

## AANHANGSEL II

Bij: Hoofdstuk VI, 6, §2d.

### STATISTISCH VERSLAG BETREFFENDE LEVERTESTEN \*).

Nagegaan diende te worden of het verloop van de kleurindex van het bloed van met lood vergiftigde konijnen, na inspuiting met verschillende leverpreparaten, in overeenstemming was met de mate van klinische werkzaamheid van deze preparaten. Verwacht werd, dat grote klinische werkzaamheid samen zou gaan met een dalend verloop van de kleurindex, en vice versa. Ondersteld werd, dat een kwantitatieve bepalingmethode van de activiteit van leverextracten kon worden gebaseerd op het onderzoek naar de minimaal effectieve dosis. Bij het overschrijden van een drempelreactie kan uit de bijbehorende verdunning van het toegediende preparaat de sterkte van het oorspronkelijke extract worden berekend. Met een deel van het proefmateriaal van deze kwantitatieve levertest zijn de navolgende berekeningen verricht. Aangezien de kleurindex een schommelend en daardoor weinig duidelijk stijgend of dalend verloop heeft, is volstaan met een berekening van gemiddelden. Van het kleurindexverloop werden twee gemiddelden bepaald. Het gemiddelde (x) van de laatste vijf waarden vóór de inspuiting van het preparaat en het gemiddelde (y) van alle waarden na deze inspuiting of — indien geen verdere toedieningen van het preparaat plaats vonden — tot aan het einde van de proef. Het einde van de proef was meestal na 72 uren; bij uitblijven van een reactie werd dan een hogere concentratie ingespoten.

Bij een dalend verloop van de kleurindex zal x meestal groter zijn dan y. Ook al is een daling na de injectie slechts kortstondig — b.v. een etmaal of minder — dan zal toch deze daling een verlagende werking op y hebben; deze werking kan echter worden opgeheven of verzwakt door een daarop volgende stijging. Ook om deze reden is dus een groot aantal waarnemingen in een kort tijdverloop gewenst, opdat geen vluchtige reacties aan de waarneming ontsnappen.

Getoetst is de hypothese, dat de waarschijnlijkheid, dat  $x > y$  is, evenals de waarschijnlijkheid dat  $x < y$  is, gelijk aan  $\frac{1}{2}$  is. In de onderstaande tabellen geeft k het konijnnummer aan; een daling van de kleurindex, waarbij dus  $x > y$  is, wordt aangegeven met een minteken, een stijging door een plusteken.

Van het preparaat van het type P staan een viertal proefreeksen ter beschikking. De eerste reeks betreft de resultaten van de kleurindexwaarnemingen voor en na injectie met de verdunningen  $10^{-4}$  en  $10^{-5}$ . Deze hoeveelheid zou volgens biochemische overwegingen en met betrekking tot de klinische resultaten met de preparaten G en H, die uit P bereid zijn, ongeveer overeenkomen met de minimaal effectieve dosis.

---

\*) Door H. Theil. Verslag S 20 van de Statistische Afdeling van het Mathematisch Centrum te Amsterdam (gedeeltelijk verkort). De afdeling staat onder leiding van Prof. Dr. D. v. Dantzig).

Groep 1a	preparaat P	doses $10^{-4}$ en $10^{-5}$	
k	x	y	
6	0.712	0.677	—
140	0.632	0.642	+
140	0.642	0.638	—
148	0.668	0.646	—
223	0.628	0.628	?
123	0.636	0.633	—
123	0.638	0.663	+
8	0.660	0.663	+
5	0.644	0.666	+
148	0.682	0.668	—
223	0.628	0.628	?
7	0.690	0.647	—

De gevallen, waarin x en y gelijk zijn — weergegeven door ? — laten we buiten beschouwing. De resterende gevallen zijn 10 in getal. De waarschijnlijkheid, dat hoogstens 4 hiervan stijgen of hoogstens 4 dalingen zijn, ligt dicht bij 1, zodat de hypothese, dat de betreffende verdunningen van het preparaat P van geen invloed zijn op de kleurindex niet voor verwerping in aanmerking komt. Bij de tweede groep werden de verdunningen  $10^{-2}$  en  $10^{-3}$  toegediend.

Groep 1b	preparaat P	doses $10^{-2}$ en $10^{-3}$	
k	x	y	
7	0.62	0.620	?
8	0.62	0.635	+
2	0.667	0.649	—
1	0.703	0.721	+
5	0.617	0.670	+
6	0.70	0.658	—
6	0.735	0.715	—
123	0.658	0.739	+
7	0.695	0.652	—
8	0.688	0.677	—

Men zou vrij zeker een daling mogen verwachten; ook voor deze verdunningen blijkt echter, dat de hypothese, dat zij geen invloed hebben op de kleurindex, niet voor verwerping in aanmerking komt. Het preparaat is daarna in een verdunning 1 : 20 toegediend.

Groep 1c	preparaat P	dosis 1 : 20	
k	x	y	
1	0.97	0.970	?
3	0.992	1.018	+
6	0.972	1.001	+
223	0.932	0.970	+
7	0.968	0.990	+
8	0.966	0.973	+

Afgezien van de eerste waarneming blijkt over de gehele linie in plaats van

de verwachte daling een stijging te worden gevonden. Dit geeft aanleiding te veronderstellen, dat het preparaat P 1 : 20 de kleurindex zal doen stijgen.

Tenslotte is het preparaat onverdund toegediend.

Groep 1d	preparaat P	dosis: onverdund	
k	x	y	
1	0.962	0.950	—
6	1.002	0.962	—
7	0.994	0.964	—
8	0.969	0.941	—
223	0.960	0.923	—

De waarschijnlijkheid, dat bij 5 gevallen 0 stijgingen of 0 dalingen voorkomen, is 0.063. Dit geeft een lichte aanwijzing, dat in deze verdunning het preparaat de kleurindex zal doen dalen.

Al zou men aannemen, dat door de zeer geringe werkzaamheid van het preparaat P de groepen 1a en 1b inderdaad geen reactie zouden mogen vertonen en dus de resultaten hiervan buiten beschouwing gelaten zouden kunnen worden, dan nog wordt het ogenschijnlijk positieve resultaat van groep 1d te niet gedaan door het tegenovergestelde resultaat van groep 1c. Aan een conclusie is op grond van dit materiaal niet toe te komen; er blijft slechts de veronderstelling, dat

Groep 2: a.	preparaat D	concentraties 1 : 2 tot 1 : 50	
k	x	y	
51	0.64	0.658	+
137	0.56	0.673	+
140	0.718	0.707	—
148	0.724	0.722	—
1	0.986	0.948	—
2	0.648	0.655	+
3	0.697	0.657	—
3	0.680	0.690	+
4	0.720	0.695	—
4	0.698	0.699	+
4	0.898	0.955	+
5	0.642	0.668	+
5	0.708	0.658	—
6	0.767	0.765	—
2	0.948	0.963	+
140	0.697	0.663	—
148	0.693	0.662	—
223	0.662	0.732	+
123	0.677	0.670	—
7	0.738	0.702	—
8	0.700	0.698	—
7	1.004	0.975	—
8	0.940	0.972	+
2	0.623	0.711	+
6	0.682	0.695	+
7	0.747	0.714	—
3	0.956	0.931	—
3	0.93	0.994	+

de hypothese, dat de injecties van de verschillende verdunningen van dit preparaat geen invloed uitoefenen op de kleurindex, inderdaad juist is.

Daar men geneigd zou zijn dit resultaat toe te schrijven aan de twijfelachtige activiteit van het preparaat P, is het nuttig de uitkomsten van een dergelijke bewerking met de proefresultaten van het preparaat D, dat wel een zeer behoorlijke klinische activiteit heeft, te vergelijken. In de onderstaande tabel zijn opgenomen de resultaten, verkregen met injecties van dit preparaat in verdunningen van 1 : 2 tot 1 : 50 concentraties, dus waarbij zeker reacties verwacht kunnen worden.

De waarschijnlijkheid, dat bij 28 waarnemingsreeksen, zoals in deze tabel, hoogstens 13 stijgingen of 13 dalingen voorkomen, is bijna 1; de hypothese, dat deze verdunningen van preparaat D geen invloed hebben op de kleurindex komt dus niet voor verwerping in aanmerking.

Enigszins afwijkend hiervan zijn de resultaten met de verdunningen  $10^{-3}$  tot  $10^{-5}$  met preparaten van het type D.

Groep 2: b.	preparaat D	concentraties $10^{-3}$ tot $10^{-5}$	
k	x	y	
3	0.688	0.667	—
140	0.65	0.658	+
4	0.623	0.612	—
4	0.612	0.598	—
5	0.678	0.674	—
2	0.646	0.597	—
3	0.736	0.696	—
3	0.640	0.642	+
4	0.666	0.639	—
6	0.662	0.634	—
51	0.665	0.660	—
51	0.644	0.620	—
223	0.645	0.664	+
123	0.703	0.664	—

De waarschijnlijkheid, dat bij 14 waarnemingsreeksen als in deze tabel hoogstens 3 stijgingen of hoogstens 3 dalingen optreden, is 0.057. Deze waarschijnlijkheid is nauwelijks voldoende klein om over te gaan tot verwerping van de hypothese, dat de kans, dat  $x > y$  gelijk aan  $\frac{1}{2}$  is; men krijgt echter hierdoor een geringe aanwijzing, dat de injectie van deze verdunningen een daling van de kleurindex veroorzaakt.

Tenslotte willen we de resultaten van de injecties met physiologische zoutoplossing nog vermelden:

k	x	y	
1	0.95	0.974	+
1	0.922	0.962	+
2	0.924	0.926	+
5	0.900	0.908	+
6	0.866	0.914	+
2	0.902	0.940	+
148	0.966	1.017	+
3	0.932	0.949	+
7	0.960	1.013	+
8	0.918	0.939	+

De waarschijnlijkheid, dat op 10 gevallen 0 stijgingen of 0 dalingen voorkomen is 0.002. Men kan dus aannemen, dat injectie met fysiologisch zout stijging van de kleurindex zal veroorzaken.

Achteraf zijn deze resultaten nog gecontroleerd met een scherpere statistische bewerkingsmethode, n.l. met de symmetrietoets (Hemelrijk). Hierdoor veranderde in wezen niets aan het resultaat met uitzondering voor groep 2b. De overschrijdingskans wordt in plaats van 0.057 dan 0.01. Er is dus een significante daling van de kleurindex.

#### Conclusies:

- De gevolgde methode is als kwantitatieve bepaling onbruikbaar.
- Niettemin is een ijkmethode op soortgelijke wijze als de toegepaste niet uitgesloten. Er is n.l. een duidelijke invloed van de verdunningsvloeistof, die een stijging van de kleurindex geeft.
- Het is wenselijk, bij eventueel verder onderzoek, de kleurindex als maatstaf te vervangen door een grootte, die minder aan spontane schommelingen onderhevig is.