# APLIKÁCIA BIOŠTATISTICKÝCH ANALÝZ PRI OVEROVANÍ ZHODY RUTINNE VYŠETROVANÝCH LABORATÓRNYCH BIOMEDICÍNSKYCH PARAMETROV: STANOVENIE KONCENTRÁCIE FIBRINOGÉNU

## *APPLICATION OF BIOSTATISTICAL ANALYSIS IN VERIFYING CONFORMITY OF ROUTINELY TESTED BIOMEDICAL LABORATORY PARAMETERS: DETERMINING THE CONCENTRATION OF FIBRINOGEN*

MELUŠ Vladimír[1], NETRIOVÁ Jana[1,2], KRAJČOVIČOVÁ Zdenka[1], KAŠLÍKOVÁ Katarína[1], SLOBODNÍKOVÁ Jana[1,3]

[1] *Fakulta zdravotníctva, Trenčianska univerzita Alexandra Dubčeka v Trenčíne, Trenčín*
[2] *Nemocnica Sv. Michala, a.s., Bratislava*
[3] *Rádiologická klinika s.r.o., Trenčín*

**ABSTRAKT**
V našej práci sa venujeme problematike vhodnosti bioštatistických metód v prípade porovnávania miery zhody dvoch laboratórnych metód pri stanovovaní konkrétneho laboratórneho parametra v oblasti biomedicíny. Na príklade stanovenia koncentrácie fibrinogénu s pomocou dvoch prístrojov (SYSMEX CA-1500, Siemens, DE a Coag XL, Medirox, HU) sme overili možnosti jednotlivých štatistických metód. Vhodnou metódou pre tieto účely je Passing-Bablokova regresná metóda, ktorá je robustná voči odľahlým hodnotám oboch metód.

**Kľúčové slová**: Zastupiteľnosť metód. Zameniteľnosť metód. Passing-Bablokova regresná analýza.

**ABSTRACT**
In our study we pay attention to the issue of the suitability of biostatistical methods in the case of comparing the rate of compliance of two laboratory methods in determining the specific laboratory parameters in the biomedical field. On example of testing the concentration of fibrinogen with the use of two devices (SYSMEX CA-1500, Siemens, DE and Coag XL, Medirox, HU) we show the capabilities of individual statistical methods. A suitable method for this purpose is Passing-Bablok regression method that is robust against outliers in both methods.

**Key words**: Substitutability of methods. Interchangeability of methods. Passing-Bablok regression analysis.

## ÚVOD

Laboratórne vyšetrovacie metódy v zdravotníctve dosiahli v posledných desaťročiach pozoruhodný pokrok, ktorý je charakterizovaný stále sa rozširujúcim spektrom stanovovaných parametrov. Okrem širokej palety vyšetrovaných analytov je pre túto oblasť charakteristická aj metodologická variabilita, čím rozumieme existenciu rôznych metodologicky odlišných stanovení rovnakého laboratórneho markera. Na prvý pohľad to neprináša so sebou žiadne problémy, predovšetkým ak prihliadneme na fakt, že všetky používané metódy stanovenia laboratórnych parametrov by mali mať nadväznosť (*z angl.* traceability) na medzinárodné štandardy. Týmto pojmom sa rozumie vlastnosť výsledku laboratórnej metódy, ktorou je určený vzťah k referenčným medzinárodným štandardom prostredníctvom neprerušeného sledu porovnávaní s definovanou neistotou merania [1].

Problematickým momentom sa môže stať požiadavka vzájomnej zameniteľnosti dvoch metód v laboratórnej diagnostike. V takých prípadoch býva spravidla referenčnou metódou tá, ktorá je už v laboratóriu zavedená a využívaná, pričom testovanou porovnávanou metódou býva metóda nová, nezavedená. Dôvodom môže byť napr. snaha pracoviska o zálohovanie možnosti stanovenia laboratórneho parametra, v prípade výpadku štandardne, rutinne používaného laboratórneho analyzátora na inom prístroji. V prípade, ak sú oba analyzátory rovnakej výrobnej rady a používajú rovnaký kalibračný, kontrolný a diagnostický materiál, zhodu výsledkov laboratórneho stanovenia možno predpokladať. Ak však máme k dispozícii metodologicky rôzne spôsoby stanovenia požadovaných biomedicínskych parametrov, vykonávané na rôznych analyzátoroch s rôznymi kalibračnými i diagnostickými reagenciami, výsledky stanovení nemožno automaticky zamieňať. Je však nutné zdôrazniť fakt, že v našom príspevku sa venujeme rutinne vyšetrovaným biomedicínskym parametrom. V prípade variability metód ich stanovenia ide o rovnocenné analytické techniky, z ktorých žiadnu nemožno označiť za viac alebo menej kvalitnú. Výhodou referenčnej metódy býva spravidla jej skoršie zavedenie a používanie na pracovisku. Z tohto aspektu by sme preto mohli hovoriť vhodnejšie ako o „zastupiteľnosti“ metód stanovenia [2].

V našej práci sa venujeme možnostiam bioštatistického overovania zhody stanovenia koncentrácie fibrinogénu a interpretácii výsledkov z pohľadu potrieb rutinnej laboratórnej diagnostiky. Fibrinogén ako biometabolický parameter je preto z tohto pohľadu nie cieľom, ale nástrojom na predstavenie možností riešenia problémov tohto typu.

Fibrinogén je rutinne vyšetrovaný laboratórny parameter, výsledkom jeho stanovania sú primárne číselné hodnoty, ktoré udávajú priamo jeho koncentráciu [4]. Je to glykoproteín, ktorý sa syntetizuje v pečeni a nachádza sa v krvnej plazme. V priebehu koagulačnej kaskády sa vplyvom serínovej proteázy trombínu vytvárajú fibrínové monoméry, ktoré následne polymerizáciou vytvárajú sieť fibrínových vlákien. Ich úlohou je stabilizovať krvnú zrazeninu, zabrániť tak stratám krvi a v ich dôsledku aj rozvratu homeostázy organizmu. Opačným dejom je fibrinolýza, pri ktorej dochádza k štiepeniu fibrínu plazmínom za účasti ďalších aktivátorov aj inhibítorov. Koncentrácia fibrinogénu sa udáva v jednotkách g/l, pričom biologický referenčný rozsah je daný rozmedzím 2-4 g/l. Zvýšené koncentrácie fibrinogénu nachádzame pri ochoreniach obehovej sústavy a hyperkoagulačných poruchách, diabetes mellitus, glomerulonefritíde, reumatickej horúčke, septických stavoch, pneumónii, popáleninách, či strese. Znížené koncentrácie sú prítomné v prípade afibrinogenémie, dysfibrinogenémie, insuficiencie pečene v dôsledku napr. cirhózy, ikteru, kachexii, resp. po masívnom podaní transfúzie krvi [3].

## CIEĽ

Komplexne testovať základné štatistické charakteristiky súborov dát meraní koncentrácie fibrinogénu na dvoch laboratórnych analyzátoroch a posúdiť vzájomnú zameniteľnosť oboch metód stanovenia.

## MATERIÁL A METÓDY

Koncentrácie fibrinogénu boli testované na dvoch laboratórnych analyzátoroch. Referenčným prístrojom bol SYSMEX CA-1500 (Siemens, DE), testovaným prístrojom bol Coag XL (Diagon, HU). Reagencie v referenčnom prístroji boli od výrobcu Medirox (SE), reagencie v testovanom prístroji boli od výrobcu Diagon (HU). Konkrétne čísla šarží kalibračných a kontrolných materiálov ako aj údaje o použití a exspirácii testovacích súprav sú dostupné na požiadanie u autorov.

Celkovo bolo vyšetrených 22 vzoriek, ktoré pochádzali od pacientov liečených ambulantne v Nemocnici sv. Michala, a.s. v priebehu mesiaca júl 2016. Dáta pacientov boli deidentifikované, pričom bol realizovaný náhodný výber bez ďalších selekčných kritérií. Vzorky boli na prístrojoch testované párovým spôsobom, čím boli získané dve závislé premenné.

Získané súbory číselných hodnôt sme charakterizovali s pomocou popisnej štatistiky, danej počtom jedincov, aritmetickým priemerom, smerodajnou odchylkou, mediánom, minimálnou a maximálnou hodnotou. Normalitu distribúcie hodnôt sme overili s pomocou Kolmogorovho-Smirnovovho testu. Zhodu aritmetického priemeru oboch súborov sme overili s pomocou párového *t*-testu, zhoda mediánov bola testovaná s pomocou neparametrického párového Wilcoxonovho testu. Mieru tesnosti dát oboch meraní sme charakterizovali s pomocou korelačných koeficientov (Pearsonov a Spearmanov korelačný koeficient). Ak p-hodnota testovej charakteristiky štatistických testov bola $p < 0,05$, považovali sme zistené rozdiely medzi testovanými vlastnosťami oboch premenných za nenáhodné a možno ich pripísať selekčnému kritériu výberu súborov [5]. Následne bol vykonaný výpočet modelu lineárnej regresie a výpočet Passing-Bablokovho regresného modelu spolu s testom linearity a určením 95%-ných intervalov spoľahlivosti pre priesečník aj smernicu. V prípade, ak 95%-ný interval spoľahlivosti pre priesečník obsahoval nulu, nezamietli sme predpoklad neprítomnosti systematického rozdielu medzi porovnávanými metódami. Ak 95%-ný interval spoľahlivosti pre smernicu obsahoval číslo 1, nezamietli sme predpoklad neprítomnosti proporcionálnej zložky systematickej chyby. Pre akceptovanie predpokladu zhody oboch metód v zmysle ich možnej zastupiteľnosti v laboratóriu boli nutné dodržať obe podmienky: neprítomnosť systematického rozdielu medzi výsledkami porovnávaných metód ako aj neprítomnosť proporcionálnej zložky systematickej chyby. Pri nesplnení oboch podmienok sme neakceptovali zhodu použitých laboratórnych metód [6-9].

## VÝSLEDKY A DISKUSIA

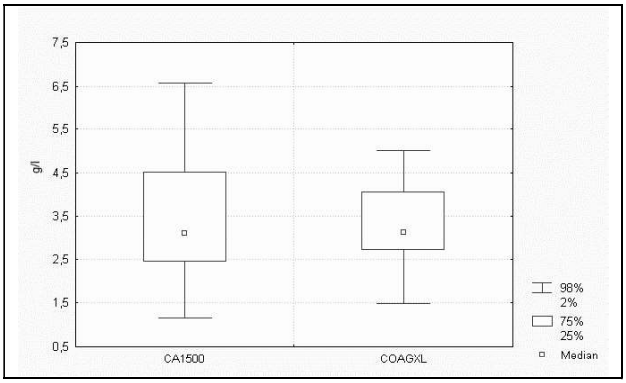
### Základné štatistické parametre

Základné štatistické parametre dané popisnou štatistikou charakterizujú jednotlivé testované parametre. Z tabuľky 1 môžeme vidieť, že aritmetický

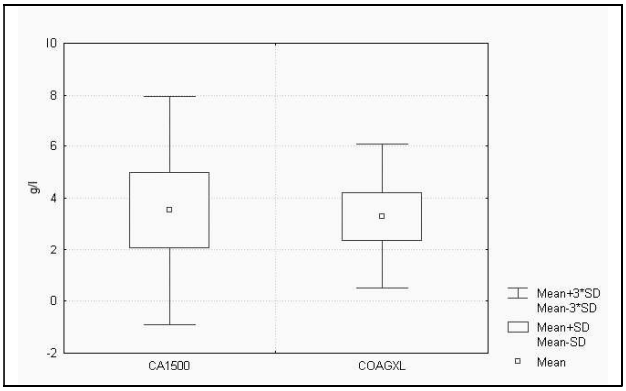
**Tabuľka 1** Základná štatistická charakteristika súborov

| Parameter (jednotky) | Analyzátory | *n* | $\bar{x}$ | *sd* | $x_m$ | *min.* | *max.* | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Fibrinogén (g/l) | CA-1500 | 22 | 3,53 | 1,47 | 3,13 | 1,16 | 6,57 | >0,10 |
| | Coag XL | 22 | 3,28 | 0,93 | 3,15 | 1,48 | 5,00 | >0,10 |

**Legenda:** *n* – počet vzoriek, $\bar{x}$ – aritmetický priemer, *sd* – smerodajná odchýlka, $x_m$ – medián, *min.* – minimálna hodnota, *max.* – maximálna hodnota, *p* – hodnota testovacieho kritéria Kolmogorovho-Smirnovho testu




**Graf 1** Porovnanie oboch súborov – medián a percentily




**Graf 2** Porovnanie oboch súborov – aritmetický priemer a smerodajná odchýlka

priemer výsledkov stanovenia koncentrácie fibrinogénu na prístroji CA-1500 ($\bar{x}$ = 3,53 g/l) bol vyšší v porovnaní s priemernou hodnotou výsledkov získaných na prístroji Coag XL ($\bar{x}$ = 3,28 g/l). Na druhej strane je však aj smerodajná odchýlka referenčného prístroja vyššia (*sd* = 1,47) v porovnaní s testovaným prístrojom Coag XL (*sd* = 0,93). V prípade testovania mediánov bola na rozdiel od aritmetických priemerov zistená vyššia hodnota v prípade súboru dát získaných na analyzátore Coag XL ($x_m$ = 3,15), prístroj CA-1500 vykazoval nižšiu hodnotu mediánu ($x_m$ = 3,13). Pre lepšie znázornenie sú oba súbory zobrazené s pomocou krabicových grafov 1 a 2. Z grafického vyjadrenia vyplýva väčší rozptyl súboru čísiel v prípade výsledkov získaných na prístroji CA-1500 v porovnaní s prístrojom Coag XL, u ktorého je rozptyl nižší. Uvedené zistenia je preto nutné interpretovať z hľadiska požiadavky vzájomnej zastupiteľnosti metód, vzhľadom ku ktorým by sme v ideálnom prípade očakávali veľmi podobné grafy oboch párových stanovovaní fibrinogénu s takmer identickými hodnotami aritmetických priemerov, mediánov i rozptylu. Čím viac sa od seba grafy odlišujú, tým viac sa vzájomne odlišujú aj hodnoty párových meraní vzoriek na oboch prístrojoch.

Napriek pomerne malému počtu vzoriek je vhodné overiť aj predpoklad normality distribúcie hodnôt. Testovali sme ho pomocou Kolmogorovho-Smirnovho testu. V oboch prípadoch bola hodnota testovacieho kritéria *p* > 0,10. Preto sme nezamietli predpoklad normality distribúcie hodnôt testovaných súborov.

**Overovanie zhody ukazovateľov stredu**

Hoci na uvedených grafoch 1 a 2 vidno určité odlišnosti distribúcie dát oboch laboratórnych analyzátorov, presnejšiu predstavu nám môžu dať až štatistické testy. S pomocou parametrického párového *t*-testu sme preto testovali mieru zhody priemerných hodnôt oboch prístrojových meraní. Z výsledkov uvedených v tabuľke 2 možno usúdiť, že nemôžeme zamietnuť predpoklad zhody priemerných hodnôt oboch metód (*t*-test, p = 0,101, df = 21). Výsledky sme overili neparametrickým párovým Wilcoxonovým testom, ktorý taktiež nepreukázal štatisticky významný rozdiel medzi mediánmi súborov (p = 0,503). V prípade použitia oboch štatistických testov je však dôležité zdôrazniť, že ich výsledky sú obrazom miery zhody aritmetického priemeru, resp. mediánu, t.j. ukazovateľov stredu dvoch celých súborov hodnôt. Uvedené testy však majú nízku výpovednú hodnotu o vzájomnej zhode oboch výsledkov merania tej istej vzorky na dvoch rôznych analyzátoroch.

**Testovanie miery asociácie medzi obomi súbormi**

V prípade dvoch číselných premenných, získaných paralelným meraním koncentrácie fibrinogénu

**Tabuľka 2** Testovanie zhody ukazovateľov stredu

| Parameter (jednotky) | Analyzátory | *n* | $\bar{x}$ | $x_m$ | Wilcoxonov test (*p*) | Párový *t*-test | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | *d.f.* | *p* |
| Fibrinogén (g/l) | CA-1500 | 22 | 3,53 | 3,13 | 0,503 | 21 | 0,101 |
| | Coag XL | 22 | 3,28 | 3,15 | | | |

**Legenda:** *n* – počet vzoriek, $\bar{x}$ – aritmetický priemer, $x_m$ – medián, *p* – hodnota testovacieho kritéria štatistického testu, *d.f.* – počet stupňov voľnosti párového *t*-testu

**Tabuľka 3** Korelácia medzi výsledkami meraní

| Parameter (jednotky) | Korelačný koeficient | *R* | *Interval spoľahlivosti* | | *p* |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | *-95%* | *+95%* | |
| Fibrinogén (g/l) | Pearsonov | 0,9433 | 0,8662 | 0,9765 | <0,001 |
| | Spearmanov | 0,9443 | 0,8652 | 0,9776 | <0,001 |

**Legenda:** *R*- hodnota korelačného koeficientu, *p*-hodnota testovacieho kritéria významnosti rozdielu hodnoty korelačného koeficientu od nuly

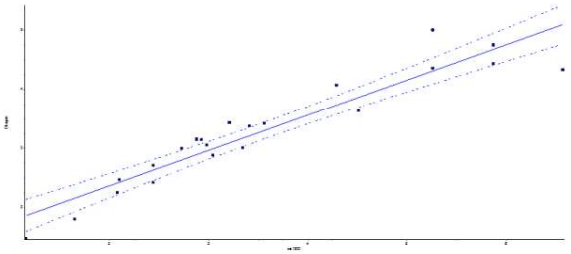
vo vzorkách na dvoch laboratórnych analyzátoroch možno vypočítať mieru korelácie. V tabuľke 3 sú uvedené výsledky stanovenia korelačného koeficientu dvomi spôsobmi: vyjadrením parametrického Pearsonovho korelačného koeficientu a neparametrického Spearmanovho korelačného koeficientu. Z uvedených výsledkov je zrejmé, že hodnoty oboch korelačných koeficientov sú veľmi blízke číslu 1, jedná sa preto o priamoúmernú vzájomnú závislosť.

## Lineárna regresia

V ďalšom kroku sme sa prostredníctvom lineárnej regresie pokúsili vyjadriť vzťah medzi hodnotami koncentrácie fibrinogénu získanými na referenčnom a testovanom prístroji. Výsledky sú uvedené v tabuľke 4 a znázornené v grafe 3.

Overenie miery významnosti rozdielu číselnej hodnoty smernice od nuly a prítomnosť linearity vzťahu sme overili s pomocou modelu ANOVA a testom linearity. Na základe výsledkov uvedených v tabuľke 5 môžeme skonštatovať, že číselná hodnota smernice je štatisticky signifikantne vzdialená od nuly. Hodnota testovacieho kritéria testu linearity $p = 0{,}1656$, preto nezamietame predpoklad lineárneho vzťahu medzi výsledkami testovania koncentrácie na oboch prístrojoch.

Hodnota smernice naznačuje prítomnosť proporciálnej systematickej chyby sledovanej metódy. Tu musíme znova zdôrazniť, že štatistický pojem „chyba“ nemá nič spoločné so spoľahlivosťou testovaného analyzátora v akomkoľvek prípade jeho prevádzky. Tento pojem označuje výlučne vlastnosť množiny získaných číselných hodnôt, získaných meraním koncentrácie fibrinogénu na tomto analyzátore v prípade porovnávania s číselnými údajmi iného – referenčného analyzátora. Podotýkame, že situácia môže byť aj recipročná, t.j. môže exitovať laboratórium, ktoré používa prístroj Coag XL a chce si otestovať parametre iného prístroja – CA-1500. Primárne číselné hodnoty sa nezmenia, rôzny je iba uhol pohľadu na voľbu testovanej a referenčnej metódy.



**Graf 3** Grafické znázornenie výsledkov lineárnej regresie. Prerušované čiary označujú 95%-ný interval spoľahlivosti.

**Tabuľka 4** Overenie aplikovateľnosti modelu lineárnej regresie

| Parameter | Číselná hodnota | Interval spoľahlivosti | |
|---|---|---|---|
| | | -95% | +95% |
| Smernica | 0,5949 | 0,4972 | 0,6925 |
| Priesečník osi Y | 1,183 | 0,1782 | 1,555 |
| Priesečník osi X | -1,988 | Model: y=1,183+0,5949x | |

**Tabuľka 5** Overenie smernice lineárneho modelu a prítomnosti linearity

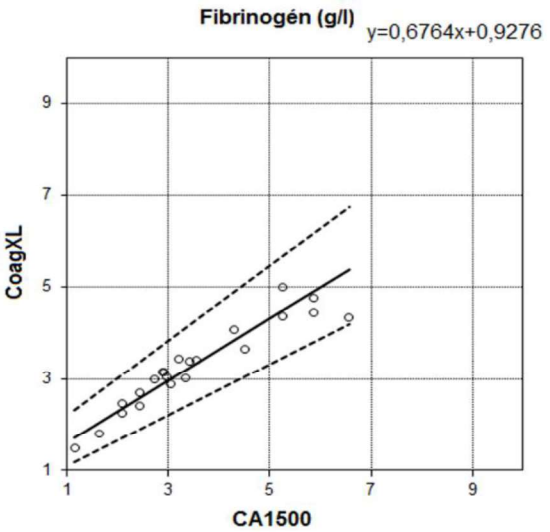
| Zdroj variability | Stupne voľnosti | Súčet štvorcov | Priemerný štvorec |
|---|---|---|---|
| Model lineárnej regresie | 1 | 16,104 | 16,104 |
| Reziduá (odchýlky od linearity) | 20 | 1,994 | 0,0997 |
| **Spolu** | 21 | 18,098 | - |

**Poznámka:** F=161,53, $p$<0,001; test linearity: $p$=0,1656

## Passing-Bablokova regresná metóda

Nevýhodou stanovenia lineárnej regresie môže byť fakt, že nezohľadňuje náhodné chyby referenčnej metódy a predpokladá konštantnosť štandardnej chyby v celom rozsahu číselných hodnôt stanovovaného parametra. Tieto nedostatky sa v prvej polovici osemdesiatych rokov minulého storočia pokúsili preklenúť H. Passing a W. Bablok svojim regresným modelom. Jeho výhodou je fakt, že sa jedná o neparametrickú metódu, ktorá apriori nevyžaduje a nepredpokladá normalitu rozloženia nameraných číselných dát a predovšetkým nie je citlivá k náhodným chybám merania oboch metód – testovanej i referenčnej.

Výsledky testovania zhody stanovenia fibrinogénu na oboch analyzátoroch sú uvedené v tabuľke 6 a v grafe 4. Interval spoľahlivosti priesečníka vo svojom rozsahu neobsahuje nulu, čo svedčí o prítomnosti systematických rozdielov medzi obomi porovnávanými laboratórnymi metódami. Interval spoľahlivosti smernice neobsahuje vo svojom rozsahu číslo 1, čo naznačuje prítomnosť proporcionálnej zložky systematickej chyby. Výsledná p-hodnota nás oprávňuje nezamietnuť predpoklad linearity ($p$ = 0,7585). Nesplnením predpokladu prítomnosti nuly v rozsahu intervalu spoľahlivosti priesečníka a jednotky v rozsahu intervalu spoľahlivosti smernice môžeme zamietnuť predpoklad zhody (zameniteľnosti, vzájomnej nahraditeľnosti) oboch testovaných laboratórnych vyšetrovacích metód. Obe metódy vykazujú rozdiely v číselných hodnotách stanovenia fibrinogénu. Niektorí autori pre lepšiu názornosť odporúčajú rozdiely graficky prezentovať s pomocou Bland-Altmanových grafov, v ktorých na os y nanášame rozdiel hodnôt medzi referenčnou a testovanou metódou a na os x ich priemer (ref. met. + test. met.) / 2. Uvedeným krokom eliminujeme regresiu k priemeru [10,11].




**Graf 4** Porovnanie laboratórnych metód s pomocou Passing-Bablokovej regresie

## ZÁVER

V prípade aplikácie bioštatistiky v rámci testovania laboratórnych vyšetrovacích metód v biomedicínskej oblasti je nutné brať do úvahy nasledovné premisy:

- Korelačný koeficient síce môže byť užitočný pri vyhodnocovaní rozsahu použitého analytického rozmedzia, ale nie je vhodný pre odhad a posudzovanie chýb merania testovanej laboratórnej vyšetrovacej metódy. V prípade testovania zhody dvoch metód stanovenia toho istého parametra stráca uvádzanie štatistickej významnosti korelačného koeficientu zmysel, preto by sa nemal uvádzať.
- Párové testy ukazovateľov stredu nie sú pre horeuvedené účely vhodné, obzvlášť v prípade prítomnosti proporcionálnej zložky systematickej chyby.

**Tabuľka 6** Testovanie metód s pomocou Passing-Bablokovho modelu regresie

| Parameter (jednotky) | Rovnica | $p$ | *I.S.* priesečníka | | *I.S.* smernice | | Zhoda |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | -95% | +95% | -95% | +95% | |
| Fibrinogén (g/l) | y=0,6764x+0,9276 | 0,7585 | 0,5428 | 1,3815 | 0,5529 | 0,8162 | NIE |

**Legenda:** $p$-hodnota testovacieho kritéria CUSUM testu linearity, I.S. –interval spoľahlivosti

- Vhodným postupom stanovenia miery zhody stanovenia laboratórneho parametra dvomi rôznymi metódami je Passing-Bablokov regresný model, ktorý môže byť prípadne aj graficky doplnený Bland-Altmanovým grafom.

## ZOZNAM BIBLIOGRAFICKÝCH ODKAZOV

[1] BRAGA F., INFUSINO I., PANTEGHINI M. Performance criteria for combined uncertainity budget in the implementation of metrological traceability. *Clin Chem Lab Med.* 2015; 53 (6): 905-912.

[2] NETRIOVÁ J., KRAJČOVIČOVÁ Z., MELUŠ V., ČERNICKÝ M. Testovanie zhody výsledkov laboratórneho stanovenia C-reaktívneho proteínu, Cystatínu C a INR s výsledkami získanými na analyzátore v mieste starostlivosti o pacienta. *Chem. Listy.* 2016; 110: 190-193.

[3] MEŠKO D., PULLMANN R., NOSÁĽOVÁ G. *Vademékum klinickej biochémie*, Osveta, Martin, 1998, ISBN 80-8063-005-4.

[4] PRŮŠA R., ČEPOVÁ J., PETRTÝLOVÁ K. *Příručka laboratorních vyšetření.* Triton, Praha, 2002, ISBN 80-7254-273-7.

[5] MELUŠ V., KRAJČOVIČOVÁ Z., NETRIOVÁ J. *Základy štatistického spraco-vania dát a interpretácie výsledkov v zdravot-níckych odboroch.* Univerzita Tomáše Bati ve Zlíne, 2015, ISBN 978-80-7454-485-9.

[6] PASSING H., BABLOK W. A New Biomedical Procedure for Testing the Equality of Measurements from Two Different Analytical Mathods. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1983; 21: 709-720.

[7] BILIČ-ZULLE L. Comparison of methods: passing and Bablok regression. *Biochem. Med.* 2011; 21 (1): 49-52.

[8] OZARDA Y. Reference intervals: current status, recent developments and future considerations. *Biochem Med*. 2016; 26 (1): 5-11.

[9] PANTEGHINI M. Traceability, reference systems and result comparability. *Clin Biochem Rev.* 2007; 28 (3): 97-104.

[10] HENDL J. *Přehled statistických metod*, Portál, Praha, 2012, ISBN 978-80-262-0200-4.

[11] HENDL J. Statistické přístupy k porovnání biomedicínskych metod měření. *Česká kinantropologie.* 1997; 2 (6): 87-96.