

STICHTING
MATHEMATISCH CENTRUM
2e BOERHAAVESTRAAT 49
AMSTERDAM

AFDELING MATHEMATISCHE STATISTIEK

Rapport S 310

Statistische analyse van waarnemingen
betreffende resorptie van Sulfa en Chinidine

door

P. van der Laan

Januari 1963

The Mathematical Centre at Amsterdam, founded the 11th of February 1946, is a non-profit institution aiming at the promotion of pure mathematics and its applications, and is sponsored by the Netherlands Government through the Netherlands Organization for Pure Research (Z.W.O.) and the Central National Council for Applied Scientific Research in the Netherlands (T.N.O.), by the Municipality of Amsterdam and by several industries.

INHOUD

	blz.
Inleiding	2
A Resorptie van Sulfa	3
1. De vraagstelling	3
2. Het materiaal en de proefopzet	3
3. De gemaakte veronderstellingen	4
4. Schematisch overzicht van de waarnemingen in grafiek- en tabelvorm	5
5. Opzet van een model	14
6. Vergelijking van de resorptie in de vier groepen met behulp van toetsing	19
6.1. De stijging van het Sulfa-gehalte van het bloed	19
6.2. De daling van het Sulfa-gehalte van het bloed	21
6.3. De hoogten van de toppen van de krommen t.o.v. de nulwaarden	24
6.4. De ligging van de toppen t.o.v. 7 uur	26
6.5. De ligging van de 7 en 12 uur waarden	26
6.6. De werkingsduur van de Sulfa	28
7. Tolerantie-intervallen	31
B Resorptie van Chinidine	33
1. De gegevens	33
2. Schematisch overzicht van de waarnemingen	34
3. Vergelijking van de stijging bij SC met die bij SCR, P, SC + 4K resp. SC + 8K	49
4. De werkingsduur van de Chinidine	49
Slotopmerkingen	50
Literatuur	51

Inleiding.

De waarnemingen, waarvan enkele analyses in dit rapport gegeven zijn, zijn ons verschaft door de Amsterdamse Chinine-fabriek. De veronderstellingen in dit rapport vermeld zijn opgesteld in overleg met o.a. H.J. ZWEERS, internist.

Het rapport is in twee delen A en B gesplitst. Het ene gedeelte bevat de analyses van de waarnemingen en de resultaten betreffende de resorptie van Sulfa. Het andere gedeelte bevat de analyses en de resultaten betreffende de resorptie van Chinidine.

Allereerst zijn de gegevens in overzichtelijke vorm in tabellen en grafieken weergegeven. Vervolgens wordt een model besproken, dat bedoeld is om het verloop van het Sulfa-resp. Chinidine-gehalte van het bloed te beschrijven. De parameters in het model bleken zeer lastig te schatten, onder meer door de aanwezigheid van storende factoren, die het waargenomen verloop onregelmatig maakten. Verschillende veronderstellingen omtrent het verloop van het Sulfa-resp. Chinidine-gehalte werden daarom getoetst langs directe weg, d.w.z. zonder inschakeling van het genoemde model.

A. Resorptie van Sulfa.

1. De vraagstelling.

Gevraagd wordt te onderzoeken of er een aantoonbaar verschil bestaat in het verloop van het Sulfa-gehalte van het bloed, indien men de Sulfa op verschillende manieren toedient (zie punt 2). Hierbij dient speciaal gelet te worden op de snelheid van het stijgen en dalen van het Sulfa-gehalte en op de werkingsduur van de Sulfa. Verder is de vraag gesteld of Kool de resorptie vertraagt.

2. Het materiaal en de proefopzet.

Hieronder volgen eerst de vier verschillende manieren waarop de Sulfa toegediend werd (in tabletvorm):

1. 3 gram Sulfa.
2. 3 gram Sulfa Retard.
3. 3 gram Sulfa + 4 gram Kool.
4. 3 gram Sulfa + 8 gram Kool.

Wij zullen deze vier manieren voortaan aanduiden met S, SR, S+4K, resp. S+8K.

Bij dit onderzoek waren 93 proefpersonen ingeschakeld. Ieder van deze personen kreeg Sulfa op 1 of meer van bovenstaande manieren toegediend. De tijd tussen twee opeenvolgende proeven bij eenzelfde persoon bedroeg ongeveer 1 week. Bij de personen die zowel S als SR toegediend kregen was vrijwel altijd de volgorde S en dan SR.

Nadat de Sulfa toegediend was, werd na 0,1,2,7,12 (in een aantal gevallen ook nog: 24,30) uur het Sulfa-gehalte van het bloed gemeten. De waarnemingen na 1,2,... uur werden, wanneer toetsingen werden verricht, steeds verminderd met de nulwaarde (=de waarde van de waarneming na 0 uur).

's-Nachts werden geen waarnemingen gedaan.

De tijden van waarneming zijn voor alle proefpersonen gelijk, omdat bij iedere persoon 's-morgens vroeg begonnen werd.

Een eventueel dagelijks rythme van de darmwerking is dus bij de waarnemingen van alle personen op gelijke wijze aanwezig.

De waarnemingen zijn steeds door dezelfde persoon gedaan. Er werd ons medegedeeld, dat de fout in de chemische bepaling van het Sulfa-gehalte, bij een waarneming van de orde van grootte van 5, ongeveer 2% bedraagt, zodat deze te verwaarlozen is.

De oorspronkelijke waarnemingen zijn vanwege de grote hoeveelheid in dit rapport niet overgenomen. Wel treft men in par. A.4 (voor de resorptie van Chinidine is dit par B.2) een beschrijvend overzicht van de waarnemingen aan.

3. De gemaakte veronderstellingen.

Er is aangenomen dat bij personen met een normale darmwerking (die bij de proefpersonen aanwezig verondersteld is) alle Sulfa in het bloed opgenomen wordt, dus dat geen uitscheiding door het darmkanaal optreedt. Wel is het mogelijk en men krijgt in enkele gevallen de indruk dat het ook gebeurt, dat een tablet niet direct geheel uiteenvalt. Hiermee is het voorkomen van een stijging in het "dalende gedeelte" van het verloop van het Sulfa-gehalte te verklaren.

Of geslacht (vrouwen hebben een hoger vetgehalte in het bloed) en leeftijd van de persoon invloed hebben is hier niet onderzocht, daar deze gegevens niet aanwezig waren. Het is aan te bevelen deze gegevens bij een volgend onderzoek wel te vermelden.

De proefpersonen mochten zoveel drinken als zij wilden, evenals in normale omstandigheden. Aangenomen is, dat dit geen systematische invloed op de te onderzoeken verschijnselen heeft gehad.

4. Schematisch overzicht van de waarnemingen in grafiek-
en tabelvorm.

De volgende aantallen proefpersonen waren bij het onderzoek ingeschakeld:

79 personen kregen	S	toegediend,
32 " "	SR	"
35 " "	S+4K	"
16 " "	S+8K	"

Allereerst is het gemiddelde verloop voor ieder van deze vier groepen bepaald. Ook zijn de schatting s van de standaardafwijking ($s = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$) en de schatting s/\sqrt{n} van de standaardafwijking van het gemiddelde berekend voor ieder van de in punt 2 genoemde tijdstippen na toediening van de Sulfa. We krijgen dan de eerstvolgende 4 grafieken fig. 4.1 t/m 4.4, waarin de lijnen met de hand getrokken zijn en dus een zekere willekeur bezitten.

Na deze vier grafieken vindt men nog de krommen

getekend van $e^{\log \bar{x}}$, $e^{\log (\bar{x} \pm \frac{s}{\sqrt{n}})}$ en $e^{\log (\bar{x} \pm s)}$ (fig. 4.5 t/m 4.8). Dit staat in verband met het in par.A.5 besproken model.

Om enig inzicht te krijgen in de verdeling van de waarnemingen om het gemiddelde, zijn voor de vier groepen histogrammen gemaakt. (fig. 4.9 t/m 4.12). Bij een bepaald Sulfa-gehalte geeft de hoogte van de kolom het aantal patiënten aan met dat gehalte. Het gemiddelde gehalte is met een dikke verticale streep aangegeven. Voor alle zeven tijdstippen (0,1,2,... uur na toediening) is zo'n histogram gemaakt.

Tot slot is nog het verloop van het Sulfa-gehalte van het bloed voor enkele karakteristieke gevallen getekend (fig. 4.13.). Het geeft een indruk van het verschil in verloop. Deze gevallen zijn ook nog logaritmisch getekend (fig.4.14).

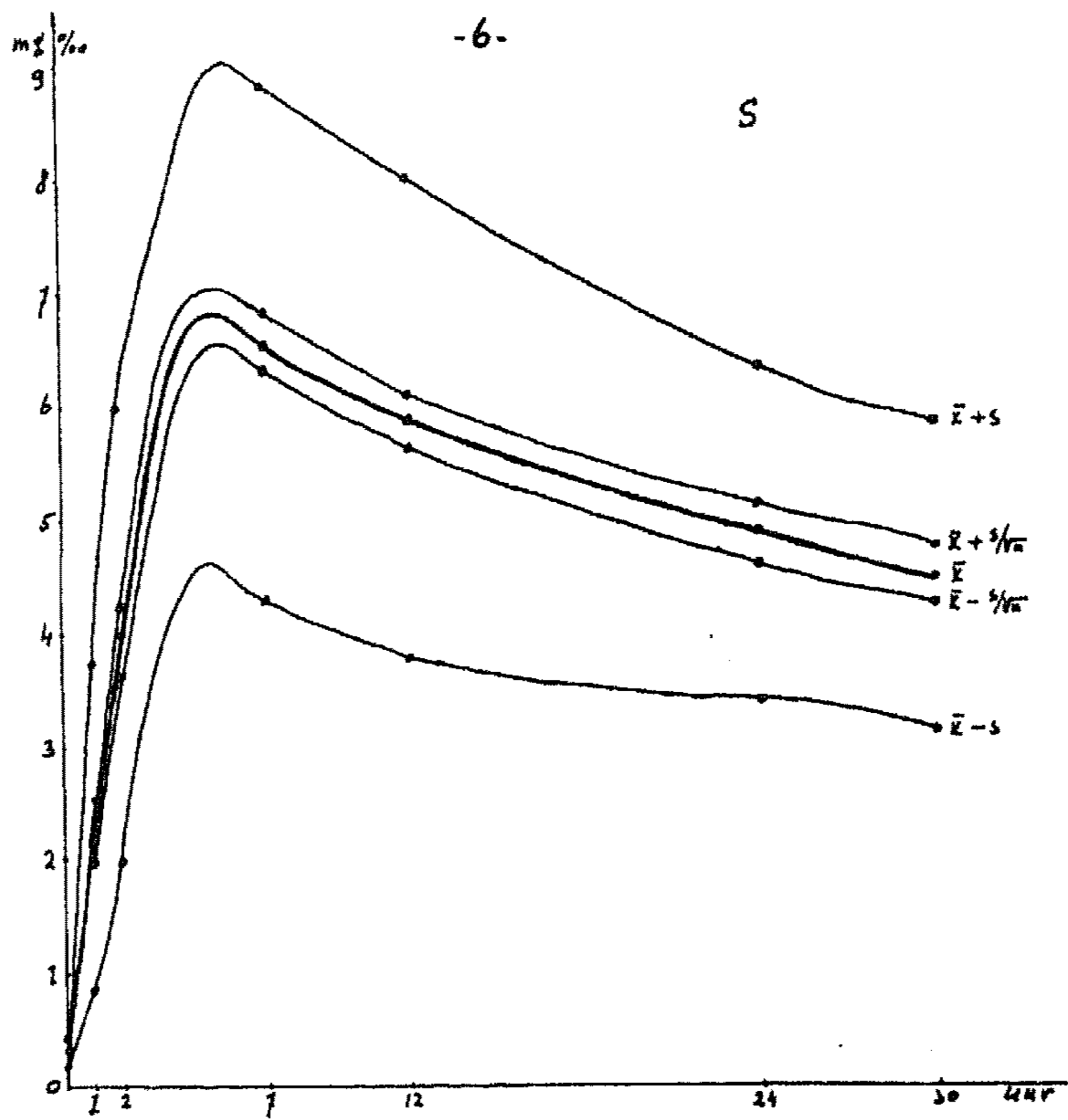


Fig. 4.1. Verloop van het gemiddelde van de bloedspiegels na toediening van 3gr. Sulfa ($n=79$).

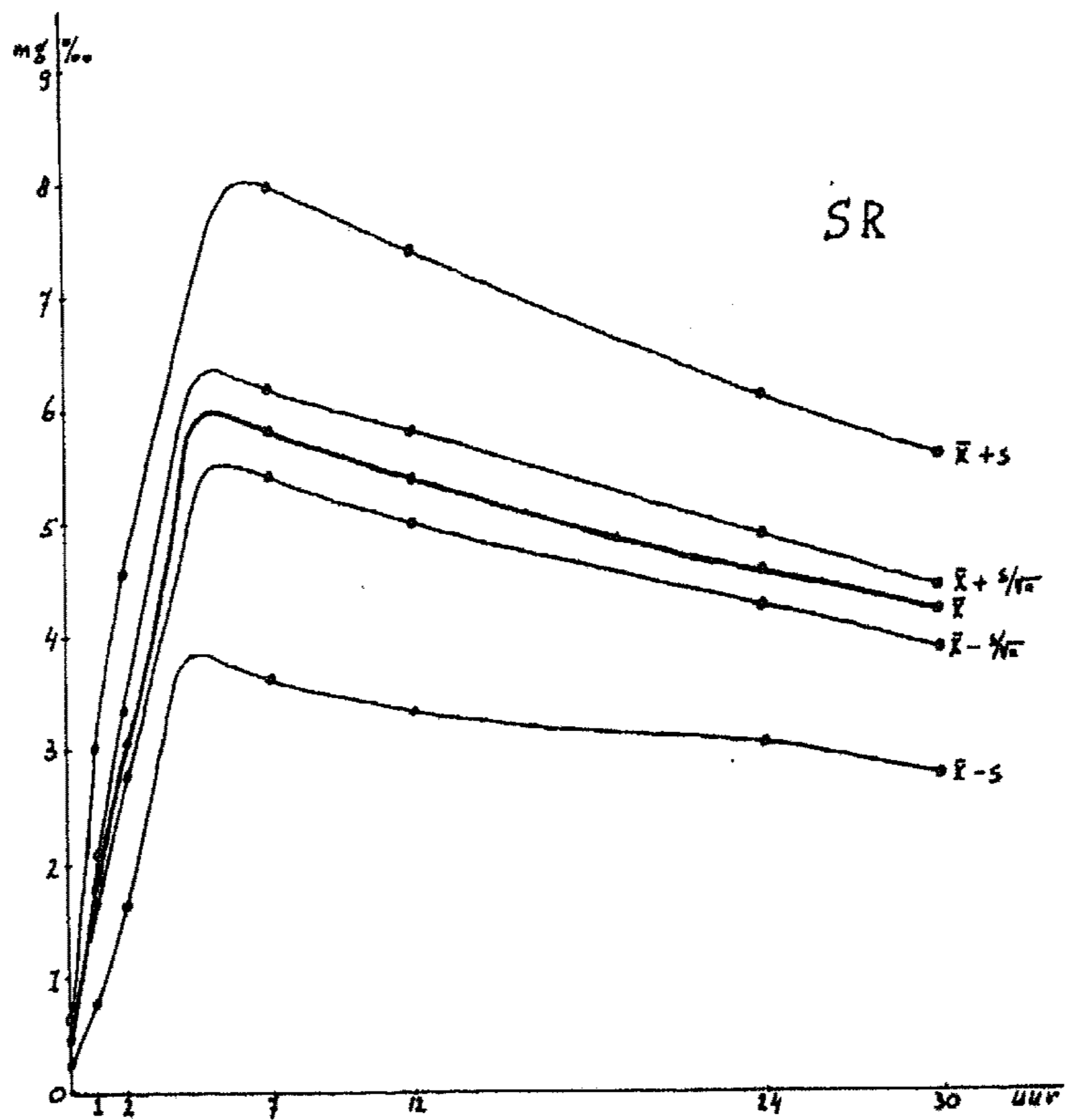


Fig. 4.2. Verloop van het gemiddelde van de bloedspiegels na toediening van 3gr. Sulfa-Retard ($n=22$).

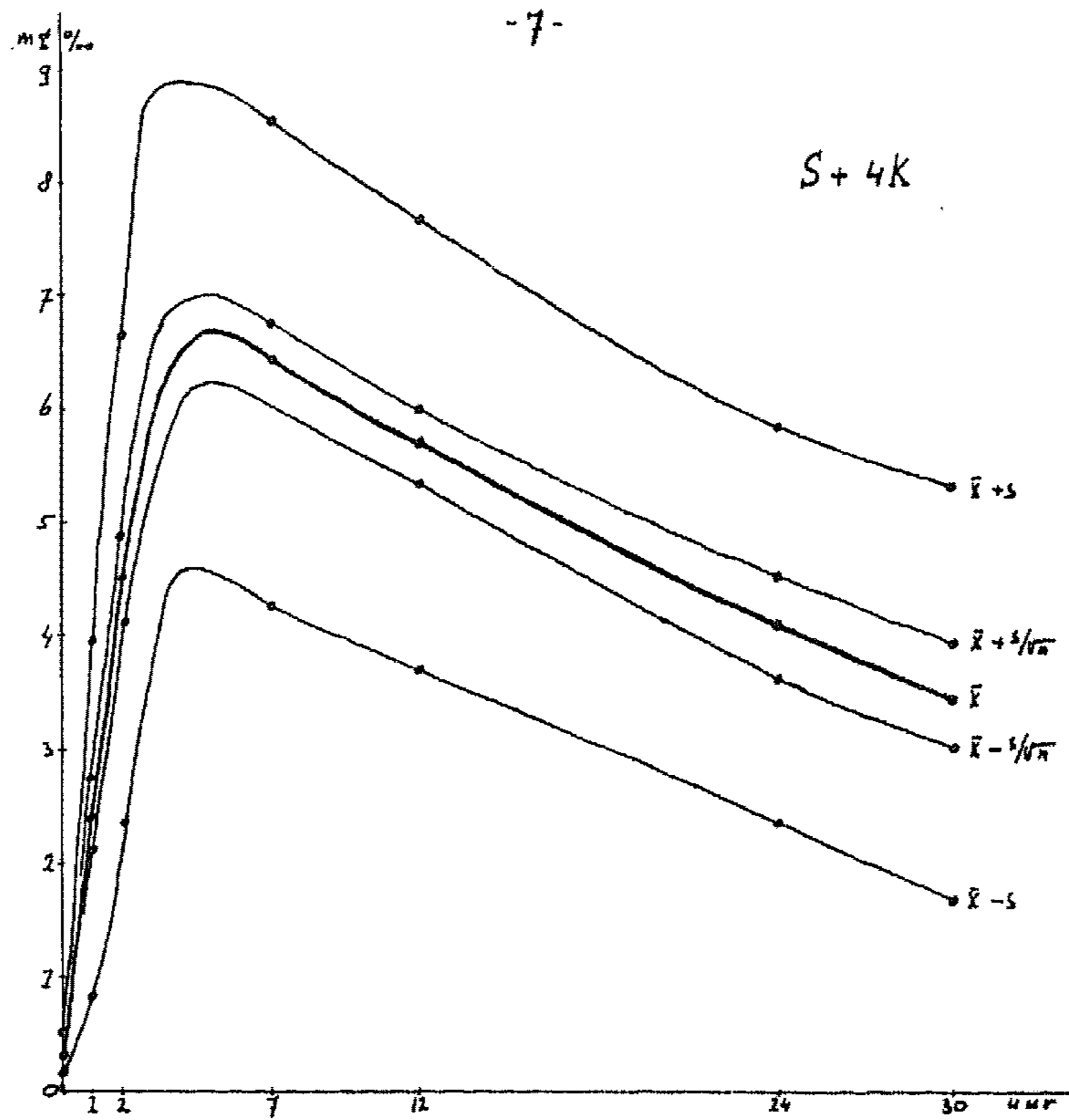


Fig. 4.3. Verloop van het gemiddelde van de bloedspiegels na toediening van 28gr. Sulfa + 4gr. Kool (n=25).

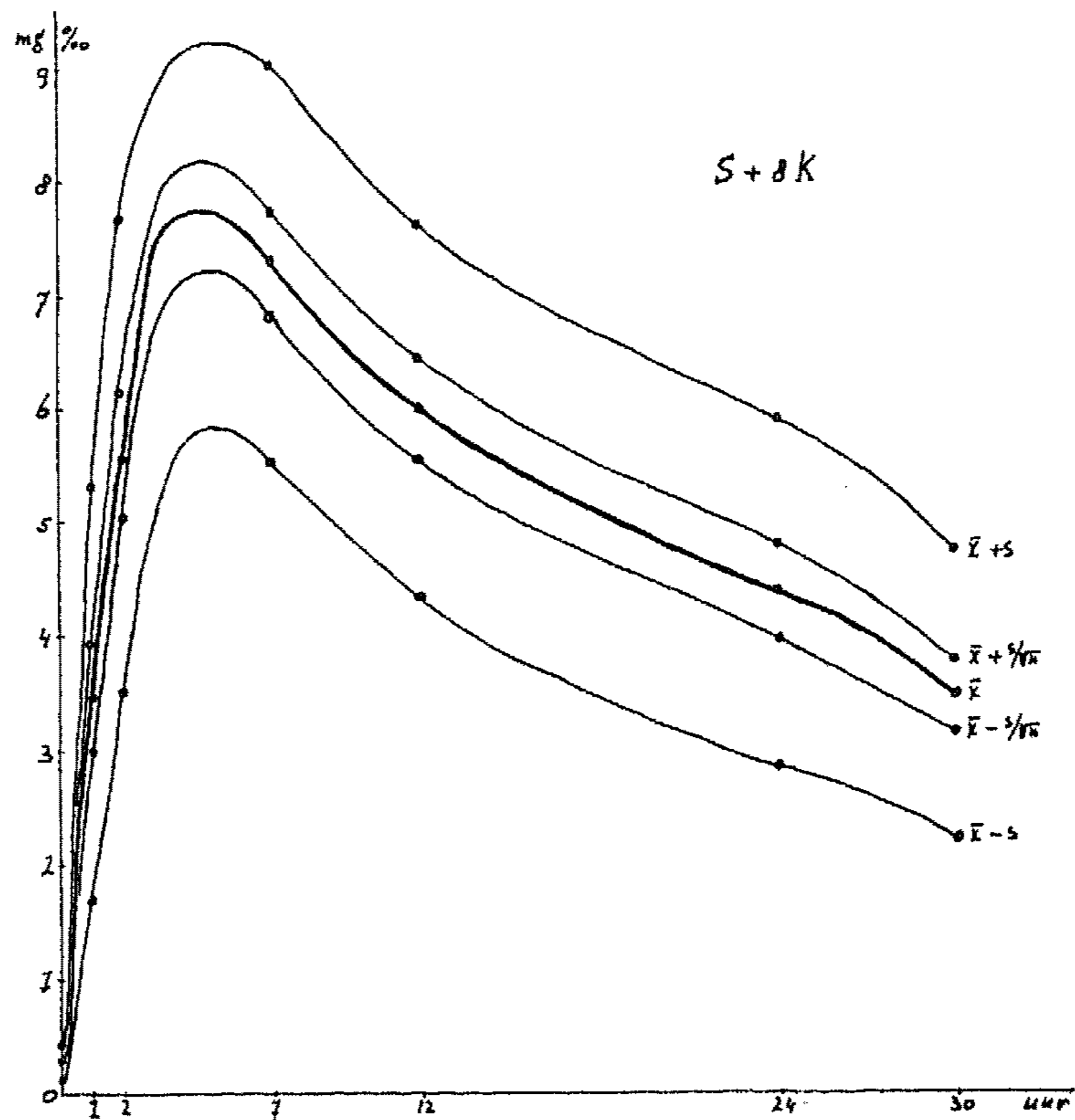


Fig. 4.4. Verloop van het gemiddelde van de bloedspiegels na toediening van 28gr. Sulfa + 0gr. Kool (n=16).

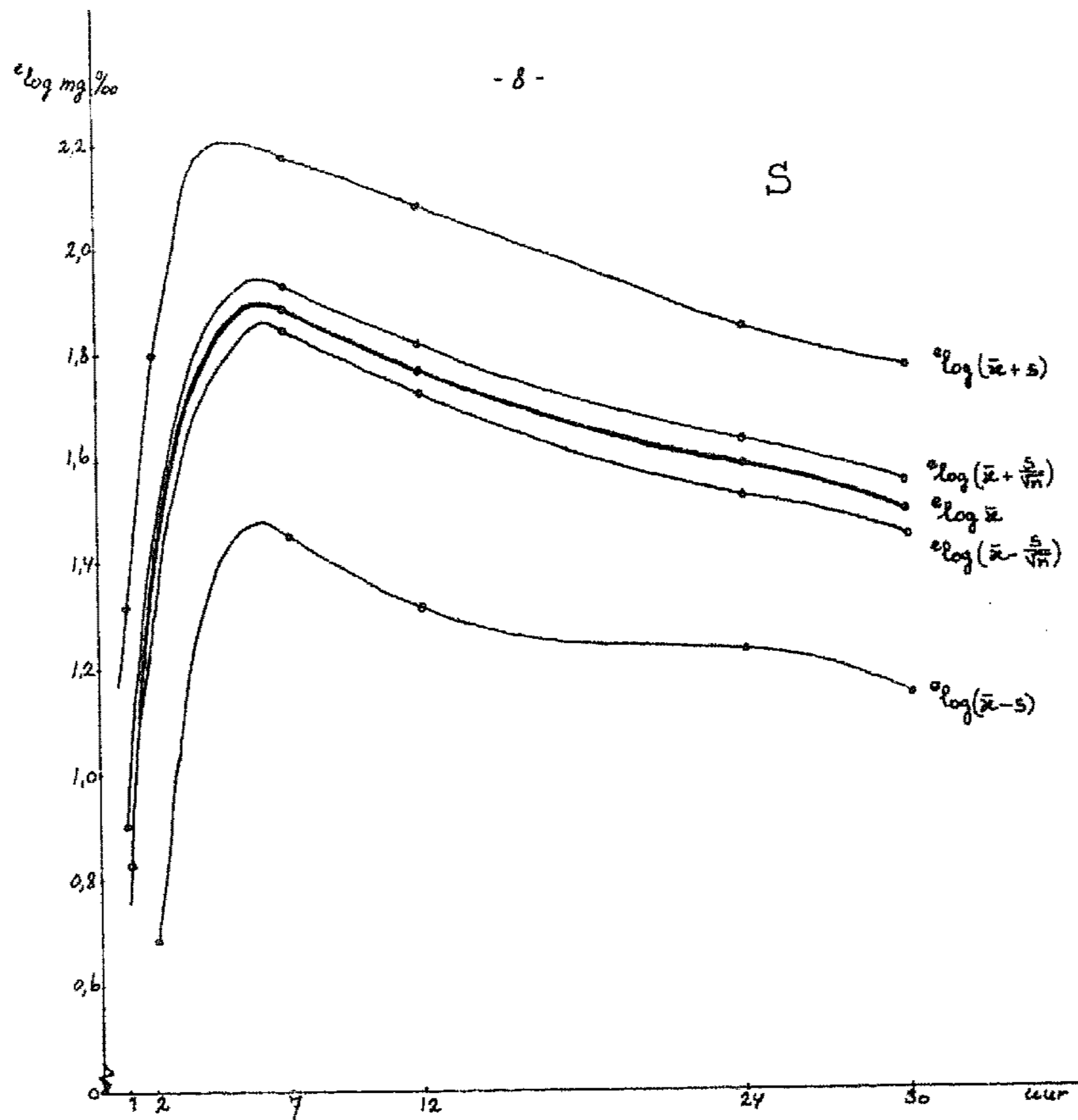


Fig. 4.5. Verloop van de logaritme van het gemiddeld Sulfa-gehalte na toediening van 3 gr. Sulfa ($n=79$).

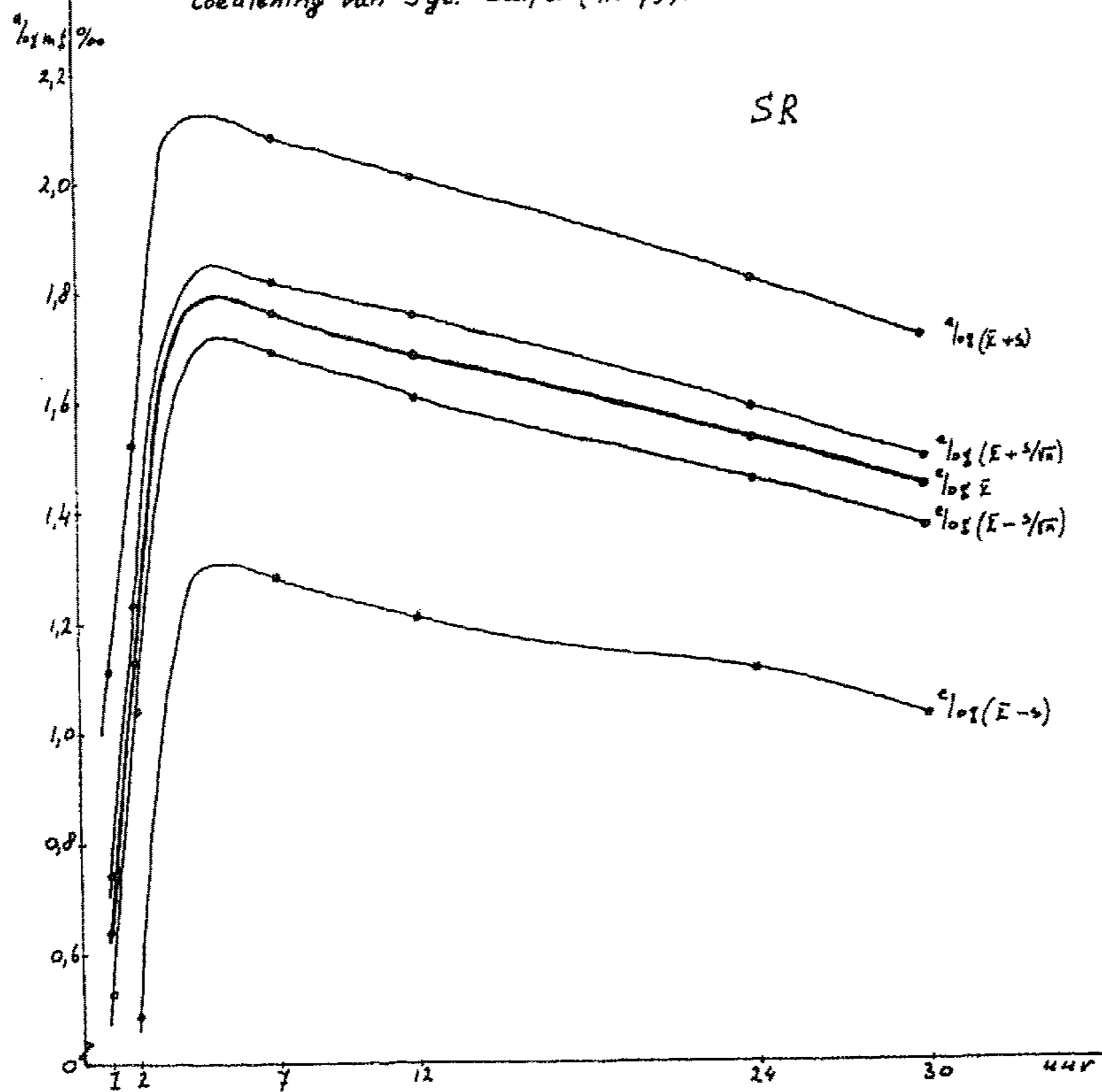


Fig. 4.6. Verloop van de logaritme van het gemiddeld Sulfa-gehalte na toediening van 2 gr. Sulfa-Retard ($n=32$).

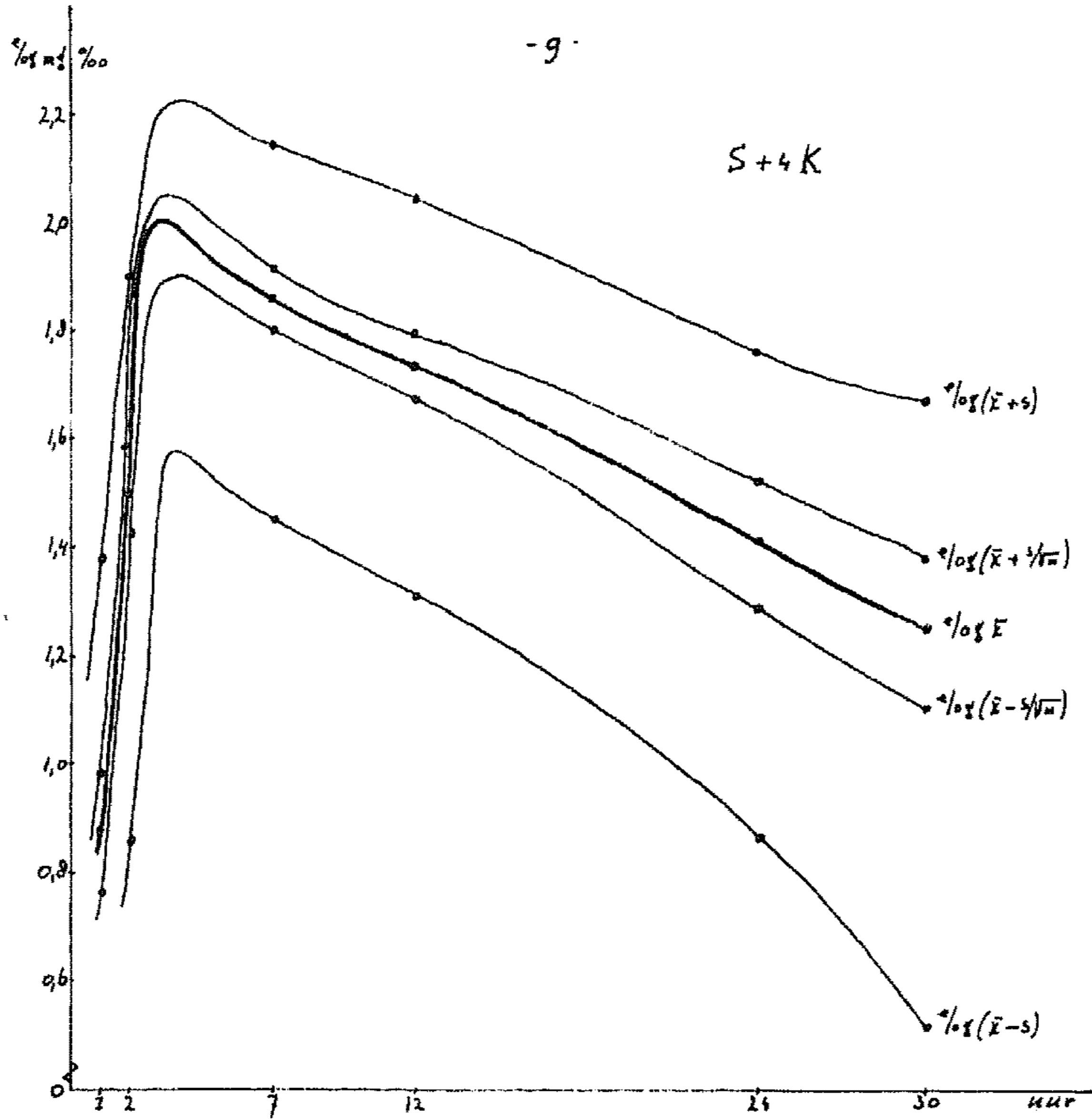


Fig. 4.7. Verloop van de logaritme van het gemiddeld Sulfa-gehalte na toediening van 2gr. Sulfa + 4gr. Kool ($n=35$).

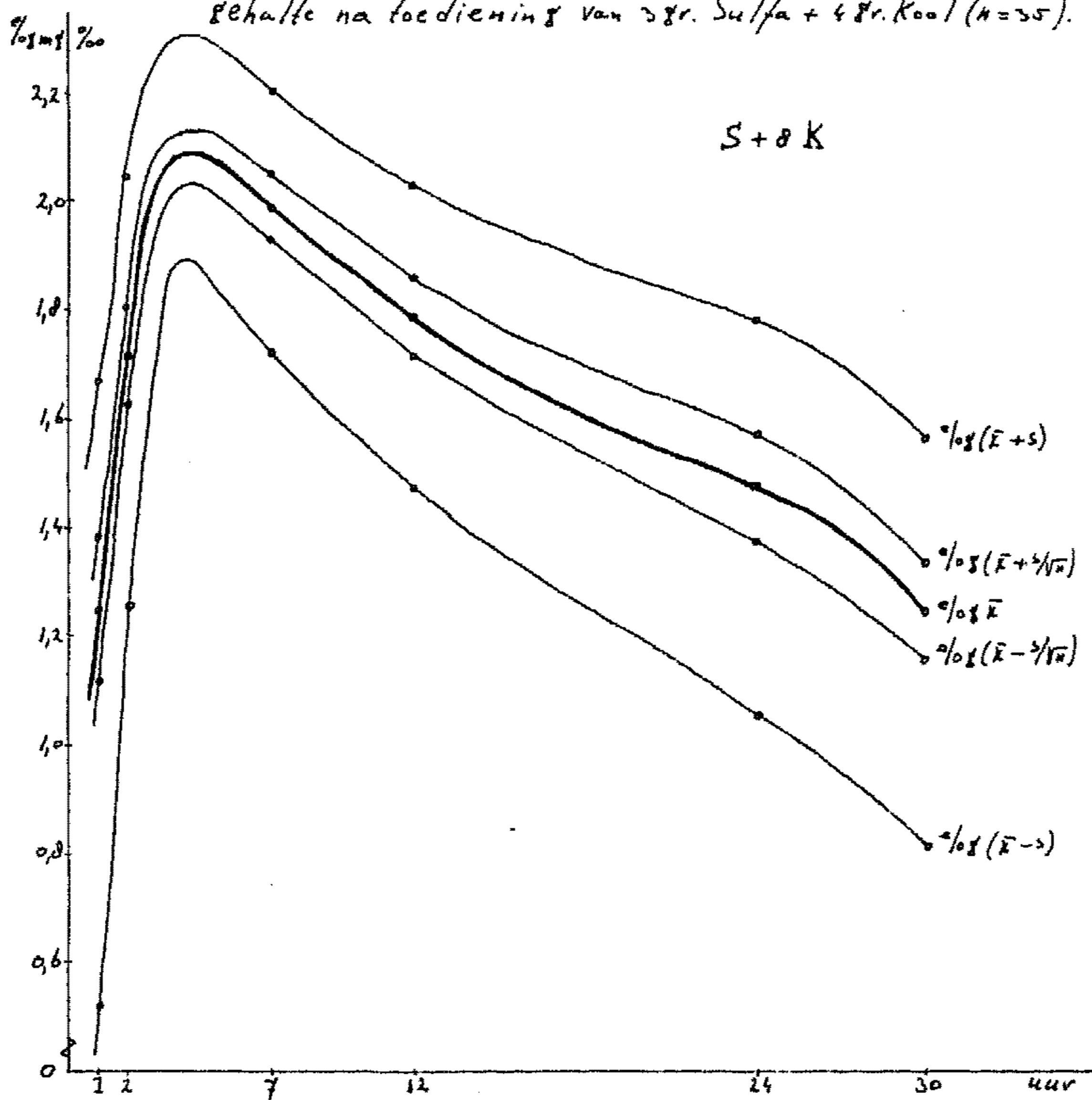


Fig. 4.8. Verloop van de logaritme van het gemiddeld Sulfa-gehalte na toediening van 2gr. Sulfa + 8gr. Kool ($n=16$).

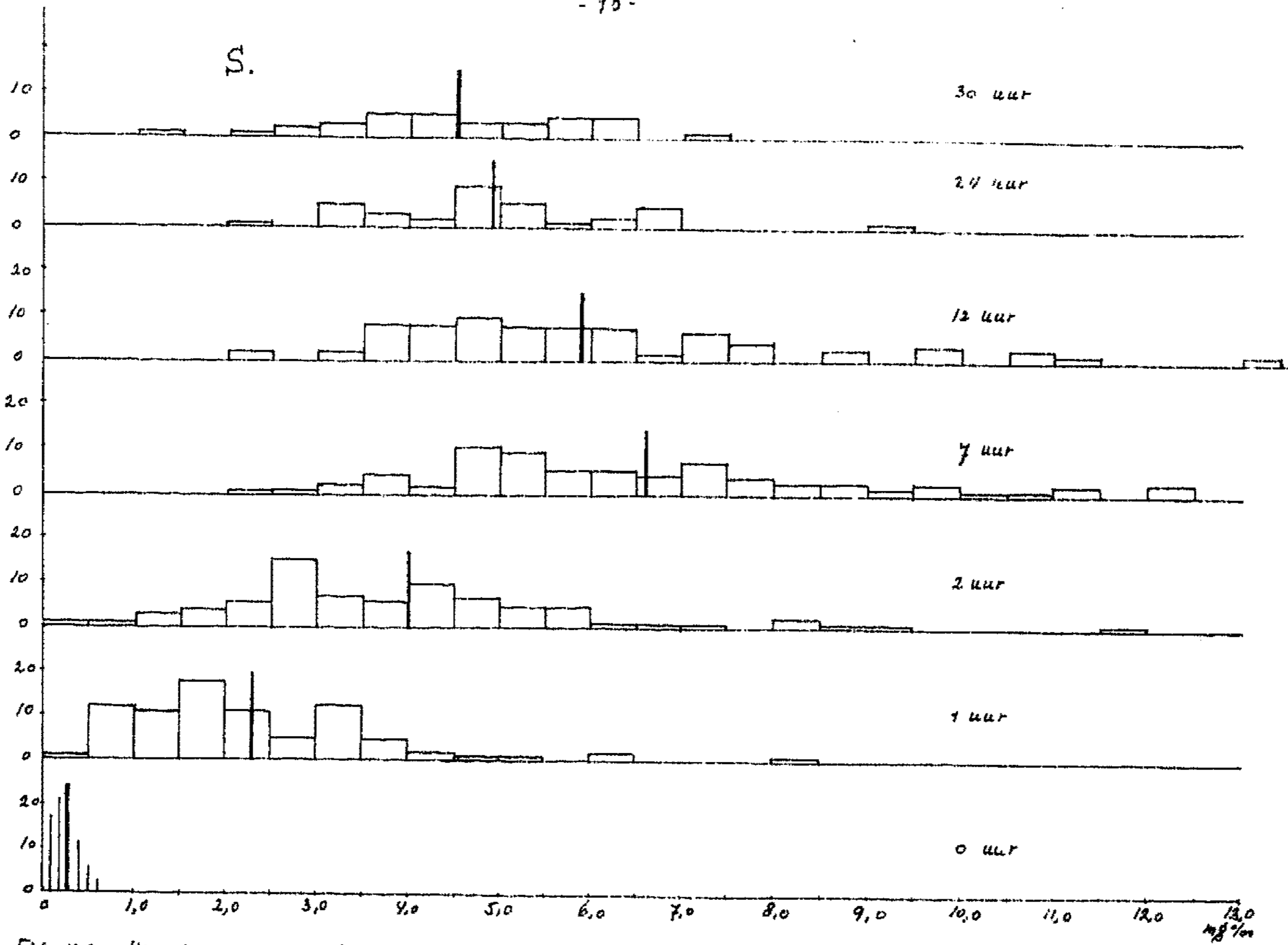


Fig. 4.9. Histogrammen van de bloedspiegels na toediening van 3 gr. Sulfa (n=79).

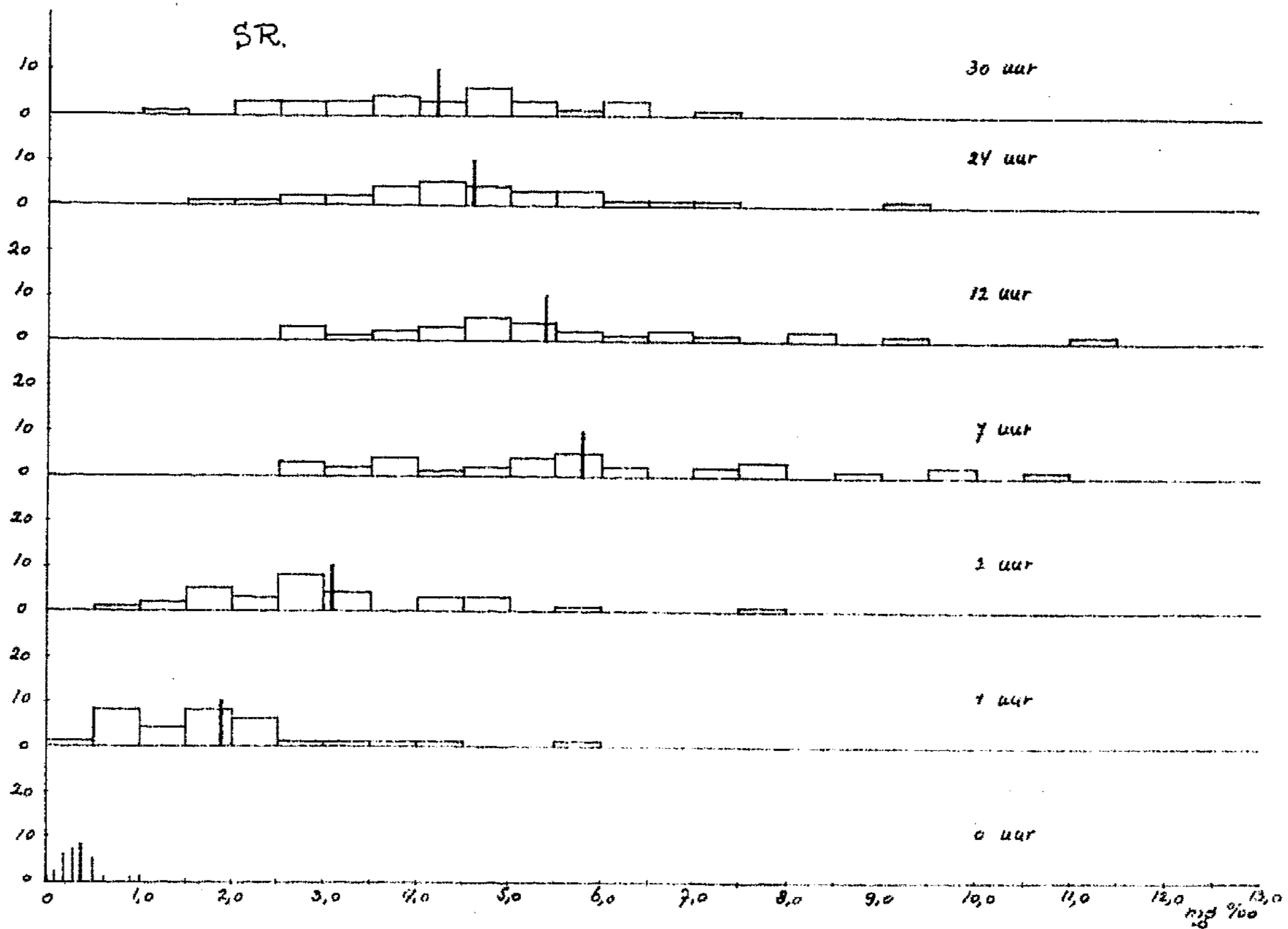


Fig. 4.10. Histogrammen van de bloedspiegels na toediening van 3 gr. Sulfa-Retard (n=32).

S + 4K.

-11-

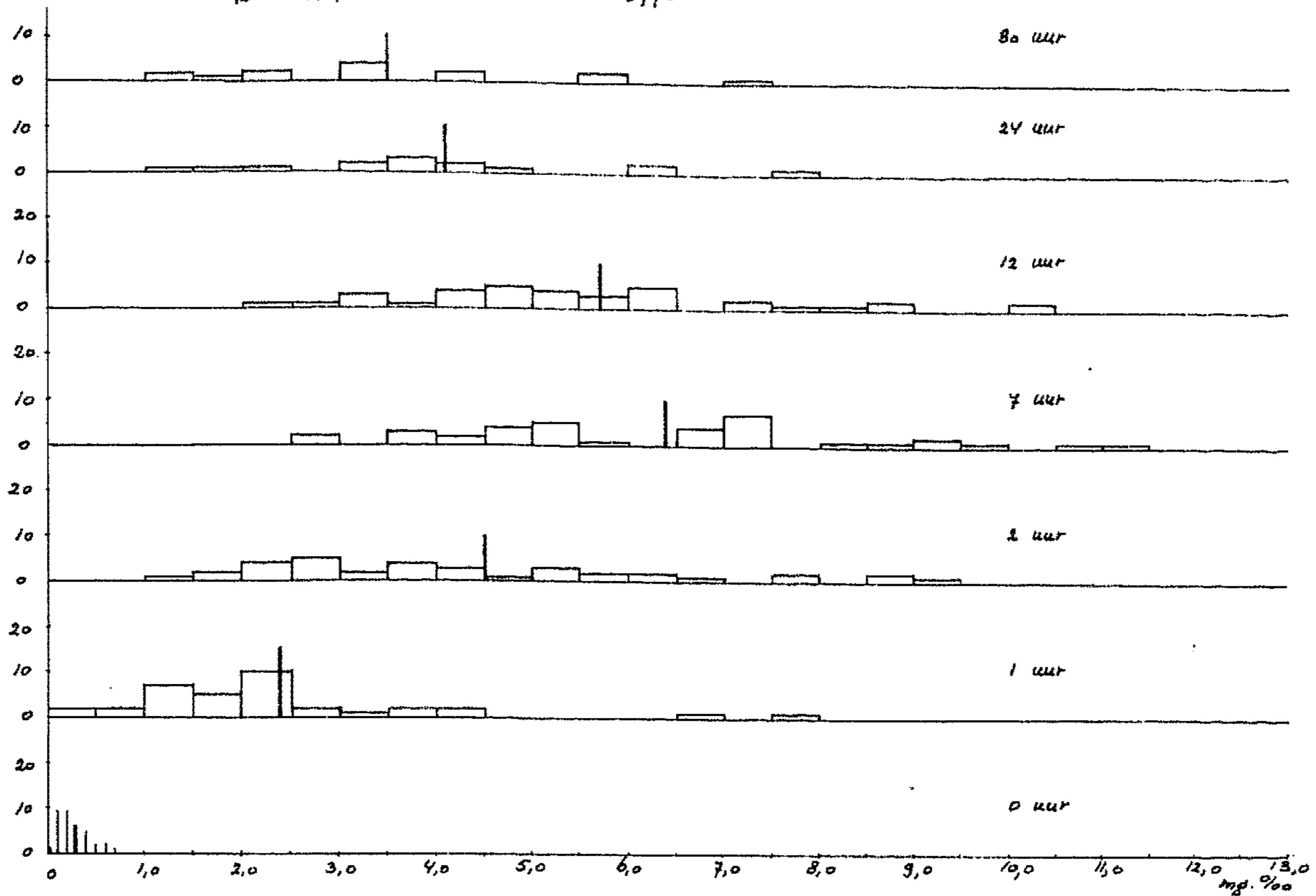


Fig. 4.11. Histogrammen van de bloedsuikers
na toediening van 3 gr. Sulfa + 4 gr. Kool (n=35).

S + 8 K.

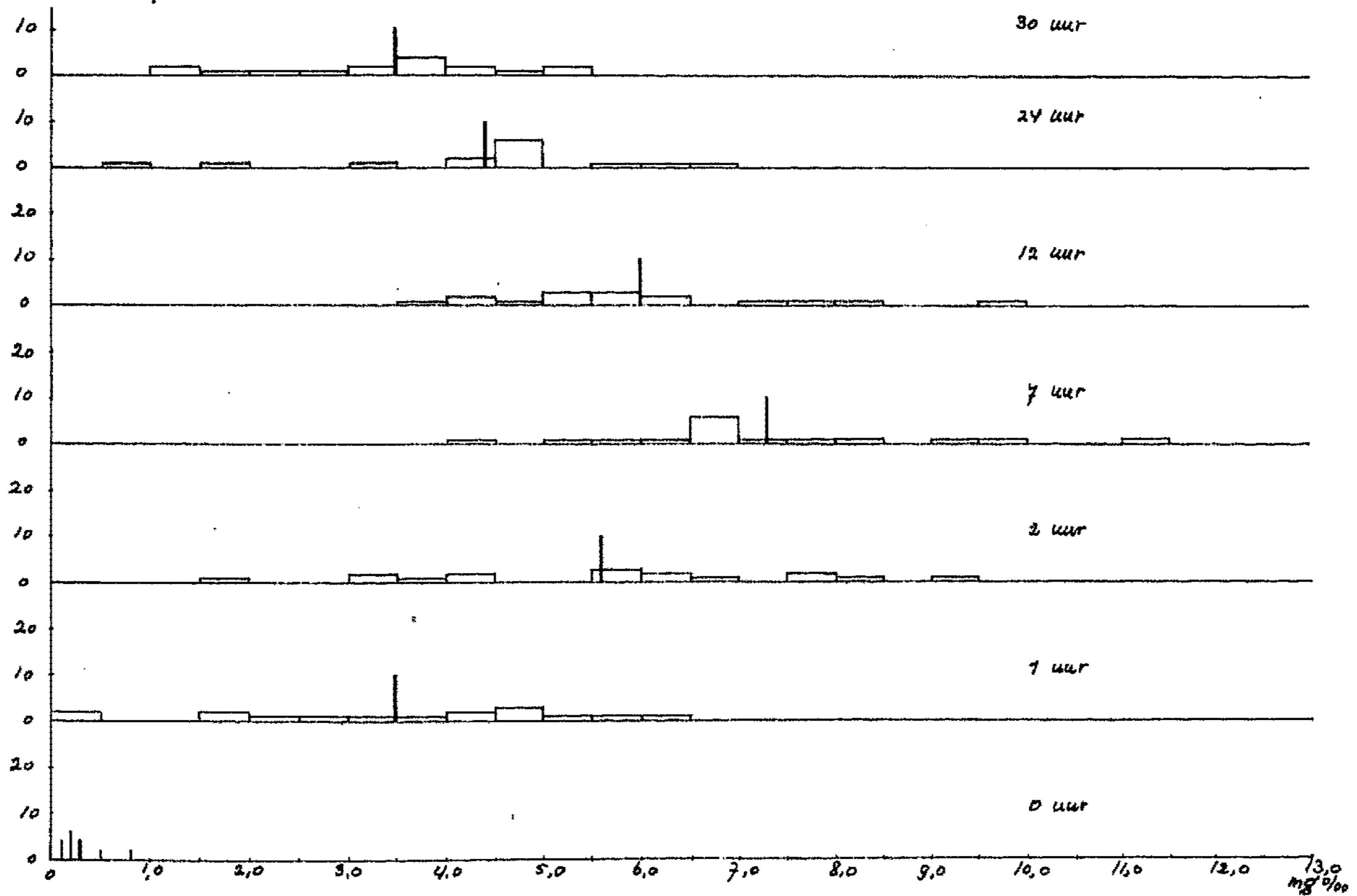


Fig. 4.12. Histogrammen van de bloedsuikers
na toediening van 3 gr. Sulfa + 4 gr. Kool (n=16).

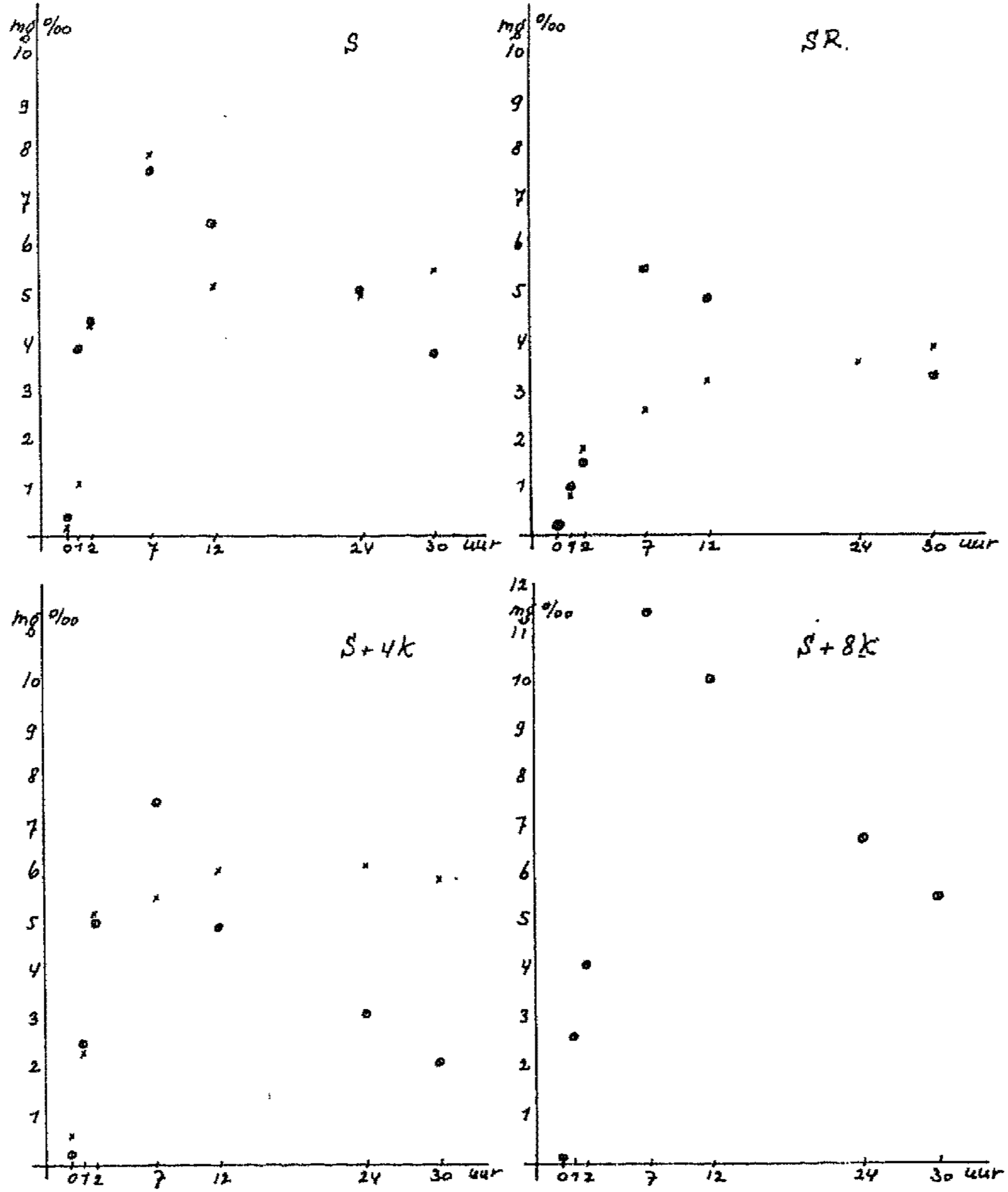


Fig. 4.13. Verloop van de bloedspiegels voor enkele karakteristieke gevallen. (o = „normale” geval; x = „afwijkende” geval).

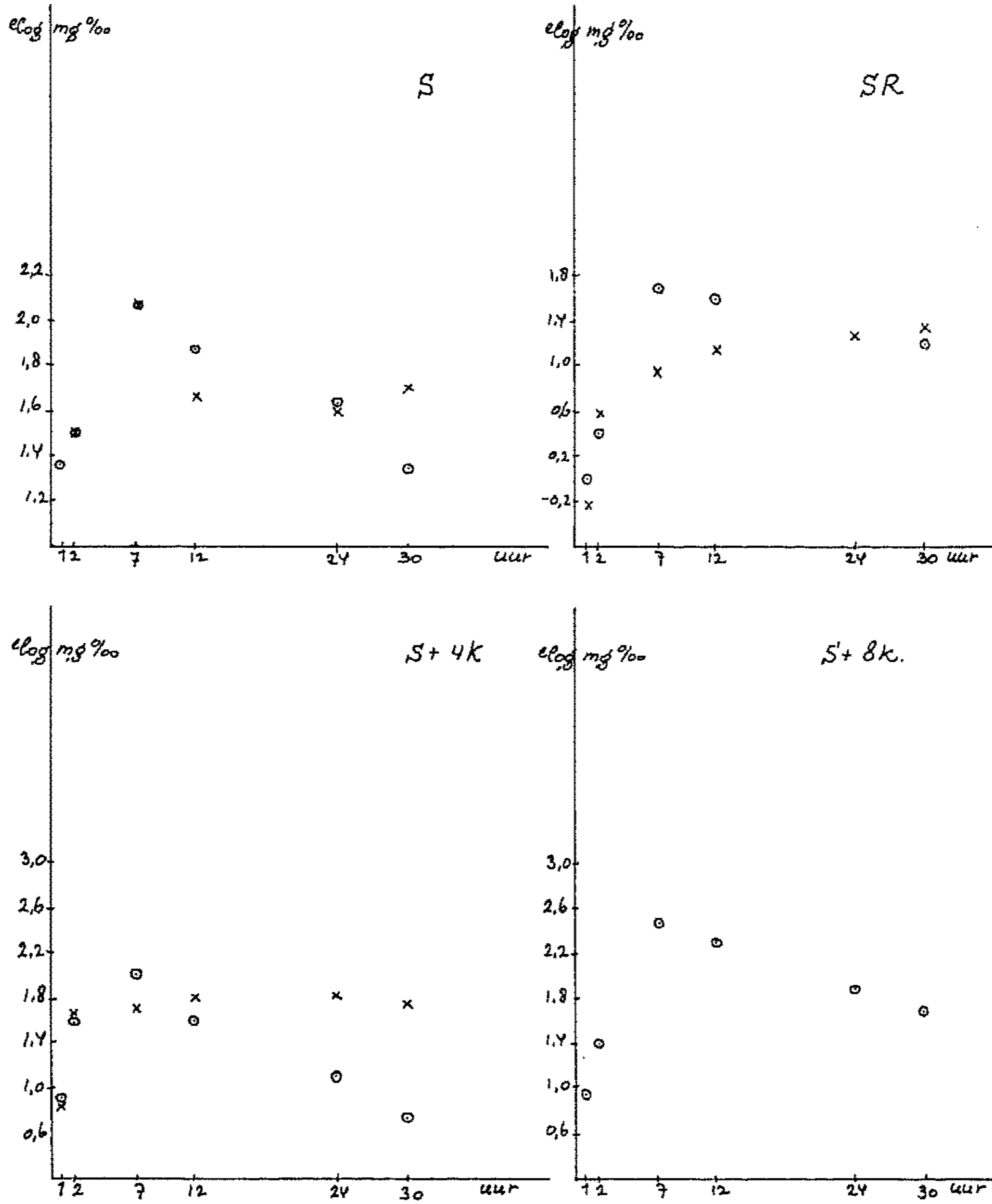


Fig. 4.14. Het verloop van de logaritmen van de bloedsuikers voor enkele karakteristieke gevallen. (o = „normale” geval; x = „afwijkende” geval).

5. Opzet van een model.

Met de in deze paragraaf beschreven onderzoekingsmethode wordt getracht het Sulfa-gehalte van het bloed te beschrijven met behulp van een model^{*)} met drie parameters.

Het Sulfa-gehalte van het bloed op tijdstip t wordt aangegeven met $b(t)$, dat van de darm met $m(t)$. De afname van het Sulfa-gehalte van het bloed door uitscheiding tussen t en $t+dt$ wordt met $du(t)$ aangegeven, de afname van het gehalte in de darm door resorptie in het bloed met $-dm(t)$ en de toename in het bloed die uit deze beide resulteert met $db(t)$. Daar verondersteld is dat geen afscheiding door het darmkanaal plaats vindt, geldt:

$$d b(t) = - d m(t) - d u(t) \quad (1)$$

Bovendien voeren wij nog de volgende veronderstellingen in:

a. Afvoer uit de darm naar het bloed en een tijdseenheid tussen t en $t+dt$ is evenredig met $m(t)$.

b. Uitscheiding uit het bloed in een tijdseenheid dt tussen t en $t+dt$ is evenredig met $b(t)$.

Dan geldt:

$$-d m(t) = \lambda_1 m(t) dt \implies m(t) = m(0) \cdot e^{-\lambda_1 t} \quad (m(0) \text{ is het Sulfa-gehalte van de darm op tijdstip } 0)$$

$$d u(t) = \lambda_2 b(t) dt$$

Met behulp van vergelijking (1) krijgen wij:

$$\begin{aligned} d b(t) &= \lambda_1 m(t) dt - \lambda_2 b(t) dt \\ &= \lambda_1 m(0) e^{-\lambda_1 t} dt - \lambda_2 b(t) dt \end{aligned}$$

De oplossing van deze differentiaalvergelijking is:

$$b(t) = m(0) \frac{\lambda_1}{\lambda_1 - \lambda_2} (e^{-\lambda_2 t} - e^{-\lambda_1 t})$$

^{*)} Dit model werd opgesteld door Constance van Eeden en A.R. Bloemena.

Stel nu dat men voor een bepaald proefpersoon beschikt over k waarnemingen b_1, b_2, \dots, b_k van $b(t)$ op de tijdstippen t_1, t_2, \dots, t_k . Men kan dan de parameters $m(0)$, λ_1 en λ_2 schatten bijvoorbeeld met de methode van de kleinste kwadraten. D.W.Z. men neemt als schattingen voor $m(0)$, λ_1 en λ_2 die waarden, waarvoor

$$\sum_{i=1}^k \left\{ b_i - m(0) \frac{\lambda_1}{\lambda_1 - \lambda_2} (e^{-\lambda_2 t_i} - e^{-\lambda_1 t_i}) \right\}^2$$

minimaal wordt. Men krijgt echter geen expliciete uitdrukkingen voor de schattingen, zodat deze methode in de praktijk moeilijk te gebruiken is.

Een andere schattingsmethode krijgt men door gebruik te maken van het feit dat λ_2 veel kleiner is dan λ_1 . Voor grote waarden van t is dus $e^{-\lambda_1 t}$ verwaarloosbaar t.o.v. $e^{-\lambda_2 t}$, zodat voor grote waarden van t

$$b(t) \approx m(0) \frac{\lambda_1}{\lambda_1 - \lambda_2} e^{-\lambda_2 t}$$

$$\ln b(t) \approx \ln \left\{ m(0) \frac{\lambda_1}{\lambda_1 - \lambda_2} \right\} - \lambda_2 t.$$

Voor grote waarden van t is dus, onder de door ons gemaakte onderstellingen, $\ln b(t)$ bij benadering een lineaire functie van t . Een benadering $\hat{\lambda}_2$ voor de schatting van λ_2 kan men dus krijgen door deze parameter te schatten uit de waarnemingen van $b(t)$ voor grote t . Deze benadering $\hat{\lambda}_2$ geeft dan een te kleine waarde voor de schatting van λ_2 . Men kan nu echter $\hat{\lambda}_2$ gebruiken om uit de waarnemingen een benadering $\hat{\lambda}_1$ voor de schatting van λ_1 te krijgen. Deze $\hat{\lambda}_1$ kan men dan weer gebruiken om de schatting van λ_2 te verbeteren. Door deze procedure enige malen toe te passen krijgt men de gezochte schattingen.

Om na te gaan hoe deze methode in de praktijk werkt, zijn voor een aantal waarden van λ_1 en λ_2 grafieken gemaakt van de functie,

$$*) \ln = e \log.$$

$$f(t, \lambda_1, \lambda_2) = \ln(e^{-\lambda_2 t} - e^{-\lambda_1 t}).$$

Voorbeelden hiervan zijn te vinden in de figuren 5.1 en 5.2 . Met behulp van figuur 5.1 kan men nu trachten voor iedere proefpersoon, uit de waarnemingen van $\ln b(t)$ voor grote t een schatting van λ_2 te krijgen. Hiertoe legt men de grafiek van deze waarnemingen op figuur 5.1 en verschuift hem in verticale richting totdat men een kromme $f(t, \lambda_1, \lambda_2)$ gevonden heeft die, voor grote t zo goed mogelijk bij de waarnemingen past. De bij die kromme behorende λ_2 is de schatting voor λ_2 . Uit de grafiek van het type van figuur 5.2 , behorende bij de gevonden waarden van λ_2 , voor deze λ_2 en verschillende λ_1 kan men dan op analoge manier trachten een schatting voor λ_1 te krijgen. In verschillende gevallen bleek het mogelijk langs deze weg een schatting voor λ_2 te krijgen. In vele gevallen echter leverde dit moeilijkheden op, vooral in "afwijkende" gevallen, zoals de 3 in fig. 4.14 met kruisjes aangegeven gevallen. Ook ontstaat in een aantal gevallen de indruk dat $\ln b(t)$ voor grote waarden van t niet lineair verloopt, maar steeds langzamer daalt naarmate t groter wordt. Dit zou dus betekenen dat een ander model gekozen moet worden om het verloop van $b(t)$ als functie van t te beschrijven.

Verder is voor die gevallen, waarbij λ_2 langs grafische weg wel geschat kan worden, de parameter λ_1 moeilijk te schatten wegens het geringe aantal waarnemingen voor kleine waarden van t . Om deze redenen is de conclusie voor de hand liggend dat er te veel storende invloeden zijn om dit model voor de individuele curven te gebruiken. Daarom zijn andere directere methoden gebruikt om een antwoord te krijgen op de gestelde vragen.

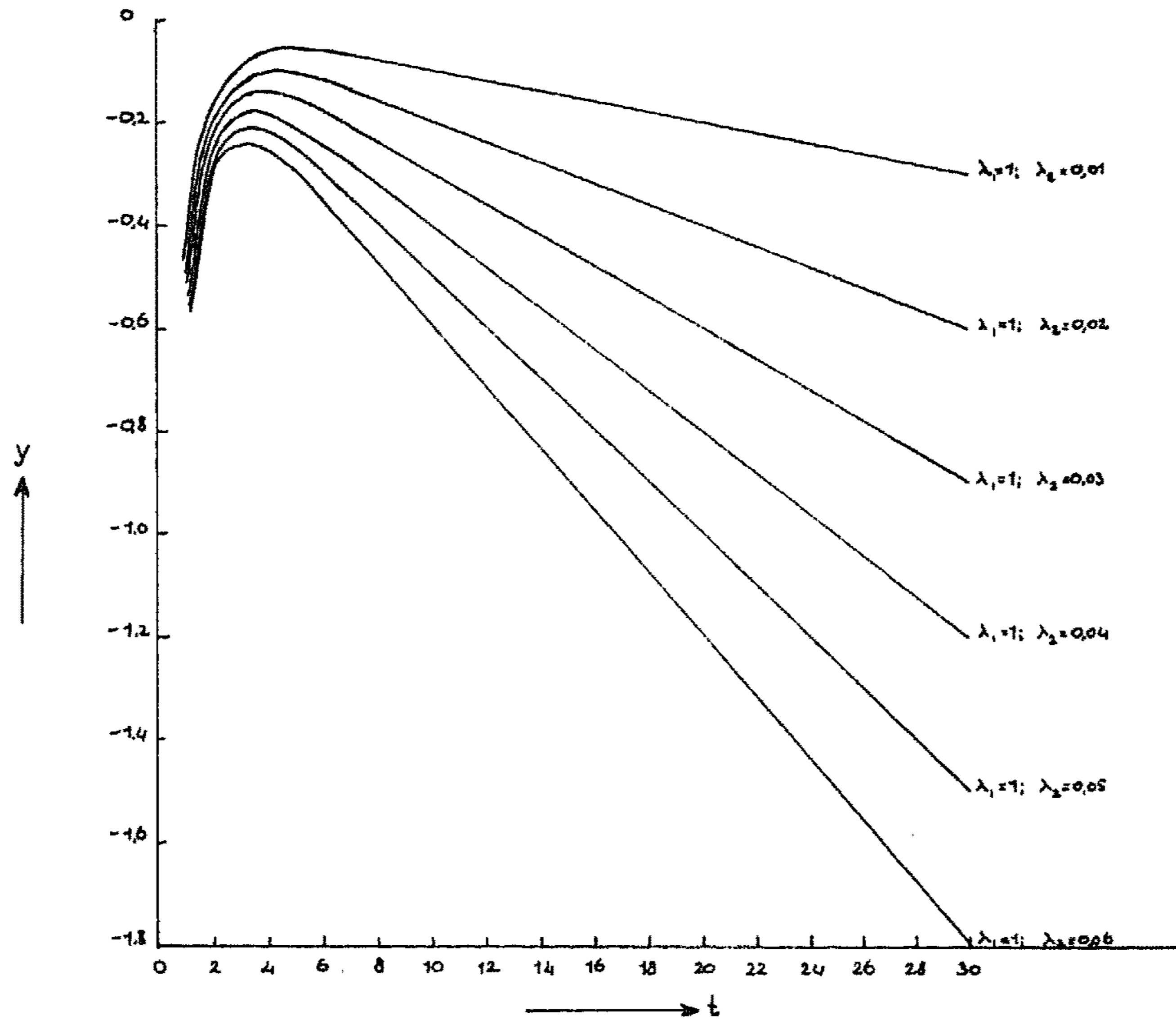


Fig. 5.1. Grafiek van $\log(e^{-\lambda_2 t} - e^{-\lambda_1 t})$
voor $\lambda_1 = 1$ en $\lambda_2 = 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06$.

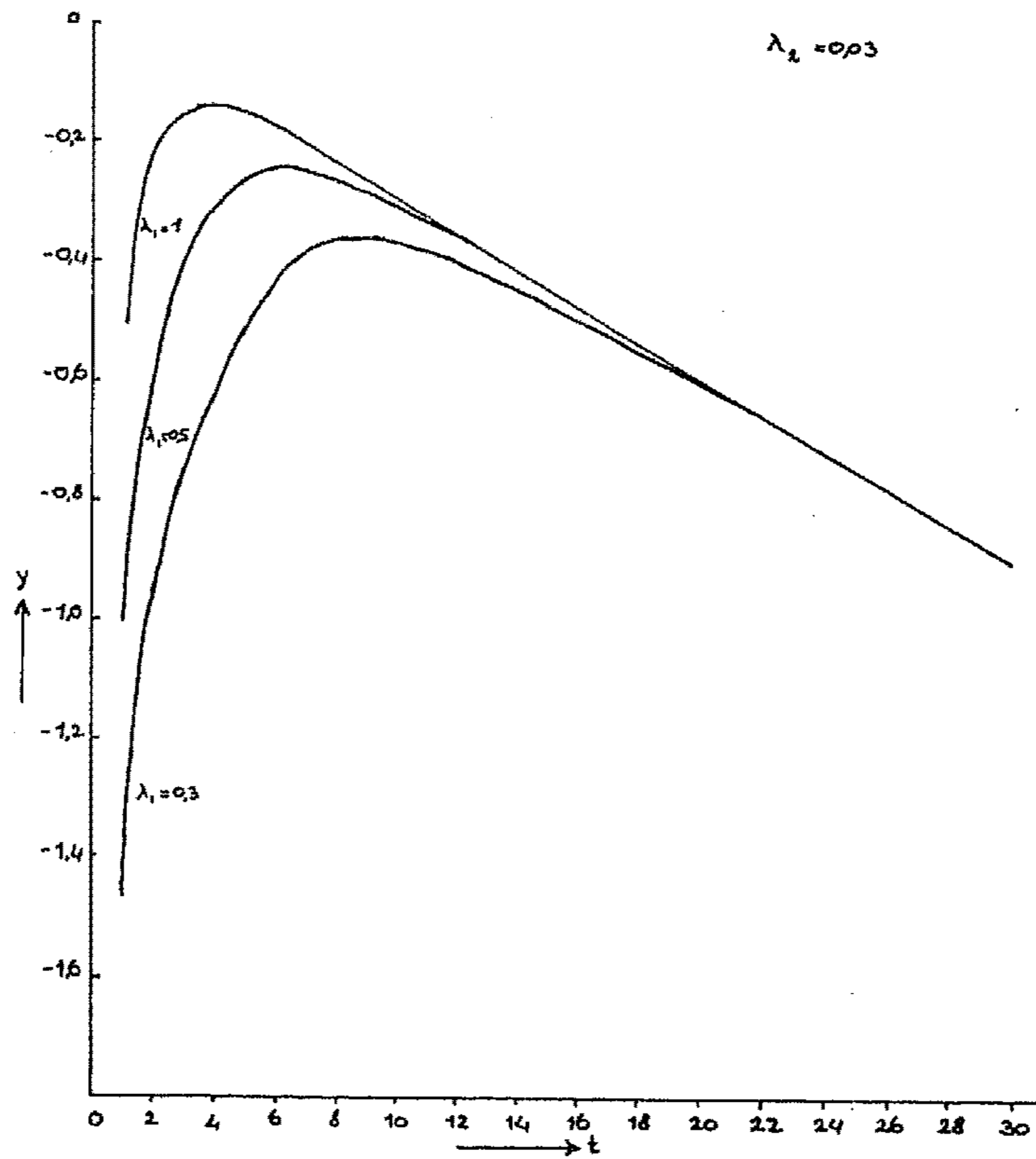


Fig. 5.2. Grafiek van $e^{\lambda_2 t} \log(e^{-\lambda_2 t} - e^{-\lambda_1 t})$
voor $\lambda_2 = 0.03$ en $\lambda_1 = 0.3; 0.5; 1.0$.

6. Vergelijking van de resorptie in de vier groepen met behulp van toetsing.

Met behulp van enkele verdelingsvrije toetsen is geprobeerd eventuele verschillen in de snelheid van stijging en daling aan te tonen. Ook zijn nog enkele andere karakteristieke kenmerken van het verloop van het Sulfagehalte van het bloed geanalyseerd en voor de groepen S, SR, S+4K en S+8K onderling vergeleken. Om het geheel overzichtelijk te houden, volgen hieronder puntsgewijs de verschillende analyses.

6.1 De stijging van het Sulfa-gehalte van het bloed.

Hierbij werd de stijging van het sulfa-gehalte van het bloed tussen 0 en 1 uur, 0 en 2 uur en 0 en 7 uur bij toediening van S (resp. SC) vergeleken met die na toediening van SR, S+4K en S+8K. De toegepaste methode zal worden toegelicht aan de vergelijking van S en SR wat betreft de stijging tussen 0 en 1 uur.

Voor iedere proefpersoon werd het verschil berekend tussen de waarnemingen op 1 en op 0 uur, zowel voor S als voor SR.

Nu kan men de proefpersonen in twee groepen verdelen:

- a) degenen waarbij zowel met S als met SR waarnemingen gedaan zijn. Voor deze personen krijgt men dus paren verschillen $(x_1, y_1), \dots, (x_n, y_n)$, waarbij bij het i^e paar x_i (resp. y_i) het verschil is tussen de waarnemingen op 1 en op 0 uur bij S (resp. SR).
- b) degenen waarbij òf met S òf met SR waarnemingen verricht zijn. Dan krijgt men dus twee groepen verschillen: u_1, \dots, u_m voor S en v_1, \dots, v_n voor SR.

De vergelijking van de stijging tussen 0 en 1 uur is nu uitgevoerd met behulp van de symmetrietoets van Wilcoxon, toegepast op de (dubbel-)verschillen $x_i - y_i$ voor groep a) en

met behulp van de twee steekproeven-toets van Wilcoxon, toegepast op u_1, \dots, u_m en v_1, \dots, v_n voor groep b). Men toetst dan de hypothese H_0 , dat de stijgingen tussen 0 en 1 uur bij S en bij SR dezelfde verdeling bezitten. De overschrijdingskans behorende bij de gevonden waarden van de toetsingsgrootheden vindt men in tabellen van de exacte verdeling of met behulp van de normale benadering.

De resultaten staan vermeld in de onderstaande tabel. Het teken achter de overschrijdingskans kan als volgt worden geïnterpreteerd. Een kleine overschrijdingskans en een + teken (resp. - teken) betekent dat het Sulfa-gehalte het snelst (resp. langzaamst) stijgt bij S. Een + teken (resp. - teken) achter een grotere overschrijdingskans wijst op een tendens in dezelfde richting, waarbij evenwel niet tot het bestaan van een systematisch verschil in stijging kan worden besloten. Verder staan in ieder vakje de aantallen waarnemingen, waarop de toets gebaseerd is vermeld.

Tabel 6.1 Vergelijking van de stijging bij S met die bij SR, S+4K en S+8K.

	S-SR			S-S+4K			S-S+8K		
	0-1	0-2	0-7	0-1	0-2	0-7	0-1	0-2	0-7
symmetrie-toets	0,14+ 29	0,002+ 28	$\ll 10^{-4}$ + 31	0,88- 22	0,95- 22	0,02+ 23	0,22- 7	0,042- 7	0,69- 6
twee steekproeven-toets.	1,00 42/2	0,69- 42/1	1,00 41/1	0,47- 50/11	0,03- 49/10	0,42- 49/10	0,14- 65/9	0,08- 65/9	0,20- 66/10

6.2 De daling van het sulfa-gehalte van het bloed.

Op dezelfde manier als onder 6.1 beschreven kan men de daling van het sulfagehalte van het bloed vergelijken voor de verschillende stoffen. Dit is uitgevoerd voor S in vergelijking met SR, S+4K en S+8K, waarbij de dalingen tussen 7 en 30 uur, 12 en 30 uur en 24 en 30 uur werden beschouwd. Voor SC kon deze vergelijking niet worden uitgevoerd wegens het kleine aantal waarnemingen.

Nu moet men er in dit geval rekening mee houden, dat bijv. de daling tussen 7 en 30 uur afhankelijk kan zijn van de waarde op 7 uur. Om deze reden is het onderzoek uitgevoerd na splitsing van het waarnemingsmateriaal in drie groepen (aangegeven met 1, 2 en 3) wat betreft deze beginwaarde. Deze splitsing is zodanig uitgevoerd dat ieder der drie groepen ongeveer evenveel waarnemingen bevat.

De toegepaste methode wordt nu toegelicht aan de hand van de vergelijking van de dalingen tussen 7 en 30 uur voor S en SR. Evenals in par. 6.1 heeft men:

- a) een groep proefpersonen waarbij zowel S als SR zijn toegepast. Voor deze groep beschikt men dus over paren verschillen (x_1, y_1) , waarbij x_1 (resp. y_1) het verschil is tussen de waarnemingen op 7 en op 30 uur voor S (resp. SR). Van deze paren kunnen (i.v.m. het feit dat x_1 (resp. y_1) wellicht afhankelijk is van de waarde op 7 uur bij S (resp. SR)) alleen die paren gebruikt worden waarvoor de waarde op 7 uur bij S en SR in dezelfde groep vallen. Voor de paren die hieraan voldoen werd de symmetrietoets toegepast op de verschillen $x_1 - y_1$.
- b) een groep proefpersonen waarbij òf S òf SR is toegepast. Voor deze groep beschikt men over waarnemingen u_1, \dots, u_m voor S en v_1, \dots, v_n voor SR, waarbij iedere waarneming het verschil is tussen de waarnemingen op 7 en op 30 uur.

Tabel 6.2. Vergelijking van de daling bij S met die bij SR, S+4K en S+8K.

		S-SR			S-S+4K			S-S+8K		
		7-30	12-30	24-30	7-30	12-30	24-30	7-30	12-30	24-30
symmetrie-toets		0,25+ 3	1- 4	0,62- 5			0,25- 3			0,25- 3
twee steekproeventoets	1	0,82+ 7/8	0,23+ 6/8	0,76+ 8/8	0,88+ 7/2	0,26- 6/3	0,66- 8/6	1- 6/1	0,11- 7/4	0,80+ 9/3
	2	0,36+ 8/8	0,52- 8/5	0,80- 8/6	0,20- 9/1	0,023- 11/5	0,92- 11/2	0,009- 9/5	0,11- 8/4	0,07- 9/6
	3	0,35- 6/6	0,33- 6/7	0,21- 9/7	0,21- 11/6	1 9/3	0,50+ 9/1	0,11+ 10/5	0,036- 9/7	0,33- 8/2
1,2,3 gecombineerd.		0,95-	0,74-	0,73-	0,13-	0,06-	0,88+	0,056-	0,002-	0,15-

In plaats van de bovenbeschouwde (absolute) daling van het sulfa-gehalte kan men ook de relatieve daling bij S vergelijken met die bij SR, S+4K en S+8K. Daar men wel mag onderstellen dat deze relatieve daling onafhankelijk is van de beginwaarde is splitsing naar die beginwaarde hier niet nodig. Met behulp van Wilcoxon's twee steekproeventoets vindt men dan, voor S in vergelijking met S+8K wat betreft de relatieve daling tussen 12 en 30 uur, een overschrijdingskans van 0,002(-), hetzelfde resultaat dus als bij vergelijking van de absolute dalingen. Om deze reden is deze vergelijking voor de overige gevallen niet uitgevoerd.

Uit de tabellen 6.1 en 6.2 ziet men, dat

1. het sulfa-gehalte van het bloed bij SR langzamer stijgt dan bij S,
2. bij de vergelijking van S en S+4K wat betreft de stijging twee tegengestelde resultaten gevonden worden: voor de stijging tussen 0 en 7 uur wordt een overschrijdingskans gevonden van 0,02 met de conclusie dat er een aanwijzing is dat de stijging bij S sneller is dan bij S+4K; voor de stijging tussen 0 en 2 uur wordt met de twee steekproeven toets een overschrijdingskans gevonden van 0,03 met de conclusie dat de stijging bij S langzamer is dan bij S+4K,
3. bij de vergelijking van S met S+8K wat betreft de stijging tussen 0 en 7 uur er een zwakke aanwijzing is van een snellere stijging bij S+8K, wat tegengesteld is aan de verwachting dat kool de resorptie remt,
4. bij de vergelijking van S met S+8K wat betreft de daling van 12 tot 30 uur een snellere daling voor S+8K gevonden wordt, wat tegengesteld is aan de verwachting dat kool de uitscheiding remt. Een aanwijzing voor een verschil in dezelfde richting vindt men bij de vergelijking van S met S+4K.

Er zijn dus in het waarnemingsmateriaal wat betreft S, SR, S+4K en S+8K conclusies die onderling tegengesteld zijn en conclusies die tegengesteld zijn aan de verwachtingen. Om deze reden leek het wenselijk na te gaan of de vrije korte tijd tussen twee opeenvolgende proeven bij één persoon invloed heeft op het verloop van het sulfa-gehalte bij de tweede proef.

Hiertoe is in de eerste plaats nagegaan of de waarde op het tijdstip 0 bij de tweede proef verschilt van die bij de eerste. Om dit te onderzoeken is de symmetrietoets van Wilcoxon toegepast op de verschillen tussen de 0-waarden bij de tweede en de eerste proef.

De (tweezijdige)overschrijdingskans bedraagt 0,018; het aantal waarnemingen was 29; hierbij werden de 15 waarnemingen die gelijk aan 0 zijn buiten beschouwing gelaten. Het gemiddelde verschil (berekend uit de 44 waarnemingen) bedraagt 0,1. De 0-waarde bij de tweede proef is dus duidelijk hoger dan die bij de eerste. Wat betreft het verdere verloop van het sulfa-gehalte was het niet mogelijk vergelijkingen te maken. Wil men bijv. de invloed van het kort na elkaar uitvoeren van twee proeven op het verloop van het sulfa-gehalte bij S nagaan, dan dient men te beschikken over waarnemingen bij personen die de eerste keer S kregen en bij personen die de tweede keer S kregen. Het aantal personen in de laatste groep bedroeg slechts drie, zodat voor deze vergelijking te weinig waarnemingen ter beschikking zijn.

6.3 De hoogten van de toppen van de krommen t.o.v. de nulwaarden.

Deze waarden voor de S groep zijn ook weer m.b.v. de twee steekproeventoets van Wilcoxon vergeleken met die van de SR, S+4K en S+8K groepen. De resultaten van deze tweezijdige toetsingen zijn in onderstaande tabel weergegeven.

Tabel 6.3 Vergelijking van de top-hoogten.

	S - SR	S - S+4K	S - S+8K
overschrijdingskans	0,067-	0,097-	0,298+
m/n	29/32	29/12	29/14

Ieder van deze waarnemingen behoort, wat betreft de waarneming op 7 uur, tot één der bovengenoemde groepen 1,2 of 3, zodat men hier drie groepen waarnemingen krijgt, die ieder twee steekproeven bevatten. De steekproefgroottes geven we aan met m_1, m_2 , en m_3 voor S en n_1, n_2 en n_3 voor SR. Nu kan deze groep nog vergroten door er één waarneming aan toe te voegen van ieder paar (x_i, y_i) uit a) dat daar niet gebruikt is. Van de onder a) niet gebruikte paren (x_i, y_i) behoren x_i en y_i tot twee verschillende groepen, stel j en l met $j \neq l$. Dan behoort x_i (resp. y_i) tot de steekproef ter grootte m_j (resp. n_l). Zoals reeds opgemerkt, kan van de waarnemingen x_i en y_i slechts één gebruikt worden, waarbij steeds diegene gekozen is die bij de kleinste steekproefgrootte behoort.

Op de wijze werden drie paren onderling onafhankelijke steekproeven verkregen, waarbij op ieder paar de twee steekproeventoets van Wilcoxon werd toegepast. Deze drie resultaten werden als volgt gecombineerd: laat $W_j (j=1,2,3)$ de toetsingsgrootte voor de j^e groep voorstellen, μ_j en σ_j zijn verwachting en spreiding onder H_0 . Dan is als toetsingsgrootte voor de combinatie gekozen

$$t = \sum_{j=1}^3 \frac{W_j - \mu_j}{\sigma_j},$$

die bij benadering normaal verdeeld is met gemiddelde 0 en variantie $\sigma^2 = \sum_{j=1}^3 \frac{\sigma_j^2}{m_j^2}$.

De resultaten van dit onderzoek staan vermeld in onderstaande tabel, met bijbehorende aantallen waarnemingen.

Er is een aanwijzing dat, vergeleken met SR en S+4K, de toppen in de S groepen lager liggen. Statistisch is dit bij een onbetrouwbaarheidsdrempel van 0,05 echter niet aangetoond.

6.4. De ligging van de toppen t.o.v. 7 uur.

Met de tekentoets (normale benadering) is tweezijdig getoetst of de kans dat het sulfa-gehalte zijn maximum bereikt vòòr 7 uur gelijk is aan de kans dat het maximum bereikt wordt na 7 uur. Voor de S en de S+8K groep waren de overschrijdingskansen resp. 0,0032 (21 vòòr 7 uur / 5 na 7 uur) en 0,0015 (12 vòòr 7 uur / 0 na 7 uur).

In de nadere groepen (SR resp. S+4K) waren de overschrijdingskansen 0,151 (20 vòòr 7 uur / 11 na 7 uur) en 0,149 (9 vòòr 7 uur / 13 na 7 uur). In alle gevallen was ~~de~~ ~~tendens~~ dat het maximum vòòr 7 uur na toediening bereikt wordt.

6.5 De ligging van de 7 en 12 uur waarden.

In de eerste plaats is onderzocht de ligging van de 12 uur waarde ten opzichte van de lijn die de 7 uur waarde verbindt met het gemiddelde van de 24 uur waarde en de 30 uur waarde.

Beschouwd is het kenmerk dat deze waarde boven of onder deze lijn ligt. Met de tekentoets (normale benadering) is tweezijdig getoetst of de kans dat de waarde boven deze lijn ligt gelijk is aan de kans dat de waarde onder deze lijn ligt. De resultaten waren:

Tabel 6.5 Ligging van de 12 uur waarden.

	S	SR	S+4K	S+8K
Onder	19	15	7	10
Boven	6	10	4	2
Totaal	25	25	11	12
Overschrijdingskansen	0,016	0,424	0,549	0,043

In twee gevallen, namelijk bij S en S+8K wordt bij een onbetrouwbaarheidsdrempel van 0,05 de gestelde hypothese verworpen ten gunste van de alternatieve hypothese dat de kans, dat de 12 uur waarde onder de lijn ligt, groter is dan een half.

Bovendien is de ligging van de 12 uur en 30 uur waarde ten opzichte van de lijn, die de 7 uur waarde verbindt met de 24 uur waarde, bestudeerd. En wel of beide waarden boven, onder of één van deze waarden onder en de andere boven deze lijn liggen. In vier 2x2- tabellen zijn de resultaten genoteerd. Volledigheidshalve is nogde hypothese, dat deze twee kenmerken onderling onafhankelijk zijn getoetst. De (tweezijdige) overschrijdingskansen staan in de tabellen.

S

12 uur waarde.

	onder	boven	
onder	10	6	16
<u>30 uur waarde</u>	8	4	12
boven	18	10	28

$$k_2 = 1,00$$

S+4K

12 uur waarde.

	onder	boven	
onder	3	3	6
<u>30 uur waarde</u>	4	2	6
boven	7	5	12

$$k_2 = 0,62$$

SR

12 uur waarde.

	onder	boven	
onder	8	8	16
<u>30 uur waarde</u>	7	3	10
boven	15	11	26

$$k_2 = 0,43$$

S+8K

12 uur waarde.

	onder	boven	
onder	9	3	12
<u>30 uur waarde</u>	1	0	1
boven	10	3	13

$$k_2 = 1,00$$

Gezien het feit dat de vorm van de krommen zeer uiteenlopen, geven deze resultaten een indruk van het wisselvallige verloop van de kromme na 7 uur en later, te meer daar de onafhankelijkheid der liggingen van de 12 uur waarde en de 30 uur waarde in geen der vier gevallen verworpen kan worden.

6.6 De werkingsduur van de Sulfa.

Voor het Sulfa-gehalte van het bloed zijn verschillende grenswaarden (zgn. drempelwaarden) gebruikt, waarbij dan, ter vereenvoudiging, verondersteld wordt dat de Sulfa alleen boven de beschouwde drempelwaarde werkzaam is.

Voor deze drempelwaarden zijn genomen: 5,0 ; 6,0 ; 8,0 en 10,0 $\frac{\text{mg}}{\text{cc}}$. Bepaald is, met behulp van de met de hand getrokken individuele krommen, zodat er van enige willekeur sprake is, de tijd gedurende welke de Sulfa werkzaam is. De resultaten volgen hieronder:

S.

Drempelwaarde.

		5,0	6,0	8,0	10,0
Aantal patiënten met werkingsduur (in uren)	≥ 15	8	7	1	
	≥ 10	11	9	2	1
	≥ 5	20	13	5	2
	> 0	26	15	5	2
	$= 0$	2	13	23	26
Totaal		28	28	28	28

SR.

Drempelwaarde.

		5,0	6,0	8,0	10,0
Aantal patiënten met werkingsduur (in uren)	≥ 15	5	6	1	
	≥ 10	10	9	2	1
	≥ 5	17	12	5	1
	> 0	21	15	5	3
	$= 0$	11	17	27	29
Totaal		32	32	32	32

S+4K

Drempelwaarde.

		5,0	6,0	8,0	10,0
Aantal patienten met werkingsduur (in uren)	≥ 15	2	3		
	≥ 10	4	5	1	
	≥ 5	11	10	4	
	> 0	11	11	6	2
	= 0	1	1	6	10
Totaal		12	12	12	12

S+8K

Drempelwaarde.

		5,0	6,0	8,0	10,0
Aantal patienten met werkingsduur (in uren)	≥ 15	2	4		
	≥ 10	5	5	2	
	≥ 5	12	11	3	1
	> 0	13	13	5	1
	= 0	1	1	9	13
Totaal		14	14	14	14

Bij de drempelwaarden 5,0 en 6,0 is onderzocht of bij S (vergeleken met SR, S+4K en S+8K) de werkingsduur gemiddeld langer is. Gebruikt is de twee steekproeventoets van Wilcoxon.

Tabel 6.6 Vergelijking van de werkingsduur.

	S	- SR	S	- S+4K	S	- S+8K
Drempelwaarde	5,0	6,0	5,0	6,0	5,0	6,0
m/n	28/32	28/32	28/12	28/12	28/14	28/14
overschrij- dingskans	0,08+	0,56+	0,85-	0,12-	0,65-	0,12-

De hypothese, dat de werkingsduur gemiddeld gelijk is, wordt bij een onbetrouwbaarheidsdrempel 0,05 in geen der gevallen verworpen. Een + teken (resp. - teken) bij de overschrijdingskans geeft aan dat de Sulfa bij S langer (resp. korter) gewerkt heeft.

7. Tolerantie-intervallen.

Volledigheidshalve zullen wij hier slechts in het kort uiteenzetten hoe men tolerantie-intervallen kan bepalen. Van deze methode is verder geen gebruik gemaakt, omdat de in par. 4 gemaakte grafieken van $\bar{x} \pm s/\sqrt{n}$ reeds een goede indruk geven van de fluctuaties van de bloedspiegels die kunnen optreden en ook omdat, gezien de grootte van s en de resultaten verkregen met de in par. 6 gedane toetsingen, zij geen nieuw inzicht in de zaak zullen geven.

Uit een populatie wordt een aselechte steekproef van de omvang x genomen. Aan ieder van deze eenheden wordt een grootheid x gemeten, hetgeen tot de waarnemingen x_1, x_2, \dots, x_n leidt. Ordening van de waarnemingen van klein naar groot geeft $x_{[1]}, x_{[2]}, \dots, x_{[n]}$. De uitspraak: bij minstens 100 p % van de elementen van de populatie zal de grootheid x inliggen tussen $x_{[r]}$ en $x_{[n-s+1]}$, heeft een onbetrouwbaarheid

$$\alpha = I_p(n-t+1, t),$$

waarin $t=r+s$ en $I_p(n-t+1, t)$ de onvolledige β tafunctie met de argumenten β , $n-t+1$ en t is. Deze uitspraak onderstelt dat x een continue waarschijnlijkheidsverdeling heeft.

Om in plaats van een tweezijdig begrensd interval een naar beneden begrensd interval te verkrijgen, kan men $s=0$ stellen en $x_{[n+1]} = +\infty$ nemen.

Voorbeeld: Aan 72 patienten is een dosis van 3 gram Sulfa toegediend. Na 7 uur worden de bloedspiegels waargenomen. De waarnemingen zijn (geordend naar grootte):
2,4; 2,7; 3,4; 3,7; 3,8; 4,0; 4,0; 4,4; 4,5; 4,6;
4,7; 4,7; 4,8;; 12,4.

Beschouwt men deze 72 patienten als een steekproef uit een populatie van mensen die ieder 3 gram Sulfa kregen, dan heeft de uitspraak dat 80% van tot deze populatie behorende mensen 7 uur na toediening van Sulfa een bloedspiegel $\geq 4,6$ hebben, een onbetrouwbaarheid van 0,07.

In plaats van deze uitspraak kan men ook een stellen met 90% i.p.v. 80%. De "4,6" wordt dan "3,7".

B. Resorptie van Chinidine.

Voor de vraagstelling, veronderstellingen, proefopzet en model verwijzen wij naar A. Resorptie van Sulfa.

1. De gegevens.

Bij dit onderzoek waren 71 proefpersonen betrokken. Men diende de patiënten de Chinidine toe in de volgende vormen:

1. 600 mgr. Sulfa Chinidine (SC)
2. 600 mgr. Sulfa Chinidine Retard (SCR)
3. 600 mgr. Polygalacturonaat (P)
4. 600 mgr. Sulfa Chinidine + 4 gr. Kool (SC+4K)
5. 600 mgr. Sulfa Chinidine + 8 gr. Kool (SC+8K)

De verdeling van het aantal patiënten welke de verschillende stoffen toegediend kregen, was:

40	patiënten	kregen	SC.
13	"	"	SCR.
14	"	"	P.
11	"	"	SC+4K.
12	"	"	SC+8K.

De waarnemingen betreffende het Chinidine-gehalte van het bloed werden gedaan op de tijdstippen 0, 1, 2, 3, 4, 7, 12, 24, en 31 uur na toediening. Bij de SC groep zijn bij 14 patiënten na 12 uur geen waarnemingen meer gedaan, bij de overige personen zijn na 4 uur geen waarnemingen meer gedaan. Bij de SCR-groep is bij 9 patiënten ook nog 26 uur na toediening waargenomen.

2. Schematisch overzicht van de waarnemingen.

Evenals onder A. "Resorptie van Sulfa" is het gemiddelde verloop (\bar{x}) van het SC gehalte bepaald en zijn de steekproefstandaardafwijkingen (s) en die van het gemiddelde ($\frac{s}{\sqrt{n}}$) voor de verschillende tijdstippen berekend, (fig. 2.1 t/m 2.5). Hierbij dient opgemerkt te worden dat op latere tijdstippen waarnemingen ontbreken. Bij de groep SC+4K is na 24 uur en 31 uur bij slechts 2 van de 11 personen waargenomen, zodat in dit geval de loop van de kromme na 12 uur als zeer onnauwkeurig gezien moet worden.

Ook zijn in verband met het in par. A.5. besproken model de grafieken gemaakt van $e^{\log \bar{x}}$, $e^{\log(\bar{x} \pm s/\sqrt{n})}$ en $e^{\log(\bar{x} \pm s)}$ (fig. 2.6 t/m 2.10).

Om een indruk te krijgen van de verdeling van het aantal personen, die een bepaald SC-gehalte hebben, zijn nog voor iedere groep verschillende histogrammen gemaakt (fig. 2.11 t/m 2.15). Horizontaal is het SC-gehalte uitgezet, verticaal het aantal personen. Het gemiddelde is met een dikke verticale streep aangegeven.

Tenslotte zijn de waarnemingen van enkele speciale gevallen grafisch uitgezet (fig. 2.16), om een idee te geven van het soms wisselvallige verloop. In fig. 2.17 vindt U de logaritmie van deze waarnemingen uitgezet.

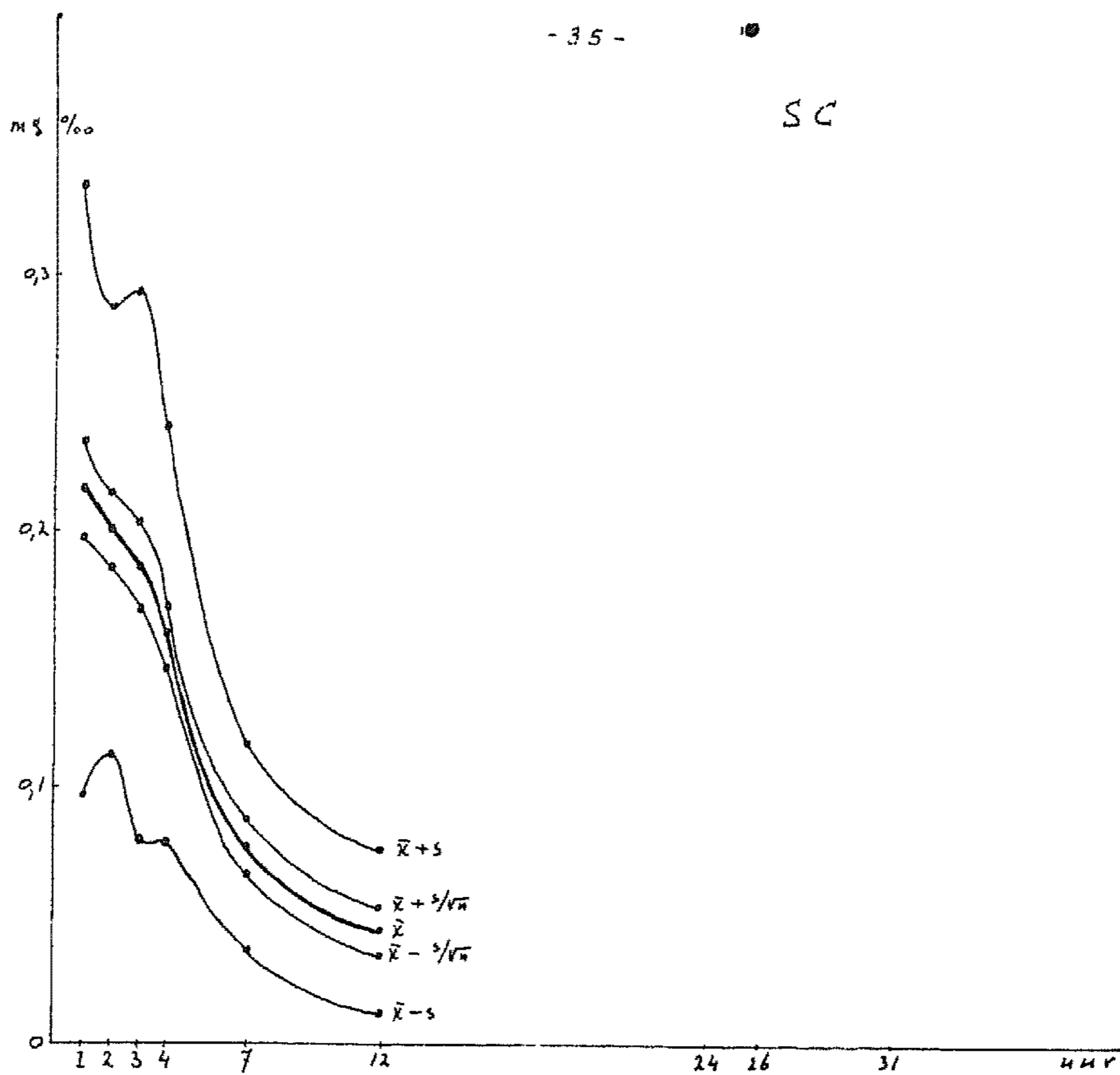


Fig. 2.1. Verloop van het gemiddelde van de bloedspiegels na toediening van 600 mg. Sulfa-Chinidine (n=40).

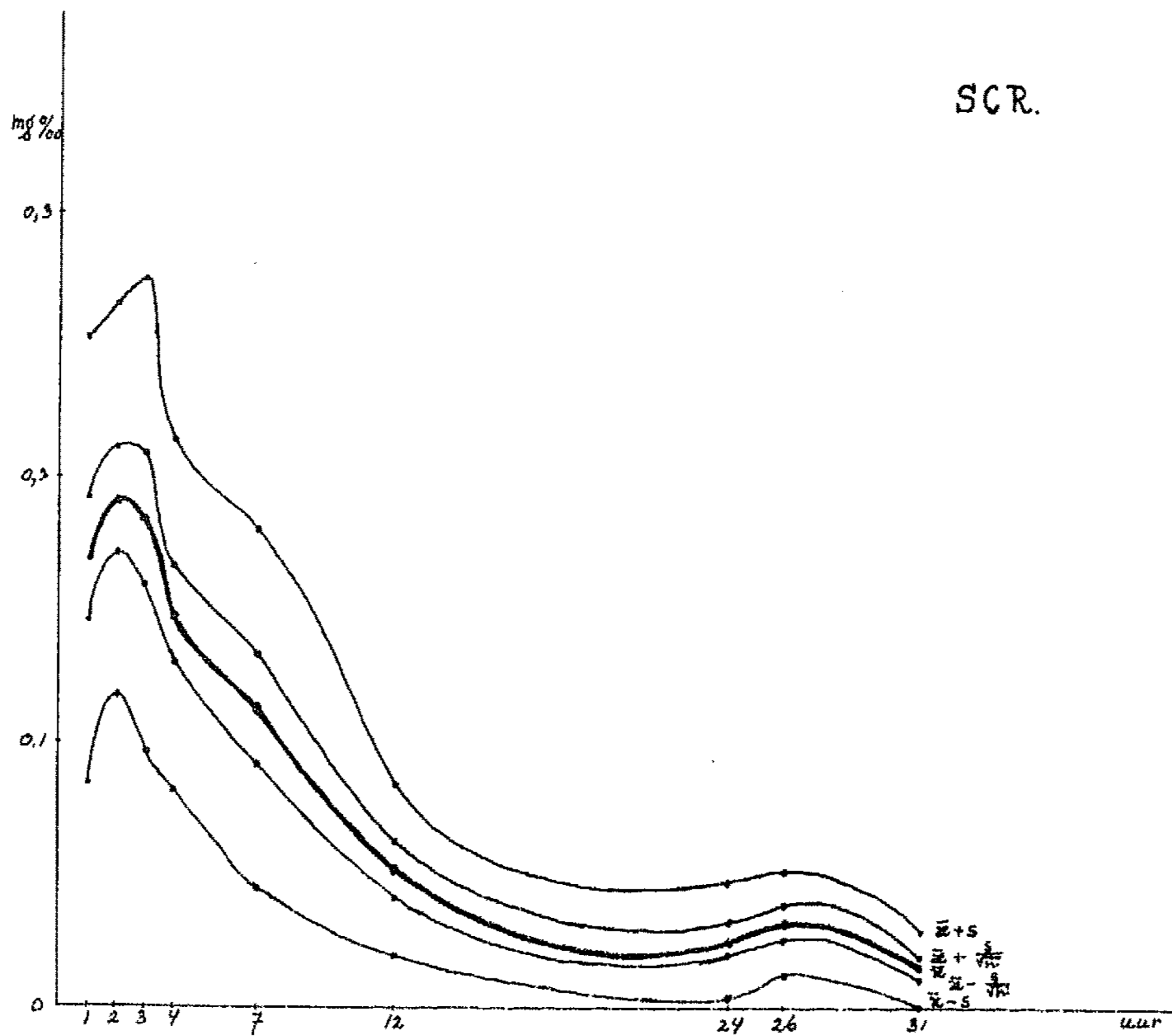


Fig. 2.2. Verloop van het gemiddelde van de bloedspiegels na toediening van 600 mg. Sulfa-chinidine-Retard (n=13).

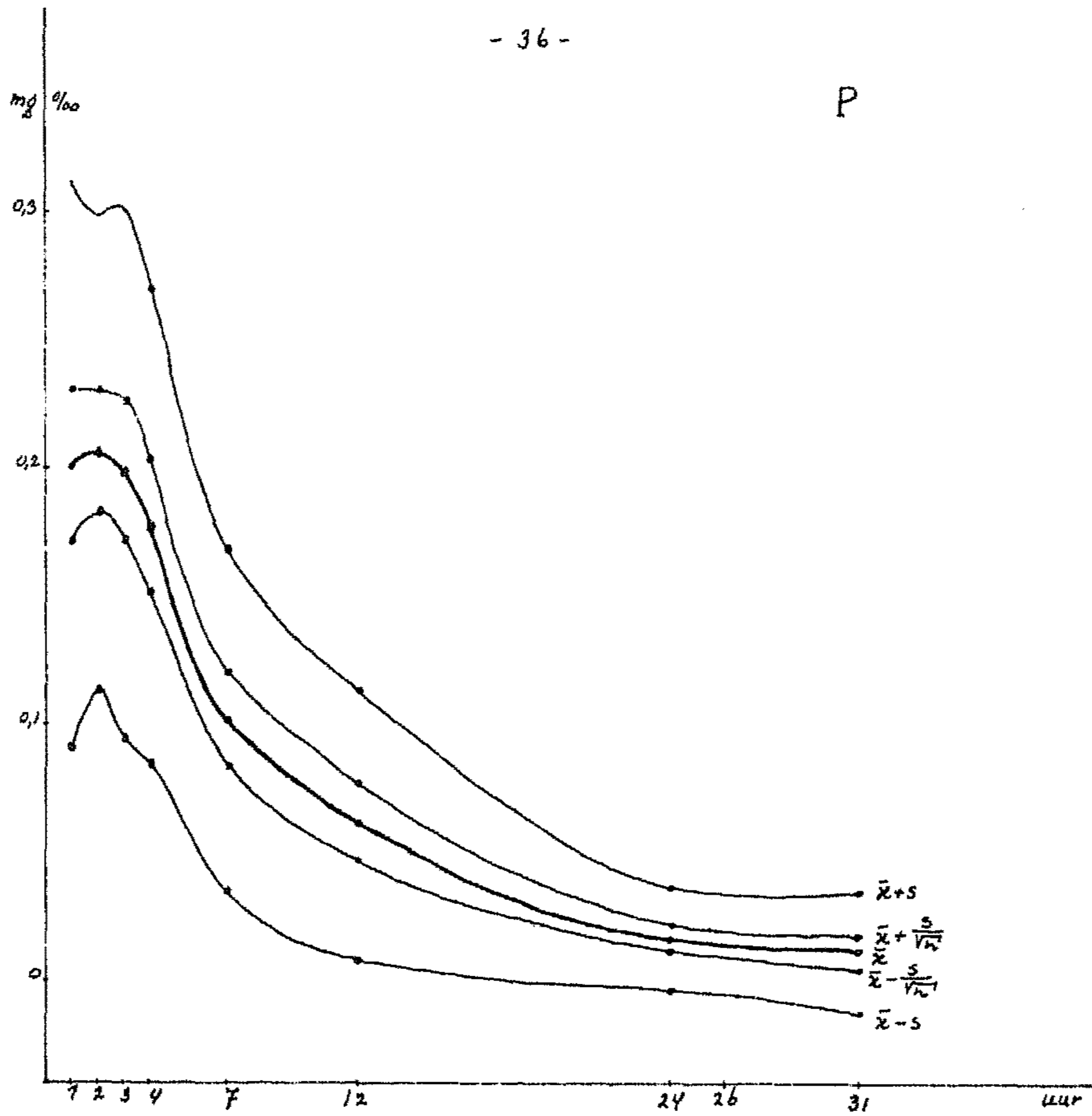


Fig. 2.3. Verloop van het gemiddelde van de bloedspiegels na toediening van 600 mg. Polygalacturonaat (n=14).

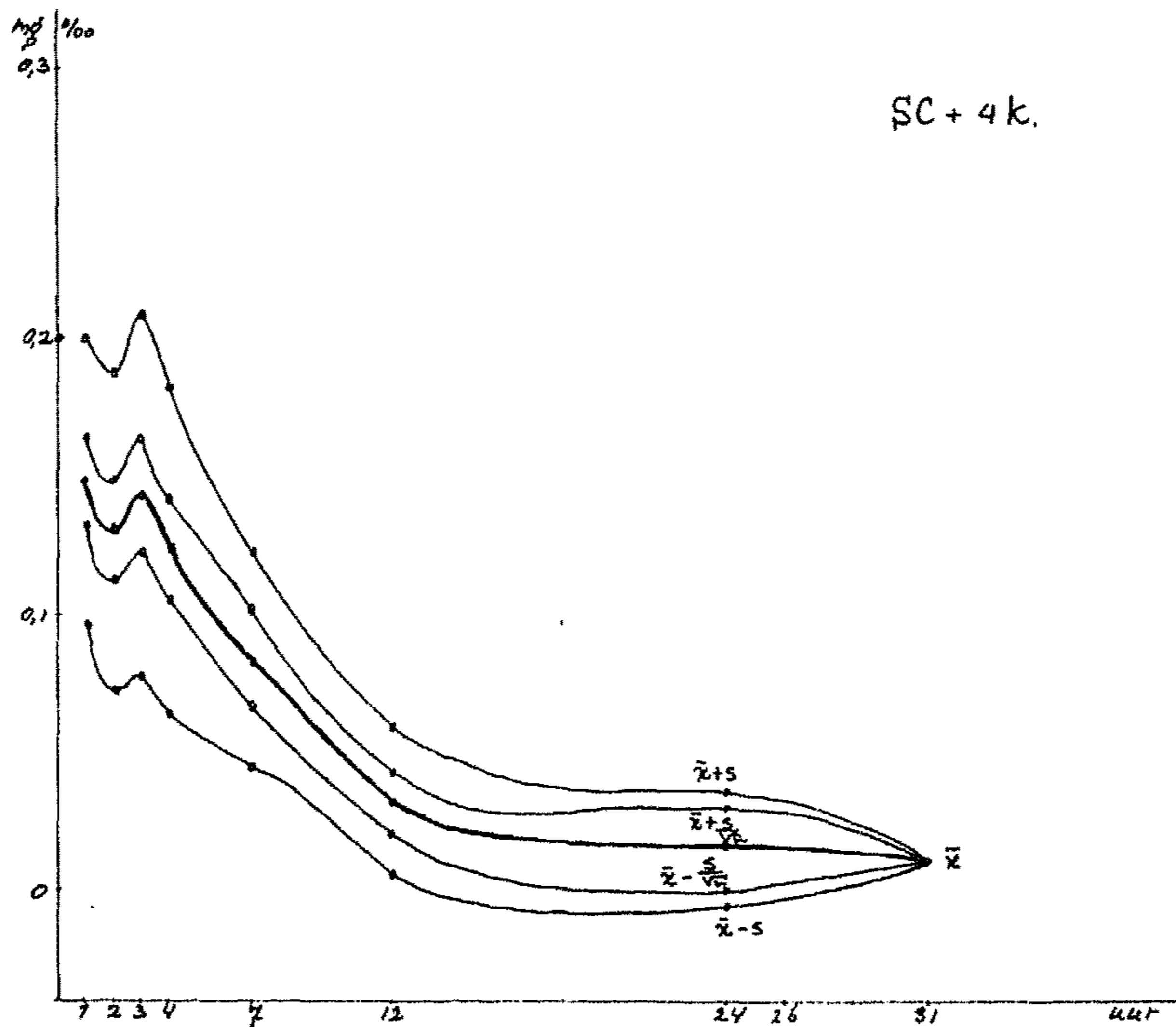


Fig. 2.4. Verloop van het gemiddelde van de bloedspiegels na toediening van 600 mg. Sulfachinidine + 4gr. Kool (n=11).

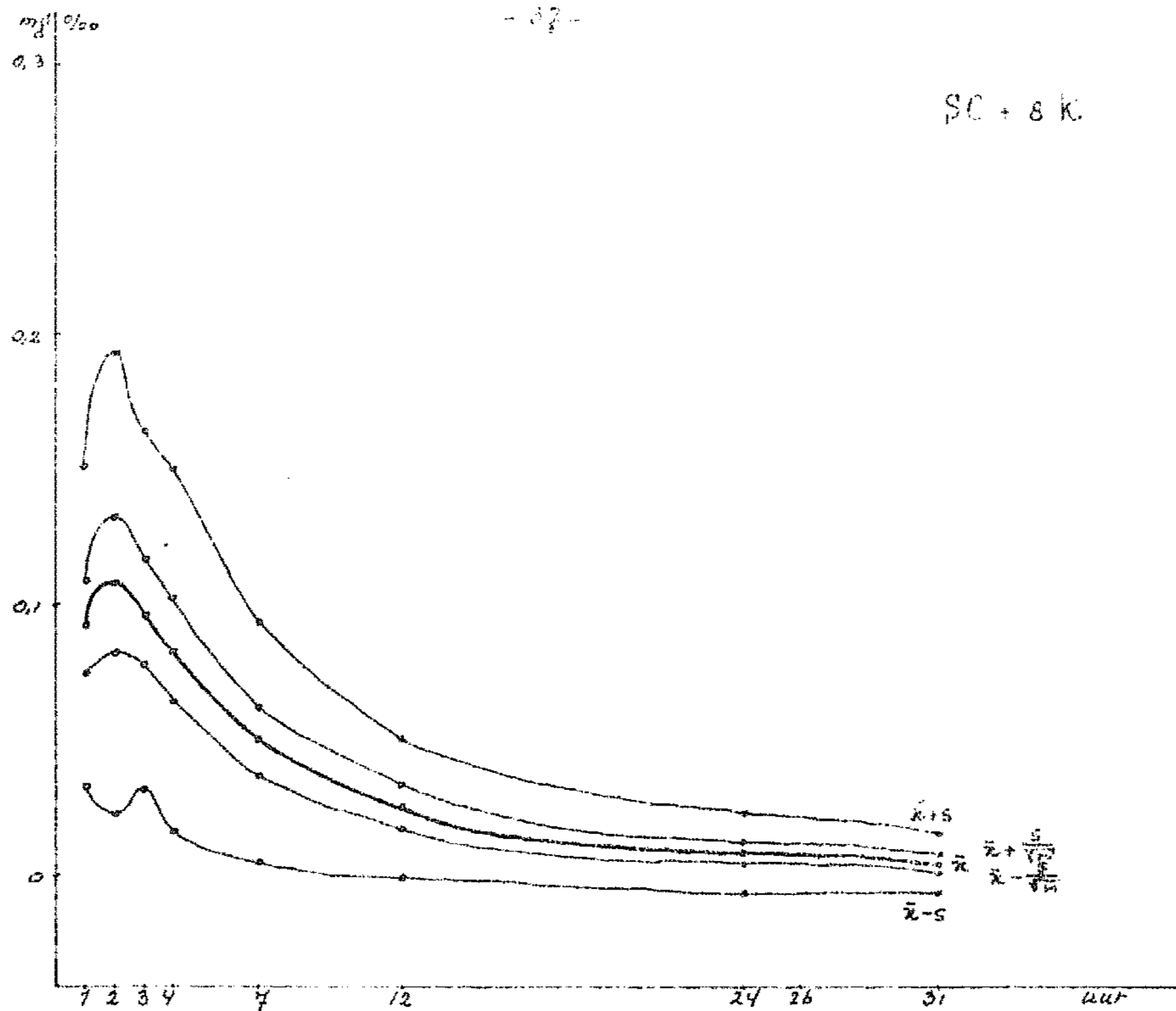


Fig. 2.5. Verloop van het gemiddelde van de bloedspiegels na toediening van 600 mg. Sulfachinidine + 8 gr. Kool ($n=12$).

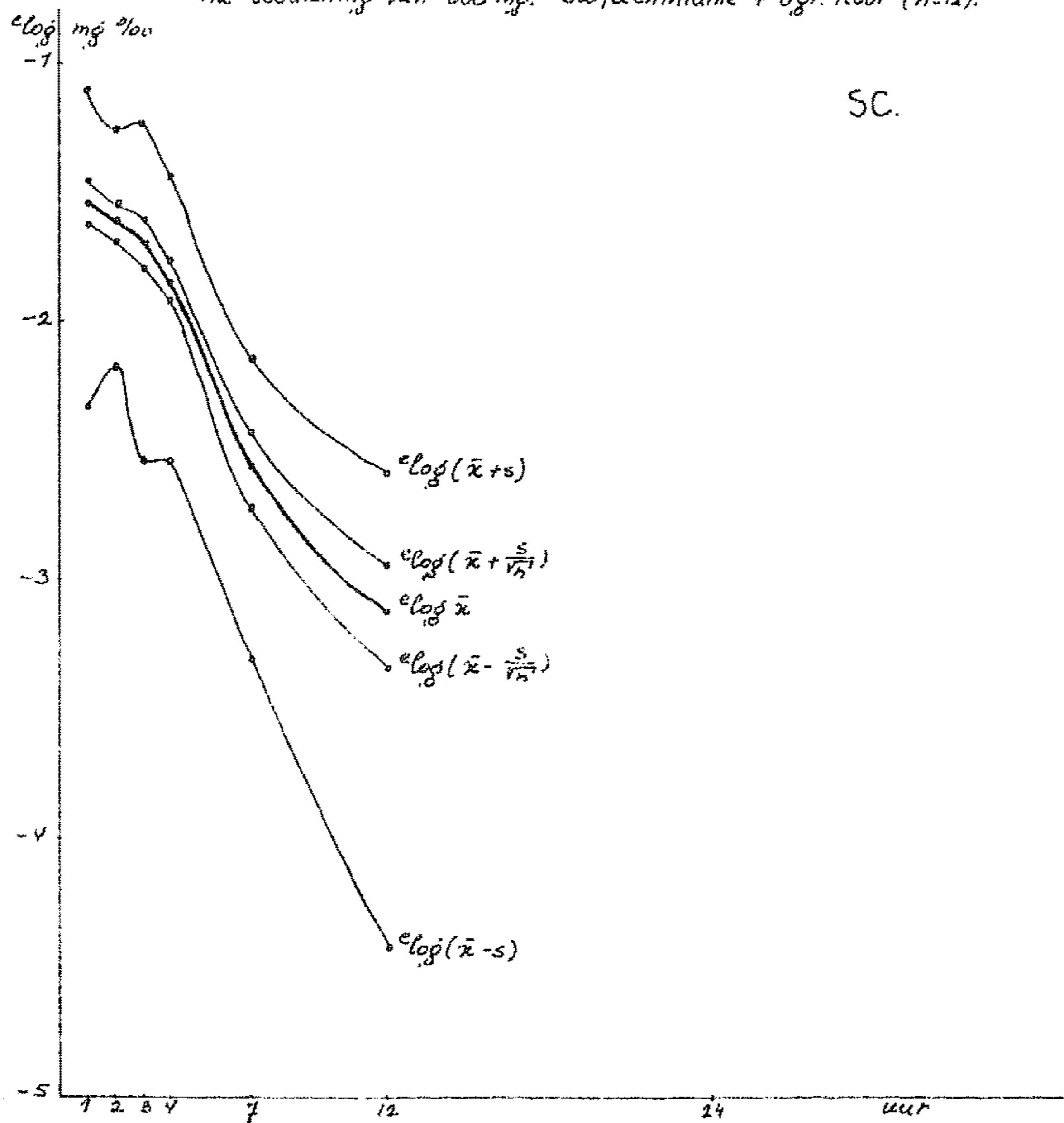


Fig. 2.6 Verloop van de logaritme van het gemiddelde Chinidine-gehalte na toediening van 600 mg. Sulfachinidine ($n=40$).

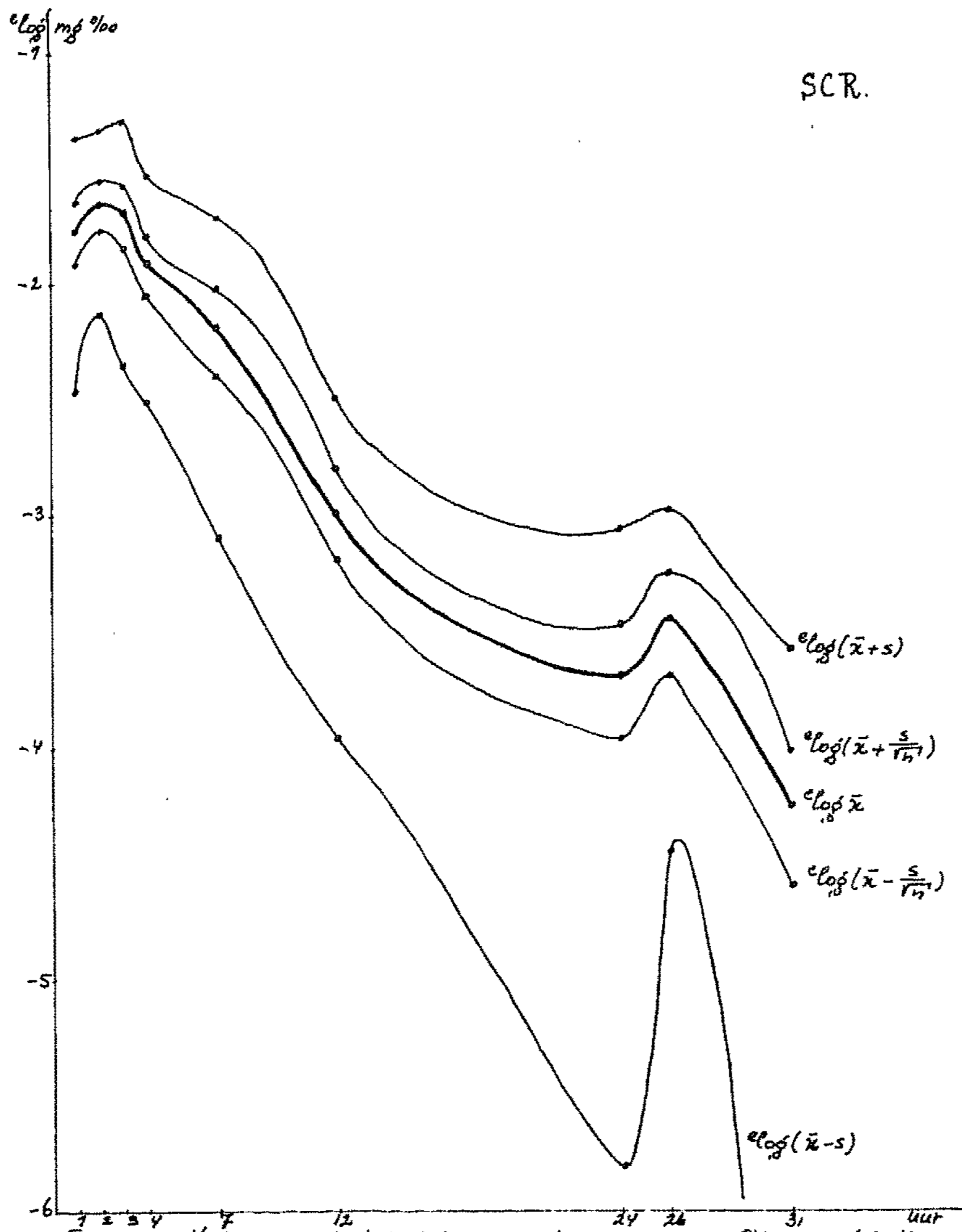


Fig. 2.7. Verloop van de logaritme van het gemiddelde Chinidine-gehalte na toediening van 600 mg. Sulfachinidine-Retard ($n=13$).

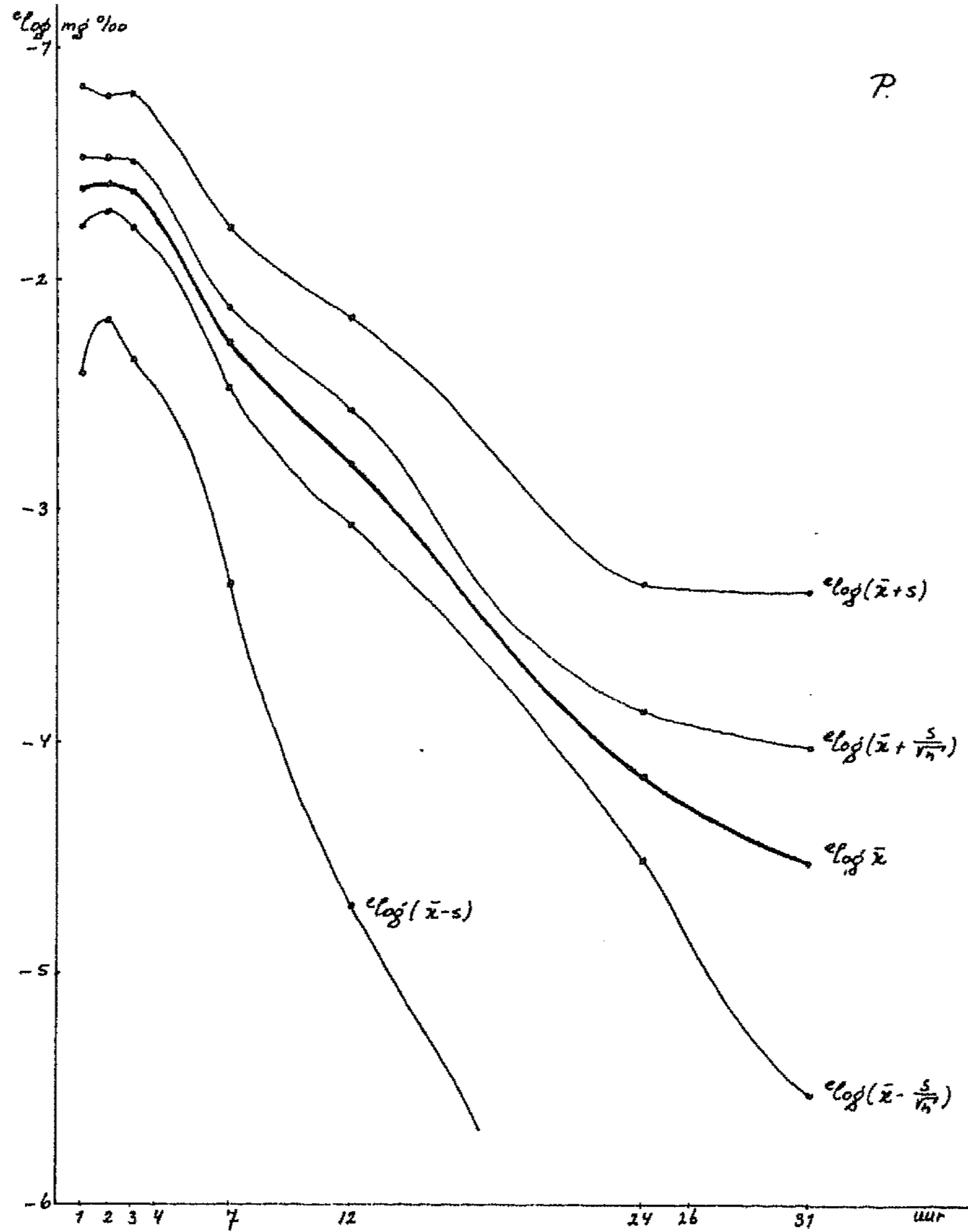


Fig. 2.8. Verloop van de logaritmie van het gemiddelde Chinidine-gehalte na toediening van 600 mg. Polygalacturonaat ($n=14$).

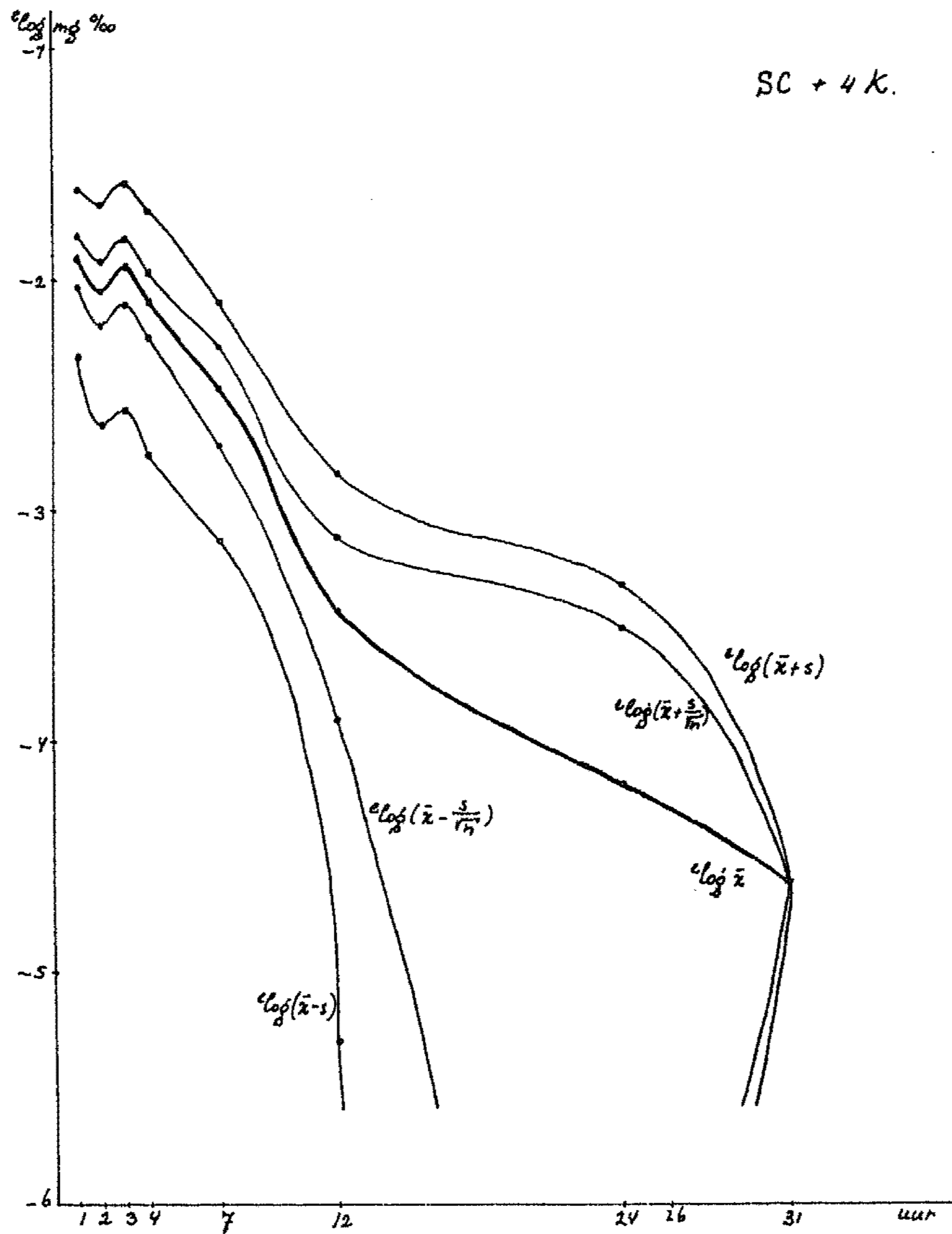


Fig. 2.9. Verloop van de logaritme van het gemiddelde Chinidine-gehalte na toediening van 600 mg. Sulfachinidine + 4 gr Kool ($n=11$)

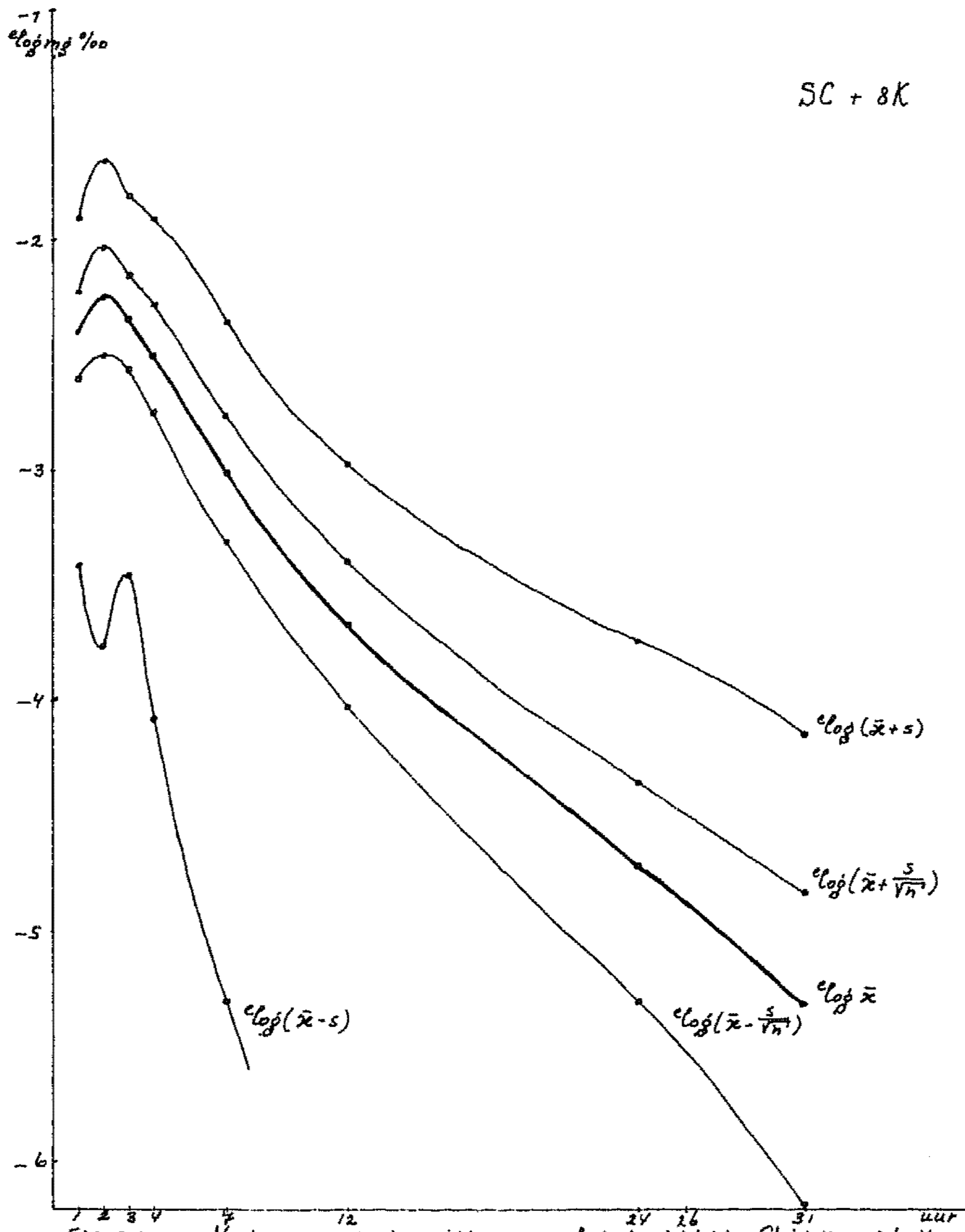


Fig. 2.10. Verloop van de logaritme van het gemiddelde Chinidine-gehalte na toediening van 600 mg Sulfachinidine + 8 gr kool ($n=12$).

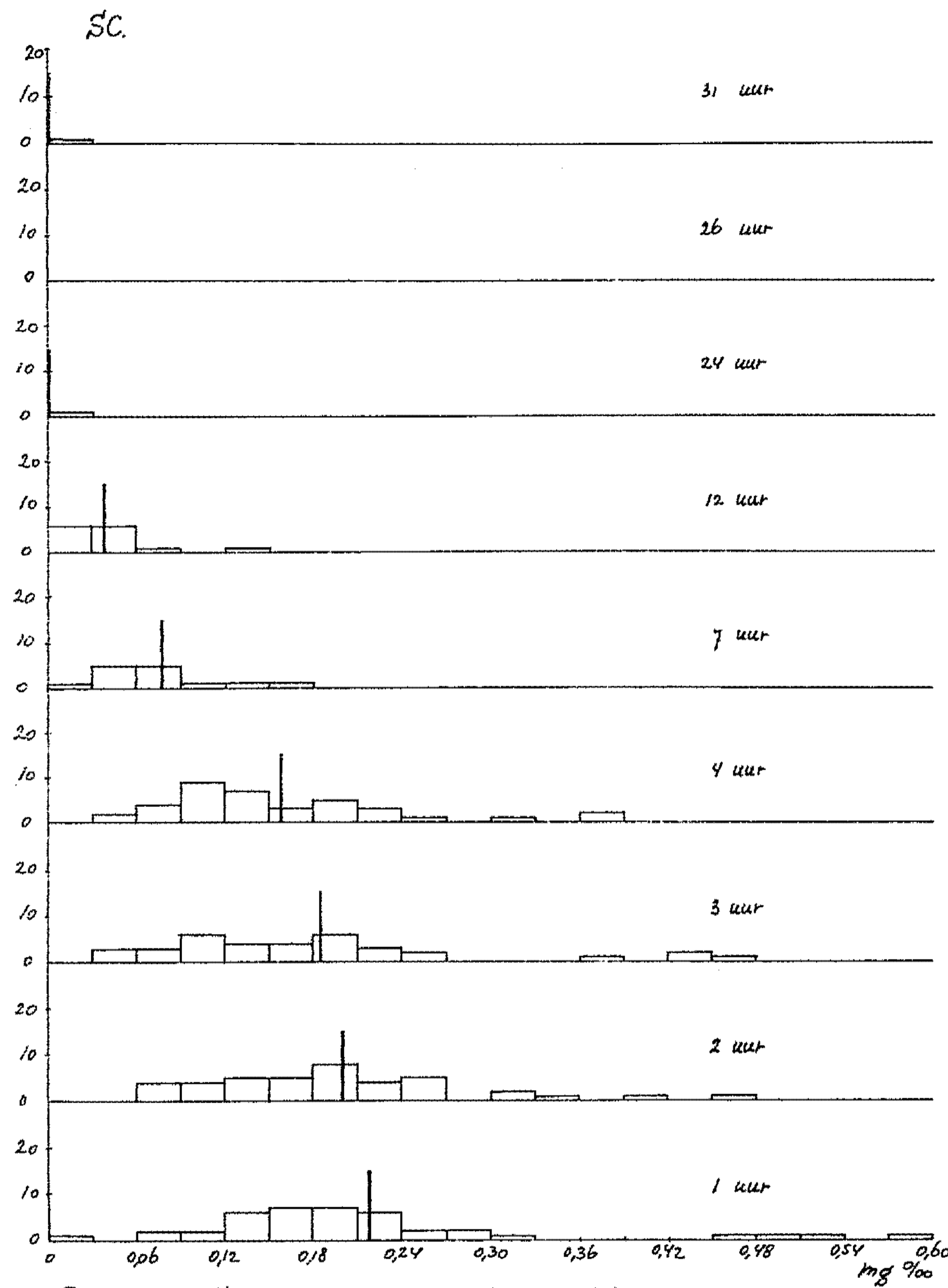


Fig. 2.11. Histogrammen van de bloedspiegels na toediening van 600 mg. Sulfachinidine (n=40).

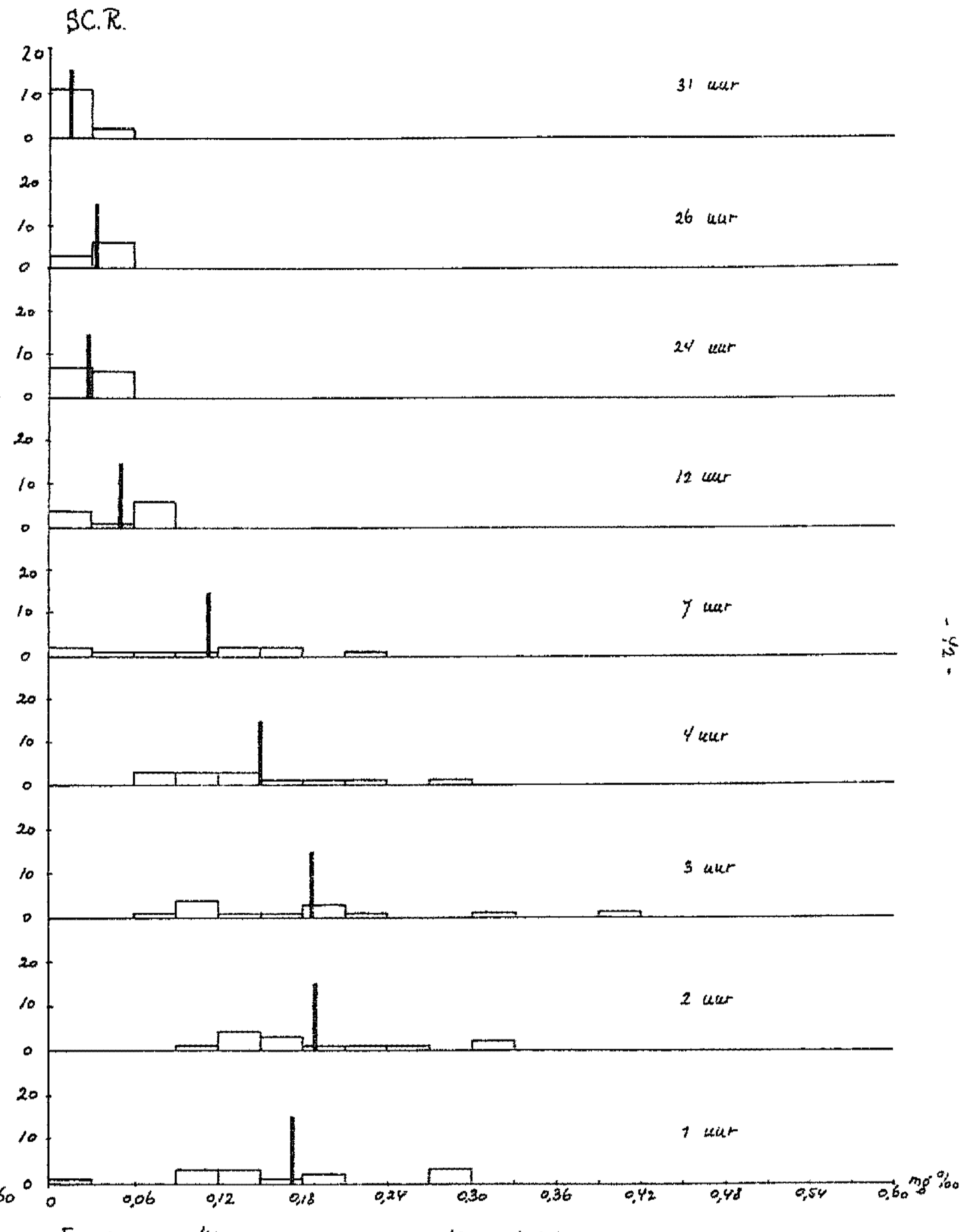


Fig. 2.12. Histogrammen van de bloedspiegels na toediening van 600 mg. Sulfachinidine Retard (n=73).

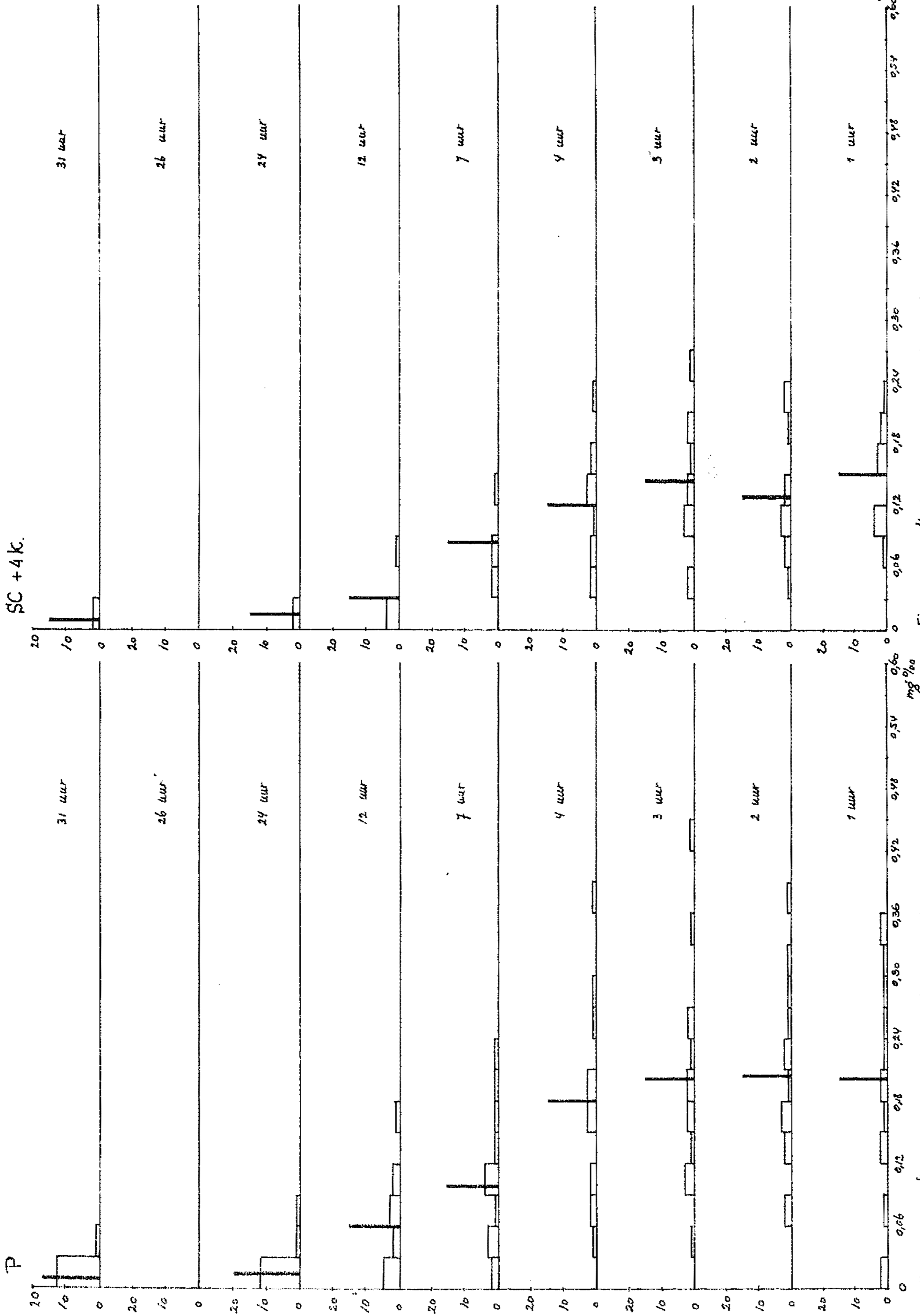


Fig. 2.13. Histogrammen van de bloedsuikerspiegel na toediening van 600 mg. Polygalacturohant (n=14).

Fig. 2.14. Histogrammen van de bloedsuikerspiegel na toediening van 600 mg. Swisschinese + 4 gr. Kool (n=14).

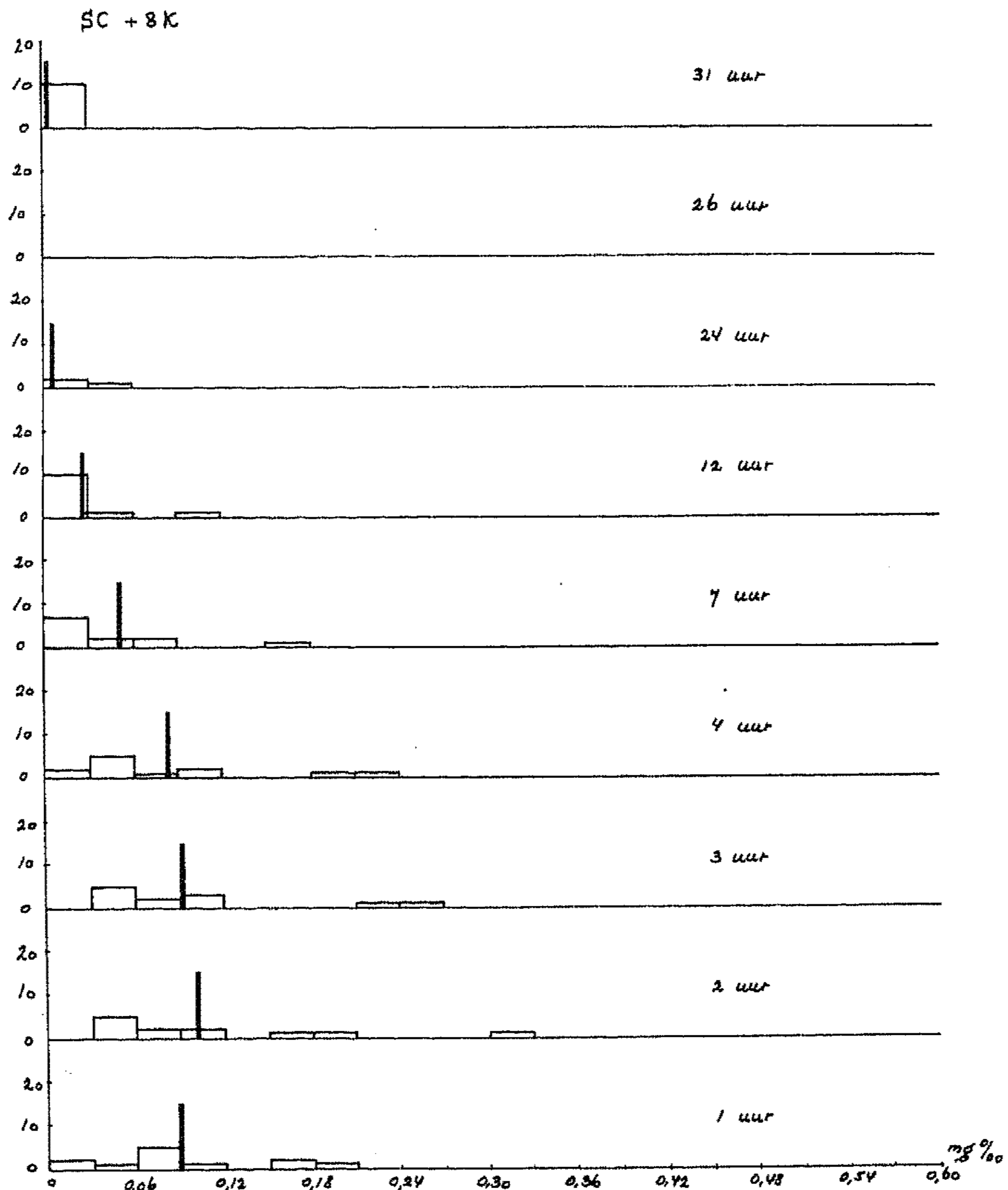


Fig. 2.15. Histogrammen van de bloedspiegels na toediening van 600 mg. Sulfachinidine + 8 gr. Kool (n=12).

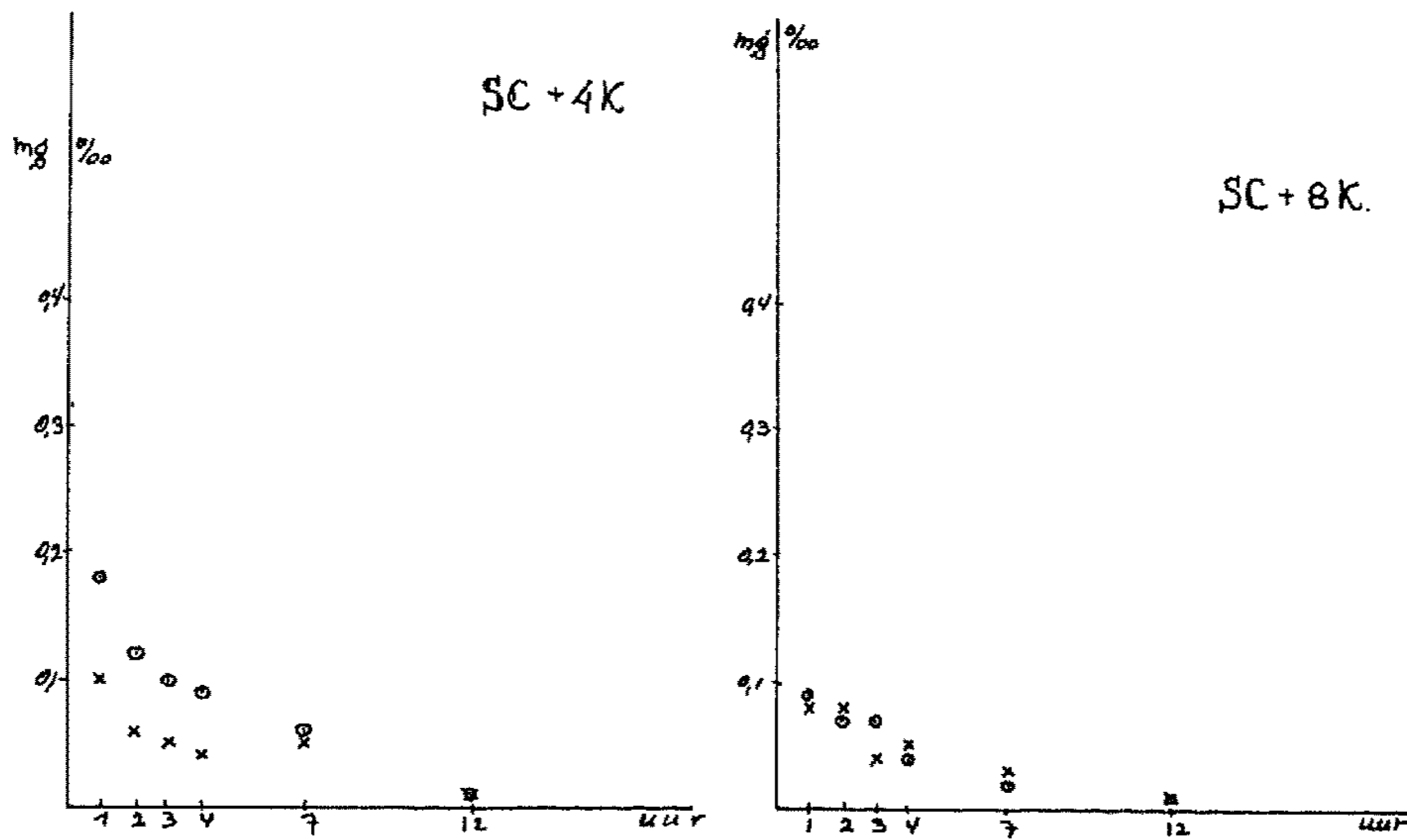
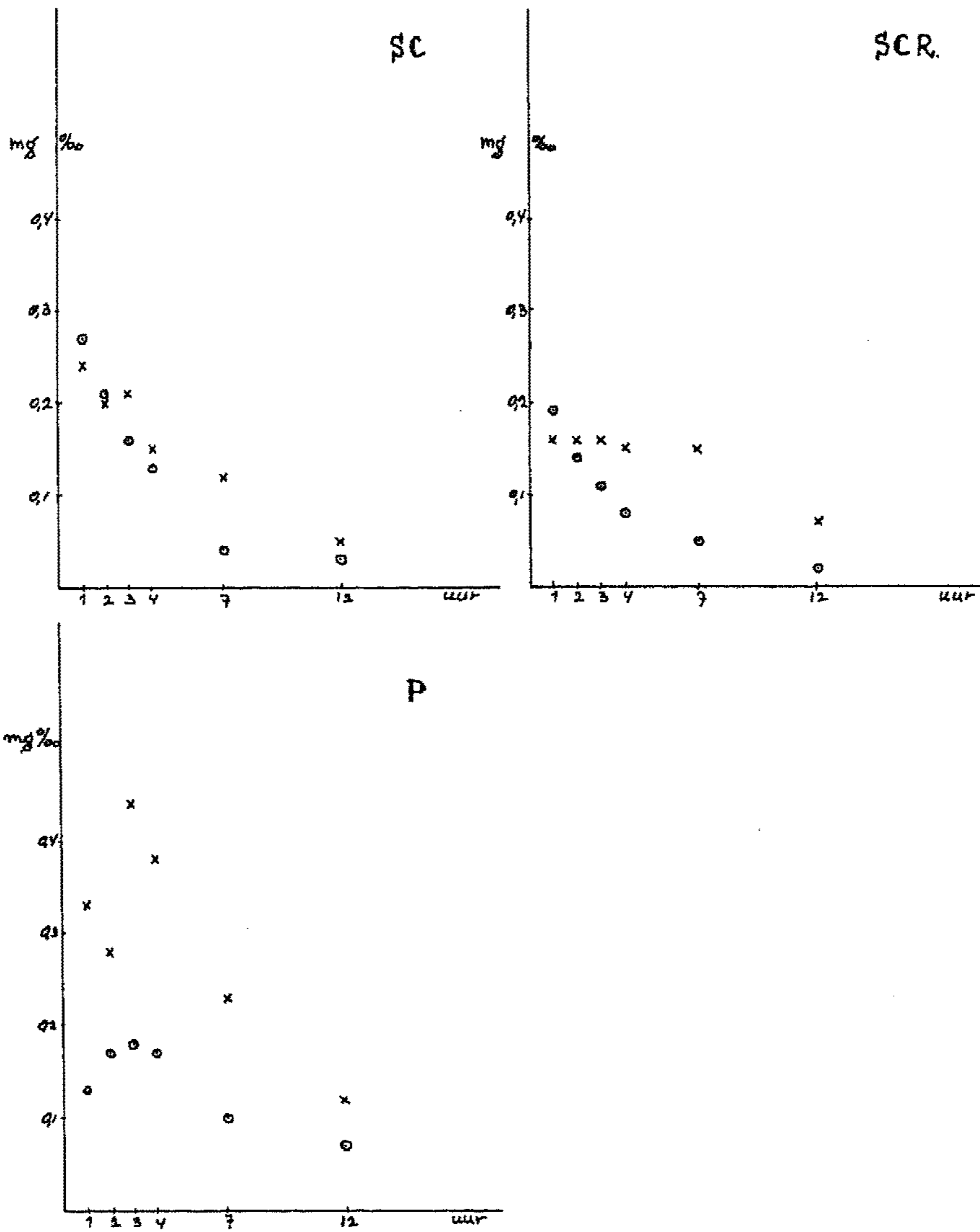


Fig. 2.16. Verloop van de bloedspiegels voor enkele karakteristieke gevallen. (o = „normale” geval; x = „afwijkend” geval).



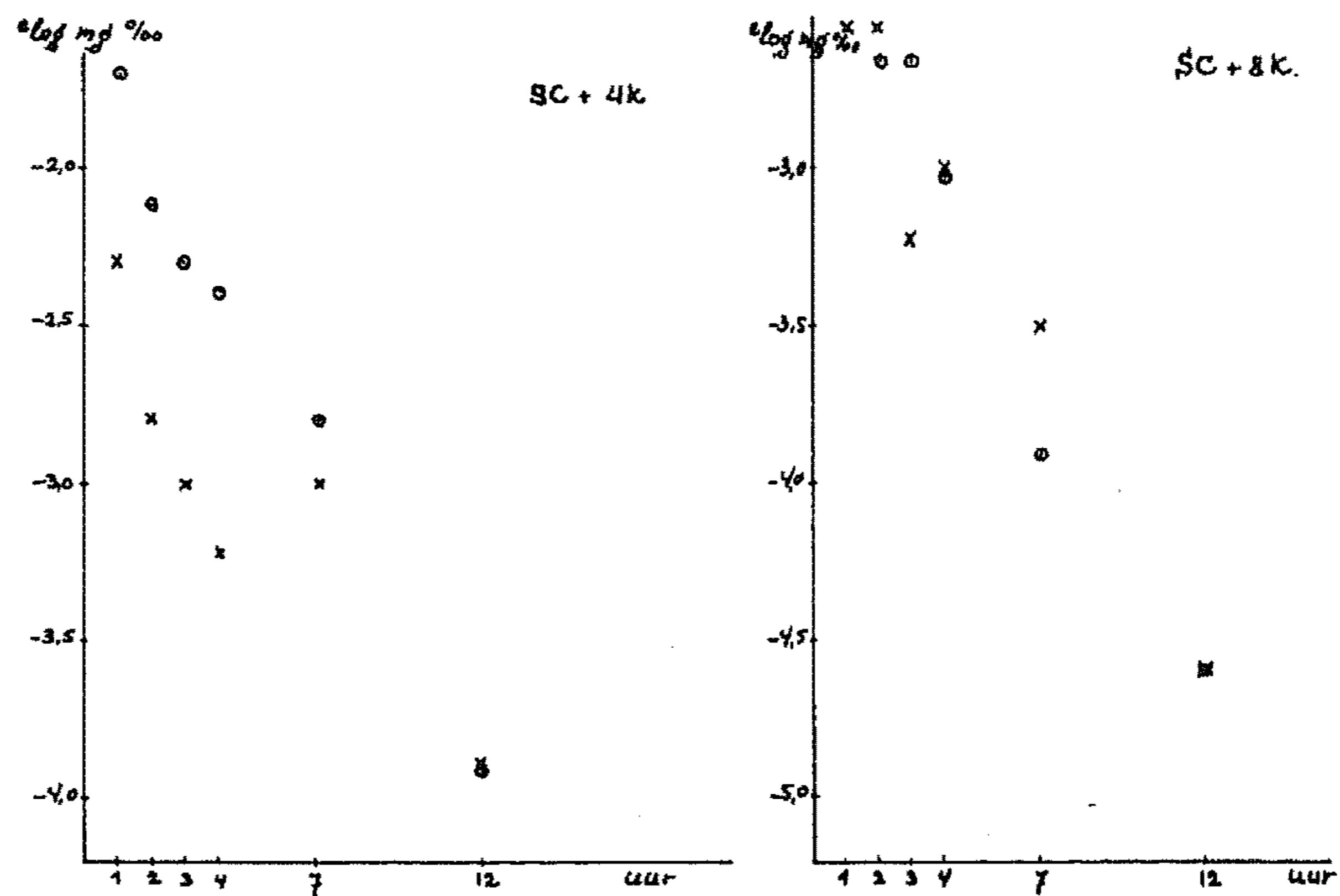
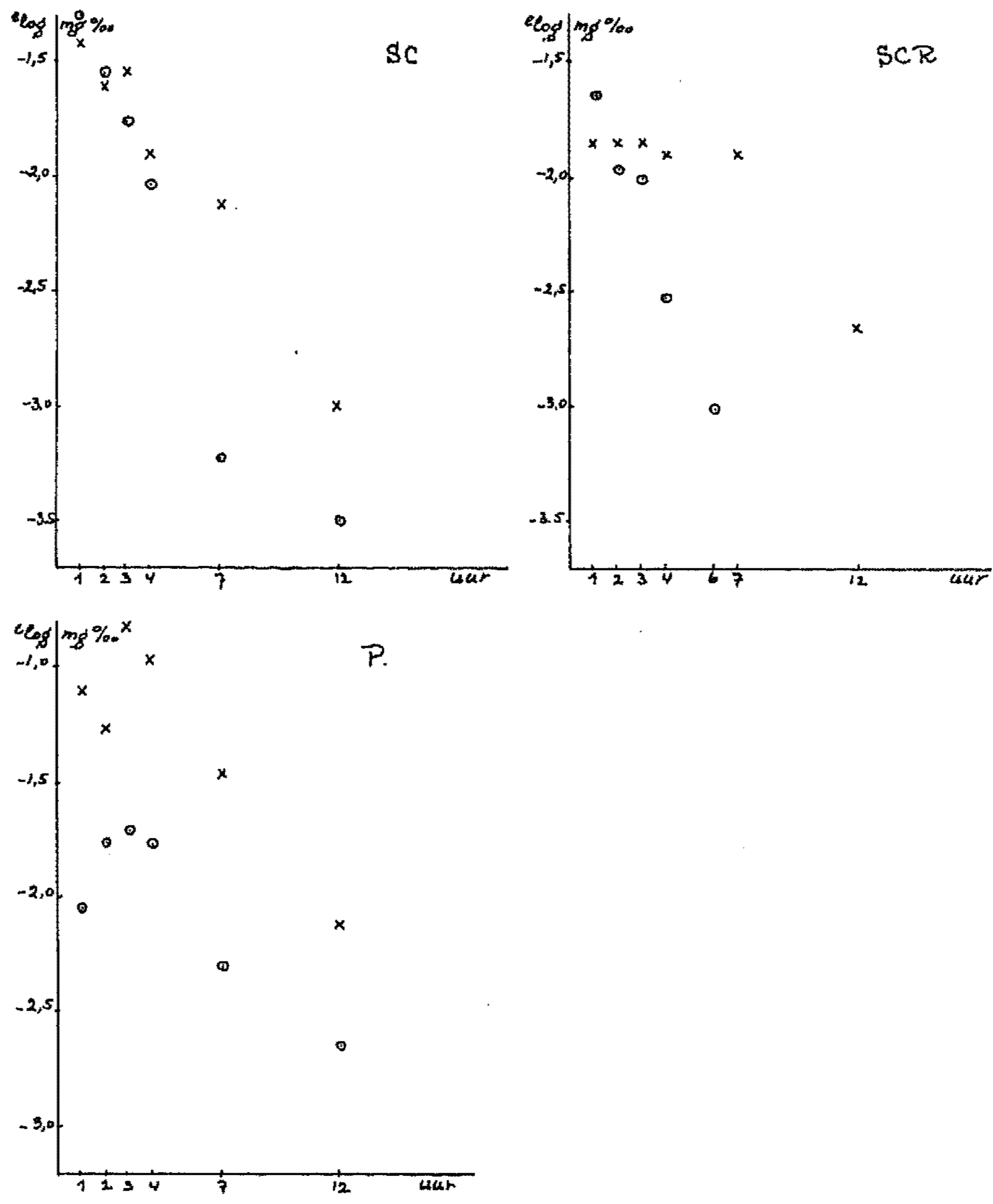


Fig. 2.17. Verloop van de logaritmen van de bloedsuikers voor enkele karakteristieke gevallen. (o = „normale” geval; x = „afwijkend” geval).



3. Vergelijking van de stijging bij SC met die bij SCR, P, SC+4K resp. SC+8K.

Hieronder volgt alleen de tabel met de resultaten. Voor de omschrijving en verklaring van de tabel zie men A.6.1.

Tabel 3.1 Vergelijking van de stijging bij SC met die bij SCR, P, SC+4K resp. SC+8K.

	SC - SCR			SC - P			SC - SC+4K			SC - SC+8K		
	0-1	0-2	0-7	0-1	0-2	0-7	0-1	0-2	0-7	0-1	0-2	0-7
Symmetrie-toets.	0	0	0	0	0	0	0,22+	0,27+	0	0	0	0
Twee zijkanten-proeuntoets van Wilcoxon	0,12+	0,40+	0,17-	0,94-	0,80-	0,32-	0,70+	0,25+	0,75-	0,0002+	0,0004+	0,046+
	37/15	37/15	13/12	33/14	38/14	14/14	32/4	32/4	12/5	38/13	38/13	13/13

Er is dus een sterke aanwijzing dat er bij SC+8K een langzamere stijging is dan bij SC. Voor de overige gevallen vindt men geen enkele aanwijzing voor verschil in stijgings-snelheid.

4. Werkingsduur van de Chinidine.

Ook hier is bij enkele drempelwaarden (0,08, 0,11 en 0,15) onderzocht of er verschil in werkingsduur is. Gebruikt is de tweestreekproeuntoets van Wilcoxon. De resultaten zijn in onderstaande tabel samengevat. Een + teken achter de tweezijdige overschrijdingskans geeft weer aan dat SC langer werkzaam is, een - teken dat de andere stof langer werkt.

Tabel 4.1 Werkingsduur van de Chinidine.

	SC - SCR			SC - P			SC - SC+4K			SC - SC+8K		
	0,08	0,11	0,15	0,08	0,11	0,15	0,08	0,11	0,15	0,08	0,11	0,15
Drempelwaarde	0,08	0,11	0,15	0,08	0,11	0,15	0,08	0,11	0,15	0,08	0,11	0,15
M/n	11/13	11/13	11/13	11/14	11/14	11/14	11/5	11/5	11/5	11/12	11/12	11/12
Overschrijdingskans.	0,43-	0,70-	0,55-	0,60-	0,56-	0,44-	0,37+	0,17+	0,40+	0,005+	0,009+	0,015+

Er is dus een sterke aanwijzing dat bij de beschouwde drempelwaarden de Chinidine bij SC+8K korter werkzaam is dan bij SC.

Slotopmerkingen.

Uit de analyses zijn nauwelijks scherpe gevolgtrekkingen te maken. De resultaten zijn vaak tegengesteld of in tegenstelling met de verwachting. Soms, zoals bijvoorbeeld bij het vergelijken van SC en SC+8K, vindt men duidelijke aanwijzingen voor een karakteristiek verschil.

Indien de overschrijdingskansen niet erg klein zijn, zal men met het trekken van een conclusie voorzichtig moeten zijn, omdat door de meerdere toetsingen de mogelijkheid dat men ten onrechte de gestelde hypothese verwerpt, groter wordt.

Volgens de literatuur is na ongeveer 30 uur geen Sulfa meer in het bloed aanwezig. Men krijgt uit deze onderzoeken sterk de indruk dat dit niet waar is. Er waren verschillende proefpersonen met een zeer langzaam verloop van het Sulfagehalte. Bij een volgend onderzoek zal men dan ook langer moeten waarnemen. Zie de in par A 6.2 vermelde resultaten van de symmetrie-toets van Wilcoxon, waarmee de hypothese (gemiddelde verschil in nulwaarde is nul) getoetst wordt bij een groep proefpersonen, die S en SR na elkaar toegediend kregen.

Van de personen waren gegevens als mannelijk, vrouwelijk, leeftijd e.a. niet te achterhalen. Het is waarschijnlijk van belang de invloed van deze factoren bij een volgend onderzoek na te gaan.

Ook verdient het aanbeveling bij een volgend onderzoek steeds verschillende proefpersonen te gebruiken of bijvoorbeeld de personen in vier groepen te verdelen en iedere groep zowel S, SR, S+4K als S+8K (eveneens van de Chinidine-groep) te geven volgens een proefschema.

Literatuur.

- [1] Handleiding van de toets van WILCOXON. Rapport M65 (S176) van het Mathematisch Centrum, Amsterdam.
- [2] Symmetrietoets van WILCOXON, Rapport M75 (S190) van het Mathematisch Centrum, Amsterdam.
- [3] Toetsing van $p_1 = p_2$ m.b.v. 2x2-tabel. Rapport M23 (S 53) van het Mathematisch Centrum, Amsterdam.
- [4] Tekentoets, Rapport M22 (S 53) van het Mathematisch Centrum, Amsterdam.
- [5] T.J. TERPSTRA, Cursus Parameter vrije methoden, Rapport S 59 (Hoofdstuk 5, tolerantie-intervallen) van het Mathematisch Centrum, Amsterdam.
- [6] K. PEARSON, Tables of the incomplete B-function 1934.
- [7] E.S. PEARSON & H.O. HARTLY, Biometrika Tables for Statisticians 1954.