

! O 6 D + E < . O

Š " ? ' ' V OG3ONW 3W3C3NO3IV
S ? ? ?4 ? 3YÆ?
7 ? ? ÄÄ>3 ? ?

3DV3@3DC,.8:DQVH3,W:G4S !'V:NOG373NO,,D V
3U303DO,C3DN@3PD0W,V4BGGG33D3C3DV

7pZ/k/O7?O'ŽÛz•O?OØOOná]Dn•/İ?

µÄ Sa ? ? ? Û-É " 5 > ?
µÄ / ? ? % 4 ? ? ? u ?? ? "?? ? "X?
tÄ S ? \$ " 4 ? \$?\$? ? ? X?
tÄ D %??? ? ?>?
tÄ o ? \$? % ? ? (L ,L=>D ,>,D)(1L
tÄ Š 4 ? ? ? \$ Q Q ? œ\$ 3a? % ?\$?>?
tÄ]? î \$ 3 ? ?? ~? ? ? ? \$.? 21š3 \$? s ? %?
" X?
tÄ o ? w?? ?u ? ? " B? ?? 3? \$? ? ? ?
5 ? @f? ? ? ? ? ? ? 5 Ü? ? Q Q %?
? ? f ? ? ? É ? ? ? B >?
tÄ ' ?? \$? ? = \$? ° ? ?? ? ? ? " .š 21 > 3° M
5 ? B? ? \$ B? a" ? v ? ? K J ; L . L" D J L
D w ò r ? ? ? ? 4 ? \$? % ? ? ?
tÄ ANRV3DQI,,7R:AOM3DAV,O3QFAP03O8G@=SQ3D93OM,,7O3@3DVÉ V
tÄ S ? \$? % ? ? ? ? ? \$? ? ? % ?
tÄ k ? Q Q ? p ? ? ? ? ? "A?
tÄ ? ? Û? ? \$? œ r >?
tÄ Ö 4 ? "?? ? ?? \$ \$ \$ p ?? B? ±? - ?
? ?? 8 gk? ô B? ~" ? ? \$? " 2? 3 ? ?
% 7 ? ? ? " X?? ? r ? ? ? B " ???
/B¥? ? ? % ? ?
tÄ #=DDJL,AJ..3 .3*D' 3E\$!Æ.DJ>L . L L,FD\$=>4D > ,=L <L! ,L >L >L
.: @W.3 ,LF 1J 5!A.m))ÉB̂V..qm™=d22(7•Ĥ ! L G &" ,L[L]] Éd>q•Ĥ) 1sÉ
,BJ..8 .6(D& 3L, ,LDL 14KD K>LL L I.% ,L 6F -E/.6DJL

S ? ? ? ? ? í?
? ? ? ? ? Z ? ? ? ? úÉ ?
?? 5 | w ? C? IC? 3? \ ?
€" 5 | ? C? 3? \ ?
@ 5 | ? Y? % ð± É 3? \ ?
†? ? ? Y? 3? \ ?

3Q3ID,V4BGG330DORGGI15GICPÉ3DM:3DVGCC3DO,,18/336GH13QI,73DQ3M:>U3DV
R3P0,,IM3BTH3IB:Q@3WNGH73DGC3DVR0G3ON:D13ADBRVR3-1GNN:30V-03OV
1:7:O,,B0P13DO.GCC3DO,,LGICRE:GIVU30G3ON V

(V#\$ V
+ (V &'(V)*V " !V "V'() "(")!! &V # \$V (V "(###& #&!) & V
o/<B0]DD/0

Vraag

Een onderzoeker wil kijken of het effect van povidonjodium vergeleken met chloorhexidine voor de preventie van wondinfecties voor buikoperaties anders is dan voor andere operaties. Met behulp van een dierstudie op varkens wil de onderzoeker dit uitzoeken. Welk ontwerp zou het beste zijn?

1. Cross-over studie bij buikoperaties met povidonjodium en chloorhexidine als behandelingen.
2. Een parallele groep studie met drie groepen: buikoperaties met povidonjodium, buikoperaties met chloorhexidine, heupoperatie met chloorhexidine.
Een 2x2 factorieel ontwerp met behandelingsfactoren Operatie (buik of anders) en Medicatie (povidonjodium of chloorhexidine).

Casus behorende bij de vragen tot en met

De resultaten van een gerandomiseerde studie naar het effect van kauwgom op het postoperatieve herstel van de darmfunctie staan in onderstaande tabel. Een betere werking van de darmen wordt aangegeven door een kortere tijd tot de eerste flatus en defecatie.

Tabel: De resultaten van de studie gegeven als gemiddelde (sd) behalve voor Tijd in ziekenhuis; hier geeft de bovenste regel mediaan (interkwartiel afstand) en de onderste regel gemiddelde (sd) voor de log-getransformeerde scores (natuurlijk logaritme); het betrouwbaarheidsinterval is berekend op basis van de log-getransformeerde scores.

	Controle groep (n=15)	Kauwgomgroep (n=15)	Verschil (95% betrouwbaarheid interval)
Tijd tot eerste flatus (uur)	24.2 G i K	23.3 (7.)	0.9 (-6.3 ; j ~ L
Tijd tot eerste defecatie (uur)	60 (16)	52 (13)	(-4.6 ; 20.6)
Tijd in ziekenhuis (dagen)			0.018 (-0.512 ; 0.549)
mediaan (IQR)	7 (5-10)	7 (5-10)	
gem (sd)	2.017(0.599)	1.999(0.629)	

Vraag

De onderzoekers baseren het effect van kauwgom uitsluitend op de tijd tot eerste **defecatie**. Een verschil van 10 uur wordt als klinisch relevant beschouwd. Ze concluderen dat gebruik van kauwgom geen effect heeft. Is deze conclusie gerechtvaardigd?

1. Ja, want 0 ligt niet in het betrouwbaarheidsinterval.
2. Ja, want er is geen statistisch significant verschil in tijd tot eerste defecatie.
Ja, want het verschil is kleiner dan 10 uur.
4. Nee, want het verschil zou best nog wel 15 uur kunnen zijn.

Q dzd MA9 8 = H „ ? ? 88<EH ?

b T IR?cAd X? „

Vraag

Wat voor design is gebruikt in de studie?

1. Parallele groepen design
2. Cross-over design
- Factorieel design

Vraag

De onderzoekers waren teleurgesteld door het feit dat men geen significante resultaten vond in *tijd tot eerste defecatie*. Hoe zou de power van de studie het beste vergroot kunnen worden? Door ...

1. een cross-over design te gebruiken.
2. een factorieel design te gebruiken.
- f het onderzoek te herhalen in een studie met meer deelnemers.

Casus behorende bij de vragen tot en met

Een huisarts vraagt zich af of het eten van volkorenbrood in vergelijking met wit brood een gunstig effect heeft op de stoelgang. Hij wil de stoelgang meten door proefpersonen plastic bolletjes te laten inslikken, en te meten hoelang na inname deze bolletjes er weer uitkomen: de intestinal transit time (ITT, in uur). Een gemiddeld verschil van 10 uur wordt als klinisch relevant beschouwd. Hiertoe wil hij een experiment plannen. Hij denkt aan drie designs.

- I. Parallele groepen design met twee groepen: witbrood eters en volkorenbrood eters.
- II. Een cross-over design
- III. Een factorieel design met factoren broodsoort en geslacht.

Q d[d M 8 A < , F ? 8 < H ? , ? ? 8 E H , ,

b T IR ? X A d c ? , ,

Het factorieel design is geschikt om te kijken of het 'broodsoort-effect' bij mannen anders is dan bij vrouwen. Onderstaande tabellen geven de resultaten van dit onderzoek weer.

```
2>with(GenderBrood, (tapply(ITT, list(Brood, Gender), mean, na.rm=TRUE)) f e É
A X É means
      male   female
Volkoren 43.20000 52.66667
Wit brood 48.06667 66.26667
```

```
3>with(GenderBrood, (tapply(ITT, list(Brood, Gender), sd, na.rm=TRUE)))
A W É f < 8 É É a C E É d s
      male   female
Volkoren 10.93618 12.41351
Wit brood 10.78005 10.88555
```

```
1>xtabs(F ~ P , É I É ü e - C E É , X • X i y f - P r - f É A 0 É } É „ É
      ú / i Z / I É
ó É o , É      ^ [ É B \ ] % Y \ É
      5 Z Q q l / i É      Ä L É      E K É
      K • É , | 5 5 Z É      Ä L É      E K É
```

Anova Table (Type II tests)

Response: ITT

	DF	value	Pr(>F)
Brood	1	14.841	<2e-16
Gender	1	0.0252	0.878
Brood:Gender	1	0.1392	0.714
Residuals	56		

Codes: 1 = significant at the 0.05 level, 2 = significant at the 0.01 level, 3 = significant at the 0.001 level

```
Call:
lm(formula = ITT ~ Brood + Gender, data = GenderBrood)
```

```
Residuals:
      Min       1Q   Median       3Q      Max
-29.2000  -6.9167   0.3667   8.7500  28.3333
```

```
Coefficients:
```

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	43.200	2.911	14.841	<2e-16
Brood[T.Wit brood]	4.867	4.117	1.182	0.2421
Gender[T.female]	9.467	4.117	2.300	0.0252
Brood[T.Wit brood]:Gender[T.female]	8.733	5.822	1.500	0.1392

Signif. codes: 1 = significant at the 0.05 level, 2 = significant at the 0.01 level, 3 = significant at the 0.001 level

```
Residual standard error: 11.27 on 56 degrees of freedom
Multiple R-squared: 0.3839, Adjusted R-squared: 0.3509
F-statistic: 11.63 on 3 and 56 DF, p-value: 0.00000496
```

Vraag

De ITT is vergeleken tussen mannen en vrouwen. Wat blijkt hieruit?

1. De mannen hebben gemiddeld genomen een langere ITT dan de vrouwen.
2. De mannen hebben gemiddeld genomen een kortere ITT dan de vrouwen.
3. De mannen hebben gemiddeld genomen een even lange ITT als de vrouwen.
4. Op grond van bovenstaande analyses is niet op te maken of mannen een langere dan wel kortere ITT hebben dan vrouwen.

Vraag

Welke van de onderstaande conclusies kan uit deze studie getrokken worden?

1. Er is geen interactie tussen gender en type brood.
2. Het effect van type brood op ITT is voor mannen hetzelfde als voor vrouwen.
3. Er kan op grond van bovenstaande analyses niet geconcludeerd worden of het effect van type brood op ITT voor mannen hetzelfde is als voor vrouwen

Vraag

De huisarts besluit om de data van mannen en vrouwen te combineren. De resultaten staan hieronder.

	mean	sd	se (mean)	0%	25%	50%	75%	100%	ITT:n
Volkoren	47.93333	12.46217	2.275271	14	43.25	46.5	53.75	81	30
Wit brood	57.16667	14.10572	2.575340	31	46.25	59.0	69.50	79	30

Two Sample t-test

```

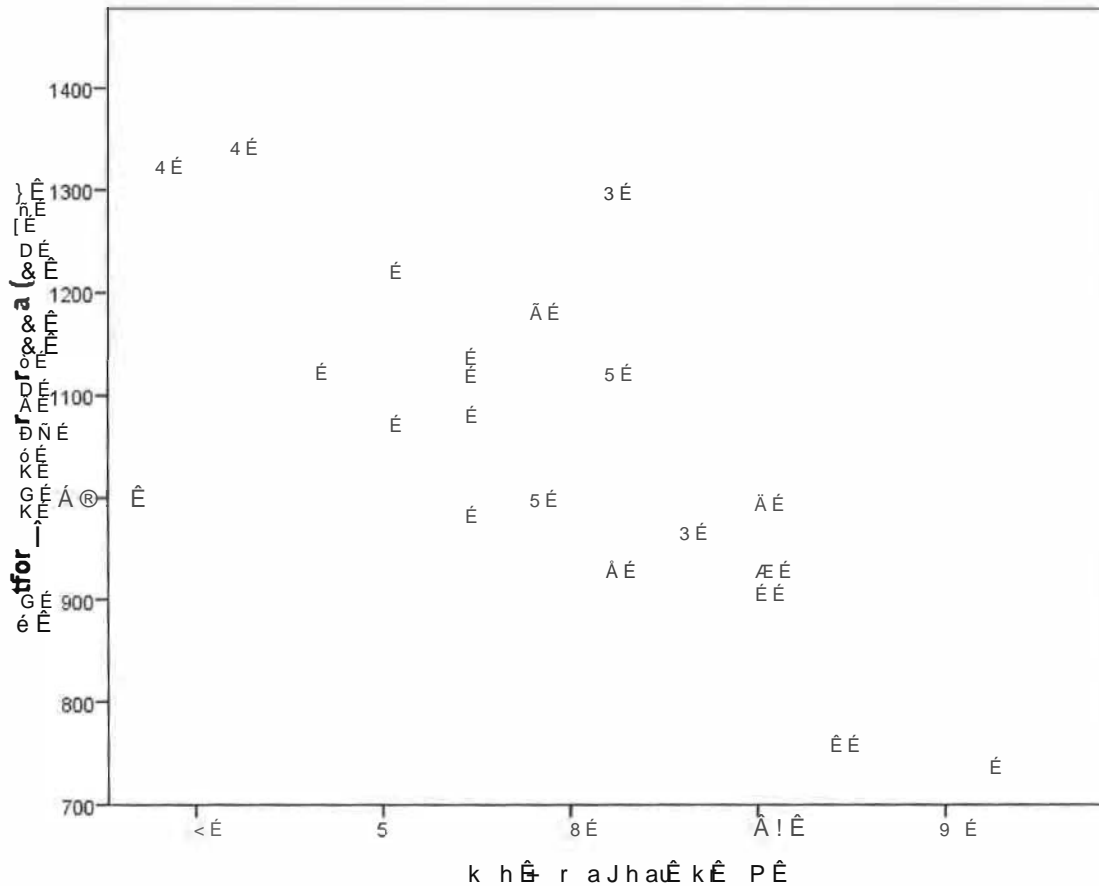
data: ITT by Brood
t = -2.6869, df = 58, p-value = 0.009394
alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
95 percent confidence interval:
-16.112149 -2.354518
sample estimates:
mean in group Volkoren mean in group Wit brood
47.93333 57.16667
    
```

De ITT is vergeleken tussen de twee verschillende soorten brood. Wat blijkt hieruit..

1. Er is een klinisch relevant effect van type brood op ITT want P is kleiner dan 0,01.
 2. Er is geen klinisch relevant effect van type brood op ITT want het gemiddelde verschil is maar 9.2 uur.
- Het is op grond van bovenstaande analyses niet op te maken of het effect van type brood op ITT klinisch relevant is

Casus behorende bij de vragen tot en met

Een internist wil het effect van leefstijl op medicijngebruik (Metformine in mg/dag) onderzoeken bij een groep patiënten met diabetes type 2. Twintig patiënten zijn uitgenodigd en aan hen is gevraagd naar het aantal uren beweging per week en hun medicijngebruik. Onderstaande grafiek geeft het verband tussen het aantal uren beweging en het Metformine gebruik.



Resultaten regressieanalyse:

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Regression	10000	1	10000	1.23	.000 ^b
Residual	80000	19	4210		
Total	90000	20			

- a. Dependent Variable: Metformine na programma (mg/dag)
- b. Predictors: (Constant), Uren beweging per week

Model	Coefficients		t	Sig.	95% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error			Lower Bound	Upper Bound
(Constant)	1000	100	10	.000	800	1200
Uren beweging per week	-100	50	-2	.050	-200	0

- a. Dependent Variable: Metformine na programma (mg/dag)

Vraag

Wat is het gemiddelde verschil in medicatiegebruik van een patiënt die vijf uur per week beweegt ten opzichte van een patiënt die tien uur per week beweegt? Het verschil is ...

1. 50 mg/dag met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 32 tot 67 mg/dag.
2. 250 mg/dag met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 32 tot 67 mg/dag.
3. 250 mg/dag met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 160 tot 335 mg/dag.
4. 500 mg/dag met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 320 tot 670 mg/dag.

Vraag

Het gemiddelde Metformine gebruik van een patiënt die tien uur per week beweegt is:

1. 922 mg/dag
2. 1418 mg/dag
3. 1914 mg/dag

Vraag

De residuele standaarddeviatie bij bovenstaande regressie is ...

1. 100 mg/dag
2. 500 mg/dag
3. 1000 mg/dag
4. 10.000 mg/dag

Casus behorende bij de vragen tot en met

Een vaatchirurg wil onderzoeken of - voorafgaand aan een spataderbehandeling - duplexonderzoek van spataderen (ultrasound) een betere patiënttevredenheid oplevert dan alleen anamnese. Met duplexonderzoek kan beter worden beoordeeld of klachten door de spataderen worden veroorzaakt.

Hiertoe vraagt de chirurg zes weken na behandeling (anamnese of duplexonderzoek) aan patiënten hun tevredenheid weer te geven met behulp van een VAS-score (op een lijntje wordt een kruisje geplaatst; helemaal links betekent zeer ontevreden, helemaal rechts uitermate tevreden). De score wordt uitgedrukt op een schaal van 0 tot 100 (uitermate tevreden).

De chirurg kiest voor een cross-over onderzoek. Patiënten met spataderen aan beide benen worden geïncludeerd. Telkens wordt eerst het linkerbeen behandeld (periode 1) en vervolgens het rechterbeen (periode 2). Geloot wordt of alleen op basis van anamnese de keuze voor de behandeling wordt gemaakt (Behandeling 1) of dat ook het duplexonderzoek wordt toegepast (Behandeling 2).

Een aantal statistische analyses zijn uitgevoerd.

```
Variable: PERIODE_1 #Meting in Periode 1
      mean      sd se(mean) 0%   25%   50%   75% 100%  n
Volgorde 1-2 44.0 15.75507 4.982191 23 29.50 44.5 56.75 68 10
Volgorde 2-1 65.9 12.33288 3.900000 49 59.25 62.0 68.75 93 10
```

```
Variable: PERIODE_2 #Meting in Periode 2
      mean      sd se(mean) 0%   25%   50%   75% 100%  n
Volgorde 1-2 60.7 15.02627 4.751725 37 50.50 64.5 68.50 85 10
Volgorde 2-1 66.7 13.53227 4.279278 44 57.25 67.5 70.75 91 10
```

```
Variable: per_diff #Verschil meting in Periode 2 minus meting in Periode 1
      mean      sd se(mean) 0%   25% 50%   75% 100%  n
Volgorde 1-2 16.7 5.677441 1.795364 9 12.50 17 18.75 28 10
Volgorde 2-1 0.8 8.841820 2.796029 -19 -2.75 3 4.75 13 10
```

```
Variable: sum_p1p2 #Som Periode 1 plus Periode 2
      mean      sd se(mean) 0%   25% 50%   75% 100%  n
Volgorde 1-2 104.7 30.26200 9.569686 63 80.25 108.5 125.25 153 10
Volgorde 2-1 132.6 24.33653 7.695886 93 124.00 128.5 136.75 184 10
```

```
Variable: beh_diff #Verschil meting na behandeling 2 minus meting na behandeling 1
      mean      sd se(mean) 0%   25% 50%   75% 100%  n
Volgorde 1-2 16.7 5.677441 1.795364 9 12.50 17 18.75 28 10
Volgorde 2-1 0.8 8.841820 2.796029 -13 -4.75 -3 2.75 19 10
```

o. 6. 6. 6. c. 6. 6.

#Meting in Periode 1
Two Sample t-test

```
data: UFYDO=F_%eE Groep
t = -0.93829, df = 18, p-value = 0.358
alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
95 percent confidence interval:
-35.192748 33.516204
sample estimates:
mean in group Volgorde 1 mean in group Volgorde 2
```

#Meting in Periode 2
Two Sample t-test

```
data: PERIODE_2 by Groep
t = -0.93829, df = 18, p-value = 0.358
alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
95 percent confidence interval:
-19.434589 17.151711
sample estimates:
mean in group Volgorde 1-2 mean in group Volgorde 2-1
```


Š É Periode verschil: Meting in Periode 2 minus Meting in Periode 1
Two Sample t-test

```
data: per_diff by Groep
t = 4.7851, df = 18, p-value = 0.0001481
alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
95 percent confidence interval:
 8.919021 22.880979
sample estimates:
mean in group Volgorde 1-2 mean in group Volgorde 2-1
      7.000000              0.8
```

o Som Periode 1 plus Periode 2
Two Sample t-test

```
5 É data: sum_plp2 by Groep
t = 2.2719, df = 18, p-value = 0.03559
alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
95 percent confidence interval:
-53.699935 -2.100065
sample estimates:
mean in group Volgorde 1-2 mean in group Volgorde 2-1
      104.7              132.6
```

Verschil Meting na Behandeling 2 minus Meting na Behandeling 1
Two Sample t-test

```
- É data: beh_diff by Groep
t = 5.2666, df = 18, p-value = 0.00005233
alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
95 percent confidence interval:
 10.51902 24.48098
sample estimates:
mean in group Volgorde 1-2 mean in group Volgorde 2-1
      0.000000              -0.8
```

Vraag

Uitgaande van **geen** Carry-over effect: is er een statistisch significant verschil tussen de gemiddelde VAS-score na onderzoek 2 (VAS2) en de gemiddelde VAS-score na onderzoek 1 (VAS1)?

- 1. Nee, de t-waarde is -0,938
- * 2. Ja, de t-waarde is 4,785
- * 3. Ja, de t-waarde is -2,272
- / 0. Ja, de t-waarde is 5,267

Vraag

Uitgaande van **geen** Carry-over effect: wat is de beste schatting voor het verschil tussen de gemiddelde VAS-score na onderzoek 2 (VAS2) en de gemiddelde VAS-score na onderzoek 1 (VAS1)?

1. 7.95 met 95% betrouwbaarheidsinterval (4,5 ; 11,4)
2. 8.75 met 95% betrouwbaarheidsinterval (5,3 ; 12,2)
3. 15.9 met 95% betrouwbaarheidsinterval (8,9 ; 22,9)
4. 17.5 met 95% betrouwbaarheidsinterval (10,5 ; 24,5)

Vraag

Het verschil tussen de gemiddelde VAS-score na onderzoek 2 (VAS2) en de gemiddelde VAS-score na onderzoek 1 (VAS1) kan het best geschat worden met:

1. Verschil VAS2-VAS1=21.9 met 95% betrouwbaarheidsinterval (8,6 ; 35,2)
2. Verschil VAS2-VAS1=6.0 met 95% betrouwbaarheidsinterval (-7,4 ; 19,4)
3. Verschil VAS2-VAS1=8.0 met 95% betrouwbaarheidsinterval (4,5 ; 11,4)
4. Verschil VAS2-VAS1=8.8 met 95% betrouwbaarheidsinterval (5,3 ; 12,2)

Casus behorende bij de vragen) „ en)

Een hersenchirurg wil onderzoeken of chirurgie een goede behandeling is bij kinderen met medicamenteus onbehandelbare epilepsie. De onderzoeksvraag is: Wat zijn de gevolgen van epilepsiechirurgie voor het IQ van kinderen met epilepsie, vergeleken met het continueren van medicatie?

116 patiënten zijn gerandomiseerd naar 'wachlijst' of chirurgie. Twaalf maanden na randomisatie wordt het effect van de behandeling gemeten.

```
#Voor de groep Surgery
      One Sample t-test

data:  delta
t = -1.475, df = 57, p-value = 0.1457
alternative hypothesis: true mean is not equal to 0
95 percent confidence interval:
 -2.9673078  0.4500664
sample estimates:
mean of x
-1.258621

#Voor de groep Normal therapy
      One Sample t-test

data:  delta
t = -7.9607, df = 57, p-value = 7.987e-11
alternative hypothesis: true mean is not equal to 0
95 percent confidence interval:
 -4.790392 -2.864790
sample estimates:
mean of x
-2.525
```

Vraag

Per groep is gekeken naar de verandering in IQ score. Is er een statistisch significant verschil in gemiddelde daling in IQ tussen de twee groepen?

1. Ja, want in de 'Surgery' groep is er geen statistisch significant verschil en in de 'Normal therapy' groep is er wel een statistisch significant verschil.
2. Dat kan op grond van de gegevens in de bovenstaande tabel niet direct geconcludeerd worden.
3. Nee, want de betrouwbaarheidsintervallen overlappen

Vraag

Er is een betere analyse uitgevoerd. Zie de output. IQ is IQ score na twaalf maanden, IQ_BL is de baseline IQ score.

```
Anova Table (Type II tests)

Response: IQ
          Sum Sq  Df  F value  Pr(>F)
Groep          1.010    1      2.558    0.114
IQ_o          11.258   113      0.000    0.999
Residuals     11.248   113      0.000    0.999

---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Call:
lm(formula = "IQ ~ Groep", data = epilepsi)

Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-0.1057  0.3109  0.3109  0.3109  11.2576

Coefficients:
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)    -1.109      0.2702  -4.105 0.00004
Groep[T.Normal therapy]  1.00985      0.39342   2.567 0.01138
IQ_o           1.009847      0.9616186  1.050 0.29758

---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 5.294 on 113 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.9389, Adjusted R-squared:  0.9379
F-statistic: 2.22 on 2 and 113 DF, p-value: 0.00004

>>>
          Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)    -1.937824  -5.2631939  -0.368 0.715352
Groep[T.Normal therapy] -2.557930  -4.5062666  -0.568 0.575931
IQ_o           1.009847   0.9616186   1.050 0.29758
```

Welke test is uitgevoerd en wat is de uitkomst?

1. Er is een two way ANOVA uitgevoerd en het verschil in IQ score tussen de twee groepen is 1,010 met 95% betrouwbaarheid interval (0,962 ; 1,058), P=0,000
2. Er is een two way ANOVA uitgevoerd en het verschil in IQ score tussen de twee groepen is 2,558 met 95% betrouwbaarheid interval (0,610 ; 4,506), P=0,011
3. Er is een ANCOVA uitgevoerd en het verschil in IQ score tussen de twee groepen is 1.010 met 95% betrouwbaarheid interval (0,962 ; 1,058), P=0,000
4. Er is een ANCOVA uitgevoerd en het verschil in IQ score tussen de twee groepen is 2,558 met 95% betrouwbaarheid interval (0,610 ; 4,506), P=0,011

Casus behorende bij de vragen en

In een onderzoek naar het effect van voorlichting op het ervaren van bijwerkingen zijn bij patiënten met borstkanker de volgende ‘behandelingen’ onderzocht.

- I. De patiënt krijgt een optimistisch verhaal over de chemokuur: de bijwerkingen zullen meevallen
- 8 Ê De patiënt krijgt alle bijwerkingen te horen van hoofdpijn tot haaruitval. Er wordt bij iedere bijwerking uitgebreid stilgestaan.
- 8 Ê De patiënt krijgt kort te horen dat er mogelijk bijwerkingen zullen optreden.

Zestig patiënten zijn gerandomiseerd naar een van de drie groepen. Na de chemokuur is het aantal klachten over bijwerkingen genoteerd.

Vraag

Het design van deze studie is een:

1. Parallel groep design
2. Cross-over design
- Factorieel design

Vraag

Je wilt onderzoeken of het aantal klachten verschilt tussen de drie behandelingen. Welke toets kun je het beste hiervoor gebruiken?

1. Gepaarde t-toets
2. One way ANOVA.
3. Two-way ANOVA.

Onderstaande heeft betrekking op vragen tot en met

Artificiële bloedvaten worden gemaakt door een mengsel van een type hars en een smeermiddel te maken. Dit mengsel wordt vervolgens onder hoge druk door een matrijs geperst (geëxtrudeerd). Soms bevatten de bloedvaten beschadigingen (flicks) die het vat onbruikbaar maken. De fabrikant/onderzoeker wil weten of de druk die gebruikt wordt invloed heeft op het aantal flicks. Ze voert daarom een experiment uit waarbij vier verschillende drukken worden gebruikt: 8500, 8700, 8900 en 9100 Pa (aangegeven met “pressure”). Bij iedere druk worden zes partijen bloedvaten gemaakt. De afhankelijke variabele is het percentage flick-vrije bloedvaten dat in een partij aanwezig is (aangegeven met “yield”).

De onderzoeker staat nu voor een keuze: ze kan de variabele “pressure” als continu beschouwen en een lineair regressiemodel opstellen of ze kan een ANOVA doen waarbij ze pressure als onafhankelijke factor beschouwt.

Vraag

Welke extra aanname over de data moet ze doen wanneer ze een ANOVA wil doen in vergelijking met een lineaire regressie?

1. De residuen zijn normaal verdeeld.
2. De observaties zijn onafhankelijk.
3. De residuen hebben een gelijke variantie voor alle voorspelde waarden (homoscedasticiteit).
4. De gemiddeldes van yield voor de verschillende pressures liggen op een lijn.
5. Ze hoeft geen extra aanname te doen.

De onderzoeker besluit om een ANOVA uit te voeren. Hieronder staat een gedeelte van de output:

```
Anova Table (Type III tests)

Response: yield
          Sum Sq Df    F value    Pr(>F)
(Intercept)  51690  1 3421.5851 < 2e-16 ***
Pressure      178   3   3.9313 0.02345 **
Residuals    302  20
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Vraag

Welke conclusie kan op basis van deze analyse getrokken worden?

1. Er is een significant effect van pressure want de p-waarde is 0.023
2. Er is een significant effect van pressure want de p-waarde is < 0.0005
3. Er zijn significante verschillen tussen alle vier pressure condities want de p-waarde is 0.023
4. Er zijn significante verschillen tussen alle vier pressure condities want de p-waarde is < 0.0005

De hars die gebruikt wordt, wordt geproduceerd in batches. De kwaliteit van de hars varieert tussen de batches. Eén batch is voldoende om vier partijen bloedvaten te maken. De onderzoeker moet nu een keuze maken. Ze kan de eerste batch gebruiken om vier partijen bloedvaten te maken met een druk van 8500 en dan de tweede batch gebruiken om vier partijen bloedvaten te maken met een druk van 8700 etc. Ze kan er ook voor kiezen om van de eerste batch één partij te maken met een druk van 8500, één partij te maken met een druk van 8700, één partij te maken met een druk van 8900 en één partij te maken met een druk van 9100 en deze procedure dan te herhalen voor batch 2 etc.

Vraag

De tweede procedure heeft de voorkeur alhoewel het logistiek ingewikkelder is. Dit is omdat dan

1. de residuele variantie kleiner is..
2. je geen last van interacties hebt.
3. batchverschillen onderscheiden kunnen worden van pressure effecten.

Vraag

De onderzoeker analyseert de data met een two-way ANOVA model met alleen de hoofdeffecten voor pressure en batch in het model (en dus geen interactie). Wat is het voordeel van het opnemen van de factor batch? Op deze manier ...

1. kan ze nagaan of er een significant verschil is tussen de vier batches die in de studie gebruikt zijn.
2. kan ze corrigeren voor confounding.
3. kan ze kijken of het effect van pressure afhangt van de batch die gebruikt wordt.
4. zorgt ze voor meer power en smallere betrouwbaarheidsintervallen.

Vraag

Eén van de tools uit de ha-ring toolbox is de tool 'Monitoring van richtlijnen'. Voor welke activiteit draagt de ha-ring website deze tool aan?

1. Evaluatie en revisie
2. Implementatie
3. Publicatie en disseminatie

Vraag

Een richtlijnwerkgroep voor de richtlijn 'Urinerweginfectie' komt voor de laatste keer bijeen. De huisarts uit de groep stelt voor om over vijf jaar het hele traject nog eens over te doen om de richtlijn te herzien.

Hoe wordt deze methode van richtlijnherziening genoemd op de ha-ring website?

1. De levende richtlijn
2. De pragmatische methode
3. De traditionele methode

Vraag

De multidisciplinaire richtlijn 'Dementie' wordt opgesteld door huisartsen, geriaters, ergotherapeuten, fysiotherapeuten, psychologen en wijkverpleegkundigen. De leden van de richtlijnwerkgroep brengen de aanbevelingen mee die vanuit de eigen beroepsgroep zijn geformuleerd voor de dementiezorg. De aanbevelingen worden gegroepeerd naar onderwerp en de eerder verzamelde bewijslast wordt toegevoegd. Vervolgens wordt deze richtlijn gepubliceerd.

Waarom is hier volgens de ha-ring website geen sprake van een multidisciplinaire richtlijn?

1. De afstemming tussen de beroepsgroepen ontbreekt.
2. De richtlijnwerkgroep heeft de meest recente literatuur niet toegevoegd.
3. Niet alle betrokken disciplines zitten in de richtlijnwerkgroep.

Vraag

Bij één van de aanbevelingen uit de richtlijn 'Migraine' staat dat voor het verkrijgen van wetenschappelijk bewijs de volgende sleutelwoorden zijn gebruikt: Headache Pain; Meta-Analysis; Mindfulness Meditation.

Met welk item uit het AGREE instrument kan deze informatie het beste worden beoordeeld?

1. De criteria voor het selecteren van het wetenschappelijk bewijsmateriaal zijn duidelijk beschreven.
2. Er zijn systematische methoden gebruikt voor het zoeken naar wetenschappelijk bewijsmateriaal.

Vraag

Een patiënt komt bij de reumatoloog. Hij vraagt of een bepaalde behandeling bij hem gestart kan worden gezien de gunstige effecten op maar liefst zes verschillende uitkomstmaten. Hij heeft dit gelezen in het maartnummer van "Rheumatology and Therapy", een peer-reviewed journal, uit dit jaar. Daar staat:

"The addition of adalimumab to MTX in MTX-IR patients with moderate-to-severe RA led to improvements in physical function, quality-of-life, work productivity, quality of sleep, satisfaction with treatment medication, and sexual impairment due to RA, regardless of the concomitant MTX dosage."

Bovenstaande informatie is voor de richtlijnwerkgroep aanleiding om de bestaande aanbeveling over medicatie te heroverwegen. Welk van de onderstaande drie argumenten is, gegeven de informatie, het meest doorslaggevend voor de keuze van de werkgroep om de bestaande richtlijn inderdaad te heroverwegen?

1. De methodologie achter het bewijs is solide.
2. Het is recent bewijs.
3. Het nieuwe bewijs wordt aangedragen door een patiënt.

Vraag

Een 45-jarige man hoest sinds een week en is benauwd. De huisarts diagnosticeert een pneumonie en twijfelt of hij amoxicilline of doxycycline zal voorschrijven als antibioticum. De patiënt geeft de voorkeur aan amoxicilline, omdat zijn buurman daar goede ervaringen mee heeft. Meneer vertelt ook, dat hij volgende week op vakantie gaat naar de zon. Doxycycline maakt de huid gevoeliger voor UV-licht. Gezamenlijk wordt besloten amoxicilline voor te schrijven.

Welke argumentatie past het beste bij persoonsgerichte zorg?

De huisarts schrijft in overleg met de patiënt amoxicilline voor, omdat de patiënt ...

1. binnen een week op vakantie gaat naar een subtropisch eiland.
2. verteld heeft dat zijn buurman hele goede ervaringen heeft gehad met amoxicilline.

Vraag

Een groep richtlijnontwikkelaars twijfelt over de te gebruiken methode in een studie-opzet naar mogelijke belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie van de richtlijn 'Pancreascarcinoom'. Uit de literatuur is weinig bekend over mogelijke beïnvloedende factoren en de groep heeft weinig tijd.

Welke methode heeft in deze situatie de voorkeur?

1. Analyse van routinematig verkregen data
2. Focusgroep
3. Survey

Vraag

Uit onderzoek blijkt een lage adherentie aan de richtlijn 'Overmatig bloedverlies na een bevalling'. Tijdens de analyse naar belemmerende en bevorderende factoren geven zorgprofessionals aan dat er vaak verwarring is op de verloskamer over wie wat doet, met name als er tegelijkertijd veel personeel in de verloskamer is.

Volgens het "framework" van Flottorp (2013) hebben we hier te maken met aspecten uit het domein:

1. "Capacity for organisational change"
2. "Health professionals"
3. "Professional interaction"

Vraag

Welke indeling van strategieën voor implementatie van richtlijnen is het meest gericht op het principe van "Steering to Guiding"?

De indeling van ...

1. de Cochrane EPOC groep.
2. Kok.
3. van Woerkom.

Vraag

De GRADE-systematiek benoemt aspecten die de kwaliteitsbeoordeling van randomized clinical trials (RCTs) verlagen. Wanneer patiëntenaantallen lager zijn dan benodigd volgens de powerberekening, zal er sprake zijn van ...

1. "Imprecision"
2. "Inconsistency of results"
3. "Indirectness of evidence"

Vraag

Er bestaan vele theorieën over gedragsverandering. Een belangrijke groep theorieën beschrijft hoe je bepaalde factoren die gerelateerd zijn aan gedrag, effectief kunt beïnvloeden.

Dit zijn ...

1. impacttheorieën
2. procestheorieën

Vraag

De richtlijn 'Orgaandonatie na euthanasie' uit 2017 is bedoeld om de autonome wens van de euthanasiepatiënt (die na hun dood hun organen willen doneren) op een professionele manier recht te doen. Zo wordt de autonomie van patiënten versterkt.

Uit de richtlijn blijkt ook professionele autonomie. Waarom?

Omdat de richtlijn ...

1. collectieve professionele autonomie inperkt.
2. collectieve professionele autonomie uitdrukt.
3. individuele professionele autonomie uitdrukt.

Vraag

De inbreng van patiënten bij het ontwikkelen van richtlijnen vergroot de kans op goede kwaliteit van zorg vooral, omdat ...

1. de diversiteit van argumenten toeneemt.
2. de specificiteit van de aanbevelingen toeneemt.
3. het aantal aanbevelingen toeneemt.

Vraag

De organisatie van zorg in een zorgnetwerk betekent dat richtlijnen moeten worden aangepast. Deze aanpassing is met name gericht op ...

1. het beschrijven van de interprofessionele samenwerking in een zorgnetwerk.
2. het bundelen van richtlijnen van de diverse beroepsgroepen uit het zorgnetwerk.
3. het schrijven van een aparte paragraaf over de organisatie van een zorgnetwerk.

Vraag

Welke van de onderstaande uitspraken geeft het beste weer wat richtlijnen kunnen betekenen in de klinische praktijk?

Een richtlijn ...

1. geeft duidelijk aan of een bepaalde handeling wel of niet moet worden uitgevoerd.
2. geeft een overzicht van de meest recente artikelen over een specifiek onderwerp.
3. helpt bij de keuze van een behandelmethode voor een specifieke patiëntencasus.

Vraag

Big data wordt vaak gedefinieerd aan de hand van de drie V's. Welk van de drie V's scheidt de mogelijkheid om dynamische interventies te ontwerpen?

1. Variety
2. Velocity
3. Volume

Vraag

Voor het beantwoorden van een onderzoeksvraag over de gezondheidseffecten van luchtverontreiniging wordt een koppeling gemaakt tussen metingen van luchtkwaliteit verkregen met sensoren in satellieten en elektronische patiëntendossiers. Van welk type big data wordt hierbij gebruik gemaakt?

1. Big primary data
2. Big secondary data

Vraag

Gegevens uit elektronische patiëntendossiers die nodig zijn voor het beantwoorden van een onderzoeksvraag staan alleen vermeld als notities. Welke techniek kan gebruikt worden voor het extraheren van deze data?

1. Data mining
2. Natural language processing
3. Nowcasting

Vraag

In onderzoek waarbij een koppeling gemaakt wordt tussen verschillende databases is vaak sprake van grote hoeveelheden missende data voor bepaalde variabelen. Wat is het gevaar hiervan wanneer een standaardanalyse met een complete case analysis uitgevoerd zou worden?

1. Confounding by indication
2. Informatiebias
3. Reverse causation
4. Selectiebias

Vraag

Wat is een belangrijke beperking bij het gebruik van nationale registraties van bepaalde ziekten, geboortes, aangeboren afwijkingen, etc. voor biomedisch onderzoek?

1. De validiteit van de data is veelal onbekend.
2. Er moet eerst *informed consent* verkregen worden van de mensen opgenomen in de registratie.
3. Klinisch relevante vraagstellingen kunnen hier niet mee beantwoord worden.

Casus behorend bij vraag tot en met

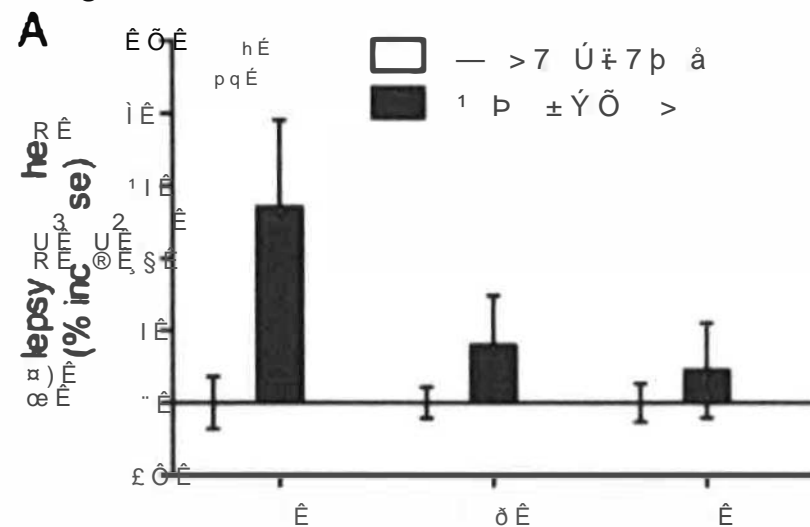
Stress wordt vaak genoemd als veroorzaker van epileptische aanvallen. Bij Nederlandse kinderen wordt de Sinterklaasperiode vaak geassocieerd met een hogere frequentie van epileptische aanvallen. Om deze associatie te onderzoeken gebruikten van Campen en collegae (*Epilepsy Behavior* 2014) gegevens uit Google Trends tussen 2004 en 2013 voor Nederland en twee landen (VS en Verenigd Koninkrijk) waar geen Sinterklaas gevierd wordt.

Vraag

Welke zoekterm of zoektermen in Google Trends kunnen het best gebruikt worden om deze associatie te onderzoeken?

1. Epilepsie
2. Epilepsie + Sinterklaas
3. Epilepsie + aanval
4. Epilepsie + aanval + Sinterklaas

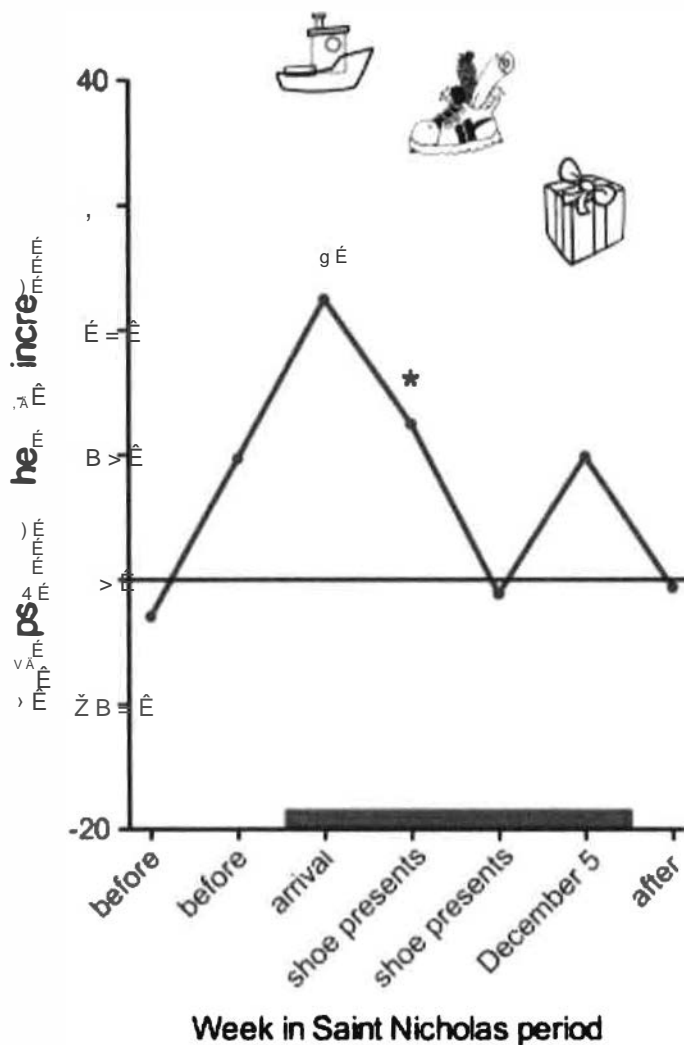
Vraag



Afbeelding 1 (Gemiddelde ± 95% betrouwbaarheidsinterval; *p<0,05)

In Afbeelding 1 wordt de relatieve stijging van het aantal zoekopdrachten naar epilepsie in de Sinterklaasperiode vergeleken met het aantal zoekopdrachten in de rest van het jaar. Wat is de conclusie die getrokken kan worden uit deze gegevens?

1. In Nederland worden meer zoekopdrachten naar epilepsie uitgevoerd dan in de VS en het Verenigd Koninkrijk.
2. Het gemiddeld aantal zoekopdrachten naar epilepsie is in Nederland tijdens de Sinterklaasperiode hoger dan gedurende de rest van het jaar.
3. In de Sinterklaasperiode zoekt 14% van de Nederlanders naar epilepsie.

Vraag

Afbeelding 2 (Gemiddelde \pm 95% betrouwbaarheidsinterval; * $p < 0,05$ t.o.v. baseline)

Er is ook meer in detail gekeken naar de wekelijkse zoekopdrachten in de Sinterklaasperiode in Nederland (Afbeelding 2). Welke conclusie kan hieruit getrokken worden?

1. De aankomst van Sinterklaas levert meer stress op dan Pakjesavond.
2. De Sinterklaasperiode lokt epileptische aanvallen uit.
3. Er is een associatie tussen het begin van de Sinterklaasperiode en het relatieve aantal zoekopdrachten naar "epilepsie".

Vraag

Voor welk type studies in het domein van epidemiologie/volksgezondheid is het gebruik van 'big data' technologieën het meest geschikt?

1. Hypothese genererende experimentele studies
2. Hypothese genererende observationele studies
3. Hypothesetestende experimentele studies
4. Hypothesetestende observationele studies

Vraag

Het is moeilijk om de causale relatie tussen copy number variants (CNVs) en kanker te bepalen. Wat is de belangrijkste reden waarom dat zo moeilijk is?

1. De meeste CNVs hebben geen effect op het fenotype en dus ook niet op de kans om kanker te ontwikkelen.
2. Er zijn zoveel CNVs die verschillen tussen mensen dat het moeilijk is te bepalen welke CNV de oorzaak is van de kanker.
3. Kanker zelf leidt tot veel CNVs en het is dus moeilijk om te bepalen welke CNVs oorzaak zijn en welke het gevolg van kanker.
4. Van veel regio's in het humane genoom weten we de functie niet, dus het is moeilijk te bepalen welke regio's via duplicatie kanker kunnen veroorzaken.

Casus behorend bij vraag en

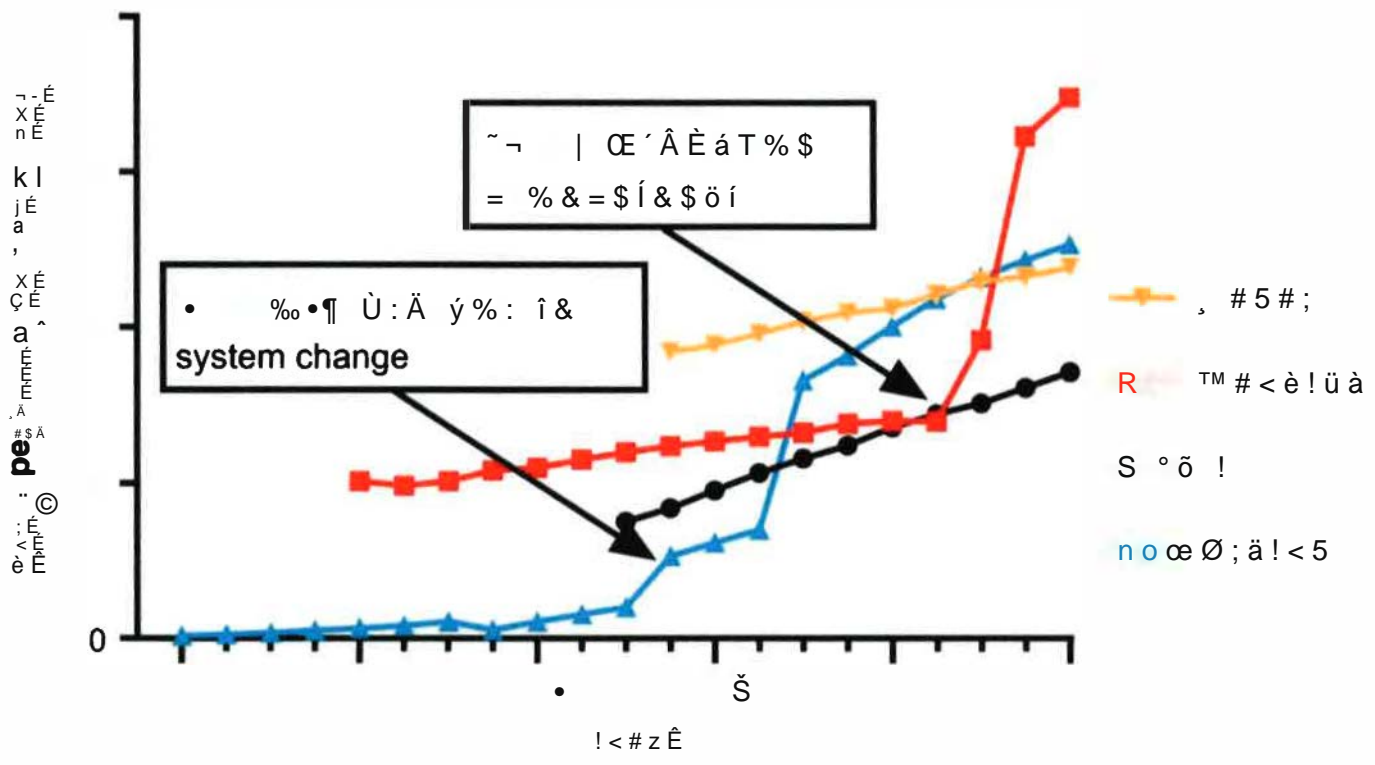
Paracetamol is het meest gebruikte analgeticum in Europa, maar er zijn twijfels over de veiligheid. Het wordt voorgeschreven door artsen en is zonder recept verkrijgbaar. Hierdoor is het lastig vast te stellen hoeveel dit medicijn gebruikt wordt. Wastesson en collegae (*Basic Clinical Pharmacology Toxicology* 2018) hebben gekeken naar de hoeveelheid voorgeschreven en verkocht paracetamol uit Scandinavische landen om hier meer inzicht in te krijgen.

Vraag

Ondanks de beschikbaarheid van gegevens over zowel voorgeschreven paracetamol als vrij verkrijgbaar paracetamol, worden de resultaten voor beide bronnen niet gecombineerd in het artikel (m.a.w. geen totale blootstelling aan paracetamol). Waarom is dat?

1. De blootstelling op populatieniveau is klinisch relevanter dan blootstelling op individueel niveau.
2. Er is sprake van effect-modificatie, waardoor de resultaten gestratificeerd gepresenteerd moeten worden.
3. Vanwege de aard van de data kan geen koppeling gemaakt worden, waardoor individueel gebruik niet vast te stellen is.

Vraag



In de bovenstaande afbeelding is het aantal mensen dat paracetamol voorgeschreven kreeg per 1000 inwoners per jaar weergegeven voor vier Scandinavische landen. Welke conclusie kan hieruit getrokken worden?

1. Aanpassingen in de vergoeding van medicijnen – zoals in 2006 in Finland – hebben ook effect op het aantal gebruikers van voorgeschreven paracetamol in de buurlanden.
2. In 2015 werd in Denemarken door meer inwoners paracetamol gebruikt dan in de andere landen.
3. Paracetamol wordt in Scandinavische landen aan steeds meer inwoners voorgeschreven.

Vraag

Bacteriën zoals *Bordetella pertussis* hebben “core genes” en “variable genes” waardoor ze zich aan kunnen passen aan veranderende omstandigheden. Wat zijn “core genes” en wat zijn “variable genes”.

(“Core genes” zijn genen die gelocaliseerd zijn in het midden (“core”) van het genoom, “variable genes” liggen aan de variabele buitenkant.

2. “Core genes” zijn genen die altijd aanwezig zijn in de genomen die vergeleken worden, “variable genes” zijn genen waarvan de aanwezigheid sterk varieert tussen genomen.
3. “Core genes” zijn genen die altijd essentieel zijn voor infectie door *B. pertussis*, “variable genes” zijn genen die soms essentieel zijn voor infectie.
4. “Core genes” zijn genen waarvan de sequentie goed geconserveerd is, “variable genes” zijn genen waarvan de sequentie varieert tussen genomen.

Vraag

Homologie detectie van eiwitten gebruikt “amino acid substitution matrices” zoals de BLOSUM62 matrix. Hoe wordt in deze matrix aangegeven dat aminozuren elkaar vaker vervangen in een eiwit dan verwacht in een random model?

(De scores zijn “reals”, scores hoger dan 1 geven aan dat aminozuren elkaar vaker vervangen dan verwacht in een random model.

2. De scores zijn “reals”, scores hoger dan 0,5 geven aan dat aminozuren elkaar vaker vervangen dan verwacht in een random model.
3. Dit wordt aangegeven met integers. Scores boven de 0 geven aan dat aminozuren elkaar vaker vervangen dan verwacht in een random model.
4. Dit wordt aangegeven met integers. Scores onder de 0 geven aan dat aminozuren elkaar vaker vervangen dan verwacht in een random model.

Vraag

Homologie-detectie van DNA sequenties met Blast is een belangrijk algoritme in de bioinformatica. Wat doet Blast?

Blast zoekt naar sequenties ...

die dezelfde nucleotidenfrequenties hebben.

2. die dezelfde functie hebben als de query-sequentie.
3. waarvan de nucleotiden dezelfde drie-dimensionale structuur aannemen.
4. waarvan de volgorde van de nucleotiden veel op de query-sequentie lijkt.

Vraag

Als we Blast gebruiken om homologen van een eiwit te vinden, kun je het beste zoeken met de ...

rDNA sequentie die codeert voor het eiwit.

2. eiwit-sequentie.
3. DNA of eiwit-sequentie (beiden bevatten dezelfde informatie)

Vraag

Het centrale paradigma in de celbiologie is dat dubbelstrengs DNA wordt omgezet in enkelstrengs RNA wat gebruikt wordt als template om eiwit te maken. Hoeveel potentiële reading frames heeft een stuk DNA om het in een eiwit te vertalen?

- 1.
- 2.
- 6
- 9

Vraag

Als twee sequenties homoloog zijn, wat betekent dat voor die sequenties?

De sequenties ...

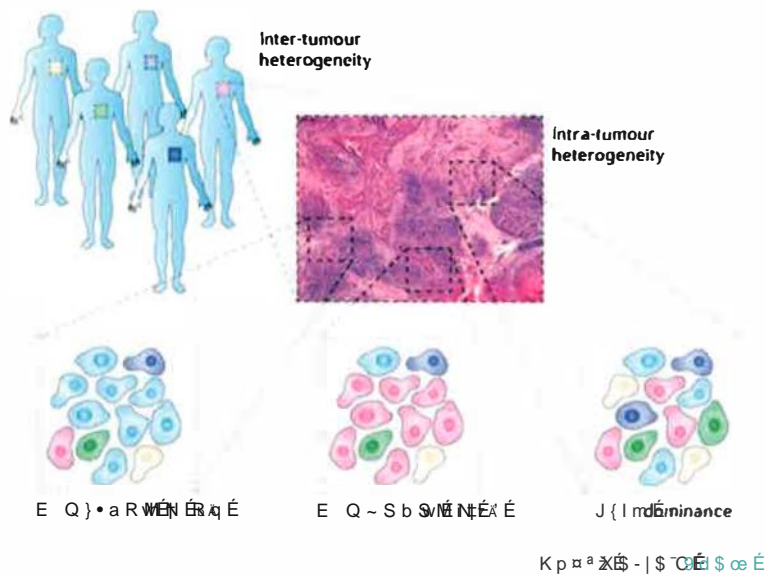
1. hebben dezelfde voorouder.
2. hebben dezelfde moleculaire functie, maar een verschillende voorouder.
3. komen van hetzelfde organisme.

Vraag

Hoe weten we dat de E waarden die berekend worden in homologie-bepalingen van eiwitten betrouwbaar zijn? We hebben dat getest door voor eiwitten die voorspeld waren homoloog te zijn de ...

1. wstructuur te vergelijken.
2. DNA sequenties te vergelijken.
3. functies te vergelijken.
4. posities in het genoom te vergelijken.

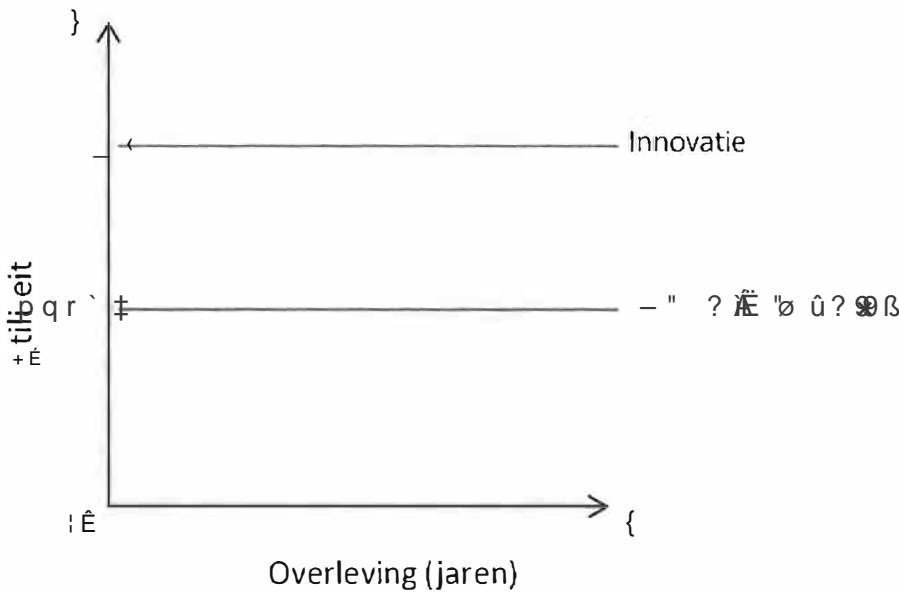
Vraag



In bovenstaande afbeelding zie je een schematische weergave van inter-tumor heterogeniteit en intra-tumor heterogeniteit. Voor het ontwikkelen van een personalized healthcare strategie is het belangrijk om patiënten te kunnen classificeren, op basis van biologische verschillen, in subgroepen die een gelijke prognose en reactie op behandeling hebben. Welke vorm van heterogeniteit draagt bij aan het succes van een dergelijke classificatie?

1. Inter-tumor heterogeniteit
2. Intra-tumor heterogeniteit

Vraag



Bovenstaande figuur laat een hypothetisch scenario zien waarin de maximale impact van een potentiële innovatie wordt vergeleken met de bestaande praktijk. Wat is de headroom voor deze innovatie?

1. 0.3 QALYs
2. 0.8 QALYs
3. 3 QALYs
4. 8 QALYs

Vraag

Bij een bepaalde behandeling zijn er drie mogelijke uitkomsten: I) genezen, II) leven met een chronische ziekte, en III) dood. Een onderzoek heeft verder gevonden dat de utiliteiten van I, II en III als volgt zijn: 0,95; 0,50 en 0. En deze uitkomsten vinden plaats met de bijbehorende kansen 0,5; 0,4 en 0,1.

Wat is dan de te verwachten opbrengst van de behandeling?

1. 0,475
2. 0,675
3. 0,950

$$0,95 \cdot 0,5 = 0,475$$

$$1 + \hat{E} \cdot 0,4 = m \hat{E} \cdot n \hat{E}$$

$$\hat{Q}_{B \hat{E}} \hat{P} \hat{n}$$

Vraag

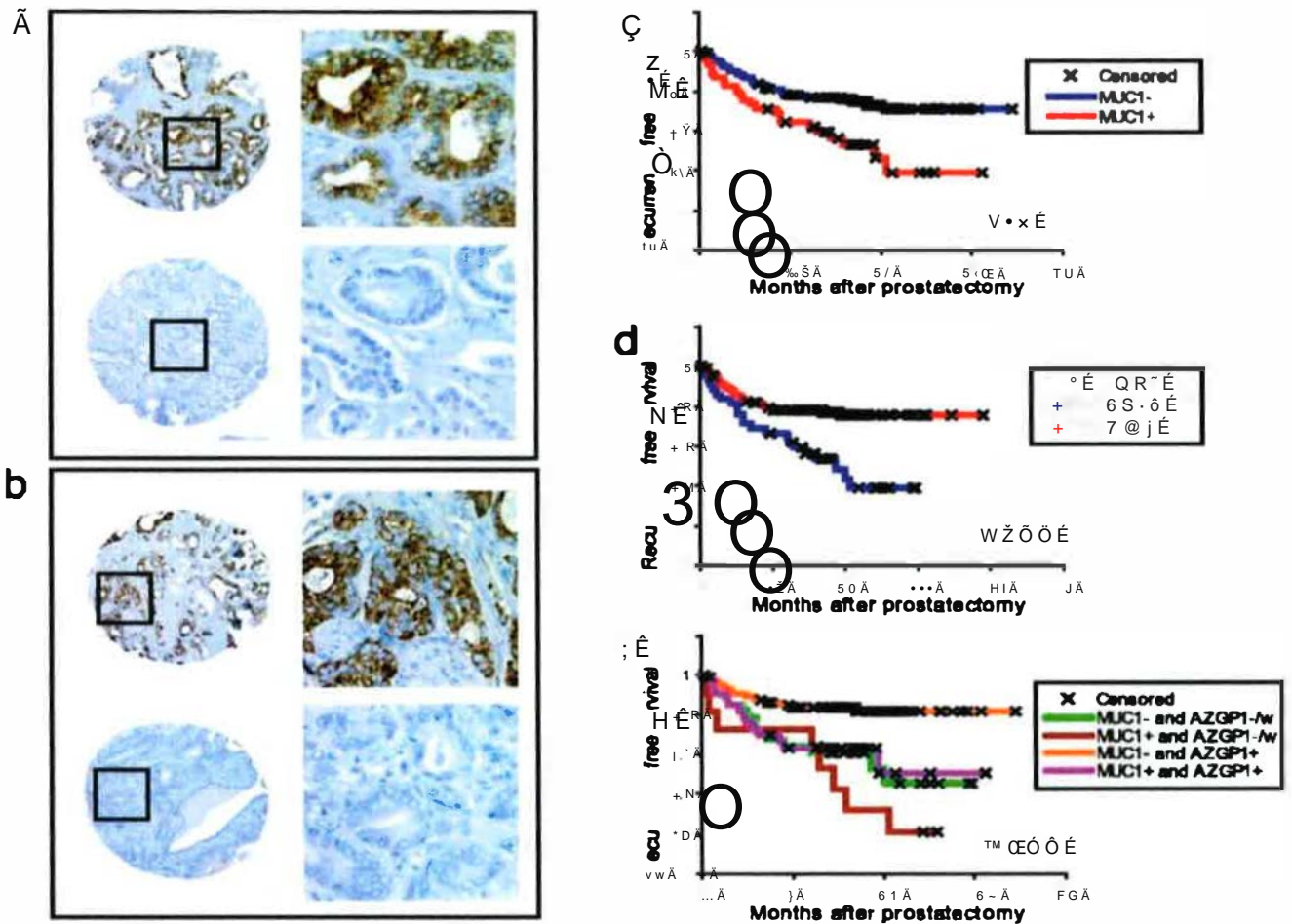
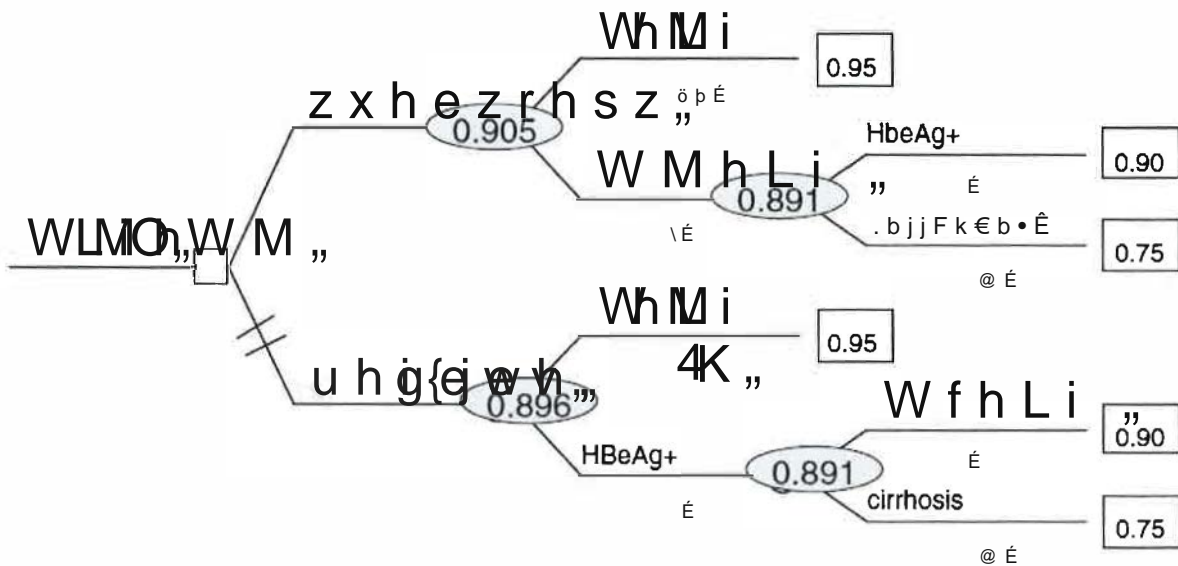


Figure: Immunohistochemical staining of a prostate cancer tissue microarray. Representative positively and negatively staining cores are shown for the proteins encoded by the genes MUC1 (a) and AZGP1 (b). Recurrence-free survival analysis based on immunostaining for MUC1 (c), AZGP1 (d) or both (e) is also shown.

Wat zou, gebruikmakend van bovenstaande informatie over moleculaire variatie bij prostaatkanker, een beloftevolle personalized healthcare innovatie zijn?

1. Een prognostische test
2. Een persoonlijke behandeling

Vraag



Legenda: CHB = Chronische hepatitis B; HBeAg = hepatitis B e antigen.

Bovenstaande afbeelding laat een besliskundig model zien voor HBeAg-positieve (HBeAg+) chronische hepatitis B (CHB). Dit model evalueert de effecten van behandeling, met een follow-up van 1 jaar, op de klaring van HBeAg bij patiënten met HBeAg+ CHB. Van patiënten die klaring van HBeAg bereiken wordt aangenomen dat ze geen cirrose ontwikkelen, en daarom wordt er geen keuzeknoop weergegeven voor de toestand HBeAg-.

Wat is de te verwachten waarde van de reguliere zorg?

- 1. 0,891
- 2. 0,896
- 3. 0,905

u 0855
v 2 @.