



## **CWI Syllabi**

### **Managing Editors**

A.M.H. Gerards (CWI, Amsterdam)

J.W. Klop (CWI, Amsterdam)

N.M. Temme (CWI, Amsterdam)

### **Executive Editor**

M. Bakker (CWI Amsterdam, e-mail: [Miente.Bakker@cwi.nl](mailto:Miente.Bakker@cwi.nl))

### **Editorial Board**

W. Albers (Enschede)

K.R. Apt (Amsterdam)

M.S. Keane (Amsterdam)

P.W.H. Lemmens (Utrecht)

J.K. Lenstra (Eindhoven)

M. van der Put (Groningen)

A.J. van der Schaft (Enschede)

J.M. Schumacher (Tilburg)

H.J. Sips (Delft, Amsterdam)

M.N. Spijker (Leiden)

H.C. Tijms (Amsterdam)

CWI

P.O. Box 94079, 1090 GB Amsterdam, The Netherlands

Telephone + 31 - 20 592 9333

Telefax + 31 - 20 592 4199

WWW page [http://www.cwi.nl/publications\\_bibl/](http://www.cwi.nl/publications_bibl/)

CWI is the nationally funded Dutch institute for research in Mathematics and Computer Science.

Vakantiecursus 2002  
Wiskunde en Gezondheid

De Vakantiecursus Wiskunde voor leraren in de exacte vakken in VWO, HAVO en HBO en andere belangstellenden is een initiatief van de Nederlandse Vereniging van Wiskundeleraren. De cursus wordt sinds 1946 jaarlijks gegeven op het Centrum voor Wiskunde en Informatica en aan de Technische Universiteit Eindhoven.

Deze cursus is mede mogelijk gemaakt door een subsidie van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek.

ISBN 90 6196 513 6  
NUGI-code: 811

Copyright ©2002, Stichting Centrum voor Wiskunde en Informatica, Amsterdam  
Printed in the Netherlands

## Inhoud

Ten geleide J. VAN DE CRAATS	1
Een wiskundige kijk in de hersenen N. MAURITS	3
Monte Carlo en wijnvlekken M. KEIJZER	21
Florence Nightingale: Statistiek aan het front I. STAMHUIS	33
Aanstekelijkheid gevangen in een getal O. DIEKMANN	51
Analysis of survived data S. BOROVKOVA	63
Gewichtige wiskunde in de klas A. HECK	77
Getaltheoretische aspecten van discrete tomografie R. TIJDEMAN	115
Praktische oefeningen: Groei van Nederlandse kinderen A. HECK	129
Medewerkers aan de Vakantiecursus	141





## Ten Geleide

Jan van de Craats  
Koninklijke Militaire Academie, Breda  
e-mail: J.vd.Craats@mindef.nl

Het profiel Natuur en Gezondheid is één van de twee beta-profielen in de nieuwe Tweede Fase op het vwo. Het bevat minder wiskunde dan het profiel Natuur en Techniek, maar dat wil niet zeggen dat er rond het thema Wiskunde en Gezondheid maar weinig interessants gebeurt, integendeel. In deze Vakantiecursus komen wiskundigen aan het woord die in hun beroepspraktijk wiskunde toepassen op gebieden die allemaal met ziekte, gezondheid en de biologie van het menselijk lichaam te maken hebben.

Maar er zijn ook directe verbanden met de schoolwiskunde, zoals onder meer blijkt uit de voordracht van André Heck over een schoolproject waarin leerlingen werken aan het wiskundig modelleren van hun eigen lichaamsgroei. Bijna alle voordrachten van deze cursus laten trouwens wel op de één of andere manier zien welke belangrijke bijdragen de wiskunde op het terrein van de gezondheid heeft geleverd, en hoe onderzoeksvragen ook op dit gebied telkens weer leiden tot de ontwikkeling en de toepassing van nieuwe stukken wiskunde.

Het programma van de cursus is zeer gevarieerd. Naast de al genoemde lezing zijn er ook voordrachten over hersenonderzoek, over de behandeling van wijnvlekken, over Florence Nightingale als statistisch pionier, over het modelleren van epidemieën, over nieuwe methoden in de medische statistiek en over de wiskunde van de tomografie. Alles bij elkaar genomen een uiterst gevarieerd programma dat leraren een ruime blik gunt op dit brede, en aan toepassingen zo rijke deelgebied van de wiskunde.

Gaarne wil ik hier allen bedanken die in 2002 opnieuw een Vakantiecursus mogelijk hebben gemaakt. In de eerste plaats natuurlijk de sprekers, die naast hun lezing ook een tekst voor deze Syllabus hebben geleverd. Daarmee wordt opnieuw een aantrekkelijk deel toegevoegd aan een serie syllabi met voor leraren en andere belangstellenden uiterst waardevol materiaal. Het Centrum voor Wiskunde en Informatica te Amsterdam en de Technische Universiteit Eindhoven stelden zaalruimte beschikbaar, de administratieve en praktische organisatie van de cursus was in handen van mw. Wilmy van Ojik en dr. Miente Bakker, die ook samen met mevrouw Minnie Middelberg de inhoudelijke coördinatie van deze syllabus verzorgde.

Allen hartelijk dank!







## Een wiskundige kijk in de hersenen

Natasha Maurits

Academisch Ziekenhuis Groningen, afdeling Neurologie

e-mail: n.m.maurits@neuro.azg.nl

### 1. INLEIDING

Het functioneren van de hersenen is één van de grootste onopgeloste raadsels van deze tijd. Hoe is het bijvoorbeeld mogelijk dat de gezamenlijke activiteit van miljarden zenuwcellen er voor zorgt dat we denken en slapen? Waar bevinden zich de ziel en het verstand in de hersenen? Waarom zie je bepaalde veranderingen in het gedrag en de vaardigheden van mensen als er een klein deel van de hersenen stuk is? Tegenwoordig zijn er steeds meer technieken beschikbaar waarmee we naar de hersenen kunnen kijken en aan de hersenen kunnen meten, zodat we langzaam maar zeker het mysterie van de hersenen kunnen ontrafelen en dichter bij antwoorden op bovenstaande vragen komen. Bij het gebruik en de interpretatie van al deze technieken, zoals bijvoorbeeld (f)MRI ((functionele) magnetische resonantie imaging), PET (positronen emissie tomografie) en EEG (elektro-encefalografie), spelen wiskundige methoden en modellen een grote rol.

Wiskundige modellen zijn in het algemeen te gebruiken voor het verkrijgen van meer inzicht en het vergroten van het begrip van een systeem. Daarnaast worden modellen natuurlijk ook gebruikt om voorspellingen te kunnen doen, zoals bij het weer of bij beurskoersen. Een voorbeeld van de eerste toepassing is het gebruik van wiskundige modellen om het EEG beter te kunnen interpreteren.

### 2. HET EEG

Het EEG is een weergave van elektrische hersenactiviteit, gegenereerd in de neuronen (zenuwcellen) en gemeten met behulp van op het hoofd geplaatste elektroden (kleine metalen schijfjes). Als techniek bestaat het EEG al bijna een eeuw; in 1929 publiceerde Hans Berger in Jena de eerste EEG's van mensen (Figuur 1).



**Figuur 1.** Eén van de eerste EEG's

Het zwakke elektrische signaal wordt door een elektronische versterker honderden malen versterkt en op papier geschreven of, zoals tegenwoordig, digitaal opgeslagen. Het signaal is altijd een weergave van het momentane potentiaalverschil tussen twee elektroden, weergegeven in een kanaal. Een standaard EEG-registratie maakt gebruik van 20 tot 32 elektroden. Tegenwoordig wordt ook gemeten met 64 tot zelfs 128 elektroden. In die vroegste EEG-jaren werd al bekend dat specifieke aandoeningen, zoals epilepsie, slaapproblemen, hersentumoren en dementie, voor typische veranderingen in het EEG zorgen. Jarenlang is de beoordeling van EEG's daarom gebaseerd geweest op het herkennen van patronen horend bij bepaalde ziektebeelden. Maar met de komst van computers is daarin het één en ander veranderd. Door gebruik te maken van digitale filtertechnieken, frequentie- en amplitudeanalyse en kleurenweergaven van potentiaalvelden, wordt het de arts of onderzoeker makkelijker gemaakt patronen te achterhalen in de enorme hoeveelheid getallen van het EEG. Sinds een aantal jaren wordt daarnaast succesvol klinisch gebruik gemaakt van zogenaamde bronlokalisatiemethoden.

### 3. BRONLOKALISATIE EN HET INVERSE PROBLEEM

Bij deze methoden wordt geprobeerd op grond van het op het hoofd gemeten EEG (uitgedrukt in potentiaalverschillen) te achterhalen waar in de hersenen de bijbehorende elektrische activiteit zich precies bevindt. Zo kun je dan bijvoorbeeld op basis van in het EEG gemeten epileptische piekgolfjes proberen te achterhalen waar het begin van de epilepsie precies in de hersenen plaatsvindt. Als je dit beginpunt goed kunt aanwijzen is het soms mogelijk om bij een operatie dit stukje hersenen te verwijderen. Andere toepassingen van bronlokalisatie komen later in dit verhaal aan de orde. Hoe werkt bronlokalisatie nu precies?

Bij bronlokalisatie moet een zogenaamd inverse probleem opgelost worden: gegeven de elektrische potentiaalverdeling op het hoofd, waar liggen dan de veroorzakende bronnen in de hersenen? Al in 1853 is door Helmholtz bewezen dat dit probleem geen unieke oplossing heeft: verschillende combinaties van elektrische bronnen in de hersenen kunnen dezelfde potentiaal op het oppervlak opleveren. Gelukkig heeft het voorwaartse probleem (gegeven een aantal elektrische bronnen, wat is dan de potentiaalverdeling op het hoofd?) wel een unieke en vaak berekenbare oplossing.

De wetten van Ohm en Maxwell vertellen namelijk wat voor elektrisch en magnetisch veld een elektrisch stroompje in het brein oplevert. Omdat de verplaatsingssnelheid van elektromagnetische golven veroorzaakt door potentiaalveranderingen in het brein zo hoog is ( $10^5$  m/sec), dat ze vrijwel overal tegelijk op de schedel gedetecteerd kunnen worden, wordt verondersteld dat de stroompjes zich stationair, d.w.z. tijdsafhankelijk, gedragen. Er wordt dus nergens lading opgeslagen. Hierdoor is het voldoende de stationaire Maxwell-vergelijkingen te bekijken voor het elektrisch veld  $\mathbf{E}$  en het magnetisch veld  $\mathbf{B}$

met beide een richting en een grootte op elke plaats:

$$\begin{aligned}\nabla \cdot \mathbf{E} &= \frac{\rho}{\epsilon_0} \\ \nabla \times \mathbf{E} &= 0 \\ \nabla \cdot \mathbf{B} &= 0 \\ \nabla \times \mathbf{B} &= \mu_0 \mathbf{J}\end{aligned}$$

Hierbij is  $\rho$  de ladingsdichtheid,  $\mu_0$  de elektrische permeabiliteit van vacuüm,  $\epsilon_0$  de diëlektrische constante van vacuüm en  $\mathbf{J}$  de stroomdichtheid (vector, dus ook richting en grootte!).  $\nabla \cdot$  is de divergentieoperator en  $\nabla \times$  de rotatieoperator (zie Appendix). Omdat  $\nabla \times \mathbf{E} = 0$  geldt dat het elektrisch veld te schrijven is als de gradient van een potentiaalveld  $V$ :

$$\mathbf{E} = -\nabla V$$

De stroom dichtheid  $\mathbf{J}(\mathbf{r})$  bestaat volgens de wet van Ohm uit twee gedeeltes: één deel ten gevolge van de passieve volumestroom  $\sigma(\mathbf{r})\mathbf{E}(\mathbf{r})$  en een deel ten gevolge van de zogenaamde primaire stroom  $\mathbf{J}^p(\mathbf{r})$ :

$$\mathbf{J}(\mathbf{r}) = \mathbf{J}^p(\mathbf{r}) - \sigma(\mathbf{r})\nabla V(\mathbf{r})$$

Hierbij is  $\sigma(\mathbf{r})$  de geleidbaarheid van het medium (in dit geval de hersenen, schedel, huid etc.), die bepaalt hoe moeilijk het is voor de stroom om zich te verplaatsen. Deze scheiding is handig, omdat de activiteit van de neuronen aanleiding geeft tot de primaire stroom met name in of bij de cel, terwijl de volumestroom passief overal in het medium stroomt. Door nu de primaire stroom te lokaliseren wordt de bron van de gemeten hersenactiviteit gevonden.  $\mathbf{J}^p(\mathbf{r})$  is dus als het ware de ‘drijvende batterij’ van het geheel. Door nu de divergentie te nemen van de vergelijking hierboven en te gebruiken dat de divergentie van een rotatie nul is en dus  $\nabla \cdot \mathbf{J} = 0$  (zie laatste Maxwell-vergelijking) vinden we:

$$\nabla \cdot \mathbf{J}^p = \nabla \cdot (\sigma \nabla V)$$

Dit is een Poisson-vergelijking voor de potentiaal  $V(\mathbf{r})$ . In principe kan de potentiaal uitgerekend worden als de primaire stroom en de geleidbaarheid bekend zijn. Soms kan dit analytisch, maar vaak moet het numeriek, met de hulp van computers. Vaak zijn daarbij ook nog randvoorwaarden nodig. Het oplossen van deze vergelijking noemen we nu het voorwaartse probleem en valt onder de zogenaamde potentiaaltheorie.

#### 4. OPLOSSEN VAN DE POISSON-VERGELIJKING: THEORIE

De analytische oplossing van de Poisson-vergelijking hierboven is bekend als  $\sigma$  niet van de plaats afhangt en het medium oneindig en in alle richtingen hetzelfde is:

$$\begin{aligned}V(\mathbf{r}_0) &= -\frac{1}{4\pi\sigma} \int \int \int_{\text{volume}} \frac{\nabla \cdot \mathbf{J}^p}{R} d\mathbf{x}, R = |\mathbf{r} - \mathbf{r}_0| \\ &= \sqrt{(x - x_0)^2 + (y - y_0)^2 + (z - z_0)^2}\end{aligned}$$

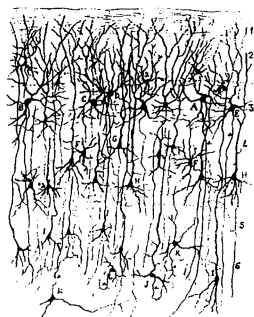
De volume-integraal representeert hier de sommatie over alle in het volume gelegen stroombronnen. Deze uitdrukking wordt veel simpeler als je bepaalde vereenvoudigende aannames maakt over de stroombronnen en de geleider. Voordat we dat doen moeten we eerst iets meer weten over eenvoudige stroombronnen.

Je kunt aantonen dat de potentiaal ten gevolge van een volume van discrete bronnen, zoals bijvoorbeeld een groepje neuronen, te schrijven is als een oneindige serieontwikkeling van zogenaamde monopolen, dipolen, tripolen etc. In de meeste gevallen is het gelukkig voldoende de stroombronnen te benaderen door een verzameling dipolen. Een dipool bestaat uit twee tegengestelde maar even grote ladingen, die oneindig dicht bij elkaar staan. De dipool stroomdichtheid van een dipool op positie  $\mathbf{r}_Q$  en met sterkte  $\mathbf{Q}$  wordt wiskundig uitgedrukt als:

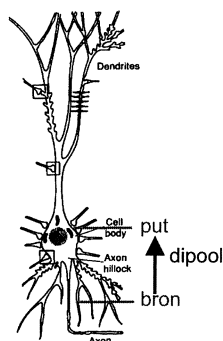
$$\mathbf{J}_{dip}(\mathbf{r}) = \mathbf{Q}\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_Q)$$

Hierbij is  $\delta(\cdot)$  de zogenaamde Dirac-deltafunctie, die oneindig groot is in  $\mathbf{r}_Q$ , nul overal elders en waarvoor geldt dat  $\int f(\mathbf{r})\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_Q)dV = f(\mathbf{r}_Q)$ .

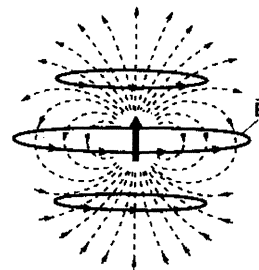
Naast fysisch relevant zijn dipolen ook fysiologisch interessant als model voor populaties van neuronen; in de grijze stof van de hersenen bevinden zich namelijk de pyramidaal neuronen (Figuur 2a). Wat je meet bij het EEG is met name de elektrische activiteit van deze cellen. Door hun parallelle oriëntatie wordt bij (voldoende synchrone) activatie van meerdere cellen (in ruimte en tijd) de effectieve stroom sterk genoeg om aan het oppervlak gemeten te kunnen worden. De werking van zo'n neuron is simpel gezegd als volgt: een stimulus van buitenaf (bijvoorbeeld warmte aan je vinger) genereert door verplaatsende ionen een intracellulair stroompje en ten gevolge daarvan een secundaire extracellulaire volumestroom. Dat maakt de lus van stromende ionen rond. Dit rondstromen van ionen in groepjes van neuronen (Figuur 2c) kan gemodelleerd worden door een dipool, die ook wel 'equivalente dipool' (Figuur 2b) wordt genoemd. Meestal representeert een dipool een paar  $\text{cm}^2$  cortex (hersenooppervlak).



**Figuur 2a.** Neuronen in de grijze stof



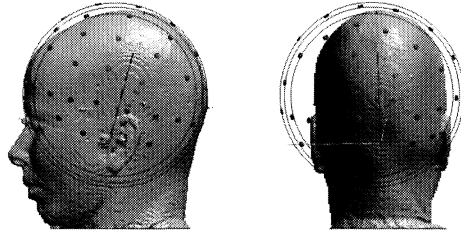
**Figuur 2b.** Neuron en dipool



**Figuur 2c.** Elektrisch- en magneetveld van een dipool

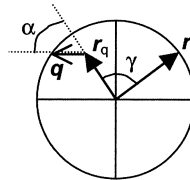
Het handige van dipolen is nu dat er analytische uitdrukkingen te geven zijn

voor de potentiaal  $V$  op het oppervlak, ten gevolge van een dipool in een homogene bol of in een inhomogene bol opgebouwd uit concentrische lagen. Voor het hoofd zijn zo bolmodellen voor de geleiding gemaakt bestaande uit drie concentrische lagen met verschillende geleidbaarheid; een centrale bol voor het brein en de cerebrospinale vloeistof, een laag voor de schedel en een laag voor de hoofdhuid (Figuur 3).



**Figuur 3.** Hoofd en concentrisch bolmodel

De potentiaal voor meerdere dipolen in soortgelijke geleiders is makkelijk te vinden door lineaire superpositie. Als voorbeeld staat hieronder de potentiaal op een bolvormige homogene geleider op plaats  $\mathbf{r}$  ten gevolge van een dipool *in* de bol op plaats  $\mathbf{r}_q$ . De dipoolsterkte wordt hierbij ontbonden in zijn radiële en tangentiële componenten  $q_r = q \cos \alpha$  en  $q_t = q \sin \alpha$ :



$$\nu(\mathbf{r}; \mathbf{r}_q, \mathbf{q}) = \nu_r(\mathbf{r}; \mathbf{r}_q, \mathbf{q}) + \nu_t(\mathbf{r}; \mathbf{r}_q, \mathbf{q})$$

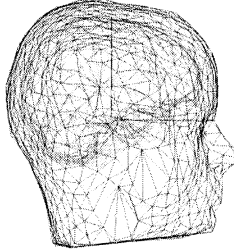
$$\nu_r(\mathbf{r}; \mathbf{r}_q, \mathbf{q}) = \frac{q_r}{4\pi\sigma} \left( \frac{2(r \cos \gamma - r_q)}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_q|^3} + \frac{1}{r_q|\mathbf{r} - \mathbf{r}_q|} - \frac{1}{rr_q} \right)$$

$$\nu_t(\mathbf{r}; \mathbf{r}_q, \mathbf{q}) = \frac{q_t}{4\pi\sigma} \cos \beta \sin \gamma \left( \frac{2r}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_q|^3} + \frac{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_q| + r}{r|\mathbf{r} - \mathbf{r}_q|(r - r_q \cos \gamma + |\mathbf{r} - \mathbf{r}_q|)} \right)$$

Hierbij zijn de vetgedrukte letters vectoren en betreft de gewone variant de lengte van de vector. Verder is  $\beta$  de hoek die gevormd wordt tussen het vlak gevormd door  $\mathbf{r}_q$  en  $\mathbf{q}$  en het vlak gevormd door  $\mathbf{r}_q$  en  $\mathbf{r}$ . De simpelste vorm van het voorwaartse probleem is hiermee dus opgelost: de potentiaal op het oppervlak ten gevolge van een dipool in een bol is bekend. Voor meer dipolen of dipoolbeleggingen in een bol kunnen de potentialen gewoon opgeteld, dan wel geïntegreerd worden over het volume. Ook voor dipolen in een

bolvormige geleider bestaande uit meerdere lagen bestaat een gesloten, analytische uitdrukking, die echter wel wat ingewikkelder is en hier niet vermeld zal worden.

Een bol is helaas echter niet zo'n goed model voor een echt, onregelmatig gevormd hoofd. In Figuur 3 van het bolmodel is goed te zien dat de bol met name niet past aan de zijkanten van het hoofd en onderop. De hersenen zelf en ook de schedel zijn namelijk nogal plat aan de onderkant. Hoewel men zich dit probleem al veel langer realiseerde was daar lange tijd niet zoveel aan te doen omdat de rekenkracht beperkt was. Nu zelfs een desktop PC over flinke reken-capaciteit beschikt, wordt voor een betere benadering van hersenen, schedel en hoofdhuid tegenwoordig vaak gebruik gemaakt van zogenaamde driehoeksbeleggingen of een verdeling in volume-elementen voor een realistisch hoofdmodel.



**Figuur 4.** Hoofd en realistisch hoofdmodel (driehoeksbelegging)

Zoals in het voorbeeld hierboven te zien is, is de vorm van het hoofd goed te volgen met driehoekjes. De driehoeksbeleggingen blijken erg nuttig te zijn omdat de potentiaal op het hoofd (en elk van de andere grensvlakken tussen de verschillende geleiders) uitgedrukt kan worden in een zogenaamde integraalvergelijking op de grensvlakken. Voor de potentiaal  $V(\mathbf{r})$  op een grensvlak  $S_{ij}$  tussen geleider  $i$  (bijvoorbeeld de lucht) en geleider  $j$  (bijvoorbeeld de hoofdhuid) geldt dan:

$$(\sigma_i + \sigma_j)V(\mathbf{r}) = 2\sigma_0 V_0(\mathbf{r}) + \frac{1}{2\pi} \sum_{ij} (\sigma_i - \sigma_j) \int_{S_{ij}} V(\mathbf{r}') d\Omega_r(\mathbf{r}')$$

$$V_0(\mathbf{r}) = \frac{1}{4\pi\sigma_0} \int \int \int_{\text{oneindig volume}} \frac{\nabla' \cdot \mathbf{J}^p}{R} dv'$$

$$d\Omega_r(\mathbf{r}') = -\frac{(\mathbf{r} - \mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^3} \cdot dS'_{ij}$$

Hierbij moet het een en ander uitgelegd worden over de notatie: de sommatie gaat over alle randen tussen geleiders  $i$  en  $j$  (dus in het realistisch hoofdmodel lucht en hoofdhuid, hoofdhuid en schedel en schedel en brein),  $\sigma_i$  is de geleidbaarheid van geleider  $i$  en  $\sigma_0$  is de geleidbaarheid van vacuüm.  $V_0(\mathbf{r})$  is de potentiaal ten gevolge van bron  $\mathbf{J}^p$  in een oneindig, homogeen medium met eenheids geleidbaarheid (en die is te berekenen).  $d\Omega_r(\mathbf{r}')$  is de zogenaamde

ruimtehoek waaronder het oppervlakte-element  $S'_i$  met daarin  $\mathbf{r}'$  gezien wordt vanuit  $\mathbf{r}$ .

### 5. OPLOSSEN VAN DE POISSON-VERGELIJKING: PRAKTIJK

De oppervlakte-integraalvergelijkingen hierboven kunnen in het geval van driehoeksbeleggingen vertaald worden in een matrixvergelijking, waaruit met behulp van een computer dan de potentiaal als gevolg van een gegeven stroombron in een realistisch hoofdmodel uit te rekenen is. In de 'boundary element methode' (BEM) wordt elk oppervlak  $S_i, i = 1, \dots, m$ , in  $n_i$  driehoekjes  $\Delta_1^i, \dots, \Delta_{n_i}^i$  verdeeld, waarbij in eerste instantie wordt aangenomen dat de potentiaal  $V(\mathbf{r}) = V_k^i$  constant is op elk driehoekje. Voor nauwkeuriger benaderingen kunnen hier trouwens ook lineaire of hogere orde interpolaties van de potentiaal op de hoekpunten van een driehoekje worden gebruikt. Als je nu de oppervlakte integraalvergelijking voor de potentiaal integreert over één van deze driehoekjes, dan krijg je een stelsel van  $n_i$  lineaire vergelijkingen voor  $V_k^i$  voor driehoekjes die liggen op oppervlak  $i, k = 1, \dots, n_i$ :

$$\begin{aligned} \mathbf{V}^i &= \sum_{j=1}^m \mathbf{H}^{ij} \mathbf{V}^j + \mathbf{g}^i \text{ met} \\ g_k^i &= \frac{1}{\mu_k^i} \frac{2}{\sigma_i^- + \sigma_i^+} \int_{\Delta_k^i} \mathbf{V}_0(\mathbf{r}') dS'_i \text{ en} \\ H_{kl}^{ij} &= \frac{1}{2\pi} \left[ \frac{\sigma_j^- - \sigma_j^+}{\sigma_i^- + \sigma_i^+} \right] \frac{1}{\mu_k^i} \int_{\Delta_k^i} \Omega_{\Delta_l^j}(\mathbf{r}') dS'_i \end{aligned}$$

Hierbij zijn  $\mathbf{V}^i$  en  $\mathbf{g}^i$  nu kolomvectoren en  $\mathbf{H}^{ij}$  is een matrix,  $\sigma_i^-$  en  $\sigma_i^+$  zijn de geleidbaarheden binnen en buiten oppervlak  $S_i$ ,  $\mu_k^i$  is het oppervlak van het  $k^e$  driehoekje  $\Delta_k^i$  op  $S_i$  en  $\Omega_{\Delta_l^j}(\mathbf{r}')$  is nu de discrete ruimtehoek. Vaak wordt in de praktijk deze laatste waarde benaderd door de waarde ervan in het zwaartepunt van het betreffende driehoekje  $\Delta_k^i$ . De matrixelementen  $H_{kl}^{ij}$  hangen alleen maar af van de geometrie van de geleider (het hoofd) en hoeven dus voor elke geleider maar één keer uitgerekend te worden. Alleen de bron term  $g_k^i$  verandert voor elke verandering in de stroombronnen en moet dan wel steeds opnieuw uitgerekend worden. Dit soort overwegingen zijn belangrijk omdat tijdens het oplossen van het inverse probleem voor een realistisch hoofdmodel een iteratieve methode moet worden gebruikt (daar volgt straks meer over). Bij de iteratieve methode moet steeds opnieuw het voorwaartse probleem (potentiaal ten gevolge van stroombron) worden berekend, dus is het beter als dit zo zuinig mogelijk kan met zo min mogelijk berekeningen.

Bij het discretiseren van de oppervlakken met driehoekjes zijn er een aantal mogelijke problemen: ten eerste moeten de driehoekjes wel zodanig van grootte en vorm zijn dat het hoofd voldoende nauwkeurig beschreven wordt, daarnaast moet de berekende potentiaal snel genoeg over de driehoekjes kunnen veranderen om snelle variaties in de werkelijke potentiaal te kunnen reproduceren. Het

kan dan bijvoorbeeld wenselijk zijn om de potentiaal niet als constant maar lineair over een driehoekje te benaderen.

Om daadwerkelijk de potentiaal  $V^i$  te berekenen uit het stelsel vergelijkingen hierboven kunnen verschillende technieken toegepast worden. Soms kunnen de vergelijkingen analytisch opgelost worden, maar zeker bij een realistisch hoofdmodel zal meestal gebruik gemaakt worden van een iteratieve oplosmethode voor een stelsel van vergelijkingen zoals Gauss-Seidel (zie Appendix).

## 6. HET INVERSE PROBLEEM IN DE PRAKTIJK

Nu we weten hoe het voorwaartse probleem uitgerekend kan worden, wordt het tijd te gaan kijken hoe dit gebruikt kan worden om het inverse probleem op te lossen. Hiervoor hebben we steeds gesproken over een algemene stroombron  $\mathbf{J}^p$ , nu gaan we ons beperken tot het in de praktijk meest gebruikte model voor de stroombron: de configuratie van (equivalente) dipolen. In de praktijk wordt niet steeds bij elke nieuwe stroombron- (of dipool-)configuratie de potentiaal opnieuw uitgerekend volgens bovenstaande procedure, maar worden een aantal slim uitgekozen berekeningen van tevoren uitgevoerd en steeds hergebruikt. Al eerder hebben we gezien dat de Poisson vergelijking lineair is; de potentiaal ten gevolge van stroombronnen gedraagt zich lineair. De gemeten potentiaal is dus de som over de bijdragen van alle stroombronnen. Het is daarom mogelijk om voor de potentiaal van elektrode(paar)  $i$  te schrijven:

$$V_i = \int \mathbf{L}_i(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{J}^p(\mathbf{r}) dV$$

waarbij  $\mathbf{L}_i$  de zogenaamde lead-field operator is. Deze hangt af van de geleidbaarheden in de geleider en de elektrode configuratie (en daarmee dus van de geometrie). Als nu de stroombron een dipool met sterkte  $\mathbf{Q}$  op plaats  $\mathbf{r}_Q$  is ( $\mathbf{J}^p(\mathbf{r}) = \mathbf{Q}\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_Q)$ ) dan geldt:

$$V_i(\mathbf{Q}, \mathbf{r}_Q) = \int \mathbf{L}_i(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{Q}\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_Q) dV = \mathbf{Q} \cdot \mathbf{L}_i(\mathbf{r}_Q)$$

In principe krijg je de lead-field operator dus door de potentiaal op elk punt ten gevolge van een dipool  $\mathbf{Q}$  op plaats  $\mathbf{r}_Q$  uit te rekenen. Als het model voor het hoofd bolvormig is, is dit relatief gemakkelijk om te doen. Bij een realistisch gevormd hoofdmodel is dit een veel lastiger berekening die erg lang kan duren omdat steeds een iteratieve methode gebruikt moet worden (zoals bijvoorbeeld de Gauss-Seidel methode die in de vorige paragraaf werd genoemd). Er zijn wel slimmere methoden om de lead-field operator uit te rekenen voor realistische hoofdmodellen waarbij gebruik gemaakt wordt van het zogenaamde reciprociteitsprincipe (dit komt straks terug).

In de praktijk ziet de lead-field vergelijking er voor een bepaalde bronnen configuratie  $\mathbf{s}$ , de gemeten waarden op de elektrodes  $\mathbf{d}$  en de ruis in het systeem  $\mathbf{n}$ , er op een bepaald moment als volgt uit:

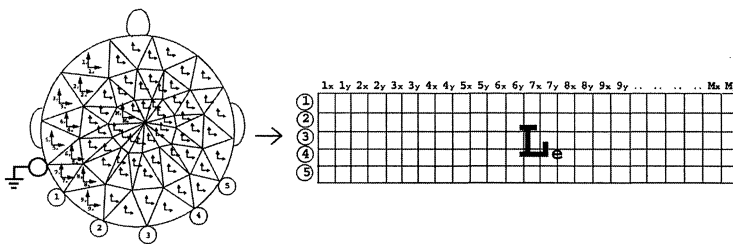
$$\mathbf{d} = \mathbf{L} \cdot \mathbf{s} + \mathbf{n}$$



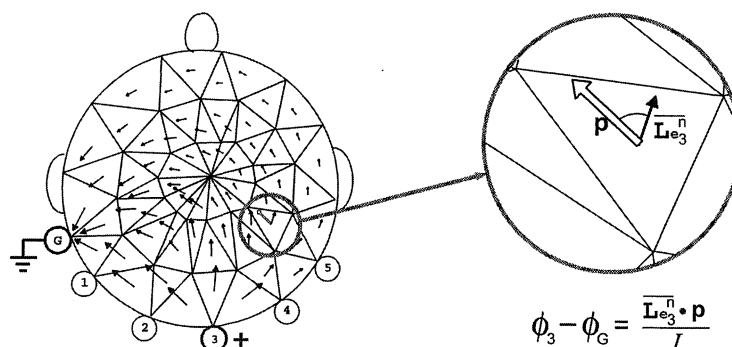
De lead-field matrix heeft nu evenveel rijen als er elektrodes zijn en evenveel kolommen als er mogelijke bronposities zijn. Omdat het hoofd gediscretiseerd wordt (met de eerder genoemde oppervlakte-driehoeks-beleggingen (BEM), of met volume-elementjes (FEM, 'finite element method')), is dit laatste een eindig aantal. Om de lead-field matrix uit te rekenen voor een hoofd bestaande uit  $16^3$  elementen met in elk element 3 orthogonale dipoolcomponenten zou een computer al meer dan een dag moeten rekenen, als een standaard numerieke voorwaartse berekening zou worden uitgevoerd. Een mooi FEM-model voor het hoofd kan wel 300.000 elementen hebben met 60.000 knooppunten; als je dan in elk element een dipool zou willen kunnen plaatsen is de lead-field matrix dus niet meer (traditioneel) te berekenen. Door het reciprociteitsprincipe (Helmholtz, 1853) te gebruiken is hier een oplossing voor te vinden. Het principe zegt dat, gegeven een (equivalente) dipool  $\mathbf{p}$  en de vraag naar het resulterende potentiaal verschil  $V_A - V_B$  tussen twee punten (elektroden)  $A$  en  $B$ , het voldoende is het elektrisch veld  $\mathbf{E}$  te weten op de dipool lokatie, ten gevolge van een stroom  $I$  tussen  $A$  en  $B$ :

$$\frac{(\mathbf{E} \cdot \mathbf{p})}{-I} = V_A - V_B$$

Door nu een stroombron en een stroomput op elk elektrodepaar te plaatsen en het bijbehorende elektrisch veld (gradiënt van het potentiaal veld) uit te rekenen, kan met behulp van het reciprociteits-principe het potentiaalverschil over elk elektrode-paar ten gevolge van een dipool in elk willekeurig (FEM) element bepaald worden (Figuur 6). Er hoeven nu slechts evenveel voorwaartse potentiaalberekeningen uitgevoerd te worden als er elektroden zijn (één elektrode van elk paar is steeds dezelfde zogenaamde grond-elektrode), in plaats van evenveel als het aantal mogelijke dipool posities (Figuur 5). Anders gezegd: elke voorwaartse berekening levert nu een rij van de lead-field matrix op in plaats van een kolom.



**Figuur 5.**  $M$  (2D-)dipolen in FEM-elementen, 5 elektroden en grond-elektrode leveren een 5 bij  $2M$  lead-field matrix



**Figuur 6.** Weergave van lead-field matrix bepaling op basis van reciprociteits-principe (Weinstein)

Een soortgelijke methode, waarbij de dipolen zich op de hoekpunten van de FEM-elementen bevinden, kan ook gebruikt worden om de lead-field matrix uit te rekenen. De lead-field matrix die gevonden wordt met behulp van de dipolen in de elementen is het meest geschikt om discrete dipoolbronnen te reconstrueren, zoals die gevonden zouden kunnen worden bij epilepsie of eenvoudige ‘motor’-taken zoals het bewegen van een vinger. De lead-field matrix die afgeleid wordt met behulp van dipolen op de hoekpunten leent zich het beste voor het herleiden van minder focale, gedistribueerde bronactiviteit, zoals bijvoorbeeld bij taalverwerking of het uitvoeren van ingewikkelde taken. Een nadeel van de op deze manieren afgeleide lead-field matrices is dat ze een erg ondergedetermineerd stelsel opleveren, d.w.z. dat er veel minder vergelijkingen (meetwaarden) zijn dan er onbekenden (dipoolsterktes in elk element of op elk hoekpunt) opgelost moeten worden. De lead-field matrix kan dan niet zomaar geïnverteerd worden om het stelsel op te lossen en de oplossing zal alleen bepaald kunnen worden door een fout-functie (norm van het verschil tussen gemeten waarden en modelwaarden) te minimaliseren. Hier zijn verschillende numerieke optimalisatietechnieken voor beschikbaar, zoals ‘gradient-descent’ en Newton-achtige methoden, ‘downhill simplex’ methoden of een stochastische zoekmethode zoals ‘simulated annealing’ (zie bijvoorbeeld [7]).

Een andere manier om het probleem van het maken van veel, herhaalde voorwaartse berekeningen op te lossen is het gebruik van zogenaamde systeemmatrices bij BEM-realistische modellen voor het hoofd. Hierbij wordt de potentiaal op het hoofd op plaats  $\mathbf{P}$  ten gevolge van een dipool  $\mathbf{Q}$  binnenin op plaats  $\mathbf{D}$  in twee stappen berekend. Ten eerste wordt de potentiaal ten gevolge van de dipool in een oneindig medium berekend:

$$\mathbf{V}(\mathbf{P}) = \frac{1}{4\pi} \mathbf{Q} \cdot \nabla_{\mathbf{D}} \left( \frac{1}{R_{PD}} \right)$$

Omdat de dipool zich niet in het oneindige medium, maar in het eindige realistische hoofdmodel bevindt, wordt vervolgens met behulp van de systeemmatrix een correctie uitgerekend op de potentiaal. Effectief bevat de systeemmatrix

informatie over de invloed van de geleidbaarheden en geometrie van de volumegeleider op de elektrische meting. De matrix hangt alleen maar van de volumegeleider af en hoeft dan ook per hoofdmodel maar één keer berekend te worden.

Tot nu toe zijn we er steeds vanuit gegaan dat een model voor de stroombronnen op één bepaald tijdstip gevonden moest worden. Maar soms overlappen de (dipool)bronnen elkaar in tijd en ruimte en zijn ze niet apart te bepalen. Dan moet overgegaan worden op een spatio-temporeel of multi-dipool model. Hierbij wordt het EEG over het hele interessante tijdsinterval tegelijk geanalyseerd. Er wordt dan wel aangenomen dat de posities (en soms ook de oriëntaties) van de dipolen over het hele interval constant zijn. De meting en het model kunnen dan uitgedrukt worden als matrices  $\mathbf{M}_{jk}$  en  $\mathbf{B}_{jk}$  waarbij  $j = 1, \dots, n$  de meetpunten zijn en  $k = 1, \dots, m$  de tijdstippen waarop gemeten is. De (potentiaal-)modelmatrix  $\mathbf{B}$  wordt dan gevormd door:

$$\mathbf{B}^{(n \times m)} = \mathbf{G}^{(n \times 2p)}(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_p) \mathbf{R}^{(2p \times r)} \mathbf{Q}^{(r \times m)}$$

waarbij de dimensies van de matrices in de ‘exponent’ aangegeven zijn. We gaan hierbij uit van een model met  $p$  dipolen op  $\mathbf{r}_d, d = 1, \dots, p$  in een bolvormige geleider. Nu is  $p = p_1 + p_2$  met  $p_1$  het aantal dipolen met vaste oriëntatie en  $p_2$  het aantal dipolen met variabele oriëntatie. De bedoeling is nu om  $r = p_1 + 2p_2$  dipoolgolfvormen (activiteiten) te bepalen zodanig dat het verschil tussen de meting  $\mathbf{M}$  en het model  $\mathbf{B}$  zo klein mogelijk is. De versterkingsmatrix (gain matrix)  $\mathbf{G}$  bevat de signalen die door eenheidsdipolen op plaats  $\mathbf{r}_d$  in de richting van de twee eenheidsvectoren van een bol-coördinaten systeem worden geproduceerd. De matrix  $\mathbf{R}$  bevat het onderscheid tussen de twee typen dipolen en is een  $2p_2$ -eenheidsmatrix als er alleen maar dipolen met variabele oriëntatie zijn. De matrix  $\mathbf{Q}$  tenslotte bevat de amplitude van het signaal van alle dipolen op elk tijdstip dat gemodelleerd moet worden en zal dus tijdens het zoeken naar de oplossing steeds veranderen.

Bij deze methode, maar ook bij elke andere methode die tot nu toe beschreven is, moet op een gegeven moment gekozen worden hoeveel dipolen nodig zijn voor een goed model. Vaak gebeurt dit door gebruik te maken van resultaten uit andere onderzoeken zoals bijvoorbeeld fMRI om zogenaamde ‘hotspots’ te bepalen. Soms is ook al bekend uit fysiologisch-anatomische gegevens hoeveel plaatsen in het brein (tegelijk) actief zouden moeten zijn. Daarnaast kan het aantal dipolen ook op een puur mathematische manier bepaald worden, met behulp van een SVD- (singular value decomposition), PCA- (principal components analysis) of ICA- (independent components analysis) methode. Mathematisch gezien doet een SVD-methode losgelaten op een matrix  $\mathbf{M}$  het volgende:

$$\mathbf{M} = \mathbf{U} \mathbf{\Lambda} \mathbf{V}^T,$$

waarbij  $\mathbf{\Lambda}$  een diagonaalmatrix is met singuliere waarden  $\lambda_k$  van  $\mathbf{M}$  en  $\mathbf{U}$  en  $\mathbf{V}$  unitaire matrices ( $\mathbf{U} \cdot \mathbf{U}^T = \mathbf{I}$ ) zijn, opgebouwd uit de singuliere vectoren van

*M.* Je kunt dan aantonen dat de fout  $S$

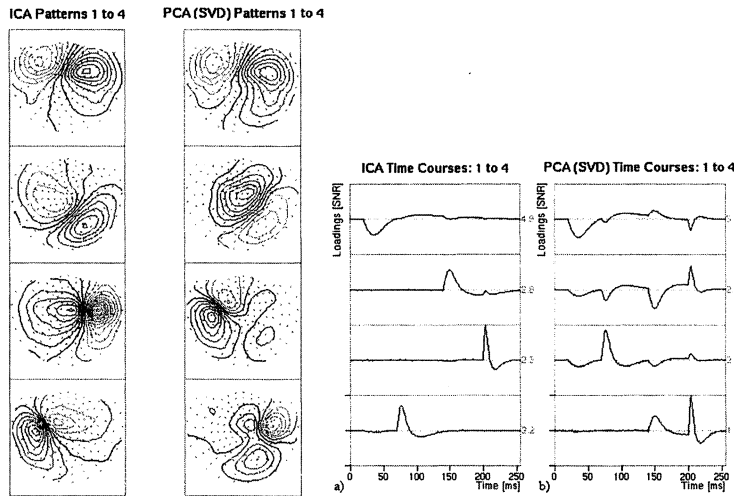
$$S = \|\mathbf{M} - \mathbf{B}\|_F^2, \text{ met } \|\mathbf{A}\|_F^2 = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m A_{ij}^2$$

die gemaakt wordt, altijd groter of gelijk is aan

$$\sum_{k=r+1}^{\text{rang}(\mathbf{M})} \lambda_k^2$$

als de singuliere waarden in volgorde van afnemende grootte staan. Dit betekent dus dat de fout afhangt van het aantal singuliere waarden dat niet wordt meegenomen, maar ook dat er een optimaal aantal singuliere waarden is, waarboven de fout niet noemenswaardig meer afneemt. Bij de SVD-methode wordt een aantal ruimtelijke componenten of topografieën berekend, zodanig dat de eerste component het grootste deel van de ruimtelijke- en/of tijdsvariatie verklaart. De tweede component staat loodrecht op de eerste component en verklaart een maximaal deel van de overblijvende variatie enzovoorts. Een nadeel van deze methode is bijvoorbeeld dat de componenten geacht worden loodrecht op elkaar te staan terwijl dat fysiologisch gezien helemaal niet zo hoeft te zijn. Het is in het algemeen dan ook niet zo dat er een 1-op-1 overeenkomst is tussen de SVD-componenten en de activiteit van de daadwerkelijke (dipool) bronnen, maar meestal geeft het aantal belangrijke componenten (met de grootste singuliere waarden) wel een goede indicatie van het aantal actieve bronnen. De PCA-methode is vergelijkbaar met de SVD-methode, waarbij de componenten alleen ten opzichte van elkaar geroteerd kunnen zijn. De ICA-methode wordt tegenwoordig steeds vaker gebruikt omdat daarbij niet verondersteld wordt dat de componenten loodrecht zijn; ze hoeven alleen maar onafhankelijk van elkaar te zijn. De resultaten zijn over het algemeen dan ook veel beter (Figuur 7). Omdat de ICA-methode gebruik maakt van statistische argumenten is het wel belangrijk dat er voldoende (tijds-)meetpunten voorhanden zijn. Om de ICA-methode te versnellen kunnen de resultaten van een SVD-analyse als uitgangspunt gebruikt worden.

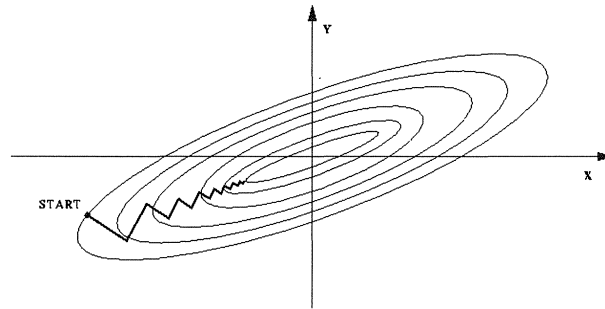
Zoals eerder genoemd wordt het inverse probleem opgelost met behulp van iteratieve methoden, waarbij in elke stap voor het model (bestaande uit hoofdmodel en bronnen) uit die stap het voorwaartse probleem opgelost moet worden. Tot nu toe is alleen nog niet zo veel gezegd over de iteratieve methoden zelf en daarmee over het vinden van de beste dipoolposities. Omdat de beste dipool positie bepaald wordt door de afwijking tussen modelpotentiaal en gemeten potentiaal (in een bepaalde norm) zo klein mogelijk te maken, hebben we hier te maken met een niet-lineair optimalisatieprobleem.



**Figuur 7.** ICA en PCA(SVD) resultaten op een simulatie van 4 sterk in de tijd overlappende dipolen (Kastner)

Het lastige hiervan is dat de beginposities al moeilijk te schatten zijn, hoewel ook hier weer gebruik gemaakt kan worden van bijvoorbeeld fMRI-‘hotspots’ of de resultaten van preprocessing methoden waarbij voor dipolen op een grof rooster in het hoofd wordt gekeken hoe goed de potentiaal van zo’n dipool past bij de gemeten potentiaal (MUSIC-methode of scan-procedures). Daarnaast kan de berekening vast komen te zitten in een zogenaamd lokaal minimum, waarbij de optimale kleinste fout nog (lang) niet bereikt is.

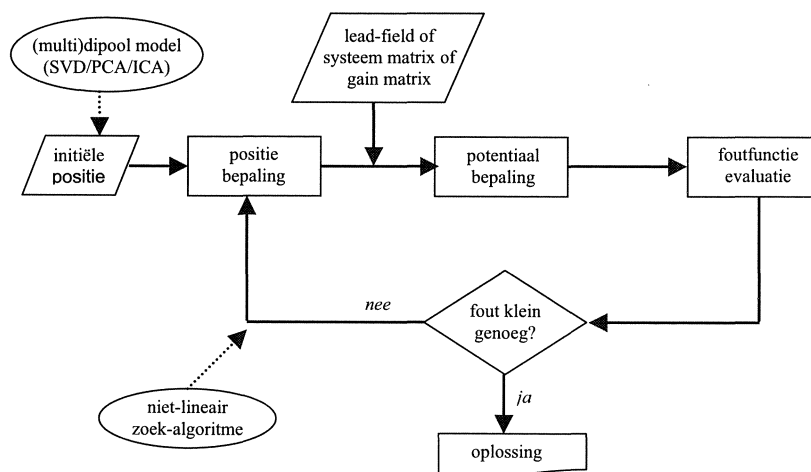
Niet-lineaire optimalisatie komt veel vaker voor, niet alleen bij bronlokalisatie, en er zijn dan ook heel veel methoden die hiervoor gebruikt kunnen worden (zie bijvoorbeeld [7]). Bij bronlokalisatie wordt vaak gebruik gemaakt van het Marquardt-algoritme, een variant van de ‘steepest-descent’-methode. Om dit algoritme enigszins te begrijpen is het handig de foutfunctie die geminimaliseerd moet worden voor te stellen als een heuvel-landschap, waarbij de dalen de kleinere fouten voorstellen en de pieken de grotere. Bij de steepest-descent methode is het zo, dat vanuit een bepaalde startpositie heuvelafwaarts (in de richting tegengesteld aan de gradient) wordt gezocht. Je maakt dan een stap heuvelafwaarts die zo groot is dat bij een nog grotere stap je weer heuvelopwaarts zou gaan. Het bepalen van deze stapgrootte is een zoekproces op zich en niet zo efficiënt. Bovendien ga je met de steepest-descent methode zigzaggend naar beneden en bij lange na niet in een rechte lijn op het minimum af (Figuur 8).



**Figuur 8.** Hoogtelijnen en steepest-descent zoekpad bij een foutfunctie met één minimum

Het Marquardt-algoritme doet het beter dan de steepest-descent methode door ook de lokale kromming te gebruiken om iets meer te kunnen zeggen over hoe groot de stap is die in de richting tegengesteld aan de gradient genomen moet worden. Hierbij varieert de methode eigenlijk tussen twee uitersten; als de foutfunctie lokaal heel erg op een kwadratische vorm lijkt kan het minimaliseren helemaal gebaseerd worden op de lokale kromming, als daarentegen de foutfunctie helemaal niet op een kwadratische vorm lijkt, moet steepest descent worden gebruikt. De steepest descent variant wordt dan vooral ver van het minimum gebruikt, terwijl de krommings-variant dicht bij het minimum wordt ingeschakeld. Bij de Marquardt-methode wordt meestal niet door geïtereerd tot convergentie, omdat de methode nogal eens rondom het minimum heen en weer blijft wandelen. Meestal wordt dan ook gestopt met itereren als de foutfunctie nog maar met een minimale hoeveelheid afneemt.

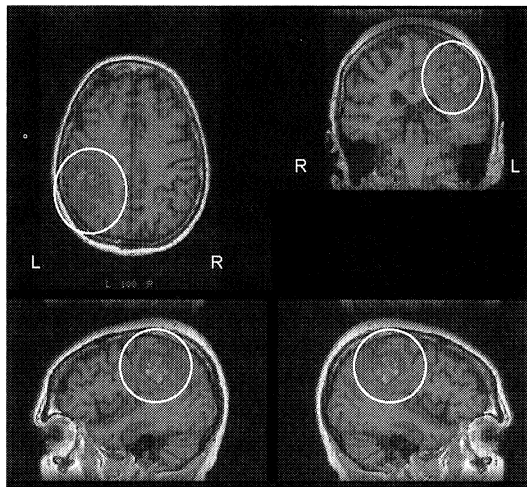
Samenvattend staat het oplossen van het inverse probleem hier nog eens in een stroomschema weergegeven:



### 7. PRAKTISCHE OVERWEGINGEN EN EEN TOEPASSING

Het is niet altijd even gemakkelijk om daadwerkelijk een oplossing van het inverse probleem te vinden die nauwkeurig genoeg is. Dit komt doordat de potentiaal maar op een beperkt aantal plaatsen gemeten wordt (alleen waar elektroden zitten), de potentiaal met name door de aanwezigheid van het bot in de schedel erg uitgesmeerd wordt en er meestal veel storing (ruis) zit op de meting. Bronlokalisatie werkt pas goed als het interessante signaal in het EEG voldoende sterk is ten opzichte van het achtergrond-EEG signaal (grote signaal-ruisverhouding). Er zijn een aantal manieren om de signaal-ruisverhouding te verbeteren. Als het interessante signaal meerdere malen gemeten kan worden, zoals bijvoorbeeld bij het vóórkomen van epileptische pieken of bij evoked potentials (EPs), kan gebruik gemaakt worden van middeling. Bij evoked potentials wordt meestal honderden keren dezelfde prikkel gegeven, zoals een elektrische prikkel bij pols of enkel (somato-sensorische EP) of een visuele prikkel (visuele EP). Het idee is dat de verwerking van de prikkel steeds dezelfde hersenactiviteit (en dus EEG) geeft, terwijl het achtergrond EEG bij elke prikkel anders is. Door de stukjes EEG van elke prikkel te middelen, versterk je dan het EEG dat hoort bij de prikkel ten opzichte van het achtergrond-EEG en krijg je een goede signaal-ruisverhouding.

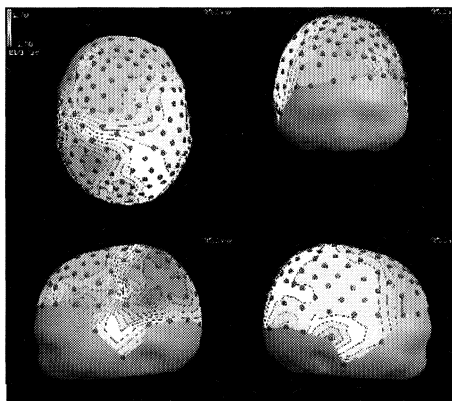
Het is van een aantal EPs bekend welke hersengebieden betrokken zijn bij de verwerking van de stimuli. Dit maakt het mogelijk om bijvoorbeeld vóór een risicovolle hersenoperatie te kijken waar belangrijke functionele gebieden in de hersenen liggen, zodat deze tijdens de operatie ontzien kunnen worden. Als voorbeeld volgt hier het geval van een 65-jarige dame met een hersentumor.



**Figuur 9.** MRI van 65-jarige vrouw met hersentumor (omcirkeld)

Zij had problemen met het gevoel en de functie van haar rechterhand en ook ging het spreken niet meer zo gemakkelijk. Naar aanleiding van deze problemen werd uiteindelijk een MRI gemaakt, waarop een tumor te zien was die inderdaad de hersengebieden die betrokken zijn bij de rechter-hand functie en een deel van

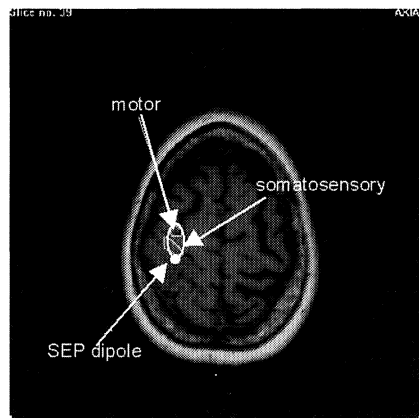
de spraak in gevaar bracht (Figuur 9). Deze tumor moest operatief verwijderd worden, maar voordat dat gedaan werd wilde de neurochirurg graag weten waar de belangrijke hersengebieden voor gevoel en beweging lagen ten opzichte van de tumor. Daarvoor is toen o.a. preoperatief een SEP gedaan. Bij de SEP wordt 500 keer een elektrisch schokje aan de polszenuw gegeven, dat zo'n 20 msec later in de hersenschors aankomt in een gebied dat de somato-sensorische schors heet. Hier wordt het schokje het eerst verwerkt. De golf in de EP die hiermee overeenkomt heet de N20-golf en het tijdstip waarop deze golf maximaal was (Figuur 10), is geanalyseerd met bronlokalisatie. Omdat de somato-sensorische schors vrij oppervlakkig in de hersenen ligt en de potentiaal daardoor minder uitgesmeerd wordt op het hoofdoppervlak dan bij diepliggende bronnen het geval is, is het lokaliseren van de bron van de N20 met een goede nauwkeurigheid uit te voeren. Gekozen is voor het modelleren van de bron door één dipool met een vaste positie en oriëntatie. Deze dipool representeert dus het stukje hersenschors dat 20 msec na een elektrisch schokje aan de pols, met de verwerking hiervan bezig is.



**Figuur 10.** N20-veld van medianus-SEP bij 65-jarige vrouw met hersentumor

Het hoofdmodel dat gebruikt is, is gebaseerd op de anatomische MRI van de patiënte, waarbij gebruik is gemaakt van segmentatietechnieken om de drie lagen (hersenen, schedel, huid) te bepalen. Ook de posities van de elektroden zijn daadwerkelijk van de SEP-meting bij de patiënte afkomstig. Dat is dan ook essentieel om een betrouwbare lokalisatie van de bron te krijgen. De techniek die gebruikt is om de positie te bepalen combineert de eerder toegelichte systeemmatrix en het Marquardt-algoritme. Uiteindelijk leverde dit een positie voor de dipool op die vergeleken kon worden met de hot-spot van een preoperatief fMRI-experiment waarbij over de vingers gestreken werd. Dit kwam erg goed overeen (Figuur 11). Tijdens de operatie is dan ook geprobeerd om de geïdentificeerde gebieden te ontzien met behulp van neuro-navigatietechnieken, waarbij tijdens de operatie op een weergave van de MRI zichtbaar is waar de operateur zich bevindt.





**Figuur 11.** Resultaten van pre-operatieve fMRI en SEP-experimenten

## 8. CONCLUSIE

Bij bronlokalisatie wordt dus een scala aan wiskundige technieken toegepast; zowel voor het modelleren van het hoofd als de elektrische bronnen als voor het oplossen van de onderliggende vergelijkingen. Behalve de hier toegelichte technieken zijn er al veel meer methoden bedacht om op een fysiologisch verantwoorde manier de bron van een op het hoofd gemeten EEG te bepalen, die hier natuurlijk niet allemaal aan de orde konden komen. Door het verder ontwikkelen van meettechniek en analyse-methoden zullen de toepassingen van bronlokalisatie, zeker in combinatie met andere beeldvormende technieken zoals fMRI en MEG (magneto-encefalografie), de komende jaren alleen nog maar toenemen. Misschien dat het mysterie van de hersenen daardoor weer iets verder ontrafeld kan worden.

## LITERATUUR

1. R.N. KAVANAGH et al., Evaluation of methods for three-dimensional localization of electrical sources in the human brain, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **25**(5):421-429, 1978.
2. M. HÄMÄLÄINEN et al., Magnetoencephalography – theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain, *Rev. Mod. Phys.* **65**(2):413-497, 1993.
3. J.C. MOSHER et al., EEG and MEG: Forward solutions for inverse methods, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **46**(3):245-259, 1999.
4. D. WEINSTEIN et al., Lead-field bases for electroencephalography source imaging, *Ann. Biomed. Eng.* **28**(9):1059-1065, 2000.
5. J. KASTNER et al., Comparison between SVD and ICA as preprocessing tools for source reconstruction, <http://www.biomag2000.hut.fi/papers/0865.pdf>.
6. R. PLONSEY, *Bioelectric phenomena*, McGraw-Hill Series in Bioengineering, New York, 1969.

7. E. NIEDERMEYER et al., *Electroencephalography*, Urban & Schwarzenberg, Baltimore, 1987 (i.h.b. H3: Biophysical aspects of EEG and magnetoencephalogram generation, F. LOPES DA SILVA et al.).
8. E. KREYSZIG, *Advanced engineering mathematics*, Wiley, New York, 1988.
9. W.H. PRESS et al., *Numerical recipes*, Cambridge University Press, Cambridge, 1992.

## APPENDIX

Gradient operator  $\nabla$  op een scalaire functie  $f$

$$\nabla f(\mathbf{r}) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} \\ \frac{\partial f}{\partial y} \\ \frac{\partial f}{\partial z} \end{pmatrix}, \quad \mathbf{r} = \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix}$$

Divergentie operator  $\nabla \cdot$  op een vector veld  $\mathbf{V}$

$$\nabla \cdot \mathbf{V}(\mathbf{r}) = \frac{\partial V_1}{\partial x} + \frac{\partial V_2}{\partial y} + \frac{\partial V_3}{\partial z}$$

Laplace operator  $\Delta$  op een scalaire functie  $f$

$$\nabla \cdot \nabla f(\mathbf{r}) = \nabla^2 f(\mathbf{r}) = \Delta f(\mathbf{r}) = \frac{\partial^2 f}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 f}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 f}{\partial z^2}$$

Rotatie (curl) operator  $\nabla \times$  op een vectorveld  $\mathbf{V}$

$$\nabla \times \mathbf{V}(\mathbf{r}) = \begin{pmatrix} \frac{\partial V_3}{\partial y} - \frac{\partial V_2}{\partial z} \\ \frac{\partial V_1}{\partial z} - \frac{\partial V_3}{\partial x} \\ \frac{\partial V_2}{\partial x} - \frac{\partial V_1}{\partial y} \end{pmatrix}$$

Gauss-Seidel iteratiemethode

Deze methode wordt gebruikt voor het oplossen van stelsels  $\mathbf{A} \cdot \mathbf{x} = \mathbf{b}$ , met  $\mathbf{A}$  een matrix en  $\mathbf{x}$  en  $\mathbf{b}$  vectoren. Hierbij wordt de matrix  $\mathbf{A}$  als volgt gesplitst:

$$\mathbf{A} = \mathbf{L} + \mathbf{D} + \mathbf{U}$$

waarbij  $\mathbf{D}$  de diagonaal van  $\mathbf{A}$  is,  $\mathbf{L}$  de onderdiagonaal matrix van  $\mathbf{A}$  met 0-en op de diagonaal en  $\mathbf{U}$  de bovendiaagonaal matrix van  $\mathbf{A}$  met 0-en op de diagonaal. Iteratief wordt de vergelijking als volgt opgelost:

$$(\mathbf{L} + \mathbf{D}) \cdot \mathbf{x}^{(n)} = -\mathbf{U} \cdot \mathbf{x}^{(n-1)} + \mathbf{b}$$

waarbij dus steeds een nieuwe waarde voor  $x_i$  gebruikt wordt zodra deze beschikbaar is.



## Monte Carlo en wijnvlekken

Marleen Keijzer

Faculteit Informatietechnologie en Systemen, Technische Universiteit Delft

e-mail: m.keijzer@its.tudelft.nl

### 1. WIJNVLEKKEN BEHANDELEN MET LASERLICHT

Wijnvlekken zijn aangeboren plekken in de huid waar de bloedvaatjes lokaal groter zijn dan normaal. De vlekken zijn bij de geboorte vaak vlak en lichtroze, maar worden later meestal dikker en donkerder tot aan dieppaars toe. 0.3 tot 0.5% van de mensen heeft er een of meer. Medisch gezien is het een onschuldige aandoening, maar psycho-sociaal heeft men er vaak wel veel last van.

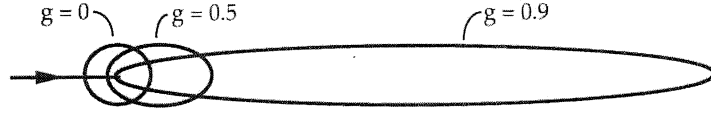
Bij de behandeling van wijnvlekken is het de bedoeling dat de haarvaatjes weer nauw worden of zelfs dichtgebrand worden, terwijl de rest van de huid zo min mogelijk beschadigd wordt, zodat er geen littekenweefsel ontstaat. Het is vastgesteld dat dat het effectiefst gaat met behulp van laserlicht. Vaak wordt er geel licht van een dye-laser gebruikt (577 nm), liefst met hele korte belichtingstijden van 1 tot 10 milliseconde. Het gele licht absorbeert heel goed in het bloed dat in de overtollige vaatjes van de wijnvlek zit. Het bloed wordt dan heet en brandt van binnen uit de bloedvaatjes dicht. Als het lichaam na een aantal dagen de schade hersteld heeft, is de kleur van de wijnvlek meestal een stuk lichter. Het gele licht wordt heel weinig geabsorbeerd in de rest van de huidcellen, die dan ook niet onomkeerbaar beschadigd worden bij de behandeling.

Uit experimenten (Tan *et al*) bleek dat er nog een variabele geoptimaliseerd kon worden: de diameter van de laserbundel. Moet de laserbundel smal zijn om individuele bloedvaatjes te belichten, of juist breed, wat bij de experimenten beter leek te gaan? We wilden het antwoord op deze vraag, maar ook de reden begrijpen. En om nu niet veel kostbare experimenten te hoeven doen, hebben we de lichtverdeling bij verschillende bundeldiameters gesimuleerd.

### 2. LICHTVERSTROOIING IN WEEFSEL

Zichtbaar licht wordt in weefsel geabsorbeerd, maar vooral ook vele malen verstrooid. Die verstrooiing gaat niet in alle richtingen even veel, maar gaat volgens een patroon: veel bijna voorwaarts en weinig onder grote hoeken (zie figuur 1).

De intensiteit van het licht (ofwel 'radiantie') hangt af van de plaats in het weefsel ( $\mathbf{r}$ ) en van de richting waarvuit je naar die plaats kijkt ( $\mathbf{s}$ , met  $\|\mathbf{s}\| = 1$ ). De intensiteit is gedefinieerd als  $L(\mathbf{r}, \mathbf{s}, t)$ , waarin  $t$  de tijd is. De intensiteit kan bijvoorbeeld gemeten worden met een glasfiber met een kleine openingshoek. De eenheid van  $L$  is  $W/sr/cm^2$ , Watt, per sterradian (van de



**Figuur 1.** Verstrooiingspatronen voor licht (vereenvoudigd). In menselijk weefsel ligt de  $g$ -waarde meestal rond de 0.9.

openingshoek van de fiber), per vierkante centimeter (van het oppervlak van het fibereindje).

De lichtverdeling wordt beschreven door de transportvergelijking en die vergelijking wordt afgeleid door eerst een balans op te stellen voor een klein volume  $V$  in het weefsel. In dat volume wordt gedurende een korte tijd  $\Delta t$  de energie van het licht in richting  $\mathbf{s}$  bekeken.

Tijdens dat korte tijdsinterval  $\Delta t$  verandert de intensiteit met een hoeveelheid  $\Delta L$ . De totale verandering in energie (in richting  $\mathbf{s}$ ) over het hele volume  $V$  is dan

$$\frac{1}{c} \int_V \Delta L(\mathbf{r}, \mathbf{s}, t) dV =$$

Deze verandering in energie wordt veroorzaakt door vijf termen. Allereerst verdwijnt er een hoeveelheid energie doordat licht (van richting  $\mathbf{s}$ ) door het oppervlak  $O$  van het volume  $V$  naar buiten verdwijnt. Vervolgens kan de oppervlakte-integraal over  $O$  met de stelling van Gauss omgezet kan worden in een volume-integraal over  $V$ :

$$\begin{aligned} - \Delta t \int_O L(\mathbf{r}, \mathbf{s}, t) \mathbf{s} \cdot d\mathbf{O} &= - \Delta t \int_V \text{Div} [L(\mathbf{r}, \mathbf{s}, t) \mathbf{s}] dV \\ &= - \Delta t \int_V \mathbf{s} \cdot \nabla L(\mathbf{r}, \mathbf{s}, t) dV \end{aligned}$$

Dan wordt tijdens tijdsinterval  $\Delta t$  een hoeveelheid energie uit richting  $\mathbf{s}$  geabsorbeerd (met een absorptiekans per centimeter  $\mu_a$ ) of verstrooid naar een andere richting (met kans  $\mu_s$ ):

$$- \Delta t \int_V \mu_a L(\mathbf{r}, \mathbf{s}, t) dV - \Delta t \int_V \mu_s L(\mathbf{r}, \mathbf{s}, t) dV$$

Erbij komt de energie van het licht dat uit andere richtingen  $\mathbf{s}'$  in richting  $\mathbf{s}$  wordt verstrooid. Die verstrooiing gaat volgens een kansverdeling  $p(\mathbf{s}', \mathbf{s})$  (zie ook Figuur 1):

$$+ \Delta t \int_V \mu_s \int_{4\pi} p(\mathbf{s}', \mathbf{s}) L(\mathbf{r}, \mathbf{s}', t) d\Omega' dV$$

En als laatste kan er nog een energiebron in volume  $V$  zijn met sterkte  $\epsilon$ :

$$+ \Delta t \int_V \epsilon(\mathbf{r}, \mathbf{s}, t) dV.$$

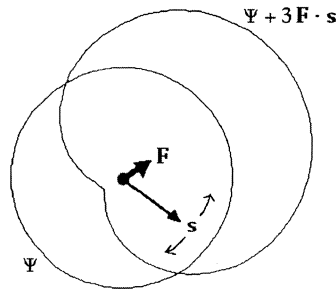
De zes termen samen vormen de energiebalans. Deelt men deze door  $\Delta t$  en neemt men dan de limiet  $\Delta t \rightarrow 0$ , dan volgt, wanneer de volume-integralen weggelaten worden, de transportvergelijking:

$$\frac{1}{c} \frac{\partial L(\mathbf{r}, \mathbf{s}, t)}{\partial t} = -\mathbf{s} \cdot \nabla L(\mathbf{r}, \mathbf{s}, t) - (\mu_a + \mu_s) L(\mathbf{r}, \mathbf{s}, t) + \mu_s \int_{4\pi} p(\mathbf{s}', \mathbf{s}) L(\mathbf{r}, \mathbf{s}', t) d\Omega' + \epsilon. \quad (1)$$

Transportvergelijking 1 is een integro-differentiaalvergelijking met in principe zes onafhankelijk variabelen: de tijd, drie variabelen voor de plaats en twee voor de richting. In het vraagstuk wat de optimale diameter van de laserbundel is bij het belichten van een bloedvatje kunnen we het probleem vereenvoudigen tot een tweedimensionale geometrie: een richting de huid in, en de tweede richting dwars op het bloedvatje en evenwijdig aan het huidoppervlak. Wat er in de derde richting gebeurt is niet interessant voor de vraagstelling, en de tijdsafhankelijkheid evenmin: we beschouwen verder alleen de stationaire transportvergelijking in een twee-dimensionale geometrie.

### 3. OPLOSMETHODEN

Er zijn grofweg drie methoden om de (stationaire) transportvergelijking in een twee- of drie-dimensionale geometrie op te lossen. Bij de eerste twee methoden wordt (de hoekverdeling van) de lichtintensiteitsfunctie  $L$  vereenvoudigd. Bij de derde methode wordt de intensiteit niet benaderd maar statistisch geschat.



**Figuur 2.** De lichtintensiteit in de diffusiebenadering.

#### 3.1. Met behulp van sferisch harmonische functies

Bij de eerste methode wordt de verdeling over de richtingen van het licht benaderd door een reeks sferisch harmonische functies. Een eenvoudige benadering is de 'diffusiebenadering', waarbij alleen de eerste twee sferisch harmonische functies worden meegenomen (Figuur 2):

$$L(\mathbf{r}, \mathbf{s}) \cong \frac{1}{4\pi} \Psi(\mathbf{r}) + \frac{3}{4\pi} \mathbf{F}(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{s}, \quad (2)$$

Hierin is  $\Psi$  de 'radiantie', dat wil zeggen de lichtintensiteit geïntegreerd over alle ruimtehoeken  $\mathbf{s}$ .  $\Psi$  vermenigvuldigd met de absorptiecoëfficiënt  $\mu_a$  geeft de dichtheid van de geabsorbeerde energie. Het tweede moment van de intensiteit is vector  $\mathbf{F}$ , de flux.

$$\Psi(\mathbf{r}) = \int_{4\pi} L(\mathbf{r}, \mathbf{s}) d\Omega, \quad \mathbf{F}(\mathbf{r}) = \int_{4\pi} \mathbf{s} L(\mathbf{r}, \mathbf{s}) d\Omega. \quad (3)$$

Als benadering 2 wordt gebruikt, dan leveren de eerste twee momenten van de transportvergelijking een stelsel differentiaalvergelijkingen op dat niet meer afhangt van richting  $\mathbf{s}$ :

$$\nabla \cdot \mathbf{F}(\mathbf{r}) = -\mu_a \Psi(\mathbf{r}) + \epsilon_1(\mathbf{r}), \quad (4)$$

$$\nabla \Psi(\mathbf{r}) = -3\mu_{tr} \mathbf{F}(\mathbf{r}) + \epsilon_2(\mathbf{r}). \quad (5)$$

en samengevoegd wordt dit de diffusievergelijking:

$$\nabla \cdot \nabla \Psi(\mathbf{r}) - k^2 \Psi(\mathbf{r}) = \epsilon_3(\mathbf{r}). \quad (6)$$

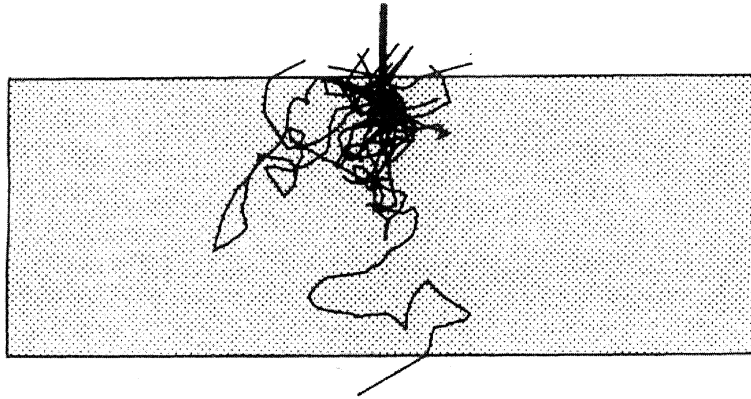
In de bovenstaande vergelijkingen staan  $\mu_{tr}$  en  $k$  voor weefselconstanten die afhangen van  $\mu_a$ ,  $\mu_s$  en  $p(\mathbf{s}', \mathbf{s})$ . De  $\epsilon_i(\mathbf{r})$  representeren brontermen.

Diffusievergelijking 6 kan ook in ingewikkeldere geometrieën opgelost worden met behulp van een eindige differentie- of eindige elementenmethode. De op deze manier gevonden lichtverdelingen zijn redelijk goed, alleen zorgt het verwaarlozen van de hogere momenten van de intensiteit ervoor dat ook alle steile spatiële gradiënten in de oplossing afgezwakt worden. In isotrope media komen die minder voor, maar in menselijk weefsel, dat het licht sterk voorwaarts verstrooit, gaan met deze benadering soms belangrijke details van de oplossing verloren.

### 3.2. Discrete-ordinates methoden ofwel $S_n$ -methoden

Bij de tweede groep methoden wordt de verdeling over de richtingen van het licht gediscetiseerd tot een beperkt aantal richtingen. In plaats van de transportvergelijking (1) krijg je voor elke richting  $\mathbf{s}_i$  een differentiaalvergelijking die alleen van de plaats  $\mathbf{r}$  afhangt. De verstrooiingsintegraal wordt een gewogen som van intensiteiten uit alle richtingen en zorgt er zo voor dat de differentiaalvergelijkingen gekoppeld zijn.

$S_n$ -methoden worden veel gebruikt om neutronentransport te modelleren. (Voor neutronen moet het energiespectrum ook nog gediscetiseerd worden.) Deze programma's zijn ook bruikbaar om lichtverstrooiing in menselijk weefsel te simuleren, maar ook hier moet er goed opgelet worden dat het sterk voorwaartse karakter van de lichtverstrooiing voldoende meegenomen wordt.



**Figuur 3.** De gesimuleerde paden van dertig fotonen in menselijk weefsel.

### 3.3. Monte Carlo methode

De Monte Carlo methode geeft nog weer een andere manier van integreren. De verwachtingswaarde van een stochastische variabele is gedefinieerd als de integraal over alle mogelijke waarden van die variabele, vermenigvuldigd met de kans erop. Met de Monte Carlo methode schat je de verwachtingswaarde door de gemiddelde waarde van een steekproef van die variabele te nemen en dat gemiddelde is dus meteen een schatting voor de integraal.

Een klassiek voorbeeld is de naald van Buffon uit 1777: een statische steekproef om de waarde van  $\pi$  te schatten. Neem een naald met lengte  $\lambda$  en gooi die heel veel keer willekeurig op een gestreepte doek waarop de strepen  $\lambda$  uit elkaar liggen. Vergelijk het aantal keren dat de naald op een lijn terecht komt met het totale aantal keren dat de naald gegooid is. Deze aantallen zijn een schatting voor de verhouding  $\int_0^\pi \cos(\varphi) d\varphi : \int_0^\pi 1 d\varphi$  en dat is dus als  $2:\pi$ .

Met de Monte Carlo methode kost het meestal veel (computer)tijd om tot een oplossing te komen waarvan de statistische fout klein genoeg is, maar het grote voordeel is dat de schatting van de oplossing zuiver is. Een ander voordeel is dat materiaaleigenschappen niet persé homogeen hoeven te zijn. Het inbouwen van ingewikkelde geometrieën is relatief eenvoudig. Voor het beantwoorden van de vraag over de ideale bundeldiameter voor de wijnvlekbehandelingen werd gekozen voor de Monte Carlo methode omdat daarmee het effect van een bloedvaatje relatief eenvoudig en zuiver geschat kan worden.

## 4. RANDOM WALK

De transportvergelijking (1) kan ook in een zuivere integraalvorm worden geschreven (Case and Zweifel 1967). De stationaire versie daarvan is

$$L(\mathbf{r}, \mathbf{s}) = \int_{R=0}^{\infty} \exp(-[\mu_a + \mu_s]R) \mu_s \int_{4\pi} p(\mathbf{s}', \mathbf{s}) L(\mathbf{r} - R\mathbf{s}, \mathbf{s}') d\Omega' dR + \int_{R=0}^{\infty} \exp(-[\mu_a + \mu_s]R) \epsilon(\mathbf{r} - R\mathbf{s}, \mathbf{s}) dR. \quad (7)$$

In deze integraalvergelijking staat  $R$  voor de padlengte. De laatste term in deze vergelijking representeert het licht dat met richting  $\mathbf{s}$  direkt van de lichtbronnen  $\epsilon$  op afstand  $\mathbf{r} - R\mathbf{s}$  komt, en dat de reis van de bron naar positie  $\mathbf{r}$  overleeft heeft. Onderweg heeft het licht namelijk maar een kans van  $\exp(-[\mu_a + \mu_s]R)$  om niet geabsorbeerd en niet in een andere richting verstrooid te worden. De eerste integraalterm in vergelijking 7 representeert op dezelfde manier het licht dat op afstand  $\mathbf{r} - R\mathbf{s}$  vanuit andere richtingen in richting  $\mathbf{s}$  verstrooid is.

Met de Monte Carlo methode wordt de exacte oplossing van deze integraalvergelijking iteratief statistisch geschat. Hiervoor wordt er een steekproef genomen van de verzameling van alle mogelijke paden die lichtdeeltjes (fotonen) die uit de laser komen kunnen afleggen in het weefsel. Tijdens de 'random walk' of 'dronkemansloop' van de fotonen worden dus verschillende kansverdelingen bemonsterd: de verdeling over plaats en richting van de lichtbron, de kansverdelingen om geabsorbeerd over verstrooid te worden en de verdeling van de verstrooiingshoek (te zien in figuur 1).

In het algemeen gebeurt het bemonsteren van een kansverdeling met behulp van random getallen, reële getallen die uniform verdeeld zijn op  $[0,1]$  en die in de meeste programmeertalen (quasi-random) gegenereerd kunnen worden. Als  $x \in [a, b]$  de stochastische variabele is en  $p(x)$  de kansverdeling daarvan, dan kan met behulp van een random getal,  $RND$ , als volgt een steekproef  $x_{rnd}$  uit deze verdeling getrokken worden. De integraal van een functie met een variabele bovengrens is namelijk wel uniform verdeeld, dus

$$RND = \frac{\int_a^{x_{rnd}} p(x) dx}{\int_a^b p(x) dx}. \quad (8)$$

Vaak is het mogelijk om deze vergelijking te herschrijven, zodat  $x_{rnd}$  expliciet als een functie van  $RND$  geschreven kan worden.

Een voorbeeld: het trekken van een padlengte  $R$  ( $\in [0, \infty]$ ), de afstand die een foton af kan leggen zonder geabsorbeerd of verstrooid te worden. De (niet-genormeerde) kansverdeling voor  $R$  is  $p(R) = \exp(-[\mu_a + \mu_s]R)$ . Met behulp van een uniform verdeeld random getal  $RND$ , en vergelijking 8 kan een steekproef  $R_{rnd}$  uit  $p(R)$  genomen worden:  $R_{rnd} = -\ln(1 - RND) / [\mu_a + \mu_s]$  (wat op hetzelfde neerkomt als  $R_{rnd} = -\ln(RND) / [\mu_a + \mu_s]$ ).

De random walks van de fotonen in het weefsel worden gesimuleerd door allereerst de hoekverdeling en de spatiële verdeling van de lichtbron te bemonsteren. Voor ons vraagstuk is dat eenvoudig: het laserlicht valt loodrecht op het huidoppervlak en het is spatieel uniform verdeeld over de bundeldiameter.



Als het gesimuleerde foton eenmaal het weefsel binnen is, wordt het pad voortgezet met tussen de interactieplaatsen stappen van verschillende lengtes  $R$  (getrokken als boven beschreven) in richtingen  $s$  die weer getrokken zijn uit de verdeling  $p(s', s)$ . In elke interactieplaats zou het foton óf geabsorbeerd kunnen worden óf verstrooid, maar in het geval van absorptie zou op deze manier het pad daar meteen eindigen en zouden veel van de paden relatief kort worden. Het is daarom efficiënter om fotonen met gewichten te gebruiken. Op elke interactieplaats wordt  $\mu_a/[\mu_a + \mu_s]$  van het gewicht van het foton achtergelaten als geabsorbeerde energie, en het foton wordt met de rest van het gewicht altijd verstrooid in een nieuwe richting. Als het gewicht van het foton is gereduceerd tot bijvoorbeeld een tienduizendste van het oorspronkelijke gewicht, dan wordt het pad van het foton afgebroken en wordt er een nieuw foton gelanceerd. Zie figuur 3 voor een aantal gesimuleerde paden.

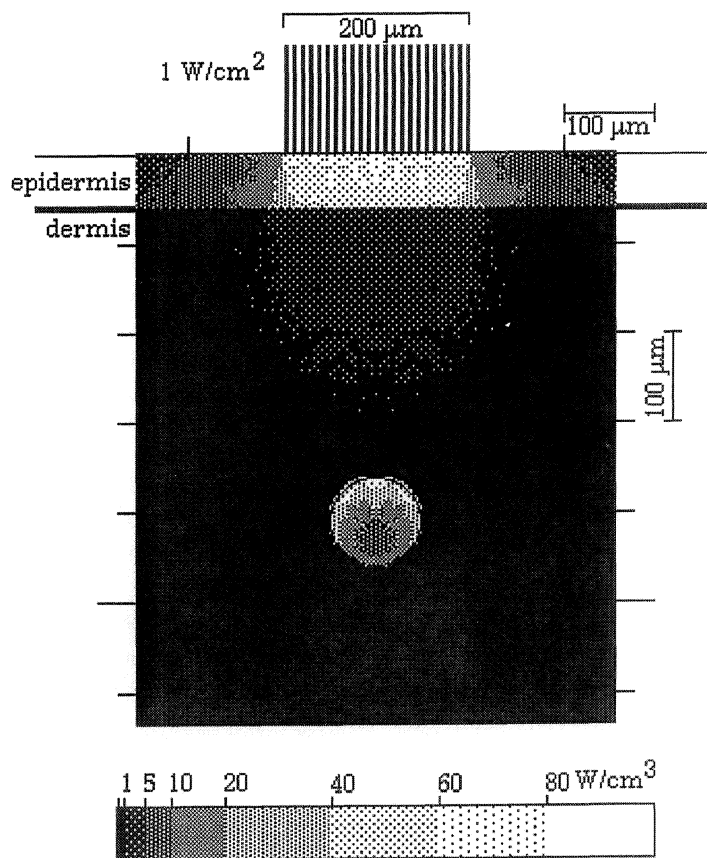
Als een foton een grensvlak tegenkomt tussen media met verschillende brekingsindices, dan wordt het óf doorgelaten, óf gereflecteerd, volgens de kansverdeling die volgt uit de wetten van Fresnel. (In figuur 3 zijn een paar van die gebeurtenissen te zien.) Met een random walk is het dus ook mogelijk om relatief dicht bij de fysische kant van het vraagstuk te blijven.

##### 5. SIMULATIES VOOR DE BEHANDELING VAN WIJNVLEKKEN

Terug naar het vraagstuk "Wat is de ideale bundeldiameter voor een laserbehandeling van wijnvlekken?". Als gesimuleerde geometrie werd een stukje huid genomen met daarin een bloedvatje dat representatief is voor een wijnvlek: het vaatje lag ongeveer 0.4 mm diep en had een doorsnede van 0.1 mm. De opperhuid (epidermis) en de lederhuid (dermis) hebben bij de gebruikte golflengte (577 nm) nogal verschillende optische eigenschappen en daarom werden beide lagen gesimuleerd. De gesimuleerde opperhuid had een dikte van 0.06 mm. De absorptiecoëfficiënt van de opperhuid, lederhuid en het bloed zijn respectievelijk 37/cm, 2.2/cm en 354/cm. De verstrooiingscoëfficiënten zijn respectievelijk 480/cm, 210/cm en 210/cm. De  $g$ -waarde van de benaderde verstrooiingsfunctie (zie figuur 1) werd voor alledrie 0.79 genomen. Het bloed heeft net een andere brekingsindex dan de rest van de huid, 1.33 in plaats van 1.37 en omdat eventuele reflecties aan scheidingsoppervlakken in het weefsel toch al in het random walk programma ingebouwd waren werd dat verschil ook maar meteen meegenomen.

Voor elke van de gesimuleerde bundeldiameters werd het Monte Carlo programma meerdere keren voor 5,000 tot 20,000 fotonen gerund (de figuren 4, 5 en 6 zijn elk gemaakt met 20,000 fotonen). De meerdere runs waren nodig om (95%-)betrouwbaarheidsintervallen voor de numerieke resultaten te kunnen schatten. Omdat we geïnteresseerd waren in de hoeveelheid geabsorbeerde energie,  $E$ , werd de berekende radiantie,  $\Psi(\mathbf{r})$  (zie ook definitie 3), vermenigvuldigd met de lokale absorptiecoëfficiënt.

Voor een lichtbundel met een diameter van 0.2 mm is het resultaat te zien in figuur 4. Het 577 nm licht wordt inderdaad selectief geabsorbeerd in het bloedvatje en niet in de omliggende lederhuid. Schade aan de huid zou wel veroorzaakt kunnen worden door de redelijk hoge absorptie in de opperhuid. De



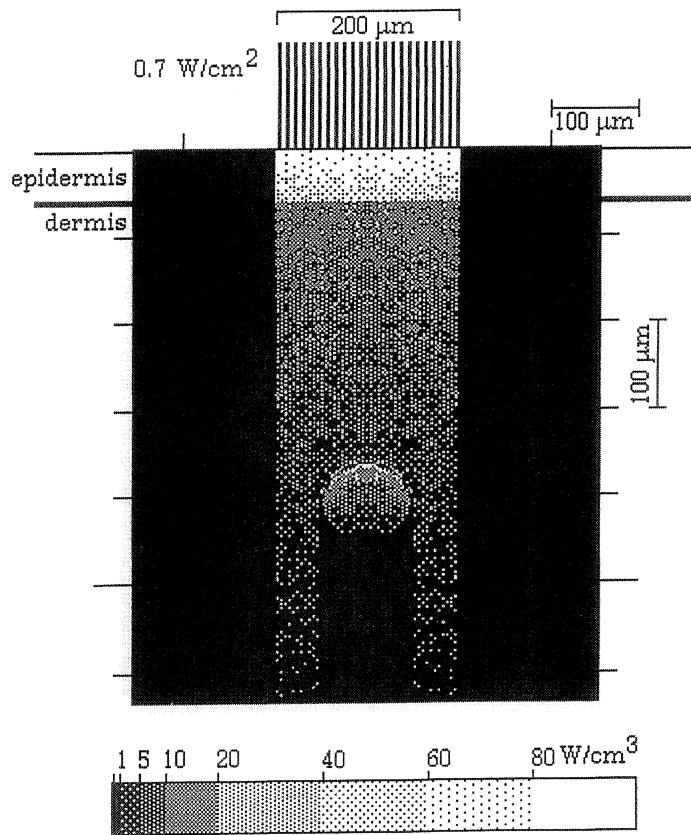
**Figuur 4.** Geabsorbeerde energiedichtheden in huid voor een 577 nm laserbundel met een diameter van 0.2 mm.

wijnvlekbehandeling wordt verbeterd als de hoeveelheid energie geabsorbeerd in het bloedvatje verhoogd wordt ten opzichte van de hoeveelheid geabsorbeerde energie in de opperhuid.

Om de resultaten te kwantificeren werden twee grootheden ingevoerd:

$\langle E_{(\text{epidermis})} \rangle$ , de gemiddelde waarde van de geabsorbeerde energiedichtheden in de opperhuid (onder de laserbundel) en  $\langle E_{(\text{vessel})} \rangle$  idem, maar dan voor het bloedvatje. De 0.2 mm brede opvallende bundel uit Figuur 4 is  $1\ \text{W}/\text{cm}^2$ . De bijbehorende  $\langle E_{(\text{epidermis})} \rangle$  is  $52.3 \pm 0.4\ \text{W}/\text{cm}^3$  en  $\langle E_{(\text{vessel})} \rangle$  is  $22.0 \pm 0.5\ \text{W}/\text{cm}^3$ . In de epidermis wordt dus 2.4 keer meer energie geabsorbeerd per volume-eenheid dan in het bloedvatje.

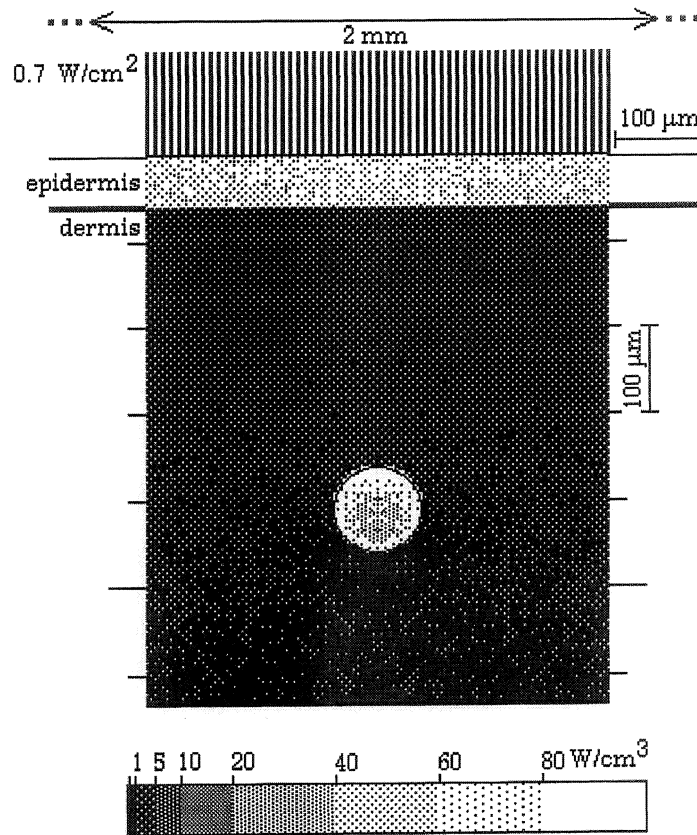
Om te bekijken hoe belangrijk de verstrooiing in dit geval is, rekenden we ook het hypothetische geval zonder verstrooiing door. Hiervoor werd de absorptiecoëfficiënt zo geschaald dat het totale lichttransport ongeveer hetzelfde



**Figuur 5.** Ter vergelijking met figuur 4: de energieverdeling in het hypothetische geval dat het weefsel het licht niet zou verstrooien.

bleef. Het resultaat is weergegeven in Figuur 5. In dit hypothetische geval neemt de hoeveelheid licht alleen maar af met de diepte. Er is geen terugverstrooid licht dat de hoeveelheid in het bloed geabsorbeerd licht kan vergroten. De hoeveelheid energie die in dit geval met dezelfde belasting voor de oppervlucht in het vaatje belandt is bijna drie keer zo klein. Ook werpt het bloedvat een diepe schaduw naar beneden en blokkeert zo de belichting van eventuele diepere vaten. Het is dus erg gunstig voor de behandeling dat het licht zo verstrooid wordt.

De verstrooiing werkt nog meer in het voordeel van de behandeling als de bundeldiameter vergroot wordt. In Figuur 6 is de energieverdeling weergegeven bij een tien keer zo grote bundeldiameter ( $2 \text{ mm}$ ). Net als voor Figuur 5 is de opvallende lichtintensiteit iets verlaagd zodat de hoeveelheid energie geabsorbeerd in de oppervlucht,  $\langle E_{(\text{epidermis})} \rangle$ , hetzelfde is als voor de smalle bundel

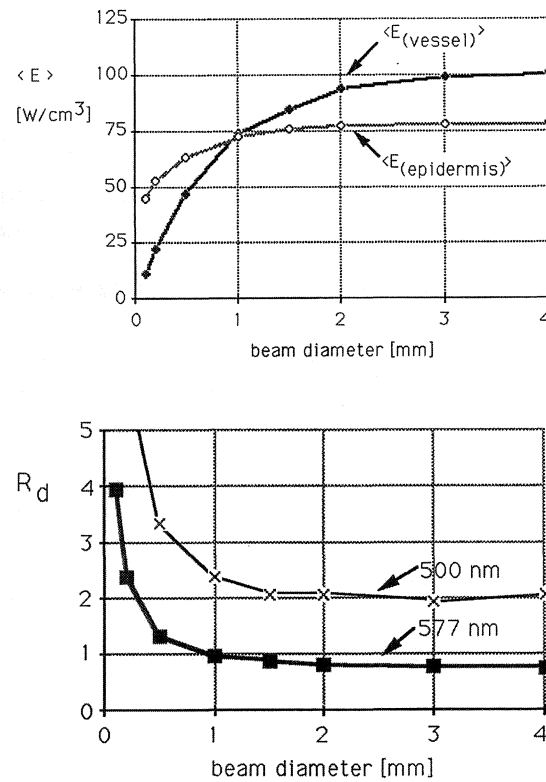


**Figuur 6.** Geabsorbeerde energiedichtheden in huid voor een 577 nm laserbundel met een diameter van 2 mm.

uit Figuur 4. Maar nu, omdat er zo veel licht van de buitenkant van de bundel naar het bloedvatje verstrooid wordt, is de absorptie in het vaatje veel hoger:  $\langle E_{(\text{vessel})} \rangle$  wordt  $65.4 \pm 2.3 \text{ W/cm}^3$ , wat drie keer zo hoog is als met de smalle bundel.

In Figuur 7 staan links  $\langle E_{(\text{epidermis})} \rangle$  en  $\langle E_{(\text{vessel})} \rangle$  uitgezet tegen de bundeldiameter. In deze figuur is de sterkte van de lichtbron gelijk gehouden:  $1 \text{ W/cm}^2$ . De geabsorbeerde energie in het bloedvat stijgt duidelijk sterker met de bundeldiameter dan de geabsorbeerde energie in de opperhuid. Voor de behandeling is het dus gunstig om een brede bundel te gebruiken, waarbij met 'breed' tenminste 1 mm breed wordt bedoeld.

Misschien ten overvloede is rechts in figuur 7 het quotient van de gemiddelde energiedichtheden uit de linker figuur weergegeven:  $R_d = \langle E_{(\text{epidermis})} \rangle / \langle E_{(\text{vessel})} \rangle$ .  $R_d$  is een maat voor de relatieve schade aan de opperhuid tijdens de behandeling. De conclusie is duidelijk: bredere bundels zullen grotere en



**Figuur 7.** Boven: Gemiddeld geabsorbeerde energie in het bloedvat, respectievelijk in de opperhuid als functie van de diameter van de  $1 W/cm^2$  laserbundel met golflengte 577 nm.

Onder: Het quotient  $R_d$  van de grootheden in de figuur boven. Ter vergelijking ook hetzelfde quotient voor 500 nm laserlicht.

diepere bloedvaatjes dicht kunnen branden, zonder dat de opperhuid extra gevaar loopt. Ter vergelijking staat rechts in figuur 7 dezelfde maat voor de schade, maar dan niet voor het 577 nm-licht van een dye-laser, maar voor het 500 nm-licht van een van de Argon-laserlijnen. Een wijnvlekbehandeling met een Argonlaser maakt de kans op schade aan de opperhuid dus twee keer zo groot.

Deze Monte Carlo simulaties bevestigen zo het toch beperkte aantal experimenten van Tan *et al.* En, wat misschien nog wel belangrijker is, met behulp van de simulaties kon ook uitgezocht worden waarom een brede bundeldiameter beter werkt.

## LITERATUUR

1. CASE K.M., ZWEIFEL P.F. (1967), *Linear Transport Theory*, Addison-Wesley
2. KEIJZER M., JACQUES S.L., PRAHL S.A., WELCH A.J. (1989), Light distributions in artery tissue: Monte Carlo simulations for finite-diameter laser beams, *Lasers in Surgery and Medicine* **9**, 148–154
3. KEIJZER M., PICKERING J.W., VAN GEMERT M.J.C. (1991), Laser beam diameter for port wine stain treatment, *Lasers in Surgery and Medicine* **11**, 601–605
4. KEIJZER M. (1993), *Light Transport for Medical Laser Treatments*, Ph.D.-thesis, Delft University of Technology.
5. TAN O.T., MOTEMEDI M., WELCH A.J., KURBAN A.K. (1988), Spotsize effects on guinea pig skin following pulsed irradiation, *Journal of Investigative Dermatology* **90**, 877–881
6. VAN DE HULST H.C. (1980), *Multiple light scattering*, Academic Press.



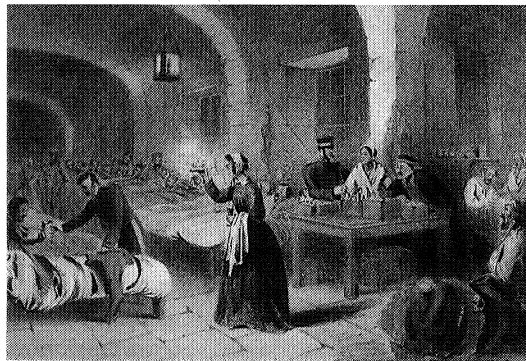
## Florence Nightingale: Statistiek aan het front

Ida Stamhuis

Afdeling Algemene Vorming, Sectie Geschiedenis, Faculteit der Exacte Wetenschappen, Vrije Universiteit  
e-mail: [stamhuis@nat.vu.nl](mailto:stamhuis@nat.vu.nl)

### 1. INLEIDING

Florence Nightingale (1820-1910) is bij velen, zowel vroeger als nu, een geromantiseerde figuur. Ze is bekend als de 'Lady with the Lamp', die de gewonde soldaten bij nacht en ontij liefdevol verzorgde: "In that place of misery, a lady with a lamp I see". In haar tijd werd ze al een legende, er werden vele liederen over



**Plaatje 1.** *The Lady with the Lamp*

haar en beeldjes van haar gemaakt. Enkele regels uit één van die liederen:

"The wounded they love her as it has be seen, She's the soldier's preserver, they call her their Queen."

Deze legende is niet uit het niets ontstaan. Het is waar dat Florence Nightingale, een dame uit de hoogste kringen, soldaten, die toentertijd afkomstig waren uit de onderste lagen van de bevolking, heeft verzorgd, hun levens belangrijk heeft gevonden en hun daardoor een gevoel van eigenwaarde heeft gegeven:

"She prays for the dying, she gives peace to the brave, She feels that the soldier has a soul to be saved".

Echter dit heeft ze maar een zeer korte periode van haar zeer lange leven gedaan. En in de periode dat ze dat deed, was het ook niet haar belangrijkste werk. Ze



*Plaatje 2. Beeldje Florence Nightingale als helper van de allerarmsten*

heeft zich in die periode er vooral voor ingezet om het beroep van verpleegster te introduceren en op een hoger plan te brengen. In haar verdere leven is ze vooral actief geweest op organisatorisch en beleidsmatig gebied. Hierbij wilde ze steeds soldaten, maar ook anderen, meestal afkomstig uit de onderste lagen van de bevolking, behoeden voor een vroegtijdige, volgens haar onnodige, dood door gebrek aan verzorging en hygiëne. Minder bekend is dat ze een hartstochtelijk statisticus is geweest. Ze beschouwde statistiek als de belangrijkste wetenschap in de hele wereld. Ze verzamelde onder meer statistische gegevens om aan te tonen dat de sterfte onder soldaten meer veroorzaakt werd door deplorabele hygiënische omstandigheden dan door verwondingen op het slagveld. Om het de politici, waarvoor ze haar rapporten schreef, zo makkelijk mogelijk te maken, bedacht ze nieuwe grafische representaties van het statistische materiaal, zodat ze in één oogopslag konden zien, waarvan ze hen wilde overtuigen.

In dit artikel wordt eerst aandacht besteed aan de belangrijkste momenten van het bijzondere leven van deze vrouw. Daarna komt de statistiek, die zich in de negentiende-eeuw van woorden naar waarden ontwikkelde, aan de orde. Verder wordt er iets gezegd over de hygiënistische beweging omdat onze hoofdpersoon daarvan deel uitmaakte. Tenslotte laat ik zien op welke wijze ze de statistiek gebruikte en behandel ik hoe ze over het belang van de statistiek dacht.



## 2. ROEPING

Ze werd geboren in 1820 en was de tweede en laatste dochter van de zeer bemiddelde Fanny en William Nightingale, behorend tot de hoogste Engelse kringen. Haar vader was een 'Reformer', evenals vele Engelse intellectuelen uit die tijd.



*Plaatje 3. Florence Nightingale (1820-1910)*

De Reformers wensten een breed algemeen kiesrecht en godsdiensvrijheid en scholing voor iedereen, waaronder ook enige scholing voor vrouwen. De armoede diende bestreden te worden. Omdat hij geen goede huisonderwijzer kon vinden, besloot William zijn twee dochters zelf onderwijs te geven. Ze kregen behalve meerdere talen en andere vakken ook enige wiskunde onderwezen. Florence ontwikkelde een passie voor het verzamelen van feiten, met name intrigeerden haar cijfermatige gegevens. Toen ze twintig jaar was, wilde ze zich verder in de wiskunde verdiepen dan haar vader haar kon leren. Haar motivatie voor de keuze van wiskunde is trouwens niet zo vleiend voor dit vakgebied: "Ik denk dat ik meer succesvol zal zijn in een vak dat alleen inzet vergt dan in een vak dat een snel begrip verlangt". Echter, ondanks de hervormingsgezinde houding van de ouders, ontmoette haar wens grote tegenstand. Van een meisje van haar leeftijd en stand werden andere dingen verwacht: huiselijke plichten, zoals het afleggen van bezoeken, het leren converseren, borduren, het schikken van bloemen en het deelnemen aan feestelijke bijeenkomsten, kortom, het zich voorbereiden op het huwelijk. Vader William was nog wel bereid tot extra onderwijs in geschiedenis of natuurlijke filosofie, maar wiskunde vond hij niet



**Plaatje 4.** Florence en haar zus Parthe bezig met een passende bezigheid voor jongedames: borduren

van betekenis voor Florence. Ze moest het daardoor grotendeels van zelfstudie hebben. Ze studeerde in de vroege ochtenduren, wanneer haar nog geen huiselijke plichten werden opgelegd.

Het was haar duidelijk geworden dat ze niet voor een 'gewoon' getrouwd bestaan bestemd was. Ze formuleerde het zelf als volgt: "On February 7th, 1837, God spoke to me and called me to His service". Ze wist echter nog niet wat God van haar verwachtte. Dat was in elk geval niet een bestaan als echtgenote en moeder en huwelijksaanzoeken werden dan ook door haar afgeslagen. In de loop van de jaren raakte ze er van overtuigd, dat haar bestemming lag in het verlichten van het lijden van de ellendigen in de wereld. Ze ging zich bezig houden met het verzorgen van de armen en de zieken in de kleine huisjes in het dorp vlakbij één van de villa's van de familie Nightingale. Ze wilde verpleegster worden, maar daarvoor vond ze al helemaal geen gehoor bij haar ouders. Verpleegsters hadden toen een slechte naam. Ze waren meestal vrouwen zonder enige opleiding met een laag moreel besef. Dronkenschap was onder hen geen zeldzaamheid.

Er gingen vele jaren voorbij, jaren waarin ze wat haar leeftijd betreft in de bloei van haar leven was, maar gedurende welke ze zich zeer ongelukkig voelde. Studeren kon ze wel. Ze voorzag zich van de benodigde literatuur en verdiepte zich in het ziekenhuiswezen. Ze deed in deze periode zoveel kennis op, dat ze daar later nog veelvuldig van kon profiteren. Ze kwam erachter dat er enkele gemeenschappen met een religieus karakter waren, waarin het verpleegstersbe-



**Plaatje 5.** Verpleegsters hadden een slechte naam

roep op een goed niveau werd beoefend. Eindelijk, toen ze 30 jaar oud was, zag ze kans om het ouderlijk huis tijdelijk te verlaten om een tijd te gaan werken in Duitsland, in Kaiserwerth in een diaconessencongregatie. Daar maakte ze kennis met het verpleegstersberoep in de goede zin des woords. Toen ze weer een poos terug was en zich opnieuw opgesloten voelde in het ouderlijk huis, nam ze in 1853 het initiatief tot het ontwerpen van een vragenlijst voor een aantal ziekenhuizen in Europa over hun statistische gegevens over ziekte en sterfte. Deze stuurde ze rond en ze verwerkte en analyseerde de ontvangen gegevens, waardoor haar kennis over de omstandigheden in ziekenhuizen nog groter werd.

Het einde van het gedwongen verblijf bij haar ouders kwam nu in zicht. Ze was intussen 33 jaar. In 1853 werd ze via een invloedrijke vriendin uitgenodigd om directrice te worden van een ziekenhuis voor dames. Deze taak nam ze energiek ter hand. Zij was vooral actief op organisatorisch niveau, waardoor ze vele belangrijke verbeteringen aanbracht. Ze had eindelijk een meer bevredigende taak in haar leven gevonden.

### 3. KRIMoorlog

Toen brak de oorlog in de Krim uit, waarbij de Engelsen en de Fransen de kant van de Turken kozen tegenover de Russen. Enkele Engelse legereenheden werden naar de Krim gestuurd. Voor het eerst in de geschiedenis ging er een oorlogscorrespondent mee. Die wist met zijn regelmatig verschijnende artikelen in de Times de publieke opinie in Engeland danig te beïnvloeden. Via hem vernam men over de slechte omstandigheden aan het front. De sterfte onder de soldaten was zeer groot, omdat er geen behoorlijke medische verzorging was en omdat de logistiek zich op een bedenkelijk laag peil bevond. Het verschil met vroeger was niet dat de omstandigheden zoveel slechter waren, maar dat dit door artikelen in de krant bekend werd bij een groot publiek. En deze artikelen wekten verontwaardiging. Daar kwam bij dat de omstandigheden bij de Franse troepen een stuk beter waren; zij hadden een groep behoorlijk

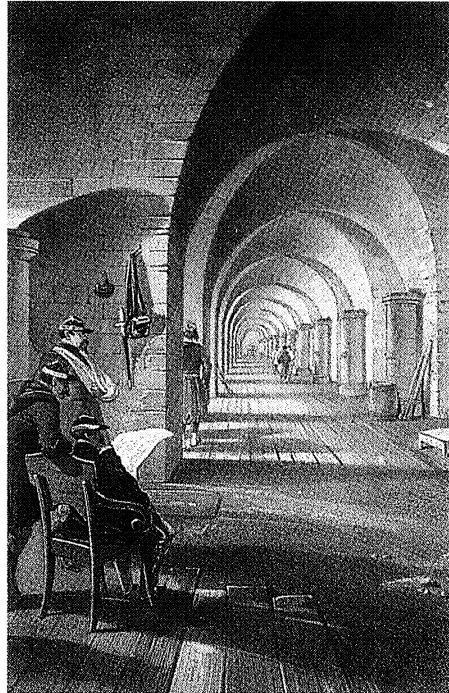


**Plaatje 6.** Plaatje van het slagveld

opgeleide verpleegsters ingezet. De discussies in het Lagerhuis laaiden hoog op en de minister van oorlog, Sir Sidney Herbert, een van de vele invloedrijke vrienden en bekenden van Florence, kreeg de opdracht een groep verpleegsters te sturen. Hij vroeg toen Florence om deze missie te organiseren en te leiden en verzag haar van verregaande bevoegdheden. Trouwens, zelf had ze zich, voordat haar deze vraag ter ore kwam, al met een dergelijk verzoek schriftelijk tot de minister gewend.

Ze kreeg met moeite op korte termijn een groep van 38 verpleegsters bij elkaar en vertrok naar Scutari, nabij Constantinopel, waar de ziekenhuisbarakken van het Engelse leger zich bevonden. Deze gebouwen waren vroeger kazernes geweest en de zalen waren in totaal meer dan zes kilometer lang. De periode die ze toen tegemoetging, heeft een diepgaande en beslissende indruk op haar gemaakt. Ze kwam in een verschrikkelijke situatie terecht. De gewonden misten zelfs de meest noodzakelijke verzorging. De barakken waren over- en overvol en steeds werden er patiënten aangevoerd. Er heersten besmettelijke ziekten. De sterfte was enorm. Het ontbrak de zieken dan ook aan fatsoenlijk eten, goed drinkwater, behoorlijk sanitair, schone bedden, kleren en verpleging.

Zij ontmoette vijandigheid van de medische staf en anderen, die daar werkten en werd gedwongen tot een uiterst tactvol optreden. Het was al een hele kunst om haar verpleegsters aan het werk te krijgen. Verder lukte het haar ook beetje voor beetje om andere zaken te hervormen, zoals de bereiding van eten en drinken, beter sanitair, het schoonmaken, verbouwen en de ventilatie van de barakken enz. Het was ten hemel schreiend hoe inefficiënt de bevoegdheden van de diverse functionarissen geregeld waren, zodat een deel van de narigheid aan de deplorabele toestand van het ministerie van oorlog kon worden toegeschreven. Om verbeteringen te kunnen doorvoeren maakte ze dankbaar

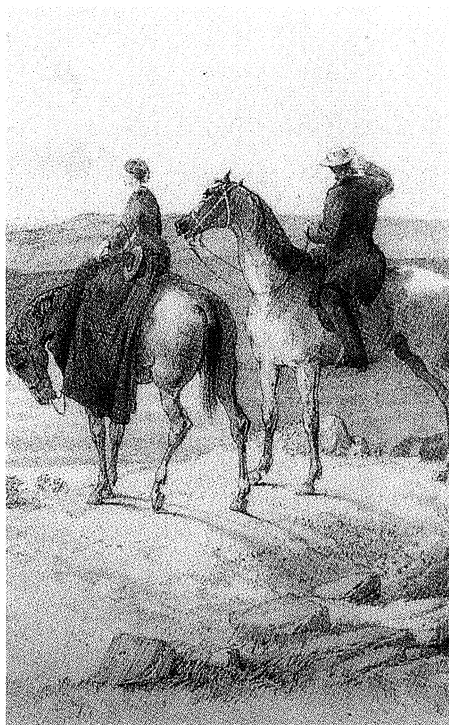


*Plaatje 7. Een deel van een ziekenhuisbarak in Scutari; de zalen waren in totaal meer dan 6 km lang*

gebruik van haar bevoegdheden en van privé-fondsen. Zo was er in het moederland als gevolg van alle publiciteit rond haar optreden een Nightingale- Fonds ingesteld. Ze was overbelast, maar zag toch nog kans om 's avonds zelf de ziekenhuisbarakken rond te gaan, waardoor de mythe van de 'Lady with the Lamp' is ontstaan.

#### 4. INVLOED

Toen de oorlog afgelopen was, ging ze terug naar Engeland. Ze was uitgeput en ziek. Ze voelde zich echter geroepen om zich voor de Britse soldaat te blijven inzetten: "It remains for us to strive that their sufferings may not have been in vain". Hierbij maakte ze gebruik van haar contacten en vriendschappen met invloedrijke politici, want ze heeft nooit een officiële (betaalde) functie gehad. Dat was voor een vrouw van haar stand in die tijd niet weggelegd. Ze wist daarentegen grote invloed uit te oefenen op informele wijze, door de vele invloedrijke contacten die ze voor een deel al in haar jeugd had opgebouwd en verder door de publieke opinie rond haar persoon. Zelfs de koningin heeft ze meerdere keren ontmoet en Florence Nightingale wist ook haar voor de zaak te winnen. En dat deed ze allemaal, terwijl ze min of meer bedlegerig was. Na haar terugkomst van de Krim is ze altijd invalide geweest. Ze ontbood de

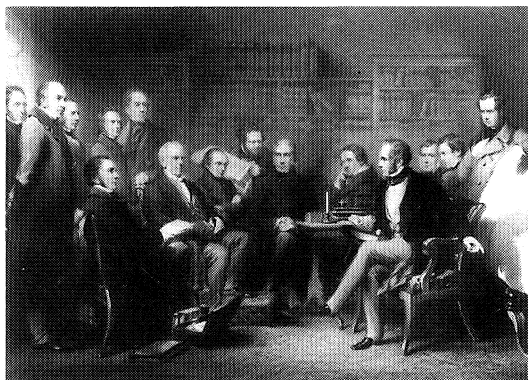


**Plaatje 8.** Florence te paard op inspectietocht langs de veldbarakken

belangrijke personen aan haar sofa. Of, andersom, zij verzochten haar om hen de eer te willen aandoen om door haar ontvangen te worden.

Ze wist gedaan te krijgen dat er in 1857 een commissie werd ingesteld die de hele kwestie van de medische hulp aan soldaten zou onderzoeken. En al was ze geen lid, een dergelijke commissie bestond uiteraard alleen uit mannen, ze was zeer direkt betrokken bij het werk. Zo bezocht de minister van oorlog, Sidney Herbert, die de voorzitter was geworden, haar bijna dagelijks om te overleggen over de voortgang. Verder leverde ze materiaal bij de samenstelling van de rapporten van deze commissie. Echter, in 1860 stierf haar dierbare vriend, de minister van oorlog. Dit was een grote slag voor haar, zowel in persoonlijk opzicht als wat betreft de taak waarvoor ze zich gesteld zag. Haar invloed binnen het ministerie van oorlog werd aanzienlijk minder.

Ze is zich toen met andere kwesties gaan bezighouden. Zo heeft ze geijverd voor een verbetering van de gezondheidstoestand van het Engelse leger in India en in Engeland zelf, en bovendien van de Indiase bevolking. Verder heeft ze zich verdiept in de toestanden in armenhuizen in Engeland. Tenslotte is ze ook weer teruggekeerd naar het thema waarmee het allemaal begonnen was: het ijveren voor de instelling van een gewaardeerd verpleegstersberoep. In dat kader heeft ze een opleidingsschool voor verpleegsters in het leven geroepen.



**Plaatje 9.** *The Committee for Reform of the Army Medical Department bestond uit mannen; in het centrum rechts vooraan de minister van oorlog Sidney Herbert*

Voor ons is van belang dat ze zich met het verbeteren van de hygiënische toestanden heeft beziggehouden en dat ze daarbij statistische gegevens gebruikte. Om die activiteiten op hun waarde te kunnen schatten is enig inzicht in de statistiek en in de hygiënistische beweging in de negentiende eeuw nodig.

##### 5. STATISTIEK VAN WOORDEN NAAR WAARDEN; ADOLPHE QUETELET

Een belangrijk middel waarvan ze gebruik maakte was de statistiek. De statistiek maakte in de negentiende eeuw een ontwikkeling door die ik in een eerdere vakantiecursus heb gekarakteriseerd met: Statistiek, van Woorden naar Waarden (zie literatuurlijst).

Dat statistiek als bestaand uit 'woorden' begon, kan heel goed aan de hand van de ontwikkelingen in ons eigen land worden besproken. De statistiek werd in Nederland het eerst onderwezen door professor Adriaan Kluit (1735–1807) die daarmee in 1802 aan de Leidse universiteit begon. Het nieuwe vak werd al spoedig verplicht voor alle studenten aan de juridische faculteit. Voor ons is het vreemd dat dergelijke studenten toen de aangewezen personen waren om dit vak onderwezen te krijgen, maar als we naar de inhoud en de oorsprong van die statistiek kijken wordt dat duidelijker. Evenals nu kwamen juristen toen vaak in overheidsfuncties terecht en moesten overheidsbeleid ontwerpen en uitvoeren. In Duitsland was het idee ontstaan dat aan de basis van overheidsbeleid feitelijke kennis van een staat ten grondslag moet liggen. Men was daar gaan nadenken over hoe deze feitelijke kennis eruit zou moeten zien en hoe deze moest worden gesystematiseerd, zodat vergelijken konden worden gemaakt. Statistiek was dus aanvankelijk een systematische beschrijving van een staat en die betekenis zit ook nog in het woord statistiek.

Wat behandelde de eerste hoogleraar in de statistiek in Nederland, Adriaan Kluit, in zijn colleges? De statistiek bevatte volgens Kluit de kennis die nodig zou zijn om de "waare kragten", ofwel de huishouding, ofwel de macht en de

welvaart van een land te leren kennen. Zowel economische, antropologische, sociologische als geografische onderwerpen kwamen bij Kluits bespreking van een staat aan bod.

Kluit maakte bij zijn bespreking soms gebruik van getallen, maar meestal niet. De reden daarvoor zal zijn geweest dat er over een bepaald onderwerp geen getalsmatige gegevens beschikbaar waren, of dat het zich niet leende voor een weergave in getallen. Voor Kluit speelde het getal geen belangrijke rol. In de statistiek ging het hem er in de eerste plaats om een indruk te krijgen hoe de feitelijke toestand van een staat was, of dat met woorden of met waarden gebeurde, dat kwam op de tweede plaats.

De behandeling van het bevolkingsaantal is het meest kwantitatieve gedeelte van Kluits statistiek. Kluit onderscheidde meerdere methoden om dat te doen, bijvoorbeeld het tellen van de strijdbare mannen en dit aantal met 4 of 5 te vermenigvuldigen. Verder was er de methode gebaseerd op "de theorie der probabiteit van 't leven". Deze methode berustte erop dat er een constante verhouding bestond tussen het aantal inwoners en het jaarlijks aantal gestorvenen. In de steden was de sterfte hoger; voor de grote steden zou de verhouding tussen het jaarlijkse sterfteaantal en het bevolkingsaantal tussen 1 op 24 en 1 op 28 zijn, en op het platteland tussen 1 op 40 en 1 op 42.

De woorden zouden in de loop van de eeuw uit de statistiek verdwijnen en waarden zouden aan belang winnen. Nog weer later zou wiskunde een belangrijke rol gaan spelen. Die trend werd in gang gezet door een persoon die op Florence Nightingale een belangrijke invloed zou gaan uitoefenen, de Belg Lambert Adolphe Jaques Quetelet (1796-1874).

Was Kluit een alfa-wetenschapper, Quetelet was een wiskundige en dat verschil in achtergrond zou een rol spelen in hun uiteenlopende ideeën over de inhoud en de betekenis van statistiek. Zo werd Quetelet beïnvloed door de beroemde Parijse wiskundigen Laplace, Poisson en Fourier, die zich bezighielden met toepassingen van waarschijnlijkheidsrekening op diverse maatschappelijke verschijnselen.

Quetelet verzamelde gegevens die met het zedelijk peil van een land in verband kunnen worden gebracht. Quetelet was namelijk erg geïnteresseerd in gegevens over de 'mate van criminaliteit' van een bevolking. Deze belangstelling hing samen met zijn visie dat de 'morele kwaliteit' van een samenleving omgekeerd evenredig is met het aantal misdaden dat wordt gepleegd. En daarover waren ten tijde van Quetelet statistische gegevens te verkrijgen. Hij liet zien dat het aantal moorden dat in een bepaald land wordt geregistreerd, elk jaar ongeveer gelijk is, en dat zelfs het aantal moorden dat op een bepaalde wijze wordt gepleegd, bijvoorbeeld door wurging, elk jaar vrijwel constant is. Hij interpreteerde dit met de veronderstelling dat binnen een groep mensen in een bepaald land een neiging tot misdaad, een 'penchant au crime', bestaat, die afhankelijk is van de leeftijd en het geslacht en die voor elke leeftijd kan worden bepaald door van een leeftijdsgroep het aantal personen dat een misdaad heeft gepleegd, te delen door het totaal aantal mensen van die groep. Dit levert dan een getal op dat hij als de neiging tot misdaad, of penchant au crime van een willekeurige persoon van die leeftijd beschouwde.



Quetelet verzamelde voor zijn studies statistische gegevens uit een groot aantal landen en merkte dat deze gegevens meestal niet of nauwelijks vergelijkbaar waren. Ze waren volgens verschillende criteria en categorieën verzameld en ingedeeld. Dit was voor hem de reden om het voortouw te nemen bij het organiseren van internationale statistische congressen, waarvan de eerste onder zijn voorzitterschap werd gehouden te Brussel in 1854. Er zijn acht van deze congressen geweest waarvan één in Londen in 1860 en ook één in Den Haag, in 1869.

In 1835 verscheen Quetelets belangrijkste werk *Sur l'homme et le développement de ses facultés. – Essai de physique sociale*. Hierin presenteerde hij vele statistische gegevens over zowel fysieke als morele kwaliteiten van de mens en liet zien dat veel van deze gegevens rond hun gemiddelde waren verdeeld volgens de foutenwet uit de astronomie, ofwel de normale verdeling. Hij definieerde de gemiddelde mens ofwel l'homme moyen als de mens waarbij alle te onderscheiden grootheden een gemiddelde waarde hadden. Deze beschouwde hij als het ideaaltipe mens. Omdat hij deze mens als het zwaartepunt van de maatschappij beschouwde, zou die het onderwerp van studie moeten zijn in een nieuwe wetenschap die hij sociale fysica noemde. Kennis van de gemiddelde mens zou inzicht in de mensheid en de maatschappij opleveren.

#### 6. DE HYGIËNISTISCHE BEWEGING; WILLIAM FARR

De hygiënistische beweging was een beweging die de gezondheid van de bevolking wilde verbeteren door preventie, en vaak de statistiek gebruikte om de oorzaken van relatief hoge sterfte op te sporen en de effectiviteit van preventieve maatregelen aan te tonen. Deze beweging is zowel in Nederland als in Engeland belangrijk geweest. Men probeerde te laten zien dat het klimaat, het drinkwater en de veelal onhygiënische situatie de sterfte en de gezondheid in belangrijke mate beïnvloedden. Het doel was om de bevolking, maar meer nog de politici, ervan te overtuigen dat na passende maatregelen de mensen gemiddeld langer zouden leven en ook gezonder zouden zijn. In de praktijk beperkte men zich tot uitspraken over sterfte in plaats van over de mate van gezondheid, omdat de sterfte veel makkelijker getalsmatig vast te stellen was. Soms werd daarbij de sterfteoorzaak betrokken en er heeft in de negentiende eeuw onder medici en statistici op de internationale statistische congressen een discussie plaatsgevonden hoe zo'n lijst van sterfteoorzaken eruit zou moeten zien. Zo'n lijst moest zowel medisch zinvol als statistisch haalbaar zijn. Het is trouwens in dit kader interessant dat het in de medische wereld nog niet duidelijk was waarom bepaalde factoren invloed op de sterfte uitoefenen. Bijvoorbeeld ontstond pas aan het eind van de negentiende eeuw overeenstemming over hoe besmettelijke ziekten worden overgedragen en welke rol bacteriën voor de gezondheid spelen.

In Nederland kwamen de hygiënisten voort uit een groep van jonge geneeskundigen die veelal als stadsgeneesheer werkten en er in dat beroep met de neus op werden gedrukt dat in grote delen van de bevolking de hygiëne op een bedroevend laag peil stond en dat ziekte en sterfte een hoge frequentie vertoonden. Velen van deze artsen werden lid van plaatselijke gezondheidscommissies

die aanbevelingen deden aan de plaatselijke overheden op hygiënistisch gebied. Met hun statistische data pretendeerden ze een ‘objectieve’ dimensie aan de discussie te geven. Volgens hen lieten de getallen de invloed van hygiënische factoren onomstotelijk zien, ook al sleepte de discussie over de medische oorzaken en causale verbanden zich voorlopig uitzichtsloos voort. Dit illustreert het gegeven dat statistiek een heel belangrijke rol kan spelen, juist wanneer bijbehorende causale verbanden nog niet precies duidelijk zijn.

Ook maakten ze gebruik van aansprekende plaatjes; bijvoorbeeld lieten ze op een plattegrond van Amsterdam zien dat in bepaalde wijken de sterfte hoger was dan in andere wijken en de ene wijk dus gezonder was dan de andere. De wijken die aan het IJ grensden vertoonden een lagere sterfte, volgens hen door de frissere lucht aldaar. De sterfte in de joodse wijken was ook lager dan omliggende wijken. Als oorzaak werd aangedragen dat joodse zuigelingen bijna zonder uitzondering borstvoeding kregen.

Eén van hun grote mannen was William Farr (1807-1883). Deze Engelse arts werd beschouwd als de leidende autoriteit van dat deel van de Engelse hygiënistische beweging dat zijn beweringen aan de hand van statistische data onderbouwde. Hij was een self-made man van lage komaf die zich door capaciteit, ijver en hulp van anderen had weten op te werken. In 1839 trad hij toe tot het General Register Office. Dit was een centraal overheidsbureau waar allerlei gegevens werden verzameld die voor overheidsbeleid van belang zouden kunnen zijn. Uiteindelijk werd hij het hoofd van de statistische afdeling van dit bureau. In die functie heeft hij op allerlei manieren de openbare gezondheid trachtten te bevorderen. Hij maakte daarbij gebruik van methoden en gegevens van maatschappijen van levensverzekering, die sterftedata verzamelden en op basis daarvan sterftewetten afleidden om hun premies op een verantwoorde manier te kunnen vaststellen. Hij pastte het idee van een sterftewet, waarin wordt aangegeven welk percentage voor een groep pasgeborenen na 1, na 2, na 3 jaar enz overlijdt totdat iedereen gestorven is, toe en ontwikkelde zelf een ziekwet voor bepaalde epidemische ziektes zoals pokken. Zo'n tafel liet zien voor een groep personen tussen de 10 en de 35 jaar, hoeveel er in de opeenvolgende 5-daagse perioden na de aanvang van de ziekte beter zouden worden, hoeveel er ziek zouden blijven en hoeveel er zouden overlijden. Ziektewetten toonden volgens Farr aan dat levensprocessen door natuurlijke wetten worden beheerst. Ook verdeelde hij Engeland in gezonde en ziekmakende districten op basis van de sterfte in die districten.

Statistiek had volgend Farr een doel. Hij schreef een keer aan Florence Nightingale "And what are figures worth, if they do no good to men's bodies or souls?" Hij had Florence Nightingale in 1856 ontmoet, vlak nadat ze van de Krim was teruggekeerd. Florence Nightingale realiseerde zich dat deze man een omvangrijke bijdrage kon leveren aan haar doel om de Army Medical Department te hervormen en daardoor de hygiënische situatie onder de soldaten te verbeteren en de sterfte te verlagen. Hij leverde de deskundigheid en zij kon ervoor zorgen dat de voorstellen serieus genomen werden, zowel door haar hoge komaf als door haar imago als heldin der zelfopofferende liefde. De ontmoeting resulteerde in een warme vriendschap en een hechte samenwerking. Farr heeft

vele malen zijn opwachting bij haar gemaakt. 20 jaar hebben ze samengewerkt en zo'n 400 brieven zijn daar nog de getuigen van. In die brieven informeerde Farr vaak naar Nightingales gezondheid en adviseerde haar onder meer om zich terug te trekken in een van de districten die hij als gezond had geclassificeerd.

Later, met name na de dood van Sidney Herbert, verplaatste Nightingales aandacht zich naar India en ging ze zich op de sterfte van de soldaten aldaar en later van de inheemse bevolking richten. Door Florence Nightingales invloed werd Farr in 1859 lid van de Royal Commission on the Sanitary State of India.

In de volgende paragraaf zullen we enkele grafieken zien die ze samen hebben gemaakt.

## 7. STATISTIEK BIJ FLORENCE NIGHTINGALE

In een verslag van het Internationale Statistische Congres, dat in 1860 in Londen werd gehouden, is het volgende te lezen:

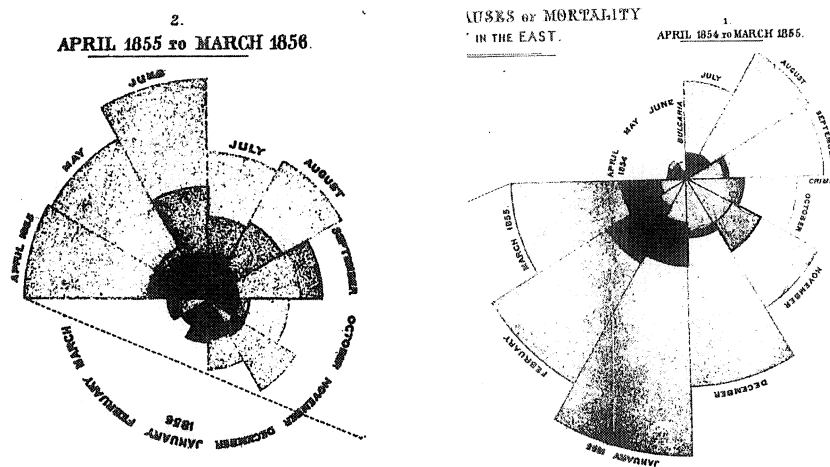
"De tweede sectie (...) behandelde de gezondheidsstatistiek. (...). Onder de ingekomen stukken bevond zich ook een brief (...), geschreven door Florence Nightingale. (...) Zij wees op den invloed van een goed sanitair régime bij de troepen. Alles, wat de gezondheid bevorderde, moest volgens haar overal worden opgemerkt en waargenomen (...). Men moest ten allen tijde en overal met cijfers aantoonen, dat de uitgaven ter verbetering en voorkoming van zulke toestanden zooveel minder zijn dan de uitgaven, die door de ziekten en misdaden zelf veroorzaakt worden. - Die brief van de edele vrouw, de heldin der zelf-opofferende liefde, wekte (...) een waar enthousiasme op, en de naam van Florence Nightingale werd door al die statistici (...) met een hulde en vereering begroet, als wilde de met cijfers bedekte negentiende eeuw aantoonen, dat, waar de vrouw in haar edelste verschijning tot die droge tabellen naderde, er bij haar tred een waas van poëzie, een zoete geur zelfs over maffe cijfers werd uitgesproken. Het spreekt vanzelf dat Florence's voorstellen door het congres werden aangenomen en aanbevolen."

Let op hoe het gegeven van het vrouwelijk geslacht, dat toch voor veel vrouwen in veel situaties nadelig werkt, hier in een voordeel werd omgezet, dankzij het imago van Florence Nightingale!

De schrijver karakteriseerde de eeuw waarin hij leefde als "De met cijfers bedekte negentiende eeuw". In de negentiende eeuw was er intussen een heilig geloof in de kracht van getallen ontstaan. Dit geloof in getallen zien we ook bij Florence Nightingale. Getallen suggereerden toen, en ook tegenwoordig trouwens, een objectieve waarheid. Haar statistische argumentatie had een grote overtuigingskracht, omdat ook anderen zich in die tijd graag door dergelijke redeneringen lieten overtuigen. Zo had Farr in een brief aan haar een keer met instemming Goethe geciteerd: "It has been held that the world is governed by numbers (...). I know that numbers teach us whether the world is well or ill-governed." Ze was echt een kind van haar tijd en ze heeft gebruik gemaakt van de middelen die in die tijd het meest effectief waren. Zij was er

daarbij steeds op uit om die statistische gegevens zo toegankelijk mogelijk te presenteren. Ze wilde dat een groter publiek dan alleen wetenschappers met één oogopslag kon zien, wat ze met haar statistische gegevens wilde aantonen. Bij haar was statistiek echt een middel, geen doel. Farr vond dat ze soms te ver ging en reageerde op haar klacht dat een rapport van haar misschien te droog zou worden "The dryer the better. Statistics should be the driest of all reading." Dat vond zij niet; zij vond dat zelfs de koningin kennis van haar werk zou moeten willen nemen: "she may look at it because it has pictures". Ze heeft zich daarom ingespannen om de statistische gegevens zo inzichtelijk mogelijk grafisch te presenteren, waarbij ze ook van verschillende kleuren gebruik heeft gemaakt. Daarmee was ze voor die tijd vernieuwend bezig.

Ze had de statistiek die hoofdzakelijk uit woorden bestond achter zich gelaten. Bij haar bestond de statistiek uit getallen die op empirisch materiaal waren gebaseerd. Op basis van die getallen stelde ze vervolgens zo aansprekend mogelijke grafieken op. Een meer wiskundige aanpak, die door Quetelet was uitgetoetst en die later in de statistiek grote successen zou boeken, daarvan maakte ze nauwelijks gebruik; een dergelijke benadering was aan haar en de meeste statistici uit die tijd nog niet besteed. Haar innovatieve statistische activiteiten kan ik het best behandelen door een aantal van de grafieken te bespreken die ze tot stand heeft gebracht, vaak in samenwerking met William Farr. Hierbij vraag ik U om U te realiseren dat dergelijke figuren toen nog erg nieuw waren. Wanneer U in de huidige tijd een boek of krant opent, zijn er vaak de mooiste grafieken die de gedane beweringen ondersteunen en inzichtelijker maken. Daarbij wordt van aansprekende kleuren en symbolen gebruik gemaakt. Ingewikkelde computerprogramma's maken een snelle productie van dergelijke plaatjes mogelijk. Toen Florence Nightingale en haar medewerkers hun grafieken ontwierpen waren deze een nog vrijwel onbekend fenomeen en door het (nog voorzichtige) gebruik van enige kleuren zagen die plaatjes er voor de mensen toen erg aansprekend en overtuigend uit. Bijvoorbeeld kon ze met behulp van figuur 1a en 1b laten zien dat de sterfte in de Britse militaire hospitalen op de Krim in 1854 tot 1856 grotendeels werd veroorzaakt door besmettelijke ziekten als cholera en typhus. De buitenste oppervlakken (oorspronkelijk blauw gekleurd) zijn evenredig met de sterfteaantallen als gevolg van besmettelijke ziekten, de middelste (rose) oppervlakken zijn evenredig met de sterfteaantallen als gevolg van wonden en de middelste (grijs) met de rest van de sterfte. Nadat ze hygiënische maatregelen had genomen, daalde in maart 1855 de sterfte enorm, hetgeen ze bovendien overtuigend illustreerde met behulp van figuur 2. Het bruin gekleurde oppervlak geeft weer de maandelijkse sterfte in het hospitaal van Scutari, het belangrijkste hospitaal op de Krim, als fractie van de patiëntenpopulatie. De figuren 3a en 3b laten de veel hogere sterfte zien van soldaten vergeleken met de rest van de mannelijke Engelse bevolking van de dezelfde leeftijd. In 3a wordt de sterfte van soldaten die in Engeland gelegerd zijn vergeleken met de rest van de mannelijke Engelse bevolking in verschillende leeftijdscategorieën. In 3b wordt de sterfte van de Engelse soldaten die in de Krim gelegerd waren vergeleken met de mannelijke Engelse bevolking van dezelfde leeftijd. De verschillende doodsoorzaken vormen hier de

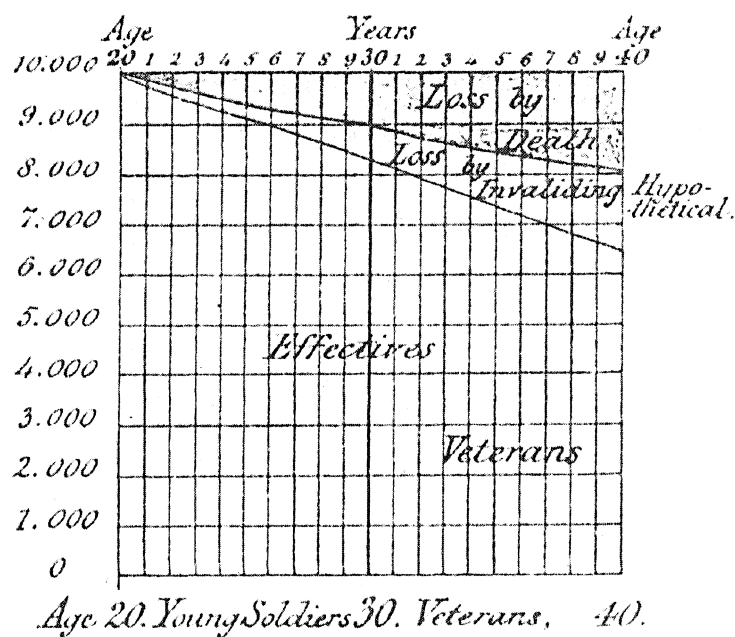


**Figuur 1a–b.** De sterfte in de Britse militaire hospitalen op de Krim (zie de paragraaf: Statistiek bij Florence Nightingale)

categorieën. Het verschil in sterfte springt hier nog meer in het oog, hoofdzakelijk ten gevolge van de sterfte door besmettelijke ziekten. De figuren 4a en 4b laten sterfteverschillen op een andere manier zien. Beide grafieken gaan ervan uit dat elk jaar 10.000 20-jaar oude recruten aan de krijgsmacht worden toegevoegd en dat een gezonde soldaat tot zijn 40ste jaar in het leger blijft. Elke rechthoek representeert 1000 personen. Zoals in figuur 4b is weergegeven, zou onder de bestaande ongezonde voorwaarden, het leger van de 200.000 recruten die gedurende 20 jaar aan het leger waren toegevoegd, worden gereduceerd door sterfte en invalide worden tot 141.746 personen. Dit betekende een verlies van 29 Vergeleken daarmee zou, uitgaand van de sterfte en het invalide worden onder de vergelijkbare Engelse bevolking, zoals in figuur 4a te zien is, het leger uiteindelijk uit 166,910 personen bestaan, een niet gering hoger aantal. Het verlies door de dood werd in bruin weergegeven, het verlies door het invalide worden door geel en de omvang van het leger door beige. Dus wanneer door verbetering van de hygiëne onder de soldaten de sterfte tot het 'normale' peil zou worden teruggebracht, zou de omvang van het leger behoorlijk groter zijn dan wanneer dat niet gebeurde. Kortom, allemaal doordachte plaatjes; de politici zouden er in één oogopslag van overtuigd geraken dat hygiënische maatregelen noodzakelijk waren en de koningin zou er vast en zeker door worden verleid om de rapporten waarin deze figuren waren opgenomen, open te slaan.

## 8. STATISTIEK HEILIGE PLICHT

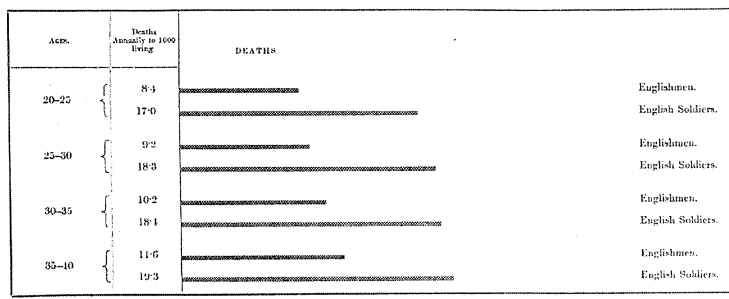
Statistiek was voor Florence Nightingale echter meer dan alleen een belangrijk praktisch instrument. Ze geloofde in statistiek. Ze zei dat statistiek "de belangrijkste wetenschap is van de hele wereld: het is de enige wetenschap die essentieel is voor elk politiek en sociaal bestuur, elk onderwijs, en elke orga-



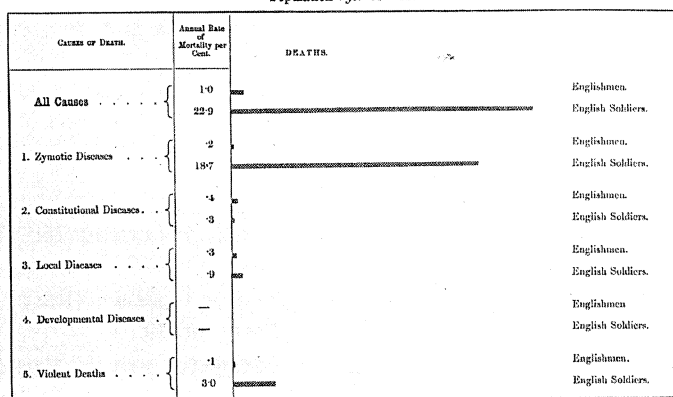
**Figuur 2.** De oppervlakte geeft de maandelijkse sterfte in het hospitaal van Scutari weer. (zie de paragraaf: Statistiek bij Florence Nightingale)

nisatie gebaseerd op ervaring, want alleen dit vak levert exacte resultaten van onze ervaring op." Ze geloofde, in navolging van Quetelet die ze in 1860 in Londen tijdens het internationale statistische congres had ontmoet, dat statistiek de morele wetten in de maatschappij kon blootleggen. Quetelet had immers geschreven dat door de juiste statistische gegevens een indruk van de morele kwaliteit van een land verkregen kon worden. Ze vond dat wetgevers, staatslieden en parlementsleden allen in een vroeg stadium met de statistiek kennis zouden moeten maken. De jongere generatie had "the sacred duty of applying Statistics to the reform of the world." Ze heeft fondsen geworven om in Oxford een leerstoel voor toegepaste statistiek in te stellen. Hierover kreeg ze echter onenigheid met Francis Galton; zij wilde die leerstoel alleen voor onderwijsdoeleinden; hij ook voor onderzoek. Al kwam van die plannen uiteindelijk niets terecht; er blijkt wel uit hoe belangrijk statistiek voor haar was. Voor Florence Nightingale had het zoeken naar dergelijke wetten bovendien een religieus aspect. Op deze wijze kon je inzicht verkrijgen in het plan van de Opperste Wijsheid en Goedheid. Statistiek was voor haar dus zelfs een middel om God te ontdekken. Zo was deze vrouw een kind van haar tijd. Ze maakte deel uit van de hygiënistische beweging. Ze zette de statistiek zoals die toen bestond in om haar doelen te bereiken. Statistiek was niet alleen een middel maar vertegenwoordigde ook iets hogers. Bijzonder was dat bij haar de toegankelijkheid

Representing the Relative Mortality of the Army at Home and of the English Male Population at corresponding Ages.



Representing the Relative Mortality, from different Causes, of the Army in the East in Hospital and of the English Male Population aged 15-45.



**Figuur 3a-b.** De veel hogere sterfte onder soldaten vergeleken met de rest van de mannelijke Engelse bevolking van de dezelfde leeftijd (zie de paragraaf: Statistiek bij Florence Nightingale)

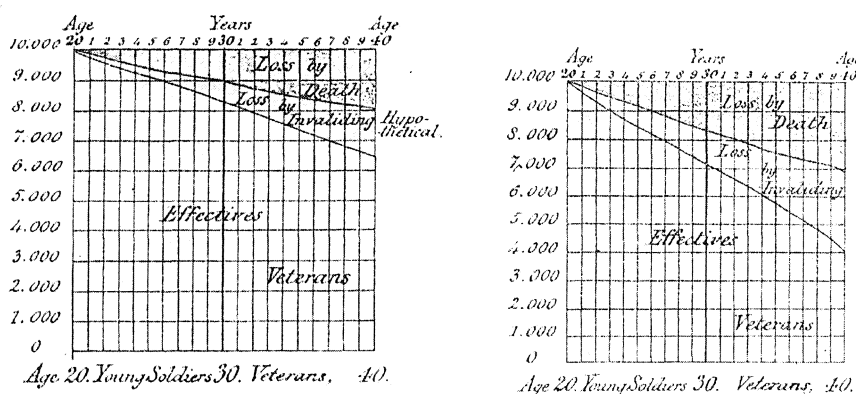
van de statistische gegevens absoluut vooropstond. Heel uitzonderlijk was dat zij, een vrouw, dit alles heeft ondernomen.

Opmerking: Ik heb voor dit artikel onder meer gebruik gemaakt van mijn tekst over Florence Nightingale uit 1995.

LITERATUUR

Algemeen over Florence Nightingale

1. BROWN, P., *Florence Nightingale. The Tough British Campaigner Who was the Founder of Modern Nursing*, Series: People Who have helped the World, (Exley Publications Ltd, Watford, 1988), 64 pp.
2. SMITH, P.B., *Florence Nightingale. Reputation and Power* (Croom Helm, London/Canberra, 1982)
3. WOODHAM-SMITH, C., *Florence Nightingale, 1820-1910.* (Constable, London, 1951), 615 pp.



**Figuur 4a–b.** De omvang van het leger bij sterfte gelijk aan de huidige sterfte (4b) of bij sterfte gelijk aan die van de mannelijke Engelse bevolking van dezelfde leeftijd (4a) (zie de paragraaf: Statistiek bij Florence Nightingale)

#### Over statistiek bij Florence Nightingale

1. COHEN, I.B., Florence Nightingale, *Scientific American* 250 (3) (March 1984), 98-107.
2. DIAMOND M. AND STONE, M., Nightingale on Quetelet (Part 1), *Journal of the Royal Statistical Society A* 144, (1981), 66-79.
3. RUBENS, R., Florence Nightingale, *Grondlegster van de Verpleegkunde. Haar Verbondenheid met Quetelet en het Wetenschappelijk Denken, Geschiedenis der Geneeskunde* 1 (1) (Oktober, 1993), 56-64.
4. STAMHUIS, I.H., Florence Nightingale, een hartstochtelijk Statisticus, *NVOX. Tijdschrift voor Natuurwetenschap op School* 20 (1995, nr. 4, 146-149.

#### Over de Hygiënisten

1. EYLER, J.M., *Victorian Social Medicine. The Ideas and Methods of William Farr.* (The Johns Hopkins University Press, Baltimore/London, 1979)
2. HOUWAART, E.S., *De Hygiënisten. Artsen, Staat & Volksgezondheid in Nederland 1840-1890.* (Historische Uitgeverij Groningen, Groningen, 1991)

#### Over statistiek in de negentiende eeuw

1. STAMHUIS, I.H., 'Cijfers en Aequaties' en 'Kennis der Staatskrachten'. *Statistiek in Nederland in de Negentiende Eeuw* (Rodopi, Amsterdam/Atlanta, 1989)
2. STAMHUIS, I.H., Historische Inleiding. Statistiek, van Woorden naar Waarden. *Vakantiecursus 1997. Rekenen op het Toeval, CWI-Syllabus* 43 (CWI, Amsterdam, 1997)
3. STAMHUIS, I.H., Vereniging voor de Statistiek (VVS), een Gezelschap van Juristen, *STAtOR. Periodiek van de VVS*, 2002, nr. 2 (juni), 13-17.





## Aanstekelijkheid gevangen in een getal

Odo Diekmann

Mathematisch Instituut, Universiteit Utrecht

e-mail: O.Diekmann@math.uu.nl

### 1. HET REPRODUKTIEGETAL $R_0$

Stel een vrouw krijgt, gemiddeld genomen,  $R_0$  dochters. Dan groeit, uitgaande van een constante man-vrouw verhouding, de populatie in  $n$  generaties met een factor  $R_0^n$  als  $R_0 > 1$  (en neemt met deze factor af als  $R_0 < 1$ ).  $R_0$  wordt reproductiegetal genoemd en heeft drempelwaarde 1 in de zin dat het groter of kleiner zijn dan de drempelwaarde beslissend is voor het onderscheid tussen exponentiële groei enerzijds en exponentiële uitsterving anderzijds (ook wanneer we de populatie niet op generatiebasis maar in de reële tijd beschouwen). Het begrip  $R_0$  is zinvol voor mens, dier en plant.

Stel een besmettelijke ziekte, veroorzaakt door een bacterie of virus,  $n$  generaties met een factor  $R_0^n$  als  $R_0 > 1$  (en neemt met deze factor af als  $R_0 < 1$ ).  $R_0$  wordt reproductiegetal genoemd en heeft drempelwaarde 1 in de zin dat het groter of kleiner zijn dan de drempelwaarde beslissend is voor het onderscheid tussen exponentiële groei enerzijds en exponentiële uitsterving anderzijds (ook wanneer we de populatie niet op generatiebasis maar in de reële tijd beschouwen). Het begrip  $R_0$  is zinvol voor mens, dier en plant.

Stel een besmettelijke ziekte, veroorzaakt door een bacterie of virus, doet haar intrede in een populatie van “gast”heren. Naar analogie van het bovenstaande kunnen we spreken over een “geboorte” als een gastheer besmet raakt en over “nakomelingen” als een gastheer de besmetting overdraagt aan andere gastheren. De vergelijking gaat in zoverre mank dat het moeilijker wordt om nakomelingen te krijgen naarmate er al meer “geboortes” zijn geweest (we gaan er hierbij van uit dat besmetting uiteindelijk resulteert in immuniteit, zoals bij kinderziektes als mazelen en rode hond, en dat de tijdschaal van demografische doorstroom (de vervanging van immune ouden van dagen door vatbare baby’s) lang is ten opzichte van de tijdschaal waarop overdracht van besmetting plaats vindt. Maar, zoals bij een oplaaiend vuur het onvermijdelijke opraken van de brandstof in eerste instantie buiten beschouwing gelaten kan worden, zo kunnen we ook hier de reductie van het vatbare deel van de gastheerpopulatie bewust negeren als we vooral geïnteresseerd zijn in de vraag of ons een epidemische vloedgolf, een uitbraak, te wachten staat of slechts een paar incidentele gevallen (wiskundig gezien komt dit neer op het lineariseren van een in essentie niet-lineair verband). Daarom is  $R_0$  ook als het over de verspreiding van besmettelijke ziekten gaat een kenmerkende grootheid.

Om een besmettelijke ziekte kwijt te raken moet je zorgen dat, in het gedachtenexperiment waarbij je als het ware de ziekteverwekker (opnieuw) intro-

duceert in een volledig vatbare populatie,  $R_0 < 1$  is (het kan dan overigens, zoals in het geval van BSE, nog best lang duren voor de ziekte ook daadwerkelijk van het toneel verdwenen is). Vandaar dat het effect van tegenmaatregelen (zoal vaccinatie) vaak afgemeten wordt aan de (ingeschatte) invloed op  $R_0$ . Vandaar dat  $R_0$  zo'n belangrijke grootte is. Vandaar dat we graag willen weten hoe  $R_0$  "opgebouwd" is uit verschillende factoren.

## 2. EEN SOA VOORBEELD

Laten we, om de gedachten te bepalen, een seksueel overdraagbare aandoening (SOA) beschouwen, bijvoorbeeld gonorrhoe. Om 't ons gemakkelijk te maken beperken we ons tot 't strikt homoseksuele mannelijke deel van de populatie. Onder andere verwaarlozen we dus de invloed, via biseksuele individuen, van en op de heteroseksuele "buitenwereld". En nu we toch bezig zijn de waarheid geweld aan te doen, gooien we er een schepje boven op: we nemen aan dat contacten voortdurend wisselen. Met andere woorden, we verwaarlozen het effect van paarvorming.

Zij  $p$  de kans op overdracht bij een contact tussen een vatbaar en een infectieus individu. Zij  $T$  de lengte van de infectieuze periode. Zij  $c$  het aantal contacten per eenheid van tijd per individu. Dan stellen we

$$R_0 = pcT \tag{1}$$

De redenering hierachter is dat een besmet individu gedurende de infectieuze periode  $cT$  contacten zal hebben die, in de situatie dat er slechts heel weinig besmette individuen rondlopen, allemaal met vatbaren zijn. En van die  $cT$  contacten zal een fractie  $p$  dus tot besmetting leiden.

Hoewel vele details van de afleiding aanvechtbaar zijn (we komen hier zo op terug) geeft het resultaat inzicht. Als we via voorlichting bereiken dat symptomen sneller onderkend worden (waarna men naar de dokter kan gaan voor behandeling, hetgeen voor gonorrhoe eenvoudig is), zal  $T$  dalen. Het feit dat  $R_0$  recht evenredig is met  $T$  toont aan dat je daar wat mee opschiet. Condoomgebruik heeft invloed op  $p$  en een soortgelijke conclusie volgt. De meest voor de hand liggende conclusie is uiteraard dat  $R_0$  recht evenredig daalt als de graadmeter  $c$  voor de mate van seksuele activiteit naar beneden gaat.

In het bovenstaande zijn  $p$ ,  $c$  en  $T$  gemiddelde grootheden (die trouwens niet zo gemakkelijk te bepalen zijn uit experimentele en veldgegevens). Bijvoorbeeld, bij sommige individuen verloopt gonorrhoe asymptomatisch en is bijgevolg de infectieuze periode extreem lang. En uiteraard is er een grote mate van variabiliteit in de mate van seksuele activiteit van individuen. Ook  $R_0$  is een gemiddelde. Om het gemiddelde van een produkt gelijk te kunnen stellen aan het produkt van de gemiddelden hebben we onafhankelijkheid nodig. In de praktijk betekent dit: er mag geen aanleiding zijn om afhankelijkheid te veronderstellen. En inderdaad, als we het hebben over asymptomatisch verloop en mate van seksuele activiteit, dan is die aanleiding er niet. Tot op zekere hoogte is dat "middelen" dus onschuldig, met name als het gaat om individuele verschillen in infectiviteit. Het wordt echter ingewikkeld als het gaat om

individuele verschillen die zowel invloed hebben op vatbaarheid als op infectiviteit. En de mate van seksuele activiteit is hiervan een duidelijk voorbeeld: hoe meer contacten je hebt, des te meer kans loop je om de aandoening op te lopen, terwijl je eveneens des te meer nieuwe gevallen zult veroorzaken zodra je zelf infectieus bent. Het is dit “dubbelop” effect dat in (1) ontbreekt. En het doel van deze bijdrage aan de vakantiecursus is te laten zien hoe met behulp van een extra beetje wiskunde een systematische methode ontwikkeld kan worden om het effect in rekening te brengen.

### 3. HETEROGENITEIT: DE KUNST VAN HET MIDDELEN

Stel de populatie kan, op grond van het “type” van individuen, opgesplitst worden in twee deelpopulaties ter grootte van, respectievelijk,  $N_1 = 10^5$  en  $N_2 = 10^7$  individuen. Type 1 heeft  $c_1 = 100$  contacten per jaar en type 2  $c_2 = 10$  contacten per jaar. Dan is de verhouding waarin de twee typen voorkomen 1 : 100 en het gemiddeld aantal contacten per jaar is gelijk aan

$$\bar{c} = \frac{c_1 N_1 + c_2 N_2}{N_1 + N_2} = \frac{1}{101} c_1 + \frac{100}{101} c_2 \approx 11 \quad (2)$$

Stel nu dat er geen preferenties zijn voor het type van een partner. Dan zal ieder individu contacten hebben met de twee typen in de verhouding van hun aandeel in het totaal aantal contacten, oftewel in de verhouding

$$c_1 N_1 : c_2 N_2 = 1 : 10 \quad (3)$$

Bijgevolg zullen de twee typen in deze verhouding voorkomen onder de nieuwe gevallen van besmetting. En dus zal het gemiddeld aantal contacten van *besmette* individuen gelijk zijn aan

$$\tilde{c} = \frac{1}{11} c_1 + \frac{10}{11} c_2 \approx 18 \quad (4)$$

Met de verkeerde manier van rekenen vinden we dus  $R_0 \approx 11pT$  en met de goede manier  $R_0 \approx 18pT$ , een aanzienlijk verschil.

### 4. DE DEFINITIE VAN $R_0$ : DE WISKUNDE VAN HET MIDDELEN

In het voorafgaande namen we aan dat het “type” van een individu niet verandert in de loop van de tijd (hetgeen wel het geval is bij een kenmerk als “leeftijd”) en dat contacten symmetrisch zijn (zulks in tegenstelling tot de asymmetrie van, bijvoorbeeld, bloedtransfusie). Dat nemen we ook nu weer aan. Maar we laten nu “preferenties” toe door te stellen dat een fractie  $q_{11}$  van de contacten van type 1 individuen met type 1 individuen is en een fractie  $q_{22}$  van de contacten van een type 2 individu met type 2 individuen. Er is dan een consistentie voorwaarde:

$$(1 - q_{11})c_1 N_1 = (1 - q_{22})c_2 N_2 \quad (5)$$

Immers, een fractie  $1 - q_{11}$  van de totale hoeveelheid  $c_1 N_1$  contacten per tijdseenheid van type 1 individuen is met type 2 individuen en een fractie  $1 - q_{22}$  van de totale hoeveelheid  $c_2 N_2$  contacten per tijdseenheid van type 2 individuen is met type 1 individuen en deze hoeveelheden betreffen dus allebei de contacten per tijdseenheid waarbij van beide typen een individu betrokken is, dus moeten ze aan elkaar gelijk zijn. (In de vorige sectie was  $q_{11} = c_1 N_1 / (c_1 N_1 + c_2 N_2)$  en  $q_{22} = c_2 N_2 / (c_1 N_1 + c_2 N_2)$  en is dus inderdaad aan deze voorwaarde voldaan.) Onze taak is  $R_0$  te bepalen in afhankelijkheid van  $N_1$ ,  $N_2$ ,  $c_1$ ,  $c_2$ ,  $q_{11}$ ,  $q_{22}$ ,  $p$  en  $T$ .

Het is nu handig de intensiteit en het patroon van de contacten te rangschikken in een matrix

$$\begin{pmatrix} q_{11}c_1 & (1 - q_{22})c_2 \\ (1 - q_{11})c_1 & q_{22}c_2 \end{pmatrix} \quad (6)$$

Op plaats  $ij$  staat hier het aantal contacten per tijdseenheid dat een type  $j$  individu heeft met type  $i$  individuen (een terzijde voor alle duidelijkheid: een contact tussen een type 1 individu en een type 2 individu wordt zowel geteld onder de index 12 als onder de index 21 en ook onder de indices 11 en 22 worden contacten dubbel geteld omdat we onze boekhouding baseren op individuen en niet op paren van individuen). Na vermenigvuldiging met de factor  $pT$  is dit de volgende-generatie-matrix

$$\mathbf{M} = \begin{pmatrix} pTq_{11}c_1 & pT(1 - q_{22})c_2 \\ pT(1 - q_{11})c_1 & pTq_{22}c_2 \end{pmatrix} \quad (7)$$

in de zin dat  $m_{ij}$  gelijk is aan het gemiddelde aantal type  $i$  nakomelingen van een besmet individu van type  $j$ . We hebben nu dus 4  $R_0$ -achtige getallen gerangschikt in een matrix en moeten daar door op de goede manier te middelen 1 getal van zien te maken dat de naam  $R_0$  verdient.

Als intermezzo stellen we de vraag: hoe “groot” is een matrix? Een  $2 \times 2$  matrix geeft een rekenrecept om een punt in het vlak (een vector) af te beelden op een ander punt. Zo beeldt de matrix

$$\mathbf{K} = \begin{pmatrix} 0 & 10 \\ \frac{1}{1000} & 0 \end{pmatrix} \quad (8)$$

de eenheidsvector  $\begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix}$  af op de vector  $\begin{pmatrix} 10 \\ 0 \end{pmatrix}$  met lengte 10, dus, in zekere zin, is het “vergroten” effect een factor 10. En inderdaad, de standaard manier om de *norm* van  $\mathbf{K}$  te definiëren is

$$\|\mathbf{K}\| = \max_{\|x\|=1} \|\mathbf{K}x\| \quad (9)$$

en voor dit voorbeeld volgt dan  $\|\mathbf{K}\| = 10$ . Echter, als we  $\mathbf{K}$  nogmaals toepassen wordt  $\begin{pmatrix} 10 \\ 0 \end{pmatrix}$  afgebeeld op  $\begin{pmatrix} 0 \\ \frac{1}{100} \end{pmatrix}$ . In twee stappen is de vector dus gekrompen met een factor  $1/100$ . En omdat

$$\mathbf{K}^2 = \begin{pmatrix} 0 & 10 \\ \frac{1}{1000} & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0 & 10 \\ \frac{1}{1000} & 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{1}{100} & 0 \\ 0 & \frac{1}{100} \end{pmatrix} \quad (10)$$

geldt dat laatste zelfs voor elke keuze van een startvector. Een factor 1/100 per 2 stappen is een factor 1/10 per stap. Te bewijzen valt dat:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \|\mathbf{K}^n\|^{\frac{1}{n}} \quad (11)$$

bestaat en gelijk is aan 1/10. De door  $\mathbf{K}$  beschreven afbeelding heeft dus de eigenschap dat bij alsmat herhaald toepassen de punten gemiddeld per stap een factor 1/10 dichter bij de oorsprong komen te liggen. Als we geïnteresseerd zijn in het “vergroten” (of, zoals in dit geval, “verkleinen”) effect bij herhaald toepassen dan is het juiste antwoord 1/10 en niet 10. Het uitrekenen van  $\|\mathbf{K}^n\|^{\frac{1}{n}}$  is hier eenvoudig maar in het algemeen erg bewerkelijk. De vraag rijst of er een snellere manier is om die factor 1/10 op het spoor te komen? Einde intermezzo, terug naar SOA. Als we de coördinaten  $x_1$  en  $x_2$  interpreteren als de aantallen besmette individuen van het met de index overeenkomende type in een bepaalde generatie, dan vinden we deze aantallen in de volgende generatie door de matrix  $\mathbf{M}$  los te laten op de vector  $x$ . De matrix is dus weer op te vatten als een rekenrecept om, gegeven een punt in het vlak, een nieuw punt te vinden. Het herhalen van deze afbeelding wordt beschreven door het iteratieschema

$$x(n+1) = \mathbf{M}x(n) \quad (12)$$

waarbij het gehele getal  $n$  de generaties nummert.

Stel dat de twee typen van generatie op generatie in een vaste verhouding  $x_1 : x_2$  zouden voorkomen, dan zouden we weer een gemiddelde  $\tilde{c}$  kunnen uitrekenen volgens

$$\tilde{c} = \frac{x_1 c_1 + x_2 c_2}{x_1 + x_2} \quad (13)$$

en vervolgens  $R_0 = pT\tilde{c}$  kunnen nemen. De verhouding correspondeert met een lijn door de oorsprong en dus met een richting in het  $(x_1, x_2)$  vlak. De door  $\mathbf{M}$  beschreven afbeelding beeldt lijnen door de oorsprong op lijnen door de oorsprong af. We zijn op zoek naar de uitzonderlijke lijn die op zichzelf wordt afgebeeld omdat dan, zoals hierboven uitgelegd, de verhoudingen dezelfde blijven, hetgeen het middelen recht toe recht aan maakt. Dit betekent dat we op zoek zijn naar vectoren  $x$  waarvoor  $\mathbf{M}x$  een veelvoud van  $x$  is, oftewel

$$\mathbf{M}x = \lambda x \quad (14)$$

met  $\lambda$  nog nader te bepalen. Dergelijke  $x$  heten eigenvectoren van  $\mathbf{M}$  behorende bij de zogeheten eigenwaarde  $\lambda$  (merk op dat als  $x$  een eigenvector is dat dan hetzelfde geldt voor elk veelvoud van  $x$ ; belangrijk is slechts de door  $x$  bepaalde richting, niet de grootte van  $x$ ). Hoewel conceptueel eigenvectoren en eigenwaarden gelijktijdig op het toneel verschijnen, is het rekentechnisch mogelijk eerst de eigenwaarden te bepalen en pas daarna, desgewenst, de eigenvectoren. Zonder veel moeite bewijst men dat  $\lambda$  een eigenwaarde van de  $2 \times 2$  matrix

$\mathbf{M}$  is dan en slechts dan als  $\lambda$  voldoet aan de kwadratische karakteristieke vergelijking

$$\lambda^2 - S\lambda + D = 0 \quad (15)$$

waarbij  $S$  het spoor en  $D$  de determinant van  $\mathbf{M}$  is (expliciet gegeven door  $S = m_{11} + m_{22}$  en  $D = m_{11}m_{22} - m_{12}m_{21}$ ). Er zijn dus, uitzonderingen daargelaten, precies twee eigenwaarden. Welke van de twee moeten we nu hebben?

Er zijn verschillende manieren om het onderscheid tussen de twee eigenwaarden nader uit te werken en zodoende tot een antwoord te komen. Gelukkig leveren die verschillende manieren hetzelfde antwoord op!

De diagonaal matrix

$$\begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 \\ 0 & \lambda_2 \end{pmatrix} \quad (16)$$

heeft als prettige eigenschap dat de invariante lijnen precies overeen komen met de coördinaatassen. Op de  $x_1$ -as worden afstanden met een factor  $\lambda_1$  vergroot (als  $\lambda_1 > 1$ ) en op de  $x_2$ -as met een factor  $\lambda_2$ . Als  $\lambda_2 > \lambda_1 > 1$  en we beginnen in een willekeurig punt van het  $(x_1, x_2)$  vlak en passen vervolgens alsmaar deze afbeelding toe, dan geldt  $x_1(n) = \lambda_1^n x_1(0)$ ,  $x_2(n) = \lambda_2^n x_2(0)$  zodat

$$\frac{x_1(n)}{x_2(n)} = \left(\frac{\lambda_1}{\lambda_2}\right)^n \frac{x_1(0)}{x_2(0)} \quad (17)$$

De groei van  $x_1$  in de loop der generaties is, relatief ten opzichte van de groei van  $x_2$ , te verwaarlozen en de lijn door de oorsprong waarop het  $n$ -de punt zich bevindt kruipt, naarmate  $n$  groter wordt, steeds dichter tegen de  $x_2$ -as aan. Asymptotisch voor  $n \rightarrow \infty$  geldt, mits  $x_2(0) \neq 0$ , dat  $x_1(n)/x_2(n) \rightarrow 0$  en dat de lengte van  $x(n)$  in iedere generatie-stap een factor  $\lambda_2$  groter wordt.

Het antwoord is dus: we moeten de grootste van de twee eigenwaarden hebben. Wat we precies met de "grootste" bedoelen is duidelijk als ze allebei positief zijn. In het algemeen kunnen eigenwaarden zeer wel negatief of zelfs complex zijn. De algemene karakterisering is daarom: de grootste in absolute waarde. Uiteraard is het mogelijk dat eigenwaarden dezelfde absolute waarde hebben (dat doet zich bijvoorbeeld voor bij de hierboven geïntroduceerde matrix  $\mathbf{K}$ ). Bovendien moeten we ons realiseren dat de interpretatie vereist dat de eigenvector  $x$  positief is, in de zin dat de componenten  $x_1$  en  $x_2$  niet-negatief zijn. Met andere woorden, de invariante lijn die we zoeken moet door het eerste en derde kwadrant lopen en de bijbehorende eigenwaarde moet positief zijn. Welke garantie is er dat er een welgedefinieerde grootste eigenwaarde is en dat deze deze eigenschappen heeft?

Die garantie is er, en wel in de vorm van:

**Stelling 1 (Perron-Frobenius).** *Zij  $\mathbf{M}$  een  $n \times n$ -matrix. Veronderstel dat  $\mathbf{M}$  positief is, in de zin dat alle elementen groter of gelijk aan nul zijn. Veronderstel bovendien dat  $\mathbf{M}$  primitief is, hetgeen wil zeggen dat voor een zekere macht*

$k$  alle elementen van de matrix  $\mathbf{M}^k$  strikt positief zijn. Dan is er precies één eigenwaarde met een bijbehorende eigenvector die positief is en alle andere eigenwaarden zijn strikt kleiner in absolute waarde.

Men spreekt van de “dominante” eigenwaarde. De bijbehorende eigenvector is zelf strikt positief onder de genoemde voorwaarden. De hier geformuleerde versie is niet de meest algemene. Een positieve matrix heet *irreducibel* als voor elk paar  $ij$  met  $1 \leq i, j \leq n$  er een macht  $k$  te vinden is (die best van de beschouwde  $i, j$  mag afhangen) zo dat het  $ij$ -de element van  $\mathbf{M}^k$  strikt positief is. Ook voor een irreducibele matrix geldt dat er precies één eigenwaarde is met een positieve eigenvector. Maar, tenzij de matrix in feite primitief is, zijn er andere eigenwaarden met dezelfde absolute waarde. Een  $2 \times 2$ -matrix als

$$\mathbf{K} = \begin{pmatrix} 0 & + \\ + & 0 \end{pmatrix} \quad (18)$$

treedt op bij een SOA model waarbij de populatie wordt onderverdeeld in mannen en vrouwen en waarbij men alleen strikt heteroseksuele contacten beschouwt. En, evenzo, bij malaria, waar de parasiet van mens naar mug en van mug naar mens overgaat. Dergelijke matrices zijn irreducibel maar niet primitief. De tweede eigenwaarde is negatief, maar heeft dezelfde absolute waarde als de eerste.

Uit de interpretatie volgt dat alle elementen van de volgende-generatie-matrix  $\mathbf{M}$  niet-negatief zijn. Het al dan niet primitief zijn van  $\mathbf{M}$  heeft te maken met kieskeurigheid. Wanneer voor een willekeurige keuze van een tweetal, niet noodzakelijk verschillende, typen de overeenkomstige deelpopulaties contacten met elkaar onderhouden, dan zijn alle elementen van  $\mathbf{M}$  strikt positief en is  $\mathbf{M}$  dus zeker primitief.

Deze hele paragraaf was tot nu toe een lange inleiding tot, en motivatie van, de volgende uitspraak:

**$R_0$  is, per definitie, de dominante eigenwaarde van de volgende-generatie-matrix  $\mathbf{M}$ .**

Slotopmerking: tijdens de motivatie gebruikten we de formule

$$\tilde{c} = \frac{x_1 c_1 + x_2 c_2}{x_1 + x_2} \quad (19)$$

met  $x$  de bij  $R_0$  horende eigenvector, als een stap in de berekening van  $R_0$ . Echter, achteraf gezien is dat veel te omslachtig aangezien we *eerst*  $R_0$  berekenen uit de karakteristieke vergelijking en pas daarna, eventueel, de eigenvector. De formule is dus meer een hulpmiddel bij het begrijpen van de verbanden, het hoe en waarom, dan een rekenmethode.

## 5. NOGMAALS HET SOA VOORBEELD

Gewapend met een algemene definitie van  $R_0$  die tevens een constructief rekenrecept levert, zullen we nu voor een algemene versie van het SOA voorbeeld wat conclusies afleiden.

Stel we hebben niet twee maar  $n$  verschillende typen individuen, gekarakteriseerd door het aantal contacten  $c_j$ ,  $j = 1, \dots, n$ , per eenheid van tijd. Stel een fractie  $q_{ij}$  van deze contacten is met type  $i$  individuen, waarbij voldaan is aan de normalisering

$$\sum_{i=1}^n q_{ij} = 1 \quad (20)$$

en de consistentie condities

$$q_{ij}c_jN_j = q_{ji}c_iN_i \quad (21)$$

waarbij  $N_j$  de grootte van de deelpopulatie van type  $j$  individuen is. Dan heeft de matrix  $\mathbf{M}$  elementen

$$m_{ij} = pTq_{ij}c_j \quad (22)$$

In het speciale geval dat er geen enkele voorkeur in het spel is ligt de keuze

$$q_{ij} = \frac{c_iN_i}{\sum_l c_lN_l} \quad (23)$$

voor de hand. De matrix elementen zijn dan van de vorm

$$m_{ij} = b_i c_j \quad (24)$$

met

$$b_i = \frac{pT}{\sum_l c_lN_l} c_iN_i \quad (25)$$

hetgeen betekent dat  $\mathbf{M}$  alle lijnen door de oorsprong afbeeldt op de ene lijn waarop  $b$  ligt. Immers

$$(\mathbf{M}x)_i = b_i \sum_{j=1}^n c_j x_j \Rightarrow \mathbf{M}x = \left( \sum_{j=1}^n c_j x_j \right) b \quad (26)$$

In het bijzonder volgt uit

$$\mathbf{M}b = \left( \sum_{j=1}^n c_j b_j \right) b \quad (27)$$

dat

$$R_0 = \sum_{j=1}^n c_j b_j = pT \frac{\sum_{j=1}^n c_j^2 N_j}{\sum_{l=1}^n c_l N_l} \quad (28)$$

(Alle overige eigenwaarden zijn nul in dit geval en de meetkundige interpretatie werkt veel sneller dan de algebraïsche rekenpartij via de karakteristieke



vergelijking.) Een beetje herschrijven van deze uitdrukking levert extra inzicht op:

$$R_0 = pT \left( \bar{c} + \frac{\bar{c}}{c} \right) \quad (29)$$

waarbij

$$\bar{c} = \text{gemiddelde } c = \frac{\sum_{k=1}^n c_k N_k}{\sum_{l=1}^n N_l} \quad (30)$$

en

$$\bar{c} = \text{variantie van } c = \frac{\sum_{k=1}^n (c_k - \bar{c})^2 N_k}{\sum_{l=1}^n N_l} = \frac{\sum_{k=1}^n c_k^2 N_k - \bar{c}^2}{\sum_{l=1}^n N_l} \quad (31)$$

Deze uitdrukking laat expliciet zien hoe de fout die we maken door  $R_0$  gelijk te stellen aan  $pT\bar{c}$  afhangt van de verdeling van  $c$ , met name van de variantie. Merk ook op dat de echte  $R_0$  altijd *groter* is dan de schatting op basis van een gemiddelde  $c$ . Dit brengt ons op het idee dat het verwaarlozen van heterogeniteit wel eens heel algemeen tot een *onderschatting* van  $R_0$  zou kunnen leiden en nooit tot een overschatting. De volgende stelling toont aan dat dit vermoeden juist is.

**Stelling 2.** *Zij  $R_0$  de dominante eigenwaarde van de matrix  $\mathbf{M}$  met elementen*

$$m_{ij} = pTq_{ij}c_j$$

*waarbij  $q_{ij}$  voldoet aan (20) en (21): dan geldt:*

$$R_0 \geq pT\bar{c}$$

**Bewijs:** Definieer  $\mathbf{T} : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  door

$$(\mathbf{T}x)_i = \frac{x_i}{\sqrt{N_i}}$$

dan geldt dat de elementen van de matrix  $\mathbf{TMT}^{-1}$  gegeven worden door

$$pTq_{ij}c_j \frac{\sqrt{N_j}}{\sqrt{N_i}}$$

zodat op grond van de consistentie conditie (21), de elementen met de indices  $ij$  en  $ji$  aan elkaar gelijk zijn. Oftewel,  $\mathbf{TMT}^{-1}$  is een symmetrische matrix. Voor een symmetrische matrix  $\mathbf{S}$  geldt dat alle eigenwaarden reëel zijn en dat de grootste gelijk is aan

$$\max_{\|w\|=1} (w, \mathbf{S}w)$$

waarbij  $(v, w) = \sum_{i=1}^n v_i w_i$  en  $\|w\| = \sqrt{(w, w)}$ . De vector met de componenten

$$v_i = \frac{\sqrt{N_i}}{\sqrt{\sum_{k=1}^n N_k}}$$

voldoet aan  $\|v\| = 1$  en verder geldt, mede op grond van (20) dat

$$\begin{aligned} (v, \mathbf{TMT}^{-1}) &= pT \sum_{i=1}^n \frac{\sqrt{N_i}}{\sqrt{\sum_{k=1}^n N_k}} \sum_{j=1}^n q_{ij} c_j \frac{\sqrt{N_j}}{\sqrt{N_i}} \frac{\sqrt{N_j}}{\sqrt{\sum_{k=1}^n N_k}} \\ &= pT \frac{\sum_{j=1}^n c_j N_j}{\sum_{k=1}^n N_k} = pT\bar{c} \end{aligned}$$

## 6. SLOTOPMERKINGEN

Op zich is  $R_0$  een grootheid die binnen een populatie-dynamische dan wel epidemiologische context zinvol geïntroduceerd kan worden. Als onderdeel van de definitie komt dan het woordje “gemiddeld” voor en daarin kan een zekere subtiliteit schuil gaan. Met name is dat het geval wanneer de verdeling waarover gemiddeld moet worden niet a priori vast staat, maar juist mede bepaald wordt door de generatie-op-generatie dynamica die we willen modeleren. Op dat moment levert de wiskundige invalshoek een systematische methode: de onbekende verdeling wordt gekarakteriseerd als de dominante eigenvector van een positieve matrix en  $R_0$  is de bijbehorende eigenvector (zodat we desgewenst  $R_0$  kunnen uitrekenen op basis van de matrix elementen zonder ook daadwerkelijk de verdeling uit te rekenen). Door specifieke eigenschappen van de matrix te benutten kunnen we van alles en nog wat aan de weet komen over de manier waarop  $R_0$  bepaald wordt door de ingrediënten van het model.

Daarnaast is er de praktijk. Recentelijk had Nederland te kampen met uitbraken van varkenspest en mond-en-klauwzeer. Op intensive care eenheden van ziekenhuizen zijn resistente bacteriën in opmars. Geslachtsziekten, die sterk teruggedrongen werden toen het besef van de verschrikkingen van AIDS het condoomgebruik omhoog stuwde, nemen weer toe, hetgeen te denken en te vrezen geeft. Wereldwijd zijn tuberculose en malaria in snel tempo het verloren terrein aan het heroveren. Etcetera. Wiskundige modelering is één van de vele onderdelen van de strijd tegen besmettelijke ziekten. Het aspect van “conceptuele verheldering” stond centraal in dit hoofdstuk. Ook in brainstormsessies met veterinaire deskundigen en medici is dikwijls de belangrijkste bijdrage gelegen in het feit dat een wiskundige formulering dwingt tot helderheid over wat voorondersteld wordt met betrekking tot de aard van de variabelen en hun onderlinge verbanden. Kwalitatief inzicht in ketens van oorzaak en gevolg is de basis voor zowel de “educated guess” van de expert als het betekenis toekennen aan kwantitatief rekenwerk in het kader van wiskundige modellen. Het feit dat kwantitatief accurate voorspellingen een wensdroom blijven, doet hier niets aan af.

De volgende voorbeelden, van werk waar de auteur van dit hoofdstuk in de loop van vele jaren bij betrokken was, illustreren dit algemene patroon.

- de snelheid waarmee een landbouwpest zich verspreidt over verschillende ruimteschalen (een veld, een gebied, een land, een continent) hangt af van

de productie, in de loop der tijd, van kiemen en de verplaatsing van deze kiemen door het luchtruim; met wiskundige hulpmiddelen kan men het verband in kaart brengen

- zehonden houden als ze uit het water komen om te rusten min of meer een constante afstand van elkaar; daardoor verandert de populatiedichtheid niet als een epidemie van Phocine Distemper Virus slachtoffers maakt (zoals in 1988 en nu weer); via een wiskundig model valt na te gaan wat dat voor gevolgen heeft voor het percentage dat besmet wordt
- naar aanleiding van de varkenspest epidemie is software in ontwikkeling om, op basis van beschikbaar komende gegevens, in te schatten hoeveel bedrijven al wel besmet maar nog niet gedetecteerd zijn
- in toenemende mate komen data beschikbaar over ziekenhuis bacteriën als MRSA en VRE die resistent zijn voor allerlei antibiotica; de kunst is via data-analyse inzicht te verkrijgen en conclusies te trekken; daarbij zijn wiskundige modellen onontbeerlijk

#### LITERATUUR

1. H. ANDERSSON, T. BRITTON, *Stochastic Epidemic Models and Their Statistical Analysis*, Springer Lecture Notes in Statistics 151 Springer, New York, 2000.
2. R.M. ANDERSON, R.M. MAY, *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*, Oxford University Press, Oxford, 1991.
3. N.J.T. BAILEY, *The Mathematical Theory of Infectious Diseases and its Applications* Griffin, London, 1975.
4. N.G. BECKER, *Analysis of Infectious Disease Data* Chapman & Hall, London, 1989
5. A.D. CLIFF, P. HAGGETT, *Atlas of Disease Distributions: Analytical Approaches to Epidemiological*, Data Blackwell, London, 1988.
6. D.J. DALEY, J. GANI, *Epidemic Modelling: an Introduction*, Cambridge University Press, Cambridge, 1999.
7. O. DIEKMANN, J.A.P. HEESTERBEEK, *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis and Interpretation*, Wiley, Chichester, 2000.
8. D. MOLLISON (ed.), *Epidemic Models: Their Structure and Relation to Data*, Cambridge University Press, Cambridge, 1995
9. N. SHIGESADA, K. KAWASAKI, *Biological Invasions: Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, 1997.





## Analysis of Survival Data

Svetlana Borovkova

Faculteit Informatietechnologie en Systemen, Technische Universiteit Delft

e-mail: s.a.borovkova@its.tudelft.nl

### 1. SURVIVAL ANALYSIS

In many biomedical applications the primary endpoint of interest is time to a certain event. Examples are

- time to death;
- time it takes for a patient to respond to a therapy;
- time from response until disease relapse; etc.

We may be interested in characterizing the distribution of ‘time to event’ for a given population as well as comparing this ‘time to event’ among different groups (e.g., treatment vs. control), or modelling the relationship of ‘time to event’ to other covariates (prognostic factors or predictors). Typically, in biomedical applications the data are collected over a finite period of time and consequently the ‘time to event’ may not be observed for all the individuals in our study population (sample). This results in what is called *censored data*. It is also common that the amount of follow-up for the individuals in a sample vary from subject to subject. The combination of censoring and differential follow-up creates some unusual difficulties in the analysis of such data that cannot be handled properly by the standard statistical methods. Because of this, a new research area in statistics has emerged which is called *Survival Analysis* or *Censored Survival Analysis*.

To study it, we must introduce some notation and concepts for describing the distribution of ‘time to event’ for a population of individuals. Let the random variable  $T$  denote time to the event of our interest. Of course,  $T$  is a positive random variable which has to be unambiguously defined; that is, we must be very specific about the start and end with the length of the time period in-between corresponding to  $T$ .

#### Some examples:

- Survival time (in general): measured from **birth to death** for an individual.
- Survival time of a treatment for a population with certain disease: measured from the time of **treatment initiation until death**.

- Survival time due to heart disease (the event is death from heart disease): measured from **birth** (or other time point such as treatment initiation for heart disease patients) **to death caused by heart disease**. (This may be a bit tricky if individuals die from other causes. In this case the survival time of interest is censored.)

The time of interest may be time to something ‘good’ happening. For example, we may be interested in how long it takes to eradicate an infection after treatment with antibiotics, or how long it takes for a woman to get pregnant from the moment of ‘start trying’.

### 1.1. Describing the Distribution of Time to An Event

In routine data analysis, we may first present some summary statistics such as mean, standard error for the mean, etc. In analyzing survival data, however, because of possible censoring, the summary statistics may not have the desired statistical properties, such as unbiasedness. For example, the sample mean is no longer an unbiased estimator of the population mean (of survival time). So we need to use other methods to present our data. One way is to estimate the underlying true distribution. When this distribution is estimated, we then can estimate other quantities of interest such as mean, median, etc.

The distribution of the random variable  $T$  can be described in a number of equivalent ways. There is of course the usual (cumulative) distribution function

$$F(t) = P[T \leq t], \quad t \geq 0,$$

which is right continuous, i.e.,  $\lim_{u \rightarrow t^+} F(u) = F(t)$ . When  $T$  is a survival time,  $F(t)$  is the probability that a randomly selected subject from the population will die before time  $t$ . If  $T$  is a continuous random variable, then it has a density function  $f(t)$ , which is related to  $F(t)$  through following equations

$$f(t) = \frac{dF(t)}{dt}, \quad F(t) = \int_0^t f(u) du.$$

In biomedical applications, it is often common to use the survival function

$$S(t) = P[T \geq t] = 1 - F(t^-),$$

where  $F(t^-) = \lim_{u \rightarrow t^-} F(u)$ . When  $T$  is a survival time,  $S(t)$  is the probability that a randomly selected individual will survive to time  $t$  or beyond. (So  $S(t)$  has the name of *survival function*.)

**Note:** Some authors use the following definition of a survival function

$$S(t) = P[T > t] = 1 - F(t).$$

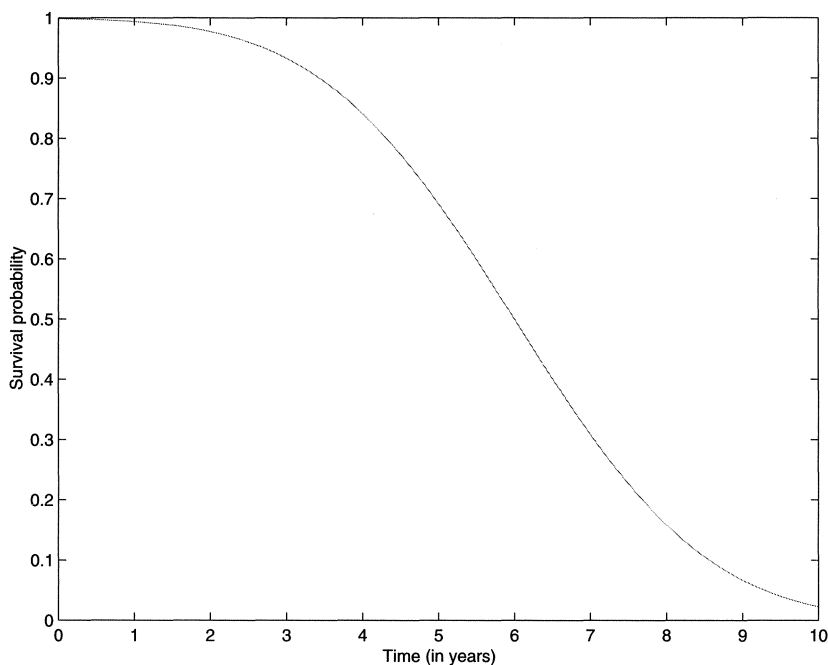
This definition will be identical to the above one if  $T$  is a continuous random variable, which is the case we will focus on in this course.

The survival function  $S(t)$  is a non-increasing function over time taking on the value 1 at  $t = 0$ , i.e.  $S(0) = 1$ . For a proper random variable  $T$ ,  $S(1) = 0$ .

However, we will also allow the possibility that  $S(1) > 0$ . This corresponds to a situation where there is a positive probability of not 'dying'. For example, if the event of interest is the time from response until disease relapse and the disease has a cure for some proportion of individuals in the population, then we have  $S(1) > 0$ .

Obviously, if  $T$  is a continuous r.v., we have

$$S(t) = \int_t^{\infty} f(u)du, \quad f(t) = -\frac{dS(t)}{dt}.$$



**Figure 1.** The survival function for a hypothetical population

For example, in the hypothetical population shown in Figure 1, we have a population where 70% will survive approx. 5 years and the median survival time is approx. 6 years (i.e., 50% of the population will survive at least 6 years).

We say that the survival distribution for group 1 is stochastically larger than the survival distribution for group 2 if  $S_1(t) \geq S_2(t)$ , for all  $t \geq 0$ , where  $S_i(t)$  is the survival function for group  $i$ . If  $T_i$  is the corresponding survival time for groups  $i$ , we also say that  $T_1$  is stochastically larger than  $T_2$ . Note that  $T_1$  being stochastically larger than  $T_2$  does NOT necessarily imply that  $T_1 \geq T_2$ . But at any time point a greater proportion of group 1 will survive as compared to group 2.

### 1.2. Hazard Rate

The hazard rate is a useful way of describing the distribution of 'time to event' because it has a natural interpretation that relates to the aging of a population. We motivate the definition of hazard rate by first defining mortality rate which is a discrete version of the hazard rate.

The *mortality rate* at time  $t$ , where  $t$  is generally taken to be an integer in terms of some unit of time (e.g., years, months, days, etc), is the proportion of the population who fail (die) between times  $t$  and  $t + 1$  among individuals alive at time  $t$ , i.e.,

$$m(t) = P[t \leq T < t + 1 | T \geq t].$$

The hazard rate  $\lambda(t)$  is the limit of a mortality rate if the interval of time is taken to be small (rather than one unit). The hazard rate is the instantaneous rate of failure at time  $t$  given that an individual is alive at time  $t$ . Specifically,  $\lambda(t)$  is defined by the following equation

$$\lambda(t) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{P[t \leq T < t + h | T \geq t]}{h}.$$

This can be expressed as

$$\lambda(t) = \frac{\lim_{h \rightarrow 0} \frac{P[t \leq T < t + h]}{h}}{P[T \geq t]} = \frac{f(t)}{S(t)} = -\frac{S'(t)}{S(t)} = -\frac{d \log(S(t))}{dt}.$$

From this, we can integrate both sides to get

$$\Lambda(t) = \int_0^t \lambda(u) du = -\log(S(t)),$$

where  $\Lambda(t)$  is referred to as the *cumulative hazard function*. Here we used the fact that  $S(0) = 1$ . Hence,

$$S(t) = \exp(-\Lambda(t)) = \exp\left(-\int_0^t \lambda(u) du\right).$$

#### Note:

1. There is a one-to-one relationship between hazard rate  $\lambda(t)$ ,  $t \geq 0$  and survival function  $S(t)$ , given by formulas above.
2. The hazard rate is NOT a probability, it is a probability rate. Therefore it is possible that a hazard rate can exceed one in the same fashion as a density function  $f(t)$  may exceed one.

If we have a constant hazard, i.e.  $\lambda(t) = \lambda$  for all  $t \geq 0$ , then  $S(t) = e^{-\lambda t}$ . This distribution is the exponential distribution with hazard equal to  $\lambda$ .

**Exercise 1:** Show that, if  $T \sim \exp(\lambda)$ , then  $f(t) = \lambda e^{-\lambda t}$  and  $E(T) = \frac{1}{\lambda}$ .



Another class of distribution widely used in survival analysis is the *Weibull model*, where the survival function is given by

$$S(t) = \exp(-\lambda t^a), \quad a, \lambda > 0.$$

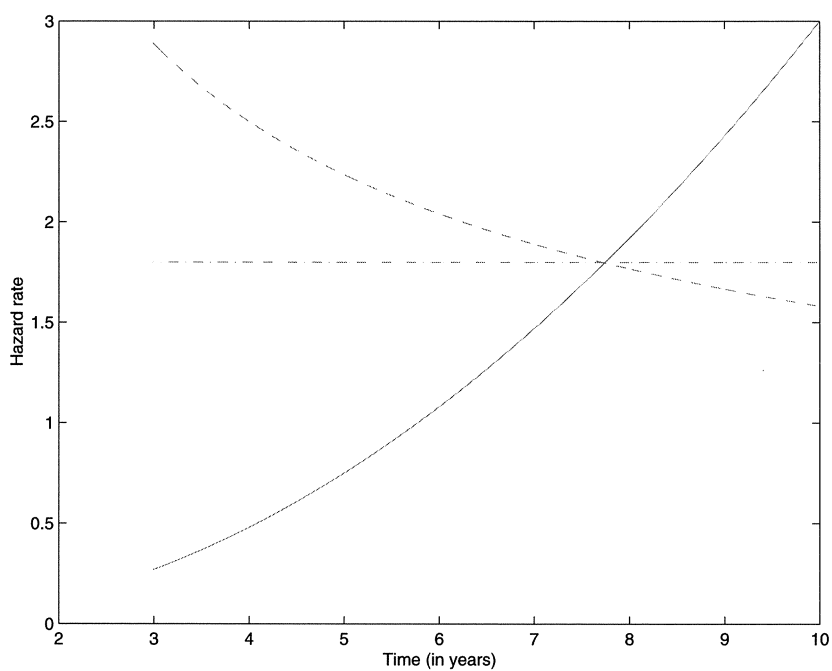
**Exercise 2:** Show that the Weibull model has hazard function

$$\lambda(t) = a\lambda t^{a-1}.$$

This model allows:

- Constant hazard:  $a = 1$
- Increasing hazard:  $a > 1$
- Decreasing hazard:  $a < 1$ .

The corresponding hazard patterns shown in Figure 2.



**Figure 2.** Three hazard patterns

## 2. CENSORING

As we already said above, *censored data* are those observations whose times to event we do not get to observe completely. In biomedical applications, especially in clinical trials, two important issues arise when studying ‘time to event’ data (we will assume the event to be ‘death’, but it can be any event of interest):

1. Some individuals are still alive at the end of the study or analysis so the event of interest, namely death, has not occurred. In this case we only know that ‘time to event’ is greater than a certain value, namely the time from entry to the end of study. Therefore we have *right censored data*.
2. Length of follow-up varies due to staggered entry. So we cannot observe the event for those individuals with insufficient follow-up time.

**Remark:** It is important to distinguish calendar time and patient time.

In addition to censoring because of insufficient follow-up (i.e. end of study censoring due to staggered entry), other reasons for censoring include:

- loss to follow-up: patients stop coming to clinic or move away.
- deaths from other causes: competing risks.

Censoring from these types of causes may be inherently different from censoring due to staggered entry.

There is an important assumption in Survival Analysis that individuals who are censored are at the same risk of subsequent failure as those who are still alive and uncensored. The risk set at any time point (the individuals still alive and uncensored) should be representative of the entire population alive at the same time. Statistically, this assumption is equivalent to the one that censoring process is independent of the survival time. If censoring only occurs because of staggered entry, then the assumption of independent censoring seems plausible. However, when censoring results from loss to follow-up or death from a competing risk, then this assumption is more suspect. If at all possible censoring from these later situations should be kept to a minimum.

Other types of censoring are:

- Left censoring, where for some individuals the time of **entry** into the ‘control group’ it is not known. For example, if the ‘time to event’ is the time from contraction of HIV until death of AIDS, then we have a typical left-censoring situation, since the time of contracting HIV is unknown in many cases.
- Interval censoring, where neither the time of entry nor the event time are known for some individuals in the study.

**Exercise 3:** Think of a real-life example where we can have interval censored data.

### 3. STATISTICAL INFERENCE FOR SURVIVAL DATA

Survival analysis methods are tailored to work well with the specific characteristics of the data and the specific objectives that arise in survival studies.

- Often, survival data are distinguished from other types of data because they are censored. Censored data prevent the use of standard methods of statistical summarization and inference. In particular, right censored data are reported as lower bounds for the actual unobserved event times.
- Survival times often have a distribution in the population that is very different from a Gaussian (Normal) distribution. Many standard approximate statistical methods are not accurate for such data.
- We are often interested in the whole distribution of survival times. Many standard statistical methods are instead oriented towards inference for the mean survival time and its standard deviation. The extremes of the distribution of times to event (extreme quantiles) are often of interest in survival analysis. For example, many people hope that they will live to the 95th percentile, rather than the 50th percentile.
- The rate of occurrence of events per unit time (i.e. hazard or mortality rate) is often of interest in survival analysis.

#### 3.1. Estimation of the Survival Function

If we have a dataset where no censored observations are present, estimation of the survival function is straightforward and similar to the estimation of the distribution function. Namely, we can use the *empirical survival function*:

$$\hat{S}(t) = \frac{\text{\#of individuals still alive at time } t}{\text{total number of individuals in the study}}$$

This is a *nonparametric estimate* of the survival function (i.e. in obtaining it we did not assume any parametric form of the distribution of ‘time to event’  $T$ ).

Alternatively, one can assume that the data come from e.g. Exponential or Weibull distributions. Then estimation of the survival function boils down to estimating the unknown parameters of these distributions. (This is the so-called *parametric approach*). The parameters can be estimated by e.g. the method of maximum likelihood.

In practice it is difficult to make reasonable parametric assumptions about the distribution of the survival time. Hence, we shall not go into details of the parametric approach here and shall concentrate on the nonparametric approach.

Censoring and differential follow-up create certain difficulties in the above nonparametric approach as is illustrated by the following example taken from a clinical trial of 148 patients treated after they had a myocardial infarction (MI).

Year since entry into study	Number alive and under observation at beginning of interval	Number dying during interval	Number censored or withdrawn
[0, 1)	146	27	3
[1, 2)	116	18	10
[2, 3)	88	21	10
[3, 4)	57	9	3
[4, 5)	45	1	3
[5, 6)	41	2	11
[6, 7)	28	3	5
[7, 8)	20	1	8
[8, 9)	11	2	1
[9, 10)	8	2	6

**Table 1.** Data from a clinical trial on myocardial infarction (MI)

The data have been grouped into one year intervals and all time is measured in terms of patient time (Table 1).

The question is to estimate the 5 year survival probability, i.e.  $S(5) = P[T \geq 5]$ .

Two naive and incorrect answers are given by:

$$1. \hat{F}(5) = P[T \leq 5] = \frac{76 \text{ deaths in 5 years}}{146 \text{ individuals}} = 52.1\%, \quad \hat{S}(5) = 1 - \hat{F}(5) = 47.9\%.$$

$$2. \hat{F}(5) = P[T \leq 5] = \frac{76 \text{ deaths in 5 years}}{146 - 29 \text{ (withdrawn in 5 years)}} = 65\%, \quad \hat{S}(5) = 35\%.$$

We can observe the following

1. The first estimate would be correct if all censoring occurred after 5 years. Of course, this was not the case, leading to overly optimistic estimate (i.e. we overestimated  $S(5)$ ).
2. The second estimate would be correct if all individuals censored in the 5 years were censored immediately upon entering the study. This was not the case either, leading to overly pessimistic estimate (i.e. we underestimated  $S(5)$ ).

Our clinical colleagues have suggested eliminating all individuals who are censored and use the remaining 'complete' data. This would lead to the following estimate:

$$\hat{F}(5) = P[T \leq 5] = \frac{76 \text{ deaths in 5 years}}{146 - 46 \text{ (censored)}} = 88.4\%, \quad \hat{S}(5) = 11.6\%.$$

This is even more pessimistic than the estimate given by (2).

Duration $[t_{i-1}, t_i)$	$n(x)$	$d(x)$	$w(x)$	$\hat{m}(x) = \frac{d(x)}{n(x)}$	$1 - \hat{m}(x)$	$\hat{S}_R(t_i)$
[0, 1)	146	27	3	0.185	0.815	0.815
[1, 2)	116	18	10	0.155	0.845	0.689
[2, 3)	88	21	10	0.239	0.761	0.524
[3, 4)	57	9	3	0.158	0.842	0.441
[4, 5)	45	1	3	0.022	0.972	0.432

**Table 2.** Life-table estimate of  $S(5)$  assuming censoring occurred at the end of interval

Duration $[t_{i-1}, t_i)$	$n(x)$	$d(x)$	$w(x)$	$\hat{m}(x) = \frac{d(x)}{n(x)-w(x)}$	$1 - \hat{m}(x)$	$\hat{S}_L(t_i)$
[0, 1)	146	27	3	0.189	0.811	0.811
[1, 2)	116	18	10	0.170	0.830	0.673
[2, 3)	88	21	10	0.269	0.731	0.492
[3, 4)	57	9	3	0.167	0.833	0.410
[4, 5)	45	1	3	0.024	0.976	0.400

**Table 3.** Life-table estimate of  $S(5)$  assuming censoring occurred at the beginning of interval

### 3.2. Life-Table or Actuarial Method

More appropriate method is the so-called *life-table or actuarial method*.

First note that  $S(5)$  can be expressed as  $S(5) = q_1 \times q_2 \times q_3 \times q_4 \times q_5$ , where  $q_i = 1 - P[i - 1 \leq T < i | T \geq i - 1]$ ,  $i = 1, \dots, 5$ . So we just need to estimate  $q_i$  in order to estimate  $S(5)$ . Note that  $1 - q_i$  is the mortality rate  $m(x)$  at year  $x = i - 1$  by our definition. From the estimates  $\hat{m}(x)$  of the mortality rates we get the estimate for the survival function as  $\hat{S}(t_i) = \prod_{x \leq t_i} (1 - \hat{m}(x))$ .

Above we denoted the number of subjects still under observation at time  $x$  as  $n(x)$ . The number of subjects with an event (death) at this time is  $d(x)$  and the number of censored observations is denoted as  $w(x)$ .

Case 1: Let us first assume that anyone censored in an interval of time is censored at the end of that interval. Then the life table estimate would be computed as shown in Table 2. So the 5 year survival probability estimate is 0.432. (In this case, the estimator  $\hat{S}_R(5)$  is unbiased to  $S(5)$ .)

Case 2: Let us assume that anyone censored in an interval of time is censored right at the beginning of that interval. Then the life table estimate would be computed as shown in Table 3. Here the 5 year survival probability estimate is 0.400. (In this case, the estimator  $\hat{S}_L(5)$  is also unbiased to  $S(5)$ .)

The naive estimates range from 35% to 47.9% for the five year survival probability, while the ‘complete case’ (i.e. eliminating anyone censored) esti-

Duration [ $t_{i-1}, t_i$ )	$n(x)$	$d(x)$	$w(x)$	$\hat{m}(x) = \frac{d(x)}{n(x) - (w(x)/2)}$	$1 - \hat{m}(x)$	$\hat{S}(t_i)$
[0, 1)	146	27	3	0.187	0.813	0.813
[1, 2)	116	18	10	0.162	0.838	0.681
[2, 3)	88	21	10	0.253	0.747	0.509
[3, 4)	57	9	3	0.162	0.838	0.426
[4, 5)	45	1	3	0.023	0.977	0.417

**Table 4.** Life-table estimate of  $S(5)$  assuming censoring occurred during the interval

mator giving an estimate of 11.6%. The life-table estimate ranged from 40% to 43.2% depending on whether we assume censoring occurred at the left (i.e. the beginning) or right (i.e. the end) of each interval.

More than likely censoring occurs during the interval. A compromise is to use the modification in Table 4. The 5 year survival probability estimate is now 0.417, which is between the two estimates above. The quantity  $n(x) - w(x)/2$  is often referred to as the *effective sample size*.

### 3.3. Kaplan-Meier estimator

The *Kaplan-Meier* or *product limit estimator* is the limit of the life-table estimator when intervals are taken so small that only at most one observation occurs within an interval. Kaplan and Meier demonstrated in a paper in JASA (1958) that this estimator is *maximum likelihood estimate*.

Let  $d(x)$  denote the number of deaths at time  $x$ . Generally  $d(x)$  is either zero or one, but we allow the possibility of tied survival times in which case  $d(x)$  may be greater than one. Let  $n(x)$  denote the number of individuals at risk just prior to time  $x$ , i.e. the number of individuals in the sample who neither died nor were censored prior to time  $x$ . Then Kaplan-Meier estimate can be expressed as

$$KM(t) = \prod_{x \leq t} \left(1 - \frac{d(x)}{n(x)}\right).$$

Note that in the notation above, the product changes only at times  $x$  where  $d(x) \geq 1$ , i.e. only at times where we observed deaths or, in general, events.

We illustrate the computation of Kaplan-Meier estimator here on a simple example. Let us have the dataset of 10 individuals observed during 8 years. 5 of them died during the study and 5 were censored.

The calculations for the Kaplan-Meier survival function estimate correspond to the following steps.

The first step is to list all of the observed times, both censored and uncensored, from smallest to largest. If there are censored times equal to complete times, list the complete times first. Distinguish the censored and uncensored observations in some way.

$[t_{i-1}, t_i)$	$n(x)$	$d(x)$	$\hat{m}(x) = \frac{d(x)}{n(x)}$	$1 - \hat{m}(x)$	$\hat{S}(t_i)$	S.E.
0	10	0	0	1.0	1.0	
[0, 3)	9	1	1/9	$8/9 \approx 0.89$	0.89	0.10
[3, 5)	7	2	2/7	$5/7 \approx 0.71$	0.63	0.15
[5, 7)	4	2	2/4	$2/4 = 0.5$	0.32	0.13

**Table 5.** Kaplan-Meier estimate computations

The ordered data of our example are listed below.

1+; 3; 4+; 5; 5; 6+; 7; 7; 7+; 8+

Censored observations are denoted with a plus sign.

Next, we form a table similar to those in the actuarial table method (Table 5). Each distinct uncensored time in the ordered list forms one row in the table. The first line serves to start the computations with all subjects under observation at time 0.

No subject was observed to die before 3 years. Although one subject was censored at year 1, we estimate that the probability of survival equals 1.0 up until 3 years. If  $T$  is the time to death for a random subject, we estimate that  $\hat{S}(t) = \hat{P}[T > t] = 1$  for  $0 < t < 3$ . Note that there is no reason to believe that the subject lost to follow-up at 1 year died before 3 years.

Of the nine subjects still being observed at 3 years, one died at that time. Thus,

$$\hat{P}[T = 3|T \geq 3] = 1/9.$$

The natural estimate for being alive past year 3 is  $\hat{P}[T > 3] = 8/9$ . The estimated death probability at each time is based on those subjects who are still being followed in the study at that time. Note that we are not assuming that the person lost to follow-up at year 1 did not die, which would have led to an estimate of 9/10 for the fraction alive after 3 years. Instead, we also give that person a 1/9 chance of dying at year 3. Conceptually, of the original 10 subjects, the expected number of people that die at year 3 is thus hypothesized to be  $1 + 1/9$  (one observed and 1/9 hypothesized for the censored subject). The resulting hypothetical estimate for the probability of dying at year 3 would thus be  $(1 + 1/9)/10 = 1/9$ . This method assigns the same death probabilities to subjects who were previously censored as we observe among those who remain in the study.

No more deaths were observed between years 3 and 5, so the natural estimate for  $P[T > t]$  is 8/9 for  $3 < t < 5$ .

Of the 7 subjects still alive and under observation just before year 5, two died at year 5. Among those still alive just before year 5, the natural estimate for dying at year 5 is 2/7. That is,  $\hat{P}[T = 5|T \geq 5] = 2/7$ . Among those still alive at the beginning of year 5, the natural estimate for survival during that year is 5/7. That is,  $\hat{P}[T > 5|T \geq 5] = 5/7$ . The cumulative probability

of surviving through year 5 is equal to the probability of surviving until the beginning of year 5 multiplied by the probability of surviving through year 5 for subjects who survive until year 5. The product is  $8/9 \times 5/7 = 40/63$ . That is,

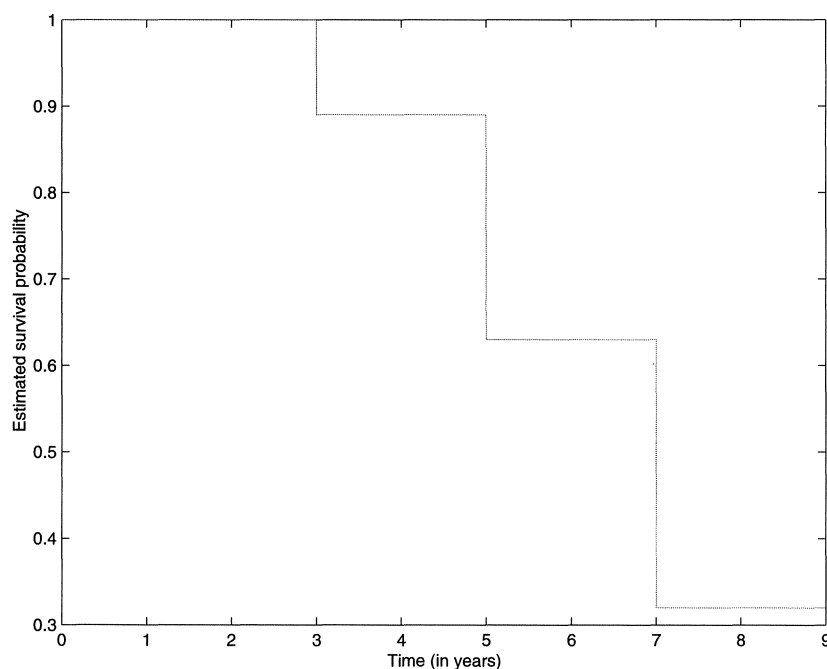
$$\hat{P}[T > 5] = \hat{P}[T \geq 5] \times \hat{P}[T > 5|T \geq 5].$$

Note that this multiplication of probabilities is the essential feature of the actuarial and Kaplan-Meier approaches. The conditional probability is estimated on the basis of subjects who are still being followed and who have not yet died.

The standard error (S.E.) of the Kaplan-Meier estimator for survival curve can be approximated using the Peto equation  $S.E. = \hat{S}(t)\sqrt{(1 - \hat{S}(t))/n}$ .

**Remark:** The so-called *Greenwood's formula* yields a more accurate estimate of the standard error than does the formula presented above.

The estimated survival curve is a step function, i.e. it is plotted as a series of horizontal lines based on the computed values of the Kaplan-Meier estimator (Fig. 3).



**Figure 3.** Estimated survival curve

Note that if the subject with the longest follow-up has an event (i.e. has



died and has not been censored), then the Kaplan-Meier survival curve drops to 0 at the time of that event. If the subject with the longest follow-up is censored, then the Kaplan-Meier estimate is undefined after that time.

Advanced statistical packages, such as Splus or SPSS, have procedures for computing the Kaplan-Meier estimator of the survival curve, together with the confidence intervals. Other quantities, such as the hazard and cumulative hazard functions, are usually estimated via formulas that relate them to the survival function, given above. Other relevant information, such as mean survival time, can also be easily extracted from the estimated survival curve.

**Exercise 4:** Compute and plot Kaplan-Meier estimator for the following dataset of survival times (in months):

3+, 6, 6, 6, 6, 8, 8, 12, 12, 12+, 15+, 16+, 18+, 18+, 20, 22+, 24, 28+, 28+, 28+, 30, 30+, 33+, 42.

(Dataset from Duke's hospital, USA, 24 patients with colorectal cancer.)

### 3.4. Further issues

Here we presented a clever and powerful nonparametric method for estimating the survival function from a dataset possibly containing censored observations: the Kaplan-Meier estimator. Of course, the subject of survival analysis is a lot more broad and complex and addresses variety of other issues. For example, given two groups of individuals (e.g. males and females, smokers and non-smokers or people treated with different drugs), one can test whether one group has better chances of survival than the other group. A number of tests, such as *log-rank test* (based on e.g. Kaplan-Meier estimator), were developed to give a statistically significant answer to this question.

Another very important issue is modelling the dependence of hazard rate or survival function on external factors, such as e.g. blood pressure, dosage of a certain drug, sex or age of an individual. A celebrated method, called *Cox' proportional hazard model* addresses this issue. This very general method was introduced by a professor of statistics from Oxford Sir David Cox in 1972 and since then enjoyed wide recognition and was applied in thousands of studies and clinical trials. In fact, the original Cox's paper published in the Journal of Royal Statistical Society, where he introduced and studied this method, remains until today the most cited mathematical paper in the world.

For those who are interested in knowing more about survival analysis, there are plenty of books and monographs available. Good introduction into the survival analysis is the book by Miller. Good treatment of statistical methods of survival analysis can be found in the book by Kalbfleisch and Prentice. Mathematically more advanced is the book by Andersen et al. Study of this book requires sound knowledge of counting processes and martingale theory.

### REFERENCES

1. ANDERSEN, P.K., BORGAN, O. GILL, R.D., KEIDING, N. (1992). *Statistical Models Based on Counting Processes*. Springer-Verlag.

2. COX, D.R. (1972). Regression Models and Life-Tables. *J. Royal Stat. Soc.*, No. 2, pp. 187-220.
3. KALBFLEISCH, J.D., PRENTICE, R.L. (1980). *The Statistical Analysis of Failure Data*. Wiley.
4. MILLER, R.G. (1998). *Survival Analysis*. John Wiley & Sons, Inc.



## Gewichtige wiskunde in de klas

André Heck

Amstel Instituut, Universiteit van Amsterdam

e-mail: heck@science.uva.nl

### 1. INLEIDING

Het tv-programma “Big Diet” behandelt het thema zwaarlijvigheid en nog meer de vraag hoe je er vanaf kunt komen. Ook menig scholier vraagt zich wel eens af “Ben ik te dik of te dun?”. Andere veelgestelde vragen zijn: “Ben ik lang of kort in vergelijking met leeftijdgenoten?”, “Waarom zijn meisjes in de brugklas gemiddeld genomen langer dan jongens?” en “Hoe lang zal ik vermoedelijk worden?”. Deze vragen veronderstellen dat er zoiets bestaat als een normaal gewicht, een normale lengte en een normale groei en ontwikkeling van het menselijk lichaam. Ook andere begrippen zoals Quételet-index en botleeftijd blijken nuttig te zijn in studies van lichaamsgroei. Om vragen als “Wat is normaal?”, “Wat is het verband tussen botleeftijd en kalenderleeftijd?” en “Neemt zwaarlijvigheid in de westerse samenleving toe?” te kunnen beantwoorden heb je gegevens nodig.

Gegevens over gewichtstoename en lengtegroei van jongens en meisjes zijn in schoolboeken meestal verzonnen. Ze dienen alleen maar als omlijsting van veranderingsbegrippen zoals toenamendiagram, differentiequotiënt en helling, en als ‘ideale’ illustratie van statistische begrippen als normale verdeling, gemiddelde, mediaan en percentiel. We doen een kleine greep uit Nederlandse schoolboeken. Wat te denken van een opgave<sup>1</sup> waarin een 15-jarige jongen van 175 cm klein van stuk genoemd wordt, terwijl dit volgens de jongste Nederlandse groeicijfers boven het landelijke gemiddelde ligt? Hoe realistisch is een opgave<sup>2</sup> waarin een 12-jarige jongen 115 cm lang is, in zijn 17<sup>e</sup> levensjaar 27 cm langer wordt en tenslotte een eindlengte bereikt van 191 cm? Oordeel zelf op basis van figuur 1, waarin de lengtegroei van deze jongen grafisch weergegeven is samen met de groeikromme van de gemiddelde Nederlandse jongen volgens de meest recente landelijke groeistudie. Dezelfde vraagtekens kun je zetten bij een opgave<sup>3</sup> waarin de groeisnelheid van een jongen tussen 2 en 11 jaar constant is of een praktische opdracht<sup>4</sup> waarin verondersteld wordt dat van een groep personen het gewicht normaal verdeeld is

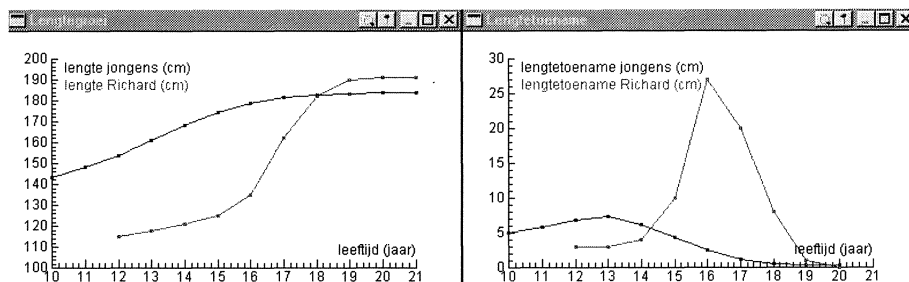
Het veel gehoorde argument dat echte gegevens te weerbarstig zijn om succesvol mee te kunnen werken gaat kennelijk niet meer op in een praktische opdracht om de lengtegroei van jongens en meisjes te onderzoeken. Deze opdracht

<sup>1</sup> Moderne Wiskunde, havo bovenbouw B1, deel 2, 1998. Hoofdstuk A3, opdracht I-4.

<sup>2</sup> Netwerk VWO bovenbouw A1B1, deel 1, 1998. Hoofdstuk 9, opgave 3.

<sup>3</sup> Getal & Ruimte, VWO 2, 1998. Algemene herhaling, opdracht 48.

<sup>4</sup> Getal & Ruimte, VWO EM3, 1999. Normale verdeling, praktische opdracht 2.



**Figuur 1.** Fictieve en echte groeikrommen.

staat ook letterlijk in hedendaagse tekstboeken. Verwachten de opstellers van zo'n opdracht dat leerlingen dan ineens wel met weerbarstigheid van echte data overweg kunnen? Of gaan ze op voorhand uit van weinig wiskundige diepgang bij onderzoek door leerlingen? Dit laatste is amper voor te stellen.

Echte groeigegevens van Nederlandse jongens en meisjes zijn beschikbaar en deze zijn net zo goed, zo niet beter te gebruiken in de klas. De gegevens uit de meest recente landelijke groeistudie worden sinds 2000 uitvoerig in krantenartikelen<sup>5</sup> en in wetenschappelijke tijdschriften<sup>6</sup> besproken. André Holleman, wiskundedocent op het Bonhoeffer college te Castricum en deeltijds 'leraar in onderzoek' op het AMSTEL Instituut, en de auteur hebben deze bronnen en de recente groeigegevens gebruikt bij het ontwikkelen van praktische opdrachten over lichaamsgroei voor 4/5 VWO leerlingen. 4 VWO A leerlingen hebben met dit lesmateriaal zelf verbanden tussen gewicht, lengte, leeftijd en andere biometrische gegevens onderzocht. In dit artikel zullen we het lesmateriaal en enkele resultaten en ervaringen van leerlingen bespreken. Een keuzeopdracht voor de leerlingen is voor het onderdeel 'Praktische oefeningen' in de vakantie cursus als apart hoofdstuk in deze bundel opgenomen. Maar we beginnen eerst met een overzicht van enkele belangrijke zaken over lichaamsgroei, zoals we die in recente onderzoeksliteratuur gevonden hebben.

## 2. NORMALE GROEI EN ONTWIKKELING

Lichaamsgroei en ontwikkeling van de mens kunnen op vele manieren onderzocht worden. Hele dikke handboeken<sup>7</sup> en talloze onderzoeksartikelen worden over dit ontwerp geschreven. In dit artikel kunnen we dus bij lange na geen volledig overzicht over lichaamsgroei geven. We beperken ons tot enkele thema's, die bijna allemaal met groeidiagrammen te maken hebben, en we doen dit in

<sup>5</sup> Het krantenartikel 'Hoe langer hoe dikker' van Wim Köhler over de landelijke groeistudie uit 1997, dat op 4 juli 2000 in NRC Handelsblad verschenen is en elektronisch beschikbaar is op webadres [www.nrc.nl/W2/Nieuws/2000/03/04/Vp/wo.html](http://www.nrc.nl/W2/Nieuws/2000/03/04/Vp/wo.html), is in het lesmateriaal gebruikt.

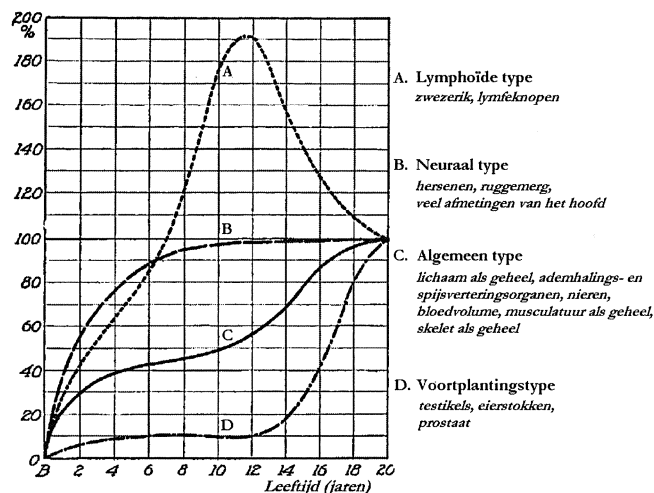
<sup>6</sup> Zie het themanummer 27, jaargang 145 (dd. 7 juli 2001) van het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.

<sup>7</sup> Het standaardwerk *Human Growth - A Comprehensive Treatise*, onder redactie van groeideskundigen F. Falkner en J.M. Tanner (2<sup>e</sup> druk, Plenum Press, New York, 1986) bestaat uit drie dikke delen van elk honderden pagina's.

de vorm van veelgestelde vragen en korte antwoorden hierop. Aan het einde van dit artikel geven we een lijst van de belangrijkste bronnen die we hiervoor geraadpleegd hebben.

*2.1. Wat verstaan we precies onder lichaamsgroei en welke maten gebruiken we hiervoor?*

De hele tweede sectie van het artikel gaat over over groei en ontwikkeling. Wat bedoelen we precies met deze woorden? De eerste definitie van het woord 'groei' in van Dale's Groot Woordenboek Hedendaags Nederlands is: het groeien, het toenemen in grootte van levende wezens of hun organen. Het trefwoord 'ontwikkeling' is behalve 'het ontwikkelen  $\implies$  groei, wasdom' ook 'het zich-ontwikkelen  $\implies$  ontplooiing'. Bij ontwikkeling gaat het dus niet alleen om toename van gewicht of lengte, maar om een hele serie gebeurtenissen en veranderingen tijdens het proces van volwassen worden. Het omvat ook psychologische zaken en vaardigheden; denk aan persoonlijkheidontwikkeling, zintuiglijke en motorische ontwikkeling. Bij groei daarentegen ligt de nadruk meer op de anatomische en fysiologische veranderingen. Uit de woordenboek-definitie van groei blijkt ook dat het dan zowel veranderingen in het lichaam als geheel betreft als veranderingen van lichaamsdelen zoals individuele organen afzonderlijk. Dit onderscheid tussen lichaam als geheel en de lichaamsdelen apart is relevant omdat niet alle delen even hard groeien en dat tegelijkertijd doen; zie bijvoorbeeld onderstaande figuur<sup>8</sup>, waarin de groeikrommen van verschillende onderdelen van het lichaam te zien zijn.



**Figuur 2.** Vier belangrijke typen van postnatale groeikrommen uitgedrukt in het percentage van totale groeitoename, d.w.z.  $\frac{\text{gewicht op gegeven leeftijd} - \text{geboortegewicht}}{\text{gewicht op volwassen leeftijd} - \text{geboortegewicht}} \times 100\%$ .

<sup>8</sup> Ontleend aan R.E. Scammon, The measurement of the body in childhood. In *The Measurement of Man*, Harris et al.(eds.), University of Minneapolis Press, 1930, pp. 173-215.

Als we nu enkel kijken naar de toename in grootte van een levend wezen zoals de mens, hoe leggen we deze toename dan vast? Dit kan op verschillende manieren. Het lichaamsgewicht is een algemene parameter van groei, maar geeft verder geen informatie over de vorm van het lichaam. Lichaamslengte is de meest gangbare maat voor groei. Daarnaast wordt vaak de omvang van verschillende delen van het lichaam gemeten, zoals van het hoofd, de borst, de armen en benen. I.v.m. afmetingen van meubilair, gereedschappen, werkruimtes, gebruiksvoorwerpen, kleding, e.d. bestaat er interesse in talloze andere lichaamsmaten<sup>9</sup> zoals zithoogte, spanwijdte, reikhoogte, hoofdbreedte, handlengte, vingerdikte, en zo kunnen we nog wel een tijdje doorgaan.

Het meten van de dikte van huidplooiën geeft een indruk van de hoeveelheid onderhuids vetweefsel en daarmee van de totale verhouding vet:vetvrij weefsel in het lichaam. Volgens Durham en Rahaman<sup>10</sup> bestaat er het volgende verband tussen soortelijk gewicht  $\rho$  (in  $\text{g/cm}^3$ ) en de som SHD van vier huidplooidikten (in mm) voor jongens en meisjes:

$$\rho_{\text{jongens}} = 1,1533 - 0,0643 \times 10^{\log \text{SHD}}, \quad \rho_{\text{meisjes}} = 1,1369 - 0,0598 \times 10^{\log \text{SHD}}$$

Met Siri's formule krijg je: vetpercentage =  $4,95/\rho - 4,50$ .

Bij kinderen met groeistoornissen wordt gewoonlijk ook de botrijping bepaald aan de hand van een röntgenfoto van linkerhand en pols. Dit geeft een betere indruk van het stadium van lichamelijke ontwikkeling waarin een kind zich bevindt. Een andere maat hiervoor is de tandontwikkeling: de tweede permanente kies staat in Engeland ook wel bekend als de 'factory tooth', omdat het verschijnen van deze tand ooit bij wet betekende dat een kind in een fabriek kon gaan werken. Een derde aanwijzing voor de nog te verwachten lengtegroei is het puberteitsstadium waarin men zich bevindt.

## 2.2. Welke factoren spelen een rol bij lichaamsgroei?

De kennis over hoe een bevruchte eicel uitgroeit tot een volwassen individu met pakweg  $10^{14}$  cellen is nog maar beperkt. Wel is inmiddels duidelijk dat de volgende factoren een rol spelen.

*Erfelijke factoren.* Lange ouders hebben meestal lange kinderen en korte ouders hebben vaak korte kinderen.

*Etnische verschillen.* De Masai uit Centraal-Afrika zijn groot zodat hun lichaam een groot huidoppervlak heeft om door transpiratie gemakkelijk warmte te verliezen. Zij wonen niet heel ver weg van pygmeeën in het vochtige regenwoud die juist door een kleine lichaamsgrootte het temperatuurverlies via warmteuitstraling en warmtegeleiding maximaliseren. Bij indianenstammen in het Amazonegebied tref je eenzelfde aanpassing aan de

<sup>9</sup> Op de website [www.nedscan.nl](http://www.nedscan.nl) staat een lange lijst van lichaamsmaten die veelal via een lichaamsscanner opgemeten worden. Voor wie meer wil weten over het belang van kennis over lichaamsafmetingen t.b.v. een betere afstemming van producten op mensen verwijzen we naar het artikel van J. Molenbroek, "Maatwerk voor de massa" in *Natuur en Techniek*, 1998, 66(7): 74-85.

<sup>10</sup> Zie de website [www.medal.org](http://www.medal.org) van het Medical Algorithms Project

leefomstandigheden aan. Een ander voorbeeld van etniciteit is het gegeven dat de puberteitsspurten bij Aziatische kinderen gemiddeld wat vroeger valt dan bij Europese kinderen en dat ze daarom eerder zijn uitgegroeid dan kinderen van Europese afkomst. Aziatische kinderen en volwassenen zijn kleiner dan Europese leeftijdgenoten.

*Voeding, ziekte en omgeving.* Armoede, ondervoeding, eenzijdige voeding, maar ook langdurige ziekte of geografische hoogte beïnvloedt de groei van kinderen. Anorexia patiënten hongeren zichzelf uit en balletdanseressen en turnsters volgen een streng dieet en straffe trainingschema's. Ze doen dit soms dusdanig dat hun eerste menstruatie, ook wel menarche genoemd, een paar jaar vertraagd is. Kinderen groeien op grote hoogte langzamer en zijn kleiner dan kinderen op lage hoogte. Het lagere zuurstofniveau in het bloed zou hiervan de voornaamste oorzaak zijn.

*Chromosomale afwijkingen.* Primaire groeistoornissen zijn het gevolg van een defect van het bot- of steunweefsel. Het syndroom van Turner is zo'n groeistoornis, die alleen bij meisjes en vrouwen voorkomt en die berust op het geheel of gedeeltelijk ontbreken van een X-chromosoom of op een structuurafwijking van een X-chromosoom. Een van de kenmerken van dit syndroom is dat meisjes geen puberteitsspurten doormaken. Het syndroom van Down wordt ook veroorzaakt door een afwijkend aantal chromosomen: er is een extra chromosoom 21. Dwerggroei (achondroplasie) is een voorbeeld van gestoorde groei van kraakbeen en bot, die een kleine lengte (door korte ledematen) tot gevolg heeft en die veroorzaakt wordt door een mutatie in het gen van de fibroblasten-groefactorreceptor 3 op het chromosoom 4.

*Hormonale controle.* Hormonen bepalen de groeisnelheid en de periode waarin de groei plaatsvindt. Verschillende secundaire groeistoornissen kunnen hierdoor verklaard worden. Groeihormoondeficiëntie kan aangeboren zijn of optreden als gevolg van (de behandeling van) tumoren, schedeltrauma of een infectie van het centrale zenuwstelsel. Het Rieger-syndroom en het Pallister-Hall-syndroom berusten bijvoorbeeld op een aangeboren groeihormoondeficiëntie. Een bijzondere vorm van dwerggroei is Laron-type dwerggroei, waarbij er sprake is van een genetische ongevoeligheid voor de effecten van het menselijke groeihormoon (GH, ook wel somatotropine genoemd). Tegenover dwerggroei staat reuzengroei, die veroorzaakt kan worden door overmatige GH-productie tijdens de jeugd. In dit geval zijn er, behalve een grote lengte, vaak geen andere opvallende uiterlijke kenmerken. Bij meisjes die een extreem grote lengte dreigen te bereiken wordt wel hormonale behandeling toegepast om het intreden van de puberteit te vervroegen en zo de lengtegroei eerder tot stilstand te brengen. Anders is dat bijvoorbeeld bij het syndroom van Marfan<sup>11</sup> dat berust op een afwijking in het bindweefsel, veroorzaakt door een genmutatie. Armen en benen zijn dan naar verhouding lang, de borstkas heeft een afwijkende vorm en gewrichten zijn overbeweeglijk.

<sup>11</sup> Voor informatie over het syndroom van Marfan verwijzen we naar de website [www.marfan.nl](http://www.marfan.nl).

### 2.3. Welke fasen in groei onderscheiden we?

In het algemeen maakt men bij lichaamsgroei onderscheid tussen de volgende vier fasen.

*Embryonale en foetale fase.* In de embryonale fase spreekt men van stamcellen die een nog ongedefinieerde celfunctie hebben en is het hele proces gericht op groei.

*Postnatale fase tot volwassenheid.* In deze fase is er meer sprake van een balans tussen celgroei en differentiatie van celfunctie.

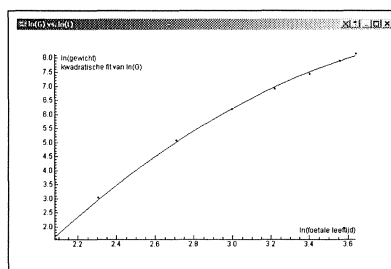
*Periode van volwassenheid.* Tijdens volwassenheid staat het behoud van de functionele activiteit van de cellen centraal. Voorbeeld zijn de vernieuwing van huid en het herstel bij botbreuken.

*Ouderdomsfase.* Nu is de groei minder toereikend voor evenwichtbehoud, met al. gevolg verlies van cellen en functionaliteit. De huid wordt bijvoorbeeld dunner op oudere leeftijd en herstel van wonden duurt langer.

Hoewel we ons in dit artikel beperken tot de groeifase van zuigeling tot vroeg-volwassene, zijn de andere periodes niet minder interessant. Het meest spectaculair is eigenlijk de prenatale periode. Echografie wordt tegenwoordig veel toegepast bij zwangere vrouwen, o.a. ter controle van lichaamsafwijkingen van het ongeboren kind, maar deze onderzoeksmethode is ook voor biometrische doelen ingezet. Dergelijke research en post-mortem onderzoek heeft diverse groeigegevens van ongeboren kinderen opgeleverd. Met deze cijfers is totale groei en de ontwikkeling van allerlei organen in de foetus wiskundig gemodelleerd. We geven twee voorbeelden.<sup>12</sup> De referentiewaarden voor het totale gewicht van de foetus en het gewicht van hart en longen zijn in de onderstaande tabel gegeven.

Foetale leeftijd (wk)	8	10	15	20	25	30	35	38
Lichaamsgewicht (g)	4,7	21	160	480	990	1700	2700	3500
Gewicht hart (g)	0,044	0,18	1,3	3,6	7,1	12	18	24
Gewicht longen (g)	0,091	0,60	5,5	14	25	36	48	597

Een van de populaire regressiemodellen voor groei is om de logaritme van foetal.gewicht uit te zetten tegen de logaritme van de foetale leeftijd. In nevenstaande figuur is goed te zien dat een kwadratisch verband tussen deze afgeleide grootheden een goede kandidaat is. De regressieformule voor het foetale gewicht  $G$  luidt:  $G = \exp(-5,986 + 4,817 \ln(t) - 0,255 \ln^2(t))$ .



Figuur 3.  $\ln(G)$  vs  $\ln(t)$ .

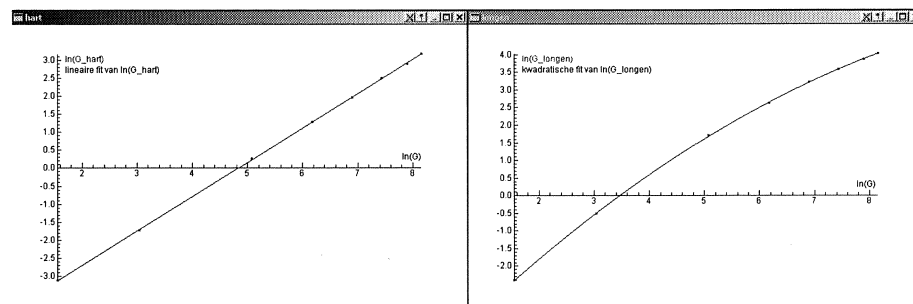
<sup>12</sup> Afkomstig uit het ontwerp-rapport "Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection: Reference Values" van de ICRP Task Group (elektronisch beschikbaar via [www.icrp.org/draft\\_anatomical.htm](http://www.icrp.org/draft_anatomical.htm))



De volgende allometrische formules<sup>13</sup> zijn met bovenstaande gegevens bepaald:

$$G_{\text{hart}} = 0,01012 G^{0,9489} \quad \text{en} \quad G_{\text{longen}} = 0,009351 G^{1,552-0,05945 \ln(G)},$$

waarbij  $G$  steeds het totale gewicht van de foetus voorstelt. De eerste formule betekent dat er een lineair verband tussen  $\ln(G_{\text{hart}})$  en  $\ln(G)$  bestaat; de laatste formule betekent dat er een kwadratisch verband tussen  $\ln(G_{\text{longen}})$  en  $\ln(G)$  bestaat. In figuur 4 zijn de data met bijpassende regressiekrommen goed in beeld gebracht.



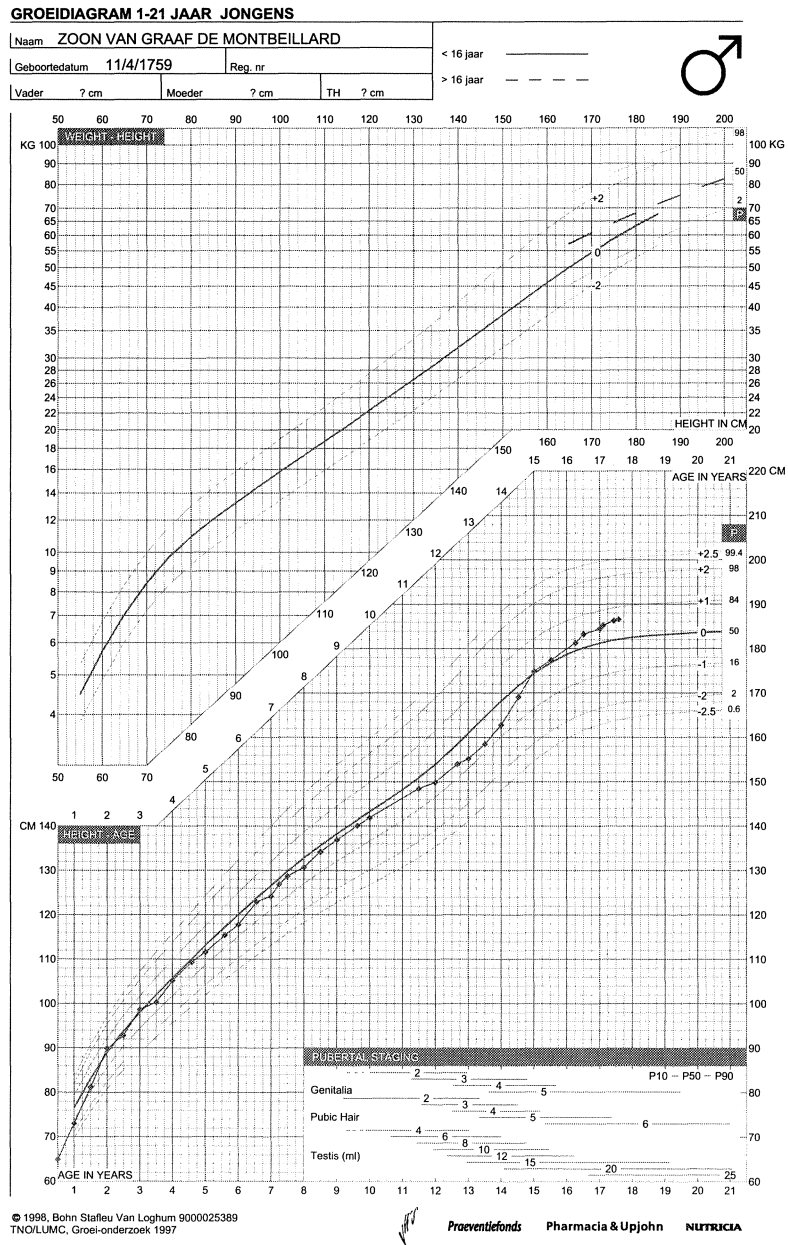
**Figuur 4.** Verbanden tussen het gewicht van het hart, van de longen en van het hele lichaam van een foetus.

#### 2.4. Hoe geven we groei grafisch weer?

Groei in kwantitatieve zin wordt bepaald door de periode waarin de groei plaats vindt en door de groeisnelheid, d.w.z. de toename per tijdseenheid. Metingen bij een individu op geregelde tijdstippen kunnen in een diagram uitgezet worden. Zo krijg je een lengte-naar-leeftijd diagram, gewicht-naar-leeftijd diagram, hoofdomtrek-naar-leeftijd diagram, etc. Deze krommen vlakken af naar een maximale waarde die bereikt wordt wanneer de groei stopt.

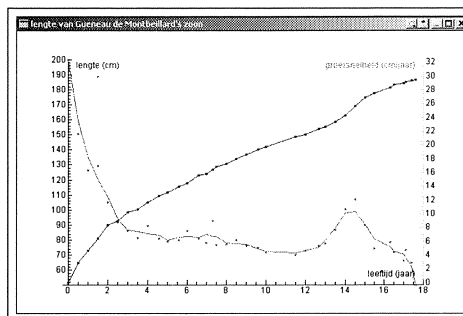
Ook wordt gebruik gemaakt van toenamendiagrammen: lengtegroeisnelheid versus leeftijd is zo'n diagram. In dergelijke diagrammen komt de variatie in groeisnelheid goed in beeld. Een dergelijke kromme gaat voor hogere leeftijd richting 0 als de groei afneemt of stopt. Als de kromme op één individu betrekking heeft spreken we van een longitudinale groeikromme. De oudste bekende longitudinale groeikromme is afkomstig van graaf Philibert Gueneau de Montbeillard (1720–1785), die de lengte van zijn zoon met tussenpozen van pakweg een half jaar vanaf diens geboorte op 11 april 1759 tot de leeftijd van zeventien en een half jaar opgemeten heeft. De lengte-naar-leeftijd kromme hebben we in figuur 5 ingetekend in het Nederlandse groeidiagram voor jongens dat momenteel in de eerste lijn van de gezondheidszorg en in de kindergeneeskunde gebruikt wordt.

<sup>13</sup> R.H. Luecke et al. Mathematical representation of organ growth in the human embryo/fetus. *Int. J. Bio-Med. Comput.* (1995) 39:337-347.



**Figuur 5.** Groeikromme van de Montbeillard's zoon ingetekend op het groei-diagram voor Nederlandse jongens

In nevenstaande figuur 6 is de groeisnelheid van de Montbeillard's zoon getekend. We zien dat de groeisnelheid in de peuter-periode van na de geboorte tot de leeftijd van 3 jaar snel afneemt van zeg 30 cm/jaar naar 6 à 7 cm/jaar. In de kindertijd van 3 tot pakweg 11 jaar neemt de groeisnelheid gestaag af, met uitzondering van een lichte groeispuurt rondom het zevende levensjaar (ook wel de midgroeispuurt of kinderspuurt genoemd). Tijdens de adolescentie van 11 tot 18 jaar vindt de puberteitsgroei-spuurt plaats met een pieksnelheid van rond de leeftijd van 14,5 jaar.



**Figuur 6.** groeisnelheid van de Montbeillard's zoon

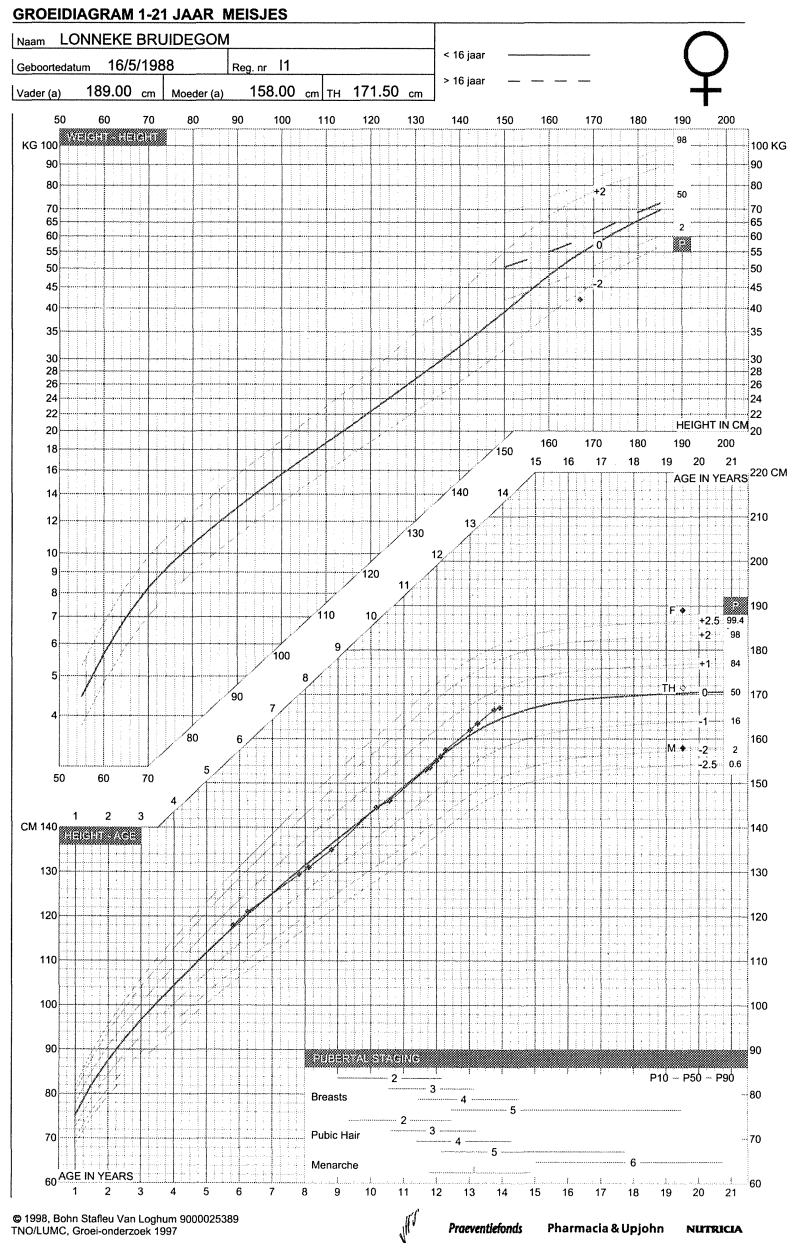
Overigens, de gegevens van Gueneau de Montbeillard's zoon zijn voor het nageslacht bewaard gebleven omdat graaf Georges Louis Leclerc de Buffon (1707–1788) deze opgenomen heeft in zijn bundel *À L'Histoire Naturelle. Supplément. Tome IV*.<sup>14</sup> Wanneer je deze tekst leest zul je ontdekken dat de Buffon niet alleen de puberteitsspuurt onderkent, maar ook de seizoensinvloeden op groei noemt en de variatie in lengte tijdens een dag opmerkt: in lente en zomer groeien kinderen nl. 2 tot 2,5 keer harder dan in herfst en winter en 's morgens is iedereen langer dan aan het einde van de dag (het verschil kan 1 à 1,5 cm zijn op een dag<sup>15</sup>). Hij is tevens de eerste wetenschapper die noteert dat meisjes eerder hun puberteitsspuurt hebben en eerder in lengte uitgegroeid zijn dan jongens.

In 1835 introduceerde Adolphe Quételet (1796–1874) in *Sur l'homme et le développement de ses facultés, essay d'une physique sociale*<sup>16</sup> het idee van de "gemiddelde mens" als de centrale waarde rondom welke de maten van een menselijk kenmerk zich groeperen volgens een normale verdeling. De gemiddelde mens van een bevolkingsgroep is volgens Quételet een individu waarvan elk van de fysiologische kenmerken gelijk is aan het gemiddelde van de fysiologische kenmerken van de andere individuen van de bevolking. Quételet mag met dit tweedelig verzamelwerk gerust de grondlegger van de moderne statistiek genoemd worden. Quételet introduceerde voor een breed lezerspubliek de eerste statistische studie van groei in lengte en gewicht van kinderen waarin niet de groei van een individu centraal staat, maar juist groepen van kinderen van dezelfde leeftijdsklasse en geslacht gemeten worden en van gemiddelde waarden uitgegaan wordt.

<sup>14</sup> Deze tekst is via de elektronische bibliotheek van de Nationale Bibliotheek van Frankrijk (<http://gallica.bnf.fr>) te raadplegen.

<sup>15</sup> De lengtefractie  $S$  na  $T$  uur, gemeten vanaf het moment dat men uit bed opstaat, wordt door D. Burgess (masters thesis, 1999, Australian Catholic University, North Sidney) geschat op  $S = \ln(-0.00216T + 2,7183)$ .

<sup>16</sup> Deze tekst is via de elektronische bibliotheek van de Nationale Bibliotheek van Frankrijk (<http://gallica.bnf.fr>) beschikbaar gesteld. Delen van de Engelse vertaling getiteld *Treatise on Man* uit 1842 zijn te vinden op website [www.maps.jcu.edu.au/hist/stats/quet](http://www.maps.jcu.edu.au/hist/stats/quet)



**Figuur 7.** Groeikromme van de Lonneke Bruidgom ingetekend op het groei-diagram voor Nederlandse meisjes.

De spreiding in de cijfers voor een bepaalde leeftijdsgroep kan het best in diagrammen duidelijk gemaakt worden door percentielen te introduceren. Percentiellijnen geven aan welk percentage van de groep een afmeting kleiner of gelijk aan de percentielwaarde heeft. In figuur 7 is bijvoorbeeld in het lengte-naar-leeftijd diagram de op één na bovenste kromme de 98<sup>e</sup> percentiel ofwel P<sub>98</sub>-lijn. Dit betekent dat in een grote groep Nederlandse meisjes van een bepaalde leeftijd 98% een lengte heeft die kleiner of gelijk is aan de P<sub>98</sub>-waarde op de gegeven leeftijd. Door de introductie van percentiellijnen krijg je dus een dwarsdoorsnede van een populatie te zien. Voor het maken van een dergelijk diagram is een transversaal groeionderzoek nodig. Met de percentiellijnen kun je elk individu vergelijken met leeftijdgenoten. In figuur 7 hebben we de lengtemetingen van Lonneke Bruidegom, dochter van een AMSTEL medewerker, genoteerd in het groeidiagram voor Nederlandse meisjes. Haar kromme volgt heel aardig de gemiddelde lengtekromme (aangeduid met P<sub>50</sub>) en ook is haar puberteitsspurts goed waarneembaar.

Op het lengte-naar-leeftijd diagram voor Nederlandse meisjes zie je overigens naast de percentielwaarden andere aanduidingen staan voor de referentielijnen: dit zijn zogenaamde standaarddeviatiescores (SDS). Zij geven de afwijking van het gemiddelde aan, uitgedrukt in het aantal standaarddeviaties (SD) dat de lengte verschilt van het gemiddelde voor deze leeftijdsklasse. Het grote voordeel van het gebruik van SDS-waarden is dat afstanden tussen SDS-lijnen gelijk zijn (bijvoorbeeld de afstand tussen 0 en 1 SDS is gelijk aan die tussen 1 en 2 SDS), dat sterk afwijkende lengtewaarden toch goed met een getalswaarde vastgelegd kunnen worden en dat een afbuiging van een groeikromme getalsmatig goed beschreven kan worden. Dit is voor de Wereldgezondheidsorganisatie reden geweest om te besluiten alle groeidiagrammen voortaan te baseren op SDS-lijnen. In de praktische oefeningen gaan we uitgebreid in op de Nederlandse groeidiagrammen en hoe deze te gebruiken zijn.

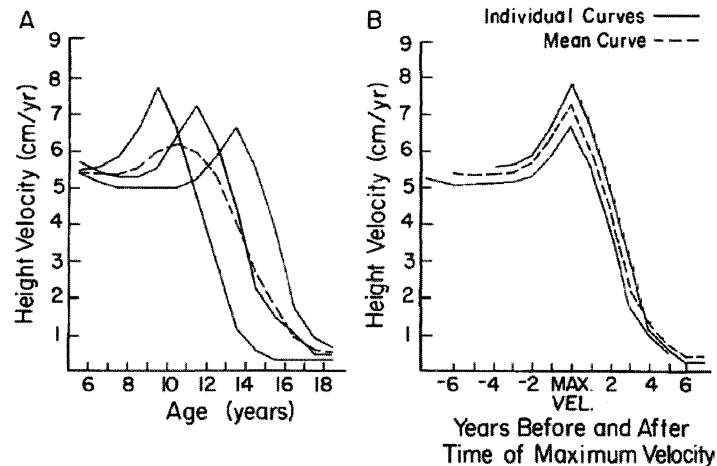
### 2.5. Hoe verloopt normale lengtegroei?

In het eerste levensjaar neemt de lengte met ongeveer 50% toe tot zo'n 75 cm en in het tweede levensjaar komt daar nog eens zo'n 12 à 13 cm bij. Je hebt dan ongeveer de helft van je eindlengte bereikt; vandaar de vuistregel "verwachte eindlengte = 2 × lengte op leeftijd van 2 jaar". Op voorspellingen van eindlengte komen we overigens later terug.

Vanaf 2 jaar wordt de groeisnelheid zo'n 6 cm per jaar. Dit wil niet zeggen dat de groei regelmatig verloopt; er zijn in de kinderjaren groeistuipten van 0,5 tot 2,5 cm in een paar dagen tijd, gevolgd door periodes waarin er hoegenaamd niets wijzigt. Ziekte kan een reden voor zo'n stilstaande periode zijn, maar na ziekte vindt in bijna alle gevallen een inhaalslag plaats, 'catch-up growth' genoemd, met soms een groeisnelheid van 400 keer de "gewone" snelheid.

Als een kind in de puberteit komt neemt de groeisnelheid ineens weer toe. Er is sprake van een groeispurts, die bekend staat als puberteitsspurts. Bij meisjes is de puberteitsgroeispurts zo'n 1,5 tot 2 jaar eerder dan bij jongens. Bij meisjes begint deze op de leeftijd van 10,5 à 11 jaar en bij jongens bij 12,5 à 13 jaar (ofschoon er grote variatie mogelijk is, zelfs bij tweelingen).

Overigens is de puberteitsgroeispuurt in groeidiagrammen minder uitgesproken dan in individuele groeikrommen. Dit komt doordat er een middeling van groeispuurten plaatsvindt die niet allemaal in dezelfde periode plaatsvinden en dit maakt de grafiek gladder. Zie onderstaande figuur.<sup>17</sup>



**Figuur 8.** (A) individuele groeisnelheidskrommen en hun gemiddelde (stippelijjn), die een individuele groeikromme niet goed representeert. (B) Dezelfde groeisnelheidskrommen en hun gemiddelde uitgezet tegen de tijd voor en na het tijdstip met pieksnelheid. Nu representeert de gemiddelde kromme wel goed een individuele groeikromme.

Na de puberteitsspuurt neemt de groei snel af. 98% van de meisjes stoppen met lengtegroei op de leeftijd van 16,5 jaar; bij jongens ligt deze leeftijd dicht bij 18 jaar. Bij meisjes komt de eerste menstruatie meestal pas nadat de pieksnelheid in de puberteitsspuurt geweest is. Je kunt er dan zeker van zijn dat de laatste fase van lengtegroei is ingetreden en dat het meisje niet veel langer meer zal worden. De lengte op het moment dat de menarche optreedt is dus een goede graadmeter voor de te verwachten eindlengte van meisjes. Op de website [www.medal.org](http://www.medal.org) van het Medical Algorithms Project, die een schat aan wiskundige verbanden tussen lichaamsgrootheden bevat, is de volgende formule te vinden:

leeftijd bij menarche (jr)	a	b
10	0,975	15,6
10,5	0,976	14,7
11	0,969	14,9
11,5	0,968	14,5
12	0,970	13,1
12,5	0,967	13,1
13	0,965	12,6
13,5	0,968	11,4
14	0,966	10,8
14,5	0,968	9,7
15	0,968	8,8
15,5	0,975	7,0
16	0,977	5,8

$$\text{voorspelde eindlengte (cm)} = a \times \text{lengte bij menarche (cm)} + b,$$

waarbij de constanten  $a$  en  $b$  uit bovenstaande tabel komen.

<sup>17</sup> Overgenomen uit B. Bogin, *Patterns of Human Growth*, Cambridge University Press (2<sup>e</sup> druk, 1999)

### 2.6. Wanneer begint en eindigt de puberteit?

Voor de Engelse wetgeving is het antwoord op bovenstaande vraag simpel: de puberteit begint wanneer een individu functioneel in staat is om een kind te verwekken en deze leeftijd is vastgesteld bij jongens op 14 jaar en bij meisjes op 12 jaar. In medische zin is de situatie veel complexer en bestrijkt de puberteit een periode van 2 tot 4,5 jaar waarin de seksuele rijping plaatsvindt. Puberteit treedt eerder op als er oudere broers en zussen zijn: tussen eerstgeborenen en zesde kind kan wel een jaar verschil zijn.

De puberteit is een periode in een mensenleven waarin veel verandert, zowel lichamelijk als geestelijk. De Engelse kinderarts J.M. Tanner heeft de ontwikkeling van de uitwendige geslachtskenmerken van jongens en meisjes tijdens de puberteit in stadia ingedeeld. In de groeidiagrammen (figuur 5 en 7) zijn rechtsonder de verschillende puberteitsstadia aangegeven met een horizontale lijn met daarop de  $P_{10}$ ,  $P_{50}$  en  $P_{90}$  percentielwaarden.

Voor meisjes is vooral het stadium van de mammaontwikkeling van belang als maat voor puberteitsontwikkeling. Vijf stadia worden onderscheiden:

- M1: alleen de tepel is verheven boven het vlak van de borst, zoals bij het jonge kind (prepubertair stadium);
- M2: 'budding'-stadium: knopvormige verheffing van de tepelhof (areola) en vergroting van de diameter van de areola; lichte welving van de omgeving van de areola;
- M3: verdere welving van de mamma; voortgezette vergroting van de diameter van de areola; eerste duidelijke vrouwelijke mammavorm;
- M4: toenemende vetafzetting; de areola vormt een secundaire verheffing boven het niveau van de mamma (deze verheffing komt slechts bij de helft van de meisjes voor en kan soms blijven bestaan in de volwassenheid);
- M5: volwassen stadium, areola valt (meestal) terug in het niveau van de borst en is sterk gepigmenteerd.

De ontwikkeling van de pubisbehaaring is in zes stadia verdeeld, van geen behaaring (P1) tot een volwassen behaaringpatroon (P6). In het groeidiagram voor Nederlandse meisje kun je aflezen dat de menarche, de eerste menstruatie, bij 80% van de meisjes optreedt tussen 11,7 en 14,9 jaar met al. mediaan 13,15 jaar (in 1997), ongeveer tweeënhalf jaar nadat Tanner-stadium M2 is ontstaan. Het tijdstip van de menarche is in ieder geval een belangrijk en goed te bepalen moment in de seksuele ontwikkeling. De menarche komt pas nadat de piek in de lengtegroeispuurt gepasseerd is en de groeisnelheid maximaal afneemt. Lange meisjes bereiken over het algemeen eerder seksuele volwassenheid dan korte meisjes, maar meisjes met een late puberteit en late groeispuurt worden in het algemeen langer dan degenen die eerder gaan menstrueren. Bij tweelingen of in extreme stress situaties is de menarche later in het algemeen. Er wordt gesuggereerd dat de menarche begint als een kritisch gewicht (47 kg, afhankelijk van ras) en een kritisch vetpercentage bereikt is. Voeding speelt in ieder geval een rol: anorexia patiënten, balletdanseressen en vrouwelijke atleten en gymnasten hebben vaker een latere menarche. In Europa en de VS treedt de menarche

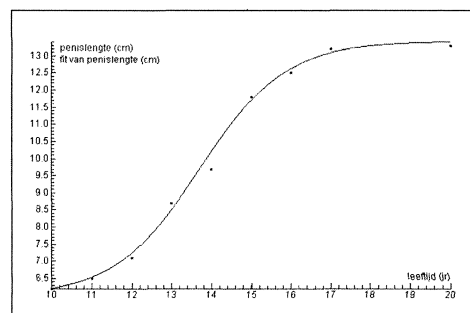
de afgelopen honderdvijftig jaar steeds vroeger op. Betere voeding in de eerste helft van de twintigste eeuw is de voornaamste reden. Op dit moment lijkt dit proces van vervroeging langzaam tot stilstand gekomen te zijn.

Andere lichamelijke veranderingen in de puberteit bij meisjes is de accumulatie van vet en de verandering van vetverdeling, zodat in deze periode het gewicht meer toeneemt dan tevoren, met relatief meer vetweefsel op de heupen. Terwijl na het tweede levensjaar tot de puberteitsspurten het gewicht toeneemt met 2,25 tot 3 kg per jaar, nemen meisjes tijdens de puberteitsspurten ongeveer 16 kg in gewicht toe. De piek van de gewichtstoename in de puberteit ligt ongeveer 3 maanden na de piek in de lengtegroei.

Bij jongens is het eerste teken dat de puberteit begonnen is de sterke toename in volume van de testes, ofschoon dit door de jongens zelf meestal nooit wordt opgemerkt. Kort daarna treden penisgroei en pubisbehaarung op, vanaf een testisvolume van 10 ml. Dit gaat dan samen met een lengtegroeierversnelling, die dus met name in de tweede helft van de puberteit plaatsvindt. Baardgroei en het bereiken van een volwassen beharingpatroon behoren tot de puberteitsveranderingen die het laatst voltooid zijn. Ook voor jongens wordt de puberteit in verschillende stadia ingedeeld. Voor de ontwikkeling van de genitaliën zijn dat:

- G1: testis, scrotum en penis hebben dezelfde grootte en vorm als bij het jonge kind (lengte  $\times$  breedte in mm van testes  $15 \times 10$ , volume  $< 2$  ml, penislengte 4 à 6 cm);
- G2: vergroting van scrotum en testis; de scrotumhuid wordt roder, dunner en gerimpeld; de penis vertoont nog geen of slechts weinig vergroting;
- G3: vergroting van de penis, vooral in de lengte, en verdere groei van testis, uitzakken van scrotum;
- G4: toenemende vergroting van de penis en het zichtbaar worden van de contouren van de glans, toenemende pigmentatie van scrotum (soms is dit stadium het gemakkelijkst te omschrijven als 'nog net niet volwassen');
- G5: volwassen stadium van penis en scrotum.

De kromme van de gemiddelde penislengte van Nederlandse jongens is S-vormig. Dit nodigt de wiskundige uit om na te gaan of dit met de sigmoïdale kromme van de vorm  $L = \frac{a}{1+e^{-bt}} + d$  goed beschreven kan worden. In nevenstaande figuur is het beste resultaat van de generaliseerde logistische regressie met  $a = 7,440$ ,  $b = 0,925$ ,  $c = 12,757$  en  $d = 5,990$  te zien.



**Figuur 9.** Gemiddelde penislengte van Nederlandse jongens.



### 2.7. Hoe lang kun je worden en kan de eindlengte voorspeld worden?

Mensen worden zelden langer dan 230 cm. De langste Nederlander ooit voor zover bekend was Rigardus (Rijn) Rijnout. De in 1959 overleden Reus van Rotterdam, die een afwijking aan zijn hersenklier had, was 237 cm. Dit is nog klein vergeleken met de vermoedelijk langste vrouw in de historie: dit is Trijntje Corneliszoon Keever uit Edam. Geboren in 1616 stierf ze op 2 juli 1633, 17 jaar oud en tijdens haar korte leven een kermisattractie met haar lengte tussen 255 en 260 cm. Haar overlijdensakte, schoenen en een schilderij naar ware grootte zijn te bewonderen in het Edams museum. Onomstotelijk bewijs dat zij inderdaad de langste vrouw ooit is bestaat niet. Misschien dat het Guinness Book of World Records versie 2000 om deze reden de Chinese Zeng Jenlian uit Yuiang als langste vrouw ooit noemt, met een lengte van 248 cm.

De langste man in de geschiedenis van wie er metingen beschikbaar zijn is onomstotelijk Robert Pershing Wadlow<sup>18</sup>, een Amerikaan geboren in 1918, die bij zijn dood op de leeftijd van 22 jaar 272 cm lang was. De langste, nog levende man resp. vrouw zijn (overigens niet geheel onbetwist) de Somalische vluchteling Xuseen Bisad, met een lengte van 237 cm, resp. de Chinese De-Fen Ya met een lengte van 235 cm. De kortste, nog levende man is vermoedelijk de Taiwanees Lin Yu-cheh, met een lengte van 67,5 cm. De Zuid-afrikaanse Madge Bester wordt gezien als de kleinste vrouw met haar 65 cm. Op diverse websites<sup>19</sup> zijn overzichten met dit soort gegevens te vinden.

Extreme lengtes zijn overigens geen pretje. Afgezien van lichamelijke en psychische klachten die hier vaak mee gepaard gaan, lopen lange en korte mensen dagelijks op tegen problemen met gebruiksvoorwerpen, vervoermiddelen, gebouwen, etc. die niet op hun afmetingen berekend zijn. Diverse clubs<sup>20</sup> behartigen de belangen van mensen met een extreme lengte of een groeistoornis. Zij fungeren ook als verenigingen om lotgenoten te ontmoeten en om samen leuke dingen te doen. Een van de conclusies uit de Nederlandse groeistudie van 1997 is overigens dat de gemiddelde lengte van de autochtone Nederlandse bevolking de grootste in Europa is en dat deze gemiddelde lengte nog steeds toeneemt. Het is dan ook niet zo gek dat de hoogte van plafonds en deuren per 1 januari 2003 met 20 cm omhoog gaan. Volgens een recent bouwbesluit<sup>21</sup> gaat de deurhoogte in nieuwbouwwoningen van 210 naar 230 cm, de plafondhoogte van 240 naar 260 cm en de trapopgangen worden verhoogd van 200 naar 230 cm.

De eerste vraag — hoe lang kun je worden? — is nu wel voldoende beantwoord. Maar hoe zit het met het voorspellen van de eindlengte en waarom wil je dit doen? De belangrijkste reden is nieuwsgierigheid, maar soms wil iemand

<sup>18</sup> Op de website [www.altonweb.com/history/wadlow](http://www.altonweb.com/history/wadlow) kun je een levensbeschrijving en groeicijfers vinden.

<sup>19</sup> Zie [hilda.thevalkyrie.com/aboveall/tallest.htm](http://hilda.thevalkyrie.com/aboveall/tallest.htm), over lange vrouwen alleen, en [members.shaw.ca/harbord/heights.html](http://members.shaw.ca/harbord/heights.html), over lange en korte mensen in het algemeen.

<sup>20</sup> In Nederland heb je de Klub Lange Mensen ([www.languit.nl](http://www.languit.nl)) en de Belangenvereniging van Kleine Mensen ([www.bvkm.nl](http://www.bvkm.nl)).

<sup>21</sup> Zie [www.vrom.nl/Docs/wonen/bouwbesluitSTB.pdf](http://www.vrom.nl/Docs/wonen/bouwbesluitSTB.pdf) of [www.vrom.nl/Docs/wonen/artikel\\_bouwbesluit\\_lang.doc](http://www.vrom.nl/Docs/wonen/artikel_bouwbesluit_lang.doc)

ook vroegtijdig weten of hij/zij aan eisen voor bepaalde beroepen of sporten zal voldoen. De minimale lengte om bij de Koninklijke Luchtmacht<sup>22</sup> te mogen werken is bijvoorbeeld 155 cm (voor vrouwen) en 160 cm (voor mannen). Piloten mogen niet langer dan 193 cm en niet korter dan 163 cm zijn.

Een wonderformule om de eindlengte te voorspellen bestaat niet. Op zijn best kun je een schatting geven van of een verwachting uitspreken over de eindlengte. In de groeidiagrammen (figuur 5 en 7) kom je er zo'n eindlengtevoorspelling tegen: rechts in het lengte-naar-leeftijd diagram staan aan de rechterkant punten voor met de aanduiding F, M en TH. Ze horen bij de lengte van de biologische vader en moeder (F resp. M) en de streeflengte (TH, target height). De streeflengte is de lengte die een kind zou bereiken op basis van genetisch potentieel. De formules zijn voor Nederlandse kinderen (in cm):

$$TH_{\text{jongen}} = \frac{LV + LM + 6,5}{2} + 4,5 \quad \text{en} \quad TH_{\text{meisje}} = \frac{LV + LM - 6,5}{2} - 4,5$$

waarbij LV resp. LM staat voor de lengte van de biologische vader resp. moeder. Het getal 6,5 komt overeen met de helft van het gemiddelde lengteverschil in cm tussen volwassen Nederlandse mannen en vrouwen (volgens de groeicijfers uit 1997); het getal 4,5 heeft te maken met de verwachte lengtetoeename voor de komende generatie. Twee opmerkingen willen we nog kwijt over deze formule voor de streeflengte.

1. Elk land hanteert zijn eigen formule voor streeflengte. Duitsland gebruikt bijvoorbeeld de oorspronkelijk door J.M. Tanner ontwikkelde formule streeflengte = gemiddelde ouderlengte  $\pm$  6,5 cm, waarbij alleen gecorrigeerd wordt voor het gemiddelde verschil van 13 cm in de eindlengte tussen mannen en vrouwen. In Zwitserland is d.m.v. regressieanalyse de volgende formule gevonden: streeflengte (in cm) = 0,718  $\times$  gemiddelde ouderlengte + 57,6 (voor jongens), en + 44,6 (voor meisjes).
2. De formule voor de streeflengte zegt niets over het individu zelf maar enkel over de lengte van het nageslacht van de ouders met een bepaalde lengte. Elk kind uit het gezin heeft dezelfde streeflengte.

Allerlei formules zijn in omloop die wel rekening houden met de reeds bereikte lengte van een kind. Een simpele formule van deze soort zijn we al tegen gekomen: bij de leeftijd van 2 jaar is een verdubbeling van de lengte een aardige maatstaf. Als je deze formule toepast op de lengtegegevens van de Montbeillard (met een lengte van 89,9 cm op 2 jaar), dan zou een eindlengte van 179,8 cm voorspeld zijn en dat is een onderschatting van de bereikte eindlengte van ongeveer 6,5 cm. Een verbetering in de voorspelde eindlengte krijg je door lineaire regressie voor jongens en meisjes apart toe te passen op longitudinale data, waarbij de bereikte eindlengte uitgezet wordt tegen de lengte bij 2 jaar. De gegevens uit de Fels Longitudinale Studie<sup>23</sup> leveren de volgende formules

<sup>22</sup> Zie [www.werkenbijdeluchtmacht.nl](http://www.werkenbijdeluchtmacht.nl)

<sup>23</sup> Voor informatie over het Fels onderzoeksinstituut in de Amerikaanse staat Ohio verwijzen we naar [www.med.wright.edu/lhrc/fels.html](http://www.med.wright.edu/lhrc/fels.html)

op voor blanke Amerikaanse kinderen (in cm):

$$\begin{aligned}\text{eindlengte}_{\text{jongen}} &= 57,7 + 1,37 \times \text{lengte bij 2 jaar} \\ \text{eindlengte}_{\text{meisje}} &= 25,0 + 1,17 \times \text{lengte bij 2 jaar}\end{aligned}$$

Met deze formule is de voorspelde eindlengte van de Montbeillard's zoon gelijk aan 180,9 cm; inderdaad een kleine verbetering. Maar wat mogen we ook verwachten van dit spelen met een formule bedoeld voor kinderen met een andere achtergrond?

Een betere methode voor het voorspellen van de eindlengte is afkomstig van Khamis en Roche, die een lineair verband tussen de eindlengte, de gemiddelde ouderlengte en de lengte en het gewicht van een kind tussen 4 en 17 jaar veronderstelt. De algemene formule is dus

$$\text{eindlengte} = a + b \times L + c \times G + d \times \text{GLO},$$

waarbij L resp. G de huidige lengte resp. gewicht is, GLO staat voor de gemiddelde lengte van de biologische ouders, en  $a$ ,  $b$ ,  $c$  en  $d$  parameters zijn die van leeftijd en geslacht afhangen. Voor meisjes op 14-jarige leeftijd geldt bijvoorbeeld volgens deze methode

$$\text{eindlengte} = 0,82360 + 0,85062 L - 0,13999 G + 0,20235 \text{ GLO}.$$

Voor Lonneke Bruidegom (zie figuur 7) levert dit een verwachte eindlengte van 172,1 cm op. Deze voorspelde lengte ligt iets boven de streeflengte van 171,5 cm. Tellen we het gemiddelde lengteverschil van 7,6 cm tussen 21-jarige Nederlandse en Amerikaanse vrouwen bij de berekende eindlengte op dan komen we op een voorspelde eindlengte van 179,7 cm. Dit is wellicht iets realistischer, hoewel het gebruik van het gewicht in de formule tot nadenken zet: Nederlandse meisjes zijn namelijk volgens recente cijfers gemiddeld zwaarder dan Amerikaanse leeftijdsgenoten en dit gewichtsverschil neem je niet mee in het toepassen van de Amerikaanse formule voor een Nederlands meisje.

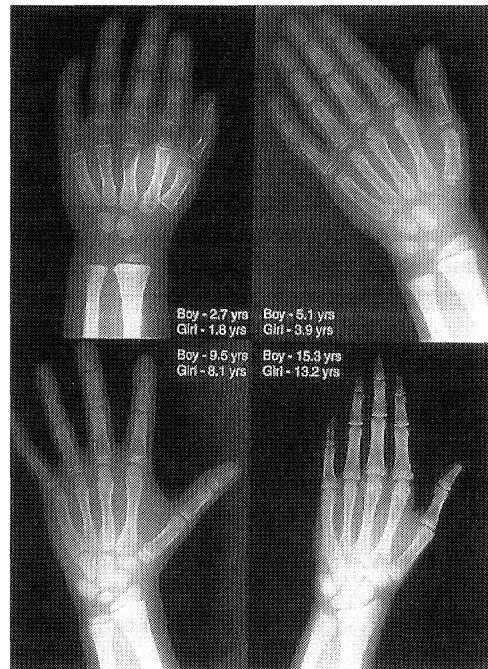
Voor de beste schatting van de eindlengte worden formules gehanteerd die ook rekening houden met de rijping van het skelet. De volgende vraag gaat hierover.

### 2.8. Wat is botleeftijd en wat wordt er mee gedaan?

De ontwikkeling van het skelet, uitgedrukt in botleeftijd of skeletrijpingsscore, is een betere graadmeter voor de rijping van een kind dan de chronologische leeftijd alleen. De botrijping wordt beoordeeld door een röntgenfoto van de linkerhand en pols te vergelijken met referentie-atlasen, waarvan er twee het meest in gebruik zijn. De atlas van Greulich en Pyle<sup>24</sup> bestaat uit een reeks in de dertiger jaren opgenomen röntgenfoto's van speciaal geselecteerde 0,5- tot 18-jarige jongens en meisjes uit Cleveland, Ohio. Bij de foto van een kind moet men de meest bijpassende referentiefoto zoeken en dit geeft dan een schatting

<sup>24</sup> W.W. Greulich & S.J. Pyle, *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. Stanford University Press, California, 1959.

voor de botleeftijd. In figuur 10<sup>25</sup> is goed te zien dat de foto's er verschillend uitzien voor verschillende leeftijd vooral wat betreft de ruimtes tussen botjes.



Figuur 10. Bepaling van botleeftijd via röntgenfoto's.

De atlas van Tanner en Whitehouse<sup>26</sup> is gebaseerd op referentiefoto's van Engelse kinderen uit de jaren vijftig. Volgens de TW-methode worden 20 botjes — spaakbeen (radius), ellepijp (ulna), zeven handwortelbeentjes (carpalia), drie middenhandsbeentjes (metacarpalia) en acht vingerkootje (falangen) — apart gescoord, waarna deze individuele scores worden opgeteld tot een carpale score (optelling van alleen handwortelbeentjes), een RUS-score (optelling zonder handwortelbeentjes) en een totale score (optelling van alle 20 botjes). Deze methode is in principe nauwkeuriger dan de Greulich-Pyle methode omdat er rekening gehouden wordt met de variatie van verschillende handbotjes. De RUS-score (Radius-Ulna-Short bone score) wordt gebruikt in voorspellingen van de eindlengte. De volgende type formules worden gehanteerd:

$$\text{eindlengte} = \text{lengte} + b \times \text{RUS.score} + \text{constante}$$

$$\text{eindlengte} = \text{lengte} + a \times \text{ouderlengte} + b \times \text{RUS.score} + \text{constante},$$

waarbij  $a$  en  $b$  parameters zijn die van leeftijd en geslacht afhangen.

Een tweede toepassing van RUS-scores is het schatten van de leeftijd van mummies en van kinderen zonder ouders die ergens asiel aanvragen. In het

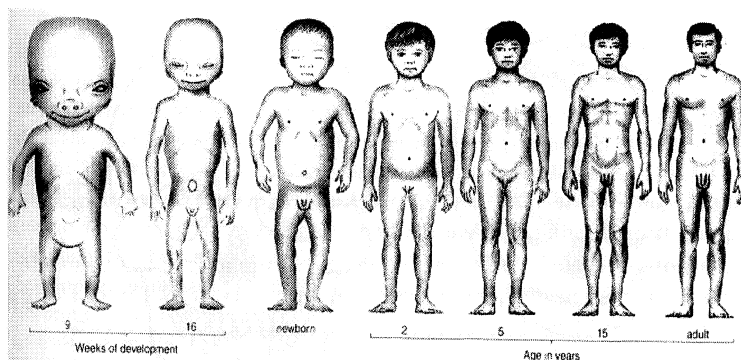
<sup>25</sup> Overgenomen uit J.K.H. Wales, *Clinicians' Guide To Growth Disorders*, Arnold Publishers, London, 2002, p. 19.

<sup>26</sup> J.M. Tanner et al. *Assessment of Skeletal Maturity and prediction of adult height (TW3 method)*, 3<sup>e</sup> druk, Saunders Harcourt Publishers, 2001.

laatste geval (en dat zijn zo'n miljoen kinderen) ontbreken vaak officiële documenten die uitsluitsel geven over de exacte leeftijd van een kind of zijn de identiteitspapieren onbetrouwbaar. Een goede leeftijdsbepaling is belangrijk omdat de rechten en plichten voor minderjarige asielzoekers anders is dan voor volwassenen. In veel Europese landen<sup>27</sup> wordt daarom bij asielzoekende kinderen altijd een medische test gedaan waarvan radiologisch onderzoek onderdeel uitmaakt.

### 2.9. Hoe veranderen de proporties van het menselijk lichaam?

Wie op tekenles gaat en daar afbeeldingen van mensen maakt, moet eerst meer leren over de normale menselijke afmetingen en met name over de onderlinge verhoudingen van lichaamsdelen. Deze veranderen ook van baby tot volwassene, zoals in onderstaande figuur<sup>28</sup> goed te zien is. Merk het relatief grote hoofd van de foetus op.



**Figuur 11.** Veranderingen in uiterlijke vorm van het menselijk lichaam.

In onderstaande tabel staat de verhouding van de gemiddelde lichaamslengte tot de hoofdlengte tijdens verschillende levensfasen.

<i>Leeftijd (jaar)</i>	1	4	8	12	16	volwassen	oud
<i>lengte : hoofdlengte</i>	4	5	6.5	7	7.5	8	7

Michelangelo's beroemde beeldhouwwerk in Florence<sup>29</sup> dat de jeugdige David die Goliath verslaat voorstelt heeft de ideale lichaamsmaten. De uitgebeelde persoon heeft een lengte van 7 hoofdlengtes, iets te klein, maar bedoeld om enerzijds de jeugdigheid te accentueren en anderzijds rekening te houden met perspectivische vertekening wanneer een toeschouwer van beneden af naar het beeld kijkt.

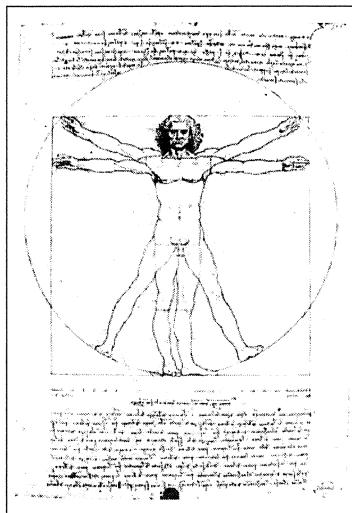
<sup>27</sup> Zie B. Ferenci, Separated Refugee Children in Austria, *International Journal of Refugee Law*, Vol. 12, no. 4. pp. 525–547.

<sup>28</sup> Overgenomen uit David Sinclair en Peter Dangerfield, *Human Growth after Birth*, 6<sup>e</sup> druk, Oxford University Press, 1998, p. 125.

<sup>29</sup> Zie het webadres [www.maths.adelaide.edu.au/pure/pscott/place/pm10/pm10.html](http://www.maths.adelaide.edu.au/pure/pscott/place/pm10/pm10.html)

In de schilder- en beeldhouwkunst wordt ook wel eens doelbewust afgeweken van de juiste lichaamsverhoudingen. Michelangelo's Madonna met Kind in de Onze-Lieve-Vrouwekerk te Brugge is daar een voorbeeld van: het kind heeft een relatief groot hoofd op een volwassen lichaam als verwijzing naar de grote geest en de grootste daden die nog verricht gaan worden.

Wereldberoemd is nevenstaande tekening van Leonardo da Vinci waarin hij een menselijke figuur naar het idee van Vitruvius afgebeeld heeft. Vitruvius had in zijn boek *De Architectura* als bewijs voor de harmonie en volmaaktheid van het menselijk lichaam beschreven hoe een welgebouwde man met gespreide handen en voeten precies past binnen de meest volmaakte wiskundige figuren, de cirkel en het vierkant. De navel is het centrum van de cirkel die de armen en voeten omvat. De verhouding tussen navelhoogte tot lichaamslengte is gelijk aan de gulden snede ( $\approx 8/5$ ). Het vierkant, met de penis in het midden ter verwijzing naar vruchtbaarheid, suggereert dat de spanwijdte gelijk is aan de lichaamslengte. Dit klopt in werkelijkheid ook wel aardig. Andere verhoudingen zijn: schouderbreedte is een kwart van de lengte, beenlengte is de helft van de lengte, kniehoogte is eenvierde van de lengte. Er is veel wiskundig interessante zaken te melden over deze figuur; we verwijzen naar de website [www.aiwaz.net/Leonardo](http://www.aiwaz.net/Leonardo).



**Figuur 12.** Da Vinci's ManDavid.

Allometrie houdt zich bezig met de verhoudingen van lichaamsgrootheden. De allometrische vergelijking zegt dat een grootheid evenredig is met een macht van een andere grootheid, waarbij de evenredigheidsconstante en de exponent vaak alleen constanten zijn voor een bepaalde periode. Lowe's verband<sup>30</sup> tussen oppervlak van het menselijk lichaam (in m<sup>2</sup>) en het lichaamsgewicht (in kg)

$$\text{lichaamsoppervlak} = 0,1 \times \text{lichaamsgewicht}^{0,66}$$

is een voorbeeld van zo'n vergelijking. Allometrische vergelijkingen en de verhoudingen van lichaamsmaten spelen een grote rol in de biomechanica, bijvoorbeeld om het zwaartepunt en het traagheidsmoment van een bewegende mens goed te kunnen schatten en om daaruit verdere conclusies te kunnen trekken over het verloop van een beweging.

Tot slot nog iets over wetmatigheden in de ontwikkeling van een gezond menselijk lichaam. Het hoofd is altijd verder gevorderd in de rijping dan de romp, en de romp is op zijn beurt weer verder in de ontwikkeling dan de ledematen. De perifere delen zijn eerder in ontwikkeling dan de centraler gelegen delen: de voet is eerder in ontwikkeling dan het onderbeen en dat op zijn beurt weer eerder dan het bovenbeen. Tijdens de groeispurt gaan handen en voeten het eerst sneller groeien, dan de onderbenen en onderarmen, vervolgens de

<sup>30</sup> Zie de website [www.medal.org](http://www.medal.org) van het Medical Algorithms Project

bovenbenen en bovenarmen, gevolgd door heupen en borstkas, en dan de schou-  
ders. Als laatste groeit de romp. De voeten stoppen het eerst met groeien, voor  
bijna alle ander delen van het skelet.

### 2.10. Kun je lichaamsgroei wiskundig modelleren?

Het antwoord is ja. We nemen als voorbeeld<sup>31</sup> de gemiddelde lengtegroei van  
Nederlandse kinderen. Het zelf bedenken van een wiskundig model gaat hierbij  
veel te ver en is waarschijnlijk tot mislukken gedoemd. Maar het uitproberen  
van een algemeen aanvaard en veelgebruikt model in de kindergeneeskunde  
hoort wel tot de mogelijkheden. We behandelen hier het zogenaamde KKP-  
model.<sup>32</sup> In dit wiskundige model worden drie componenten gebruikt die elk  
met een groeifase geassocieerd zijn:

1. *Kleutertijd* (0-3 jaar): geremde groei, waarbij lengtetoeename vanaf de ge-  
boorte exponentieel afneemt. De bijpassende formule is:

$$L_1 = a_1 - b_1 e^{-c_1 t}.$$

2. *Kindertijd*: lengtetoeename neemt lineair af (denk terug aan de groei van  
meisjes met Turner's syndroom) en leidt tot de volgende formule:

$$L_2 = a_2 t^2 + b_2 t + c_2.$$

3. *Puberteit*: logistische groei voor de bijdrage van de puberteitsspurts aan de  
lengte, met al. formule:

$$L_3 = \frac{a_3}{1 + e^{c_3 - b_3 t}}.$$

Hierbij zijn  $a_1, b_1, c_1, a_2, b_2, c_2, a_3, b_3$  en  $c_3$  parameters met positieve waarden,  
die op basis van de groeicijfers bepaald worden. De gemiddelde lengte  $L$  wordt  
op elke leeftijd gegeven door de som  $L_1 + L_2 + L_3$ .

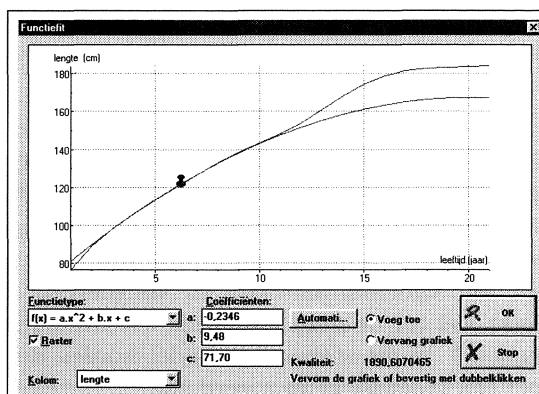
Hoe gaan we met dit model aan de slag? Omdat de component voor de  
kindertijd het enige onderdeel met niet-geremde groei is en we toch een realis-  
tische formule willen vinden voor lengtegroei van 0 tot 21 jaar is het verstandig  
hiermee te beginnen. We zoeken een bergparabool die enerzijds de groei tussen  
het derde en tiende levensjaar aardig beschrijft en anderzijds zijn maximum  
bereikt rondom de leeftijd van 20 jaar. De kleinste kwadratenmethode werkt  
in dit geval niet; we selecteren dan maar handmatig en op het oog een geschikte  
bergparabool. In onderstaande schermafdruck (figuur 13) zie je onze keuze van

$$\text{lengte} = -0,235 \text{leeftijd}^2 + 9,5 \text{leeftijd} + 71,7.$$

<sup>31</sup> Overgenomen uit André Heck, Een computerwerkplaats voor wiskunde. In *CWI vakantie-  
cursus 2000*.

<sup>32</sup> In het Engels ICP-model genoemd, naar de fasen Infancy, Childhood en Puberty. zie  
J. Karlberg et al. Linear growth retardation in relation to the three phases of growth.  
In *Causes and Mechanisms of Linear Growth Retardation*. Waterlow & Schürch (red),  
Proceedings I/D/E/G/C Workshop, London, U.K., 1993. Elektronisch beschikbaar op  
webadres [www.unu.edu/unupress/food2/uid06e/uid06e00.htm](http://www.unu.edu/unupress/food2/uid06e/uid06e00.htm)

De punaise in de schermafdrruk geeft aan dat we op die plaats de benadering vastgepind hebben. Door een ander punt op de parabool met de muis te verslepen is een andere tweedegraads kromme te maken. Als je de punaise door dubbelklikken losmaakt, kun je de parabool transleren. Op deze manier kun je in Coach op eenvoudige wijze met de muis in de hand een kromme van een voorgeschreven vorm construeren.

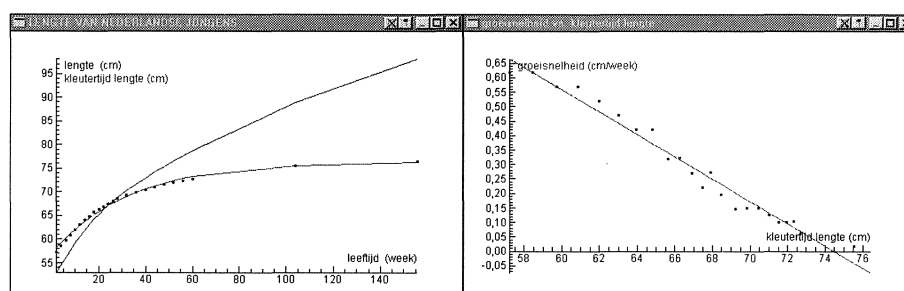


**Figuur 13.** Handmatige bepaling van de kromme voor groei in kinderperiode.

We verschuiven deze parabool in verticale richting zodanig dat een positieve bijdrage aan de totale lichaamslengte optreedt vanaf de leeftijd van 6 maanden. Kortom, we nemen als formule:

$$L_2 = -0,235t^2 + 9,5t - 4,7.$$

We trekken vervolgens deze bijdrage af van de groeicijfers voor lengtegroei in de eerste drie levensjaren. We krijgen zo aangepaste cijfers voor de lengte in de kleuterperiode. We veronderstellen geremde groei met een lineair afnemende groeisnelheid. Hoe goed of slecht dit model is merk je als je de groeisnelheid uitzet tegen de lengte. In het diagramvenster rechts in figuur 14 is de beste rechte lijn volgens de kleinste kwadratenmethode bij de punten getekend.



**Figuur 14.** Lengtegroei in de kleuterperiode

Links staan de grafieken van de oorspronkelijke groeicijfers in de kleuterperiode en de aangepaste cijfers, samen met de handmatig bepaalde kromme met formule

$$L_1 = 76,4 - 19,4e^{-1,56t},$$

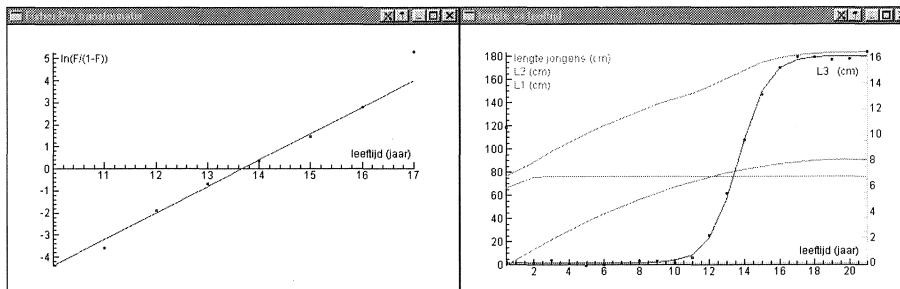
waarbij de leeftijd  $t$  in weken gegeven is.



Komen we tenslotte bij de bijdrage van de puberteitsspurten. We trekken eerst de bijdragen  $L_1$  en  $L_2$  af van de gegeven groeicijfers en krijgen zo de bijdrage van de puberteitsspurten aan de lengte, genoteerd met  $L_3$ . Zoals in figuur 15 te zien is, lijkt de grafiek van  $L_3$  inderdaad op een logistische kromme. Met een trial-and-error methode kun je geschikte waarden vinden voor de parameters in de formule van een logistische kromme. Rechts in figuur 15 is de grafiek getekend van

$$L_3 = \frac{16,1}{1 + e^{16,4-1,2t}}.$$

De overeenstemming met de getekende punten, afkomstig van de echte groeicijfers uit 1997, is frappant.



**Figuur 15.** Bijdrage van de puberteitsspurten aan de lengte

Denk niet dat het KKP-model het enige succesvolle wiskundige model voor lengtegroei van jongens en meisjes is. In de literatuur<sup>33</sup> zijn diverse andere modellen te vinden. Twee gangbare modellen met respectievelijk 9 en 7 parameters zijn:

- Het trilogistische model van Bock en Thissen<sup>34</sup>, dat de volgende formule voor lengtegroei  $L$  hanteert:

$$L(t) = \frac{\theta_1}{1 + \exp\left(\frac{\theta_2 - t}{\theta_3}\right)} + \theta_9 \left( \frac{1 - \theta_8}{1 + \exp\left(\frac{\theta_4 - t}{\theta_5}\right)} + \frac{\theta_8}{1 + \exp\left(\frac{\theta_6 - t}{\theta_7}\right)} \right).$$

- Het JPPS-model<sup>35</sup>, met al. formule:

$$L(t) = \theta_1 \left( 1 - \frac{1}{1 + (t/\theta_2)^{\theta_3} + (t/\theta_4)^{\theta_5} + (t/\theta_6)^{\theta_7}} \right).$$

<sup>33</sup> Zie F. Falkner & J.M. Tanner (red) *Human growth: a comprehensive treatise*. Vol. 3. Plenum Press, New York, 2<sup>e</sup> druk, 1986.

<sup>34</sup> Bock & Thissen, Fitting multicomponent models for growth in stature. In *Proceedings of the Ninth International Biometric Conference, Boston, August 22-27, 1976*, pp. 431-442, The Biometric Society, Raleigh, North Carolina.

<sup>35</sup> Jolicoeur et al. A lifetime asymptotic growth curve for human height. *Biometrics*, 44: 995-1003, 1988.

Wil je deze modellen kunnen toepassen dan moet je wel de beschikking hebben over een rekenprogramma dat niet-lineaire regressie toestaat en kennis of ervaring hebben in het schatten van beginwaarden van parameters. Het trilogistische model, toegepast op de gemiddelde lengte van Nederlandse jongens, levert als benadering op:

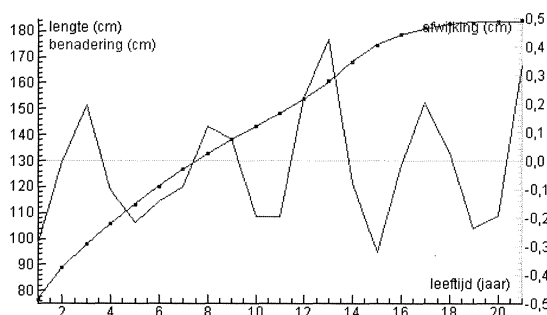
$$L(t) = \frac{48,1}{1 + e^{-2,29(t+0,09)}} + \frac{101,5}{1 + e^{-0,33(t-3,23)}} + \frac{34,9}{1 + e^{-0,71(t-13,32)}}$$

Afwijkingen met de echte groeicijfers zijn tussen 0 en 21 jaar minder dan 1 cm. Belangrijkste oorzaak van de tamelijk grote afwijkingen is dat de groei in het eerste levensjaar er niet zo goed mee beschreven wordt. Laat je deze periode weg en pas je het model toe op de groei tussen 1 en 21 jaar dan benaderen de resultaten de echte groeicijfers tot op een millimeter. Hetzelfde geldt voor het JPPS-model: de beste formule voor lengte tussen 1 en 21 jaar is

$$L(t) = 184,0 \left( 1 - \frac{1}{1 + (t/12,45)^{13,18} + (t/7,43)^{2,27} + (t/2,91)^{0,33}} \right)$$

en wijkt minder dan 2 mm af van de echte groeigegevens.

Wij kunnen tevreden zijn met het resultaat van het KKP-model. In figuur 16 zijn de bijdragen aan de lengte van de drie componenten bij elkaar opgeteld en samen met de echte groeigegevens getekend. De afwijking tussen de echte en berekende lengtes zijn minder dan een halve centimeter over de hele periode van geboorte tot volwassen lengte.



**Figuur 16.** KKP-model voor gemiddelde lengte van Nederlandse jongens

En dit alles met de betrekkelijk eenvoudige formule

$$L(t) = -19,4 e^{-1,56t} - 0,235 t^2 + 9,5 t + 71,7 + \frac{16,1}{1 + e^{16,4-1,2t}},$$

die helemaal opgebouwd is uit drie op school behandelde wiskundige modellen.

De opdracht wordt natuurlijk interessanter als je ook de gemiddelde lengte van Nederlandse meisjes met het KKP-model bestudeert. De formule wordt dan

$$L(t) = -18,7 e^{-1,65t} - 0,256 t^2 + 9,8 t + 69,7 + \frac{8,6}{1 + e^{12,4-1,1t}}$$

Je vindt dan een pubertaire groeispuurt met maximale lengtetoeename gemiddeld op de leeftijd van 11 jaar en 4 maanden en een bijdrage aan de volwassen lengte van 8,6 cm (bijna de helft van de 16,1 cm bij jongens). Je vindt zo een getalsmatige onderbouwing van het gegeven dat meisjes eerder in de puberteit geraken en ook eerder de bijpassende groeispuurt doormaken.

Longitudinale groeikrommen worden overigens op eenzelfde manier wiskundig gemodelleerd. Een van de meest populaire modellen bestaat uit sommen van bijdragen die logistisch van aard zijn. De formule is dan

$$L(t) = L(0) + \sum_{i=1}^N \frac{a_i}{1 + e^{c_i - b_i t}},$$

met  $N = 2$  (bilogistisch),  $N = 3$  (trilogistisch) en zelf  $N = 6$  (hexalogistisch). Ook worden veel wiskundige modellen gebruikt van de vorm  $L(t) = g(t) + M(t)(U - g(t))$ , waarbij  $g(t)$  een formule voor de groeikromme vóór de puberteit is,  $M(t)$  een relatieve maat voor de volwassenwording (maturatie) op leeftijd  $t$  is en  $U$  de eindlengte is. In het Kanefuji-Shohoji model<sup>36</sup> wordt bijvoorbeeld voor  $g(t)$  het groei-model van Count voor prepubertaire groei  $C + Dt + E \ln(1 + t)$  gekozen en wordt voor de maturatiefunctie  $M(t)$  de formule van Gompertz gebruikt, d.w.z.  $M(t) = \exp(-\exp(A - Bt))$ . Voor ander modellen verwijzen we naar het tijdschrift *Growth, Development & Aging*, dat bol staat van groei-modellen.

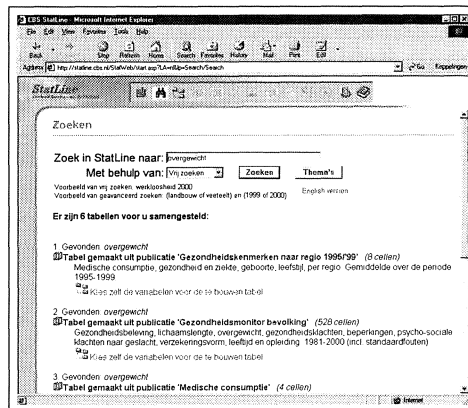
### 2.11. Hoe kom je aan actuele groeicijfers?

Als je groei van de huidige Nederlandse schoolkinderen wilt bestuderen is het van groot belang om de groeicijfers van de recentste landelijke groeistudie te gebruiken. Wil je ze vergelijken met leeftijdgenoten uit andere landen, dan moet je ook daar de up to date gegevens van hebben. En dan bedoelen we de cijfers en niet enkel en alleen groeidiagrammen. Je kunt natuurlijk vakliteratuur raadplegen en de groeicijfers daar uit overnemen, maar zoeken op Internet levert met veel speurwerk en wat geluk ook recente cijfers op. Echter niet voor Nederlandse kinderen! Commerciële motieven zorgen er wellicht voor dat de gegevens niet on-line aanwezig zijn. We zullen de belangrijkste cijfers van gemiddelde aan het einde van dit artikel bijsluiten.

Wat je wel kunt vinden op Internet zijn de Nederlandse cijfers van gemiddelde lengte, gewicht en overgewicht voor volwassenen in de afgelopen jaren (desgewenst uitgesorteerd naar geslacht, opleidingsniveau en verzekeringsvorm). Hiervoor kun je terecht bij de StatLine database van het Centraal Bureau voor Statistiek terecht; het webadres is [statline.cbs.nl](http://statline.cbs.nl). Tussen twee haakjes, deze informatiebron is zeer aan te bevelen als je leerlingen praktische opdrachten en profielwerkstukken wilt laten doen waarbij statistische gegevens nodig zijn. We illustreren hoe dit kan gaan aan de hand van cijfers over overgewicht.

<sup>36</sup> K. Kanefuji & T. Shohoji, On a growth model of human height. *Growth, Del. & Aging*, 54 (1990) 155-165.

Op de website aangekomen kun je gelijk een zoekactie doen. In onderstaande schermafdruk zie je een deel van het resultaat met de zoekstring "overgewicht". De eerste twee tabeltitels lijken al gelijk prijs en vermelden dat ze bij de publicatie Gezondheidsmonitor bevolking horen. Dit is informatie over waar de data uit de dataverzameling van CBS gehaald worden.



Figuur 17. StatLine startscreen.

Als je klikt op de tweede hyperlink dan krijg je een uitgebreide tabel met gegevens vanaf 1989, waarvan hiernaast een klein deel te zien is.

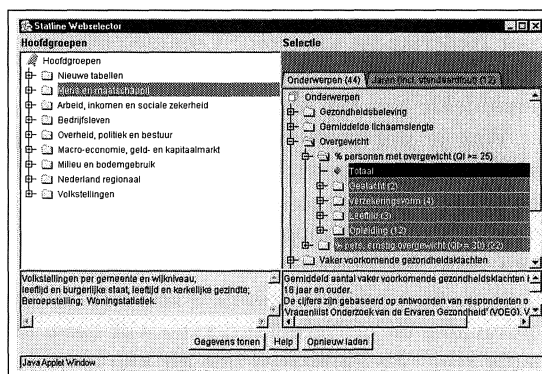
Gezondheidstoestand van de Nederlandse bevolking

Onderwerpen: Overgewicht

Jaren (incl. standaardfout)	% personen met overgewicht (Q1 >= 25)		Verzekeringsvorm		Leeftijd			L		
	Totaal	Geslacht	Mannen	Vrouwen	Totaal IZA/IZR					
					Overig	44 jaar of ouder	64 jaar of ouder			
1989	35,4	39,0	32,0	36,7	33,3	31,7	33,6	24,2	48,2	51,3
1990	34,9	39,6	30,6	37,1	31,8	32,1	31,7	25,6	47,2	45,3
1991	35,1	39,3	31,1	36,1	33,6	33,6	33,6	24,7	47,4	48,8
1992	36,5	40,6	32,6	38,6	33,4	37,8	32,6	25,8	48,5	51,2
1993	36,4	40,7	32,2	37,2	35,0	36,5	34,7	27,1	48,7	48,4
1994	38,3	44,1	32,8	39,0	37,1	41,3	36,4	28,3	49,1	50,8
1995	37,9	41,2	34,7	38,7	36,4	39,2	35,9	27,5	49,8	48,6
1996	38,9	42,2	35,7	39,9	37,0	39,8	36,4	27,3	50,7	52,6

Figuur 18. Een StatLine tabel.

Het is verstandig om zelf selecties te gaan maken uit de CBS-database en zo de tabel naar eigen smaak in te richten. Je kunt daarvoor klikken de tabelknop in de taakbalk die dan de zogenaamde Webselector opent. De selector werkt ongeveer als de Windows Verkenner.



Figuur 19. StatLine Webselector.

Als je alleen het geslacht en de leeftijdscategorie kiest, dan krijg je de tabel hiernaast. Hierin zie je het al. rmerende gegeven dat het aantal volwassenen met overgewicht toeneemt. Nog zorgwekkender is dat uit de cijfers blijkt dat het percentage Nederlandse volwassenen dat kampt met sterk overgewicht de afgelopen tien jaar bijna verdubbeld is. Het internationaal afgesproken criterium voor overgewicht van volwassenen is een BMI-waarde groter dan 25. Bij een BMI-waarde groter dan 30 spreekt men van zwaar of ernstig overgewicht (ook wel adipositas of vetzucht genoemd). Aan te hoge BMI-waarde kleven gezondheidsrisico's zoals te hoge bloeddruk of hartklachten. Overigens, BMI staat voor Body Mass Index en is hetzelfde als de Quételet-index: BMI is dus gewicht (in kg) gedeeld door het kwadraat van de lengte (in m).

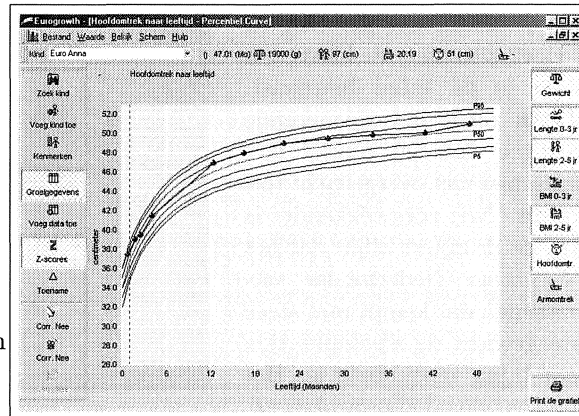
Gezondheidstoestand van de Nederlandse bevolking									
Onderwerpen	Overgewicht								
	% personen met overgewicht (QI >= 25)						% pers. ernstig overgewicht (QI >= 30)		
	Totaal Geslacht		Leeftijd				Totaal Geslacht		Geslacht
	Mannen	Vrouwen	20-44 jaar	45-64 jaar	65 jaar of ouder	Mannen	Vrouwen	Mannen	Vrouwen
Jaren (incl. standaardfout)	%								
1989	35,4	39,0	32,0	24,2	48,2	51,3	6,3	5,0	7,6
1990	34,9	39,6	30,6	25,6	47,2	45,3	6,1	5,3	6,9
1991	35,1	39,3	31,1	24,7	47,4	48,8	5,8	5,0	6,6
1992	36,5	40,8	32,6	25,8	48,5	51,2	6,4	4,8	7,9
1993	36,4	40,7	32,2	27,1	46,7	48,4	6,1	5,5	6,7
1994	38,3	44,1	32,8	28,3	49,1	50,8	7,0	6,7	7,2
1995	37,9	41,2	34,7	27,5	49,8	48,6	6,9	5,6	8,2
1996	38,9	42,2	35,7	27,3	50,7	52,6	6,9	5,9	7,9
1997	40,5	44,4	36,6	30,2	50,8	53,4	8,1	6,8	9,4
1998	40,5	43,8	37,2	30,8	50,6	51,2	8,4	6,8	9,9
1999	42,3	46,9	37,8	33,0	51,4	53,3	8,7	7,2	10,1
2000	44,1	47,9	40,4	33,6	54,9	54,9	9,4	8,6	10,2

Figuur 20. BMI tabel.

Zo moeilijk als het is om via Internet aan recente groeicijfers van Nederlandse kinderen te komen, zo gemakkelijk is dat voor Amerikaanse kinderen: Het National Center of Health Statistics stelt haar groeidiagrammen en groeicijfers naast aanvullende informatie op het webadres [www.cdc.gov/growthcharts](http://www.cdc.gov/growthcharts) ter beschikking. Het Medical Algorithms Projects heeft deze gegevens ook in Excel tabelformaat staan op [www.medal.org](http://www.medal.org). Groeicijfers van Engelse kinderen uit 1998 worden door het Britse ministerie van volksgezondheid vertrekt op webadres [www.doh.gov.uk/stats/crtables.htm](http://www.doh.gov.uk/stats/crtables.htm). Recente groeidiagrammen van Vlaamse schoolkinderen zijn gepubliceerd door het Ministerie van de Vlaamse Gemeenschap in Gezondheidsindicatoren 1998. Ze zijn beschikbaar op [www.wvc.vlaanderen.be/gezondheidsindicatoren/GI1998/pdf\\_98/](http://www.wvc.vlaanderen.be/gezondheidsindicatoren/GI1998/pdf_98/) als bestand [groeicurven.pdf](#). Recente gegevens over Duitse kinderen zijn in vakbladen<sup>37</sup> gepubliceerd, maar de cijfers over overgewicht zijn on-line beschikbaar in het rapport op webadres [www.a-g-a/112001-11-28.pdf](http://www.a-g-a/112001-11-28.pdf). Het Southeast Asia Medical Information Center (SEAMIC) stelt op haar website [www.seamic-imfj.or.jp](http://www.seamic-imfj.or.jp) jaarlijks statistieken voor landen in de regio op. De SEAMIC Health Statistics 1999 bevatten de recentste cijfers over gemiddelde lengte en gewicht van kinderen uit onder andere Japan, Indonesië, de Filipijnen, Singapore, Thailand en Vietnam. Cijfers over Chinese kinderen uit Hong Kong zijn te vinden op webadres [fwcc.org/growthchart.html](http://fwcc.org/growthchart.html). Kortom, zoals eerder opgemerkt, met wat speurwerk is best veel te vinden op Internet.

<sup>37</sup> Zie Kromeyer-Hauschild et al. (2001) Perzentiel für den Body-mass-index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben, *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 149 (8) 807-818.

Er zijn ook Europese referentiediagrammen ontwikkeld. Wie het leuk vindt om een professioneel groei-diagram voor kinderen jonger dan 5 jaar te maken kan hiervoor op de website [www.eurogrowth.org](http://www.eurogrowth.org) software downloaden. Een schermafdruck van het lengte-naar-leeftijd diagram van 'Euro-Anna' staat hiernaast.



**Figuur 21.** Euro-growth diagram van Euro-Anna.

### 3. STILSTAAN BIJ GROEI IN DE KLAS

#### 3.1. Achtergronden

We willen allemaal onze leerlingen in de gelegenheid stellen om zelf actief betrokken te zijn bij het leren van wiskunde en andere schoolvakken. We willen dat ze zelfstandig werkzaamheden in het studiehuis kunnen uitvoeren, zoals zelf echte data verzamelen en verwerken, zelf wiskundige modellen ontwikkelen en simuleren, werken met interactieve video, omgaan met Internet, wiskundige berekeningen en experimenten uitvoeren m.b.v. software en rekenmachines, vermoedens formuleren en bewijzen, enzovoorts. We doen dit omdat we uit ervaring en onderzoek weten dat actieve leerlingen een beter begrip krijgen van wiskundige concepten, methoden en technieken dan leerlingen die op traditionele wijze les krijgen met al een uitvoerige uitleg van de leraar en gevolgd door oefeningen uit het schoolboek.

Er zijn echter heel wat belemmeringen voor het bereiken van bovenstaande mooie doelstellingen. Onder andere hebben actieve leerlingen veel gereedschappen nodig om hun werk goed te kunnen doen en ze hebben tijd nodig om met deze gereedschappen te leren omgaan. Een gemeenschappelijke computerleeromgeving voor exacte vakken zou hier uitkomst bieden. Voor natuurwetenschappelijke vakken alleen bestaat er al zo'n omgeving, Coach geheten, die op de meeste Nederlandse scholen aanwezig is. In de afgelopen en komende jaren wordt aan het AMSTEL Instituut van de Universiteit van Amsterdam hard gewerkt om deze leer- en doe-omgeving aan te passen, te herontwerpen en uit te bouwen tot een  $\beta$ -breed inzetbare werkplaats, dus inclusief wiskunde.

Welke motieven om ICT bij wiskundeonderwijs in te zetten hebben we nog meer? Onder andere hopen en verwachten we dat het bijdraagt aan het realiseren van meer uitdagende, vakoverstijgende en meer realistische toepassingen van wiskunde, in de vorm van praktische opdrachten en profielwerkstukken. We hopen dat ICT op deze manier het wiskundevak aantrekkelijker voor leerlingen

maakt, met name voor wie niet door (abstracte) wiskunde alleen gemotiveerd wordt.

Om een beter inzicht te krijgen in deze mogelijkheden van ICT hebben André Holleman, wiskundedocent op het Bonhoeffer college te Castricum en deeltijds ‘leraar in onderzoek’ op het AMSTEL Instituut, en de auteur nieuw lesmateriaal ontwikkeld en uitgetoetst in de klas. Lichaamsgroei is als eerste onderwerp in de klas aan de orde gekomen. In deze sectie gespreken we de eerste resultaten.

### 3.2. Het lesmateriaal

Het lesmateriaal is bestemd voor 4 VWO leerlingen die nog geen ervaring hebben met praktische opdrachten bij wiskunde en die ook nog niet eerder met Coach gewerkt hebben of er slechts beperkte eigen ervaring mee hebben. Ons doel is om leerlingen te laten

- werken met echte data en met echte diagrammen die gebruikt worden in de gezondheidszorg;
- ervaren hoe interessante en bruikbare informatie uit diagrammen te halen valt;
- inzien dat de verandering van een grootte vaak niet zo belangrijk, zo niet interessanter is dan de grootte zelf;
- oefenen met en verbeteren van ICT-vaardigheden;
- omgaan met eerder verworven wiskundekennis in praktisch werk.

Het lesmateriaal bestaat uit drie verplichte opdrachten:

1. *De Nederlandse Groeistudie uit 1997*. Een korte quiz geeft de leerlingen een idee van wat ze al weten over lichaamsgroei en puberteit. We gebruiken het krantenartikel ‘Hoe langer hoe dikker’ van Wim Köhler, dat op 4 juli 2000 in NRC Handelsblad verschenen is en dat elektronisch beschikbaar is op webadres [www.nrc.nl/W2/Nieuws/2000/03/04/Vp/wo.html](http://www.nrc.nl/W2/Nieuws/2000/03/04/Vp/wo.html), in de les om de landelijke groeistudie uit 1997 te introduceren en om het belang van goede groeigegevens te illustreren.
2. *Gemiddelde lengtegroei anno 1997*. In deze opdracht gebruiken leerlingen de cijfers uit de recentste landelijke groeistudie en het programma Coach om de gemiddelde lengte en lengtetoeename van Nederlandse jongens en meisjes te bestuderen. Het is de bedoeling dat ze verschillen en overeenkomsten tussen groei van jongens en meisjes achterhalen. Dit is geformuleerd in de volgende twee onderzoeksvragen: “(1) Hoe groeien Nederlandse jongens en meisjes in lengte tussen hun eerste en eenentwintigste jaar? (2) Welke verschillen en overeenkomsten zijn er?” Omdat dit vermoedelijk de eerste daadwerkelijke kennismaking met Coach is voor leerlingen, zijn de eerste onderdelen vooral bedoeld om bekend te raken met de software en in het bijzonder om te leren werken met tabellen en grafieken. Ze leren hoe ze dataplots en toenamendiagrammen kunnen maken voor lengte-naar-leeftijd en hoe ze deze grafieken kunnen interpreteren in de context van lichaamsgroei van een kind.

3. *Seculaire lengtegroei in 1980–1997*. Onder seculaire groei of seculaire groei-verschuivingen verstaat men de veranderingen in de ontwikkeling van kinderen van de ene generatie naar de andere. In deze opdracht gebruiken leerlingen de cijfers uit de groeistudies van 1997 en 1980 en het programma Coach om de veranderingen in gemiddelde lengte en lengtetoeename van jongens en meisjes in deze periode te bestuderen. Door vragen worden leerlingen gestimuleerd om zelf conclusies te trekken, deze te onderbouwen en ze goed op schrift te stellen. De onderzoeksvraag is voor leerlingen als volgt samengevat: “Welke veranderingen in gemiddelde lengte en lengtetoeename van jongens en meisjes hebben in de periode 1980–1997 plaatsgevonden? Formuleer en onderbouw je conclusies.”

Hierna doen leerlingen een kleine, zelfstandige onderzoeksopdracht over lichaamsgroei, waarbij ze kunnen kiezen uit vier opdrachten.

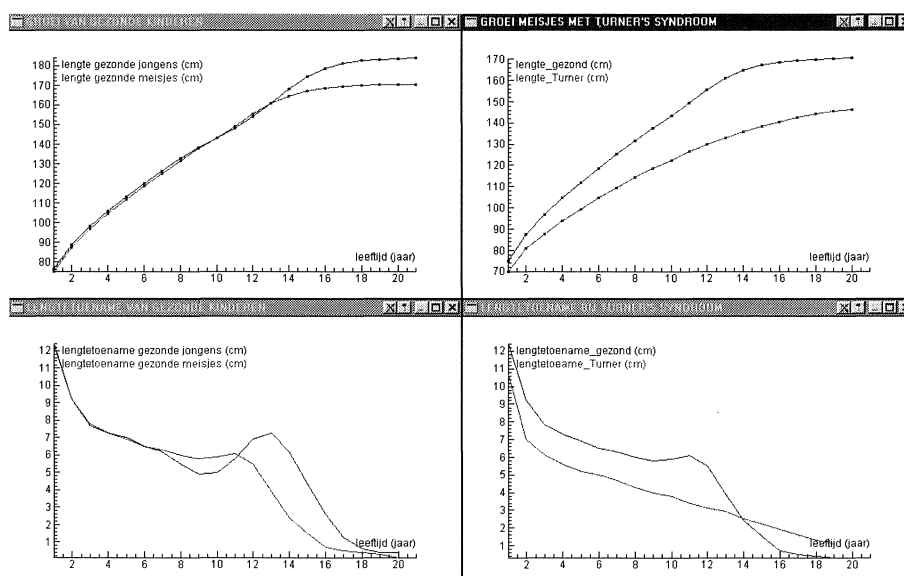
- A. *Groeidiagrammen van autochtone Nederlandse kinderen*. In deze opdracht maakt een leerling kennis met groeidiagrammen van autochtone Nederlandse kinderen en de bijpassende terminologie. Hij/zij leert hoe deze diagrammen gemaakt worden, wat ze betekenen en hoe ze gebruikt worden. Eigen lengte en gewicht wordt vergeleken met die van leeftijdgenoten. Deze opdracht is vooral een pen-en-papier opdracht en is om deze reden in deze CWI vakantiecursus gekozen voor het onderdeel ‘praktische oefeningen’. De lestekst is in een apart hoofdstuk bijgevoegd.
- B. *Wiskundig model voor lengtegroei van meisjes*. In deze opdracht wordt de groei van meisjes met het syndroom van Turner vergeleken met die van gezonde meisjes. Een eenvoudig wiskundig model voor lengtegroei van meisjes tot hun puberteit wordt ontwikkeld en uitgetest. De onderzoeksvragen zijn als volgt geformuleerd: “(1) Welke verschillen in gemiddelde lengte en lengtetoeename zijn er tussen gezonde meisjes en meisjes met het syndroom van Turner? Formuleer en onderbouw je conclusies. (2) Bestaat er een simpele formule die goed past bij de gemiddelde lengte van meisjes met het syndroom van Turner? Zo ja, welke formule is dat en op welke leeftijd kan deze worden toegepast? (3) Bestaat er een simpele formule die goed past bij de gemiddelde lengte van gezonde meisjes tot een bepaalde leeftijd?”
- C. *Gemiddelde groei in gewicht anno 1997*. Een leerling onderzoekt in deze opdracht de groei in gewicht bij Nederlandse jongens en meisjes tussen hun eerste en twintigste jaar. Hij/zij speurt naar overeenkomsten en verschillen en maakt een eenvoudig wiskundig model voor gewicht als functie van leeftijd voor kinderen tot hun puberteit. De onderzoeksvragen zijn ook precies zo geformuleerd.
- D. *Wiskundig model voor gewicht als functie van lengte*. Hier onderzoekt een leerling het gemiddelde gewicht van Nederlandse jongens en meisjes als functie van hun lengte, met al. uitkomst een wiskundig model voor gewicht naar lengte. De onderzoeksvragen zijn als volgt geformuleerd: “(1) Wat is het gemiddelde gewicht van Nederlandse jongens en meisjes uitgezet tegen



hun lengte tot de leeftijd van 16 jaar? Welke verschillen en overeenkomsten zijn er? (2) Bestaat er een simpele formule die goed past bij het gemiddelde gewicht van jongens tot een bepaalde lengte? En voor meisjes? (3) Kun je lengte-intervallen vinden zodanig dat op elk interval een simpele formule bestaat die goed past bij het gemiddelde gewicht van jongens als functie van hun lengte? En voor meisjes?”

In alle opdrachten worden de groeicijfers in het lesmateriaal meegeleverd. Het lesmateriaal is beschikbaar op [www.science.uva.nl/~heck/research/groei](http://www.science.uva.nl/~heck/research/groei).

De rol van ICT in genoemde leerlingactiviteiten is om echte data te visualiseren, te verwerken en te analyseren. Als je de groeicijfers eenmaal in handen hebt, dan moet je deze gemakkelijk in een computerprogramma kunnen invoeren voor grafische presentatie en verdere wiskundige behandeling. Importeren van gegevens in database- of spreadsheet-formaat is nuttig voor snelle verzameling van bestaande gegevens. Om verschillen in gemiddelde lengtegroei tussen jongens en meisjes te kunnen ontdekken moet je beide grafieken samen met hun toenamendiagrammen in een voldoende groot beeldscherm in beeld kunnen brengen.



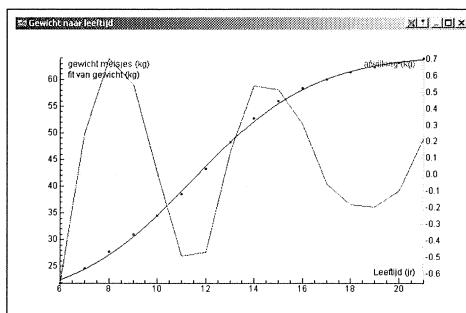
**Figuur 22.** Gemiddelde lengte en lengteaanname van jongens en meisjes.

De grafieken aan de linkerkant in figuur 22 hebben betrekking op de gemiddelde lengtegroei van Nederlandse kinderen. Wat in de toenamendiagrammen onmiddellijk opvalt is de groeisprint in de puberteit en dat deze bij jongens later optreedt dan bij meisjes. Maar het is ook leerzaam te kijken naar groeidiagrammen van kinderen met groeistoornissen. In figuur 22 staan aan de rechterkant de groeidiagrammen en toenamendiagrammen getekend van gezonde meisjes en van meisjes met het syndroom van Turner. Twee symptomen van Turner's

syndroom<sup>38</sup> zijn in de grafieken terug te vinden: trage groei en het ontbreken van de pubertaire groeispurt. Bij meisjes met het syndroom van Turner neemt na het vierde levensjaar de lengtetoename nagenoeg lineair in de tijd af. Anders gezegd, vanaf deze leeftijd kun je de gemiddelde lengte wiskundig beschrijven met een parabool. Hier merk je dat enige kennis van de relatie tussen de vorm van de afgeleide en de vorm van de oorspronkelijke functie van nut is. Bij lineaire regressie met een parabool krijg je afwijkingen van minder dan 1 mm tussen de regressiekromme en de echte gegevens voor meisjes met het syndroom van Turner. Wie durft nog te zeggen dat het werken met echte gegevens zo lastig is binnen wiskunde? Het lijkt meer een kwestie van geschikte toepassingen zoeken.

In de keuzeopdrachten B, C en D gebruiken leerlingen het regressie-gereedschap binnen Coach om soortgelijke experimentele modellering van groeikrommen uit te voeren. Dit kunnen ook snel doen omdat er diverse regressiemodellen voorhanden zijn. Bijvoorbeeld kun je nagaan of toename in gewicht bij meisjes tussen 6 en 21 jaar met de sigmoïdale kromme van de vorm  $L = \frac{a}{1+e^{-bt}} + d$  goed beschreven kan worden.

In de figuur is het beste resultaat van de gegeneraliseerde logistische regressie met  $a = 46,97$ ,  $b = 0,40$ ,  $c = 4,59$  en  $d = 17,73$  te zien. De grafiek van de residuen is in hetzelfde diagram te zien met een eigen verticale as. De afwijking tussen de echte en berekende gewichten blijkt minder dan 0,7 kg<sup>39</sup> op elk moment tussen 6 tot 21 jaar. Voorwaar een mooie benadering met een betrekkelijk eenvoudig en goed te interpreteren regressiemodel dat op school behandeld wordt.



**Figuur 23.** Sigmoïdale benadering van gewicht-naar-leeftijd.

### 3.3. Het experiment in de klas

Het experiment in de klas vond plaats in maart 2001 in een 4 VWO A klas op het Bonhoeffer college met 26 leerlingen die voor het N&G profiel gekozen hadden en die mevrouw Ruiter-de Winter als wiskundelerares hadden. De praktische opdracht was hun eerste bij wiskunde en telde mee als proefwerk in het laatste deel van het schooljaar. De leerlingen werkten met zijn tweeën samen gedurende twee weken; geschatte studielast was 8 uur. In de eerste week vond het werk vooral plaats in het computerlab tijdens de reguliere wiskundelessen van 45 minuten. De lerares, André Holleman en de auteur waren daarbij aanwezig als assistenten van de leerlingen. In de tweede week werd van de leerlingen verwacht dat ze helemaal zelfstandig hun werk zouden doen, gebruikmakend

<sup>38</sup> Niet-wiskundige informatie over het syndroom van Turner en andere groeistoornissen kun je vinden op de website van de Belangenvereniging Van Kleine Mensen ([www.bvkm.nl](http://www.bvkm.nl))

<sup>39</sup> Een relatieve afwijking van minder dan 3%.

van de computerfaciliteiten op school of thuis. Van de leerlingen werd verwacht dat ze zouden inleveren (1) een met een tekstverwerker gemaakt verslag met antwoorden en resultaten van de opdrachten; (2) een diskette met hun Coach activiteiten en resultaten; (3) een ingevulde vragenlijst over wat ze van de praktische opdracht nu eigenlijk vonden, of ze problemen ondervonden hadden en waar dan wel, en hoe lang ze met verschillende onderdelen bezig waren geweest.

In ons experiment in de klas wilden we antwoord krijgen op de volgende vragen.

- Maakt het leerlingenmateriaal en de gekozen opzet het mogelijk dat leerlingen, die geen praktische ervaring met Coach hebben, de juiste vaardigheden aanleren en voldoende ervaring opdoen om met name de grafiek- en tabelgereedenschappen in de leeromgeving effectief in te kunnen zetten bij hun studie van lichaamsgroei?
- Wat vinden leerlingen van Coach?
- Wat vinden leerlingen eigenlijk van het onderwerp, van het lesmateriaal en van het werken met echte groeigegevens?
- Aangezien het de eerste keer is dat de leerlingen bij wiskunde een praktische opdracht doen en de computer hierbij gebruiken, wat zijn hun eerste reacties en welke problemen komen ze tegen?

De onderzoeksmiddelen die we ingezet hebben om antwoorden te krijgen op deze vragen zijn klassiek: observaties in de klas; filmpopnames en van één leerlingenteam integrale opnames van het computerscherm op een videoband; een vragenlijst; de ingeleverde verslagen.

Uit de vragenlijst destilleren we de meningen van leerlingen over het geheel. We verdelen ze in drie categorieën.

*Meningen van leerlingen over het gebruik van Coach.* Alle leerlingen antwoorden op de vraag welke dingen ze handig en praktisch vinden om met Coach te doen dat het fijn is om snel tabellen en grafieken te kunnen maken en deze te kopiëren in het verslag. Wat ze ook prettig vinden is dat de instructies niet alleen op papier, maar ook binnen de Coach activiteiten op de computer staan. Als minpunt melden ze dat het bewaren van resultaten soms een computer crash veroorzaakte<sup>40</sup> en dat de uitleg in de tekst soms onduidelijk voor ze was. Sommige leerlingen schrijven op dat het fatsoeneren van grafieken, zodanig dat ze er precies uitzien als je wilt, lastig is. Het grootste probleem hierbij lijkt te zijn dat unieke namen voor grootheden en labels langs de assen vereist worden. Daarentegen wil je vaak een enkel woordje opschrijven zoals bijvoorbeeld “lengte”, terwijl je in je eigen hoofd wel bijhoudt of uit de context wel blijkt dat je “lengte van jongens” dan wel “lengte van meisjes” bedoelt.

*Meningen van leerlingen over het onderwerp en het lesmateriaal.* Bijna alle leerlingen vinden de quiz en het krantenartikel een aardige introductie. De opdracht helemaal aan het begin om een schetsje te maken van lengte en gewicht

<sup>40</sup> De belangrijkste reden voor het niet altijd goed functioneren van Coach bij bewaren van resultaten was dat de software anders geïnstalleerd was op school dan de makers van de software voorzien hadden.

naar leeftijd levert geanimeerde discussies op over geboortegewicht, eindlengte, etc., precies zoals het bedoeld is. Alleen de lengte van het krantenartikel staat leerlingen tegen. De helft van de leerlingen vindt de 15-minuten klassikale introductie van Coach aan het begin van het practicum te kort. Uit de vragenlijsten valt niet op te maken of de leerlingen de Coach instructie duidelijk en voldoende vinden. Over het aantal hints klagen de leerlingen niet. Alle leerlingen melden dat de structuur van de tweede opdracht, die een gesloten vorm heeft van expliciete deelvragen voordat de beantwoording van de oorspronkelijke onderzoeksvraag komt, hen geholpen heeft in het geven van een korte beschrijving van de lengtegroei van Nederlandse kinderen. De helft van de leerlingen meent ook dat de derde opdracht over seculaire lengtegroei in 1980–1997 goed aansluit op wat ze daarvoor geleerd hebben over Coach. Aan de andere kant, schrijft ook de helft van de leerlingen op dat deze opdracht naar hun mening niet goed aansluit bij hun kennis van wiskunde.

*Ervaringen van leerlingen.* Alle leerlingen vinden het prettig dat ze een keuze hebben voor de slotopdracht. Sommigen geven toe dat ze die opdracht kiezen waarvan ze denken dat die de gemakkelijkste is, anderen (meestal meisjes) geven meer persoonlijke redenen. Gitta en Caroline motiveren bijvoorbeeld hun keuze voor opdracht C als volgt:

“Wij zitten nu zelf ook op een leeftijd dat we zwaarder worden en we vinden het daarom interessant om het gemiddelde gewicht te onderzoeken.”

Inge en Annemieke kiezen voor opdracht A omdat:

“Het verslag is zonder Coach; wij zijn niet zo heel goed met de computer.”

Linda en Joni, die lengtegroei van meisjes bestuderen, schrijven op:

“Syndroom van turner leek ons interessant en je moest wat voor meisjes uitrekenen en dat is dan leuk om te zien of het ook bij je klopt.”

Geen van de leerlingen vindt de praktische opdracht gemakkelijk, maar de voornaamste klacht is eigenlijk tijdgebrek.<sup>41</sup> Het verbaast niet dat de antwoorden van leerlingen op de vraag hoe de praktische opdracht bevallen is variëren van “Niet zo heel goed. Hadden meer tijd nodig.” en “redelijk, het was namelijk moeilijk en 't vergt veel tijd.”, tot “Goed. Beter dan normale lessen. Wel een beetje veel werk.” en “Goed hoor, je hebt veel vrijheid. Alleen was de tijd best kort. Als de proefwerkweek er niet was hadden we het niet afgekregen.” Kortom, zoveel leerlingen, zoveel smaken. De een prefereert gewone wiskundelessen waarin de leraar altijd in de buurt is om tekst en uitleg te geven, de ander vindt het prettig meer vrijheid in het werk te hebben of vindt het onderwerp gewoon interessant. Inge en Annemieke formuleren dit laatste als volgt in een reactie die ze nog kwijt willen naar aanleiding van de praktische opdracht:

<sup>41</sup> De klacht is terecht omdat de tijd die leerlingen nodig hadden om met Coach te leren werken, mede door storende foutjes in het lesmateriaal, te kort bemeten was.

“Het is leuk, weer eens wat anders dan het gewone boek en het was wel een interessant onderwerp.”

We gaan door met onze bevindingen op basis van de observaties in de klas en de verslagen van de leerlingen. Het meeste indruk maakt de goede kwaliteit van het werk van de leerlingen in het algemeen. Gitta en Caroline beschrijven bijvoorbeeld de verandering in gemiddeld gewicht van Nederlandse kinderen op de volgende manier.

“Tot hun 8<sup>e</sup> neemt het gewicht van jongens en meisjes geleidelijk toe, hierbij moet wel worden toegevoegd dat de meisjes gemiddeld iets lichter zijn dan de jongens. Vanaf het 8<sup>e</sup> levensjaar zijn meisjes gemiddeld zwaarder dan jongens dit komt waarschijnlijk doordat meisjes iets eerder in de puberteit komen dan jongens en er veel veranderingen optreden in het lichaam. Deze gewichtstoename duurt tot het 14<sup>e</sup> levensjaar en vanaf deze leeftijd worden de jongens zwaarder dit kun je zien omdat de groene lijn onder die van de blauwe lijn doorloopt. Vanaf het 14<sup>e</sup> levensjaar neemt het gewicht van jongens nog enkele jaren toe en blijven uiteindelijk zwaarder dan de meisjes.”

Het feit dat ze het verschil in groei relateren aan de verschillende periode waarop jongens en meisjes in de puberteit komen verdient een pluim.

Een tweede voorbeeld van degelijk werk is onderstaande beschrijving van Linda en Joni van het verschil in lengtegroei tussen gezonde Nederlandse meisjes en meisjes met het syndroom van Turner.

“Het verschil in lengte van meisjes met en zonder turner's syndroom valt tot 2 jaar nog mee. Je kan ook duidelijk zien dat ze de puberteit zo ongeveer overslaan. Daar waar een gezond meisjes namelijk harder gaat groeien in de puberteit en er een piek te zien is in de grafiek, dit is niet het geval voor meisjes met het Turner's syndroom, zij groeien als het ware constant.”

Ongeacht zwaktes in de wiskundige formulering, hebben deze leerlingen kennelijk wel enige notie van wat ze met het lengte-naar-leeftijd diagram en het bijpassende toenamendiagram kunnen doen.

De manier waarop leerlingen grafieken maken, lezen en interpreteren is in talloze onderzoeken<sup>42</sup> bekeken. Wat wij gezien hebben in onze groep leerlingen is dat ze in het algemeen geen problemen hebben met interpretaties van grafieken op middenniveau. Lokale processen, d.w.z. processen die te maken hebben met het aflezen van punten in grafieken, zijn gemakkelijk voor leerlingen. Echter, de meeste vragen in het lesmateriaal zijn interpretatievragen waarin de grafiek als geheel aan bod komt en die dus te karakteriseren zijn als het aflezen van intervallen in een grafiek. Ook hier hebben de leerlingen geen grote moeite mee. In de literatuur genoemde problemen als het verwarren van interval en punt komt niet voor. Misschien omdat in het lesmateriaal in de vraagstellingen

<sup>42</sup> Zie bijvoorbeeld G. Leinhardt et al. Functions, Graphs and Graphing: Tasks, Learning, and Teaching. *Review of Educational Research* 60 (1):1-64, 1990. en referenties hierin.

steeds heel precies is aangegeven of een enkele leeftijd bedoeld wordt of een bepaalde leeftijdsperiode.

Alleen één deelvraag in de opdracht over lengte-naar-leeftijd — Wie groeit er het hardst en op welke leeftijd? — zet sommige leerlingen op het verkeerde been. Zij gebruiken niet het toenamendiagram om de vraag te beantwoorden, maar verwarren een uitspraak als “jongens groeien harder dan meisjes” met “jongens zijn langer dan meisjes”. Zij kijken dan in het lengte-naar-leeftijd diagram wanneer de lengtegrafiek van jongens boven die van meisjes uitkomt. Dit is een voorbeeld van de in de onderzoeksliteratuur bekendstaande ‘helling-hoogte verwarring’, hetgeen inhoudt dat leerlingen de verandering van een grootheid en de grootheid zelf door elkaar halen. Het kan echter ook betekenen dat leerlingen er niet bijilstaan of er niet aan gewend zijn om de verandering van een grootheid op zichzelf interessant te vinden of misschien wel interessanter dan de grootheid zelf.

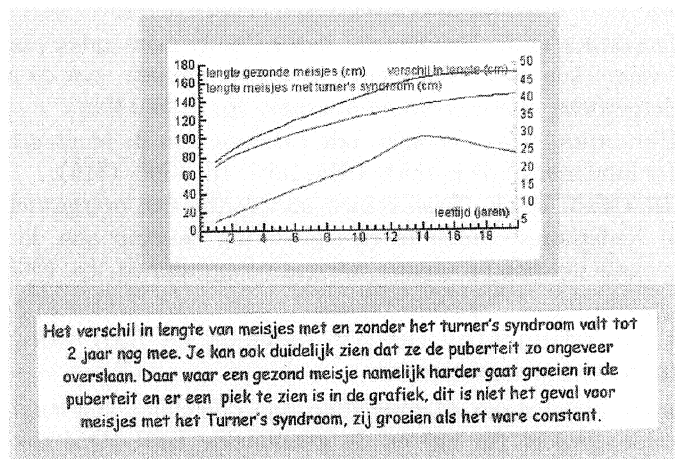
Leerlingen vertonen totaal geen moeite met diagrammen in Coach waarin een tweede verticale as staat, ondanks het feit dat ze die in het wiskundeboek niet eerder tegengekomen zijn. Het wordt in de opdrachtenreeks voor het eerst gebruikt in de deelopdracht om de grafiek van het verschil in lengte tussen jongens en meisjes te tekenen. Bianca en Floor leggen op de volgende manier uit hoe je deze tweede as gebruikt: “de tweede verticale as is voor de schaal van het verschil. Zo kun je beter de lijn zien en is het niet zo klein.”

Leerlingen, met name zij die de instructies letterlijk volgen, hebben wel eens problemen met meervoudig gebruikte namen en vergeten dat namen van grootheden uniek moeten zijn. Zij lezen bijvoorbeeld in de instructies dat de toename van de lengte voor jongens de naam ‘toename’ krijgt. Als hen vervolgens gevraagd wordt om het toenamendiagram voor de lengte van meisjes te maken, dan voeren ze de instructies letterlijk opnieuw uit en hergebruiken de naam ‘toename’ nu voor de toename in lengte voor meisjes, in plaats van een meer specifieke naam voor de grootheid te kiezen. De software weigert en klaagt terecht over dubbele namen. Maar leerlingen verwachten dit kennelijk niet en staan er niet bij stil. De meeste problemen met de software zijn overigens geen sta-in-de-weg voor leerlingen om uiteindelijk tot resultaten te komen. Leerlingenteams helpen elkaar bij moeilijkheden of onduidelijkheden.

Coach heeft het gereedschap ‘functiefit’ om met verschillende regressiemodellen te kunnen werken. We merken op dat leerlingen de vrijheid nemen om elk regressiemodel uit te proberen. Bij de gewicht-naar-lengte groeikromme in opdracht D wordt bijvoorbeeld door leerlingen zonder meer geprobeerd te fitten met een rationale uitdrukking of met een gegeneraliseerde exponentiële kromme. Als je daarentegen vraagt om een simpele formule als benadering, dan wordt steevast lineaire regressie toegepast; een kwadratische fit wordt kennelijk niet meer als een eenvoudige benadering opgevat. Leerlingen vinden het ook lastig om een groeiproces in stukjes op te delen en deze onderdelen afzonderlijk te bekijken; in ieder geval doen ze dit bijna nooit uit zich zelf.

We eindigen met wat algemene opmerkingen. Meisjes presteren beter dan jongens in dit experiment en zwakke leerlingen maken een kans om beter voor de dag te komen dan gewoonlijk. Meisjes lijken meer geïnteresseerd te zijn

in het onderwerp dan jongens en zij besteden meer aandacht aan hun verslag. Sommigen gaan zover dat ze hun verslag opleuken met plaatjes. Een voorbeeld van zo'n pagina is te zien in figuur 24. Geen wonder dat leerlingen dan vinden dat ze tijd te kort komen voor de werkzaamheden. We vatten het op als een teken dat ze plezier in het werk gehad hebben.



**Figuur 24.** Voorbeeld van een gedecoreerd verslag.

#### 4. BRONNEN

##### 4.1. Boeken

De voornaamste boeken zijn:

1. J.L. VAN DEN BRANDE et al. (red.), *Kindergeneeskunde*. 3<sup>e</sup> druk, Elsevier Gezondheidszorg, 1998.
2. F. FALKNER & J.M. TANNER (red.), *Human Growth - A Comprehensive Treatise*. 2<sup>e</sup> druk, Plenum Press, New York, 1986.
3. S. DE MUINCK KEIZER-SCHRAMA et al. (red.), *Diagnostiek van kleine lichaamslengte bij kinderen*. Uitkomsten CBO Consensusbijeenkomst, 1998.
4. D. SINCLAIR & P. DANGERFIELD, *Human Growth after Birth*. 6<sup>e</sup> druk, Oxford University Press, 1998,
5. J.M TANNER et al. *Assessment of Skeletal Maturity and prediction of adult height (TW3 method)*, 3<sup>e</sup> druk, Saunders Harcourt Publishers, 2001.
6. J.K.H. WALES, *Clinicians' Guide To Growth Disorders*. Arnold Publishers, London, 2002.
7. J.M. WIT (red.), *De Vierde Landelijke Groeistudie (1997)*. Boerhave Commissie, 1998.
8. J.M. WIT et al. (red.), *Groeistoornissen*. Elsevier/Bunge, 1999.

#### 4.2. Artikelen

De drie belangrijkste artikelen over groei van Nederlandse jongens en meisjes komen uit *het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 145e jaargang, nr. 27 van 7 juli 2001. Hierin staan ook de recentste groei cijfers. De artikelen zijn:

#### LITERATUUR

1. A.M. FREDRIKS, et al. De Quetelet-index ('body mass index') bij jongeren in 1997 vergeleken met 1980; nieuwe groeidiagrammen voor de signalering van ondergewicht, overgewicht en obesitas. (p. 1296–1303).
2. A.M. FREDRIKS, et al. Voortgaande toename van de lengtegroei bij Nederlandse kinderen in de periode 1955–1997. (p. 1308–1315).
3. R.A. HIRASING, et al. Toegenomen prevalentie van overgewicht en obesitas bij Nederlandse kinderen en signalering daarvan aan de hand van internationale normen en nieuwe referentiediagrammen. (p. 1303–1308).

#### 5. CIJFERS VAN GEMIDDELDE LENGTE, GEWICHT EN BMI VAN NEDERLANDSE JONGENS EN MEISJES

In onderstaande tabel staan de groeicijfers van de gemiddelde lengte (in cm), het gemiddelde gewicht (in kg) en de gemiddelde BMI (Quetelet-index; in  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) voor autochtone Nederlandse jongens en meisjes van 0-21 jaar. De cijfer zijn ontleend aan J.M. Wit (red.) *De Vierde Landelijke Groeistudie (1997)*. Boerhave Commissie, 1998.

Leeftijd	Lengte (cm)		Gewicht (kg)		BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	
	jongen	meisje	jongen	meisje	jongens	meisje
week 4	54,5	53,6	7,1	6,6	14,4	14,0
jaar 1	76,6	75,1	10,2	9,6	17,4	16,8
2	88,9	87,5	13,0	12,3	16,4	16,1
3	98,1	96,7	15,2	14,7	15,9	15,7
4	105,8	104,5	17,4	16,9	15,6	15,5
5	113,1	111,8	19,8	19,2	15,5	15,4
6	120,1	118,7	22,4	21,8	15,5	15,5
7	126,6	125,2	25,0	24,7	15,6	15,7
8	132,8	131,5	27,9	27,8	15,8	16,0
9	138,3	137,5	30,8	31,0	16,1	16,3
10	143,2	143,3	33,8	34,5	16,4	16,7
11	148,2	149,2	37,2	38,5	16,8	17,2
12	154,0	155,3	41,5	43,2	17,3	17,8
13	160,9	160,8	46,8	48,3	17,9	18,5
14	168,2	164,7	52,9	52,7	18,5	19,2
15	174,4	167,1	58,8	56,0	19,2	19,8
16	178,7	168,6	63,8	58,4	19,9	20,3
17	181,3	169,3	67,4	60,0	20,4	20,8
18	182,6	169,8	70,1	61,3	20,9	21,2
19	183,2	170,2	72,0	62,3	21,4	21,5
20	183,6	170,5	73,7	63,1	21,8	21,8
21	184,0	170,6	75,3	63,9	22,1	22,1

Tabel 1. Gemiddelde lengte, gewicht en BMI van Nederlandse kinderen





## Getaltheoretische aspecten van discrete tomografie

Rob Tijdeman

Mathematisch Instituut, Universiteit Leiden

e-mail: tijdeman@math.leidenuniv.nl

Het begrip discrete tomografie vindt zijn oorsprong in de kristallografie en de medische wetenschap. De bedoeling van de voordracht is om te laten zien hoe een praktisch probleem wordt vereenvoudigd tot een wiskundig model waarvoor stellingen worden bewezen en algoritmen worden ontwikkeld in de hoop dat het ontwikkelde inzicht en de gevonden eigenschappen van het model toegepast in de praktijk tot bruikbare resultaten leiden.

### 1. CONTINUE TOMOGRAFIE

Het woord *tomografie* wordt gebruikt voor de reconstructie van een (driedimensionaal) object waarvan uit verschillende standpunten (tweedimensionale) door- kijkfoto's zijn gemaakt. Het middel waarmee de foto wordt gemaakt kan variëren van Röntgenstralen, gammastralen, zichtbaar licht, elektronen en neutronen tot ultrakorte golven, ultrageluid en nucleaire magnetische resonantie signalen. Er wordt onderscheid gemaakt tussen *transmissie-tomografie* als de stralen door het voorwerp gaan, en *emissie-tomografie* als de stralen vanuit het voorwerp komen, bijv. uitgezonden worden door radioactief materiaal. Er is ook een vorm van tomografie waarbij de stralen na weerkaatsing worden opgevangen. Verder zijn er nog o.a. biomagnetische tomografie en diffractie-tomografie. Ik volg in deze een beschrijving van Roerdink [6]. In de wiskundige behandeling wordt het object gerepresenteerd door een functie  $f$  die aan elk punt van het object een waarde toekent, bijv. 0 voor punten waar zich contrastvloeistof bevindt en 1 elders.

De meest gebruikte methode, de *continue tomografie*, is gebaseerd op de Radontransformatie. Deze transformatie levert voor elke lijn een integraal die de totale waarde van  $f$  langs die lijn aangeeft. *Filtered backprojection* is een methode waarbij omkeerformules uit de theorie van de Fouriertransformaties worden gebruikt om het origineel uit de fotoprojecties te reconstrueren. Ik ga niet verder in op deze analytische aanpak en verwijs geïnteresseerden naar het artikel van Roerdink [6]. Continue tomografie wordt op allerlei terreinen veelvuldig gebruikt. Het is historisch interessant te vermelden dat Radon zijn onderzoek van de naar hem genoemde transformatie in 1917 publiceerde, maar dat uit een verslag van Bockwinkel [1] uit 1906 blijkt dat Lorentz de inversieformule voor de driedimensionale Radontransformatie al kende.

## 2. DISCRETE TOMOGRAFIE

Een bezwaar van de bovengenoemde continue tomografie waarbij het object als het ware vanuit alle punten van een omgevende cylinder wordt gefotografeerd, kan de grote stralingsbelasting zijn. Kristallen raken beschadigd door de straling waardoor er na enkele foto's een ander object wordt gefotografeerd. Ook bij het maken van Röntgenfoto's van kwetsbare lichaamsdelen is beperking van het aantal foto's belangrijk. Zo ontstond de behoefte aan *discrete tomografie*, reconstructie van een object op basis van een beperkt aantal foto's, denk aan 4 of 5. Hiervoor wordt het object in gedachten in kleine blokjes verdeeld waarbij elk blokje een waarde 0 of 1 krijgt. We kunnen ons desgewenst het object in heel dunne evenwijdige schijfjes verdeeld denken en dan één-dimensionale foto's van twee-dimensionale objecten beschouwen (zie Figuur 1). We komen daarmee dicht bij de oorsprong van het woord tomografie, want *tomo* komt van het Griekse woord *tomè*, snijden. We kunnen door het toevoegen van nullen zonder bezwaar zorgen dat het object een  $m$  bij  $n$  rechthoek wordt met zijden evenwijdig aan de assen.

```

0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1
0 0 0 0 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 2
0 0 0 1 1 1 0 1 0 0 0 0 0 0 4
1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 8
0 0 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0 1 9
0 1 1 1 1 0 1 1 0 0 0 0 0 1 8
0 0 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 1 5
0 0 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 3
0 0 0 1 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0 2
0 0 0 0 0 0 1 1 1 1 0 0 0 0 4
0 0 0 0 0 1 1 1 1 1 1 1 0 0 7
0 0 0 0 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 8
0 0 0 0 0 1 1 1 1 1 1 0 0 0 6
0 0 0 0 0 1 1 0 1 0 0 0 0 0 3
0 0 0 0 0 1 1 0 0 0 0 0 0 0 2
1 2 5 7 9 9 9 9 6 4 3 2 3 3

```

**Figuur 1.** Voorbeeld van 0-1-functie met rijssommen en kolomsommen

Het fotograferen of projecteren komt nu neer op het sommeren van de waarden in de punten die op een lijn in een bepaalde richting liggen, bijv. de horizontale lijnen (de *rijssommen*) of de verticale lijnen (de *kolomsommen*). Het is gemakkelijk om een 0-1-oplossing met gegeven rijssommen en kolomsommen te construeren. Dat gaat met het gretige algoritme waarbij je bijvoorbeeld linksboven begint, rij voor rij afloopt, en een 1 invult als dat nog toegestaan is en anders een 0 invult. In bovenstaand voorbeeld komt er dus in de linkerbovenhoek een 1, voor de rest op de bovenste rij 0, links op de tweede rij een 0 (vanwege de kolomsom), dan twee enen en vervolgens nullen op die rij, enz.

**Opgave 1:** Ga na dat dit algoritme tot een 0-1-oplossing leidt met de aangegeven rij- en kolomsommen mits er een oplossing bestaat.

Het zal duidelijk zijn dat de gevonden oplossing bijna zeker niet de oorspronkelijke 0-1-vulling is. Immers, de rij- en kolomsommen veranderen niet als we een viertal elementen zoals aangegeven

1			0	
0			1	

vervangen door

0			1	
1			0	

De eis voor het bestaan van een oplossing is in dit geval simpel. De rij- en kolomsommen moeten niet-negatieve gehele getallen zijn zó dat de som van alle rijssommen gelijk is aan de som van alle kolomsommen.

Veel moeilijker wordt het als er sommen in meer dan twee richtingen gegeven zijn. Informatici noemen het probleem dat dan ontstaat *NP-hard*. We zullen voortaan aannemen dat niet alleen alle rijssommen en kolomsommen, maar ook alle *diagonaalsommen*, de sommen in de richtingen van beide diagonalen gegeven zijn. De verzameling van al deze sommen duiden we aan met *lijnsommen*. We beschouwen eerst een paar voorbeelden.

**Voorbeeld 1.** We hebben een 5 bij 5 vierkant met rijssommen van boven naar beneden 2,2,3,2,3, kolomsommen van links naar rechts 3,2,3,2,2, diagonaalsommen van linksonder naar rechtsboven 1,1,1,1,5,1,1,1,0 en van linksboven naar rechtsonder 1,0,3,0,2,4,1,0,1.

In dit geval is de oplossing uniek. Een 0 betekent dat er op de lijn alleen nullen staan, de 5, de 4 en de laatste 3 dat er alleen enen op de betreffende lijn staan. De rest volgt uit de kolomsommen. De uitkomst blijkt te kloppen.

1	0	1	0	0
0	1	0	0	1
1	0	1	1	0
0	0	1	1	0
1	1	0	0	1

**Voorbeeld 2.** Weer een 5 bij 5 vierkant. De rijssommen van boven naar beneden zijn 1,2,2,2,1, de kolomsommen van links naar rechts 1,2,2,2,1, de diagonaalsommen van linksonder naar rechtsboven 0,0,2,2,0,1,2,0,0 en van linksboven naar rechtsonder 0,1,1,2,1,1,1,0.

Hieruit kunnen we concluderen:

0			0	0
	0		1	0
		0		
0	1		0	
0	0			0

We kunnen in de bovenste rij op twee manieren een 1 plaatsen. Daarna ligt alles vast. We krijgen twee geldige oplossingen:

0	1	0	0	0
0	0	1	1	0
1	0	0	0	1
0	1	1	0	0
0	0	0	1	0

en

0	0	1	0	0
1	0	0	1	0
0	1	0	1	0
0	1	0	0	1
0	0	1	0	0

Als je de twee oplossingen van elkaar aftrekt, krijg je een invulling met getallen 0,1 en -1 die lijnsommen 0 oplevert:

0	1	-1	0	0
-1	0	1	0	0
1	-1	0	-1	1
0	0	1	0	-1
0	0	-1	1	0

We noemen zo'n geheeltallige matrix met lijnsommen 0 een *switching component*. Bij nadere beschouwing kan deze in twee switching components ontbonden worden:

0	1	-1	0	0
-1	0	0	1	0
1	0	0	-1	0
0	-1	1	0	0
0	0	0	0	0

en

0	0	0	0	0
0	0	1	-1	0
0	-1	0	0	1
0	1	0	0	-1
0	0	-1	1	0

**Opgave 2:** Ga na dat er niet nog kleinere switching components bestaan.

**Voorbeeld 3.** Weer een 5 bij 5 vierkant. De rijssommen zijn van boven naar beneden 2,2,3,2,2, de kolomsommen van links naar rechts 2,2,3,2,2, de diagonaalsommen van linksboven naar rechtsonder 1,0,3,0,2,4,1,0,1 en van linksonder naar rechtsboven 1,1,1,1,4,1,1,1,0.

Dit probleem heeft geen oplossing want de sommen, die het totaal aantal enen aangeven, zijn niet aan elkaar gelijk: 11, 11, 12, 11.

Deze drie 5 bij 5 voorbeelden vertonen al verschijnselen die we later in ingewikkelder situaties tegenkomen: dat er meer dan één oplossing is, dat er precies één oplossing is, maar ook dat er ondanks het beperkte aantal gegevens geen oplossing is.

Als we één oplossing kennen, verschilt elke andere oplossing daarvan met een geheeltallige switching component. Het is dus nuttig eerst de oplossingen in gehele getallen te bestuderen. Het is bekend uit de besliskunde dat dat vaak gemakkelijker is dan het vinden van oplossingen bestaande uit louter nullen en enen. Overigens zijn de 0-1-oplossingen onder alle gehele oplossingen met de gegeven lijnsommen gemakkelijk te karakteriseren. Beschouw elke geheeltallige oplossing als een vector met  $mn$  coördinaten en bereken de lengte (de wortel uit de som van de kwadraten van de coördinaten). De 0-1-oplossingen zijn dan de kortste oplossingsvectoren. Immers, als  $\mathbf{v} = (v_i)$  een oplossing is in gehele getallen, dan is

$$s := \sum_i v_i \leq \sum_i v_i^2 = |\mathbf{v}|^2$$

met  $=$  in plaats van  $\leq$  als  $(v_i)$  een 0-1-oplossing is en anders een  $<$ . Immers elk geheel getal  $x$  voldoet aan  $x \leq x^2$ , en  $x = x^2$  geldt alleen voor de getallen 0 en 1. Als  $\mathbf{v} = (v_i)$  een 0-1-oplossing is, dan heeft elke 0-1-oplossing lengte  $\sqrt{s}$  en elke andere geheeltallige oplossing een grotere lengte.

### 3. GENERERENDE FUNCTIES

Goed inzicht in de structuur van de oplossingen kregen mijn Hongaarse collega Lajos Hajdu en ik [4] toen we het idee kregen om genererende functies te gebruiken. We voegen daarbij aan het getal in vakje  $(i, j)$  van de rechthoek een factor  $x^i y^j$  toe en tellen dan de termen op. Zo krijgen we een polynoom in de variabelen  $x, y$  dat equivalent is met de vulling van de rechthoek.

**Voorbeeld 4.** Stel we hebben de volgende 4 bij 5 rechthoek:

1	2	-1	0	0
0	0	1	0	3
0	-1	0	0	1
1	0	2	0	5

We tellen de  $i$  en  $j$  als in het  $x$ - $y$ -vlak met de oorsprong linksonder. Dan wordt het corresponderende polynoom:

$$P(x, y) = 1 + 2x^2 + 5x^4 - xy + x^4y + x^2y^2 + 3x^4y^2 + y^3 + 2xy^3 - x^2y^3.$$

Wat betekent het nu voor het polynoom dat de rijssommen van beneden naar boven gelijk zijn aan respectievelijk 8, 0, 4, 2? De 8 komt van  $1 + 2x^2 + 5x^4$  en ontstaat door  $x = 1$  te nemen. Meer algemeen geldt  $P(1, y) = 8 + 4y^2 + 2y^3$  met coëfficiënten 8, 0, 4, 2. Hoe zit het met de kolomsommen? Uw vermoeden blijkt juist te zijn. Er geldt  $P(x, 1) = 2 + x + 2x^2 + 8x^4$  met als coëfficiënten de kolomsommen 2, 1, 2, 0, 8. Snappen we dit? Als je  $x = 1$  neemt, verdwijnt het onderscheid tussen elementen op dezelfde rij; voor  $y = 1$  is dat het geval voor de getallen in dezelfde kolom. Hoe zit het met diagonalen van linksonder naar rechtsboven? Deze geven achtereenvolgens als sommen: 1, 0, 1, 1, 8, 0, 3, 0. Hierbij maakt het geen verschil of je een vakje naar rechts of naar boven gaat. Vermenigvuldigen met  $x$  is dus hetzelfde als vermenigvuldigen met  $y$ . Inderdaad, we stellen  $x = y$  en vinden  $P(x, x) = 1 + x^2 + x^3 + 8x^4 + 3x^6$  met opeenvolgende coëfficiënten 1, 0, 1, 1, 8, 0, 3, 0. Hoe zit het met de sommen van de diagonalen van linksboven naar rechtsonder, resp. 1, 2, -1, 1, 0, 5, 1, 5? Nu maakt het niet uit of je een vakje naar boven of naar links gaat. We stellen dus  $y = x^{-1}$  en vinden

$$P(x, \frac{1}{x}) = \frac{1}{x^2} + \frac{2}{x} - 1 + x + 5x^3 + x^4 + 5x^5$$

met de goede coëfficiënten.

We kunnen het probleem nu anders uitdrukken. We kennen deling met rest van getallen. Zo geldt  $37 = 5 \times 7 + 2$  en dus heeft 37 bij deling door 5 rest 2. De rest van 89 bij deling door 9 is 8. We schrijven

$$37 \equiv 2 \pmod{5} \text{ en } 89 \equiv 8 \pmod{9}.$$

Zo kennen we ook deling met rest van polynomen. Deling van  $x^2 + 1$  door  $x + 1$  geeft rest 2 en deling van  $x^3 + x^2 - 2$  door  $x^2 + 1$  geeft rest  $-x - 3$ . We schrijven  $x^2 + 1 \equiv 2 \pmod{x + 1}$  en  $x^3 + x^2 - 2 \equiv -x - 3 \pmod{x^2 + 1}$ . De graad van de rest is altijd lager dan van het polynoom waardoor gedeeld wordt. Deling met rest gaat even goed met polynomen in meerdere variabelen. Als we een polynoom door  $x - 1$  delen, kunnen we doordelen zolang er nog een  $x$  in zit. In de uiteindelijke rest zit dus geen  $x$ . Delen we ons polynoom  $P(x, y)$  door  $x - 1$  dan vinden we rest  $8 + 4y^2 + 2y^3$ . Niet verrassend, want we hebben  $P(x, y) = (x - 1)Q(x, y) + R(y)$  voor zeker polynoom  $Q$  en vullen we  $x = 1$  in dan vinden we  $P(1, y) = R(y)$ . We concluderen dat het nemen van

een Röntgenfoto net zoiets is als het nemen van een rest bij deling door een polynoom. Het probleem dat we in Voorbeeld 4 hebben is dus equivalent met het volgende.

Bepaal de polynomen  $P(x, y)$  die aan de volgende congruenties voldoen:

$$P(x, y) \equiv 2 + x + 2x^2 + 8x^4 \pmod{y - 1}$$

$$P(x, y) \equiv 8 + 4y^2 + 2y^3 \pmod{x - 1}$$

$$P(x, y) \equiv 1 + x^2 + x^3 + 8x^4 + 3x^6 \pmod{x - y}$$

$$x^2 P(x, y) \equiv 1 + 2x - x^2 + x^3 + 5x^5 + x^6 + 5x^7 \pmod{xy - 1}.$$

#### 4. DE CHINESE RESTSTELLING

Het nemen van een aantal foto's komt dus overeen met het berekenen van de resten bij deling van een vast polynoom door een aantal verschillende polynomen. Wat zeggen die resten over het oorspronkelijke polynoom? Het antwoord wordt gegeven door wat bekend staat als de Chinese reststelling. Ter inleiding een duizend jaar oud vraagstuk uit China:

*Een vrouw gaat naar de markt om eieren te verkopen. Als ze de eieren in doosjes van 2 eieren doet houdt ze uiteindelijk 1 ei over, doet ze ze in doosjes van 3 dan houdt ze ook 1 ei over, evenzo voor doosjes van 4, 5 en 6 eieren. Doet ze ze echter in doosjes van 7, dan houdt ze geen eieren over. Hoeveel eieren heeft ze?*

De gebruikelijke oplossingsmethode vertelt of er een oplossing is, hoe je die dan kunt vinden, en dat het antwoord uniek bepaald is modulo het kleinste gemene veelvoud van 2, 3, 4, 5, 6 en 7, dat is 420. (In het gestelde probleem is het aantal eieren een zestigvoud plus 1 en een zeventvoud. Dit geeft als antwoordenverzameling 301, 301+420, 301 + 840, 301 + 1260, ... .)

De Chinese reststelling voor polynomen geeft analoog aan of er een oplossing is, hoe je die dan kunt vinden, en dat het antwoord uniek bepaald is modulo het kleinste gemene veelvoud van de delingspolynomen. In het door ons beschouwde geval gaat het om de polynomen  $x - 1, y - 1, x - y, xy - 1$ . Omdat deze onderling ondeelbaar zijn, is het kleinste gemene veelvoud gelijk aan het product

$$(x - 1)(y - 1)(x - y)(xy - 1) = -x^3y^2 + x^3y + x^2y^3 - xy^3 - x^2 + x + y^2 - y.$$

Vertalen we dit polynoom terug in een matrix, dan vinden we

0	-1	1	0
1	0	0	-1
-1	0	0	1
0	1	-1	0

op een factor -1 na precies de switching component die we al eerder tegengekomen zijn. Uit het werk met Hajdu blijkt dat een matrix een switching component is, als en alleen als het corresponderende polynoom deelbaar is door het

bovenstaande polynoom. Het 4 bij 4 vierkant geeft dus de elementaire switching component. Op soortgelijke wijze kunnen we de elementaire switching component bepalen bij andere richtingen. Zijn bijvoorbeeld de lijnsommen gegeven in de richtingen (2,1), (2,-1), (3,1) en (1,-1), dan is de elementaire switching component bepaald door het product  $(x^2y - 1)(x^2 - y)(x^3y - 1)(x - y)$ .

Merk op dat dit een polynoom is van graad 8 in  $x$  en graad 4 in  $y$ . De graad in  $x$  is blijkbaar gelijk aan de som van de absolute waarden van de  $x$ -coördinaten van de richtingen en voor  $y$  gaat het analoog. Daarmee is ook gemakkelijk te bepalen wat de dimensie is van de oplossingsruimte. Merk daartoe op dat een lineaire combinatie van switching components ook een switching component is zodat de switching components een lineaire ruimte vormen. In totaal is de dimensie  $mn$ , het aantal variabelen. Als de graad in  $x$  gelijk is aan  $r$  en in  $y$  gelijk is aan  $s$ , dan wordt de dimensie van de switching components gelijk aan  $(m - r)(n - s)$ . Laten we het concreet houden en naar onze standaard situatie teruggaan met rijssommen, kolomsommen, en beide soorten diagonaalsommen. Daarvoor geldt  $r = s = 3$ . De dimensie van de oplossingsruimte is dan  $(m - 3)(n - 3) = mn - 3m - 3n + 9$ . Kiezen we nu  $m = 7$ ,  $n = 5$  dan zijn er 8 lineair onafhankelijke geheeltallige oplossingen. In feite hebben we vrije keuze voor de met een  $x$  aangeduide plaats in onderstaande figuur en zijn alle andere plaatsen daardoor bepaald.

	$x$	$x$		
	$x$	$x$		
	$x$	$x$		
	$x$	$x$		

Toch is er wat vreemds. We hebben in totaal  $m+n+2(m+n-1)$  lijnsommen, lineaire condities, en dus verwacht je op het eerste gezicht een dimensie

$$mn - (m + n + 2(m + n - 1)) = mn - 3m - 3n + 2.$$

Waar komen die 7 dimensies verschil vandaan? Na enig nadenken kom je tot de conclusie dat er kennelijk zeven overbodige lineaire relaties zijn onder de lijnsommen. Een paar hebben we al opgemerkt. De som van de rijssommen moet gelijk zijn aan de som van de kolomsommen en aan elk van de sommen van de diagonaalsommen. Dat zijn al 3 lineaire afhankelijkheden. Welke andere relaties zijn er nog tussen de lijnsommen? Eén lineaire afhankelijkheid is nog simpel te ontdekken: vat de matrix op als een schaakbord en beschouw de som van de getallen op de zwarte velden. Die zijn zowel gelijk aan sommen van diagonaallijnen in de ene richting als in de andere richting. Dat levert een nieuwe afhankelijkheid. De laatste drie afhankelijkheden volgen uit de identiteiten

$$i - j = (i - j), \quad i + j = (i + j), \quad (i + j)^2 + (i - j)^2 = 2i^2 + 2j^2.$$



De eerste leidt tot een relatie tussen rijssommen, kolomsommen en diagonaalsommen in één richting, de tweede tot een relatie tussen rijssommen, kolomsommen en diagonaalsommen in de andere richting en de derde tot een relatie tussen de lijnsommen in alle richtingen. Ook in het algemene geval blijken er zulke afhankelijkheidsrelaties te zijn, soms lastig te vinden. Opvallend genoeg blijkt er een eenvoudige formule te zijn voor het aantal afhankelijkheidsrelaties: neem de absolute waarden van de  $x$ - en  $y$ -coördinaten van de richtingen, dan is het aantal gelijk aan het product van de som van de  $x$ -waarden en de som van de  $y$ -waarden verminderd met het 'inproduct'. In het geval van richtingen  $(1,0), (0,1), (1,1), (1,-1)$  vinden we  $(1+0+1+1)(0+1+1+1) - (1 \cdot 0 + 0 \cdot 1 + 1 \cdot 1 + 1 \cdot 1) = 7$  en in het geval van richtingen  $(2,1), (2,-1), (3,1)$  en  $(1,-1)$  vinden we dat er zelfs  $(2+2+3+1)(1+1+1+1) - (2 \cdot 1 + 2 \cdot 1 + 3 \cdot 1 + 1 \cdot 1) = 24$  lineaire afhankelijkheidsrelaties zijn. **Opgave 3.** Stel de richtingen zijn  $(2,1), (1,-1), (3,4)$ .

- Bepaal de minimale switching component.
- Bereken het aantal afhankelijkheidsrelaties tussen de lijnsommen.

We concluderen dat de verzamelingen van alle geheeltallige oplossingen, als deze bestaan, een verzameling van de vorm  $\mathbf{v}_0 + n_1 \mathbf{v}_1 + \dots + n_k \mathbf{v}_k$  vormen waarbij de getallen  $n_1, \dots, n_k$  willekeurige gehele getallen zijn en  $\mathbf{v}_0, \mathbf{v}_1, \dots, \mathbf{v}_k$  geheeltallige vectoren in de  $mn$ -dimensionale ruimte zijn en waarbij  $k = (m-r)(n-s)$ . Meetkundig kunnen we ons dit voorstellen als een rooster in een  $k$ -dimensionale deelruimte van de  $mn$ -dimensionale ruimte waarbij die deelruimte verschoven is over een vector  $\mathbf{v}_0$ . Als er 0-1-oplossingen bestaan, corresponderen die precies met de roosterpunten die het dichtst bij de oorsprong liggen. Dat zijn dus de roosterpunten die het dichtst bij de loodrechte projectie van de oorsprong op het roostervlak liggen. Het zoeken naar de dichtstbijzijnde roosterpunten is een bekend, lastig probleem in de meetkunde der getallen.

## 5. NUMERIEKE RESULTATEN

Hajdu en ik hebben bovenstaande en andere ideeën uitgewerkt tot een algoritme dat gegarandeerd een geheeltallige oplossing met de goede lijnsommen bepaalt als zo'n oplossing bestaat [5] (zie ook [www.math.leidenuniv.nl/~tengely/](http://www.math.leidenuniv.nl/~tengely/)) In feite lieten we een random matrix genereren met ongeveer evenveel nullen als enen, berekenden dan de lijnsommen en gingen dan met alleen de lijnsommen verder om een geheeltallige matrix met de goede lijnsommen te reconstrueren. Onze bedoeling was natuurlijk om een 0-1-oplossing te vinden, maar dat lukte niet altijd. We deden wat experimenten met matrices van verschillende groottes. Hier zijn de resultaten:

	10 × 10 (40)	15 × 15 (30)	20 × 20 (20)	25 × 25 (10)
# 0-1-oplossingen	38 (95%)	29 (96.67%)	20 (100%)	10 (100%)
gem. # foute elementen	0.33 (0.33%)	0.03 (0.01%)	0 (0%)	0 (0%)
gem. # foute lijnen	0.73 (1.26%)	0.13 (0.15%)	0 (0%)	0 (0%)
gem. # verschillen	17.13 (17.13%)	68.13 (30.28%)	136.1 (34.03%)	246.7 (39.47%)
gem. rekestijd	83.45 sec	1124.6 sec	4567.5 sec	12350 sec

**Tabel 2.** Experimenten met dichtheid 50%

We deden dus 40 voorbeelden van vierkanten met lengte 10, 30 met lengte 15, 20 van lengte 20 en 10 van lengte 25. De uitkomst was bevredigend. Het programma was nogal langzaam, maar dat kwam door de gekozen strategie waarbij we gegarandeerd de juiste lijnsommen voor de oplossingen willen hebben. Ter vergelijking, in [3] worden in luttele seconden goede oplossingen gevonden voor problemen met  $m = n = 500$  zonder deze eigenschap. Er werd echter praktisch altijd een 0-1-oplossing gevonden (eerste regel). Het aantal elementen dat niet 0 was (tweede regel) en het aantal lijnen dat zo'n element bevat (derde regel) was verwaarloosbaar. Als het al voorkomt, vind je vrijwel zeker een goede oplossing door het algoritme nog eens met andere parameters toe te passen. Het aantal elementen dat ongelijk was aan het corresponderende getal in de oorspronkelijke matrix groeide naar 40% (vierde regel). Daar konden wij niets aan doen; er zijn nu eenmaal heel veel oplossingen. Wel kun je je met recht afvragen wat voor zin het heeft om zo'n oplossing te bepalen. Voordat ik hierop in ga, moet ik vertellen dat de referent van ons artikel ons ook vroeg zo'n experiment te doen met veel meer nullen dan enen. Toen bleken de kaarten heel anders te liggen:

	10× 10 (40)	15× 15 (30)	20× 20 (20)	25× 25 (10)
# 0-1-oplossingen	40 (100%)	28 (93.33%)	18 (90%)	7 (70%)
gem. # foute elementen	0 (0%)	1.3 (0.58%)	2.45 (0.61%)	15.3 (2.45%)
gem. # foute lijnen	0 (0%)	2.77 (3.15%)	4.55 (3.86%)	18.8 (12.7%)
gem. # verschillen	0 (0%)	2.43 (1.08%)	5.5 (1.38%)	30.8 (4.93%)
gem. rekestijd	2.84 sec	38.33 sec	180.75 sec	1312.4 sec

**Tabel 2:** experimenten met dichtheid 5%

Dit was voor ons een teleurstelling. Het verloop van de getallen suggereert dat de kans op een 0-1-oplossing afneemt als de matrix groter wordt. Dat het aantal plaatsen met een verkeerde uitkomst veel kleiner is dan in Tabel 1 is een schrale troost: er is 95 % kans op een 0, zodat er meer dan 90% kans is dat in beide matrices op een gegeven veld een 0 staat. Wel is de rekestijd aanzienlijk gereduceerd. We zouden dus meer tijd kunnen nemen om een betere oplossing te vinden.

De meest troostrijke gedachte was echter dat er in de praktijk zeker geen sprake is van random matrices. Bij kristallen verwachten we dat de gezochte moleculen betrekkelijk regelmatig verdeeld zijn, bij tumoren dat de enen in clusters voorkomen. We deden daarom ook enkele experimenten met clusters van nullen en enen:





hebben verbouwd in gelijke delen. Ze gaan naar verschillende markten waar uiteenlopende basiseenheden worden gebruikt. Op één markt is dat 83 pond, op de tweede 110 pond en op de derde 135 pond. Ieder verkoopt zo veel mogelijk basiseenheden. Wanneer ze thuiskomen heeft de eerste boer nog 32 pond, de tweede 70 pond en de derde 30 pond. Hoeveel rijst hadden ze samen verbouwd?

**Oplossing.** De vraag komt er op neer  $3x$  te bepalen waarvoor

$$x \equiv 32 \pmod{83}, x \equiv 70 \pmod{110}, x \equiv 30 \pmod{135}.$$

Merk op dat het kleinste gemene veelvoud van 83, 110 en 135 gelijk is aan  $83 \times 110 \times 27 = 246510$ . Uit de tweede congruentie volgt dat  $x = 70 + 110k$  voor een geheel getal  $k$ . Vullen we dit in de derde congruentie in, dan krijgen we dat  $70 + 110k \equiv 30 \pmod{135}$ . Dit kunnen we door 5 delen en ordenen. Zo vinden we:  $22k \equiv -8 \pmod{27}$ . Vermenigvuldigen we links en rechts met 11 en trekken we veelvouden van 27 af, dan vinden we  $k \equiv 7 \pmod{27}$ . (Door met 11 te vermenigvuldigen, hebben we door -22 gedeeld.) Vullen we dit in, dan blijkt dat  $x = 840 + 2970k$  de oplossing is van de laatste twee congruenties. Vullen we het in de eerste congruentie in, dan krijgen we:  $840 + 2970k \equiv 32 \pmod{83}$ , ofwel na reductie modulo 83,  $65k \equiv 22 \pmod{83}$ . Nu moeten we met 23 vermenigvuldigen om de coëfficiënt 65 weg te delen. Zo vinden we  $k \equiv 8 \pmod{83}$ . Vullen we dit in de vorige expressie voor  $x$  in, dan volgt  $x = 24600 + 246510k$  voor een willekeurig geheel getal  $k$ . Het aantal ponden rijst was dus 73800 of  $73800 + 739530$  of  $73800 + 1479060$  of ..., wat het verhaal niet helemaal geloofwaardig maakt.

**Probleem 2.** (Mijn excuses voor het verwisselen van de woorden "rijssommen" en "kolomsommen" in de aankondiging) Vind een 0-1-vulling van een 10 bij 10 vierkant met

als kolomsommen van links naar rechts: 2,4,3,4,4,2,2,3,4,3;

als rijssommen van boven naar beneden: 4,3,3,3,4,3,3,3,2,3;

als diagonaalsommen van linksboven naar rechtsonder:

0,1,1,1,1,2,3,3,3,3,5,1,1,2,1,1,1,1,0

en als diagonaalsommen van linksonder naar rechtsboven:

0,1,1,1,1,2,1,3,4,3,2,3,3,1,1,1,1,1,1.

**Een oplossing** (gevonden met ons algoritme) staat in Figuur 2.

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}$$

**Figuur 2.**

**Probleem 3.** Waarom bestaat er geen 0-1-vulling van een 10 bij 10 vierkant met

als diagonaalsommen van linksboven naar rechtsonder:

0,1,1,1,1,2,3,3,3,3,4,2,1,2,1,1,1,1,0

en als diagonaalsommen van linksonder naar rechtsboven:

0,1,1,1,1,2,1,3,4,3,2,3,3,1,1,1,1,1,1?

**Oplossing.** De som van de diagonaalsommen op de even plaatsen is voor de eerste rij gelijk aan 16 en de som van de diagonaalsommen op de oneven plaatsen voor de tweede rij is 15. Een plaatje maakt duidelijk dat deze beide getallen gelijk aan elkaar moeten zijn, als er een oplossing is.

#### LITERATUUR

1. H.B.A. BOCKWINKEL, Over de voortplanting van licht in een twee-assig kristal rondom een middelpunt van trilling *Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam*, Versl. Wis-Natuurk. Afd. **14**, 1906, pp. 636–651.
2. Y. CENSOR and S. MATEJ, Binary Steering of Nonbinary Iterative Algorithms, *Discrete Tomography: Foundations, Algorithms and Applications* (G. T. HERMAN, A. KUBA, eds.), *Appl. Numer. Harmon. Anal.*, Birkhäuser, Boston, 1999, pp. 285–296.
3. P. GRITZMANN, S. DE VRIES, M. WIEGELMANN, Approximating binary images from discrete X-rays, *SIAM J. Optimization*, **11**, 2000, pp. 522–546 (electronisch).
4. L. HAJDU and R. TIJDEMAN, Algebraic aspects of discrete tomography *J. REINE ANGEW. MATH.*, **534**, 2001, pp. 119–128.
5. L. HAJDU and R. TIJDEMAN, An algorithm for discrete tomography, *Linear Algebra Appl.*, **339**, 2001, pp. 147–169.
6. J.B.T.M. ROERDINK, Computerized tomography and its applications: a guided tour *Nieuw Arch. Wisk.*, Vierde serie, **10**, 1992, pp. 277–308.



## Praktische oefeningen: Groei van Nederlandse kinderen

André Heck

Amstel Instituut, Universiteit van Amsterdam

heck@science.uva.nl

In onderstaande opdracht maak je kennis met groeidiagrammen van autochtone Nederlandse kinderen en de bijpassende terminologie. Je leert hoe deze diagrammen gemaakt worden, wat ze betekenen en hoe ze gebruikt worden. Je gebruikt ze om je eigen lengte en gewicht te vergelijken met die van leeftijdgenoten.

Ook bereken je jouw streeflengte op basis van eigen gegevens en onderzoek je of je op koers ligt. Voor dit laatste onderdeel moet je wel de lengte van je biologische ouders weten. Vraag hen gelijk of ze gegevens over jouw lengte in vroegere jaren bezitten, want dan kun je jouw eigen groeikromme bestuderen en dit maakt de opdracht een stuk interessanter.

### 1. GROEIDIAGRAMMEN VAN AUTOCHTONE NEDERLANDSE KINDEREN

In de nationale groeistudie van 1997 zijn diverse gegevens van 14.507 autochtone Nederlandse kinderen en 5759 Turkse en Marokkaanse kinderen verzameld. Belangrijke lichaamsgegevens, die gebruikt worden om groeidiagrammen te construeren, zijn:

- lengte;
- gewicht;
- hoofdomtrek;
- secundaire geslachtskenmerken.

In de bijlage tref je vier groeidiagrammen aan van de gezonde autochtone Nederlandse kinderen in de leeftijdscategorie 1 t/m 21 jaar. Ze vormen per geslacht samen een grafiekenvel dat door huisartsen gebruikt wordt als hulp om groeistoornissen te onderscheiden. De vier diagrammen zijn:

- lengte uitgezet tegen leeftijd;
- gewicht uitgezet tegen lengte;

- puberteitsontwikkeling uitgezet tegen leeftijd;
- hoofdomtrek uitgezet tegen leeftijd.

In deze diagrammen zijn bepaalde gebieden gearceerd en staan allerlei aanduidingen zoals TH en  $P_{10}$  die uitleg behoeven. We doen dit aan de hand van de groeidiagrammen van Nederlandse meisjes, maar de meeste wiskundige begrippen kunnen voor elk diagram gebruikt worden.

## 2. LENGTE NAAR LEEFTIJD

### 2.1. Percentielen en standaarddeviatiescores

Het is gebruikelijk de lengte op *percentiellijnen* af te zetten. In het lengte-naar-leeftijd diagram zijn er zeven getekend, aangeduid met  $P_{0,6}$ ,  $P_2$ ,  $P_{16}$ ,  $P_{50}$ ,  $P_{84}$ ,  $P_{98}$  en  $P_{99,4}$ . Onder de percentiellijn  $P_2$  bevindt zich 2% van de kinderen op die leeftijd. Je mag dit op meerdere manieren interpreteren:

- Als je een steekproef neemt van 1000 meisjes met een gegeven leeftijd, dan zullen pakweg 20 kinderen een lengte hebben die kleiner is dan de waarde op de percentiellijn  $P_2$ .
- Als een kind een lengte heeft onder de percentiellijn  $P_2$ , dan is minstens 98% van de kinderen van hetzelfde geslacht en dezelfde leeftijd langer.

Onder de percentiellijn  $P_{50}$  bevindt zich per definitie 50% van de kinderen op die leeftijd; 50% van de kinderen zijn op gegeven leeftijd groter dan de  $P_{50}$ -waarde. De  $P_{50}$ -waarde heet ook wel *mediaan*. De  $P_{25}$ -waarde en  $P_{75}$ -waarde ken je misschien al onder de namen *eerste kwartiel* en *derde kwartiel*. Deze begrippen kom je bij statistische verwerking vaak tegen. Ze zijn een maat voor de spreiding in een statistische verdeling.

#### Opgave 1.

Basketbalspelers zijn in het algemeen lange mensen. Vraag is of ze dit van kindsbeen af zijn? Als voorbeeld, nemen we de Amerikaanse sterspeler Shaquille O'Neal. Zijn groeicijfers zijn op de website [www.shaq.com](http://www.shaq.com) te vinden. We hebben ze in onderstaande tabel alvast omgerekend naar het metrische eenhedenstelsel.

<i>Leeftijd</i> (jaar)	4	6	8	10	12	16	21	25
<i>Lengte</i> (cm)	118	131	144	161	178	201	216	216
<i>Gewicht</i> (kg)	25	37	49	63	87	120	137	141

- Teken de gegevens van deze basketbalspeler in het lengte-naar-leeftijd diagram en in het gewicht-naar-lengte diagram voor jongens.
- Wat kun je n.a.v. deze twee groeikrommen over de groei van Shaquille O'Neal zeggen?



- (c) Als je in bezit bent van eigen groeigegevens, zet deze dan uit in een groeidiagram en vergelijk je gegevens met de gemiddelde groeicijfers van Nederlandse jongens of meisjes.

Aan het gebruik van percentiellijnen in lengte-naar-leeftijd diagrammen kleven drie bezwaren:

- Bij sterk afwijkende waarden zijn percentielscores niet goed te gebruiken.
- Afstanden tussen percentiellijnen zijn niet gelijk. Hierdoor is een verschuiving van de  $P_{10}$  naar de  $P_{20}$  veel groter (in cm) dan een verschuiving van de  $P_{20}$  naar de  $P_{30}$ .
- De percentiellijnen reiken geen handvat aan om de afbuiging van de groeikromme in maat en getal uit te drukken.

Om aan deze bezwaren tegemoet te komen is door de World Health Organisation (WHO) besloten om de lijnen in een groeidiagram niet te baseren op percentielen, maar op *standaarddeviatiescores* (SDS). Hierbij wordt gebruik gemaakt van begrippen zoals *gemiddelde* en de *standaarddeviatie* (SD). Ook deze zijn in het lengte-naar-leeftijd diagram af te lezen: voor de gemiddelde lengte mag je de  $P_{50}$ -waarde gebruiken en de standaarddeviatie is de afstand tussen de percentiellijnen  $P_{50}$  en  $P_{84}$ . Bij meisjes op de leeftijd van 20 jaar is de standaarddeviatie ongeveer 6,5 cm (controleer dit in het diagram van de bijlage). De *lengte-standaarddeviatiescore*

$$\text{lengte\_SDS} = \frac{\text{lengte} - \text{gemiddelde voor leeftijd en geslacht}}{\text{SD voor leeftijd en geslacht}}$$

is de afwijking van de lengte uitgedrukt in het aantal standaarddeviaties dat de lengte verschilt van het gemiddelde van de populatie.

Een rekenvoorbeeld: een Nederlands meisje van 15 jaar met lengte 150 cm is erg klein voor haar leeftijd (gemiddelde lengte op deze leeftijd is 167,1 cm met standaarddeviatie 6,6 cm). In het lengte-naar-leeftijd diagram kun je aflezen dat ze zich onder de percentiel  $P_{0,6}$  bevindt. Haar lengte\_SDS is:

$$\text{lengte\_SDS} = \frac{150,0 - 167,1}{6,6} \approx -2,59$$

We zeggen dat het meisje een lengte heeft die 2,59 SD onder het gemiddelde ligt voor haar leeftijd.

Als “normale range” voor lengtegroei wordt beschouwd het gebied tussen  $-2$  en  $2$  SD (tussen  $P_2$  en  $P_{98}$ ). Dit gebied is in de groeidiagrammen in de bijlage gearceerd. In de diagrammen zijn ook nog extra lijnen op  $-2,5$  SDS ( $P_{0,6}$ ) en  $+2,5$  SDS ( $P_{99,4}$ ) toegevoegd. De reden is dat afgesproken is dat een huisarts een kind waarvan de lengte kleiner dan  $-2,5$  SDS is altijd voor nader onderzoek naar de kinderarts doorverwijst. Een lengte groter dan  $+2,5$  SDS is geen aanleiding voor doorverwijzing.

*Opgave 2.*

- (a) Wat is je huidige lengte en lengte-SDS? Valt jouw lengte in de normale range?
- (b) Welke lengte moet je op 15-jarige leeftijd minimaal hebben opdat een huisarts je niet doorverwijst naar een kinderarts?
- (c) Welke lengte-SDS heeft Shaquille O'Neal naar Nederlandse maatstaven? Welke lengte-SDS heeft hij naar Amerikaanse maatstaven? (NHANES-III groeistudie, non-Hispanic black: gemiddelde eindlengte 176,5 cm, standaarddeviatie 7,6 cm.)

*2.2. Lengteverwachting: streeflengte en streefgebied*

In het lengte-naar-leeftijd diagram komen aan de rechterkant punten voor met de aanduiding F, M en TH. Ze horen bij de lengte van de vader (F), moeder (M) en de streeflengte (TH, target height). De streeflengte is de lengte die een kind zou bereiken op basis van genetisch potentieel. Een eenvoudige formule voor de streeflengte krijg je door deze te schrijven als som van drie bijdragen:

- de gemiddelde ouderlengte;
- de eindlengte van mannen en vrouwen is verschillend: de bijdrage is  $\pm 1/2 \times$  lengteverschil;
- de verwachte lengtetoeename voor de komende generatie.

*Opgave 3.*

De toename in eindlengte voor de komende generatie wordt anno 1997 geschat op 4,5 cm. Het verschil in eindlengte tussen mannen en vrouwen kun je uit de groeidiagrammen in de bijlage halen. Rond dit lengteverschil naar beneden af en laat zien dat je dan de volgende formules voor krijgt:

$$TH_{\text{jongen}} = \frac{LV + LM}{2} + 11,0 \quad TH_{\text{meisje}} = \frac{LV + LM}{2} - 2,0$$

waarbij LV resp. LM staat voor de lengte van de biologische vader resp. moeder.

Door gebruik te maken van de gemiddelde lengte en de standaarddeviatie van volwassen mannen en vrouwen ( $184,0 \pm 7,1$  cm respectievelijk  $170,6 \pm 6,5$  cm) is het mogelijk de *target height SDS* (TH-SDS) te berekenen. De formules voor Nederlandse kinderen zijn:

$$TH\_SDS_{\text{jongen}} = \frac{TH_{\text{jongen}} - 184,0}{7,1} \quad TH\_SDS_{\text{meisje}} = \frac{TH_{\text{meisje}} - 170,6}{6,5}$$

Onder het *streefgebied* (*target range*) wordt verstaan het gebied rondom de streeflengte waarin gezonde kinderen hun eindlengte hebben. Afspraak is dat het gaat om het gebied 1,3 SD boven of onder de streeflengte, wat voor Nederlandse jongens neerkomt op 9,2 cm en voor meisjes op 8,5 cm. Om praktische redenen wordt dit voor beide geslachten vaak op 9,0 cm gesteld.

Een rekenvoorbeeld: een meisje van 15 jaar met een lengte van 150 cm, waarvan de vader 185 cm en de moeder 175 cm lang is:

$$TH = \frac{185,0 + 170,0}{2} - 2,0 = 175,5 \text{ cm} \quad TH\_SDS = \frac{175,5 - 170,6}{6,5} \approx 0,75$$

De SDS van de lengte van het meisje hebben we eerder uitgerekend als  $-2,59$  en dit verschilt  $-3,34 (= -2,59 - 0,75)$  van de TH\_SDS. De lengte van het meisje ligt derhalve ver buiten het streefgebied.

#### Opgave 4.

Als je de lengte van je biologische vader en moeder kent kun je jouw streeflengte (TH) en TH\_SDS uitrekenen. Doe dit en ga na of je huidige lengte in de normale range valt.

#### 2.3. Herkennen van groeiproblemen

Een groeidiagram wordt gebruikt om de groei van een kind te vergelijken met die van andere gezonde leeftijdgenoten. Hierbij worden de lengte\_SDS en TH\_SDS door huisartsen en anderen werkzaam in de eerste lijn van de gezondheidszorg gebruikt als hulp om groeistoornissen te onderscheiden. Afspraak is dat er is geen groeiprobleem is wanneer:

- de lengte\_SDS groter is dan  $-1,3 (\approx P_{10})$  én
- er geen afbuigende groeikromme is (d.w.z. geen afbuiging groter dan 0,25 SDS per jaar gedurende drie opeenvolgende metingen met ieder een tussenpoos van ten minste zes maanden)
- $\text{lengte\_SDS} - \text{TH\_SDS} \geq -1,3$  (de lengte bevindt zich in het streefgebied)

#### Opgave 5.

Zet in het groeidiagram van jongens, in de bijlage met vaderlengte 185,0 cm en moederlengte 170 cm, de volgende gegevens uit:

Datum	Leeftijd jaar+maand	Lengte cm
07-04-1992	1 + 0	79,2
09-03-1993	1 + 11	88,5
01-02-1994	2 + 10	97,9
07-02-1995	3 + 10	105,5
05-04-1997	6 + 0	121,5
06-10-1997	6 + 6	123,9
11-04-1998	7 + 0	126,0
03-10-1998	7 + 6	127,5
09-04-1999	8 + 0	129,1

Is hier sprake van een groeiprobleem en waarop berust je oordeel?

### 3. GEWICHT NAAR LENGTE, GEWICHT NAAR LEEFTIJD, BMI NAAR LEEFTIJD

In de bijlage zie je per geslacht ook een grafiek waarin het lichaamsgewicht tegen de lichaamslengte is uitgezet. Hiermee kun je gemakkelijk kinderen onderscheiden die niet zoveel wegen als op grond van hun lengte verwacht mag worden. Dit kan duiden op ernstige vermagering tengevolge van acute ondervoeding, een ziekte, een infectie of een combinatie van dit soort zaken. Probleem is hierbij wel dat in het gewicht-naar-lengte diagram de leeftijd buiten beschouwing blijft: met name de puberteit blijkt een rol te spelen. Vandaar dat je in gewicht-naar-lengte diagrammen onderscheid gemaakt ziet tussen gewicht-naar-lengte grafieken vóór en ná de leeftijd van 16 jaar.

#### *Opgave 6.*

Gebruik het leeftijd-naar-lengte diagram en het gewicht-naar-lengte diagram voor Nederlandse jongens in de bijlage.

- (a) Op welke leeftijd schat je dat een gezonde Nederlandse jongen de helft van zijn gewicht op vroegvolwassen leeftijd bereikt heeft? Hoe was dat ook al weer bij lengte?
- (b) Welke standaarddeviatiescore schat je voor een jongen van 139 cm die 35 kg weegt?
- (c) Een gezonde Nederlandse jongen weegt 69 pond. Hoe oud schat hem als je verder geen gegevens hebt?

Een gewicht-naar-leeftijd diagram kan gebruikt worden om onder- of overgewicht en achterstand in lichaamontwikkeling te onderscheiden. Probleem is hierbij wel dat in dit diagram de lengte buiten beschouwing blijft. Bij gegeven leeftijd hebben kortere kinderen naar verwachting een lager gewicht en langere kinderen een hoger gewicht. Maar dit komt niet tot uitdrukking in het gewicht-naar-leeftijd diagram. Dit type diagram wordt normaliter alleen in de eerste 15 maanden van kinderen gebruikt.

Er bestaat een derde groeidiagram waarin alle drie de lichaamsvariabelen leeftijd, lengte en gewicht een rol spelen: de *body mass index* (*BMI*, ook wel *Quetelet index* genoemd), gedefinieerd als gewicht(in kg) gedeeld door het kwadraat van de lengte (in m), uitgezet tegen leeftijd. De BMI-waarden voor kinderen liggen meestal tussen de 12 en 27 kg/m<sup>2</sup>. Net als bij het gewicht-naar-lengte diagram geldt het bezwaar dat het puberteitsstadium eigenlijk bij de overwegingen betrokken moet worden. Maar helaas zijn er voor BMI geen van puberteitsstadia afhankelijke normaalwaarden bekend. BMI-waarden worden gebruikt om ondergewicht en vooral overgewicht en zwaarlijvigheid (obesitas) te signaleren. Voor volwassenen worden de volgende gewichtsklassen gehanteerd: Alle groeidiagrammen waarin gewicht voorkomt hebben overigens te kampen met het probleem dat de statistische verdeling niet symmetrisch rondom de mediaan is. Bijvoorbeeld is in het BMI-naar-leeftijd diagram voor meisjes op

BMI in kg/m <sup>2</sup>	gewichtsklasse
< 18,5	ondergewicht
18,5 - 24,9	ideaal gewicht
25,0 - 29,9	overgewicht
30,0 - 34,9	zwaarlijvigheid klasse I
35,0 - 39,9	zwaarlijvigheid klasse II
> 40,0	zwaarlijvigheid klasse III (levensbedreigend)

de leeftijd van 22 jaar de afstand tussen het gemiddelde en +2 SDS-lijn twee keer zo groot als de afstand tussen het gemiddelde en de -2 SDS-lijn.

#### Opgave 7.

Het BMI-naar-leeftijd diagram voor kinderen heeft een typische vorm; kijk maar in de bijlage (Figuur 1).

- Beschrijf de vorm van een SDS-lijn in een BMI-naar-leeftijd diagram.
- Schat in de bijgeleverde groeidiagrammen bij hoeveel procent van 21-jarige Nederlandse mannen en vrouwen er sprake is van overgewicht?
- Schat bij hoeveel procent van 21-jarige Nederlandse vrouwen sprake is van ondergewicht? Komt dit bij 21-jarige mannen meer of minder voor?
- Wat valt je op als je naar het lokale maximum en minimum (ook wel de 'adipeuze rebound' genoemd) in een BMI-diagram kijkt bij verschillende SDS-lijnen?
- Kun je op basis van je antwoord in onderdeel (d) een methode bedenken om vroegtijdig het risico op zwaarlijvigheid bij kinderen te onderkennen?

De laatste twee groeidiagrammen bespreken we kort. Er zijn geen opgaven bij.

#### 4. PUBERTEITSONTWIKKELING NAAR LEEFTIJD

In de puberteit verandert er veel in een mensenleven, zowel lichamelijk als geestelijk. De Engelse kinderarts Tanner heeft de lichamelijke puberteitsontwikkeling van jongens en meisjes in stadia ingedeeld. De ontwikkeling van secundaire geslachtskenmerken bij meisjes omvat de mamma-ontwikkeling, het optreden van pubes- en okselbehaarung en het optreden van de menarche (eerste menstruatie). Bij jongens treden veranderingen op in genitaliën (o.a. testisvolume), lichaamsbehaarung en stemhoogte.

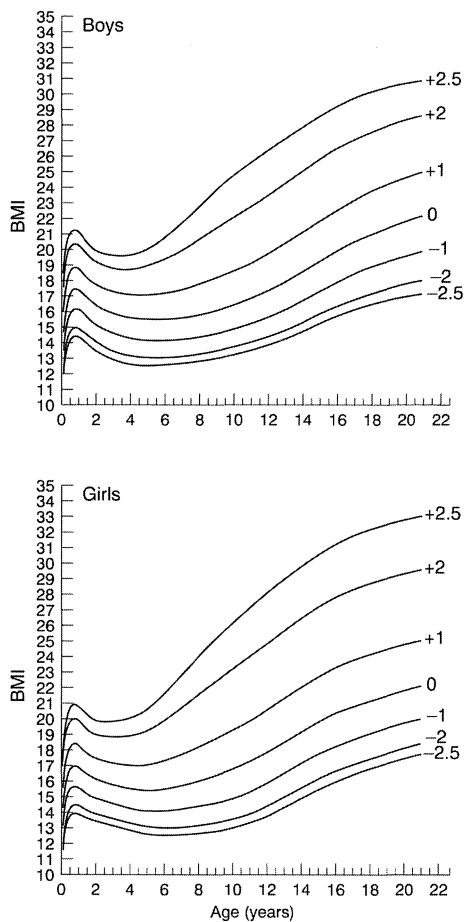
### 5. HOOFDOMTREK NAAR LEEFTIJD

Er bestaat een nauwe relatie tussen de groei van de schedel en de ontwikkeling van de hersenen. Omdat er ook een nauwe relatie bestaat tussen de gemeten hoofdomtrek en het berekende volume van de hersenen, is het zinvol om deze hoofdomtrek als maat voor de schedelinhoud in zijn groei te vervolgen. Achterblijven in schedelgroei duidt op een mogelijk achterblijven in de mentale ontwikkeling van een kind.

### 6. BIJLAGE

*BMI-naar-leeftijd-diagram voor autochtone Nederlandse kinderen*

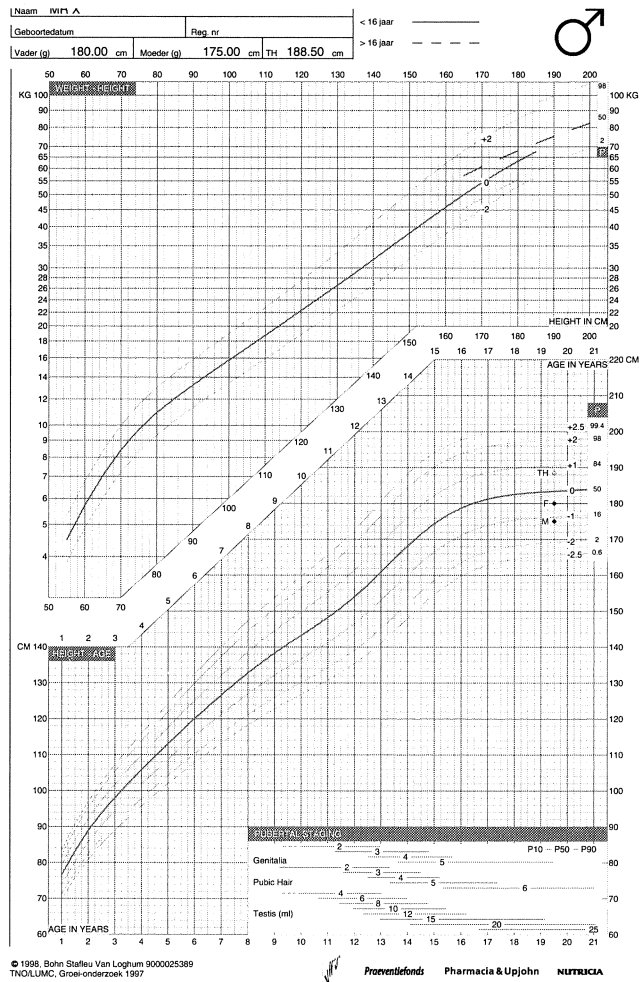
Uit: A.M. Fredriks et al, Body index measurements in 1996-7 compared with 1980, Arch Dis Child 2000; 82:107-112.



**Figuur 1.** 1997 body mass index (BMI) groeidiagrammen voor Nederlandse kinderen t/m 21 jaar, met  $-2.5(P_{0,6})$ ,  $-2(P_2)$ ,  $-1(P_{16})$ ,  $0(P_{50})$ ,  $+1(P_{84})$ ,  $+2(P_{98})$  en  $+2,5(P_{99,4})$  SDS-lijnen en bijpassende percentielwaarden.

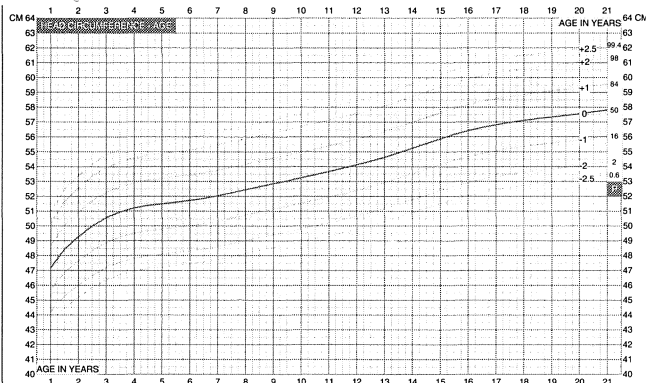
Groei diagrammen n.a.v. 4<sup>e</sup> landelijke groeistudie uit 1997

De volgende diagrammen zijn gemaakt met het softwareprogramma 'Gulliver' dat de uitgever Bohn/Stafleu/Van Loghum heeft ontwikkeld in samenwerking met TNO Preventie en Gezondheid en de Nederlandse Groeistichting (zie website [www.bsl.nl](http://www.bsl.nl)).



GROEIDIAGRAM 1-21 JAAR JONGENS

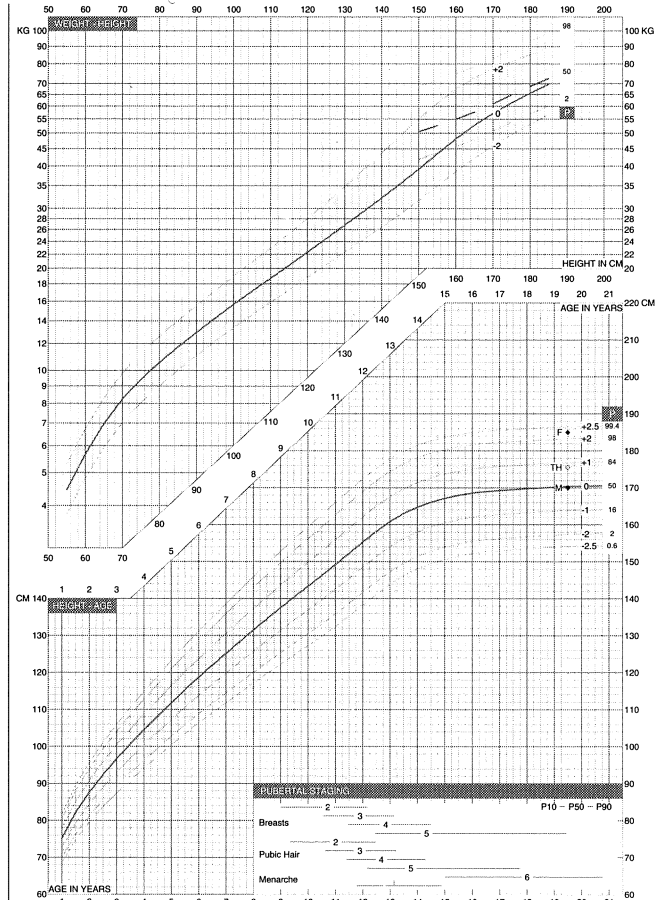
Naam MR X			
Geboortedatum		Reg. nr	
Vader (g)	180.00 cm	Moeder (g)	175.00 cm TH 188.50 cm





GROEIDIAGRAM 1-21 JAAR MEISJES

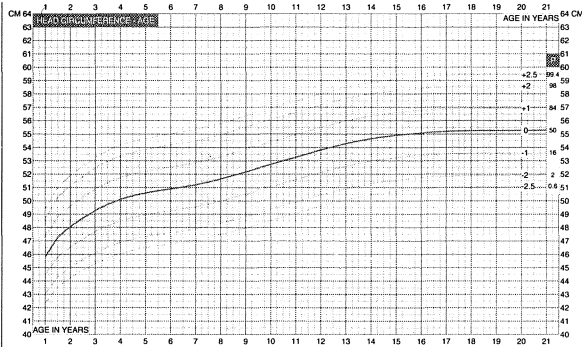
Naam MRS Y					
Geboortedatum		Reg. nr		< 16 jaar _____	
Vader (g) 185.00 cm		Moeder (g) 170.00 cm		TH 175.50 cm	
				> 16 jaar - - - - -	



© 1998, Bohn Stafleu Van Loghum 9000025389  
 TNOL/UMC, Groei-onderzoek 1997

GROEIDIAGRAM 1-21 JAAR MEISJES

Naam MRS Y	
Gebortedatum	Reg. nr
Vader (g) 185.00 cm	Moeder (g) 170.00 cm
TH 175.50 cm	



## Medewerkers

Dr. Svetlana Borovkova  
Faculteit Informatietechnologie en Systemen, Technische Universiteit Delft  
Postbus 5031, 2600 GA Delft, 015-2784517, s.a.borovkova@its.tudelft.nl

Prof.dr. Jan van de Craats  
Marinus de Jongstraat 12, 4904 PL Oosterhout, 0162-457364  
Koninklijke Militaire Academie  
Postbus 90002, 4800 PA BREDA, 076-5273816, J.vd.Craats@mindef.nl

Prof. dr. Odo Diekmann  
Mathematisch Instituut, Universiteit Utrecht  
Budapestlaan 6, 3584 CD Utrecht, 030-2531487, O.Diekmann@math.uu.nl

Drs. André Heck  
Amstel Instituut, Universiteit van Amsterdam  
Kruislaan 404, 1098 SM Amsterdam, 020-5255723, heck@science.uva.nl

Dr. ir. Marleen Keijzer  
Faculteit Informatietechnologie en Systemen, Technische Universiteit Delft  
Postbus 5031, 2600 GA Delft, 015-2785803, m.keijzer@its.tudelft.nl

Dr. ir. Natasha Maurits  
Academisch Ziekenhuis Groningen, afdeling Neurologie  
Postbus 30001, 9700 RB Groningen, 050-3612411, n.m.maurits@neuro.azg.nl

Dr. Ida Stamhuis  
Faculteit der Exacte Wetenschappen, afdeling Algemene Vorming, Vrije Universiteit  
De Boelelaan 1083a, 1081 HV Amsterdam, 020-4447983, stamhuis@nat.vu.nl

Prof.dr. Rob Tijdeman  
Mathematisch Instituut, Universiteit Leiden  
Postbus 9512, 2300 RA Leiden, 071-5277138, tijdeman@math.leidenuniv.nl

## Contacten Centrum voor Wiskunde en Informatica

Dr. M. Bakker

Centrum voor Wiskunde en Informatica, Kruislaan 413, Postbus 94079,  
1090 GB Amsterdam, 020 592 4172, Miente.Bakker@cwj.nl

Wilmy van Ojik

Centrum voor Wiskunde en Informatica, Kruislaan 413, Postbus 94079,  
1090 GB Amsterdam, 020 592 4200, Wilmy.van.Ojik@cwj.nl

## MC SYLLABI

- 1.1 F. Göbel, J. van de Lune. *Leergang beslistkunde, deel 1: wiskundige basiskennis*. 1965.
- 1.2 J. Hemelrijk, J. Kriens. *Leergang beslistkunde, deel 2: kansberekening*. 1965.
- 1.3 J. Hemelrijk, J. Kriens. *Leergang beslistkunde, deel 3: statistiek*. 1966.
- 1.4 G. de Leve, W. Molenaar. *Leergang beslistkunde, deel 4: Markovketens en wachttijden*. 1966.
- 1.5 J. Kriens, G. de Leve. *Leergang beslistkunde, deel 5: inleiding tot de mathematische beslistkunde*. 1966.
- 1.6a B. Dorhout, J. Kriens. *Leergang beslistkunde, deel 6a: wiskundige programmering 1*. 1968.
- 1.6b B. Dorhout, J. Kriens, J.Th. van Lieshout. *Leergang beslistkunde, deel 6b: wiskundige programmering 2*. 1977.
- 1.7a G. de Leve. *Leergang beslistkunde, deel 7a: dynamische programmering 1*. 1968.
- 1.7b G. de Leve, H.C. Tijms. *Leergang beslistkunde, deel 7b: dynamische programmering 2*. 1970.
- 1.7c G. de Leve, H.C. Tijms. *Leergang beslistkunde, deel 7c: dynamische programmering 3*. 1971.
- 1.8 J. Kriens, F. Göbel, W. Molenaar. *Leergang beslistkunde, deel 8: minimaxmethode, netwerkplanning, simulatie*. 1968.
- 2.1 G.J.R. Förch, P.J. van der Houwen, R.P. van der Riet. *Colloquium stabiliteit van differentieschema's, deel 1*. 1967.
- 2.2 L. Dekker, T.J. Dekker, P.J. van der Houwen, M.N. Spijker. *Colloquium stabiliteit van differentieschema's, deel 2*. 1968.
- 3.1 H.A. Lauwerier. *Randwaardeproblemen, deel 1*. 1967.
- 3.2 H.A. Lauwerier. *Randwaardeproblemen, deel 2*. 1968.
- 3.3 H.A. Lauwerier. *Randwaardeproblemen, deel 3*. 1968.
- 4 H.A. Lauwerier. *Representaties van groepen*. 1968.
- 5 J.H. van Lint, J.J. Seidel, P.C. Baayen. *Colloquium discrete wiskunde*. 1968.
- 6 K.K. Koksmä. *Cursus ALGOL 60*. 1969.
- 7.1 *Colloquium moderne rekenmachines, deel 1*. 1969.
- 7.2 *Colloquium moderne rekenmachines, deel 2*. 1969.
- 8 H. Bavinck, J. Grasman. *Relaxatierillingen*. 1969.
- 9.1 T.M.T. Coolen, G.J.R. Förch, E.M. de Jager, H.G.J. Pijs. *Colloquium elliptische differentiaalvergelijkingen, deel 1*. 1970.
- 9.2 W.P. van den Brink, T.M.T. Coolen, B. Dijkhuis, P.P.N. de Groen, P.J. van der Houwen, E.M. de Jager, N.M. Temme, R.J. de Vogelaere. *Colloquium elliptische differentiaalvergelijkingen, deel 2*. 1970.
- 10 J. Fabius, W.R. van Zwet. *Grondbegrippen van de waarschijnlijkheidsrekening*. 1970.
- 11 H. Bart, M.A. Kaashoek, H.G.J. Pijs, W.J. de Schipper, J. de Vries. *Colloquium halfalgebra's en positieve operatoren*. 1971.
- 12 T.J. Dekker. *Numerieke algebra*. 1971.
- 13 F.E.J. Kruseman Areiz. *Programmeren voor rekenautomaten; de MC ALGOL 60 vertaler voor de EL X8*. 1971.
- 14 H. Bavinck, W. Gautschi, G.M. Willems. *Colloquium approximatiethorie*. 1971.
- 15.1 T.J. Dekker, P.W. Hemker, P.J. van der Houwen. *Colloquium stijve differentiaalvergelijkingen, deel 1*. 1972.
- 15.2 P.A. Beentjes, K. Dekker, H.C. Hemker, S.P.N. van Kampen, G.M. Willems. *Colloquium stijve differentiaalvergelijkingen, deel 2*. 1973.
- 15.3 P.A. Beentjes, K. Dekker, P.W. Hemker, M. van Veldhuizen. *Colloquium stijve differentiaalvergelijkingen, deel 3*. 1975.
- 16.1 L. Geurts. *Cursus programmeren, deel 1: de elementen van het programmeren*. 1973.
- 16.2 L. Geurts. *Cursus programmeren, deel 2: de programmeertaal ALGOL 60*. 1973.
- 17.1 P.S. Stobbe. *Lineaire algebra, deel 1*. 1973.
- 17.2 P.S. Stobbe. *Lineaire algebra, deel 2*. 1973.
- 17.3 N.M. Temme. *Lineaire algebra, deel 3*. 1976.
- 18 F. van der Blij, H. Freudenthal, J.J. de Jongh, J.J. Seidel, A. van Wijngaarden. *Een kwart eeuw wiskunde 1946-1971, syllabus van de vakantiecursus 1971*. 1973.
- 19 A. Hordijk, R. Potharst, J.Th. Runnenburg. *Optimaal stoppen van Markovketens*. 1973.
- 20 T.M.T. Coolen, P.W. Hemker, P.J. van der Houwen, E. Slagt. *ALGOL 60 procedures voor begin- en randwaardeproblemen*. 1976.
- 21 J.W. de Bakker (red.). *Colloquium programmacorrectheid*. 1975.
- 22 R. Helmers, J. Oosterhoff, F.H. Ruymgaart, M.C.A. van Zuylen. *Asymptotische methoden in de toetsingstheorie; toepassing van naburigheid*. 1976.
- 23.1 J.W. de Roever (red.). *Colloquium onderwerpen uit de biomathematica, deel 1*. 1976.
- 23.2 J.W. de Roever (red.). *Colloquium onderwerpen uit de biomathematica, deel 2*. 1977.
- 24.1 P.J. van der Houwen. *Numerieke integratie van differentiaalvergelijkingen, deel 1: eenstapsmethoden*. 1974.
- 25 *Colloquium structuur van programmeertalen*. 1976.
- 26.1 N.M. Temme (ed.). *Nonlinear analysis, volume 1*. 1976.
- 26.2 N.M. Temme (ed.). *Nonlinear analysis, volume 2*. 1976.
- 27 M. Bakker, P.W. Hemker, P.J. van der Houwen, S.J. Polak, M. van Veldhuizen. *Colloquium discretiseringsmethoden*. 1976.
- 28 O. Diekmann, N.M. Temme (eds.). *Nonlinear diffusion problems*. 1976.
- 29.1 J.C.P. Bus (red.). *Colloquium numerieke programmatuur, deel 1A, deel 1B*. 1976.
- 29.2 H.J.J. te Riele (red.). *Colloquium numerieke programmatuur, deel 2*. 1977.
- 30 J. Heering, P. Klint (red.). *Colloquium programmeeromgevingen*. 1983.
- 31 J.H. van Lint (red.). *Inleiding in de coderingstheorie*. 1976.
- 32 L. Geurts (red.). *Colloquium bedrijfsystemen*. 1976.
- 33 P.J. van der Houwen. *Berekening van waterstanden in zeeën en rivieren*. 1977.
- 34 J. Hemelrijk. *Oriënterende cursus mathematische statistiek*. 1977.
- 35 P.J.W. ten Hagen (red.). *Colloquium computer graphics*. 1978.
- 36 J.M. Aarts, J. de Vries. *Colloquium topologische dynamische systemen*. 1977.
- 37 J.C. van Vliet (red.). *Colloquium capita datastructuren*. 1978.
- 38.1 T.H. Koornwinder (ed.). *Representations of locally compact groups with applications, part I*. 1979.
- 38.2 T.H. Koornwinder (ed.). *Representations of locally compact groups with applications, part II*. 1979.
- 39 O.J. Vrieze, G.L. Wanrooy. *Colloquium stochastische spelen*. 1978.
- 40 J. van Tiel. *Convexe analyse*. 1979.
- 41 H.J.J. te Riele (ed.). *Colloquium numerical treatment of integral equations*. 1979.
- 42 J.C. van Vliet (red.). *Colloquium capita implementatie van programmeertalen*. 1980.
- 43 A.M. Cohen, H.A. Wilbrink. *Eindige groepen (een inleidende cursus)*. 1980.
- 44 J.G. Verwer (ed.). *Colloquium numerical solution of partial differential equations*. 1980.
- 45 P. Klint (red.). *Colloquium hogere programmeertalen en computerarchitectuur*. 1980.
- 46.1 P.M.G. Apers (red.). *Colloquium databankorganisatie, deel 1*. 1981.
- 46.2 P.G.M. Apers (red.). *Colloquium databankorganisatie, deel 2*. 1981.
- 47.1 P.W. Hemker (ed.). *NUMAL, numerical procedures in ALGOL 60: general information and indices*. 1981.
- 47.2 P.W. Hemker (ed.). *NUMAL, numerical procedures in ALGOL 60, vol. 1: elementary procedures; vol. 2: algebraic evaluations*. 1981.
- 47.3 P.W. Hemker (ed.). *NUMAL, numerical procedures in ALGOL 60, vol. 3A: linear algebra, part I*. 1981.
- 47.4 P.W. Hemker (ed.). *NUMAL, numerical procedures in ALGOL 60, vol. 3B: linear algebra, part II*. 1981.
- 47.5 P.W. Hemker (ed.). *NUMAL, numerical procedures in ALGOL 60, vol. 4: analytical evaluations; vol. 5A: analytical problems, part I*. 1981.
- 47.6 P.W. Hemker (ed.). *NUMAL, numerical procedures in ALGOL 60, vol. 5B: analytical problems, part II*. 1981.
- 47.7 P.W. Hemker (ed.). *NUMAL, numerical procedures in ALGOL 60, vol. 6: special functions and constants; vol. 7: interpolation and approximation*. 1981.
- 48.1 P.M.B. Vitányi, J. van Leeuwen, P. van Emde Boas (red.). *Colloquium complexiteit en algoritmen, deel 1*. 1982.
- 48.2 P.M.B. Vitányi, J. van Leeuwen, P. van Emde Boas (red.). *Colloquium complexiteit en algoritmen, deel 2*. 1982.
- 49 T.H. Koornwinder (ed.). *The structure of real semisimple Lie groups*. 1982.
- 50 H. Nijmeijer. *Inleiding systeemtheorie*. 1982.
- 51 P.J. Hoogendoorn (red.). *Cursus cryptografie*. 1983.

## CWI SYLLABI

- 1 Vakantiecursus 1984: *Hewet - plus wiskunde*. 1984.
- 2 E.M. de Jager, H.G.J. Pijls (eds.). *Proceedings Seminar 1981-1982. Mathematical structures in field theories*. 1984.
- 3 W.C.M. Kallenberg, et al. *Testing statistical hypotheses: worked solutions*. 1984.
- 4 J.G. Verwer (ed.). *Colloquium topics in applied numerical analysis, volume 1*. 1984.
- 5 J.G. Verwer (ed.). *Colloquium topics in applied numerical analysis, volume 2*. 1984.
- 6 P.J.M. Bongaarts, J.N. Buur, E.A. de Kerf, R. Martini, H.G.J. Pijls, J.W. de Roever. *Proceedings Seminar 1982-1983. Mathematical structures in field theories*. 1985.
- 7 Vakantiecursus 1985: *Variatierekening*. 1985.
- 8 G.M. Tuynman. *Proceedings Seminar 1983-1985. Mathematical structures in field theories, Vol.1 Geometric quantization*. 1985.
- 9 J. van Leeuwen, J.K. Lenstra (eds.). *Parallel computers and computations*. 1985.
- 10 Vakantiecursus 1986: *Matrices*. 1986.
- 11 P.W.H. Lemmens. *Discrete wiskunde: tellen, grafen, spelen en codes*. 1986.
- 12 J. van de Lune. *An introduction to Tauberian theory: from Tauber to Wiener*. 1986.
- 13 G.M. Tuynman, M.J. Bergvelt, A.P.E. ten Kroode. *Proceedings Seminar 1983-1985. Mathematical structures in field theories, Vol.2*. 1987.
- 14 Vakantiecursus 1987: *De personal computer en de wiskunde op school*. 1987.
- 15 Vakantiecursus 1983: *Complexe getallen*. 1987.
- 16 P.J.M. Bongaarts, E.A. de Kerf, P.H.M. Kersten. *Proceedings Seminar 1984-1986. Mathematical structures in field theories, Vol.1*. 1988.
- 17 F. den Hollander, H. Maassen (eds.). *Mark Kac seminar on probability and physics. Syllabus 1985-1987*. 1988.
- 18 Vakantiecursus 1988. *Differentierekening*. 1988.
- 19 R. de Bruin, C.G. van der Laan, J. Luyten, H.F. Vogt. *Publiceren met LATEX*. 1988.
- 20 R. van der Horst, R.D. Gill (eds.). *STATAL: statistical procedures in Algol 60, part 1*. 1988.
- 21 R. van der Horst, R.D. Gill (eds.). *STATAL: statistical procedures in Algol 60, part 2*. 1988.
- 22 R. van der Horst, R.D. Gill (eds.). *STATAL: statistical procedures in Algol 60, part 3*. 1988.
- 23 J. van Mill, G.Y. Nieuwland (eds.). *Proceedings van het symposium wiskunde en de computer*. 1989.
- 24 P.W.H. Lemmens (red.). *Bewijzen in de wiskunde*. 1989.
- 25 Vakantiecursus 1989: *Wiskunde in de Gouden Eeuw*. 1989.
- 26 G.G.A. Bäuerle et al. *Proceedings Seminar 1986-1987. Mathematical structures in field theories*. 1990.
- 27 Vakantiecursus 1990: *Getallentheorie en haar toepassingen*. 1990.
- 28 Vakantiecursus 1991: *Meetkundige structuren*. 1991.
- 29 A.G. van Asch, F. van der Blij. *Hoeken en hun Maat*. 1992.
- 30 M.J. Bergvelt, A.P.E. ten Kroode. *Proceedings seminar 1986-1987. Lectures on Kac-Moody algebras*. 1992.
- 31 Vakantiecursus 1992: *Systeemtheorie*. 1992.
- 32 F. den Hollander, H. Maassen (eds.). *Mark Kac seminar on probability and physics. Syllabus 1987-1992*. 1992.
- 33 P.W.H. Lemmens (ed.). *Meetkunde van kunst tot kunde, vroeger en nu*. 1993.
- 34 J.H. Kruizinga. *Toegepaste wiskunde op een PC*. 1992.
- 35 Vakantiecursus 1993: *Het reële getal*. 1993.
- 36 Vakantiecursus 1994: *Computeralgebra*. 1994.
- 37 G. Alberts. *Wiskunde en praktijk in historisch perspectief. Syllabus*. 1994.
- 38 G. Alberts, J. Schut (eds.). *Wiskunde en praktijk in historisch perspectief. Reader*. 1994.
- 39 E.A. de Kerf, H.G.J. Pijls (eds.). *Proceedings Seminar 1989-1990. Mathematical structures in field theory*. 1996.
- 40 Vakantiecursus 1995: *Kegelsneden en kwadratische vormen*. 1995.
- 41 Vakantiecursus 1996: *Chaos*. 1996.
- 42 H.C. Doets. *Wijzer in Wiskunde*. 1996.
- 43 Vakantiecursus 1997: *Rekenen op het Toeval*. 1997.
- 44 Vakantiecursus 1998: *Meetkunde, Oud en Nieuw*. 1998.
- 45 Vakantiecursus 1999: *Onbewezen Vermoedens*. 1999.
- 46 P.W. Hemker, B.W. van de Fliert (eds.). *Proceedings of the 33<sup>rd</sup> European Study Group with Industry*. 1999.
- 47 K.O. Dzharidze. *Introduction to Option Pricing in a Securities Market*. 2000.
- 48 Vakantiecursus 2000: *Is wiskunde nog wel mensenwerk?* 2000.
- 49 Vakantiecursus 2001: *Experimentele wiskunde*. 2001.
- 50 Vakantiecursus 2002: *Wiskunde en gezondheid*. 2002.