

MATHEMATISCH CENTRUM

2e BOERHAAVESTRAAT 49

AMSTERDAM

STATISTISCHE AFDELING

Leiding: Prof. Dr D. van Dantzig

Chef van de Statistische Consultatie: Prof. Dr J. Hemelrijk

SP 27

Statistische methoden gebruikt bij een histamineonderzoek

I. Algemeen gedeelte

door

Constance van Eeden

en

Prof. Dr J. Hemelrijk

1953

1. Inleiding.

Op het gebied der medicijnen en aanverwante wetenschappen is het vaak moeilijk een overzicht over een bepaald vraagstuk te krijgen, omdat er zoveel verschillende en vaak deels onbekende factoren in het spel zijn, die alle invloed op het resultaat uitoefenen. Indien men, zoals bij de natuurwetenschappen vaak het geval is, alle omstandigheden op één na geheel of nagenoeg geheel constant kan houden (althans de wijzigingen kent en tot op zekere hoogte beheerst), kan men de invloed van de bepalende factoren afzonderlijk onderzoeken. Een dergelijke beheersing van alle invloeden is bij waarnemingen, die op levende wezens betrekking hebben, in de regel niet mogelijk. Een gevolg hiervan is, dat men in medische kringen wel eens de neiging heeft het gebruik van wiskundige methoden in het algemeen te weren, daar men, juist op grond van de strikt logische opbouw dezer methoden, geen vertrouwen heeft in hun toepasbaarheid. Men ziet dan echter over het hoofd dat het mogelijk is de onzekerheid in de wiskundige verwerking te introduceren in de vorm van het begrip "waarschijnlijkheid". Men kan daarmee een wiskundig apparaat opbouwen (de mathematische statistiek), waarmee onzekere en aan fluctuaties onderhevige gegevens tot niet geheel zekere conclusies worden verwerkt. Dit is uiteraard ook zonder wiskunde mogelijk, maar de wiskundige behandeling heeft het voordeel dat men tot scherper omlinjende conclusies kan komen en dat de mate van onzekerheid der conclusies gespecificeerd wordt. De onzekerheid wordt nl. in een getal uitgedrukt, dat de "onbetrouwbaarheid" van de gebruikte methode genoemd wordt en dit getal heeft een scherp omschreven betekenis: het is de kans om een verkeerde conclusie te trekken en geeft dus aan hoeveel onjuiste conclusies bij veelvuldige toepassing van deze methode ongeveer verwacht kunnen worden.

Men kan, met behulp van deze wiskundige methoden, tot conclusies komen, die men zo op het oog niet zou durven trekken of die diep in het waarnemingsmateriaal verborgen liggen. Anderzijds wordt men vaak voor het trekken van overhaaste conclusies behoed. Men kan de mathematische statistiek dan ook zien als een apparaat ter verscherping van het gezonde verstand. Met behulp van dit apparaat kan men trachten de effecten van de omstandigheid, die men wenst te onderzoeken, te scheiden van de gevolgen van bijkomstige omstandigheden en aldus de systematische effecten te voorschijn halen uit de poel van "toevallige" effecten, waarmee men bij medische en biologische experimenten steeds te maken heeft.

In de volgende paragrafen zullen enige methoden, die bij het histamineonderzoek gebruikt zijn, besproken worden en wel eerst enige algemene principes en vervolgens de methoden afzonderlijk. Wij beperken ons hierbij tot de hoofdlijnen en verwijzen voor nadere bijzonderheden naar de opgegeven literatuur.

2. Het toetsen van een hypothese in het algemeen.

De beoordeling van ons waarnemingsmateriaal berust op het toetsen van een hypothese H_0 . Het waarnemingsmateriaal bestaat uit een aantal waarnemingen x_1, x_2, \dots, x_n van één of meer stochastische grootheden. Een stochastische grootheid is een grootheid, die een waarschijnlijkheidsverdeling bezit, d.w.z. een grootheid, die verschillende waarden met bepaalde (bekende of onbekende) waarschijnlijkheden kan aannemen ¹⁾.

Bij een toets behoort een toetsingsgrootheid \underline{u} , die een functie is van bovengenoemde waarnemingen (b.v. het gemiddelde der waarnemingen). Men berekent nu, op grond van de onderstelling dat de te toetsen hypothese H_0 juist is, de waarschijnlijkheidsverdeling van \underline{u} . Vervolgens kiest men een verzameling Z van mogelijke uitkomsten van \underline{u} , zodanig dat de kans, dat \underline{u} in Z valt als H_0 juist is, hoogstens gelijk is aan een gegeven getal α . Verder noemt men juist die waarden van \underline{u} voor Z , die weinig aanreemelijk zijn, indien H_0 juist is. Men noemt Z de kritieke zone en α de onbetrouwbaarheidsdrempel.

De hypothese H_0 wordt nu verworpen op grond van de waarnemingen x_1, x_2, \dots, x_n als de bij deze waarnemingen behorende waarde van \underline{u} in Z ligt. De kans dat dit gebeurt als H_0 juist is, is $\leq \alpha$, d.w.z. men zal in gemiddeld hoogstens α van de gevallen, waarin de hypothese die men toetst juist is, deze hypothese toch verwerpen. Veelal neemt men $\alpha = 0,05$. Het gebruik van deze grote waarde vindt dan zijn oorzaak in het feit, dat bij gebruik van een kleinere α de kans om H_0 te verwerpen niet alleen kleiner wordt voor het geval, dat H_0 juist is, maar ook indien H_0 onjuist is; dit laatste verhindert in de regel het gebruik van zeer kleine waarden van α .

Het toetsen van een hypothese H_0 op grond van een gegeven waarnemingsmateriaal kan dus tot tweërlei resultaat leiden:

1) Stochastische grootheden zullen wij aangeven door onderstreepte letters. Waarden aangenomen door een stochastische grootheid worden aangegeven door dezelfde letter, niet onderstreept.

het verwerpen van de hypothese H_0 of het niet-verwerpen daarvan. Daar in het laatste geval H_0 in het algemeen niet de enige hypothese is die, op grond van het gegeven waarnemingsmateriaal, niet voor verwerping in aanmerking komt, staat niet-verwerpen niet gelijk met aanvaarden.

Men kiest nu H_0 zodanig dat het verwerpen van H_0 een voor het onderzoek belangrijkere conclusie is dan het niet-verwerpen van H_0 . Wil men b.v. onderzoeken of er een verschil is tussen het histaminegehalte van het bloed van normale kinderen en dat van tuberculeuze kinderen, dan toetst men de hypothese H_0 , dat er geen verschil is tussen de histaminegehalten en hoopt, op grond van de waarnemingen, tot verwerping van H_0 te kunnen komen.

Bij de uitslag van een toets wordt vaak de overschrijdingskans k opgegeven. Dit is de kleinste waarde van α , waarvoor de gevonden waarde van \underline{u} nog juist in de bij α behorende kritieke zone ligt. Werkt men met een onbetrouwbaarheidsdrempel α dan wordt H_0 dus verworpen als $k \leq \alpha$ is.

3. Verdelingsvrije methoden.

De methoden, die bij het histamineonderzoek gebruikt zijn, zijn alle z.g. "verdelingsvrije methoden". Bij deze methoden beschouwt men in het algemeen niet de door een experiment verkregen waarnemingen zelf, maar men vervangt deze waarnemingen door hun rangnummers bij rangschikking naar grootte. De theorie wordt dan gebaseerd op onderstellingen en hypothesen omtrent de waarschijnlijkheidsverdelingen van deze rangnummers.

De naam "verdelingsvrij" wordt gebruikt omdat de onderstellingen, die voor de opbouw van de theorie gebruikt worden, gewoonlijk geen eisen stellen aan de vorm van de waarschijnlijkheidsverdelingen der waarnemingen. Bij de "klassieke" of "parametrische" methoden beschouwt men de waarnemingen zelf en neemt men aan dat de waarnemingen betrekking hebben op een stochastische grootheid met een waarschijnlijkheidsverdeling van een bepaald type, waarin een of meer onbekende parameters voorkomen. Dikwijls is deze waarschijnlijkheidsverdeling de z.g. normale verdeling, ook wel bekend als de verdeling van Gauss. De nulhypothese is dan gewoonlijk een bepaalde kwantitatieve onderstelling betreffende de parameters. Verdelingsvrije methoden worden daarom ook vaak met de minder juiste naam "parameter-vrije methoden" aangeduid.

Daar men bij de verdelingsvrije methoden minder onderstellingen maakt over de vorm van de waarschijnlijkheidsverdelingen

der oorspronkelijke waarnemingen bezitten zij een ruimer veld van toepassing dan de klassieke methoden.

Zoals reeds gezegd zijn bij dit histamineonderzoek uitsluitend verdelingsvrije methoden toegepast. De onderstellingen, nodig voor een verantwoorde toepassing van de klassieke methoden, zijn hier nl. niet vervuld. Men zou namelijk om de klassieke methoden te kunnen toepassen moeten onderstellen dat er geen systematische verschillen bestaan tussen de nauwkeurigheden der diverse bepalingen.

De bepaling van het histaminegehalte geschiedt echter met behulp van de contractie van een stukje caviadarm. De gevoeligheid van zo'n stukje caviadarm voor histamine is aan vrij snelle en vaak sterke wisselingen onderhevig, terwijl ook de gevoeligheid van verschillende stukjes caviadarm sterk uiteenloopt, zodat de nauwkeurigheid der bepalingen zelfs niet bij benadering als constant kan worden beschouwd.

4. Beschrijving van enige methoden die bij het histamineonderzoek gebruikt zijn.

4.1. De toets van Wilcoxon.

Met behulp van de toets van WILCOXON kan men de hypothese toetsen dat twee steekproeven x_1, x_2, \dots, x_n en y_1, y_2, \dots, y_m onderling onafhankelijke waarnemingen zijn van twee stochastische grootheden x en y , die dezelfde waarschijnlijkheidsverdeling bezitten.

We zullen deze toets aan de hand van een voorbeeld beschrijven.

Bij een onderzoek van het histaminegehalte van het bloed van normale kinderen en kinderen lijdende aan tuberculeuze werden in twee kleine groepjes van 5 resp. 6 kinderen de volgende getallen gevonden:

Histaminegehalte van het bloed van

| I | II |
|------------------|--------------------------|
| normale kinderen | kinderen met tuberculose |
| 5,4 | 4,2 |
| 7,2 | 6,0 |
| 10,8 | 6,4 |
| 6,2 | 5,4 |
| 6,6 | 7,8 |
| | 7,6 |

De eenheid waarin deze getallen zijn uitgedrukt is voor de twee groepen dezelfde en is voor de toe te passen toets verder van geen belang.

De vraag is nu of het histaminegehalte bij normale kinderen systematisch verschilt van dat bij kinderen met tuberculose. Om dit te onderzoeken toetsen we, met behulp van de toets van WILCOXON, de hypothese H_0 dat er geen systematisch verschil is tussen de twee genoemde histaminegehalten.

De toetsingsgrootte U wordt hier als volgt uit de waarnemingen berekend: men telt het aantal waarnemingen uit de tweede steekproef dat groter is dan de eerste waarneming x_1 uit de eerste steekproef. (Als een waarneming uit de tweede steekproef gelijk is aan x_1 tellen we $\frac{1}{2}$ in plaats van 1.) Dit aantal noemen we u_1 . Vervolgens tellen we het aantal waarnemingen uit de tweede steekproef dat groter is dan de tweede waarneming x_2 uit de eerste steekproef (bij gelijkheid tellen we weer $\frac{1}{2}$ in plaats van 1). Dit aantal noemen we u_2 . Evenzo bepaalt men de aantallen u_3, u_4, \dots, u_n bij de waarnemingen x_3, x_4, \dots, x_n .

De grootte U wordt nu gedefinieerd door:

$$U = u_1 + u_2 + \dots + u_n.$$

In ons voorbeeld vinden we: $u_1 = 4\frac{1}{2}$, $u_2 = 2$, $u_3 = 0$, $u_4 = 3$ en $u_5 = 2$ dus $U = 11\frac{1}{2}$.

Dit getal U is een maat voor de onderlinge ligging van de groepen I en II. Indien groep I geheel onder II ligt (d.w.z. indien de grootste waarneming van groep I kleiner is dan de kleinste van II) wordt U maximaal. In ons voorbeeld is $5 \times 6 = 30$ de maximale waarde. Indien I geheel boven II ligt, wordt U minimaal en wel gelijk aan 0. De waarschijnlijkheidsverdeling van U , onder de hypothese H_0 , is in figuur 1 getekend. Hieruit zien we dat de middelste waarde ($U = 15$) de grootste waarschijnlijkheid heeft en dat deze naar beide zijden monotoon afneemt.

Indien H_0 onjuist is zal U grote of kleine waarden aannemen

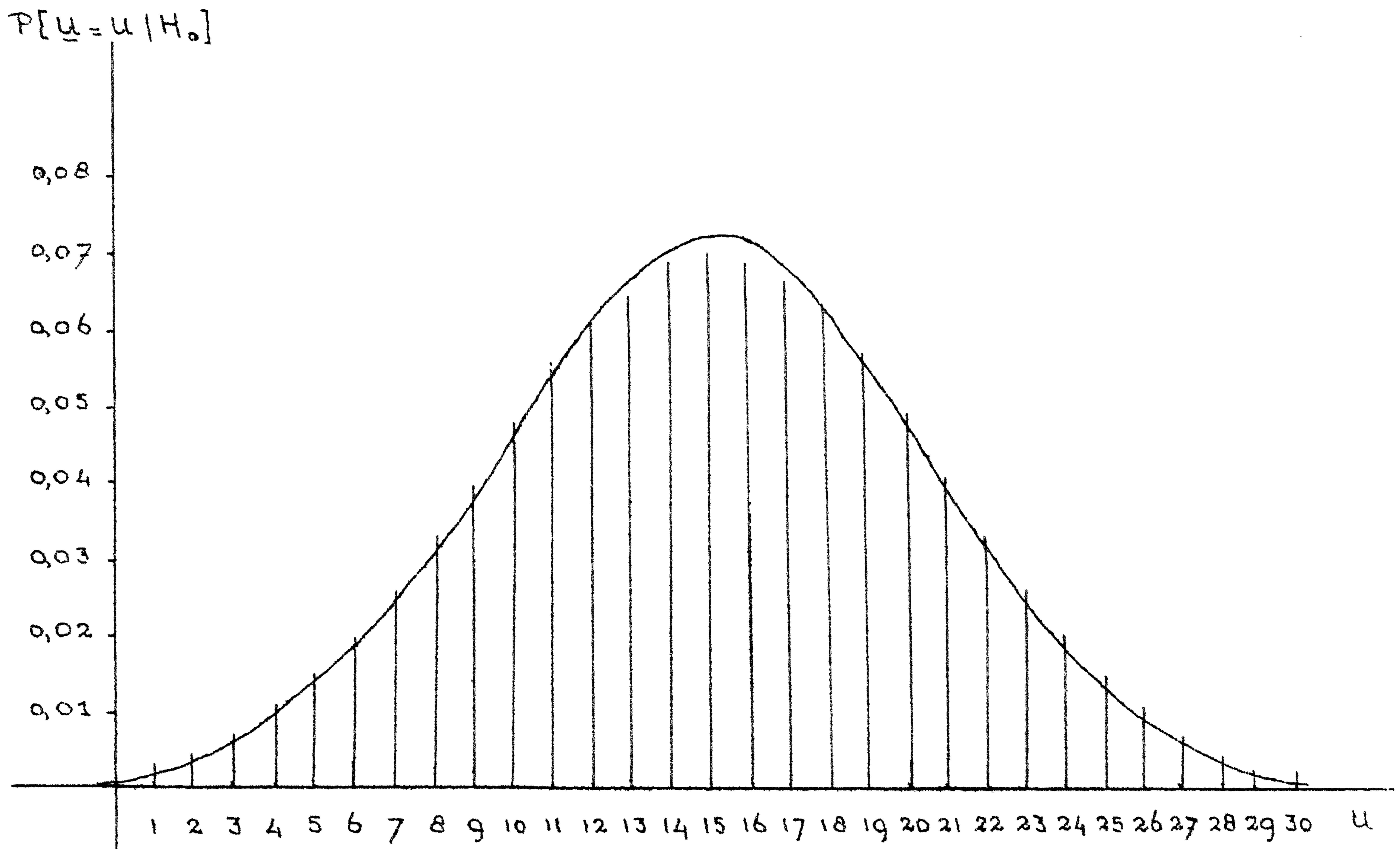


Fig. 1. De waarschijnlijkheidsverdeling van \underline{u} onder de hypothese H_0 voor $n = 5$, $m = 6$; de verticale lijnen stellen de kans voor dat \underline{u} de op de abscis aangegeven waarde aanneemt. De kromme stelt de normale verdeling voor met hetzelfde gemiddelde en dezelfde spreiding als de verdeling van \underline{u} .

al naar gelang y systematisch groter of kleiner is dan \underline{x} . We kiezen dan ook als kritieke zone Z waarden van \underline{u} , die ver van de middelste waarde liggen.

In ons voorbeeld nemen we een onbetrouwbaarheidsdrempel 0,05, dat wil dus zeggen we kiezen Z zodanig dat de kans dat \underline{u} in Z valt als H_0 juist is, hoogstens 0,05 is. Z bestaat dan uit de waarden $u = 0, 1, 2, 3, 27, 28, 29$ en 30 .

H_0 wordt nu verworpen als de gevonden waarde van \underline{u} in Z ligt. We vonden $u = 11\frac{1}{2}$, dus de hypothese H_0 wordt, op grond van de gegeven waarnemingen, niet verworpen.

De overschrijdingskans k is gelijk aan de som van de waarschijnlijkheden van die waarden van \underline{u} , die even ver of nog verder van de middelste waarde afwijken dan de gevonden waarde. In ons voorbeeld is $k = 0,6$.

Er zij op gewezen dat men uit dit resultaat niet de conclusie kan trekken, dat er geen systematisch verschil bestaat tussen de histaminegehalten bij normale kinderen en kinderen met tuberculose. Er is alleen geen verschil ontdekt. Misschien is er wèl een verschil, maar is het te klein om met zo weinig waarnemingen ontdekt te worden. Zou de uitslag van de toets anders zijn geweest, dus zou er wèl een systematisch verschil ontdekt zijn, dan behoeft men een dergelijk voorbehoud niet te maken. Het gehele voorbehoud ligt dan opgesloten in de gebruikte onbetrouwbaarheidsdrempel.

Als men te doen heeft met grote steekproeven kan men gebruik maken van het feit dat de waarschijnlijkheidsverdeling van \underline{u} dan bij benadering een normale verdeling met bekend gemiddelde μ en bekende spreiding σ is. Men kan dit gedemonstreerd zien in figuur 1; de overschrijdingskans van een bepaalde gevonden u kan dan gevonden worden met behulp van een tabel van de normale verdeling. Voor een uitvoerige behandeling van de toets verwijzen wij naar [1], [2] en [3] ²⁾.

4.2. De methode der rangcorrelatie.

De methode der rangcorrelatie (zie b.v. [4], hoofdstuk I) kan toegepast worden in het volgende geval:

Men wil onderzoeken of arbeid invloed heeft op het histaminegehalte van het bloed en wèl in het bijzonder of dit gehalte stijgt of daalt tijdens arbeid.

2) Cijfers tussen vierkante haken verwijzen naar de literatuurlijst.

Hiertoe werd de volgende proef opgezet: een proefpersoon werd op een rustbank gelegd en met intervallen van 30 seconden werd bloed afgenomen. Nadat een aantal monsters waren afgenomen in rusttoestand liet men de persoon arbeid verrichten, die bestond in het beurtelings optillen en weer neerleggen van de benen. Een aantal monsters werd afgenomen tijdens arbeid en vervolgens weer enige tijdens rust. (Deze waarnemingen tijdens rust zijn voor het onderzoek naar een stijging of daling tijdens arbeid niet nodig.)

Indien nu de arbeid de bovengenoemde invloed heeft op het histaminegehalte van het bloed zullen de laatste waarneming vóór het begin van de arbeid en de waarnemingen tijdens arbeid in chronologische volgorde een stijgend verloop vertonen. Dit verloop onderzoeken we met behulp van de methode der rangcorrelatie.

Bij één proefpersoon werden in chronologische volgorde de volgende waarnemingen gevonden:

3,0; 3,0; 3,0; 3,5; 3,5; 3,9; 4,0; 5,0; 6,3; 6,0.

Aan ieder paar waarnemingen kennen we nu één der getallen +1, 0 of -1 toe en wel:

+1 als de eerste waarneming kleiner is dan de andere

0 als de twee waarnemingen gelijk zijn

-1 als de eerste waarneming groter is dan de andere.

De toetsingsgrootte S is nu de som van deze getallen.

In het voorbeeld vinden we $S = 39$.

De waarschijnlijkheidsverdeling van S onder de hypothese H_0 , inhoudende dat er geen systematische stijging of daling optreedt ³⁾, is een symmetrische verdeling met 0 als gemiddelde. De kritieke zone Z bestaat weer uit waarden van S die een grote afstand tot het gemiddelde hebben, dus uit grote positieve waarden van S (we besluiten dan tot een systematische stijging) en grote negatieve waarden van S (we besluiten dan tot een systematische daling).

Tabellen van de waarschijnlijkheidsverdeling van S onder de hypothese H_0 vindt men in [5] voor $n \leq 40$ indien er geen gelijke waarnemingen optreden. Een tabel van de verdeling van S voor $n \leq 10$ voor het geval er onder de waarnemingen gelijken zijn vindt men in [6].

In ons voorbeeld is $n = 10$; er is één groep van drie gelijke waarnemingen en één groep van twee gelijke waarnemingen. In tabel [6] vinden we voor de overschrijdingskans 0,000046

3) Door een nadere specificatie zie men [4], hoofdstuk I.

Hieruit concluderen we dat bij deze persoon het histaminegehalte van het bloed stijgt tijdens de arbeid.

Voor grote waarden van n kan de overschrijdingskans weer benaderd worden met behulp van een tabel der normale verdeling.

4.3. De symmetrietoets

Als voorbeeld voor de symmetrietoets (zie [7]) nemen we weer het onderzoek naar de invloed van arbeid op het histaminegehalte van het bloed.

Een van de vragen, die hierbij onderzocht moesten worden, was of het histaminegehalte van het bloed stijgt bij het begin van de proef, d.w.z. of de tweede waarneming systematisch hoger is dan de eerste.

Het onderzoek werd uitgevoerd bij 15 personen en voor de eerste en tweede waarneming werden de volgende getallen gevonden:

| 1e waarneming | 2e waarneming |
|---------------|---------------|
| 4,0 | 3,0 |
| 6,1 | 6,4 |
| 3,6 | 3,8 |
| 4,0 | 5,2 |
| 3,0 | 4,0 |
| 3,0 | 2,5 |
| 5,2 | 3,6 |
| 5,5 | 5,5 |
| 6,8 | 8,7 |
| 6,0 | 7,8 |
| 3,3 | 4,1 |
| 4,3 | 4,5 |
| 6,7 | 8,7 |
| 5,0 | 5,0 |
| 3,8 | 4,0 |

We berekenen nu, voor ieder der personen, het verschil tussen de twee waarnemingen. Dit geeft:

-1,0/+0,3/+0,2/+1,2/+1,0/-0,5/-1,6/0,0/+1,9/+1,8/+0,8/+0,2/
+2,0/0,0/+0,2.

De hypothese die we willen toetsen is, dat er geen systematisch verschil is tussen de eerste en de tweede waarneming; uit deze hypothese volgt, dat de waarschijnlijkheidsverdeling van deze verschillen symmetrisch is met 0 als gemiddelde. Dit laatste nu kan men toetsen met behulp van de symmetrietoets en indien deze tot verwerping van de symmetrie om 0 leidt, volgt hieruit, dat ook de oorspronkelijke hypothese verworpen

moet worden.

We gaan nu als volgt te werk: de verschillen worden gerangschikt naar opklimmende grootte (zie figuur 2). Vervolgens worden de negatieve verschillen vervangen door hun absolute waarden

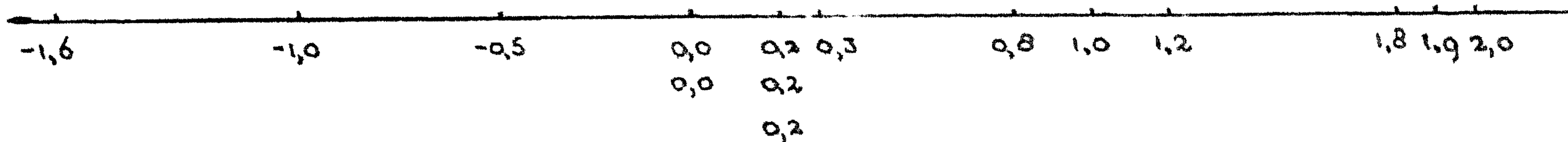


fig. 2. Verschillen tussen de tweede en eerste waarneming gerangschikt naar opklimmende grootte.

den (om de absolute waarden van de negatieve verschillen te onderscheiden van de positieve verschillen worden de eerstgenoemde onderstreept; zie figuur 3).

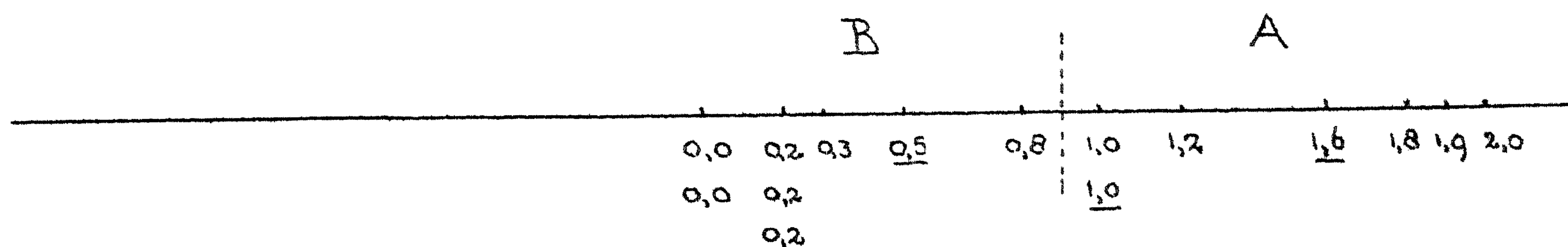


fig. 3. Absolute waarden van de verschillen tussen de tweede en de eerste waarneming, gerangschikt naar opklimmende grootte. De onderstreepte getallen zijn de absolute waarden der negatieve verschillen.

De verschillen die nul zijn worden verder buiten beschouwing gelaten en de aldus gerangschikte waarnemingen worden in twee groepen A en B verdeeld, zodanig dat de aantallen waarnemingen in deze twee groepen zo dicht mogelijk bij $\frac{1}{2}n$ liggen (n is het aantal verschillen dat $\neq 0$ is).

Het aantal waarnemingen in groep A noemen we ν . We tellen nu het aantal negatieve verschillen in groep A en in groep B; deze aantallen noemen we u en ν .

In het voorbeeld is $n = 13$, $\nu = 7$; $u = 2$; $\nu = 1$.

We gebruiken nu de in [6] beschreven symmetrietoets T_2 . Deze toets leidt tot verwerping van H_0 als het aantal negatieve verschillen klein is (dus als $u + \nu$ klein is) en als deze negatieve verschillen dichterbij nul liggen dan de positieve, d.w.z. als u klein is. In figuur 4 vindt men een voorbeeld van een geval waarin H_0 verworpen wordt bij een onbetrouwbaarheidsdrempel van 0,05.

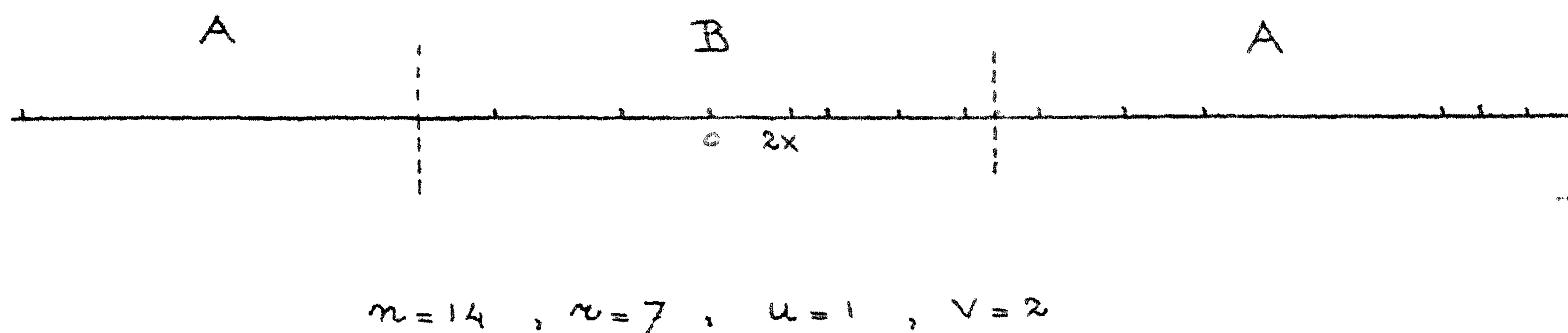


fig. 4. Voorbeeld van een geval waarin de symmetrietoets tot verwerping van H_0 leidt ($\alpha = 0,05$).

De hypothese H_0 wordt ook verworpen als $u+r$ groot is (dus als er veel negatieve verschillen zijn) en als deze negatieve verschillen verder van nul liggen dan de positieve, d.w.z. als u groot is.

Opmerking.

Wij willen er hier de aandacht op vestigen dat het in deze paragraaf besproken onderzoek niet uitgevoerd kan worden met behulp van de toets van WILCOXON (zie par. 4.1). Deze toets kan nl. alleen worden toegepast als x_1, x_2, \dots, x_n waarnemingen zijn van één stochastische grootheid x en y_1, y_2, \dots, y_m van één stochastische grootheid y . Dit is bij de symmetrietoets niet nodig. Hier mogen de waarnemingen, die bij de verschillende personen verricht zijn, betrekking hebben op stochastische grootheden met verschillende verdelingen. We toetsen dan de hypothese dat ieder tweetal bij één persoon verrichte waarnemingen uit dezelfde verdeling afkomstig is, hetgeen tot gevolg heeft, dat hun verschil symmetrisch om nul verdeeld is.

4.4. Het combineren van een aantal onafhankelijke toetsen.

Soms is het wenselijk een aantal onafhankelijke toetsingen van dezelfde hypothese tot één toets te combineren. De daarbij door ons gevolgde methode zetten wij uiteen aan de hand van een voorbeeld. Daarvoor nemen we het onderzoek naar het verschil tussen de histaminegehalten van het bloed van normale kinderen, kinderen lijdende aan allergische aandoeningen en tuberculeuze kinderen.

Bij dit onderzoek, dat verricht werd in de maanden November 1949 t/m Augustus 1950, werd, zowel bij de normale kinderen

als bij kinderen met tuberculose, een verschil gevonden tussen de histaminegehalten in de verschillende maanden.

Om nu de histaminegehalten van de drie groepen kinderen te vergelijken moeten wij, om foute conclusies die als gevolg van de verschillen tussen de maanden zouden kunnen optreden te vermijden, dit onderzoek uitvoeren voor ieder der maanden apart en de resultaten achteraf combineren.

Om dus b.v. normale kinderen te vergelijken met kinderen met tuberculose passen wij, voor iedere maand apart, de toets van WILCOXON toe. We vinden dan voor iedere maand:

1. een waarde voor de toetsingsgrootte \underline{u} ,
2. een waarde voor μ ,
3. een waarde voor σ^2 .

Wij noemen deze grootheden voor de i^e maand:

$$u_i, \mu_i \text{ en } \sigma_i^2.$$

Als de te toetsen hypothese H_0 , inhoudende dat er geen verschil is tussen de histaminegehalten bij normale kinderen en bij kinderen met tuberculose, juist is, zal $\underline{u} = \sum_i \underline{u}_i$ bij benadering normaal verdeeld zijn met gemiddelde $\mu = \sum_i \mu_i$ en variantie $\sigma^2 = \sum_i \sigma_i^2$; $\frac{\underline{u} - \mu}{\sigma}$ is dus bij benadering normaal verdeeld met gemiddelde 0 en spreiding 1. De kritieke zone bestaat uit grote waarden van $\frac{|\underline{u} - \mu|}{\sigma}$ en de overschrijdingskans kan in een tabel van de normale verdeling worden opgezocht.

Behalve de hier beschreven methoden werd bij het histamine-onderzoek nog van andere methoden gebruik gemaakt, die wij echter niet beschrijven. De algemene principes van die methoden komen overeen met die van de hier beschrevene en wij volstaan daarom voor verdere toetsen met een literatuurverwijzing ter plaatse.

Literatuur

- [1] van der Vaart, H.R., Gebruiksaanwijzing voor de toets van Wilcoxon, Rapport S 32 (M 4) van het Mathematisch Centrum, Amsterdam, 1950.
- [2] Wilcoxon, F., Individual comparisons by ranking methods, *Biometrics* 1 (1945), p. 80-83.
- [3] Mann, H.B. and D.R. Whitney, On a test whether one of two random variables is stochastically larger than the other, *Annals Math. Stat* 18 (1947), p 50-60.
- [4] Kendall, M.G., Rank correlation methods, Charles Griffin, London, 1948
- [5] Kaarsemaker, L. and A. van Wijngaarden, Tables for use in rank correlation, Report R 73 of the Computation Department of the Mathematical Centre, Amsterdam, 1952.
- [6] Sillitto, G.P., The distribution of Kendall's τ coefficient of rank correlation in rankings containing ties, *Biometrika* 34 (1947), p. 36-40.
- [7] Hemelrijk, J., A family of parameterfree tests for symmetry with respect to a given point. *Proc. Kon. Ned. Akad. v. Wet.* 53 (1950), p. 945-955 en 1186-1198.