

Asymmetry and Infants born preterm

Asymmetrie en prematuur geboren kinderen

(met een samenvatting in het Nederlands)

Proefschrift

ter verkrijging van de graad van doctor aan de
Universiteit Utrecht op gezag van de rector magnificus,
prof.dr. G.J. van der Zwaan, ingevolge het besluit van het
college voor promoties in het openbaar te verdedigen
op donderdag 11 oktober 2012 des middags te 12.45 uur

door

Jacqueline Nuijsink

geboren op 18 augustus 1953
te 's-Gravenhage

Nederlandse samenvatting
(Summary in Dutch)

In dit proefschrift worden vijf studies over motoriek van zeer jonge kinderen gepresenteerd passend binnen het domein kinderfysiotherapie. De onderwerpen van de studies hebben raakvlakken met het domein kindergeneeskunde en zijn tot stand gekomen in nauwe samenwerking met de afdeling neonatologie van het Wilhelmina Kinderziekenhuis in Utrecht.

Het generieke doel van het proefschrift was een bijdrage te leveren aan het diagnostisch proces en het nemen van klinische beslissingen bij zeer jonge kinderen met een atypische motoriek, die zowel door een asymmetrische ontwikkeling als door een ontwikkeling passend bij vroeggeboorte beïnvloed wordt.

De introductie in **hoofdstuk 1** geeft informatie over de prevalentie van asymmetrie bij voldragen kinderen, zichtbaar in een te sterke voorkeurshouding van het hoofd en/of een schedelvervorming (deformerende plagiocephalie, DP), twee verschijnselen die elkaar beïnvloeden. Oorzaken en risicofactoren van zo'n asymmetrie en de rol van de kinderfysiotherapeut in het diagnostisch proces worden beschreven. Vervolgens worden kenmerken van te vroeg geboren kinderen beschreven, als opmaat naar de studies over prevalentie van asymmetrie bij te vroeg geboren kinderen. Na de beschrijving van de gebruikte meetinstrumenten naar vroege motorische ontwikkeling, eindigt het hoofdstuk met een paragraaf over motorische ontwikkelingstheorieën.

In **deel 1, hoofdstuk 2**, is een literatuuronderzoek uitgevoerd naar de incidentie van aandoeningen en disfuncties die mogelijk kunnen leiden tot een symptomatische asymmetrie en over de daarbij horende kenmerken die de symptomatische asymmetrie onderscheiden van een idiopathische in de eerste zes levensmaanden. De uitgebreide zoekstring omvatte zowel peer-reviewed literatuur als medische handboeken van de verschillende specialismen. Weliswaar zijn veel mogelijke diagnoses gevonden, maar de prevalentie / incidentie werd niet altijd of soms inconsistent beschreven. We selecteerden zes diagnoses met een duidelijk beschreven incidentie (/1000): dysplastische heupontwikkeling (40), perinatale claviculafractuur (35), congenitale myogene torticollis (20), obstetrische plexus brachialis lesie (4), centraal neurologische aandoening (2) en craniosynostose (0.03). Daarnaast definieerden we enkele groepen aandoeningen: aangeboren afwijkingen of misvormingen (onderverdeeld in musculoskeletaal en chromosomaal), aandoeningen van het zintuiglijk systeem (visus en gehoor), en een restgroep verworven asymmetrie ten gevolge van interne problematiek (bijvoorbeeld ten gevolge van een infectie of tumor). Tekens en symptomen van deze verworven asymmetrieën zijn minder goed bekend binnen de fysiotherapie, maar het



missen van deze signalen kan ernstige gevolgen hebben. Hiervoor hebben wij een lijst met mogelijke ‘rode vlaggen’ opgesteld, die zijn afgeleid uit de gevonden literatuur.

Deel 2, hoofdstuk 3 gaat verder met de differentiaaldiagnostiek tussen symptomatische en idiopathische asymmetrie. Het doel was een screeninginstrument te ontwikkelen voor kinderfysiotherapeuten, dat zij kunnen gebruiken bij het onderzoeken van jonge kinderen met een asymmetrische hoofdhouding. Hiervoor is een kwalitatief design gebruikt, bestaande uit twee consensusmethoden: een Delphistudie (twee rondes) en een expertbijeenkomst waarbij nominale groepstechniek werd toegepast. In de twee Delphirondes werden 13 experts, zes medisch specialisten en zeven kinderfysiotherapeuten met een digitale vragenlijst anoniem bevraagd over drie onderwerpen: (1) volledigheid en indeling van een lijst diagnoses die mogelijk kunnen leiden tot een symptomatische asymmetrie; (2) het waarden van een set met 4-6 klinisch-diagnostische criteria (CDC) op een vijf-puntschaal om de mate van relevantie van elk criterium voor de betreffende diagnose vast te stellen; en (3) het verzamelen en waarden van signalen of symptomen die gezien kunnen worden als ‘rode vlag’. Na ronde 1 liepen de meningen van de experts nog uit elkaar. Zij gaven enkele waardevolle aanvullingen op de diagnoselijst en de sets CDC. Tussen de twee rondes zijn kleine aanpassingen gedaan aan de CDC. De experts kregen de uitkomsten van ronde 1 te zien. Hen werd gevraagd de items opnieuw te scoren. Het resultaat na ronde 2 was een verzadiging qua diagnoses en CDC en een duidelijke convergentie in waardering van de CDC. Bij de meeste sets CDC konden twee criteria onderscheiden worden met een gemiddelde relevantiewaarde van ≥ 4 . De interne consistentie van het panel nam toe van Cronbach's $\alpha=0.67$ in ronde 1 tot 0.89 in ronde 2. Gebaseerd op deze uitkomsten werd een conceptversie van het instrument gemaakt met daarin de 10 meest voorkomende symptomatische asymmetrie-diagnoses met de twee meest relevante CDC voor elke diagnose, en een lijst met absolute en relatieve ‘rode vlaggen’. Deze conceptversie werd voorgelegd aan een nieuw expertpanel, bestaande uit acht kinderfysiotherapeuten. Tijdens een gestructureerde face-to-face-bijeenkomst bespraken en overwogen zij zorgvuldig de genomen beslissingen. Het panel stelde vast dat, met kleine aanpassingen, (1) het classificatieschema volledig was wat betreft nu bekende diagnoses, die mogelijk leiden tot symptomatische asymmetrie bij kinderen in de eerste zes levensmaanden; (2) er overeenstemming was betreffende de selectie van de 10 meest voorkomende diagnoses met voor elke diagnose de twee meest relevante CDC, gebaseerd op de uitkomsten van het Delphiproces; (3) het signaleren van levensbedreigende diagnoses



voldoende kon worden uitgesloten met de acht geselecteerde rode vlaggen; en (4) het vastgestelde instrument zinvol en efficiënt is voor kinderfysiotherapeuten. Uiteindelijk is een differentiaaldiagnostisch screeninginstrument vastgesteld, bestaande uit een classificatieschema, de CDC voor differentiaaldiagnostiek en een lijst met 'rode vlaggen', gebaseerd op literatuuronderzoek en consensus onder experts. (Kruis)validiteit en betrouwbaarheid van het instrument moeten in de toekomst nog onderzocht worden.

In **deel II**, verschuift het onderwerp van dit proefschrift van symptomatische naar idiopathische asymmetrie, in het bijzonder in een prematuur geboren populatie.

Deel II, hoofdstuk 4, verkende de prevalentie en voorspellende factoren van idiopathische asymmetrie retrospectief in een cohort kinderen geboren na een zwangerschapsduur van <32 weken of met een geboortegewicht <1000 gram. De drie te onderzoeken doelen waren: (1) de prevalentie van een idiopathische asymmetrie, gedefinieerd als een voorkeurshouding van het hoofd en/of een DP, op à terme leeftijd (TEA) en op 6 maanden gecorrigeerde leeftijd (CA); (2) of demografische, perinatale of medische factoren voorspellers van de asymmetrie waren; en (3) verschillen in motorische rijping tussen kinderen met en zonder asymmetrie gemeten op 6 maanden CA met de Alberta Infant Motor Scale (AIMS). De gegevens werden gehaald uit elektronische patiëntendossiers, medische correspondentie en kinderfysiotherapeutische statussen van 192 kinderen. Alle kinderen waren in 2006 opgenomen op de neonatale intensive care unit van het Wilhelmina Kinderziekenhuis in Utrecht en bezochten de neonatale follow-up poli op TEA en rond 6 maanden CA. Zestien kinderen werden geëxcludeerd omdat zij een symptomatische asymmetrie hadden. De prevalentie van een voorkeurshouding van het hoofd op TEA was 44.8% (86/192); 10.4% (20/192) had een (vaak minimale) DP. Op 6 maanden werd bij geen van de kinderen nog een voorkeurshouding van het hoofd gezien, maar bij 13% (25/192) wel een DP. Van alle potentiële voorspellende factoren waren alleen een voorkeurshouding op TEA (OR 3.0; 95% CI 1.23-7.39; $p=0.20$), meerlingschap (aOR 3.2; 95% CI 1.28-7.31; $p=.020$) en mannelijk geslacht (aOR 3.2; 95% CI 1.14-9.15; $p=.030$) significante voorspellers voor de kans op aanwezigheid van DP op 6 maanden CA ($p<0.05$). Bij kinderen met een voorkeurshouding op TEA werd een significant lagere score op de AIMS op 6 maanden CA gevonden. Tussen kinderen met en zonder DP op 6 maanden CA was het verschil in Z-scores op de AIMS niet significant (T-test). We concludeerden dat bij bijna de helft van het bestudeerde cohort kinderen geboren na een zwangerschapsduur van <32 weken een voorkeurshouding van hoofd werd gezien op TEA: een substantieel hoger aantal dan beschreven wordt in de literatuur



over voldragen kinderen. De bevinding dat bij hen op 6 maanden CA de grofmotorische rijping minder goed ontwikkeld was, is een indicatie dat motorische onrijpheid een rol speelt in dit, doorgaans weer voorbijgaand, fenomeen. Het hoge prevalentiecijfer vraagt echter om extra alertheid om de ontwikkeling van schedelvervorming te voorkomen, in het bijzonder bij jongens en meerlingen.

De resultaten uit de retrospectieve studie van hoofdstuk 4 rechtvaardigden een prospectief onderzoek om meer inzicht te krijgen in het natuurlijk beloop van idiopathische asymmetrie bij prematuur geboren kinderen. Bovendien wilden we meer weten over de rol van bewegingsgedrag en de posturale controle, waarvan men veronderstelt dat die anders zijn bij prematuur geboren kinderen. **Deel II, hoofdstuk 5**, brengt verslag uit van een prospectieve studie bij kinderen geboren na een zwangerschapsduur van <30 weken en/of een geboortegewicht van <1000 gram vanaf de geboorte tot en met 6 maanden CA. De doelstellingen waren het beschrijven van het natuurlijk beloop van een voorkeurshouding van het hoofd en van DP, en het verkennen van voorspellende factoren voor het persisteren van deze verschijnselen. De kinderen die hiervoor in aanmerking kwamen waren geboren tussen januari 2009 en oktober 2010, opgenomen op de neonatale intensive care unit van het Wilhelmina Kinderziekenhuis in Utrecht en bezochten de neonatale follow-up poli op TEA. Zestien kinderen moesten geëxcludeerd worden vanwege een gediagnosticeerde symptomatische asymmetrie. De ouders van 120 kinderen gaven schriftelijk toestemming voor deelname aan de studie. De kinderen ondergingen drie keer een onderzoek in een periode van 6 maanden, op TEA en op 6 maanden CA tijdens de follow-up poli, en daar tussenin op 3 maanden CA aan huis. De aanwezigheid van een DP, aangegeven met de Argenta-classificatie, en een score van 1-6 op een asymmetrieschaal voor motoriek waren de primaire uitkomstmaten op 6 maanden CA. Relevante demografische en perinatale gegevens, alsmede de medische voorgeschiedenis werden vastgelegd. De sociale omgeving en de wijze van hanteren en positioneren van het kind werden nagevraagd met een digitale vragenlijst. Op TEA werden de general movements (GMs) onderzocht en werd de screeningsversie van de Test of Infant Motor Performance (TIMP) afgenomen. GMs, TIMP en AIMS werden gebruikt op 3 maanden CA en op 6 maanden alleen nog de AIMS. De prevalentie van een voorkeurshouding van het hoofd was 65.8% (79/120) op TEA en 36.7% (44/120) op 3 maanden CA. DP werd gezien bij respectievelijk 30% (36/120) en 50% (60/120). Op 6 maanden CA scoorde 15.8% (19/120) $\geq 2/6$ op de asymmetrieschaal, terwijl bij 23.3% (28/120) nog een DP van minimaal Argenta-II werd gezien. Het hebben van een DP op 3 maanden CA voorspelde de kans op een asymmetrie in de motoriek op 6 maanden



CA (OR 3.3; 95% CI 1.12-9.99; $p=.030$). Chronische long problematiek postnataal (aOR 4.5; 95% CI 1.46-13.58; $p=.009$)) en/of een trage grofmotorische rijping op 3 maanden (aOR 0.4; 95% CI 0.20-0.86; $p=.018$) CA voorspelden de kans op het persisteren van DP bij 6 maanden CA. Alle andere factoren, inclusief hantering en positionering, hadden geen statistisch significante invloed op het blijven bestaan van de idiopathische asymmetrie op 6 maanden CA. We trokken de conclusie dat bij zeer vroeg geboren kinderen een voorkeurshouding van het hoofd een normaal aspect van hun motorisch repertoire lijkt te zijn, waarbij de mogelijkheid om het persisteren van die asymmetrie te voorspellen beperkt is. De hoge prevalentie van DP die gezien werd op 3 maanden CA, was teruggebracht tot minder dan de helft tegen de 6 maanden CA, behalve bij kinderen die een CLD hadden doorgemaakt of een trage motorische rijping lieten zien op 3 maanden CA.

Aangezien we prospectief een groot en relatief gezond cohort prematuur geboren kinderen hadden onderzocht in de asymmetriestudie, besloten we de dataverzameling door te laten lopen tot en met het 15-maands onderzoek op de neonatale follow-up poli om de grofmotorische uitkomsten op die leeftijd te analyseren. In **deel III, hoofdstuk 6** onderzochten we de concurrerende validiteit van de twee motoriekinstrumenten die gebruikt zijn op 3 maanden CA (TIMP en AIMS) en het vermogen van beide instrumenten om het grofmotorisch niveau rond 15 maanden CA alsmede de leeftijd van loslopen te voorspellen. Van het oorspronkelijke cohort hebben 113 kinderen alle testen op 3, 6 en 15 maanden ondergaan. De concurrerende validiteit werd geanalyseerd met de Pearson correlatiecoëfficiënt van zowel ruwe scores als Z-scores op de TIMP en de AIMS. Tevens werd een afkappunt voor diagnostische overeenstemming vastgesteld. Lineaire en logistische regressie werden gebruikt om de voorspellende validiteit te bepalen. Omdat aan het eind van de studie nog niet alle kinderen dit stadium bereikt hadden, analyseerden we de leeftijd van loslopen met een Coxregressie. In een cohort te vroeg geboren kinderen komen relatief veel meerlingen voor. Deze verwantschap veronderstelt een onderlinge afhankelijkheid qua motorische ontwikkeling. Om dit effect uit te sluiten hebben we willekeurig één kind van elke meerling geselecteerd voor onze analyses. De correlatie tussen de ruwe scores van de TIMP en AIMS was 0.82, en tussen de Z-scores 0.71. Een Z-score van -1.0 op de TIMP als afkappunt had 92% ($\kappa=0.67$) diagnostische overeenstemming met een AIMS score van $<P10$. Noch de TIMP-scores, noch de AIMS op 3 maanden CA liet een significante samenhang zien met het grofmotorisch niveau op 15 maanden CA. De AIMS-scores op 6 maanden CA voorspelden de AIMS-scores op 15 maanden CA ($B=0.53$; 95% CI 0.29-0.77; $p=.000$), en de items 'early stepping' (OR 2.6; 95%



CI 1.55-4.47; $p=.000$) en 'walks alone' (OR 3.2; 95% CI 1.86-5.65; $p=.000$). De verklaarde variantie ($r^2=0.19$) geeft aan, dat de AIMS-scores op 6 maanden CA 19% van de variantie in AIMS-scores op 15 maanden CA kunnen verklaren. De mediane leeftijd waarop de kinderen los gingen lopen was 15.7 (95% CI 15.21-16.26) maanden CA. Geen van de demografische of medische factoren had invloed op de leeftijd van loslopen, behalve etniciteit. Niet-Westerse kinderen liepen significant eerder dan Westerse kinderen (14.4 tegenover 15.9 maanden CA; $p=.041$). De toevalskans van loslopen op een bepaalde leeftijd was voor niet-Westerse kinderen bijna twee keer zo groot als voor Westerse kinderen (HR 1.8; 95% CI 1.01-3.04; $p=.045$). De conclusie was dat kinderen geboren na <30 weken zwangerschap gemiddeld ongeveer drie maanden later gaan loslopen dan op tijd geboren kinderen, zelfs wanneer de leeftijd gecorrigeerd wordt voor de vroeggeboorte. Het niveau van grofmotorische rijping op 6 maanden CA en de etniciteit hingen samen met de leeftijd van loslopen, de medische voorgeschiedenis niet. Kindfactoren en culturele factoren lijken het los gaan lopen te bepalen. Ondanks goede concurrerende validiteit, kan noch de TIMP noch de AIMS op 3 maanden CA de grofmotorische rijping of de loopvaardigheid op 15 maanden CA voorspellen bij te vroeg geboren kinderen. Een klinische gevolgtrekking hiervan is dat de leeftijd van 3 maanden CA te vroeg is om kinderen te testen wanneer het doel is een valide uitspraak te doen over de latere grofmotorische uitkomst. Dit wijst ook uit dat er, gebruikmakend van de AIMS, voor 6 maanden CA geen valide voorspelling gedaan kan worden over de leeftijd waarop een kind gaat loslopen.

Conclusies

De volgende conclusies kunnen worden getrokken gebaseerd op de studies in dit proefschrift:

- Een differentiaaldiagnostisch screeningsinstrument is vastgesteld om een symptomatische asymmetrie te onderscheiden van een idiopathische in de eerste zes levensmaanden. Het instrument bevat een classificatieschema, klinisch-diagnostische criteria voor de differentiaaldiagnose, en een lijst 'rode vlaggen', gebaseerd op literatuuronderzoek en consensus onder experts. Een expertpanel stelde vast dat het instrument zinvol en efficiënt is voor kinderfysiotherapeuten bij het klinisch onderzoek van asymmetrie op jonge leeftijd. (Deel I, hoofdstuk 2 en 3)
- Bij zeer vroeg geboren kinderen werden substantieel hogere prevalentiewaarden gevonden voor een voorkeurshouding van het hoofd en DP op à terme leeftijd en op 3 maanden CA dan beschreven wordt in de literatuur over op tijd geboren kinderen.



- Een hogere prevalentie onder jongens en meerlingen werd niet consistent aangetoond. (Deel II, hoofdstuk 4 en 5)
- Op de gecorrigeerde leeftijd van 6 maanden scoorde 15.8% (19/120) $\geq 2/6$ op een asymmetrieschaal. Een DP met minimaal Argenta graad II werd gezien bij 23.3% (28/120). De aanwezigheid van een DP op 3 maanden CA voorspelde een grotere kans op een asymmetrische motoriek op 6 maanden CA. Chronische longproblematiek en/of trage grofmotorische rijping op 3 maanden CA voorspelden de kans dat de DP nog aanwezig is op 6 maanden CA. Alle andere factoren, inclusief hantering en positionering, hadden geen significante invloed op het blijven bestaan van de idiopathische asymmetrie op 6 maanden CA.
- Een voorkeurhouding van het hoofd op à terme leeftijd lijkt bij zeer vroeg geboren kinderen een normaal aspect van hun bewegingsrepertoire, waarvan niet met zekerheid te zeggen is dat dit zal leiden tot het blijven bestaan van die asymmetrie. (Deel II, hoofdstuk 5)
- Ondanks goede concurrerende validiteit, kan noch de TIMP noch de AIMS op 3 maanden CA de grofmotorische rijping of de loopvaardigheid op 15 maanden CA voorspellen bij te vroeg geboren kinderen.
- De AIMS-scores op 6 maanden CA verklaren 19% van de variantie in AIMS-scores op 15 maanden CA.
- Het niveau van grofmotorische rijping op 6 maanden CA, en de etniciteit hingen samen met de leeftijd van loslopen, de medische voorgeschiedenis niet.
- De mediane leeftijd waarop kinderen geboren na <30 weken zwangerschap los gingen lopen was 15.7 maanden CA. Zij liepen ongeveer drie maanden later vergeleken met de normpopulatie van de AIMS. (Deel III, hoofdstuk 6)

AAnbevelingen voor de klinisChe prAktijk

De diagnose idiopathische asymmetrie kan alleen gesteld worden door pathologie uit te sluiten. Het differentiaaldiagnostisch screeningsinstrument wordt gezien als een zinvol en efficiënt instrument voor kinderfysiotherapeuten toepasbaar bij het klinisch onderzoek van jonge kinderen met een asymmetrie. De reductie in te onderzoeken items zorgde ervoor dat het instrument praktisch is en weinig tijd kost. Het instrument kan



gebruikt worden om hypothesen te formuleren en te testen tijdens het diagnostisch proces. Ons advies is om de rode vlaggenlijst te gebruiken bij de start van anamnese / onderzoek om ernstige pathologie uit te sluiten. Daarna kunnen de CDC eenvoudig uitgevoerd worden tijdens het eerste onderzoek. Bij twijfel moeten de kinderen verwezen worden naar een (kinder)arts om de diagnose te kunnen bevestigen.

Onze bevindingen wat betreft idiopathische asymmetrie bij zeer vroeg geboren kinderen bevestigen duidelijk dat zij een risicogroep zijn voor het ontwikkelen van een DP. De meerderheid van deze kinderen heeft op TEA een voorkeurshouding en 50% een DP op 3 maanden CA. Daarentegen vonden we ook, doordat we de kinderen prospectief vervolgden, dat het hebben van een voorkeurshouding op TEA niet betekende dat dezelfde kinderen ook op de leeftijd van 6 maanden CA nog een DP lieten zien. Maar welke kinderen hebben nu interventie nodig en bij welke kinderen volstaat het om af te wachten en preventieve adviezen te geven? Er zijn aanwijzingen dat kinderen die langer dan 1 maand na de geboorte zuurstof nodig hebben, en nog sterker bij kinderen die nog zuurstofafhankelijk zijn na 36 weken postmenstruele leeftijd, de kinderen zijn bij wie tijdige interventie op zijn plaats is. Voor de andere kinderen geldt dat het zowel afhangt van het verloop van de motorische ontwikkeling, als van de variabiliteit die het kind laat zien in houdingen of interventie nodig is. Voor alle kinderen is het van groot belang om regelmatig en consistent adviezen te geven aan de ouders over positionering.

De conclusies van de studie over voorspellende waarde van TIMP en AIMS impliceren dat de leeftijd van 3 maanden CA te vroeg is om kinderen te testen wanneer het doel is een valide uitspraak te doen over de latere grofmotorische uitkomst. Dit wijst ook uit dat er, gebruikmakend van de AIMS, voor 6 maanden CA geen valide voorspelling gedaan kan worden over de leeftijd waarop een kind gaat loslopen.

De vertraging in de start van het loslopen ten opzichte van een à terme geboren populatie is aanzienlijk. We bevelen aan om aan de ouders uit te leggen dat deze vertraging normaal is voor zeer vroeg geboren kinderen.



AAnbevelingen voor toekomstig onderzoek

1. Wat betreft de differentiaaldiagnostiek van symptomatische asymmetrie bij jonge kinderen: het differentiaaldiagnostisch screeningsinstrument beschreven in dit proefschrift zal gevalideerd moeten worden. De diagnostische waarde (specificiteit en sensitiviteit) van de geselecteerde rode vlaggen en de klinisch-diagnostische criteria moeten bevestigd worden.

2. Gezien de hoge prevalentie van idiopathische asymmetrie bij prematuur geboren kinderen kan toekomstig onderzoek zich het beste richten op primaire of secundaire preventie van DP, in het bijzonder bij kinderen met chronische longproblematiek.
3. Het prospectief, met een hoge frequentie, bestuderen van motorische ontwikkelings- trajecten van kinderen kan bijdragen aan het beter begrijpen van (variatie in) motorische profielen van typisch (normaal) ontwikkelende kinderen. Wij analyseren nu de data uit onze prospectieve studie om intra-individuele grofmotorische trajecten te beschrijven, gemeten met de AIMS. We zijn daarnaast gestart met het opzetten van een onderzoeksproject om Nederlandse normwaarden voor de AIMS vast te stellen, in samenwerking met de ontwikkelaars van de AIMS in Canada. Tevens kan als onderdeel van dit project uitgezocht worden of updaten van de (Nederlandse) prematurennormen nodig is. Vervolgens zou het, gezien de intra- individuele variabiliteit, een interessante innovatie kunnen zijn om te kijken naar longitudinaal verkregen normwaardes voor de AIMS.

