MATHEMATICSCH CENTRUM
AMSTERDAM
Statistische Afdeling
Rapport S 78
door
Dr J. Hemelrijk Jr
en
J. de Boer.

Februari 1952.

Voorlopig verslag over de vergelijking van twee methoden voor de afscheiding van fibrinogeen uit bloedplasma.

§ 1. Inleiding.

Bloedplasma bestaat uit fibrinogeen, albumine, pseudoglobuline en euglobuline. De laatste 3 bestanddelen vormen tezamen het serum. De verwijdering van het fibrinogeen (dat het bloed doet stollen), zodat het serum overblijft, kan op verschillende wijzen geschieden. Bij het experiment, waarvan de resultaten hier beschouwd worden, zijn twee methoden toegepast:

I. De stollingsmethode. Men laat het bloed stollen en perst het verkregen stolsel uit en isoleert het serum door centrifugeren.

II. De defibrinatiemethode. Men schudt het plasma met glaskralen, die de uit het fibrinogeen gevormde fibrine vasthouden.

De bedoeling van het onderzoek is, na te gaan of de samenstelling van het verkregen serum beïnvloed wordt door de gebruikte isoleringsmethode. Daartoe werd van een aantal proefpersonen bloed afgenomen, van ieder 2 hoeveelheden direct achter elkaar, en uit deze twee werd volgens de beide methoden het serum geïsoleerd. De hoeveelheden albumine, pseudoglobuline en euglobuline, die vervolgens in deze sera werden gevonden, zijn in bijlage I vermeld (in gram per 100 cc serum).

§ 2. Onderzoek en resultaten.

Voor ieder der 3 bestanddelen van het serum apart werd de gestelde vraag onderzocht door toepassing van de symmetrietoets T_2 op de verschillen van de bij ieder der patiënten behorende waarnemingen (Vgl. de aan dit rapport toegevoegde memoranda S 47 (M 6) en (M 10)). De resultaten hiervan zijn in Tabel I samengevat.

Tabel I

Tweezijdige overschrijdingskansen bij toepassing van de symmetrietoets.

stof	n	n_1	u	k
Albumine	10	4	0	0,07
Pseudoglobuline	10	3	2	0,30
Euglobuline	10	3	1	0,20

n = aantal verschillen.

n_1 = kleinste aantal verschillen met hetzelfde teken.

u = aantal van deze n_1 verschillen, die tot de 5 het verst van 0 verwijderde verschillen behoren.

k = tweezijdige overschrijdingskans.

Daar de overschrijdingskansen alle drie vrij groot zijn, is er geen reden een verschil tussen de beide isoleringsmethoden aan te nemen.

Indien wij aannemen, dat de verschillen (voor ieder der 3 stoffen apart), normaal verdeeld zijn[1] met gelijke spreiding voor alle proefpersonen, kunnen wij ook de toets van Student voor de hypothese, dat het ~~stochastische~~ theoretische gemiddelde der verschillen gelijk aan 0 is, toepassen (zie memorandum S 47 (M 8)). De resultaten van deze toets zijn samengevat in Tabel II.

Tabel II

Tweezijdige overschrijdingskansen bij toepassing van de toets van Student.

stof	n	m	s'	t	k
Albumine	10	0,096	0,167	1,83	0,10
Pseudoglobuline	10	-0,071	0,186	-1,21	0,25
Euglobuline	10	0,240	0,446	1,71	0,12

1) Een grootheid $\underline{x}$ is normaal verdeeld, indien voor iedere a geldt:

$$P[\underline{x} \leq a] = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{a} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{u-\mu}{\sigma}\right)^2} du.$$

Bij n = 10 is het niet goed mogelijk de normaliteit te toetsen. Hiertoe zou men over meer waarnemingen moeten beschikken.

n = aantal verschillen.

m = gemiddelde van deze verschillen.

s'= spreiding van de verschillen.

$t = \frac{m}{s'} \sqrt{n}.$

k = tweezijdige overschrijdingskans.

Ook deze toets geeft, gezien de gevonden overschrijdingskansen, geen aanleiding om de gelijkwaardigheid der beide isoleringsmethoden te verwerpen.

Opmerking. Daar het aantal verschillen (n=10) vrij klein is, kan men uit het bovenstaande niet de conclusie trekken, dat er inderdaad geen verschil is. Immers met een gering aantal waarnemingen kan men slechts verwachten grote verschillen te ontdekken. De grootheid s' uit Tabel II geeft een indruk van de grootte der verschillen, tezamen met de toevallige schommelingen in beide methoden apart en de bepalingsfouten van de chemische analyse. Een analyse van deze beide laatste invloeden was met het beschikbare waarnemingsmateriaal niet mogelijk.

MATHEMATICS CENTRUM

MATHEMATISCH CENTRUM
AMSTERDAM

Bijlage I

De waarnemingsresultaten.
(in g/100 ml)

Proefpersoon no	Albumine		Pseudo-globuline		Euglobuline	
	I	II	I	II	I	II
1	4,275	4,095	1,342	1,518	2,09	1,505
2	3,79	3,74	1,535	1,365	2,47	2,46
3	3,235	3,27	1,682	1,490	1,725	2,01
4	3,345	3,00	1,460	1,160	2,73	2,51
5	3,79	3,615	1,268	1,290	1,60	1,66
6	3,09	3,130	1,302	1,102	2,97	3,075
7	0,895	1,04	1,142	1,305	3,15	1,855
8	3,585	3,29	1,398	1,568	2,31	2,015
9	3,19	2,985	1,662	1,955	2,785	2,485
10	2,455	2,525	1,395	1,298	2,905	2,765

I = stollingsmethode.
II = defibrinatie.

MATHEMATISCH CENTRUM
Amsterdam
Statistische Afdeling.

S47(M6)

Algemene gang van zaken bij het toetsen van een hypothese.[1]

De toetsing van een hypothese $\mathcal{H}_0$ berust steeds op een aantal waarnemingen $x_1, x_2, \ldots, x_n$ van één of meer stochastische grootheden[2], of op enige groepen van waarnemingen (bv. twee steekproeven).

Bij een toets behoort een toetsingsgrootheid $\underline{u}$ (soms meer dan één), die een functie is van bovengenoemde stochastische grootheden en die, voor de waargenomen waarden $x_1, x_2, \ldots, x_n$ een waarde aanneemt, die berekend kan worden (bv.: het gemiddelde der waarnemingen, of de spreiding, of het verschil van de gemiddelden van twee waarnemingen).

De toetsingsgrootheid wordt steeds zo gekozen, dat men, op grond van de onderstelling, dat $\mathcal{H}_0$ juist is, de waarschijnlijkheidsverdeling van deze grootheid kan berekenen.

Vervolgens kiest men een verzameling Z van mogelijke uitkomsten van $\underline{u}$, en wel op zodanige wijze, dat de kans, dat $\underline{u}$ een in Z gelegen waarde aanneemt, onder de hypothese $\mathcal{H}_0$, gelijk is aan een gegeven getal α, zodat Z dus van α afhankelijk is[3]. Z heet de kritieke zône van de toets, α de onbetrouwbaarheidsdrempel (Engels: level of significance). Voor α neemt men veelal de waarde 0,05 of 0,01.

Men verwerpt nu $\mathcal{H}_0$ op grond van de waarnemingen $x_1, x_2, \ldots, x_n$, indien de bij deze waarnemingen behorende waarde van $\underline{u}$ in Z ligt. Dit wordt vaak uitgedrukt door te zeggen, dat het resultaat van het experiment "significant" is. De waarde van α moet dan echter worden vermeld. De kans, dat dit zal gebeuren, is, indien $\mathcal{H}_0$ juist is, gelijk aan α. Derhalve is α de kans op ten onrechte verwerping van de juiste hypothese, ook de kans op een fout van de eerste soort genoemd. Indien men deze methode toepast, met α = 0,05 resp. 0,01, zal men in gemiddeld ongeveer één op 20 resp. op 100 van de gevallen, waarin de hypothese die men toetst juist is, deze toch verwerpen.

1) Dit memorandum is slechts bedoeld ter oriëntatie en streeft niet naar volledigheid of volledige exactheid.

2) Een stochastische grootheid is een grootheid, die een waarschijnlijkheidsverdeling bezit, of, anders gezegd, een grootheid, die voor de elementen van een collectie(universum, populatie) gedefinieerd is en daarop allerlei waarden aanneemt. Stochastische grootheden worden aangegeven door onderstreepte letters.

3) Soms kan men slechts bereiken, dat deze kans ...

De toetsingstheorie biedt in het algemeen geen mogelijkheid om tot aanvaarding van een hypothese te komen. Indien een bepaalde hypothese $\mathcal{H}_0$ niet verworpen kan worden, is dit gewoonlijk met een hele verzameling van hypothesen tegelijk het geval. Niet-verwerpen staat dus niet gelijk met aanvaarden.

Wel zal men vaak in de loop van een statistische analyse bepaalde onderstellingen, die plausibel schijnen en voor de verdere analyse van nut zijn, toetsen, álvorens ze bij de verdere bewerking van het materiaal te gebruiken. Worden zij dan op grond van de toets niet verworpen, dan houdt dit in zo verre een rechtvaardiging van die onderstellingen in, dat een grote afwijking door de toets veelal wel zou zijn ontdekt. Indien men dan verder de onderstellingen gebruikt, verwaarloost men eventueel aanwezige afwijkingen van onbekende grootte, die echter niet zo groot zijn, dat zij door de toets zijn ontdekt.

Vele toetsen gelden zelf alleen onder bepaalde onderstellingen omtrent de waarschijnlijkheidsverdelingen der stochastische grootheden, waarvan waarnemingen zijn verricht. Deze nevenvoorwaarden dienen steeds uitdrukkelijk te worden vermeld en, zo mogelijk, zelf te worden getoetst.

In plaats van de onbetrouwbaarheidsdrempel α wordt vaak bij de uitslag van een toetsing de overschrijdingskans k opgegeven; dit is de kleinste waarde van α, waarbij in het betrokken geval, nog tot verwerping van $\mathcal{H}_0$ zou zijn overgegaan; anders gezegd: de kleinste α, waarvoor de gevonden waarde der toetsingsgrootheid nog juist in de (bij α behorende) kritieke zône Z ligt. Wordt dus de waarde k opgegeven en werkt men met onbetrouwbaarheidsdrempel α, dan wordt verworpen, indien $k \leqq \alpha$ is.

Voor het onderscheid tussen één- en tweezijdige toetsing en de keuze tussen deze twee mogelijkheden vergelijke men bv. de tweede hieronder gegeven litteratuurplaats. Wij moeten hier volstaan met de opmerking, dat éénzijdige toetsing veelal eerder tot verwerping van $\mathcal{H}_0$ leidt, maar dat deze slechts onder bijzondere omstandigheden kan worden toegepast.

Litteratuur:

J.Neyman, First course in probability and statistics, New York, 1950, Chapter 5.

J.Hemelrijk en H.R. van der Vaart, Het gebruik van één- en tweezijdige overschrijdingskansen voor het toetsen van hypothesen, Statistica 4 (1950) p.54-66.

MATHEMATISCH CENTRUM,
2de Boerhaavestr. 49,
A m s t e r d a m - O.
Statistische Afdeling.
S 47 (M 10)

Symmetrietoets[1].

Hypothese H_0: de waarnemingen $z_1,\dots,z_{n'}$ zijn afkomstig van n' onafhankelijk verdeelde stochastische grootheden, die alle symmetrisch ten opzichte van 0 verdeeld zijn[2]. Van deze toets bestaan meerdere versies $T_1,\dots,T_2''$. We bespreken eerst T_1 en T_2.

Toetsingsgrootheden. Deze worden als volgt uit $z_1,\dots,z_{n'}$ afgeleid:

1e. de waarnemingen, die gelijk aan 0 zijn worden weggelaten. Stel er blijven over: $z_1,\dots,z_n$.

2e. Hieruit worden de positieve waarnemingen gezocht. Stel dit zijn $x_1,\dots,x_{n_1}$, dus n_1 in aantal.

3e. De overblijvende negatieve waarnemingen worden van teken veranderd, zodat zij ook positief worden. Stel dit zijn dan $y_1,\dots,y_{n_2}$.

4e. De grootheden $x_1,\dots,x_{n_1}$ en $y_1,\dots,y_{n_2}$ worden, door elkaar, in afdalende grootte-volgorde opgeschreven. Stel dit geeft: $w_1,\dots,w_n$. (Komen er gelijken voor, dan worden deze in willekeurige volgorde geplaatst.)

5e. De groep waarden $w_1,\dots,w_n$ wordt verdeeld in twee groepen $w_1,w_2,\dots,w_r$ en $w_{r+1},\dots,w_n$, waarbij $w_r \neq w_{r+1}$ is en r zo dicht mogelijk bij de waarde $\frac{1}{2}n$ genomen wordt. Is n even, dan wordt $r=\frac{1}{2}n$, indien althans $w_{\frac{1}{2}n} \neq w_{\frac{1}{2}n+1}$ is. Zijn er twee mogelijk keuzen voor r, beide op gelijke afstand van $\frac{1}{2}n$, dan nemen wij $r > \frac{1}{2}n$. Is b.v. n oneven en $w_{\frac{1}{2}n-\frac{1}{2}} \neq w_{\frac{1}{2}n+\frac{1}{2}}$, dan nemen wij $r=\frac{1}{2}n+\frac{1}{2}$. Wij geven de waarden $w_1,\dots,w_r$ aan als groep A (die dus r elementen bevat) en de overigen als groep B. Alle elementen van A zijn dus groter dan ieder element van B[3].

---

1) Dit memorandum is slechts bedoeld ter oriëntatie en streeft niet naar volledigheid of volledige exactheid.

2) Zetten wij hier a in plaats van 0, dan geldt H_0 voor $x_1-a,\dots,x_{n'}-a$.

3) In de oorspronkelijke publicaties over deze toets (zie de litteratuurverwijzingen aan het einde van dit memorandum) is een enigszins minder algemene definitie van r gegeven.
Alle stellingen blijven echter gelden, indien de hier gegeven definitie gebruikt wordt.

6e. Het aantal waarden van $x_1,\ldots,x_n$ die in A voorkomen noemen wij u.

De toetsingsgrootheden zijn $\underline{n_1}$ en $\underline{u}$, r is een hulpgrootheid.

<u>V.B.</u> 22 waarden z_i: 7,4/6,3/3,6/3,5/3,4/2,9/2,5/1,1/0/0/-1,3/-2,5/-3,2/-4,6/-4,6/-4,6/-4,8/-6,3/-7,0/-7,9/-8,0/-8,7.

$\therefore$ r = 11, $n_1 = 8$
$u = 2$

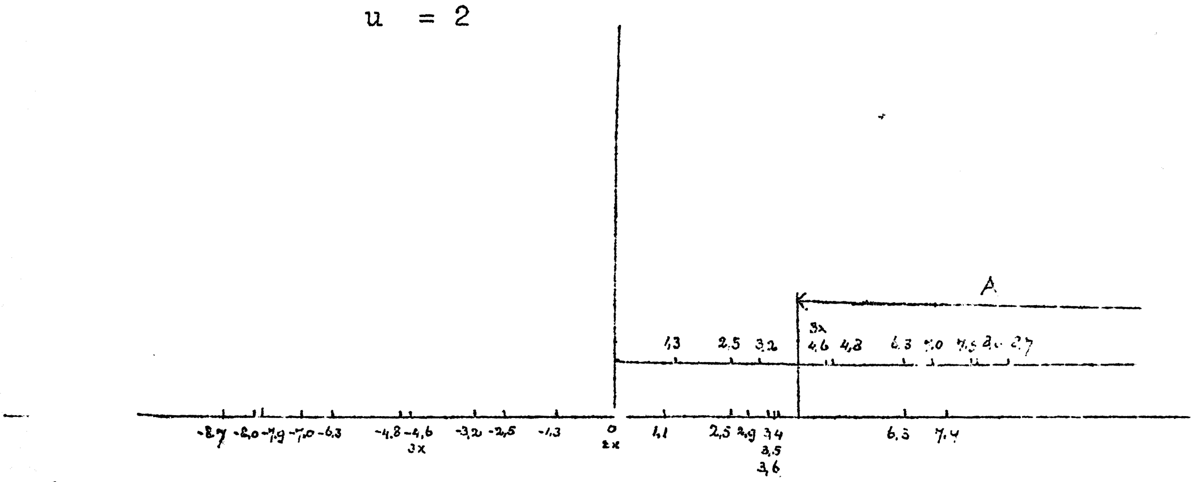

fig. 1

<u>Kritieke zônes.</u> Waarden van n_1, die dicht bij 0 of dicht bij n liggen, zullen, als H_0 juist is weinig, maar als H_0 onjuist is vaker, voorkomen. Grote resp. kleine waarden van u zullen eveneens, als H_0 juist is weinig voorkomen. Hierop berust de keuze van de bij T_1 en T_2 behorende kritieke zônes Z_1 resp. Z_2. Z_1 bevat grote en kleine waarden van n_1 en grote en kleine waarden van u, terwijl Z_2 bij grote waarden van n_1 in hoofdzaak grote waarden van u en bij kleine waarden van n_1 in hoofdzaak kleine waarden van u bevat. T_1 leidt bij voldoende grote n vrijwel steeds tot verwerping als de hypothese niet is vervuld. T_2 leidt echter alleen tot verwerping van H_0 als er veel <u>positieve</u> (resp, negatieve) waarden zijn, die <u>verder</u> van 0 verwijderd liggen dan de <u>negatieve</u> (resp. positieve). In sommige gevallen is het juist van belang om deze laatste afwijkingen van H_0 te ontdekken. In dat geval gebruikt men T_2 liever dan T_1. In fig. 2 is een schematisch voorbeeld gegeven van een serie waarnemingen, waarbij het aantal positieve groter is dan het aantal negatieve, terwijl deze positieve dichter bij 0 liggen dan de negatieve, zodat T_2 niet tot verwerping leidt.

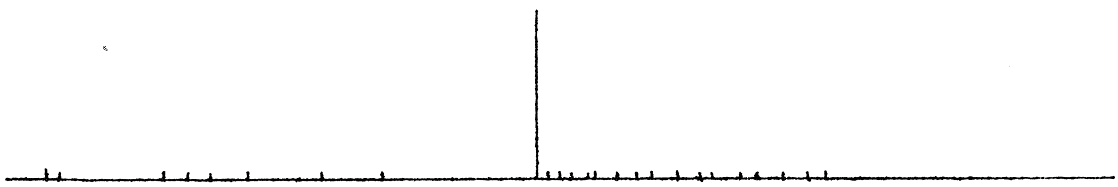

fig. 2

Van T_1 en T_2 bestaan ook éénzijdige versies, waarvan de beschrijving te ver zou voeren.

<u>T_1' en T_2'</u>.

<u>Toetsingsgrootheden</u>.

1e, 2e en 3e als boven. Eerste toetsingsgrootheid: $\underline{n}_1$.

4e: op $x_1,\ldots,x_{n_1}$ en $y_1,\ldots,y_{n_2}$ wordt de toets van Wilcoxon toegepast (vgl. S 47 (M 8)). De toetsingsgrootheden zijn $\underline{n}_1$ en de $\underline{U}$ van deze toets van Wilcoxon.

<u>Kritieke zônes</u>. Overwegingen analoog aan die voor T_1 en T_2 (met U in plaats van u) leiden tot analoge kritieke zônes Z_1' en Z_2', behorend bij T_1' en T_2'.

<u>Opmerkingen</u>: T_1 en T_2 zijn bijzonder geschikt voor een niet te groot aantal waarnemingen. Zij gelden ook voor niet continue verdelingen. T_1' en T_2' zijn alleen geschikt, als er geen of weinig paren (x_i,y_j) met $x_i=y_j$ zijn. Voor grote aantallen zijn T_1' en T_2' geschikter dan T_1 en T_2. Er is ook een versie voor grote aantallen (T_1'' en T_2''), die geheel analoog is met T_1' en T_2' met dien verstande, dat $\underline{u}$ in plaats van $\underline{U}$ wordt gebruikt (vgl. b.v. [2], blz. 77, § 6.4.5).

<u>Litteratuur</u>:

[1] J.Hemelrijk, A family of parameterfree tests for symmetry with respect to a given point, I, II. Proceedings van de Kon.Ned.Ak.v.Wet. 53 (1950), p.945-955. Indagationes Mathematicae 12 (1950), p. 340-350.

[2] - " - , Symmetrietoetsen, Diss., Den Haag 1950, Excelsior.

MATHEMATISCH CENTRUM
Amsterdam.
Statistische Afdeling.
S47(M3)

Toets van "Student" voor het gemiddelde van een normale verdeling.[1]

Gegeven: de steekproef $x_1, x_2, \ldots, x_n$ uit een normale collectie. Anders gezegd: $x_1, \ldots, x_n$ zijn onafhankelijke waarnemingen van de stochastische grootheid $\underline{x}$, die normaal verdeeld is (de zgn. waarschijnlijkheidsverdeling van Gauss bezit)[2].

$\mathcal{H}_0$ (te toetsen hypothese): Het gemiddelde van $\underline{x}$ bezit de waarde μ; μ is hierin een gegeven getal, b.v. 0.

Toetsingsgrootheid:

$$\underline{t} = \sqrt{n}\,(\underline{m} - \mu)/\underline{s}'$$

waarin de bij de steekproef behorende waarden van $\underline{m}$ en $\underline{s}'$ gegeven worden door $m = \dfrac{x_1 + x_2 + \ldots\ldots + x_n}{n}$ en $s' = \sqrt{\dfrac{(x_1 - m)^2 + \ldots (x_n - m)^2}{n-1}}$ is.

Indien $\mathcal{H}_0$ juist is, zullen dicht bij 0 gelegen waarden vaker voorkomen dan ver van 0 gelegen waarden. Is echter het gemiddelde van $\underline{x}$ verschillend van μ, dan zullen verder van 0 af liggende waarden vaker voorkomen dan indien $\mathcal{H}_0$ juist is. Als kritieke zône Z kiest men daarom voor tweezijdige toetsing een gebied van de vorm

$$|\underline{t}| \geqq t_0$$

en voor éénzijdige toetsing

linker-toetsing	rechter-toetsing
$\underline{t} \leqq -t_1$	$\underline{t} \geqq t_2$

De waarden t_0, t_1 en t_2 zijn getabelleerd voor verschillende waarden van de onbetrouwbaarheidsdrempel α.

Litteratuur:

M.G. Kendall, The Advanced Theory of Statistics, London 1946, Vol. II, p. 98-102; tabellen in deel I, p. 440-41.
Opmerking: Het bij de tabellen vermelde aantal vrijheidsgraden (aangegeven door ν) is gelijk aan $n - 1$

A.M. Mood, Introduction to the theory of Statistics, London 1950, p. 425.

1) Dit memorandum is slechts bedoeld ter oriëntatie en streeft niet naar volledigheid of volledige exactheid.

2) d.w.z., dat de kans, dat $\underline{x} \leqq x$ is, gegeven wordt door:

$$P[\underline{x} \leqq x] = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{x} e^{-\frac{1}{2}\frac{(u-\mu)^2}{\sigma^2}}\,du$$