

de zwangerschappen welke optraden is onbekend.

Andere beschreven operatieve mogelijkheden zijn het maken van een anastomose tussen het vas deferens en een spermatocele, tussen het vas deferens en de testis en het pogen een spermatocele te doen ontstaan indien er een onoverbrugbare stenose bestaat.

Te vermelden valt nog de door *Scott* (Glasgow) beschreven relatieve infertiliteit bij varicoceles. Na een operatie wegens varicocele waren volgens deze auteur de verbeteringen in het semen groter dan door normale schommelingen kan worden verklaard. Vooral de verbetering van de motiliteit

was volgens hem frappant. Bij niet minder dan 48 van de 57 mannen met een motiliteit kleiner dan tien procent werd binnen zes maanden een motiliteit van 50 procent of meer bereikt. Het mechanisme is onbekend en merkwaardig is dat de bij de testisbiopsie aangetoonde veranderingen beiderzijds aanwezig waren ook al bestond er in de meeste gevallen slechts een eenzijdige varicocele.

Marberger, E. en H. Marberger (1963) Wiener med. Wschr. 113, 153.

Schellen, A. M. C. H. (1962) Bull. Soc. Roy. Belge Gynéc. Ostét. 32, 153.

Scott, L. Stuart (1961) Brit. med. J. I, 788.

Wetenschappelijk onderzoek in de huisartspraktijk.

Statistiek als besliskunde

DOOR DR. F. DE WAARD

Een huisarts in een kleine stad neemt deel aan een inentingscampagne en houdt daartoe wekelijks zitting. De organisatie is voortreffelijk en er komen dan ook elke week twintig kleuters begeleid door hun moeders, een prik halen. De moeders hebben hem er al eens op attent gemaakt, dat er enkele uren na de inenting een flinke roodheid om de injectieplaats ontstaat, terwijl de kinderen koorts hebben en zich kennelijk ziek gevoelen. Deze verschijnselen zijn na 48 uur weer verdwenen.

De woonplaats van de huisarts heeft een enigszins conservatieve bevolking, die niet zonder moeite gewonnen is voor het plan van de inenting. De geneeskundige instanties hebben zich uitgesloofd om de overtuiging veld te doen winnen, dat het een onschuldige ingreep betreft, die een niet ongevaarlijke ziekte zal indammen en tenslotte geheel voorkomen. De lokale oppositie in het stadje heeft een machtige bondgenoot in de hoofdredacteur van de plaatselijke krant. Het is dan ook niet te verwonderen, dat tijdens de inentingscampagne een stuk in dit blad verschijnt, waarin de ethische en praktische bezwaren uitvoerig worden weergegeven en het optreden van de geneeskundige dienst ernstig wordt gewraakt. Dit zou alles nog niet zo erg zijn, als niet was gewag gemaakt van een zeer hoog percentage (50) kinderen, dat na de inenting ziek zou zijn geworden. De fractievoorzitter van de grootste oppositiepartij meent over deze kwestie dan ook enkele vragen in de gemeenteraad te moeten stellen. Daarbij gaat het getal van 50 procent natuurlijk een prominente rol spelen.

Onze huisarts is verre van gelukkig met het geval. Enerzijds heeft hij zijn medewerking aan de inentingscampagne gegeven, anderzijds staat hij als niet-ambtenaar vrij van de gemeentelijke politiek.

Hoewel hij overtuigd is van de preventieve waarde van de inspuitingen, wil hij aan de andere kant de ernst en de frequentie van de bijwerkingen niet bagatelliseren. Aangezien hij een langdurige reputatie geniet van deskundigheid en integriteit, duurt het niet lang of de debatterende partijen weten hem te vinden in de hoop een salomons oordeel van hem te mogen vernemen over de kwestie, die het functioneren van het gemeentelijk apparaat dreigt te verlammen.

Gelukkig blijkt de deskundigheid van onze collega reeds hieruit, dat hij weet welke adviseur hij behoeft en waar die is te vinden. Aan het eind van de hoofdstraat woont een zojuist gepensioneerde wiskundeleraar, die hem een gefundeerde beslissing kan helpen nemen. Beide heren zijn het erover eens dat het hier een statistisch probleem betreft. De arts is in de gelegenheid waarnemingen te doen, die wetenschappelijke betekenis krijgen als men in het onderhavige geval de oplossing kan vinden betreffende de telbaarheid van het begrip „ziek zijn”. Men zou bijvoorbeeld de koorts kunnen meten en ook de roodheid op de plaats van de injectie; de vraag is dan natuurlijk: wanneer moet men meten? Eigenlijk zou men temperatuurcurven moeten maken door met korte intervallen te meten, zodat de maximale waarde van de curve kan worden geschat. Nog ingewikkelder wordt het, wanneer men wil trachten de subjectieve klachten (de „hangerigheid”) van de kinderen volgens een schaalverdeling aan te tekenen. Besloten wordt daarom de zaak eenvoudig te houden en als een soort operationele definitie te kiezen: ziek zijn betekent in dit geval de toestand, waarbij de moeder het kind om gezondheidsredenen binnenshuis houdt. Men is zich weliswaar bewust van het gevaar dat de beslissing

„ziek zijn” hiermee in handen is gelegd van de moeder, die geen objectieve maatstaven hanteert en die zelf beïnvloedbaar is door gesprekken met buurvrouwen (en direct of indirect door gemeenteraadspolitiek!).

De keuze van bovenstaande operationele definitie van ziek zijn bepaalt het wiskundig model, dat de statistische analyse van het probleem zal gaan beheersen. Het is de binomiale verdeling waarin — de naam zegt het al — voor een kind slechts plaats is in één van twee klassen: ziek zijn of niet ziek zijn.

In het verhitte debat tijdens de gemeenteraadsvergadering zijn er twee uitspraken gedaan, die de statistische behandeling verder bepalen. De oppositie heeft geschermd met het krantenbericht over 50 procent zieken en de burgemeester heeft een nota van de directeur van de G.G.D. aangehaald, waarin over een te verwachten percentage van ten hoogste 10 procent zieken onder de ingeënte kinderen werd gesproken. De wiskundeleraar zegt: het universum van alle met dit vaccin ingeënte kinderen kunnen wij niet leren kennen. Wat wij wel kunnen, is: een steekproef trekken uit de juist geïmmuniseerde kinderen en daarin de fractie van het aantal zieken bepalen. Wij kunnen dan met behulp van de theoretische kansverdelingen, die behoren bij kansen van 10 procent respectievelijk 50 procent zieken, vaststellen met welk van die verdelingen de door ons gevonden fractie zieken het beste overeenstemt. Het is jammer, aldus de huisarts, dat de afgelopen griepperiode de evaluatie van

het binnenblijven van de kleuters nogal bemoeilijkt. Laten wij daarom bij de eerstkomende immunisatiemiddag na 48 uur een onderzoek doen en de frequentie van het ziek zijn volgens de eerder gegeven definitie vaststellen. Aldus wordt besloten. De wijkverpleegster weet de ouders van alle twintig aan de beurt zijnde kinderen tot inenting te bewegen en zij brengt na 48 uur de huisbezoeken, waarbij zij verneemt dat zes van de twintig kinderen ziek zijn geworden.

In een kleine stad bestaan slechts publieke geheimen. Al spoedig verklaart de wethouder van onderwijs en gezondheid, die een zwager is van de wijkverpleegster, op geruststellende toon dat de uitslag: zes zieken uit twintig ingeënte kinderen evenveel steun vormt voor de opvatting van B & W (die twee zieken hadden verwacht) als voor die van de oppositie (die tien zieken had verwacht). Onze wiskundeleraar schuwt de publiciteit, maar op grond van zijn berekeningen met de formule voor de binomiale verdeling weet hij wel beter. De kansverdeling omtrent het aantal zieken onder de beide hypothesen heeft hij — voordat de rapportage van de wijkverpleegster was binnengekomen — samengebracht in een zogenaamd beslissingsschema (zie tabel 1).

De lezer dient deze tabel een ogenblik aandachtig te bekijken. Er zijn twee kansverdelingen weergegeven, namelijk binomiale verdelingen met $n = 20$ (aantal geïmmuniseerde kinderen) en $p = 0.50$ respectievelijk 0.10 . Een verdeling met $p = 0.50$ is van het type kruis-of-munt-gooiden, waarbij de

Tabel 1. Kansen om x zieken te krijgen na de inenting van 20 kinderen onder twee hypothesen (H_0 respectievelijk H_1 geheten).

Hypothese van B & W		Hypothese van de oppositie	
x	$H_0 : p = 0.10$		$H_1 : p = 0.50$
0	0.121	Kans op fouten van de tweede soort	0.000
1	0.270		0.000
2	0.285		0.000
3	0.190		0.001
4	0.089		0.004
<hr/>			
5	0.031		0.014
6	0.008	Kans op fouten van de eerste soort	0.036
7	0.001		0.073
8	0.000		0.120
9	0.000		0.160
10	0.000		0.176
11	0.000		0.160
12	0.000		0.120
enz.			enz.

Kritieke zone (0.005) omvat de waarden 0.000, 0.000, 0.000, 0.001, 0.004.
 Kritieke zone omvat de waarden 0.014, 0.036, 0.073, 0.120, 0.160, 0.176, 0.160, 0.120.
 (Deze kansverdeling is symmetrisch)

kans op kruis gelijk is aan $\frac{1}{2}$ en de kans op munt bijgevolg ook gelijk aan $\frac{1}{2}$. Het aantal kinderen dat ziek kan worden is aangegeven door het symbool x ; de kansen op diverse waarden van x kan men uitrekenen, als men n en p kent. Men zal opmerken dat onder de hypothese H_1 met $p = 0.50$ de grootste kans bestaat, dat van twintig geïmmuniseerde kinderen er tien ziek worden. De kansen op negen of elf zieke kinderen zijn iets kleiner en onderling gelijk (de kansverdeling is symmetrisch, in tegenstelling tot de kansverdeling onder de hypothese van B & W, waarbij $p = 0.10$).

Het opstellen van het beslissingsschema heeft in feite bestaan uit het afbakenen van zogenaamde kritieke zones. Kritieke zones zijn zones, waarin mogelijkheden zijn verzameld die onder een bepaalde hypothese een kleine kans van realisering hebben. De afspraak is dat een feitelijk resultaat, dat in de kritieke zone blijkt te liggen, als reden tot verwerping van die hypothese zal worden beschouwd. Met andere woorden: een kritieke zone bevat de kansen op het nemen van een onjuiste beslissing.

Zoals de rechter bij een strafzaak tweërlei fouten kan maken — hij kan een werkelijk schuldigen ten onrechte vrijspreken, en een in werkelijkheid onschuldigen ten onrechte veroordelen — zo kan de leraar-scheidsrechter ook op twee manieren een verkeerde beslissing nemen. Aangezien er twee hypothesen zijn, bestaan er ook twee kritieke zones. Wil men altijd een gefundeerde beslissing kunnen nemen, dan mogen deze zones elkaar niet overlappen, maar zij dienen wel aaneen te sluiten, zodat een bepaalde uitkomst altijd de verwerping van één der beide hypothesen inhoudt (hetgeen identiek is met het nemen van de beslissing).

In gezamenlijk overleg hebben de wiskundige en de arts overwogen hun kritieke zones af te bakenen volgens de rechte lijn tussen de x -waarden 4 en 5. Dit houdt in dat de kritieke zones respectievelijk kansen omvatten van 0.042 en 0.005. De eerste zone wijst op een kans van 0.042 om ten onrechte de hypothese van B & W. te verwerpen en de tweede zone op een kans van 0.005 om diezelfde hypothese niet te verwerpen, als de hypothese van de oppositie waar is. De uitkomst van zes zieken uit twintig ingeënte kinderen zou dan moeten worden opgevat als een argument om de hypothesen van B & W te verwerpen.

Als de afbakening van de kritieke zones volgens een andere lijn: de gebroken lijn tussen 5 en 6 was geschied (met kansen op fouten van de eerste en tweede soort van respectievelijk 0.009 en 0.019), dan nog hadden B & W hun hypothese verworpen gezien. Indien tenslotte B & W ook de uitkomst van zes zieken tot het domein van hun hypothese hadden willen rekenen, dan zou de oppositie toch

wel terecht kunnen stellen, dat de kans op fouten van de tweede soort namelijk het niet verwerpen van B & W's standpunt wanneer dit onwaar is) onaanvaardbaar groot is geworden, namelijk $0.019 + 0.036 = 0.055$.

Het zal nu ook duidelijk zijn, dat B & W in hun beleid twee soorten fouten kunnen maken: abusievelijk de inenting voortzetten (met onaangename gevolgen voor de kinderen en een onpopulair maken van de inenting in het algemeen) ofwel abusievelijk de inenting stopzetten (met gevaar voor uitbreiding van de ziekte). De toelaatbaar geachte overschrijdingskansen, dit zijn kansen op foute beslissingen van de eerste of tweede soort, hangen af van de aard van het probleem. Indien in het onderhavige geval voor het tweede soort fouten een kans van meer dan 5 procent op een onjuiste beslissing onaanvaardbaar wordt geoordeeld, doen B & W er verstandig aan de inenting te staken en zich te bezinnen op mogelijk betere alternatieven (bijvoorbeeld een ander vaccin). De hypothese van B & W heeft de toets der kritiek immers niet kunnen doorstaan.

Voor de wiskundeleraar rijst intussen een geheel ander probleem: wat is de werkelijke kans op ziekteverschijnselen na immunisatie met dit vaccin, als de resultaten van de genomen steekproef representatief mogen worden genoemd? Een extrapolatie levert een kans van $\frac{6}{20} = 30$ procent als de beste schatting. Op grond van de binomiale kansverdeling kan worden berekend hoe breed het betrouwbaarheidsinterval van die schatting is, met andere woorden binnen welke waarden de werkelijke kans op ziekteverschijnselen na immunisatie met het gewraakte vaccin moet liggen. Berekend kan worden dat deze werkelijke kans zal liggen tussen de 12 en 54 procent. (De betrouwbaarheid van deze uitspraak is 95 procent).

Het hier behandelde immunisatieprobleem werd gepast in het wiskundige model van een binomiale verdeling. Zo goed als er vele soorten medische problemen zijn, zijn er ook vele soorten wiskundige modellen, die op deze problemen kunnen worden toegepast. Welk model het meest geschikt is voor de analyse van een bepaald probleem, wordt in een gesprek tussen arts en statisticus dikwijls snel duidelijk. Het zal evenzeer duidelijk zijn, hoezeer er belang aan moet worden gehecht, dat dit gesprek plaatsvindt, voordat de fase van het verzamelen van gegevens een aanvang neemt.

Noot van de schrijver. Het beslissingsschema van het behandelde probleem lijkt veel op dat wat in hoofdstuk 6 van H. de Jonge's „Inleiding tot de medische statistiek” wordt behandeld. Belangstellenden kunnen de grondslagen van de toetsingstheorie daar nader in bestuderen. Het boek is overigens voor zelfstudie aan de moeilijke kant.