

CAT MWO1:

Epidemiologie en statistiek

Instructie: Bij de epidemiologie en statistiekvragen (vraag 1 t/m 6) mag tijdens de berekeningen tussentijds afgerond worden op 2 decimalen.

Vraag 1:

a. Geef het meetniveau aan van de vier onderstaande variabelen. (2 punten)

- body mass index in kg/m^2
- kwaliteit van slaap (slecht, matig, voldoende, goed, uitstekend)
- opleiding in jaren
- provincie
- body mass index in kg/m^2 : interval of continu (1 van 2 antwoorden is genoeg)
- kwaliteit van slaap (slecht, matig, voldoende, goed, uitstekend): ordinaal
- opleiding in jaren: interval of continu (1 van 2 antwoorden is genoeg)
- provincie: nominaal

(2 punten indien alle meetniveaus correct; anders 0 punten)

Leerdoel 1

Belangrijkste wijziging: opleiding in jaren als ordinale/categoriale variabele (uitgaande van bijv. een 3-jarige opleiding). Discreet ook goed gerekend. Bij nominale en ordinale variabelen is de term categoriaal ook goed gerekend.

b. Beschrijf 3 manieren om de normaliteit van een continue variabele vast te stellen. (2 punten)

- Vergelijken gemiddelde en mediaan
- Verdeling bekijken met behulp van een histogram (alleen "histogram" ook goed rekenen)
- Vergelijken van het gemiddelde en de standaard deviatie

(2 punten indien alle methoden genoemd worden; anders 0 punten)

Leerdoel 1 en 3

Belangrijkste wijziging: Andere methoden goed gerekend (bijv. verdeling bekijken met behulp van boxplot; kijken of 95% van de waarden binnen het gemiddelde en $\pm 2SD$ liggen)

Vraag 2:

Hieronder worden twee vraagstellingen genoemd. Noem voor iedere vraagstelling welke onderzoeksvorm zich het beste leent om de vraagstellingen te beantwoorden. Licht beide keuzes toe met een argument (1 punt per onderzoeksvorm en 1 punt per toelichting)

1. Is roken geassocieerd aan bijnierkanker, een zeldzame kankersoort?

Patiënt-controleonderzoek. (1 punt)

Toelichting: Omdat het hier gaat om een zeldzame aandoening (1 punt), is het niet mogelijk om een prospectief cohortonderzoek uit te voeren. Een patiënt-controleonderzoek waarbij teruggevraagd wordt naar het rookgedrag bij patiënten met bijnierkanker + bijpassende controles is het meest efficiënte design.

Leerdoel 2

2. Is de hoeveelheid slaap gerelateerd aan de mate van stress die eerstejaarsgeneeskunde studenten ondervinden?

Transversaal of cross-sectioneel cohortonderzoek, ofwel survey. (1 punt, 1 term is voldoende)

Toelichting: Je bent geïnteresseerd in data op 1 moment (1 punt). Door een transversaal of cross-sectioneel cohortonderzoek, ofwel survey, uit te voeren, kun je bij eerstejaarsgeneeskundestudenten uitvragen hoeveel zij gemiddeld slapen en hoe hun stressniveau is.

Leerdoel 2

Belangrijkste wijziging: 1 punt voor minder voor de hand liggende designs die wel mogelijk zijn.

Vraag 3:

Een onderzoeker bestudeert de relatie tussen roken en longfunctie in de AGGO (Amsterdams Groei en Gezondheids Onderzoek) database. Dit resulteert in de volgende SPSS output.

Output 1:

Group Statistics					
	roken Rook je	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
pf peak flow in l/sec	0 nee	288	9,129	2,3069	,1359
	1 ja	88	9,188	2,6718	,2848

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
pf peak flow in l/sec	Equal variances assumed	3,985	,047	-,199	374	,842	-,0581	,2919	-,6321	,5160
	Equal variances not assumed			-,184	129,120	,854	-,0581	,3156	-,6824	,5663

De onderzoeker vraagt zich af of geslacht een effectmodifier of confounder is.

Stratificatie geeft de volgende output:

Output 2:

Mannen:

Group Statistics^a

	roken Rook je	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
pf peak flow in l/sec	0 nee	127	10,998	1,9302	,1713
	1 ja	49	10,739	2,4156	,3451

a. sekse Geslacht = 0 man

Independent Samples Test^a

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
pf peak flow in l/sec	Equal variances assumed	4,901	,028	,743	174	,459	,2592	,3490	-,4297	,9481
	Equal variances not assumed			,673	72,875	,503	,2592	,3853	-,5087	1,0270

a. sekse Geslacht = 0 man

Vrouwen:

	roken Rook je	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
pf peak flow in l/sec	0 nee	161	7,656	1,2864	,1014
	1 ja	39	7,238	1,4037	,2248

a. sekse Geslacht = 1 vrouw

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
pf peak flow in l/sec	Equal variances assumed	,293	,589	1,784	198	,076	,4171	,2337	-,0439	,8780
	Equal variances not assumed			1,691	54,499	,096	,4171	,2466	-,0772	,9113

a. sekse Geslacht = 1 vrouw

Bekijk output 1 en 2

a. Is geslacht een effectmodifier, een confounder of geen van beiden? (1 punt)

Confounder

(1 punt)

Leerdoel 2 en 4

b. Leg uit hoe je tot dit antwoord bent gekomen. (3 punten)

Stap 1: Het ruwe groepsverschil = -0,0581

Stap 2/3: Stratificeren op geslacht levert de volgende groepsverschillen en betrouwbaarheidsintervallen op: Mannen: mean difference = 0,2592 (-0,5087– 1,0270); vrouwen: mean difference = 0,4171 (-0,0439 - 0,8780). De stratumspecifieke effectmaten vallen binnen het betrouwbaarheidsinterval van de andere effectmaat. Conclusie: geslacht is geen significante effectmodifier.

Stap 4. De gepoolde effectmaat is 0,33815. Deze wijkt meer dan 10% af van de ruwe effectmaat.

(2 punten indien stap 4 beschreven wordt; 1 punt indien stap 2/3 beschreven wordt; totaal 3 punten)

Leerdoel 4

c. Welke effectmaat rapporteer je? 2 punten

De gepoolde effectmaat, ofwel 0,33815 (2 punten als de gepoolde effectmaat genoemd wordt, of als het betreffende gemiddelde verschil genoemd wordt).

Leerdoel 4

Belangrijkste wijziging: Indien het antwoord in lijn is met het antwoord bij 3a goed gerekend.

Vraag 4:

CASUS: HET GEWICHT VAN KINDEREN

Regelmatig is te lezen in de krant of in een tijdschrift: "Nederlandse kinderen worden dikker en bewegen minder". Een jeugdarts doet onderzoek of kinderen tegenwoordig inderdaad zwaarder zijn dan vroeger. Zij heeft daarvoor de beschikking over twee grote ($n=10.000$) steekproeven (1980 en 2005) uit de Nederlandse bevolking. Het betreft allemaal jongens in de leeftijd van 10-12 jaar. Het gemiddelde gewicht in 1980 was 40,3 kg en het gemiddelde gewicht in 2005 was 40,9 kg. De standaardafwijking was in 1980 10,1 kg en in 2005 15,8 kg.

- a. Beschrijf twee manieren om te onderzoeken of er een significant verschil is in gewicht tussen Nederlandse kinderen van 10-12 jaar in 1980 en die in 2005. (1 punt per goede manier)

T-toets (1 punt) of het betrouwbaarheidsinterval rond het verschil (1 punt).

Leerdoel 4

Belangrijkste wijziging: Z-toets goed gerekend.

Het 99% betrouwbaarheidsinterval rondom het verschil in gewicht tussen Nederlandse kinderen van 10-12 jaar in 1980 en die in 2005 loopt van 0,12 – 1,08.

- b. Moeten jeugdartsen zich zorgen maken op basis van bovenstaande bevindingen? Licht het antwoord toe. (2 punten)

Op basis hiervan zullen de jeugdartsen zich geen zorgen maken: de gemiddelden verschillen weliswaar statistisch significant, maar het absolute verschil is klein (minder dan een kilo). De significantie wordt vooral veroorzaakt door de grootte van de steekproeven. Dat het verschil statistisch significant is, is niet overtuigend en betekent niet automatisch klinische relevantie. (2 punten voor goede antwoord inclusief toelichting)

Leerdoel 2

De onderzoeker was ook in staat om een deel van de populatie uit 2005 te volgen over de tijd om te kijken of het ontwikkelen van overgewicht samenhangt met al dan niet sporten. Om deze vraag te beantwoorden werden 200 jongens zonder overgewicht geselecteerd waarvan de helft sporter was en de andere helft niet. De jongens werden 5 jaar lang gevolgd en na 5 jaar bleek 10% van de sportende jongens overgewicht te hebben ontwikkeld en 30% van de niet sportende jongens.

- c. Bereken het relatief risico en het bijbehorende 95% betrouwbaarheidsinterval voor niet sporten versus wel sporten voor het ontwikkelen van overgewicht. Tijdens de berekening mag tussentijds afgerond worden op 2 decimalen. (4 punten)

$$\text{Gegeven: } se[\ln(\text{RR})] = \sqrt{\left[\frac{1}{a} - \frac{1}{(a+b)} + \frac{1}{c} - \frac{1}{(c+d)} \right]}$$

Niet sporten: 100 jongens, 30 ontwikkelen er overgewicht, 70 niet.

Wel sporten: 100 jongens, 10 ontwikkelen er overgewicht, 90 niet.

$$RR = (30/100) / (10/100) = 3$$

$$se[\ln(RR)] = \sqrt{\left[\frac{1}{30} - \frac{1}{(30+70)} + \frac{1}{10} - \frac{1}{(10+90)} \right]} = 0,34$$

95%BI = $\ln(RR) \pm 1,96 * se[\ln(RR)] = \ln(3) \pm 1,96 * 0,34 = (0,43 - 1,76)$. Hier nemen we de e-macht van en dan krijgen we: 1.54 – 5.81.

(2 punten voor RR = 3 en 2 punten voor 95% BI = (1,54 – 5,81); de onder- en bovengrens mogen iets verschillen; de volgende range van waarde mag worden goedgekeurd: ondergrens: 1,50-1,58 en bovengrens: 5,6-6,0)

Leerdoel 2

Belangrijkste wijziging: 95% BI bij "omgekeerd" RR goed gerekend.

Vraag 5:**CASUS: SCREENEN OP DIKKE DARMKANKER**

In 2009 heeft de gezondheidsraad de minister van VWS geadviseerd dikke darmkanker screening in Nederland in te voeren. De huidige screening test die bloed in de ontlasting opspoort is echter niet optimaal. Daarom is men al jaren op zoek naar nieuwe screeningstesten, met name biomarkers die gevoeliger zijn voor darmafwijkingen.

Een onderzoeker heeft recentelijk de aan darmkanker gerelateerde biomarker X ontdekt en wil weten of scores op deze biomarker ook daadwerkelijk verschillen tussen mensen met en zonder darmafwijkingen. De onderzoeker begint met een eenvoudige exploratie van de gegevens. Zie hieronder de 'descriptives' van biomarker X in 110 geteste personen, alsmede van de log-getransformeerde gegevens.

Output 3:

Descriptives

		Statistic	Std. Error	
BiomarkerX	Mean	,115457	,0095904	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	,096449	
		Upper Bound	,134465	
	5% Trimmed Mean	,104177		
	Median	,084950		
	Variance	,010		
	Std. Deviation	,1005850		
	Minimum	,0102		
	Maximum	,5595		
	Range	,5493		
	Interquartile Range	,1042		
lnBiomarkerX	Mean	-2,5026	,08242	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	-2,6660	
		Upper Bound	-2,3393	
	5% Trimmed Mean	-2,4891		
	Median	-2,4663		
	Variance	,747		
	Std. Deviation	,86444		
	Minimum	-4,59		
	Maximum	-,58		
	Range	4,00		
	Interquartile Range	1,17		

Bekijk output 3

a. Leg uit waarom de transformatie nodig was en hoe je dat kunt zien (2 punten)

De transformatie was nodig omdat de ongetransformeerde data zeer scheef naar rechts verdeeld zijn, terwijl de getransformeerde data vrijwel normaal verdeeld zijn. Dit valt te zien aan: Het gemiddelde van de ongetransformeerde data is hoger dan de mediaan, zeker in vergelijking met de standaard deviatie. Men kan niet twee keer de standaard deviatie van het gemiddelde aftrekken zonder onder de 0 te komen

(2 punten indien 1 correct argument gegeven wordt waarom de data scheef verdeeld zijn)

Leerdoel 3

Belangrijkste wijziging: "SD is bijna net zo groot als gemiddelde" goed gerekend.

b. Leg uit waarom de transformatie wel of niet gelukt is. (2 punten)

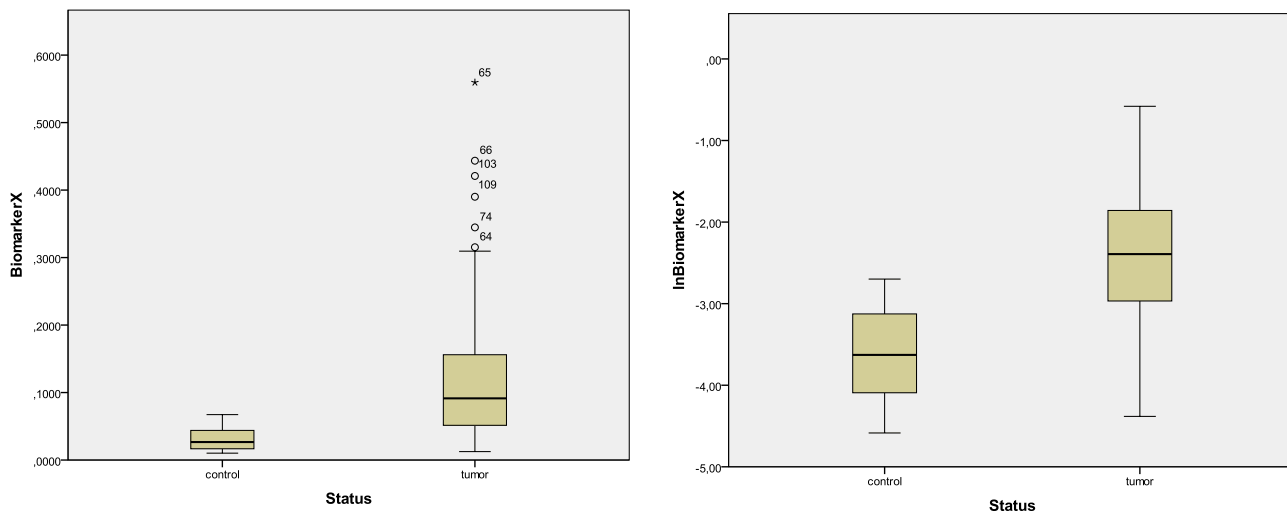
Het is gelukt want al het bovenstaande gaat wel goed bij logX: mediaan ongeveer gelijk aan gemiddelde, men kan er twee maal de SD van aftrekken.

(2 punten indien 1 correct argument gegeven wordt)

Leerdoel 3

Deze populatie van 110 personen bestaat uit mensen zonder enige afwijking aan de darm (controles, n=10) en mensen met een darmafwijking (tumoren, n=100). Hieronder vindt u de biomarker scores in beide groepen uitgezet in twee boxplots. Verder zijn de resultaten gegeven van de T-toets waarin de scores op biomarker X vergeleken worden tussen de beide groepen. Alle analyses zijn zowel op basis van de oorspronkelijke data als de getransformeerde data gedaan.

Output 4:



Group Statistics

	Status	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
BiomarkerX	control	10	,031570	,0188724	,0059680
	tumor	100	,123846	,1016121	,0101612
lnBiomarkerX	control	10	-3,6260	,63136	,19965
	tumor	100	-2,3903	,80391	,08039

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
BiomarkerX	Equal variances assumed (Rij A)	7,287	,008	-2,855			-,092	,032	-,156	-,028
	Equal variances not assumed (Rij B)			-7,831			-,092	,012	-,116	-,069
lnBiomarkerX	Equal variances assumed (Rij C)	,705	,403	-4,710			-1,236	,262	-1,756	-,716
	Equal variances not assumed (Rij D)			-5,741			-1,236	,215	-1,704	-,767

Bekijk output 4

c. Welke rij van de output (rij A, B, C of D) gebruik je om te kijken of de twee groepen van elkaar verschillen en waarom? (1 punt voor correcte antwoord; 1 punt voor toelichting)

Rij C: In elk geval gebruik je het gedeelte van de tabel met de logaritmisches getransformeerde waarden, en daarbinnen verschilt de variantie tussen de groepen niet significant, dus kun je rij C nemen met variances equal assumed.

(1 punt voor rij C; 1 punt voor uitleg; totaal 2 punten)

Leerdoel 4

Belangrijkste wijziging: Als de uitleg deels klopt (Rij D, omdat je de logaritmisches getransformeerde waarden moet gebruiken OF Rij B, omdat de p-waarde van Levene's test daar significant is), dan 1 punt in totaal.

d. Is er een significant verschil in scores tussen de beide groepen? Licht het antwoord toe (1 punt voor correcte antwoord; 1 punt voor toelichting)

Ja (1 punt), het betrouwbaarheidsinterval omvat 0 niet (1 punt).

Leerdoel 4

Belangrijkste wijziging: Terugtransformeren en naar 1 kijken goed rekenen. Indien bij 5c een andere rij gekozen is, leidt dit tot hetzelfde antwoord en wordt dit ook goed gerekend.

Vraag 6:

Casus: Fibromyalgie

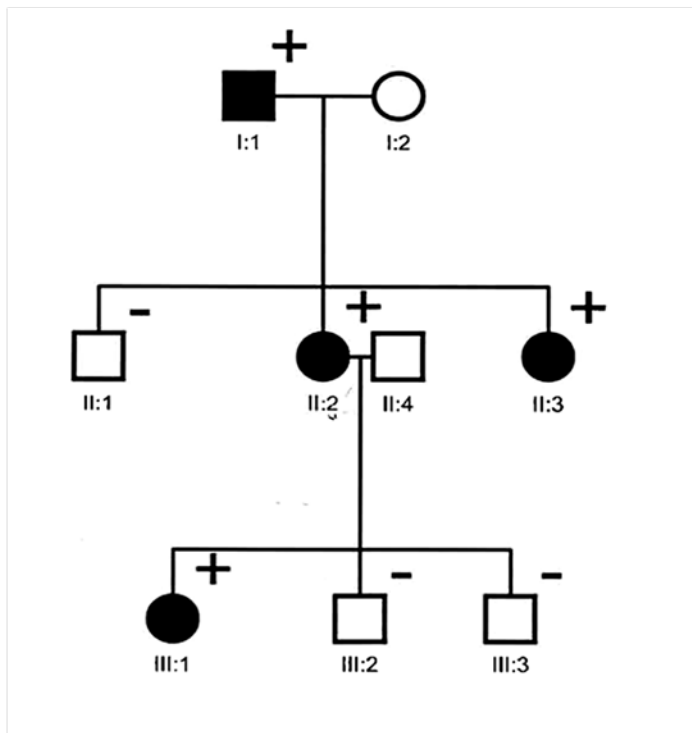
Stel je wilt de beïnvloedbare risicofactoren identificeren voor Fibromyalgie. Een potentiële risicofactor voor Fibromyalgie is het hebben van een passieve coping stijl. In een studie wordt de relatie onderzocht tussen copingstijl en het optreden van Fibromyalgie. Gedurende 5 jaar worden daarvoor mensen met een actieve coping stijl en mensen met een passieve coping stijl gevolgd. Van de 500 mensen met een passieve coping stijl werd na 5 jaar bij 50 mensen de diagnose Fibromyalgie gesteld, terwijl bij 150 van de 3000 mensen met een actieve coping stijl Fibromyalgie werd vastgesteld.

- Wat is de naam van het studie-design dat in dit onderzoek is gebruikt? (2 punten)
Prospectief cohortonderzoek (2 punten) (1 punt indien alleen de term cohortonderzoek gegeven wordt)
Leerdoel 2
- Wat is de jaarlijkse incidentie van Fibromyalgie in de populatie met een actieve coping stijl? (2 punten)
Over 5 jaar is de incidentie $150 / 3000$; de jaarlijkse incidentie is dan $30/3000$ ofwel $1/100$ (2 punten voor $30/3000$ of $1/100$ of $0,01$)
Leerdoel 5
- Wat is, na 5 jaar, het relatieve risico (RR) van het hebben van een passieve coping strategie op het krijgen van Fibromyalgie? Laat je berekening zien. (2 punten)
Passieve coping: $50/500 = 0.1$
Actieve coping: $150/3000 = 0.05$
 $RR = 0.1 / 0.05 = 2$
(2 punten voor goede antwoord "2")
Leerdoel 2

Klinische Genetica

Vraag 7:

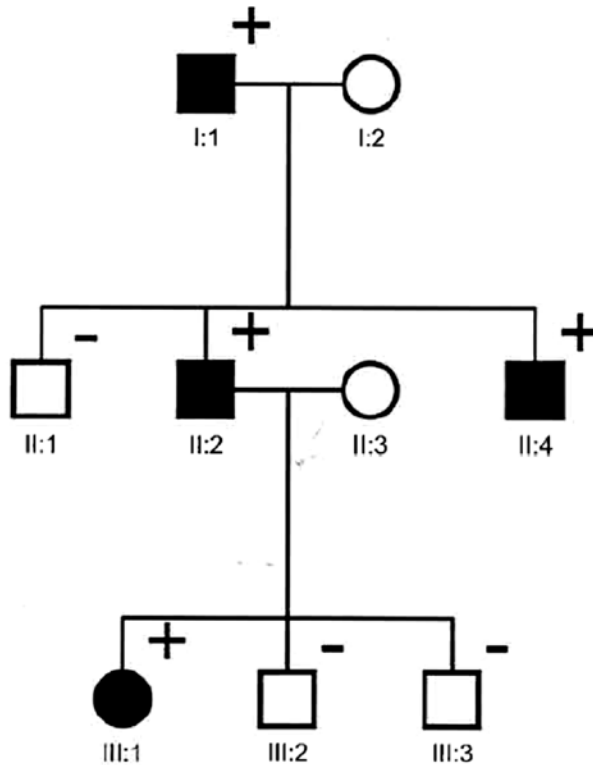
SHOX-gerelateerde groeistoornis is een aandoening waarbij patiënten een kleine lengte met relatief korte bovenarmen hebben. Het SHOX-gen ligt op de pseudo-autosomale regio van het X- en Y-chromosoom. Zowel mannen als vrouwen hebben dus twee keer het SHOX-gen. In de stamboom in figuur 1 ziet u een familie waarbij de aangedane familieleden weergegeven zijn met een gearceerd symbool. Met het "+" en "-" teken is aangegeven of de mutatie in het SHOX-gen is aangetoond.



Figuur 1

- Welk overervingspatroon is in de familie uit figuur 1 het meest waarschijnlijk? (2 punten)
Dominant (X/Y gebonden), "partial seks-linkage", ofwel pseudo-autosomaal dominant (2 punten)
Leerdoel 7
Belangrijkste wijziging: X-gebonden 1 punt.
- Wat kan je zeggen over de penetrantie in deze familie? (2 punten)
Volledig penetrant (2 punten)
Leerdoel 7

Figuur 2 toont de stamboom voor dezelfde aandoening van een andere familie:



- c. Hoe verklaart u voor de stamboom in figuur 2 dat I-1 de aanleg heeft doorgegeven aan II-2 en II-2 aan III-1? (2 punten)

Crossing over of meiotische recombinatie (waarschijnlijk bij II-2) (2 punten)

Leerdoel 7

Belangrijkste wijziging: 1 punt voor segmentale UPD/ UPD SHOX-gen

Vraag 8:

In een genetisch geïsoleerde populatie van 15.000 individuen komt een zeldzame ernstige recessieve aandoening Z relatief veel voor; 1 op de 500 pasgeborenen is aangedaan.

- a. Wat is de dragerschapsfrequentie in deze populatie? (2 punten)

0.086 of 8,6% of ongeveer 1 op 11 (1/11) (2 punten)

Leerdoel 6

Belangrijkste wijziging: Ook 2 punten indien (tussendoor) afgerond waardoor uitkomst tussen 7 en 10% of tussen 1/10 en 1/13 ligt.

- b. De vrouw van een koppel uit deze populatie is zwanger. Zij heeft eerder een broertje verloren aan deze aandoening. Bij haar partner is in de naaste familie geen patiënt met deze ziekte bekend. Wat is de kans dat mevrouw zwanger is van een kindje met aandoening Z? (2 punten)

$\frac{2}{3} \times 0.086 \times \frac{1}{4} = 0.014$ of 1,4% of 2/132 (=1/66) (2 punten)

Leerdoel 7

- c. Hoe wordt het fenomeen genoemd waarbij een zeldzame recessieve aandoening veel frequenter is in een genetisch geïsoleerde populatie? (2 punten)

Founder effect (2 punten)

Leerdoel 6

Vraag 9:

Screening.

- a. De aandoening cystic fibrosis (CF, taaislijmziekte) wordt met de hielprik opgespoord. Wat is het doel van neonatale screening (hielprik) op CF? (2 punten)

Vroege opsporing ziekte CF bij het kind, vroege start behandeling (levert verbetering gezondheid/gezondheidswinst) (2 punten).

Leerdoel 6

- b. Screening op CF kan ook vóór de conceptie plaatsvinden: Wat is het doel van preconceptionele dragerschapsscreening op CF? (2 punten)

Het opsporen van dragerparen met als doel het bieden van geïnformeerde reproductieve keuzemogelijkheden aan toekomstige ouderparen (bijv. prenatale diagnostiek, PGD, adoptie). (2 punten). Wanneer alleen opsporen van dragerparen wordt gegeven dan 1 punt.

Leerdoel 6

- c. Is preconceptionele dragerschap screening op cystic fibrosis vergunningplichtig volgens de Wet op het Bevolkingsonderzoek (WBO)? Beargumenteer uw antwoord (2 punten)

Nee (1 punt). Dragerschap is geen ziekte en valt dus niet onder de vergunningplichtige categorieën: onbehandelbare ziekte, kanker, ioniserende straling. (1 punt) (max 2 punten)

Leerdoel 6

Fraude & plagiaat & Literatuur zoeken

Vraag 10:

Bekijk de gegevens van het volgende artikel.

Progress of genome wide association study in domestic animals

ZHANG H, WANG Z, WANG S, LI H: PROGRESS OF GENOME WIDE ASSOCIATION STUDY IN DOMESTIC ANIMALS. J ANIM SCI BIOTECH. 2012, 3: 26-10.1186/2049-1891-3-26.

RETRACTION

“Progress of genome wide association study in domestic animals” published in Journal of Animal Science and Biotechnology 2012 (3:26), is regretfully retracted by the authors due to substantial textual overlap with previously published sources. We apologize to all affected parties for the inconvenience.

- a. Waarom valt plagiaat onder Research Misconduct? Geef twee argumenten. (2 punten voor 2 goede argumenten)

1. Plagiat is een vorm van diefstal: je steelt andermans intellectueel eigendom. Je doet er andere auteurs mee tekort, omdat je er met hun ideeën vandoor gaat en deze als je eigen ideeën presenteert.

2. Los hiervan gaat plagiaat in tegen een aantal grondbeginselen van de wetenschap. Wetenschap gaat over het kritisch toetsen van teksten en ideeën. Hiervoor is controleerbaarheid een vereiste: de lezer moet kunnen nagaan welke bronnen de auteur gebruikt heeft en of de interpretatie die de auteur van deze bronnen geeft eigenlijk wel klopt. <http://www.humoz.humanities.uva.nl/theaterwetenschap/verantwoorden/plagiat/>

3. Plagiat kan schade aanbrengen aan het vertrouwen in de wetenschap en het vertrouwen tussen wetenschappers.

(2 punten indien 2 goede argumenten genoemd worden; 0 punten bij 0 of 1 goede argumenten)

Leerdoel 8

b. Wat zijn naast plagiat de andere twee vormen van research misconduct? Leg uit wat het verschil is tussen deze twee vormen van research misconduct en plagiat? (1 punt voor de twee vormen; 1 punt voor het juiste verschil)

De andere twee vormen: fabricatie en falsificatie. Deze twee vormen corrumperen de waarheidsvinding, plagiat doorgaans niet. Plagiat corrumpeert wel het vertrouwen in de wetenschap.

(1 punt voor de twee vormen, 0 punten voor 1 of 0 vormen, 1 punt voor het juiste verschil).

Leerdoel 8

c. Krijg je als je in PubMed twee zoektermen combineert met de 'operator' OR méér of juist minder resultaten? (2 punten)

Méér (2 punten).

Je vraagt PubMed artikelen te vinden die óf de ene term, óf de andere term, óf beide termen bevatten.

Leerdoel 9