

CAT MWO1 2017

Extra instructies:

Geef niet meer antwoorden dan gespecificeerd in de vraag (bijv. 3 criteria, 4 aspecten). Alleen de eerste antwoorden tellen mee. Dus schrijf niet 6 antwoorden op in de hoop dat er 3 correct zijn.

Geef ook de berekening indien hier naar gevraagd wordt. Hier zijn deelpunten mee te verdienen. Bij de berekeningen mag tussentijds, na elke stap, afgerond worden op 2 decimalen.

Veel succes!

Formuleblad:

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

Standaard fout bij OR:
$$se[\ln(OR)] = \sqrt{\left[\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right]}$$

Epidemiologie en statistiek

Vraag 1.

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

- a. Welke leefstijlfactoren zijn gerelateerd aan het optreden van myocardinfarct?

Totaal 2 punten. Prospectief cohortonderzoek (1 punt). Voor alleen "cohortonderzoek" een ½ punt. Toelichting (1 punt indien 1 van de onderstreepte redenen genoemd wordt): Je bent geïnteresseerd in het ontdekken van determinanten die je nog niet allemaal kent. Een prospectief cohort onderzoek geeft een lage kans op informatiebias (ofwel measurement bias) en selectiebias, omdat bij aanvang van de studie alle deelnemers nog at risk zijn (dus nog geen myocardinfarct gehad hebben). De incidentie van myocard infarcten is zodanig (niet te laag) dat deze aandoening goed te onderzoeken is in cohort studies).

Leerdoel 2

- b. Is hoofdtrauma een risicofactor voor Amyotrofische Laterale Sclerose (ALS), een zeldzame neurologische aandoening?

Totaal 2 punten. 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 optreden van hoofdtrauma bij patiënten met ALS + bijpassende controles is het meest efficiënte design.

Leerdoel 2

Vraag 2.

Een onderzoeker gaat een studie opzetten naar het effect van hormoontherapie op de kwaliteit van leven van vrouwen met borstkanker.

- a. Noem de 3 belangrijkste klinimetrisch eisen waar het meetinstrument aan zou moeten voldoen. Licht elke eis toe. (3 punten)

Betrouwbaarheid (meet het instrument nauwkeurig)

Validiteit (meet het instrument wat je wil meten)

Responsiviteit (kan het instrument veranderingen in de tijd meten)

(Totaal 3 punten: 1 punt per eis inclusief definitie)

Leerdoel 1

- b. Noem 2 belangrijke aspecten van de hanteerbaarheid van het meetinstrument waar de onderzoeker rekening mee moet houden (2 punten)

Lengte van de vragenlijst, kosten, copyright, scoringsmethode, ...

(Totaal 2 punten: 1 punt per aspect)

Leerdoel 1

Vraag 3.

Een geriater ziet op zijn polikliniek veel ouderen met een fractuur die ook een vitamine D-tekort hebben. Hij wil onderzoeken of een vitamine D-tekort gerelateerd is aan verhoogd fractuurrisico. Hij draait de volgende output uit.

Output 1:

vitamineD * fractuur Crosstabulation

			fractuur		Total
			,00 nee	1,00 ja	
vitamineD	,00 normale vitamine D	Count	996	85	1081
	status	% within fractuur	83,3%	73,9%	82,5%
	1,00 vitamine D tekort	Count	200	30	230
		% within fractuur	16,7%	26,1%	17,5%
Total		Count	1196	115	1311
		% within fractuur	100,0%	100,0%	100,0%

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for vitamineD (,00 normale vitamine D status / 1,00 vitamine D tekort)	1,758	1,129	2,737
For cohort fractuur = ,00 nee	1,060	1,005	1,117
For cohort fractuur = 1,00 ja	,603	,408	,891
N of Valid Cases	1311		

a. Omschrijf hoe je in bovenstaand voorbeeld de odds ratio moet interpreteren. Geef hierbij de richting van het verband aan (2 punten).

Ouderen met een vitamine D tekort hebben een 1,758 keer hogere odds op fracturen in vergelijking met ouderen met een normale vitamine D status.

Of: Ouderen met een normaal vitamine D hebben een 1,758 keer hogere odds om geen fractuur te krijgen in vergelijking met ouderen met een vitamine D tekort.

(Totaal: 2 punten; 0 punten indien het woord kans ipv odds gebruikt wordt)

Leerdoel 2 en 4

b. Is vitamine D status significant gerelateerd aan het risico op fracturen? Leg je antwoord uit (1 punt).

Ja, er is een significant verband, want 1 zit niet in het 95% BI

(1 punt voor volledige antwoord).

Leerdoel 2 en 4

De arts weet uit ervaring dat ouderen met een verminderde cognitie vaker vallen en meer fracturen oplopen. Hij wil de rol van cognitie in de relatie tussen vitamine D status en fracturen verder onderzoeken. Hij stratificeert de resultaten naar cognitieve status en draait de volgende output uit:

Output 2:

fractuur * vitamineD * cognitie Crosstabulation

Count

			vitamineD		Total
			,00 normale vitamine D status	1,00 vitamine D tekort	
cognitie	fractuur	,00 nee	911	157	1068
		1,00 ja	75	19	94
		Total	986	176	1162
1,00 verminderde cognitie	fractuur	,00 nee	85	43	128
		1,00 ja	10	11	21
		Total	95	54	149
Total	fractuur	,00 nee	996	200	1196
		1,00 ja	85	30	115
		Total	1081	230	1311

Risk Estimate

cognitie		Value	95% Confidence Interval	
			Lower	Upper
,00 normale cognitie	Odds Ratio for fractuur (,00 nee / 1,00 ja)	1,470	,864	2,500
	For cohort vitamineD = ,00 normale vitamine D status	1,069	,963	1,187
	For cohort vitamineD = 1,00 vitamine D tekort	,727	,475	1,114
	N of Valid Cases	1162		

1,00 verminderde cognitie	Odds Ratio for fractuur (,00 nee / 1,00 ja)	2,174	,857	5,520
	For cohort vitamineD = ,00 normale vitamine D status	1,395	,876	2,221
	For cohort vitamineD = 1,00 vitamine D tekort	,641	,399	1,031
	N of Valid Cases	149		
Total	Odds Ratio for fractuur (,00 nee / 1,00 ja)	1,758	1,129	2,737
	For cohort vitamineD = ,00 normale vitamine D status	1,127	1,008	1,260
	For cohort vitamineD = 1,00 vitamine D tekort	,641	,460	,894
	N of Valid Cases	1311		

Daarnaast draait hij de Mantel-Haenszel odds ratio uit.

Output 3:

Mantel-Haenszel Common Odds Ratio Estimate

Estimate			1,626
ln(Estimate)			,486
Std. Error of ln(Estimate)			,233
Asymp. Sig. (2-sided)			,037
Asymp. 95% Confidence Interval	Common Odds Ratio	Lower Bound	1,030
		Upper Bound	2,568
	ln(Common Odds Ratio)	Lower Bound	,029
		Upper Bound	,943

The Mantel-Haenszel common odds ratio estimate is asymptotically normally distributed under the common odds ratio of 1,000 assumption. So is the natural log of the estimate.

De arts vraagt zich af of cognitief functioneren (normaal versus verminderde cognitie) een effectmodifier of confounder is.

Bron: data van de Longitudinal Aging Study Amsterdam

Bekijk output 1-3.

c. Is cognitieve status een effectmodifier, een confounder of geen van beiden? Leg uit hoe je tot dit antwoord gekomen bent. (3 punten)

Geen van beiden.

Stap 1: De ruwe OR = 1,758.

Stap 2/3: Stratificeren op cognitieve status levert de volgende odds ratio's en betrouwbaarheidsintervallen op: normale cognitie: OR = 1,470 (95% BI: 0,864 – 2,500); verminderde cognitie: OR = 2,174 (95% BI: 0,857 – 5,520). De stratumspecifieke effectmaten vallen binnen het betrouwbaarheidsinterval van de andere effectmaat. Conclusie: cognitieve status is geen significante effectmodifier.

Stap 4. De Mantel Haenszel gepoolde OR is 1,626. Deze wijkt minder dan 10% af van de ruwe effectmaat: $((1,626-1,758)/1,758)*100\% = -7,51\%$ Conclusie: cognitieve status is ook geen confounder.

(totaal 3 punten: 1 punt indien stap 2/3 beschreven wordt; 1 punt indien stap 4 beschreven wordt; 1 punt voor juiste conclusie; totaal 3 punten)

Leerdoel 4

d. Welke effectmaat moet deze arts rapporteren? (2 punten)

De ruwe effectmaat, ofwel $OR=1,758$

(2 punten als de ruwe effectmaat of ruwe OR of 1,758 genoemd wordt).

Leerdoel 4

CASUS: AMERIKAANS VOLKSGEZONDHEIDSONDERZOEK

Voor een onderzoek naar de volksgezondheid in Amerika, wordt er een aselechte steekproef getrokken van 5604 Amerikanen van 20 t/m 79 jaar. Bij 2628 mensen is het onderzoek in de zomer verricht en bij 2976 mensen in de winter.

Vraag 4.

Een onderzoeker vermoedt dat het seizoen het lichaamsgewicht van Amerikanen (gemeten in kg) beïnvloedt en verkrijgt onderstaande output:

Group Statistics

Seizoen	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Gewicht (kg) winter	2628	82.6490	21.83047	.42584
zomer	2976	82.3324	21.44281	.39307

a. Welke statistische toets kan gebruikt worden om het verschil tussen winter en zomer te toetsen? (2 punten)

Totaal 2 punten. Onafhankelijke t-toets (2 punten). Voor alleen t-toets 1 punt.

Leerdoel 4

b. Bereken het effect van seizoen op het gewicht. (2 punten)

$82.6490 - 82.3324 = 0.3166$, ofwel 0,32

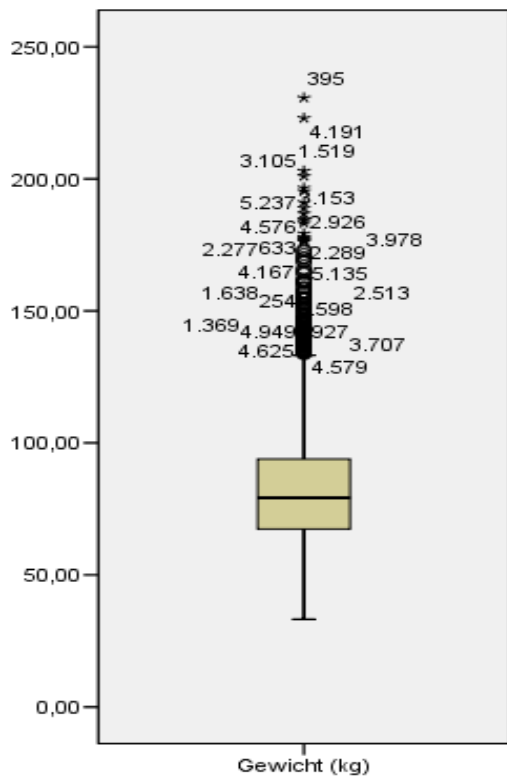
(2 punten)

Leerdoel 4

De onderzoeker kijkt ook naar de verdeling van de variabele gewicht en verkrijgt de volgende informatie:

Descriptives

		Statistic	Std. Error	
Gewicht (kg)	Mean	82.4809	.28886	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	81.9146	
		Upper Bound	83.0472	
	5% Trimmed Mean	81.1598		
	Median	79.2000		
	Variance	467.602		
	Std. Deviation	21.62411		
	Minimum	33.20		
	Maximum	230.70		
	Range	197.50		
	Interquartile Range	26.50		
	Skewness	1.141	.033	
	Kurtosis	2.672	.065	



c. Beschrijf hoe de verdeling eruit ziet. (2 punten)

Scheef naar rechts

(2 punten)

Leerdoel 3

CASUS: RECIDIEF HARTINFARCT

Er wordt geclaimd dat lichamelijke activiteit bij mensen die een hartinfarct doorgemaakt hebben een recidief kan voorkómen. Om dit te onderzoeken wordt een onderzoek opgezet, waarbij een 2/3 deel van de patiënten een activiteitenprogramma kregen aangeboden en 1/3 niet. In totaal deden er 600 patiënten mee die allen recent een hartinfarct hebben doorgemaakt.

Gedurende de geplande follow-up van 2 jaar krijgen in elk van de twee groepen 25 patiënten een recidief hartinfarct.

Vraag 5.

- a. Bereken de 1-jaars incidentie voor een recidief hartinfarct in de hele populatie. (2 punten)

$$(50/2) / 600 = 25 / 600 \text{ of } 0,04$$

(2 punten)

Leerdoel 5

- b. Wat is het relatief risico (RR) voor het krijgen van een recidief hartinfarct voor patiënten die die een activiteitenprogramma kregen aangeboden ten opzichte van patiënten die die niet kregen? Geef de berekening. (2 punten)

$$RR = (25/400) / (25/200) = 0,5$$

(Totaal 2 punten: 1 punt voor correcte berekening en 1 punt voor correcte antwoord)

Leerdoel 2

- c. Bereken het 95% betrouwbaarheidsinterval rond het bij vraag 5b berekende RR. Geef de berekening. (3 punten)

$$Se(\ln(RR)) = \sqrt{(1/25 - 1/400 + 1/25 - 1/200)} = 0,27$$

$$\ln(0.5) \pm 1.96 * 0.27 = -1,22 ; -0,16$$

$$e^{-1.22} = 0,30$$

$$e^{-0.16} = 0,85$$

$$95\% \text{ BI} = 0,30 - 0,85$$

Totaal 3 punten: 1 punt voor berekening Se en ongetransformeerde 95% BI; 1 punt voor correcte ongetransformeerde BI; 1 punt voor correcte getransformeerde BI.

De volgende range van waarden mag worden goedgekeurd voor het ongetransformeerde BI: ondergrens: -1,20 tot -1,22 en bovengrens: -0,18 tot -0,16.

De volgende range van waarden mag worden goedgekeurd voor het getransformeerde BI: ondergrens: 0,29 tot 0,30 en bovengrens: 0,83 tot 0,85.

Indien het RR bij vraag 5b. verkeerd-om berekend is en de berekening klopt hier wel, dan ook punten toekennen.

Leerdoel 2

CASUS: RECIDIEF HARTINFARCT DEEL 2

Vraag 6 gaat over dezelfde casus (zelfde tekst) als vraag 5:

Er wordt geclaimd dat lichamelijke activiteit bij mensen die een hartinfarct doorgemaakt hebben een recidief kan voorkómen. Om dit te onderzoeken wordt een onderzoek opgezet, waarbij een 2/3 deel van de patiënten een activiteitenprogramma kregen aangeboden en 1/3 niet. In totaal deden er 600 patiënten mee die allen recent een hartinfarct hebben doorgemaakt.

Gedurende de geplande follow-up van 2 jaar krijgen er in elk van de twee groepen 25 patiënten een recidief hartinfarct.

Vraag 6.

- a. Wat is de odds ratio (OR) voor het krijgen van een recidief hartinfarct voor patiënten die een activiteitenprogramma kregen aangeboden ten opzichte van patiënten die die niet kregen? Geef de berekening. (2 punten)

$$OR = (25 \cdot 175) / (375 \cdot 25) = 0,47 \text{ of } (25/375) / (25/175) = 0,47$$

(totaal 2 punten; 1 punt voor correcte berekening en 1 punt voor correcte antwoord)

Leerdoel 2

- b. Wat is de odds ratio (OR) voor het niet krijgen van een recidief hartinfarct voor patiënten die een activiteitenprogramma kregen aangeboden ten opzichte van patiënten die die niet kregen? Geef de berekening. (2 punten)

$$OR = 1/0,47 = 2,13 \text{ of } (375 \cdot 25) / (25 \cdot 175) = 2,14 \text{ of } (375/25) / (175/25) = 2,14$$

(totaal 2 punten; 1 punt voor correcte berekening en 1 punt voor correcte antwoord)

Leerdoel 2

- c. Welke statistische toets kan gebruikt worden om te onderzoeken of de bij vraag 6b berekende OR statistisch significant zijn? (2 punten)

Totaal 2 punten: Chi-kwadraat toets (of Fisher exact toets) (2 punten);

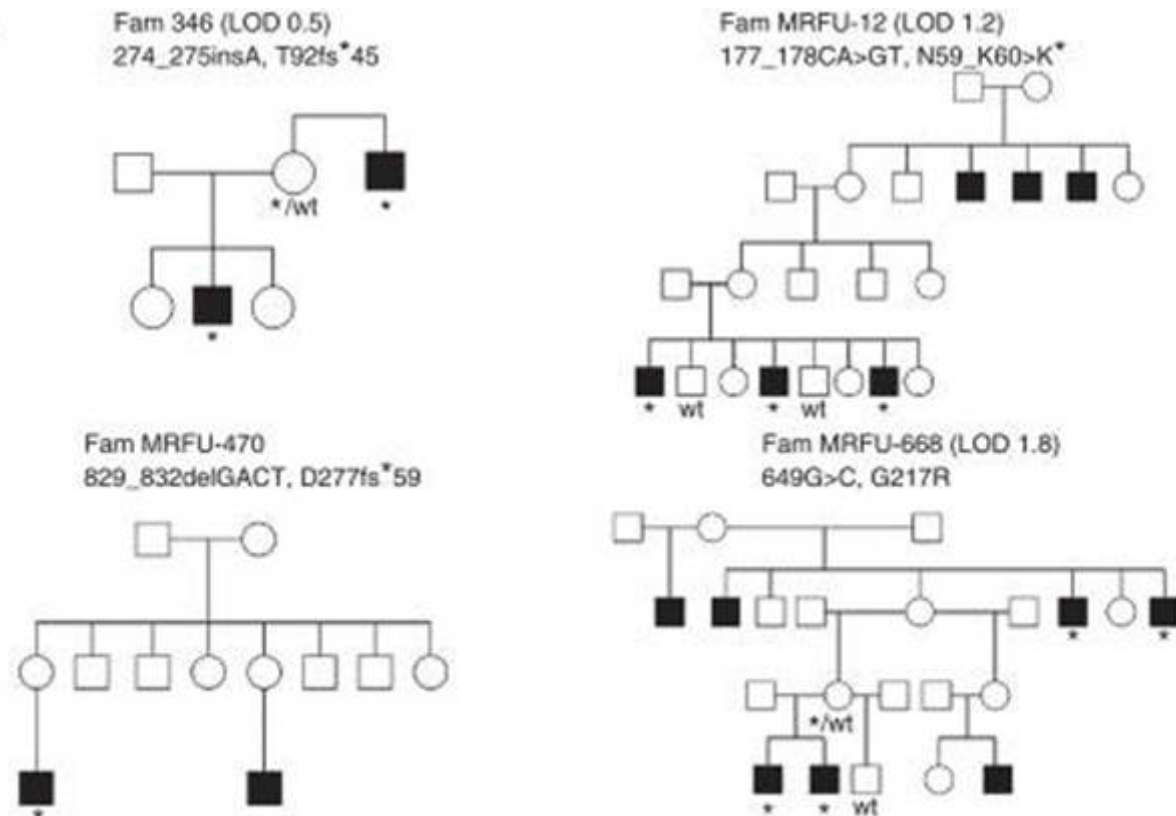
Er mag 1 punt gegeven worden voor 95% BI rondom OR (of RR).

Leerdoel 4

Klinische genetica

Vraag 7.

Onderstaande stambomen tonen in vier families de overerving van mutaties in het SYP gen. De aangedane personen zijn zwart ingekleurd en hebben mentale retardatie, hypotonie en epilepsie. Bij elke stamboom staat op de eerste regel het familienummer en op de tweede regel de nomenclatuur voor de mutaties, eerst met de consequentie voor het mRNA, dan voor het eiwit.



Bron: Nat Genet. 2009 May;41(5):535-43.

- a. Leg uit of het SYP gen op een autosoom of op het X-chromosoom ligt (2 punten).
Totaal 2 punten. Het gen ligt op het X-chromosoom omdat de aangedane personen allen mannen zijn, hun moeders zijn heterozygote draagsters die aan de helft van hun zonen de mutatie doorgeven. In familie MRFU-12 bijvoorbeeld zijn er 6 zieke zonen en 5 gezonde zonen met een moeder die draagster is, dit is ongeveer 1:1. Deze moeders krijgen dus geen dochters met de ziekte, blijkbaar is de aandoening in vrouwen recessief. In theorie zou de het gen op een autosoom kunnen liggen als de mutaties dominant zijn. Je zou dan verwachten dat mannen met ziekte ook zussen met de ziekte hebben, maar die zijn er niet.
(Leerdoel 7)
- b. In een van de families gaat het om een missense mutatie. Welke familie is dit? Leg uit waarom. (2 punten)
Totaal 2 punten. Familie MRFU-668, hier verandert een G aminozuur op positie 217 in een R aminozuur.
(Leerdoel 6)

- c. In het algemeen geldt dat missense mutaties erg kunnen variëren in hun impact op de functie van het gecodeerde eiwit. Noem drie manieren waarop een moleculair geneticus bij een nog niet eerder beschreven missense mutatie een voorspelling maakt van de impact op de functie. (2 punten)

Totaal 2 punten: Zij of hij zal kijken of

- de mutatie in de familie co-segregeert met de ziekte
- de biochemische eigenschappen van het nieuwe aminozuur erg afwijken van die van het originele
- de aminozuurverandering in een belangrijk functioneel eiwitdomein ligt
- het gemuteerde aminozuur geconserveerd is in de evolutie
- deze mutatie (net vo vaak) voorkomt bij gezonde personen uit dezelfde populatie (Leerdoel 6)

Vraag 8.

Slechthorendheid of doofheid is relatief vaak genetisch bepaald. Alle overervingsvormen zijn beschreven bij dit beeld. Stel dat een bij koppel waarvan zowel de man als de vrouw doof is, dezelfde genetische oorzaak bij hen beiden blijkt te spelen.

Het koppel komt op de afdeling klinische genetica met de vraag wat de betekenis is voor hun toekomstige kinderen.

Noem per overervingsvorm het zogenaamde herhalingsrisico voor het nageslacht (je kun uitgaan van volledige penetrantie):

- a. autosomaal dominant

3 op 4 (75%) (1 punt)

(Leerdoel 7)

- b. autosomaal recessief

1 (100%) (2 punten) De student moet zich hierbij realiseren dat beide ouders homozygoot zijn.

(Leerdoel 7)

- c. mitochondrieel

1 (100%) (1 punt)

(Leerdoel 7)

- d. Noem twee situaties die uit de familieanamnese naar voren kunnen komen waardoor autosomaal recessieve overerving meer waarschijnlijk wordt.

consanguiniteit ouders; ouders niet aangedaan; sibs wel aangedaan en ouders niet aangedaan; ouders afkomstig uit "isolaat" of geïsoleerde populatie (2 punten; leerdoel 7)

Vraag 9. Hardy-Weinberg evenwicht

- a. Voor een bepaalde autosomaal recessieve aandoening is de frequentie van het mutante allel 1%. Wat is het percentage van de populatie dat homozygoot is voor het normale allel? Ga uit van een Hardy-Weinberg evenwicht.

98% (2 punten)

(Leerdoel 6)

- b. Het Hardy-Weinberg evenwicht kan door verschillende oorzaken worden verstoord. Eén voorbeeld is die waarbij partners elkaar kiezen omdat zij het fenotype delen, bijvoorbeeld bij mensen die doof zijn, zoals in de vorige vraag. Hoe noemen we dit fenomeen binnen de genetica?

Assortative mating (of niet-random mating) (2 punt) (Leerdoel 6)

- c. Noem twee andere oorzaken die het Hardy-Weinberg evenwicht kunnen verstoren.
Twee van: Consanguiniteit, nieuwe mutaties, selectie, kleine populatie/genetic drift, gene flow/migratie (per goed antwoord 1 punt tot een max van 2 punt)
(Leerdoel 6)

Fraude & plagiaat & Literatuur zoeken

Vraag 10.

- a. Welke vorm van plagiaat is moeilijk te detecteren door derden en waarom? Onderbouw je antwoord (1 punt voor het goede antwoord en 1 punt voor de onderbouwing).
Parafrasering, vertaling of gebruik van een idee (1 punt). Het is vaak niet vastgesteld/vastgelegd van wie bepaalde ideeën/andere materialen afkomstig zijn, dus is het ook moeilijker te controleren (1 punt). Niet goed: letterlijke overname van teksten. Dit kan middels een plagiaatscan worden opgespoord.
- b. Waarom is plagiaat schadelijk voor de wetenschap? Noem twee redenen (1 punt voor één goede reden, 2 punten voor twee goede redenen).
Totaal 2 punten; 1 punt per reden
- Plagiaat kan schade aanbrengen aan het vertrouwen in de wetenschap en het vertrouwen tussen wetenschappers.
 - De controleerbaarheid van het onderzoek/het artikel wordt geschaad. 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.
 - Andere wetenschappers krijgen geen waardering voor hun werk omdat niet naar hen verwezen wordt (en de auteur zich deze ideeën toe-eigent)
 - Andere wetenschappers kunnen kansen mislopen omdat hun ideeën als het ware 'gestolen' worden
- Leerdoel 8
- c. Hoe kun je in PubMed een zoekterm als injury trunceren? (1 punt)
injur* (1 punt)
Leerdoel 9
- d. Wat is het belangrijkste doel van het trunceren van zoektermen? (1 punt)
Met behulp van het truncatie-symbool * (de asterisk) kun je in één keer zoeken op verschillende woordvarianten; enkelvoud/meervoud/vervoegingen. PubMed zoekt dan op alle woorden en woordcombinaties die met de genoemde letters beginnen. Bijvoorbeeld met injur* zoek je alle woorden die beginnen met 'injur' zoals injury, injuries, injured, etc.
(1 punt)
Leerdoel 9