

J. A. KNOTTNERUS EN A. VOLOVICS

## Het analyseren van de invloed van meer dan één variabele

Om rekening te kunnen houden met de invloed van verschillende factoren is een groot aantal methoden ontwikkeld. Sommige kunnen worden verwerkt in de onderzoekspopzet, andere worden toegepast in de fase van de gegevensanalyse. Deze methoden zijn voor de huisartsgeneeskundige wetenschap erg belangrijk. Lang niet altijd is immers een experimentele onderzoekspopzet haalbaar, waarin alles constant blijft behalve de naar believen te manipuleren onafhankelijke variabele(n) en de daardoor eventueel beïnvloede afhankelijke variabelen. Dit constant houden respectievelijk variëren van de diverse variabelen moet dan zoveel mogelijk nagebootst worden.

### Inleiding

In een recent onderzoek werd nagegaan in hoeverre de tevredenheid van pilgebruiksters over de afschaffing van pilcontroles samenhangt met een aantal factoren.<sup>1</sup> Een opmerkelijke bevinding was, dat vrouwen die in het verleden door de gynaecoloog waren behandeld, vaker ontevreden waren over de nieuwe situatie zonder pilcontrole. Naar aanleiding hiervan vroegen de onderzoekers zich af of gynaecologische behandeling medicalisering stimuleert, of dat vrouwen die zich afhankelijk voelen van artsen en medische kennis (en dus van medisch onderzoek), sneller bij een gynaecoloog belanden.

De bevinding dat vrouwen met een lager opleidingsniveau vaker ontevreden waren met de afschaffing van de pilcontrole, zou met dit laatste in overeenstemming kunnen zijn. Men kan zich echter ook afvragen of hier een leeftijdsverschil een rol speelt: misschien zijn de minder goed opgeleiden oudere vrouwen die destijds minder opleidingskansen hebben gehad. Het ligt daarnaast voor de hand dat oudere vrouwen in het

verleden vaker zijn verwezen naar de gynaecoloog, en dat zij, gezien de hogere risico's, ook meer hechten aan regelmatig medisch onderzoek.

Aldus kan men drie modellen opstellen, waarmee de waarnemingen zouden kunnen worden verklaard. In het eerste model is de gynaecologische behandeling op zich zelf van primair belang, in het tweede model gaat het vooral om het kennis- of opleidingsniveau, en in het derde model staat de leeftijd centraal (figuur 1).

Om meer licht te kunnen werpen op de werkelijke gang van zaken, moet men bij het bestuderen van de invloed van een bepaalde factor tegelijkertijd rekening houden met de invloed van andere factoren. Zo zou men willen nagaan of het 'in het verleden door de gynaecoloog behandeld zijn' ook van invloed is als men het opleidingsniveau constant houdt. In dat geval zou er sprake zijn van een niet (volledig) door het opleidingsniveau te verklaren invloed. De mogelijkheid bestaat ook dat de 'invloed' van beide factoren verklaard wordt door een derde variabele – de leeftijd – en om dat te beoordelen

moet ook deze variabele in de analyse worden betrokken.

Om rekening te kunnen houden met de invloed van verschillende factoren is een groot aantal methoden ontwikkeld. Sommige kunnen worden verwerkt in de onderzoekspopzet, andere worden toegepast in de fase van de gegevensanalyse. Deze methoden zijn voor de huisartsgeneeskundige wetenschap erg belangrijk. Lang niet altijd is immers een experimentele onderzoekspopzet haalbaar, waarin alles constant blijft behalve de naar believen te manipuleren onafhankelijke variabele(n) en de daardoor eventueel beïnvloede afhankelijke variabelen. Dit constant houden respectievelijk variëren van de diverse variabelen moet dan zoveel mogelijk nagebootst worden. De bedoelde methoden worden, om kort te gaan, gebruikt om:

- de invloed van een bepaalde factor te 'corrigeren' voor die van andere factoren;
- na te gaan in hoeverre een bepaald verband het resultaat is van verstoringe variabelen of wordt beïnvloed door modificerende variabelen;<sup>2</sup>
- de simultane invloed van diverse factoren in hun onderlinge samenhang te evalueren, bijvoorbeeld ter bestudering van complexe etiologische relaties; het identificeren van de combinatie van diagnostische gegevens die

**Figuur 1** Waargenomen relaties en mogelijke verklaringen in onderzoek naar de ervaringen bij de afschaffing van pilcontroles.

#### Waargenomen relaties

- |                               |   |   |                                     |
|-------------------------------|---|---|-------------------------------------|
| 1. behandeld door gynaecoloog | ← | → | vaker ontevreden zonder pilcontrole |
| 2. lagere opleiding           | ← | → | vaker ontevreden zonder pilcontrole |

#### Mogelijke verklaringsmoedellen

- |                               |   |                                     |   |                                     |
|-------------------------------|---|-------------------------------------|---|-------------------------------------|
| 1. Behandeld door gynaecoloog | → | meer medicalisering                 | → | vaker ontevreden zonder pilcontrole |
| 2. lagere opleiding           | → | vaker ontevreden zonder pilcontrole |   |                                     |
|                               | ↘ | vaker behandeld door gynaecoloog    |   |                                     |
| 3. hogere leeftijd            | → | vaker ontevreden zonder pilcontrole |   |                                     |
|                               | ↓ | lagere opleiding                    | → | vaker behandeld door gynaecoloog    |

Rijksuniversiteit Limburg, Postbus 616, 6200 MD Maastricht.

Prof. dr. J.A. Knottnerus, hoogleraar huisartsgeneeskunde, vakgroep Huisartsgeneeskunde; A. Volovics, statisticus, vakgroep Medische Informatica en Statistiek.

Correspondentie: Prof. dr. J.A. Knottnerus.

het hoogste onderscheidend vermogen heeft; of het opsporen van de set prognostische gegevens die de beste voorspelling oplevert van het klinisch beloop.

In deze aflevering zullen we aan de hand van enkele voorbeelden een aantal methoden bespreken.

### Maatregelen in het kader van de onderzoeksofzet

Damstra deed onderzoek naar de vraag waar een normale bevalling het beste kan plaatsvinden: thuis of in een (poli-)kliniek.<sup>3</sup> Daartoe onderzocht zij retrospectief bij 1507 vrouwen zonder primaire medische indicatie of er verband was tussen de plaats waarvoor de vrouw aanvankelijk had gekozen, en een eventuele latere verwijzing naar een specialist-obstetricus.

Omdat de pariteit als versturende variabele zou kunnen werken (dat wil zeggen kan samenhangen met zowel de primair gekozen plaats als de kans op verwijzing naar een specialist-obstetricus), had de onderzoekster ervoor kunnen kiezen de invloed van deze factor bij voorbaat uit te schakelen. Zij had bijvoorbeeld kunnen besluiten tot restrictie van de onderzoekspopulatie vooraf tot primiparae. Als zij dat had gedaan, was een resultaat als in tabel 1 ontstaan: primiparae die aanvankelijk thuis willen bevallen, worden minder vaak vóór de partus overgedragen aan de specialist dan degenen die primair voor een andere plaats kozen.

Voordelen van zo'n restrictie zijn: het a priori uitschakelen van een mogelijke versturende variabele, meer gerichte waarnemingen in geval van beperkte middelen en een eenvoudige interpretatie van het resultaat. Een groot nadeel is echter, dat de generaliseerbaarheid van de bevindingen ernstig wordt ingeperkt. Men weet niet of hetzelfde verband ook geldt voor multiparae, omdat hierover geen informatie is verzameld. Voorts is met restrictie ten aanzien van één of enkele variabelen nog niet 'gecontroleerd' voor andere variabelen.

Een andere mogelijkheid om al in het onderzoeksontwerp versturende variabelen uit te schakelen is *matching* op die variabelen: men zorgt ervoor dat de versturende variabele een gelijke verdeling heeft in de te vergelijken groepen. Verschillende uitkomsten in die groepen komen dan in elk geval niet op

**Tabel 1** Overdracht aan de specialist-obstetricus vóór de partus, naar oorspronkelijk gekozen plaats van bevalling, na restrictie van de onderzoekspopulatie tot primiparae. Percentages.

	Primair gekozen voor		
	Thuis	Polikliniek	Kliniek
Overgedragen aan specialist	5	13	13

**Tabel 2** Overdracht aan de specialist-obstetricus vóór de partus, naar oorspronkelijk gekozen plaats van bevalling, na matching op pariteit (voorbeeld). Percentages; tussen haakjes de omvang van de subgroepen.

Pariteit	Primair gekozen voor		
	Thuis	Polikliniek	Kliniek
I	5 (n=152)	13 (n=152)	13 (n=152)
II	6 (n=133)	9 (n=133)	10 (n=133)
≥III	7 (n= 44)	5 (n= 44)	16 (n= 44)

In verband met de kleinere aantallen valt de afronding van sommige percentages anders uit dan in tabel 3B.

**Tabel 3** Overdracht aan de specialist-obstetricus vóór de partus naar oorspronkelijk gekozen plaats van bevalling: overall-resultaat (A) en stratificatie naar pariteit (B).

A Overall-resultaat. Percentages.

	Primair gekozen voor			
	Thuis n=396	Polikliniek n=536	Kliniek n=551	Totaal n=1483
	8	11	13	10

B Na stratificatie naar pariteit. Percentages; tussen haakjes de omvang van de subgroepen.

Pariteit	Primair gekozen voor			
	Thuis	Polikliniek	Kliniek	Totaal
I	5 (n=152)	13 (n=332)	13 (n=284)	11 (n= 768)
II	6 (n=133)	9 (n=160)	10 (n=196)	9 (n= 489)
≥III	6 (n=111)	5 (n= 44)	17 (n= 71)	9 (n= 226)
Totaal	6 (n=396)	11 (n=536)	13 (n=551)	10 (n=1483)

**Tabel 4** Overdracht aan de specialist-obstetricus durante partu naar oorspronkelijk gekozen plaats, gestratificeerd naar pariteit. Percentages.

Pariteit	Primair gekozen voor		
	Thuis n = 371	Polikliniek n = 481	Kliniek n = 482
I	27	31	35
II	8	9	20
≥III	9	14	20
Totaal	16	23	28

rekening van die versturende variabele. Dit kan bijvoorbeeld worden bereikt door voor elke vrouw in de ene groep een vrouw met dezelfde pariteit op te nemen in de andere groepen.

In *tabel 2* is weergegeven hoe het resultaat van de studie van *Damstra* geweest had kunnen zijn, als zij op pariteit had gematcht (gesteld dat dit mogelijk was geweest). Duidelijk is nu dat in elke pariteitsgroep het beloop relatief ongunstig is bij degenen die oorspronkelijk hadden gekozen voor een klinische bevalling.

Ook ten aanzien van matching zijn er voors en tegens. Als men weinig middelen heeft en als belangrijke versturende variabelen gemakkelijk vooraf te meten zijn, kan door matching hierop met kleinere groepen worden gewerkt. Vaak is

het matchen echter extra arbeidsintensief zonder duidelijke winst, en kan men er dus beter van afzien. Er zijn ook inhoudelijk gezien nadelen aan matchen. De statistische analyse wordt er niet eenvoudiger op en, wat erger is, bepaalde verbanden kunnen niet meer worden bestudeerd. Met name geldt dat voor het verband tussen de variabele waarop gematcht is (in het voorbeeld de pariteit) en de variabele die de groepsindeling bepaalt (de primair gekozen bevallingsplaats). De verdeling van de pariteit in de te vergelijken groepen is immers tevoren kunstmatig gelijk gemaakt. Men moet dus van tevoren zeker zijn dat men in dat verband verder niet is geïnteresseerd. Tenslotte geldt ook nu dat nog niet is gecorrigeerd voor eventuele verstoring door variabelen waarop niet is gematcht.

### Analyse I – stratificatie en standaardisatie

Dikwijls zal men tot de conclusie komen dat restrictie en matching niet of onvoldoende tegemoet komen aan de behoeften. In het onderzoek van *Damstra* bijvoorbeeld zou matching vooraf op pariteit op praktische problemen en inhoudelijke nadelen zijn gestuit. ‘Correctie’ kan dan beter in de analyse plaatsvinden, mits men natuurlijk de daarvoor relevante variabelen heeft gemeten.

In *tabel 3A* zien we het overall-resultaat van de studie van *Damstra* ten aanzien van het verband tussen de voorgenomen plaats van de bevalling en secundaire verwijzing vóór de partus. Er is een duidelijke relatie tussen thuis willen bevallen en een lager verwijzingspercentage. Door vervolgens te ‘stratificeren’ naar pariteit kan men een eventuele verstoring door deze factor bestuderen. In *tabel 3B* blijkt nu duidelijk dat de gevonden relatie zich voordoet in elk van de ‘pariteitsstrata’; alleen in de hoogste pariteitscategorie komt de poliklinische groep er wat beter van af, maar het gaat hier om zeer kleine aantallen. Een belangrijke versturende variabele blijkt pariteit achteraf niet te zijn, ook al omdat er over het geheel nauwelijks verband is tussen pariteit en secundaire verwijzing.

Dit laatste is wel het geval als het gaat om de relatie tussen de oorspronkelijk gekozen bevallingsplaats en verwijzing *durante partu*. Zo’n verwijzing had zich het meest voorgedaan bij de primiparae en het minst bij de secundiparae (*tabel 4*).

Terwijl de bestudering per stratum zeer informatief is, heeft men vaak behoefte aan een samenvatting van de resultaten in één uitkomst per vergelijkingsgroep. Deze uitkomsten moeten dan gecorrigeerd zijn voor relevante verschillen tussen deze groepen. Wat betreft de situatie in *tabel 4* zou dan het verwijzingspercentage per groep zeker gecorrigeerd moeten worden voor pariteit. Deze hangt immers samen met zowel de gekozen plaats van bevalling als verwijzing *durante partu*.

Dit kan onder andere door *standaardisatie*: er wordt een standaardpopulatie met een bepaalde pariteitsverdeling gekozen, bijvoorbeeld de bestudeerde groep vrouwen als geheel. Vervolgens worden voor elke vergelijkings-

**Figuur 2** Berekening van de voor de pariteit gestandaardiseerde verwijzingspercentages *durante partu* naar oorspronkelijk gekozen plaats van bevalling.

**Stap 1**

Kies een standaardpopulatie, bijvoorbeeld de totale onderzoekspopulatie\*

Pariteit	Standaardpopulatie
I	688
II	441
≥III	205
Totaal	1334

**Stap 2**

Bereken voor iedere groep het verwachte aantal verwijzingen in de standaardpopulatie, door de pariteits-specifieke verwijzingspercentages (*tabel 4*) op de pariteitsverdeling van de standaardpopulatie toe te passen.

Pariteit	Verwacht aantal verwijzingen in standaardpopulatie		
	Thuis	Polikliniek	Kliniek
I	$0.27 \times 688 = 186$	$0.31 \times 688 = 213$	$0.35 \times 688 = 241$
II	$0.08 \times 441 = 35$	$0.09 \times 441 = 40$	$0.20 \times 441 = 88$
≥III	$0.09 \times 205 = 18$	$0.14 \times 205 = 29$	$0.20 \times 205 = 41$
Totaal	239	282	370

**Stap 3**

Bereken de voor de pariteit gestandaardiseerde verwijzingspercentages (met als standaard de totale onderzoekspopulatie).

Thuis	Polikliniek	Kliniek
$239/1334 = 18\%$	$282/1334 = 21\%$	$370/1334 = 28\%$

\* Het a priori kiezen van de totale onderzoekspopulatie als standaard heeft als voordeel dat de standaard eenduidig vastligt.

groep de percentages verwijzingen per pariteitsklasse toegepast op deze standaardpopulatie. Daardoor wordt de pariteitsverdeling voor elke groep kunstmatig alsnog gelijk gemaakt. Men verkrijgt nu 'voor de pariteit gestandaardiseerde' verwijscijfers per groep, met de totale onderzoekspopulatie als standaard (figuur 2). Dat wil zeggen: het te verwachten percentage verwijzingen per vergelijkingsgroep, indien de pariteitsverdeling telkens dezelfde zou zijn als in de standaardpopulatie. Men ziet nu ná standaardisatie, dat het overall verwijscijfer van de thuisgroep minder verschilt van de andere groepen dan vóór standaardisatie. Dit komt doordat de primiparae, die immers vaker worden verwezen, in werkelijkheid relatief weinig voorkwamen in deze groep.

Standaardisatie c.q. samenvatting is alleen zinvol, als in alle strata ongeveer hetzelfde patroon bestaat, in dit geval wat betreft het verwijsperscentage.<sup>4</sup> Als dit niet zo is, treedt er een belangrijk informatieverlies op, met de kans op interpretatiefouten. Dit zou bijvoorbeeld kunnen gebeuren, als in één van de drie pariteitsgroepen juist de groep die primair voor de kliniek koos, aanzienlijk gunstiger had gescoord.

Standaardisatie voor de leeftijd wordt veel toegepast,<sup>5 6</sup> vooral als het gaat om het vergelijken van sterftecijfers tussen landen of beroepsgroepen met een verschillende leeftijdsopbouw. Met behulp van moderne computerprogramma's is standaardisatie minder omslachtig geworden, en er zijn rekentechnieken waarmee gemakkelijk voor meer dan één versturende variabele kan worden gecorrigeerd. Daarbij is telkens het besproken basisidee van standaardisatie aan de orde, en het is dus nuttig hiervan op de hoogte te zijn. Via 'gestratificeerde' analyse kan men ook komen tot de berekening van gecorrigeerde relatieve risico's.<sup>7</sup>

In het algemeen is analyse door middel van stratificatie erg inzichtelijk. Men stuit echter op een aantal belangrijke beperkingen. Als met een groot aantal covariabelen rekening moet worden gehouden, wordt de situatie al gauw minder overzichtelijk. Er ontstaan ingewikkelde kruistabellen met vele dimensies, en subgroepjes (cellen) met zeer kleine aantallen. Men kan zich dit indenken, als er in het besproken voorbeeld ook nog gestratificeerd zou moeten worden

### Multivariate analyse

Het algemene model van multivariate analyse is, schematisch:

$$\begin{aligned} \text{Uitkomst} = & \text{constante} + \text{bijdrage van variabele 1} \\ & + \text{bijdrage van variabele 2} \\ & + \\ & + \\ & + \text{bijdrage van variabele } i \end{aligned}$$

of in formuletaal:

$$Y = a + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 \dots \dots \dots b_i \cdot x_i$$

De bijdrage van elke variabele wordt dus bepaald door het produkt van de waarde van de variabele  $x$  en de (regressie)coëfficiënt  $b$ .

In *figuur 3* is als eenvoudig voorbeeld het verband weergegeven tussen enerzijds de polsfrequentie bij maximale belasting en anderzijds de leeftijd en trainingsstatus:

$$\begin{aligned} \text{gemiddelde polsfrequentie bij maximale belasting} = \\ 208 - 0.4 \times \text{leeftijd} - 9 \times \text{trainingsstatus} \end{aligned}$$

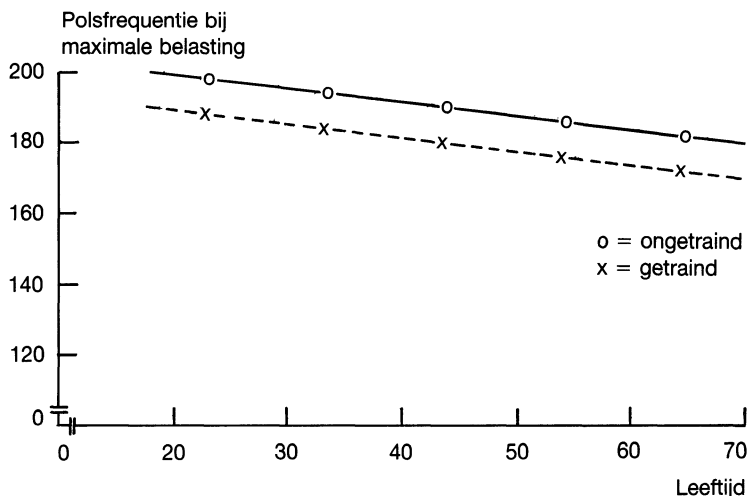
Hierin is de leeftijd een numerieke variabele en de trainingsstatus een dichotome variabele met waarde 0 voor ongetrainden en waarde 1 voor getrainden. In feite wordt de invloed van de ene variabele (bijvoorbeeld van de trainingsstatus) 'gecorrigeerd' voor de invloed van een (of meer) andere (bijvoorbeeld de leeftijd). Omdat de polsfrequentie bij hoge belasting bij vrouwen gemiddeld 10 slagen per minuut hoger is dan bij mannen, kan 'geslacht' als vierde variabele worden toegevoegd:

$$\begin{aligned} \text{gemiddelde polsfrequentie bij maximale belasting} = \\ 195 - 0.43 \times \text{leeftijd} - 7 \times \text{trainingsstatus} + 10 \times \text{geslacht} \end{aligned}$$

waarbij geslacht = 0 voor mannen en 1 voor vrouwen.

Voor de regressiecoëfficiënten kan voorts nog een betrouwbaarheidsinterval worden bepaald, of worden getoetst of zij statistisch significant (bijvoorbeeld:  $P < 0.05$ ) van 0 verschillen, ook indien andere variabelen in de beschouwing (c.q. in de regressievergelijking) worden betrokken.

**Figuur 3** Het verband tussen leeftijd en trainingsstatus (determinanten) en polsfrequentie (uitkomst) bij maximale belasting.<sup>9</sup>



naar leeftijdscategorie, rookgedrag en algemene conditie. In zo'n situatie met slecht gevulde cellen neemt ook de 'power' van eventuele statistische toetsing sterk af. Tenslotte is een beperking dat stratificatie alleen toepasbaar is bij variabelen die in (voldoende grote) categorieën zijn ingedeeld. Bij numerieke variabelen wordt dan de precieze informatie per individu inefficiënt gebruikt. Multivariate analysemethoden bieden op deze punten meer mogelijkheden.

## Analyse II – multivariate analyse

Vooral door de introductie van computer en statistische programma's hebben de multivariate analysemethoden een grote vlucht genomen. Met deze methoden wordt nagegaan in welke mate de uitkomstvariabele wordt beïnvloed door de inwerking van diverse onafhankelijke variabelen tegelijk. Eigenlijk is de term 'onafhankelijk' in dit kader verwarrend, omdat er vaak juist wel een onderlinge samenhang tussen deze variabelen bestaat. Men kan daarom beter spreken van 'predictoren', 'determinanten' of 'verklarende variabelen'. In principe gaat het om multidimensionale standaardisatieprocedures, waarbij zeer efficiënt gebruik gemaakt is van alle aanwezige informatie en waarin ook numerieke variabelen kunnen worden betrokken.

Het algemene model van multivariate analyse is schematisch weergegeven op pagina 210, terwijl in *figuur 3* een eenvoudig voorbeeld wordt gegeven.<sup>9</sup>

Er zijn vele varianten van multivariate analyse ontwikkeld, elk met hun eigen toepassingsgebied, afhankelijk van vraagstelling en type gebruikte variabe-

len. Er zijn onder andere methoden om complexe relaties te beschrijven (multi-pele regressie- en covariantie-analyse), en om op grond van predictoren tot een optimale classificatie van individuen, bijvoorbeeld in diagnosegroepen, te komen (discriminant-analyse).<sup>7, 10-12</sup> Het voert in het kader van deze serie te ver om hierop grondig in te gaan. Wel zij gezegd dat het kiezen van de geschikteste methode niet eenvoudig is. Hetzelfde geldt voor de wijze waarop de te analyseren relaties het meest adequaat 'gemodelleerd' kunnen worden, waarbij soms bijvoorbeeld ook kwadratische termen of 'produkttermen' van twee of meer variabelen nodig zijn.<sup>7</sup> In de regel moet aan bepaalde voorwaarden worden voldaan en zijn een aantal aannames nodig. Deze mogen de realiteit geen geweld aan doen. Vaak is consultatie van een professionele statisticus onontbeerlijk.

## Analyse-strategie

In het algemeen zal men als volgt te werk gaan. In de fase van de onderzoek-sopzet wordt beoordeeld of restrictie of matching ten aanzien van één of meer potentiële versturende variabelen wenselijk en mogelijk is. Het besluit hierover hangt onder meer af van de vraagstelling, de beschikbare middelen, de doelpopulatie, en de beschikbare informatie met betrekking tot deze variabelen. Bij bewerking van de gegevens is als eerste stap een gestratificeerde analyse zinvol. Daarbij wordt na vaststelling van het overall-resultaat nagegaan in hoeverre de uitkomst beïnvloed wordt door versturende en modifierende variabelen.

Tenslotte kan men door middel van multivariate analyse nagaan op welke wijze het bestudeerde verband tussen uitkomstvariabelen en 'predictor-variabelen' (waartoe ook versturende en modifierende variabelen behoren) het best te beschrijven is.

<sup>1</sup> Van Vliet LAM, Dekker FW, Mulder JD. De pilcontrole afgeschaft, opluchting of gemis? Huisarts Wet 1988; 31: 7-10.

<sup>2</sup> Knottnerus JA, Volovics A. Statistisch toetsen. Huisarts Wet 1988; 31: 100-5.

<sup>3</sup> Damstra-Wijmenga SMI. Veilig bevallen: thuis of (poli)klinisch? Huisarts Wet 1983; 26: 403-6.

<sup>4</sup> Sturmans F. Epidemiologie, theorie methoden en toepassing. Nijmegen: Dekker & Van de Vegt, 1982.

<sup>5</sup> Van den Bosch W. Kanker in vier huisartspraktijken. Huisarts Wet 1984; 28: 356-61.

<sup>6</sup> Van Eijk J, Smits A, Huygen F, Van den Hoogen H. Veranderingen in het morbiditeitspatroon van nabestaanden. Huisarts Wet 1987; 30: 336-9.

<sup>7</sup> Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern. Epidemiologic research. Principles and quantitative methods. Belmont California, 1982.

<sup>8</sup> Knottnerus JA, Volovics A. Correlatie en regressie. Huisarts Wet 1988; 31: 18-22.

<sup>9</sup> Julian DG. Angina pectoris. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1977.

<sup>10</sup> Van Eijk JThM, Gubbels JW. Wetenschappelijk onderzoek in de huisartsgeneeskunde. 2e dr. Lelystad: Meditekst, 1987.

<sup>11</sup> Meijboom WA. Digoxine in een huisartspraktijk. Huisarts Wet 1987; 30: 303-7.

<sup>12</sup> Tempelaar AF, Haaijer-Ruskamp FM, Pennink BJ, Smith RJA, Waayer AMM, Wesseling H. Langdurig gebruik van bètablokkers en de kwaliteit van het leven. Huisarts Wet 1988; 31: 189-95, 201.