

Statistische Afdeling

Rapport S 67

door

Mej.C.van Eeden,

Ph.van Elteren en

Mej.A.M.J.A.Verbeek.

Analgesieproeven op marmotten.

1. Inleiding.

Om de eventuele reactievertragende werking van een aantal stoffen te onderzoeken werd de volgende proef opgesteld:

Het licht van een lichtbron, waarvan men de intensiteit kan regelen, wordt gericht op een kaalgeschoren plekje van de rug van een cavia (marmot). De bestraling duurt 4 seconden en men registreert of een samentrekking van de rugspier bij het dier optreedt. Indien dit niet het geval is wacht men 70 seconden en herhaalt de proef met een verhoogde intensiteit van de lichtbron. Dit zet men door tot men een reactie constateert en vervolgens verricht men een aantal waarnemingen in het interval tussen de intensiteit, waar nog geen reactie optrad en die waar ^{bij} dit wel het geval was. Zo benadert men de grensintensiteit waarbij het dier juist reageert.

De experimenten werden gedaan met groepen van 10 cavia's, waarbij de grensintensiteit werd bepaald ~~voor~~ en na de inspuiting van stoffen waarvan men de reactievertragende werking wilde nagaan.

Een vraag die zich hierbij al direct voordoet is of men bij het bepalen van de grensintensiteit steeds dezelfde werkwijze heeft gevolgd n.l. of men niet bij die stoffen, waarvan men een grote reactievertragende werking verwacht, met een grotere intensiteit begonnen is, dan bij de overeenkomstige blanco waarneming, waardoor men dan minder waarnemingen zou behoeven te doen om de grensintensiteit te vinden.

Is dit inderdaad het geval, dan zou men een groter reactievertragend effect kunnen vinden dan in werkelijkheid aanwezig is, daar het wellicht mogelijk is dat de cavia's gevoeliger worden naarmate meer waarnemingen vlak áchter elkaar gedaan worden.

In vele gevallen werd de grensintensiteit een aantal keren na de inspuiting bepaald met tussenpozen van een uur; de eerste bepaling vond steeds' één uur na de injectie plaats.

In enkele gevallen heeft men meerdere blanco bepalingen gedaan.

Bij een groot deel der proeven is alleen nagegaan of de grensintensiteit 1 uur na injectie groter of kleiner was dan 120% van de grensintensiteit bij de blanco waarneming. Daar men hieruit weinig of niets kan opmaken omtrent de mate van werkzaamheid van de stof zijn deze waarnemingen buiten beschouwing gelaten. Een overzicht van het bruikbare materiaal vinden we op bijlage I.

De te beantwoorden vragen zijn:

- I Is er een reactievertragend effect en geeft een grotere dosis een groter effect?
- II Hoe lang zijn de injecties werkzaam en werkt een stof met een groter reactievertragend effect ook langer ?
- III Manifesteert de werking van een grotere dosis zich eventueel uitsluitend of bijna uitsluitend in een langere duur van het effect?

2. Onderzoek van de blanco waarnemingen.

2.1 Gedrag der blanco's op eenzelfde dag.

Om te onderzoeken of de cavia's, die op eenzelfde dag verschillende malen gemeten zijn, een overeenkomstig gedrag vertonen is de methode der m-rangschikkingen ¹⁾ toegepast op de achtereenvolgende blanco-waarnemingen van de dieren van een groep. Dit is gedaan voor alle blancoproeven die op bijlage I vermeld staan.

Een overzicht van de resultaten vinden we in tabel I:

¹⁾ Zie: M.G.Kendall, Rank Correlation Methods, London 1948, hoofdstuk 6. Er is steeds gerangschikt naar opklimmende grootte van de grensintensiteiten.

Tabel I

Methode der m-rangschikkingen toegepast op de achtereenvolgende blanco-waarnemingen van één groep.

Groep nr.	Datum	Kolomtotalen der rangnummers bij waarneming nr.:					Tweezijdige overschrijdingskans
		1	2	3	4	5	
II	30-12	30	23	19	28	-	0,20
II	13-1	41	36	24	21,5	12,5	$\approx 10^{-4}$
IV	21-1	22	22	16	-	-	0,30
V	21-1	17	26	17	-	-	0,04
V	27-1	23,5	18	28	32,5	48	10^{-4}
VI	22-2	30,5	33	21	15,5	-	0,005
A	28-3	33	29	17	21	-	0,006
B	30-3	22,5	18,5	29	30	-	0,15

Hieruit zien wij dus dat in drie gevallen een significante daling optreedt. Groep V geeft echter een hiervan afwijkend gedrag te zien: éénmaal een stijging, gevolgd door een daling: éénmaal een duidelijke stijging. Voor deze tegenstrijdigheid kunnen we geen verklaring geven. Veelal wijzen dergelijke tegenstrijdigheden op bijzondere omstandigheden tijdens een proef.

Om te onderzoeken of we deze tegenstrijdigheid ook nog vinden in de eerste drie waarnemingen, is ook hierop nog de methode der m-rangschikkingen toegepast. De resultaten vinden we in tabel II:

Tabel II

Methode der m-rangschikkingen toegepast op de eerste drie blanco-waarnemingen van één groep.

Groep nr.	Datum	Kolomtotalen der rangnummers bij waarneming no.:			Overschrijdingskans
		1	2	3	
II	30-12	24	19	17	0,20
II	13-1	24,5	18,5	11	0,004
IV	21-1	22	22	16	0,30
V	21-1	17	26	17	0,04
V	27-1	20	16	24	0,15
VI	22-2	22,5	23,5	14	0,05
A	28-3	25,5	21	13,5	0,014
B	30-3	19	17	24	0,20

Voor groep V blijft de tegenstrijdigheid er dus gedeeltelijk inzitten.

Om het algemene gedrag van blanco's te onderzoeken is de methode der m-rangschikkingen toegepast op de eerste drie waarnemingen van alle cavia's van alle blanco-groepen tezamen. Dieren, die verschillende malen voorkwamen zijn slechts éénmaal opgenomen (en wel de eerste maal dat het dier gebruikt werd), omdat anders een overeenstemming, die we vinden, zou kunnen liggen aan het gedrag van één dier dat meerdere malen is opgenomen.

We vinden nu:

Tabel III

Methode der m-rangschikkingen, toegepast op de eerste drie waarnemingen van alle blanco-groepen tezamen.

Kolomtotalen der rangnummers bij waarneming no.:			Overschrijdingskans
1	2	3	
115,5	108,0	76,5	$<10^{-4}$

Hieruit zien we dus dat er een significante daling der grensintensiteit optreedt.

Daar door het weglaten van cavia's, indien ze meerdere malen voorkwamen, de gehele groep V, gemeten op 27-1, wegviel, is de methode der m-rangschikkingen nogmaals toegepast op dezelfde waarnemingen, waarbij echter groep V, gemeten op 21-1, vervangen werd door groep V, gemeten op 27-1. Dit geeft:

Tabel IV

Methode der m-rangschikkingen toegepast op de eerste drie waarnemingen van alle blancogroepen tezamen.

Kolomtotalen der rangnummers bij waarneming no.:			overschrijdingskans
1	2	3	
118	100,5	81,5	$<10^{-4}$

Uit het onderzoek der blanco-waarnemingen blijkt dat

Op grond van het bovenstaande komen wij dus tot de conclusie, dat de cavia's, indien ze meerdere malen op één dag gemeten worden, een neiging vertonen iets gevoeliger te worden. De waarnemingen van groep V zijn met deze bewering in strijd, maar ze kunnen de algemene dalende tendenz niet neutraliseren.

Deze daling heeft echter tot gevolg, dat wij met de conclusie aan de veilige kant blijven. De werkzaamheid der dosis zal sterker zijn dan uit de waarnemingen blijkt.

Uit het onderzoek der blanco-waarnemingen blijkt dat wij, bij het verdere onderzoek, voorzichtig zullen moeten zijn met het trekken van conclusies, vooral indien deze berusten op de waarnemingen van groep V.

In het volgende zal blijken dat wij voor de waarnemingen van de dosis $37,5 \text{ mg/kg}$ kinine, gemeten bij groep V op 31-1 abnormaal hoge waarden vinden, evenals voor de dosis $37,5 \text{ mg/kg}$ kinine + 25 mg/kg morphine. Verder vinden wij bij groep III, bij de dosis 5 mg/kg morphine, gemeten op 16-2, zeer lage blanco-waarnemingen, terwijl ook op nog andere punten de uitkomsten op onregelmatigheden in het waarnemingsmateriaal wijzen.

Er is getracht, zoveel mogelijk rekening te houden met deze anomalieën door de conclusies te baseren op de uitkomsten van die groepen waarnemingen, waarvan de blanco's niet significant verschillen en die ook overigens niet duidelijk uit de toon vallen.

2.2 Gedrag der Blanco's gemeten op verschillende dagen.

Om te onderzoeken of er een tijdseffect in de blanco-waarnemingen bij grotere tijdsverschillen is, is weer de methode der k -rangschikkingen toegepast, nu op de waarnemingen, die op verschillende dagen verricht zijn, bij de cavia's van één groep. Indien op één dag in de beschouwde groep meerdere blanco-waarnemingen zijn verricht is hiervan de eerste waarneming genomen, om het in de vorige paragraaf besproken effect te elimineren. We vinden dan:

Tabel V

Methode der m-rangschikkingen toegepast op de waarnemingen op verschillende dagen van de blanco's van 1 groep.

Groep no.:												Overschikans
III	Datum Kolomt.	11-1 42	12-1 26	18-1 46	20-1 22	2-2 74,5	16-2 26,5	24-2 69,5	3-3 70	16-3 79,5	23-3 94	$<10^{-4}$
IV	Datum Kolomt.	4-2 52,5	7-2 25,5	15-2 34	18-2 25,5	28-2 47	7-3 47	17-3 48,5	-	-	-	0,01
V	Datum Kolomt.	21-1 45	22-1 42	27-1 21,5	28-1 30	31-1 28,5	9-2 62,5	21-2 69,5	1-3 61	8-3 46	21-3 89	$<10^{-4}$
VI	Datum Kolomt.	22-2 49,5	23-2 17	¹⁾ 28	14-3 21	22-3 55	1-4 39,5	-	-	-	-	$<10^{-4}$
A	Datum Kolomt.	28-3 50	29-3 41,5	7-4 45,5	8-4 39,5	11-4 32,5	12-4 17,5	13-4 25,5	-	-	-	0,003
B	Datum Kolomt.	30-3 30	31-3 26	7-4 48,5	8-4 34	11-4 44	12-4 39,5	13-4 30	-	-	-	0,09
D	Datum Kolomt.	27-4 20	2-5 39	4-5 30	12-5 22	16-5 39	-	-	-	-	-	0,007
A,B	Datum Kolomt.	29-3 63	7-3 85,5	8-4 63	11-4 67,5	12-4 51,5	13-4 47,5	-	-	-	-	0,008

¹⁾ De datum is hier onbekend; hij ligt echter tussen 7 en 14 Maart.

Uit tabel V blijkt dat de kolomtotaalën voor ieder der groepen apart vrij sterk schommelen, maar dat we in het algemeen lage grensintensiteiten in Januari en hoge omstreeks eind Maart vinden.

Om dit nog nader te onderzoeken is de gehele tijdsduur der experimenten in perioden van een week verdeeld en is nagegaan van welke groepen blanco bepalingen zijn gedaan in ieder van deze weken. Hieruit is een aantal weken gekozen waarin veel bepalingen zijn gedaan en die groepen samengevoegd, die in ieder van die weken zijn waargenomen.

De methode der m-rangschikkingen is toen toegepast op de waarnemingen in de achtereenvolgende weken voor alle cavia's van bovengenoemde groepen. Hierbij is met dieren

die verschillende maanden voorkwamen, op overeenkomstige wijze gehandeld, als bij de samenstelling van tabel III. Het resultaat is weergegeven in tabel VI:

Tabel VI

Methode der m-rangschikkingen toegepast op de waarnemingen in verschillende weken van de cavia's van enige groepen tezamen.

Groepen	Kolomtotalen der rangnummers bij waarnemingen uit de weken:									Overschrijdingskans
	$1/5 - 2/1$	$2/1 - 6/2$	$2/2 - 18/2$	$1/3 - 3/3$	$15/3 - 22/3$	$28/4 - 4/5$	$5/5 - 1/5$	$12/5 - 18/5$	$19/5 - 25/5$	
III, IV, V	-	50,5	57,5	58,5	73,5	-	-	-	-	0,06
III, IV, V	31	54,5	70,5	72	87	-	-	-	-	$< 10^{-4}$
E, F	-	-	-	-	-	47	38,5	33	21,5	0,001

Hieruit zien we dus dat er eenduidelijke stijging der grensintensiteit optreedt van half Januari tot eind Maart en een daling van eind April tot eind Mei.²⁾

Men krijgt uit tabel V sterk de indruk dat naast dit effect ook een effect op korte termijn bestaat, van veel onregelmatiger karakter. Dit is niet nader onderzocht, daar in het verdere onderzoek op dezelfde wijze met de beide effecten rekening gehouden moest worden (nl.: door het vergelijken van de blanco's), zodat het constateren van de aanwezigheid van één dergelijk effect voldoende is.

3. Onderzoek naar de werkzaamheid der stoffen

3.1 Methode van onderzoek:

Voor ieder der stoffen (of combinatie van stoffen) is eerst nagegaan welke de laagste dosis is die werkzaam is. Dit is onderzocht door de symmetrietoets²⁾ (zie bijlage S⁴7 (10)) toe te passen op de verschillen tussen de eerste waarneming na de injectie en de laatste blanco waarneming vóór de injectie. De keuze van juist deze twee groepen waarnemingen heeft ten doel het in § 2.1 besproken effect der opeenvolgende waarnemingen zo klein mogelijk te maken. Een eventuele invloed van de toegediende injectie als zo-

²⁾ Bij het lezen van tabel VI is de overweging van belang dat de vermelde kolomtotalen van de rangnummers slechts in iedere regel apart met elkaar vergelijkbaar zijn.

danig werd geheel verwaarloosd, omdat bij een analoog onderzoek op ratten geen invloed van de injectie $\frac{3}{2}$ uur te voren toegediend te constateren viel.

Hierna zijn de doses onderling vergeleken door de bovengenoemde verschillen voor twee doses te vergelijken m.b.v. de toets van Wilcoxon (zie bijlage S 47(M7)). Voor wij deze toets konden toepassen moest echter eerst worden nagegaan of:

a) in de te vergelijken groepen niet dezelfde cavia's voorkwamen. Was dit het geval, dan werden door loting zoveel cavia's weggelaten, dat er geen dubbele meer overbleven.

b) de blanco-waarnemingen niet significant verschillen. Waren de te vergelijken groepen geheel, of nagenoeg geheel gelijk, dan werden bovengenoemde verschillen (en ook de blanco's) vergeleken m.b.v. de symmetrietoets. Eventueel werden hierbij enige cavia's, die in de éne groep wel en in de andere niet voorkwamen, weggelaten.

In de nu volgende tabellen zijn alleen die vergelijkingen opgenomen, waarbij de blanco's niet significant verschilden. Op deze wijze werd getracht de in de vorige paragrafen besproken systematische verschillen bij de vergelijking der groepen uit te schakelen.

3.2 Morphine.

De laagste twee doses zijn hier $2,5 \text{ mg/Kg}$ en 5 mg/Kg en toepassing der symmetrietoets om de werkzaamheid te onderzoeken geeft:

Tabel VII

Morphine in de doses $2,5 \text{ mg/Kg}$ en 5 mg/Kg

Groep	Datum	Dosis	n	r	u	v	Overschrijdingskans
IV	4-2	2,5	6	3	1	1	0,70
III	16-2	5	10	5	0	0	0,002.

Hieruit mogen we dus de conclusie trekken dat morphine in de dosis 5 mg/Kg werkzaam is, terwijl niet aangetoond is, dat de dosis $2,5 \text{ mg/Kg}$ werkzaam is.

De overige doses zijn nu, voor zover de overeenkomstige blanco's niet significant verschilden, vergeleken op de wijze, zoals die in 3.1 is aangegeven. De resultaten vinden we in tabel VIII:

Tabel VIII

Onderlinge vergelijking der morphine doses:

Groep	Datum	Dosis	Groep	Datum	Dosis	Over- ³⁾ schrijdingkans
A	29-3	25	VI	23-2	7,5	0,0008 +
V	28-1	25	III	2-2	12,5	0,02 +
III	2-2	12,5	VI	23-2	7,5	0,23 +
III	2-2	12,5	II ^B	3-2	7,5	0,008 +

Daar de dosis 5 mg/Kg met geen der andere doses vergeleken kan worden (de blanco's verschilden overal significant) is ook voor de dosis 7,5 mg/Kg nog de werkzaamheid^{onderzocht} m.b.v. de symmetrietoets. Dit geeft:

Tabel IX

Morphine in de dosis 7,5 mg/Kg.

Groep	Datum	n	r	u	v	Overschrijdingkans
III	24-2	10	5	0	0	0,002

Uit het bovenstaande kunnen we nu de volgende conclusies trekken:

- a) dat morphine in dosis 5 mg/Kg en hoger een reactie vertragende werking heeft.
- b) dat vanaf een dosis van 7,5 mg/Kg, een hogere dosis sterker werkt dan een lagere.

3.3 Kinine:

De laagste twee doses zijn hier 25 mg/Kg en 37,5 mg/Kg. Het onderzoek naar de werkzaamheid van deze doses m.b.v. de symmetrietoets geeft:

3) + resp. - in deze kolom betekent dat de waarnemingsuitkomsten behorende bij de hoogste dosis systematisch hoger resp. lager liggen dan bij de laagste dosis.

Tabel X:

Kinine in de doses 25 mg/Kg en 37,5 mg/Kg

Groep	Datum	Dosis	n	r	u	v	Overschrijdingskans
II ^B	8-2	25	8	3	0	3	0,15
V	31-1	37,5	10	5	0	0	0,002.

De overige doses zijn nu, voor zover mogelijk, onderling vergeleken m.b.v. de toets van Wilcoxon:

Tabel XI:

Onderlinge vergelijking der kinine doses:

Groep	Datum	Dosis	Groep	Datum	Dosis	Overschr. kans. 4)
II	4-1	70	V	31-1	37,5	0,006 +
III	18-1	50	II ^B	8-2	25	0,003 +
II	4-1	70	III	18-1	50	0,0009 +
III	18-1	50	V	31-1	37,5	0,07 -
V	31-1	37,5	II ^B	8-2	25	0,0002 +

Uit tabel XI zien we het reeds in § 2.1 genoemde abnormale gedrag van groep V bij de dosis 37,5 mg/Kg. De waarnemingen liggen hoger dan die van de dosis 50 mg/Kg. Daarom is ook voor deze laatste dosis de werkzaamheid onderzocht:

Tabel XII:

Kinine in de dosis 50 mg/Kg.

Groep	Datum	n	r	u	v	Overschrijdingskans
III	18-1	10	5	0	0	0,002.

Uit het bovenstaande trekken we nu de volgende conclusies:

1. Kinine in de doses 50 mg/Kg en hoger heeft een reactievertragende werking, terwijl niet aangetoond is dat de dosis 25 mg/Kg een reactievertragende werking heeft.
2. Vermoedelijk is kinine ook werkzaam in de dosis 37,5 mg/Kg. Dit kan echter niet met zekerheid vastgesteld worden, want er zijn veel aanwijzingen dat de

4) Zie voetnoot 3.

verschillen met de blanco's hier abnormaal hoog zijn. (Zie boven en vergelijk verder de tekst bij de tabellen XXI, XXXI en XXXVI.) Aan het significante verschil tussen de doses 37,5 mg/kg en 25 mg/kg kan men dan ook niet teveel waarde hechten.

3. Kinine in de dosis 70 mg/kg werkt sterker dan in de doses 50 mg/kg en 37,5 mg/kg.

3.4 Kinine en morphine.

De laagste twee doses zijn hier 12,5 mg kinine + 2,5 mg morphine/kg en 12,5 mg kinine + 5 mg morphine/kg. Toepassing der symmetrietoets om de werkzaamheid te onderzoeken geeft hier:

Tabel XIII:

Kinine+morphine in de doses 12,5+2,5 mg/kg en 12,5+5mg/kg.

Groep	Datum	dosis kinine	dosis morphine	n	r	u	v	overschr. kans.
IV	15-2	12,5	2,5	8	4	1	0	0,07
II ^B	17-2	12,5	5	9	4	0	1	0,02.

Uit tabel XIII zien we dus dat er slechts een zwakke aanwijzing is voor de werkzaamheid van de combinatie kinine+morphine in de dosis 12,5+5mg/kg, terwijl de dosis 12,5+2,5 mg/kg een duidelijke reactievertragende werkzaamheid bezit.

De overige doses zijn weer onderling vergeleken m.b.v. de toets van Wilcoxon. De resultaten vinden we in de tabellen XIV t/m XVI:

Tabel XIV:

Onderlinge vergelijking van de combinaties kinine en morphine, bij een morphine dosis van 25 mg/kg.

Groep	Datum	dosis kinine	Groep	Datum	dosis morph. kinine	Overschrijdingskans 5)
V	8-3	50	III	3-3	25	0,19 +
V	8-3	50	VI	14-3	37,5	0,20 -
VI	14-3	37,5	IV	7-3	30	0,001 +
IV	7-3	30	III	3-3	25	0,20 -

5) zie voetnoot 3.

Tabel XV:

Onderlinge vergelijking van de combinaties van kinine en morphine bij een morphine dosis van $12,5$ mg/kg.

Groep	Datum	dosis kinine	Groep	Datum	dosis kinine	Overschrijdingskans 6)
II	3-1	70	IV	17-3	30	0,0002 +
II	3-1	70	III	20-1	37,5	0,01. +

Tabel XVI:

Onderlinge vergelijking van de combinaties van kinine en morphine, bij een kinine dosis van 25 mg/kg.

Groep	Datum	dosis morph.	Groep	Datum	dosis morph.	Overschrijdingskans 7)
III	3-3	25	IV	18-2	5	0,006 +
IV	3-3	25	V	21-2	7,5	0,001 +
V	21-2	7,5	IV	18-2	5	0,18 +

Hieruit trekken wij de volgende conclusies:

- 1) Tabel XIV: Bij een dosis van 25 mg/kg kinine + 25 mg/kg morphine geeft een verhoging van de kinine-dosis tot 50 mg/kg geen duidelijke toename van de reactievertragende werking. Hierbij is in aanmerking genomen dat groep VI, met een dosis $37,5$ mg/kg kinine + 25 mg/kg morphine vermoedelijk te hoog ligt. Dit blijkt uit het significante verschil tussen de dosis $37,5$ mg/kg en 30 mg/kg, terwijl de dosis $37,5$ mg/kg (niet significant) hoger ligt dan de dosis 50 mg/kg.
- 2) Tabel XV: dat bij een dosis van 30 mg/kg kinine + $12,5$ mg/kg morphine een verhoging van de dosis kinine van 30 of $37,5$ tot 70 mg/kg een vergroting van de reactievertragende werking geeft.
- 3) Tabel XVI: dat bij een dosis kinine van 25 mg/kg + 5 mg/kg morphine een verhoging van de morphinedosis met $2,5$ mg/kg nog geen invloed heeft, maar dat een verhoging van de morphinedosis met $17,5$ mg/kg of meer wel een vergroting van de reactievertragende werking geeft.

6) en 7) Zie voetnoot 3.

3.5 Atropine.

Hier zijn drie doses toegepast, n.l. 0,5 mg/kg, 1,5mg/kg en 2,5 mg/kg. Daar de dosis 1,5 mg/kg toegepast is op groep V is ook voor de hoogste dosis de werkzaamheid onderzocht. We vinden:

Tabel XVII:

Atropine in de doses 0,5 mg/kg, 1,5 mg/kg en 2,5 mg/kg.

Groep	Datum	Dosis	n	r	u	v	Overschrijdingskans.
IV	28-2	0,5	8	4	1	3	> 0,10
V	1-3	1,5	8	3	0	0	0,008
VI	?	2,5 ⁸⁾	9	5	0	0	0,004.

Verder zijn de doses nog onderling vergeleken m.b.v. de toets van Wilcoxon:

Tabel XVIII:

Onderlinge vergelijking van de atropine doses:

Groep	Datum	Dosis	Groep	Datum	Dosis	Overschr. kans 9)
VI	1-3	2,5	IV	28-2	0,5	0,08 +
V	1-3	1,5	IV	28-2	0,5	0,015 +
VI	1-3	2,5	V	1-3	1,5	0,69. +

Uit het bovenstaande kunnen we dus de volgende conclusies trekken:

1. de doses 1,5 mg/kg en 2,5 mg/kg atropine zijn beide werkzaam, maar er is niet aangetoond dat er verschil in werkzaamheid is.
2. er is niet aangetoond dat de dosis 0,5 mg/kg werkzaam is; de doses 1,5 mg/kg en 2,5 mg/kg zijn in ieder geval werkzamer dan 0,5 mg/kg.

8) Het tsaat niet geheel vast, dat bij het onderzoek met groep VI de dosis 2,5 mg/kg is gebruikt. (Zie noot bij het overzicht, Bijlage F.)

9) Zie voetnoot 3.

3.6 Kinine en atropine.

De laagste dosis is hier 37,5 mg/kg kinine + 1,5 mg/kg atropine. Het onderzoek naar de werkzaamheid van deze combinatie geeft:

Tabel XIX:

37,5 mg/kg kinine + 1,5 mg/kg atropine.

Groep	Datum	n	r	u	v	Overschrijdingskans
III	16-3	10	5	0	0	0,002.

Hieruit zien we dus dat de combinatie van 37,5 mg/kg kinine en 1,5 mg/kg atropine een duidelijke reactievertragende werking heeft.

De twee gebruikte doses zijn vergeleken m.b.v. de symmetrietoets ¹⁰⁾ en dit geeft:

Tabel XX:

Onderlinge vergelijking der combinaties van kinine en atropine, bij een kinine dosis van 37,5 mg/kg.

Groep	Datum	dosis atropine	Groep	Datum	dosis atropine	overschr. kans 11)
III	23-3	3,75	III	16-3	1,5	> 0,10. +

^uit tabel XX zien we dat niet is aangetoond dat, bij een dosis van 37,5 mg/kg kinine + 1,5 mg/kg atropine een verhoging van de dosis atropine met 2,25 mg/kg, een vergroting der reactie-vertragende werking geeft.

4. Onderlinge vergelijking der verschillende werkzame stoffen.

4.1 Methode van onderzoek:

Hier zijn, m.b.v. de toets van Wilcoxon de verschillende werkzame stoffen met elkaar vergeleken, nadat eerst weer is onderzocht of de blanco's niet significant verschilden.

10) Daar de te vergelijken groepen identiek zijn, moest hier de symmetrietoets worden toegepast i.p.v. de toets van Wilcoxon.

11) Zie voetnoot 3.

4.2 Vergelijking van morphine met kinine.

Het resultaat van het onderzoek vinden we in tabel XXI:

Tabel XXI:

Vergelijking van de werkzame doses kinine en morphine.

Groep	Datum	dosis kinine	Groep	Datum	dosis morph.	Overschrijdingkans 12)
II	4-1	70	V	28-1	25	0,95 ¹⁴⁾ -
II	4-1	70	III	2-2	12,5	0,14 +
III	18-1	50	V	28-1	25	0,001 -
V	2 3 -3	50	A	29-3	25	0,004 -
III	18-1	50	VI	23-2	7,5	0,053 -
V	31-1	37,5	II ^B	3-2	7,5	0,70 +
V	31-1	37,5	III	24-2	7,5	0,40 -

Uit tabel XXI kunnen we de volgende conclusies trekken:

- 1) er is niet aangetoond dat er een verschil in reactievertragende werking is tussen kinine in de dosis 70 mg/kg en morphine in de dosis 25 mg/kg.
- 2) morphine in de doses 25 mg/kg en 7,5 mg/kg werkt sterker dan kinine in de dosis 50 mg/kg.

De dosis 37,5 mg/kg kinine, waarmee de dosis 7,5 mg/kg vergeleken is, is degene, waarvan we in § 3.3 vonden dat de waarnemingen abnormaal hoog lagen. Vandaar vermoedelijk het niet significante verschil tussen deze doses.

4.3 Vergelijking van morphine met atropine.

Hier vinden we:

Tabel XXII:

Vergelijking van de werkzame doses morphine en atropine.

Groep	Datum	dosis morph.	Groep	Datum	dosis atropine	Overschrijdingkans 13)
III	24-2	7,5	VI	?	2,5 ¹⁴⁾	0,17 +
III	24-2	7,5	V	1-3	1,5	0,06 +
II ^B	3-2	7,5	V	1-3	1,5	0,04 +

12) +(resp. -) betekent hier dat de waarnemingsuitkomsten bij de eerste dosis systematisch hoger (resp. lager) liggen dan de tweede.

13) zie voetnoot 12.

14) zie voetnoot 8.

De conclusies die we hieruit kunnen trekken zijn:

- 1) er is niet aangetoond dat morphine in de dosis 7,5 mg/kg sterker werkt dan atropine in de dosis 2,5 mg/kg.
- 2) morphine in de dosis 7,5 mg/kg werkt sterker dan atropine in de dosis 1,5 mg/kg.

4.4 Vergelijking van de combinaties kinine+morphine met morphine.

De resultaten van dit onderzoek vinden we in de tabellen XXIII t/m XXVII. De tweede in de tabellen vermelde dosis is steeds de morphine dosis waarmee we de combinatie vergelijken.

Tabel XXIII:

Vergelijking van de combinaties van kinine+morphine, bij een morphinedosis van 5mg/kg, met morphine.

Groep	Datum	dosis kinine	Groep	Datum	dosis morph.	Overschrijding ¹⁵⁾ dinsgkans
II ^B	17-2	12,5	VI	23-2	7,5	0,07 -
II ^B	17-2	12,5	III	2-2	12,5	0,01 -
IV	18-2	25	III	2-2	12,5	0,12. -

Tabel XXIV:

Vergelijking van de combinaties van kinine+morphine, bij een morphine-dosis van 12,5 mg/kg, met morphine.

Groep	Datum	dosis kinine	Groep	Datum	dosis morph.	Overschrijding ¹⁵⁾ dinsgkans
II	4-1	70	V	28-1	25	0,015 ±
III	20-1	37,5	V	28-1	25	0,38 -

Tabel XXV:

Vergelijking van de combinaties van kinine+morphine, bij een kinine-dosis van 37,5 mg/kg met morphine.

Groep	Datum	dosis morph.	Groep	Datum	dosis morph.	Overschrijding ¹⁵⁾ dinsgkans
VI	22-3	3,75	A	29-3	25	0,08 +
III	20-1	12,5	V	28-1	25	0,38 -

¹⁵⁾ zie voetnoot 12.

Tabel XXVI:

Vergelijking van de combinaties van kinine+morphine, bij een kinine-dosis van 25 mg/kg, met morphine.

Groep	Datum	dosis morph.	Groep	Datum	dosis morph.	Overschrijdingsskans
IV	18-2	5	III	2-2	12,5	0,12 -
B	31-1	25	A	29-3	25	0,02. +

Tabel XXVII:

Vergelijking van de combinaties van kinine+morphine, bij een kinine-dosis van 30 mg/kg, met morphine.

Groep	Datum	dosis morph.	Groep	Datum	dosis morph.	Overschrijdingsskans
IV	17-3	12,5	A	29-3	25	0,10 -
IV	17-3	12,5	III	2-2	12,5	0,005 +
IV	7-3	25	A	29-3	25	0,80 +.

uit de tabellen XXIII t/m XXVII kunnen we de volgende conclusies trekken:

1. dat alleen een hoge kinine-dosis in staat is het verschil in twee morphine-doses op te heffen. Dit blijkt b.v. uit het significante verschil tussen de doses 70 ~~12,5~~ mg/kg kinine+12,5 mg/kg morphine en 25 mg/kg morphine.
2. dat een toevoeging van kinine aan een morphine-dosis de reactievertragende werking verhoogt. Dit blijkt b.v. uit het significante verschil tussen de doses 25 mg/kg kinine+25 mg/kg morphine en 25 mg/kg morphine.

4.5 Vergelijking van de combinaties van kinine+atropine met kinine.

De beide combinaties van kinine en atropine zijn hier vergeleken met een kinine-dosis van 37,5 mg/kg:

16 en 17) zie voetnoot 12).

Tabel XXVIII:

Vergelijking van de combinaties van kinine en atropine, bij een kininedosis van 37,5 mg/kg, met kinine.

Groep	Datum	dosis atropine	Groep	Datum	dosis kinine	Overschrijdingskans 18)
III	23-3	3,75	V	31-1	37,5	0,03 +
III	16-3	1,5	V	31-1	37,5	0,02. +

In § 3.3 vonden wij, dat de waarnemingen van de doses 37,5 mg/kg kinine te hoog liggen, zodat we uit tabel XXVIII de conclusie kunnen trekken, dat bij een dosis van 37,5 mg/kg kinine een toevoeging van 1,5 mg/kg of 3,75 mg/kg atropine een sterke vergroting van de reactievertragende werking geeft.

Vergelijking met andere kininedoses is niet mogelijk, daar de blanco's significant verschillen.

5. Onderzoek naar de duur der werkzaamheid.

5.1 Onderzoek naar het verloop van de grensintensiteit op verschillende uren na de inspuiting.

Hiervoor is de methode der m-rangschikkingen toegepast op de grensintensiteiten, gemeten op achtereenvolgende uren na de inspuiting, voor enige stoffen in verschillende doses. Hierbij zijn die groepen gekozen, waarbij veel waarnemingen na de injectie gedaan zijn.

Een overzicht van de resultaten vinden we in tabel XXIX:

Tabel XXIX:

Methode der m-rangschikkingen, toegepast op de grensintensiteiten, gemeten op achtereenvolgende uren na de inspuiting.

Groep	Datum	Stof	Dosis	Kolomtotaal op achtereenvolgende uren						overschr. kans
				1	2	3	4	5	6	
III	12-1	M	25	56	43,5	37,5	35	21	17	$<10^{-4}$
V	28-1	M	25	58,5	50,5	41	23,5	20,5	16	$<10^{-4}$
III	18-1	K	50	49	34	26,5	21	19,5	-	$<10^{-4}$
II ^B	8-2	K	25	40,5	34,5	30	24,5	20,5	-	0,006
V	1-3	A	1,5	34	28	21,5	16,5	-	-	0,004

18) Zie voetnoot 12.

Hieruit zien we dus dat de grensintensiteiten op achtereenvolgende uren na de inspuiting een duidelijk dalend verloop te zien geven, niet alleen bij de sterk werkzame stoffen, maar ook bij stoffen waarvan slechts een zwakke of totaal geen werkzaamheid kan worden aangetoond, zoals atropine in de dosis 1,5 mg/kg en kinine in de dosis 25 mg/kg. Ook bij groep V (datum 28-1) die bij het onderzoek der blancoaarnemingen een stijgend verloop te zien gaf, vinden we hier een duidelijke daling. Deze daling der grensintensiteit zou een criterium kunnen zijn voor de duur der werkzaamheid als de grensintensiteit niet ook daalde bij de achtereenvolgende blancoaarnemingen.

5.2 Onderzoek naar de duur der werkzaamheid.

Om te onderzoeken hoe hoe lang na de injectie de verschillende stoffen werkzaam zijn, zijn de grensintensiteiten, op verschillende uren na de injectie gemeten, m.b.v. de symmetrietoets vergeleken met de overeenkomstige blancoaarnemingen.

In de tabellen XXX, t/m XXXIII vinden we de resultaten van dit onderzoek voor alle stoffen en combinaties van stoffen in alle doses.

We vinden hier aangegeven de overschrijdingskansen, die met de symmetrietoets gevonden zijn.

Tabel XXX:

Werkzaamheidsduur van morphine

Groep	Datum	Dosis	overschrijdingskansen					
			1	2	3	4	5	6
			uur na injectie					
IV	4-2	2,5	>0,10	>0,10	>0,10	>0,10	>0,10	>0,10
III	16-2	5	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,004
II ^B	3-2	7,5	0,002	0,002	0,04	>0,10	>0,10	-
III	2-2	12,5	0,002	0,06	>0,10	>0,10	>0,10	-
V	28-1	25	0,002	0,01	0,02	>0,10	>0,10	>0,10

Tabel XXXI:

Werkzaamheidsduur van kinine.

Groep	Datum	Dosis	Overschrijdingskansen					
			1	2	3	4	5	6
			uur na injectie					
II ^B	8-2	25	>0,10	>0,10	>0,10	>0,10	>0,10	>0,10
V	31-1	37,5	0,002	0,01	0,02	0,10	0,03	1,00
V	21-3	50	0,002	0,007	0,04	-	-	-
II	4-1	70	0,002	0,002	0,04	-	-	-

Tabel XXXII:

Werkzaamheidsduur van kinine+morphine.

Groep	Datum	Dosis		Overschrijdingskansen					
		K	M	1	2	3	4	5	6
				uur na injectie					
IV	15-2	12,5	5	0,07	>0,10	>0,10	>0,10	0,004 ¹⁹⁾	-
II ^B	17-2	12,5	5	0,02	>0,10	>0,10	>0,10	>0,10	-
IV	18-2	25	5	0,002	0,002	>0,10	>0,10	>0,10	-
V	21-2	25	7,5	0,002	0,02	>0,10	>0,10	>0,10	-
III	3-3	25	25	0,002	0,002	0,002	0,004	>0,10	-
VI	22-3	37,5	37,5	0,002	0,002	0,02	1,00	-	-
III	20-1	37,5	12,5	0,002	0,002	0,04	0,008	>0,10	>0,10
VI	14-3	37,5	25	0,002	0,002	0,002	0,002	0,004	-
V	8-3	50	25	0,004	0,004	0,004	0,008	0,008	-
II	3-1	70	12,5	0,002	0,002	0,01	0,01	0,04	-

Tabel XXXIII:

Werkzaamheidsduur van atropine.

Groep	Datum	Dosis	Overschrijdingskansen					
			1	2	3	4	5	6
			uur na injectie					
IV	28-2	0,5	>0,10	>0,10	>0,10	-	-	-
V	1-3	1,5	0,008	0,007	>0,10	>0,10	-	-
VI	?	2,5 ²⁰⁾	0,004	0,008	>0,10	>0,10	-	-

¹⁹⁾ De kleine overschrijdingskans, die we hier vinden is een gevolg van het feit dat we teveel negatieve verschillen hebben, dus dat het oorspronkelijk niveau bereikt en overschreden is.

²⁰⁾ Zie voetnoot 8).

Tabel XXXIV:

Werkzaamheidsduur van kinine+atropine.

Groep	Datum	Dosis		Overschrijdingskansen					
				1	2	3	4	5	6
		K	A	uur na injectie					
III	16-3	37,5	1,5	0,002	0,01	0,05	>0,10	>0,10	-
III	23-3	37,5	3,75	0,002	0,004	>0,10	>0,10	-	-

De in deze tabellen in één regel vermelde overschrijdingskansen zijn niet onafhankelijk, daar de waarnemingen na injectie steeds vergeleken zijn met dezelfde blanco-waarnemingen. Liggen deze blanco-waarnemingen erg laag (hetgeen b.v. het geval is bij morphine in de dosis 5 mg/kg zoals blijkt bij vergelijking met de blanco's van andere groepen) dan vinden we tot zeer lang na de injectie kleine overschrijdingskansen.

De conclusies zijn:

1. De duur van de werkzaamheid van morphine is ongeveer twee à drie uur.
2. Kinine in de dosis $37,5 \text{ mg/kg}$ werkt ongeveer 3 uur, terwijl de doses 50 mg/kg en 70 mg/kg minstens drie uur werkzaam zijn.
3. Bij de combinaties van kinine+morphine zien we een duidelijke toename van de duur der werkzaamheid als de dosis groter wordt. De dosis $12,5 \text{ mg/kg}$ kinine+ 5 mg/kg morphine werkt ongeveer 1 uur, terwijl de dosis 70 mg/kg kinine+ $12,5 \text{ mg}$ kinine tenminste 5 uur werkzaam is.
4. De beide doses atropine zijn 2 uur werkzaam, evenals de beide combinaties van kinine+atropine.

5.3 Onderzoek naar een eventuele langere werkzaamheid van een grotere dosis.

Bij het onderzoek naar de duur van de werkzaamheid van de combinatie van kinine en morphine vonden we dat hier een grotere dosis langer werkte dan een kleinere dosis.

Bij de andere stoffen konden we omtrent deze langere werkzaamheid geen conclusies trekken. Om dit nader te onderzoeken zijn de verschillende doses van één stof, op analoge wijze als dit bij het onderzoek der werkzaamheid

is gedaan, onderling vergeleken 2 uur en 3 uur na de injectie. Hiermee onderzoeken we dus eigenlijk de vraag of een grotere dosis na een bepaald aantal uren sterker werkt dan een kleinere dosis.

In de tabellen zijn weer alleen die vergelijkingen opgenomen, waarbij de overeenkomstige blanco's niet significant verschillen.

Tabel XXXV:

Onderlinge vergelijking der morphinedoses 2 resp. 3 uur na de inspuiting.

Groep	Datum	Dosis	Groep	Datum	Dosis	Overschr. kans na	
						2 uur ²¹⁾	3 uur ²²⁾
A	29-3	25	VI	23-3	7,5	0,009 +	0,04 +
V	28-1	25	III	2-2	12,5	0,02 +	0,02 +
III	2-2	12,5	VI	23-2	7,5	0,44 -	0,54 -
III	2-2	12,5	II ^B	3-2	7,5	0,47 -	0,40 -

Uit tabel XXXV kunnen we nu de conclusies trekken dat:

1. Morphine in de dosis 25 mg/kg, zowel 2 als 3 uur na de injectie sterker werkt dan morphine in de dosis 12,5 mg/kg en 7,5 mg/kg.
2. er is, zowel na 2 als na 3 uur niet aangetoond dat de doses morphine 12,5 mg/kg en 7,5 mg/kg een verschil in reactievertragende werking hebben.

Tabel XXXVI:

Onderlinge vergelijking der kininedoses 2, resp. 3 uur na de inspuiting.

Groep	Datum	Dosis	Groep	Datum	Dosis	Overschr. kans na	
						2 uur ²³⁾	3 uur ²⁴⁾
II	4-1	70	V	31-1	37,5	0,10	0,04 +
III	18-1	50	II ^B	8-2	25	0,22 +	1,00
II	4-1	70	III	18-1	50	0,006 +	0,015 +
III	18-1	50	V	31-1	37,5	0,016 -	0,04 -
V	31-1	37,5	II ^B	8-2	25	0,001 +	0,01 +

21), 22), 23) en 24) zie voetnoot 3.

Uit tabel XXXVI kunnen we de conclusies trekken dat:

1. zowel na 2 als na 3 uur kinine in de dosis ⁷⁰ mg/kg sterker werkt dan in de dosis ⁵⁰ mg/kg.
2. er, zowel na 2, als na 3 uur niet is aangetoond dat er een verschil in reactievertragende werking is tussen kinine in de doses ⁵⁰ mg/kg en ²⁵ mg/kg.

De waarnemingen van de dosis ^{37,5} mg/kg blijken ook hier weer (vergelijk tabel XI) te hoog te liggen (hoger dan die van de dosis ⁵⁰ mg/kg), zodat we aan het significante verschil tussen de doses ^{37,5} mg/kg en ²⁵ mg/kg niet veel waarde mogen hechten.

Bij de combinaties van kinine en morphine hebben wij nog onderzocht of een verhoging der kininedosis bij een vaste morphinedosis de duur der werkzaamheid verlengt, door de doses te vergelijken 2 en 3 uur na de injectie.

In tabel XXXVII zijn enkele van deze vergelijkingen opgenomen:

Tabel XXXVII:

Vergelijking van enige combinaties van kinine en morphine met morphine, 2 resp. 3 uur na de injectie.

Groep	Datum	Doses		Groep	Datum	dosis morph.	Overschrijdingskans na ²⁵⁾	
		K	M				2 uur	3 uur
II	4-1	70	12,5	V	28-1	25	0,03 +	0,15 +
B	31-1	25	25	A	29-3	25	0,09 +	0,07 +
IV	17-3	30	12,5	III	2-2	12,5	0,005 +	0,07 +

Bij de overige vergelijkingen vonden wij geen significantie, zodat we hieruit de conclusies kunnen trekken:

1. dat alleen een hoge kininedosis in staat is het verschil in werkzaamheidsduur van twee morphinedoses op te heffen
2. dat alleen bij een lage morphinedosis de werkzaamheidsduur duidelijk verlengd wordt door toevoeging van kinine.

²⁵⁾ Zie voetnoot 3.

6. Samenvatting der conclusies.

De conclusies uit de vorige §§ kunnen we als volgt samenvatten:

1. morphine is werkzaam vanaf de dosis 5 mg/kg,
2. kinine is zeker werkzaam vanaf de dosis 50 mg/kg, vermoedelijk reeds vanaf de dosis 37,5 mg/kg,
3. de combinatie van kinine en morphine is werkzaam vanaf de dosis 12,5 mg/kg kinine + 5 mg/kg morphine,
4. atropine is werkzaam vanaf de dosis 1,5 mg/kg,
5. bij morphine en bij kinine geeft een verhoging van de dosis een vergroting van de werkzaamheid, terwijl bij de combinaties van kinine en morphine een verhoging van de morphinedosis een vergroting der werkzaamheid geeft en alleen sterke vergroting der kininedosis de werking kan vergroten,
6. er is niet aangetoond dat er verschil in werking is tussen kinine en de dosis 70 mg/kg en morphine in de doses 25 mg/kg en 12,5 mg/kg, terwijl kinine in de dosis 50 mg/kg duidelijk zwakker werkt dan morphine in de doses 25 mg/kg en 7,5 mg/kg,
7. atropine in de dosis 1,5 mg/kg werkt zwakker dan morphine in de dosis 7,5 mg/kg, terwijl er niet is aangetoond dat er een verschil in werking is tussen atropine in de dosis 2,5 mg/kg en morphine in de dosis 7,5 mg/kg.
8. de combinaties van 37,5 mg/kg kinine en 3,75 mg/kg resp. 1,5 mg/kg atropine werken sterker dan kinine in de dosis 37,5 mg/kg,
9. Morphine is ongeveer 2 à 3 uur werkzaam,
10. kinine is tenminste 3 uur werkzaam,
11. bij de combinaties van kinine en morphine zien we een duidelijke verlenging der werkzaamheid bij vergroting der dosis, terwijl alleen bij een lage morphinedosis de werkzaamheidsduur verlengd wordt door toevoeging van kinine,
12. atropine en de combinaties van kinine en atropine zijn ongeveer 2 uur werkzaam.

Bij al deze conclusies dient men in aanmerking te nemen, dat het aantal dieren per groep slechts 10 bedraagt, zodat verschillen of werkzaamheden die niet zijn aangetoond, wel aanwezig kunnen zijn. Wellicht zouden zij bij een proef met meer dieren per groep wel zijn gevonden. De verschillen en werkzaamheden die wel zijn gevonden moeten daarentegen van een duidelijk merkbare grootte zijn, daar zij anders niet zouden zijn ontdekt.

Algemene gang van zaken bij het toetsen van een ¹⁾
hypothese.

De toetsing van een hypothese H_0 berust steeds op een aantal waarnemingen x_1, x_2, \dots, x_n van één of meer stochastische grootheden ²⁾, of op enige groepen van waarnemingen (bv. twee steekproeven).

Bij een toets behoort een toetsingsgrootheid u (soms meer dan één), die een functie is van bovengenoemde stochastische grootheden en die, voor de waargenomen waarden x_1, x_2, \dots, 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 H_0 juist is, de waarschijnlijkheidsverdeling van deze grootheid kan berekenen.

Vervolgens kiest men een verzameling Z van mogelijke uitkomsten van u , en wel op zodanige wijze, dat de kans, dat u een in Z gelegen waarde aanneemt, onder de hypothese H_0 , gelijk is aan een gegeven getal α , zodat Z dus van α afhankelijk is ³⁾. Z heet de kritieke zone van de toets, α de onbetrouwbaarheidsdrempel (Engels: level of significance). Voor α neemt men veelal de waarde 0,05 of 0,01.

Men verwert nu H_0 op grond van de waarnemingen x_1, x_2, \dots, x_n , indien de bij deze waarnemingen behorende waarde van 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 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 $\alpha = 0,05$ 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 $\leq \alpha$ is.

De toetsingstheorie biedt in het algemeen geen mogelijkheid om tot aanvaarding van een hypothese te komen. Indien een bepaalde hypothese 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, alvorens 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 verworping van H_0 zou zijn overgegaan, anders gezegd: de kleinste α , waarvoor de gevonden waarde der toetsingsgrootte 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 $k \leq \alpha$ is.

Voor het onderscheid tussen één- en tweezijdige toetsing en de keuze tussen deze twee mogelijkheden vergelijkte men bv. de tweede hieronder gegeven litteratuurplaats. Wij moeten hier volstaan met de opmerking, dat éénzijdige toetsing veelal eerder tot verworping van 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.

De toets van Wilcoxon. ¹⁾

Deze methode dient tot het toetsen van de hypothese H_0 , inhoudend dat twee steekproeven x_1, \dots, x_n en y_1, \dots, y_m afkomstig zijn uit één collectie (ook populatie of universum genaamd). Zij is strict genomen, toepasbaar onder de voorwaarde, dat er geen enkel paar waarden (x_i, y_j) is met $x_i = y_j$. Verdere voorwaarden zijn voor de toepassing niet nodig, terwijl ^{ook} de zojuist genoemde, indien er niet teveel dergelijke paren zijn, de toepassing van de toets weinig hindert.

De toetsingsgrootheid U is het aantal paren (x_i, y_j) waarvoor $x_i > y_j$ is (het aantal "inversies"). Daar er $n \cdot m$ dergelijke paren zijn, kan U alle gehele waarden van 0 tot en met $n \cdot m$ aannemen. Is U groot, dan liggen er veel waarden x_i verder naar rechts dan waarden y_j , is U klein, dan juist weinig.

De kritieke zone K neemt nu daarom de kleine en de grote waarden van U en wel van beide zoveel, dat de gekozen onbetrouwbaarheidsdrempel α niet overschreden wordt.

Voor éénzijdige toetsing, te onderscheiden in linker- en rechter-éénzijdige toetsing, gebruikt men kritieke zones K_1 , resp. K_2 , die geheel bestaan uit kleine, resp. grote waarden van U .

Verwerping van H_0 ten gevolge van het vinden van een grote (resp. kleine) waarde van U wijst erop, dat x_1, \dots, x_n en y_1, \dots, y_m steekproeven uit verschillende collecties zijn, waarbij de op de x -collectie aangenomen waarden systematisch groter (resp. kleiner) dan de op de y -collectie aangenomen waarden zijn.

Litteratuur:

- F. Wilcoxon, Individual comparisons by ranking methods, Biometrics 1 (1945), p. 80-83.
- H.B. Mann and D.R. Whitney, On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other, Ann. Math. Stat. 18 (1947), p. 50-60. Bevat tabellen voor n en $m \leq 8$.
- H.R. van der Vaart, Some remarks on the power function of Wilcoxon's test for the problem of two samples, Proceedings van de Kon. Ned. Ak. v. Wet., 53 (1950), p. 494-520.
- H.R. van der Vaart, Gebruiksaanwijzing voor de toets van Wilcoxon, met tabellen voor n en $m \leq 10$, Rapport S32 (M₄) (1950).
- D. van Dantzig, Kadercursus Mathematische Statistiek, Math. Centrum, Amsterdam (1947-50), hoofdstuk 6, 3.

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

MATHEMATISCH CENTRUM,
2de Boerhaavestr. 49,
A m s t e r d a m . O .
Statistische Afdeling.

S 47 (M 10)

Symmetrietoets¹⁾.

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 zijn²⁾. 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 B³⁾.

-
- 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 literatuurverwijzingen aan het einde van dit memorandum) is een enigzins 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, \dots, x_n die in A voorkomen noemen wij u .

De toetsingsgrootheden zijn n_1 en u , r is een hulpgroothed.

V.B. 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/-5,3/-7,0/-7,9/-8,0/-8,7.

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

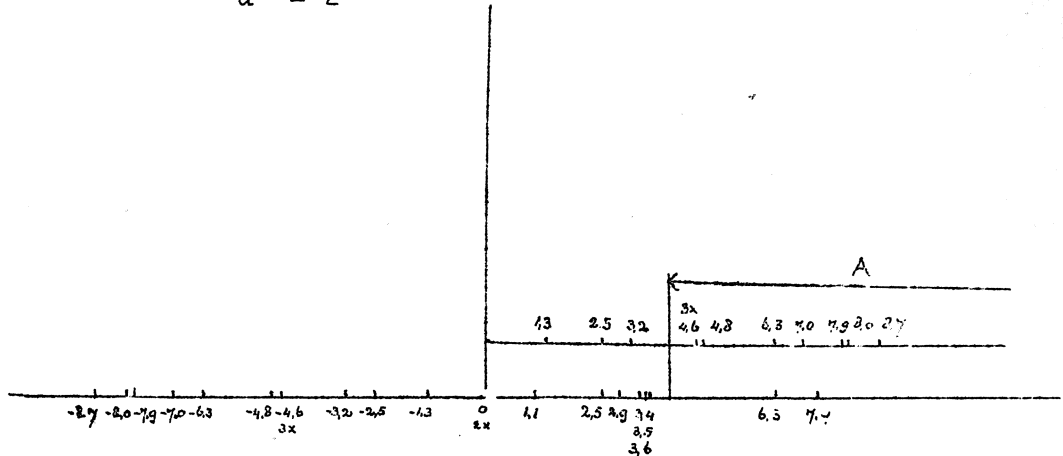


fig. 1

Kritieke zônes. 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 positieve (resp. negatieve) waarden zijn, die verder van 0 verwijderd liggen dan de negatieve (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, waar bij 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 éézijdige versies, waarvan de beschrijving te ver zou voeren.

T_1' en T_2' .

Toetsingsgrootheden.

1e, 2e en 3e als boven. Eerste toetsingsgrootheid: n_1 .

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

Kritieke zônes. 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' .

Opmerkingen: 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 u in plaats van U wordt gebruikt (vgl. b.v. [2], blz. 77, § 6.4.5).

Litteratuur:

- [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.

Blanco's:

<u>Groep N^o</u>	<u>Datum</u>	<u>Groep N^o</u>	<u>Datum</u>	<u>Dosis mg/kg</u>
II	30-12	II	3-1	70
II	13-1	III	18-1	50
IV	21-1	V	21-3	50
V	21-1	V	31-1	37,5
V	27-1	II ^B	8-2	25.
VI	22-2			
A	28-3			
B	30-3.			

Morphine

<u>Groep N^o</u>	<u>Datum</u>	<u>Dosis mg/kg</u>
III	12-1	25
V	28-1	25
A	29-3	25
III	2-2	12,5
II ^B	3-2	7,5
III	24-2	7,5
VI	23-2	7,5
III	16-2	5
IV	4-2	2,5

Atropine

<u>Groep N^o</u>	<u>Datum</u>	<u>Dosis mg/kg</u>
IV	28-2	0,5
V	1-3	1,5
VI	?	2,5 ¹⁾

Kinine+morphine

<u>Groep N^o</u>	<u>Datum</u>	<u>Dosis mg/kg</u>
II	4-1	70+12,5
V	8-3	50+25
VI	14-3	37,5+25
VI	1-4	37,5+25
III	20-1	37,5+12,5
VI	22-3	37,5+3,75
IV	7-3	30+25
IV	17-3	30+12,5
III	3-3	25+25
B	31-3	25+25
V	21-2	25+7,5
IV	18-2	25+5
II ^B	17-2	12,5+5
IV	15-2	12,5+2,5

Kinine+atropine

<u>Groep N^o</u>	<u>Datum</u>	<u>Dosis mg/kg</u>
III	23-3	37,5+3,75
III	16-3	37,5+1,5.

¹⁾ Deze dosis wordt vermeld in het cahier van de waarnemingen. Op een bijgevoegd overzicht wordt voor deze groep een dosis 1 opgegeven. De eerste opgave is vermoedelijk juist.