	69,6	4,6	8,7
-3,5	-2,5	3	-2,5	1,3	96,3	69,6	4,6	8,7
-3,5	-3,0	3	-1,3	2,5	95,7	70,7	4,9	8,7
-3,5	-3,0	3	-1,3	2,0	94,9	79,9	4,3	8,5
-3,5	-3,0	3	-1,3	1,5	92,8	85,7	4,2	8,3
-3,5	-3,0	3	-1,3	1,3	90,5	86,7	4,1	8,2
-3,5	-3,0	3	-1,5	2,5	95,7	70,7	4,9	8,7
-3,5	-3,0	3	-1,5	2,0	94,9	79,8	4,5	8,5
-3,5	-3,0	3	-1,5	1,5	92,8	85,2	4,3	8,3
-3,5	-3,0	3	-1,5	1,3	91,6	86,2	4,2	8,3
-3,5	-3,0	3	-2,0	2,5	96,1	69,3	4,9	8,8
-3,5	-3,0	3	-2,0	2,0	95,7	76,3	4,6	8,7
-3,5	-3,0	3	-2,0	1,5	94,9	79,9	4,5	8,5
-3,5	-3,0	3	-2,0	1,3	94,4	80,8	4,4	8,5
-3,5	-3,0	3	-2,5	2,5	96,9	63,0	4,9	8,9
-3,5	-3,0	3	-2,5	2,0	96,7	66,7	4,7	8,8
-3,5	-3,0	3	-2,5	1,5	96,3	68,9	4,6	8,7
-3,5	-3,0	3	-2,5	1,3	96,3	69,3	4,6	8,7
-4,0	-2,0	3	-1,3	2,5	93,0	82,2	4,5	8,5
-4,0	-2,0	3	-1,3	2,0	92,6	84,6	4,4	8,4
-4,0	-2,0	3	-1,3	1,5	91,3	86,9	4,3	8,3
-4,0	-2,0	3	-1,3	1,3	89,5	87,1	4,2	8,2
-4,0	-2,0	3	-1,5	2,5	93,0	82,0	4,5	8,5
-4,0	-2,0	3	-1,5	2,0	92,6	84,1	4,4	8,4
-4,0	-2,0	3	-1,5	1,5	91,3	85,9	4,4	8,4
-4,0	-2,0	3	-1,5	1,3	90,5	86,0	4,4	8,3
-4,0	-2,0	3	-2,0	2,5	93,4	80,6	4,6	8,5
-4,0	-2,0	3	-2,0	2,0	93,4	80,6	4,6	8,5
-4,0	-2,0	3	-2,0	1,5	93,4	80,6	4,6	8,5
-4,0	-2,0	3	-2,0	1,3	93,4	80,6	4,6	8,5
-4,0	-2,0	3	-2,5	2,5	93,4	80,6	4,6	8,5

a	b	p.q	c	d	spec	sens	P50	P90
-4,0	-2,0	3	-2,5	2,0	93,4	80,6	4,6	8,5
-4,0	-2,0	3	-2,5	1,5	93,4	80,6	4,6	8,5
-4,0	-2,0	3	-2,5	1,3	93,4	80,6	4,6	8,5
-4,0	-2,5	3	-1,3	2,5	95,7	76,4	4,9	8,6
-4,0	-2,5	3	-1,3	2,0	95,1	82,2	4,6	8,5
-4,0	-2,5	3	-1,3	1,5	93,4	85,9	4,4	8,3
-4,0	-2,5	3	-1,3	1,3	91,1	86,6	4,3	8,3
-4,0	-2,5	3	-1,5	2,5	95,7	76,3	5,0	8,6
-4,0	-2,5	3	-1,5	2,0	95,1	81,7	4,7	8,5
-4,0	-2,5	3	-1,5	1,5	93,4	84,8	4,5	8,4
-4,0	-2,5	3	-1,5	1,3	92,2	85,5	4,4	8,4
-4,0	-2,5	3	-2,0	2,5	96,1	74,9	5,0	8,7
-4,0	-2,5	3	-2,0	2,0	95,9	78,2	4,9	8,7
-4,0	-2,5	3	-2,0	1,5	95,5	79,6	4,9	8,6
-4,0	-2,5	3	-2,0	1,3	95,1	80,1	4,8	8,5
-4,0	-2,5	3	-2,5	2,5	96,9	68,6	5,0	8,8
-4,0	-2,5	3	-2,5	2,0	96,9	68,6	5,0	8,8
-4,0	-2,5	3	-2,5	1,5	96,9	68,6	5,0	8,8
-4,0	-2,5	3	-2,5	1,3	96,9	68,6	5,0	8,8
-4,0	-3,0	3	-1,3	2,5	96,3	69,1	5,1	8,9
-4,0	-3,0	3	-1,3	2,0	95,5	78,9	4,7	8,7
-4,0	-3,0	3	-1,3	1,5	93,4	85,0	4,5	8,4
-4,0	-3,0	3	-1,3	1,3	91,1	86,2	4,3	8,4
-4,0	-3,0	3	-1,5	2,5	96,3	68,9	5,2	8,9
-4,0	-3,0	3	-1,5	2,0	95,5	78,4	4,9	8,7
-4,0	-3,0	3	-1,5	1,5	93,4	83,9	4,7	8,4
-4,0	-3,0	3	-1,5	1,3	92,2	85,2	4,4	8,4
-4,0	-3,0	3	-2,0	2,5	96,7	67,5	5,2	8,9
-4,0	-3,0	3	-2,0	2,0	96,3	74,9	4,9	8,7
-4,0	-3,0	3	-2,0	1,5	95,5	78,7	4,9	8,7
-4,0	-3,0	3	-2,0	1,3	95,1	79,8	4,9	8,6
-4,0	-3,0	3	-2,5	2,5	97,5	61,3	5,2	9,0

a	b	p.q	c	d	spec	sens	P50	P90
-4,0	-3,0	3	-2,5	2,0	97,3	65,3	5,1	8,9
-4,0	-3,0	3	-2,5	1,5	96,9	67,7	5,1	8,9
-4,0	-3,0	3	-2,5	1,3	96,9	68,2	5,0	8,9

A.5 Combinatie Ouderlengte Correctie & Afbuigingsregel

p.q	c	d	e	r	g	f	spec	sens	P50	P90
3	-1,3	2,5	1	3	-0,25	-2,5	95,3	71,7	5,2	8,6
3	-1,3	2,5	1	3	-0,25	-2,0	95,3	71,7	5,2	8,6
3	-1,3	2,5	1	3	-0,25	-1,5	91,6	74,0	4,9	8,6
3	-1,3	2,0	1	3	-0,25	-2,5	94,6	80,5	4,9	8,5
3	-1,3	2,0	1	3	-0,25	-2,0	94,6	80,5	4,9	8,5
3	-1,3	2,0	1	3	-0,25	-1,5	91,1	81,5	4,8	8,5
3	-1,3	1,5	1	3	-0,25	-2,5	93,2	85,5	4,8	8,4
3	-1,3	1,5	1	3	-0,25	-2,0	93,2	85,5	4,8	8,4
3	-1,3	1,5	1	3	-0,25	-1,5	90,1	85,7	4,6	8,4
3	-1,3	1,3	1	3	-0,25	-2,5	91,1	86,2	4,6	8,3
3	-1,3	1,3	1	3	-0,25	-2,0	91,1	86,2	4,6	8,3
3	-1,3	1,3	1	3	-0,25	-1,5	88,3	86,4	4,5	8,3
3	-1,5	2,5	1	3	-0,25	-2,5	95,3	71,6	5,2	8,6
3	-1,5	2,5	1	3	-0,25	-2,0	95,3	71,6	5,2	8,6
3	-1,5	2,5	1	3	-0,25	-1,5	91,6	73,8	5,0	8,6
3	-1,5	2,0	1	3	-0,25	-2,5	94,9	79,9	4,9	8,5
3	-1,5	2,0	1	3	-0,25	-2,0	94,9	79,9	4,9	8,5
3	-1,5	2,0	1	3	-0,25	-1,5	91,3	81,0	4,9	8,5
3	-1,5	1,5	1	3	-0,25	-2,5	93,4	84,5	4,9	8,4
3	-1,5	1,5	1	3	-0,25	-2,0	93,4	84,5	4,9	8,4
3	-1,5	1,5	1	3	-0,25	-1,5	90,3	84,6	4,8	8,4
3	-1,5	1,3	1	3	-0,25	-2,5	92,4	85,2	4,8	8,4
3	-1,5	1,3	1	3	-0,25	-2,0	92,4	85,2	4,8	8,4
3	-1,5	1,3	1	3	-0,25	-1,5	89,5	85,3	4,7	8,4
3	-2,0	2,5	1	3	-0,25	-2,5	95,7	70,2	5,2	8,7
3	-2,0	2,5	1	3	-0,25	-2,0	95,7	70,2	5,2	8,7
3	-2,0	2,5	1	3	-0,25	-1,5	92,0	73,0	4,9	8,6
3	-2,0	2,0	1	3	-0,25	-2,5	95,7	76,4	5,1	8,7
3	-2,0	2,0	1	3	-0,25	-2,0	95,7	76,4	5,1	8,7
3	-2,0	2,0	1	3	-0,25	-1,5	92,0	79,2	4,9	8,6

p.q	c	d	e	r	g	f	spec	sens	P50	P90
3	-2,0	1,5	1	3	-0,25	-2,5	95,5	79,2	5,0	8,7
3	-2,0	1,5	1	3	-0,25	-2,0	95,5	79,2	5,0	8,7
3	-2,0	1,5	1	3	-0,25	-1,5	91,8	81,9	4,9	8,5
3	-2,0	1,3	1	3	-0,25	-2,5	95,3	79,8	5,0	8,6
3	-2,0	1,3	1	3	-0,25	-2,0	95,3	79,8	5,0	8,6
3	-2,0	1,3	1	3	-0,25	-1,5	91,6	82,4	4,8	8,5
3	-2,5	2,5	1	3	-0,25	-2,5	95,7	66,3	5,3	8,8
3	-2,5	2,5	1	3	-0,25	-2,0	95,7	66,3	5,3	8,8
3	-2,5	2,5	1	3	-0,25	-1,5	92,0	69,5	5,0	8,6
3	-2,5	2,0	1	3	-0,25	-2,5	95,7	70,5	5,2	8,7
3	-2,5	2,0	1	3	-0,25	-2,0	95,7	70,5	5,2	8,7
3	-2,5	2,0	1	3	-0,25	-1,5	92,0	73,7	4,9	8,7
3	-2,5	1,5	1	3	-0,25	-2,5	95,7	72,6	5,2	8,7
3	-2,5	1,5	1	3	-0,25	-2,0	95,7	72,6	5,2	8,7
3	-2,5	1,5	1	3	-0,25	-1,5	92,0	75,7	4,9	8,5
3	-2,5	1,3	1	3	-0,25	-2,5	95,5	73,0	5,2	8,7
3	-2,5	1,3	1	3	-0,25	-2,0	95,5	73,0	5,2	8,7
3	-2,5	1,3	1	3	-0,25	-1,5	91,8	76,1	4,9	8,5