MATHEMATISCH CENTRUM
AMSTERDAM

October 1951

Statistische Afdeling
Rapport S 69, door
Mej.G.Grobben.

Opmerkingen over de nauwkeurigheidsbepaling van biologische ijkingen .

§ 1. Inleiding. In dit rapport zullen we stochastische grootheden (dit zijn grootheden welke een waarschijnlijkheidsverdeling bezitten) aangeven met onderstreepte Latijnse letters, terwijl door stochastische grootheden aangenomen waarden door dezelfde letters, niet onderstreept, worden aangegeven. Parameters van waarschijnlijkheidsverdelingen geven we aan met Griekse letters. Voor de mathematische verwachting (theoretisch gemiddelde) van een stochastische grootheid gebruiken we het symbool $\mathcal{E}$. Dus b.v.:

$$\mathcal{E}\,\underline{x} = \xi .$$

Gereduceerde grootheden, d.w.z. stochastische grootheden verminderd met hun mathematische verwachting, geven we aan als $\tilde{\underline{x}}$, dus:

$$\tilde{\underline{x}} = \underline{x} - \mathcal{E}\,\underline{x} = \underline{x} - \xi .$$

De spreiding van de verdeling van $\underline{x}$ geven we aan met σ_{x} of $\sigma\{\underline{x}\}$ en een schatting voor deze spreiding met $\underline{s}_{x}$ of $\underline{s}\{\underline{x}\}$. Schattingen zijn stochastische grootheden. De bij een bepaald experiment gevonden waarde van een schatting wordt zonder onderstreping geschreven.

Het probleem dat we zullen behandelen kunnen we nu als volgt stellen:
Uit een experiment (ijking) is een schatting $\underline{x}$ van een grootheid ξ en tevens een schatting $\underline{s}_{x}$ voor de spreiding σ_{x} afgeleid. Gevraagd wordt eigenschappen af te leiden omtrent de nauwkeurigheid van $e^{\underline{x}}$ als schatting van e^{ξ} .

Ter oplossing van dit probleem kunnen we twee wegen inslaan: onder de voorwaarde dat $\underline{x}$ volgens een normale verdeling verdeeld is, kunnen we betrouwbaarheidsgrenzen voor e^{ξ} afleiden; is $\sigma_{x} \ll 1$, dan kunnen we gemakkelijk een schatting voor de spreiding van $e^{\underline{x}}$ geven, ook als de normaliteit niet vervuld is.

§ 2. Methode I. Deze methode is toepasbaar indien $\underline{x}$ normaal verdeeld is. Stel ξ is het gemiddelde van $\underline{x}$, $\sigma_{\underline{x}}$ de spreiding en a_ε het getal, waarbij voor een normaal verdeelde grootheid met gemiddelde 0 en spreiding 1 als tweezijdige overschrijdingskans de waarde ε behoort, d.w.z. waarvoor geldt:

$$\frac{1}{\sqrt{2\pi}}\int_{a_\varepsilon}^{\infty} e^{-\frac{1}{2}u^2}\,du = \tfrac{1}{2}\varepsilon .$$

Dan zal met een onbetrouwbaarheid ε het interval

$$(\underline{x}+a_\varepsilon\sigma_{\underline{x}}\ ;\ \underline{x}-a_\varepsilon\sigma_{\underline{x}})$$

de werkelijke waarde ξ bevatten. Hieruit volgt dat, eveneens met een onbetrouwbaarheid ε, het interval

$$(e^{\underline{x}+a_\varepsilon\sigma_{\underline{x}}}\ ;\ e^{\underline{x}-a_\varepsilon\sigma_{\underline{x}}})$$

de werkelijke waarde e^{ξ} zal bevatten. Daar $\sigma_{\underline{x}}$ onbekend is, krijgen we een schatting van dit interval, door voor $\sigma_{\underline{x}}$ de schatting $\underline{s}_{\underline{x}}$ te substitueren. Indien $\underline{x}$ en $\underline{s}_{\underline{x}}$ stochastisch onafhankelijk zijn kan men de hierdoor insluipende onnauwkeurigheid vermijden door gebruik te maken van de Student-verdeling van $\dfrac{\underline{x}}{\underline{s}_{\underline{x}}}$. Dit is echter bij vele ijkingen niet het geval, daar de grootheid $\underline{x}$ daarbij vaak in de uitdrukking voor $\underline{s}_{\underline{x}}$ voorkomt.

§ 3. Methode II. Indien $\sigma_{\underline{x}}^2 = \mathcal{E}\,\tilde{\underline{x}}^2 \ll 1$ is, zodat ook de hogere momenten $\mathcal{E}\,\tilde{\underline{x}}^3$, $\mathcal{E}\,\tilde{\underline{x}}^4$ enz. van de verdeling van $\underline{x}$ klein t.o.v. $\sigma_{\underline{x}}^2$ zijn, dan kunnen we als volgt een benadering voor de spreiding van $e^{\underline{x}}$ af leiden:

$$e^{\underline{x}} = e^{\xi}e^{\underline{x}-\xi} = e^{\xi}e^{\tilde{\underline{x}}} =$$

$$= e^{\xi}\left(1+\tilde{\underline{x}}+\frac{1}{2!}\tilde{\underline{x}}^2+\frac{1}{3!}\tilde{\underline{x}}^3+\dots\right).$$

We merken op dat:

$$\mathcal{E}\,\tilde{\underline{x}} = \mathcal{E}(\underline{x}-\mathcal{E}\,\underline{x}) = 0,$$

dus:

$$\mathcal{E}\,e^{\underline{x}} = e^{\xi}\left(1+\tfrac{1}{2}\sigma_{\underline{x}}^2+\frac{1}{3!}\mathcal{E}\,\tilde{\underline{x}}^3+\dots\right) =$$

$$\approx e^{\xi}\left(1+\tfrac{1}{2}\sigma_{\underline{x}}^2\right).$$

Verder is:

$$\mathcal{E}(e^{\underline{x}})^2 = e^{2\xi}\,\mathcal{E}\left(1+2\tilde{\underline{x}}+2\tilde{\underline{x}}^2+\tfrac{4}{3}\tilde{\underline{x}}^3+\dots\right) =$$

$$\approx e^{2\xi}\left(1+2\sigma_{\underline{x}}^2\right),$$

MATHEMATISCH CENTRUM
AMSTERDAM

dus:

$$\sigma^2\{e^{\underline{x}}\} = \mathcal{E}(e^{\underline{x}} - \mathcal{E}e^{\underline{x}})^2 = \mathcal{E}(e^{\underline{x}})^2 - (\mathcal{E}e^{\underline{x}})^2 =$$

$$\approx e^{2\xi}(1 + 2\sigma_{\underline{x}}^2 - 1 - \sigma_{\underline{x}}^2 - \tfrac{1}{4}\sigma_{\underline{x}}^4) =$$

$$\approx e^{2\xi}\sigma_{\underline{x}}^2$$

Dus ook:

$$\sigma\{e^{\underline{x}}\} \approx e^{\xi}\sigma_{\underline{x}} .$$

Geheel analoog blijkt:

$$\sigma\{e^{-\underline{x}}\} \approx e^{-\xi}\sigma_{\underline{x}} .$$

Een schatting voor deze spreiding verkrijgen we weer door voor ξ en $\sigma_{\underline{x}}$ in te vullen $\underline{x}$ resp. $\underline{s}_{\underline{x}}$.

§ 4. Voor- en nadelen der methoden.

Methode I is slechts dan exact indien $\underline{x}$ een normale verdeling bezit en we $\sigma_{\underline{x}}$ kennen. Wanneer we deze berekeningen willen toepassen voor de sterkteverhouding van een standaard praeparaat tot een onbekend praeparaat, dan wordt uit de ijking een schatting ($\underline{M}$) voor de logarithme van de sterkteverhouding (μ) afgeleid als quotient van twee stochastische grootheden, nl.:

$$\underline{M} = \underline{m}_1 - \underline{m}_2 = \frac{\bar{\underline{y}}_2 - \bar{\underline{y}}_1 + \underline{b}_{12}(\bar{\underline{x}}_1 - \bar{\underline{x}}_2)}{\underline{b}_{12}} .$$

Deze $\underline{M}$ neemt dan de plaats van $\underline{x}$ in met μ in plaats van ξ . De onderstelling van normaliteit zal nu in het algemeen slechts bij benadering of in het geheel niet vervuld zijn, terwijl bovendien $\mathcal{E}\underline{M}$ gewoonlijk niet gelijk aan μ is. Tenslotte is de werkelijke spreiding $\sigma_{\underline{M}}$ nog onbekend en moeten we een schatting $\underline{s}_{\underline{M}}$ hiervoor gebruiken. De onbetrouwbaarheid van het interval

$$(e^{\underline{M} + a_\varepsilon \underline{s}_{\underline{M}}} ; e^{\underline{M} - a_\varepsilon \underline{s}_{\underline{M}}})$$

als betrouwbaarheidsinterval voor e^{μ} zal dan ook niet precies gelijk aan ε zijn. In het bijzonder is de werkelijke onbetrouwbaarheid in vele gevallen groter.

Een nadere studie om te onderzoeken of het bepalen van exacte betrouwbaarheidsintervallen in gevallen als deze mogelijk is, zou wellicht zeer de moeite waard zijn.

Methode II eist dat $\sigma_{\underline{x}}^2 \ll 1$ is. Is aan deze eis niet voldaan dan worden de benaderingen in de afleiding van $\sigma\{e^{\underline{x}}\}$ volkomen onbetrouwbaar. In dit geval is het dan ook veel beter een interval volgens methode I te berekenen. Daar we ξ en σ_x niet kennen, moeten we ook bij methode II een schatting van de spreiding $\sigma\{e^x\}$ geven, door x en s_x voor ξ en σ_x te substitueren:

$$s\{e^x\} = e^x s_x .$$

§ 5. Voorbeelden. Bovenstaande methoden zijn toegepast op de uitkomsten van ijkingen op 2, 3 en 21 Maart 1951 in het Agrobiologisch Laboratorium "Boekensteyn" verricht. Deze uitkomsten staan in Tabel I.

Tabel I

Gegevens

datum	M	s_M	e^M
2-3-1951	4,284	0,146	72,530
3-3-1951	2,533	0,0716	12,591
21-3-1951	5,141	0,176	170,887

Volgens methode I, met onbetrouwbaarheid 0,05 verkrijgen wij de in tabel II samengevatte resultaten.

Tabel II

Grenzen voor de sterkteverhouding e^{μ}.
(Methode I, $\varepsilon \approx 0{,}05$)

datum	ondergrens	bovengrens
2-3-'51	54,489	96,544
3-3-'51	10,946	14,483
21-3-'51	121,146	241,049

De grenzen in tabel II zijn dus als volgt berekend:
bovengrens op 2-3-'51 : $e^{4,284+1,96\times 0,146} = 96,544$,
benedengrens op 2-3-'51: $e^{4,284-1,96\times 0,146} = 54,489$ enz.

Voor het gehalte van werkzame stof in het onbekende praeparaat uitgedrukt in % van het standaard praeparaat kunnen we nu hieruit eveneens twee grenzen berekenen. Voor de bovengrens van dit gehalte bij de ijking op 2-3-'51 vinden we:

$\frac{100}{54,49} = 1,835$ % van de standaard. De resultaten van deze berekeningen zijn verzameld in tabel III.

MATHEMATISCH CENTRUM
AMSTERDAM

Tabel III

Grenzen voor het gehalte in procenten van de standaard.

(Methode I, $\varepsilon \approx 0{,}05$).

datum	ondergrens	bovengrens
2-3-'51	1,036	1,835
3-3-'51	6,906	9,132
21-3-'51	0,415	0,825

Passen we op de uitkomsten van de ijkingen methode II toe, dan vinden we als schatting voor het gehalte van het praeparaat, uitgedrukt in procenten van de standaard, bij de ijking op 2-3-'51:

$$\frac{100}{e^{M}} = \frac{100}{72{,}530} = 1{,}38\ \%\ \text{van de standaard.}$$

Volgens het slot van § 3 vinden we als schatting voor de spreiding van deze grootheid:

$$s\left\{\frac{100}{e^{\underline{M}}}\right\} = 100\ s\left\{e^{-\underline{M}}\right\} \approx 100\, e^{-M}\, s_{\underline{M}} = \frac{14{,}6}{72{,}530} = 0{,}20.$$

Voor de drie ijkingen zijn de resultaten in tabel IV te vinden.

Tabel IV

Gehalte in procenten van de standaard en spreiding van deze grootheid (schattingen volgens methode II).

datum	gehalte	spreiding
2-3-'51	1,38	0,20
3-3-'51	7,94	0,57
21-3-'51	0,585	0,103

Teneinde de uitkomsten van methode I en II met elkaar te vergelijken kunnen we uit de resultaten van methode II een interval voor het procentuele gehalte afleiden met (zeer bij benadering!) onbetrouwbaarheid 0,05, door de spreiding van deze uitkomst (tabel IV) met 1,96 te vermenigvuldigen en dit naar beide zijden uit te zetten. Hierdoor ontstaan de in tabel V vermelde intervallen.

MATHEMATISCH CENTRUM
AMSTERDAM

Tabel V

Grenzen voor het gehalte in procenten van de standaard.
(methode II; $\varepsilon \approx 0,05$)

datum	ondergrens	bovengrens
2-3-'51	0,99	1,77
3-3-'51	6,82	9,06
21-3-'51	0,383	0,787

Vergelijken we deze uitkomsten met die volgens methode I verkregen (tabel III), dan constateren we een dragelijke overeenstemming.

Opmerking. Bij de afleidingen is ondersteld dat de logarithmen van de doses natuurlijke logarithmen zijn. Was de basis van deze logarithmen g dan vinden we volgens methode I voor de betrouwbaarheidsintervallen:

$$\left(g^{\underline{M}+a_\varepsilon \underline{s}_{\underline{M}}} ; g^{\underline{M}-a_\varepsilon \underline{s}_{\underline{M}}}\right)$$

en volgens methode II voor de spreiding van $g^{\underline{M}}$:

$$\underline{s}\{g^{\underline{M}}\} = g^{\underline{M}}\, \underline{s}_{\underline{M}}\, {}^{e}\log g ,$$

terwijl de voorwaarde voor de toepasbaarheid van methode II wordt:

$$s_{\underline{M}} \cdot {}^{e}\log g \ll 1 .$$

§ 6. Numerieke vergelijking van beide methoden voor verschillende waarden van $s_{\underline{x}}$.

Om beide methoden te kunnen vergelijken bij verschillende waarden van $s_{\underline{x}}$ kunnen we uit methode I een ruwe schatting $\underline{s}'\{e^{\underline{x}}\}$ afleiden en deze met de waarde van methode II vergelijken. Deze schatting $\underline{s}'\{e^{\underline{x}}\}$ verkrijgen we door de lengte van het betrouwbaarheidsinterval voor e^{ξ} te delen door 2 x a_ε =2 x 1,96 = 3,92, dus:

$$s'\{e^{\underline{x}}\} = \frac{e^{x+1,96\, s_{\underline{x}}} - e^{x-1,96\, s_{\underline{x}}}}{3,92} .$$

We vinden dan de waarden die in tabel VI opgenomen zijn.

MATHEMATISCH CENTRUM
AMSTERDAM

Tabel VI

Vergelijking van de methoden I en II.

s_x	methode I $s'\{e^x\}$	methode II $s\{e^x\}$
0,1	$0{,}1006 . e^x$	$0{,}1 . e^x$
0,3	$0{,}318 . e^x$	$0{,}3 . e^x$
0,6	$0{,}748 . e^x$	$0{,}6 . e^x$
0,9	$1{,}45 . e^x$	$0{,}9 . e^x$
1,2	$2{,}65 . e^x$	$1{,}2 . e^x$

Uit deze tabel blijkt wel dat bij $s_x \geq 0{,}6$ methode II een belangrijke overschatting van de nauwkeurigheid van de uitkomst van een ijking zal geven.