

door

Mej. A.M.J.A. Verbeek
en Ph. van Elteren.

S 53 (M 23)

Proeven op honden.

Ons werden de resultaten ter hand gesteld van een proef op honden, betreffende de aard waarvan geen verdere mededelingen werden verstrekt.

Tengevolge van deze proef bleken na afloop van de 20 proefdieren in totaal 17 te zijn overleden, terwijl er nog 3 in leven waren. (groep σ).

Werden de dieren echter tevens aan een andere behandeling onderworpen, dan bleken de uitkomsten van de proef als volgt:

- a. bij toepassing van kunstmatige respiratie waren na afloop van de proef van de 13 gebruikte proefdieren in totaal 4 dieren overleden, terwijl er nog 9 in leven bleken te zijn.
- b. bij toediening van adrenaline waren er van de 8 dieren in totaal 3 overleden en 5 nog in leven.
- c. bij toediening van glucose bleken er van de 7 proefdieren 3 te zijn overleden terwijl er nog 4 in leven waren.
- d. bij toediening van ACTH bleek van de 9 proefdieren na afloop van de proef geen enkel dier te zijn overleden.

De vraag was nu of uit de gevonden resultaten geconcludeerd zou kunnen worden dat de nevenbehandelingen een duidelijke invloed hadden op de mortaliteit tengevolge van de eerstgenoemde proef.

Teneinde dit na te gaan vergeleken wij ieder der groepen a, b, c en d afzonderlijk met groep σ met behulp van de methode der dubbele dichotomie. (R.A.Fisher.; zie memorandum S 53 (M 23)).

Als resultaat vonden wij dat:

- 1^e groep a een significant verschil vertoonde met groep σ , met name was de mortaliteit in groep a significant lager dan in groep σ (overschrijdingskans $k=0,00025$).

- 2^e groep b een significant verschil vertoonde met groep g en wel dat ook hierin de mortaliteit significant lager was dan in de test-groep ($k=0.02$).
- 3^e ook in groep c de mortaliteit nog juist significant lager bleek te zijn dan in groep g ($k=0.05$).
- 4^e de mortaliteit in groep d zeer overtuigend lager was dan in groep g ($k=0.00002$).

Vervolgens gingen wij nog na of de resultaten, verkregen met ACTH behandeling, mogelijk gunstiger waren dan die met adrenaline resp. met glucose. Hiertoe werd groep d met ieder der groepen b en c afzonderlijk vergeleken en vervolgens nog met de combinatie van de beide groepen b en c, daar, op physiologische gronden, verwacht mag worden, dat de werking van deze beide stoffen ongeveer gelijk zou zijn.

Bij vergelijking van groep d met groep b werd een overschrijdingskans gevonden van $k=0.08$. Bij vergelijking van groep d met groep c een overschrijdingskans van $k=0.06$. Hoewel groep d dus niet significant verschild van groep b en groep c, wijzen de gevonden overschrijdingskansen toch wel in de richting van een gunstiger resultaat bij ACTH behandeling. Bij combinatie van de groepen b en c een vergelijking daarvan met groep d was de overschrijdingskans $k=0.004$, zodat de mortaliteit na ACTH behandeling significant lager was dan na behandeling met adrenaline of glucose, wanneer men het onderscheid tussen deze twee stoffen buiten beschouwing laat.

Conclusies:

- 1^e door toepassing van kunstmatige respiratie wordt de mortaliteit van de aan bovengenoemde proef onderworpen dieren, zeer duidelijk verlaagd
- 2^e toediening van adrenaline resp. glucose, verlaagt de mortaliteit t.g.v. genoemde proef;
- 3^e toediening van ACTH verlaagt de mortaliteit zeer overtuigend,
- 4^e de mortaliteit-verlagende werking van ACTH is sterker dan die van adrenaline en glucose. Hierbij wordt aangenomen, dat deze beide laatste stoffen een gelijke werking bezitten.

Opmerking:

1. De genoemde overschrijdingskansen zijn tweezijdige overschrijdingskansen. Indien het echter zeker zou zijn dat de tevens toegepaste nevenbehandeling, zo deze invloed heeft op de mortaliteit t.g.v. de oorspronkelijke proef, de mortaliteit slechts zou kunnen verlagen en een werking in tegengestelde richting uitgesloten geacht moet worden, zou men

kunnen volstaan met eenzijdige overschrijdingskansen, waarbij dan eventueel optredende significanties in tegengestelde richting als toevallige significantie aanvaard zouden moeten worden. Bij bovengenoemde proeven zou dit echter geen verschil in de conclusies geven.

2. Daar alle vier groepen a, b, c en d met dezelfde groep *o* vergeleken zijn, zijn de boven verkregen overschrijdingskansen alle afhankelijk en wel zodanig, dat de conclusies der mortaliteitsverlagende werking der 4 nevenbehandelingen en bloc beschouwd dienen te worden. Indien groep door een ongelukkig toeval ~~zo~~ slecht zou zijn uitgevallen, zou dit de 4 conclusies in dezelfde richting hebben beïnvloed. Men kan dus deze 4 conclusies niet zien als bevestigingen van elkaar. Daar de gevonden overschrijdingskansen zeer gering zijn, is deze opmerking in dit geval echter hoofdzakelijk van theoretisch belang.

Toetsing van de hypothese $p_1 = p_2$ met behulp
 van een 2 x 2-tabel¹⁾.

Wij beschouwen twee reeksen van onafhankelijke experimenten, waarbij ieder experiment van de ene reeks één van de twee resultaten A of \bar{A} (non-A) heeft en ieder experiment van de tweede reeks één van de beide resultaten B of \bar{B} (hierbij kan A=B zijn). Daarbij wordt ondersteld, dat bij ieder der experimenten van de ene reeks de kans op A gelijk aan p_1 (en dus de kans op \bar{A} gelijk aan $1-p_1$) is en bij ieder der experimenten van de tweede reeks de kans op B gelijk aan p_2 (en dus de kans op \bar{B} gelijk aan $1-p_2$). De te toetsen hypothese luidt nu:

$$H_0: p_1 = p_2.$$

Indien de eerste reeks uit n en de tweede reeks uit m waarnemingen bestaat, waaronder n_1 (resp. m_1) maal A (resp. B) voorkomt, kunnen deze gegevens in de volgende 2 x 2-tabel worden samengevat:

	A resp. B	\bar{A} resp. \bar{B}	totaal
eerste reeks	n_1	$n-n_1$	n
tweede reeks	m_1	$m-m_1$	m
totaal	r	$n+m-r$	$n+m$

Als toetsingsgrootte wordt n_1 , het aantal malen A in de eerste reeks waarnemingen, gebruikt. Indien H_0 juist is bezit deze grootte onder de voorwaarde, dat r de bij het experiment gevonden waarde aanneemt, de volgende waarschijnlijkheidsverdeling: de kans, dat een bepaalde waarde n_1 aangenomen wordt, is gelijk aan:

$$\frac{\binom{n}{n_1} \binom{m}{m_1}}{\binom{n+m}{r}}$$

Als kritieke zône worden de waarden van n_1 met de kleinste waarschijnlijkheden bijeengezocht, tot de gekozen betrouwbaarheidsdrempel het toevoegen van een nieuwe waarde verhindert (bij éenzijdige toetsing bestaat de kritieke zône uitsluitend uit grote of uitsluitend uit kleine waarden van n_1).

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

De overschrijdingskans, behorende bij de gevonden waarde van n_1 , is gedefiniëerd als de som van alle waarschijnlijkheden van bovenstaande verdeling, die hoogstens gelijk aan de waarschijnlijkheid van de gevonden waarde zijn (bij éézijdige toetsing echter gelijk aan de som van de waarschijnlijkheden van alle waarden die groter of gelijk aan de gevondene, of van alle waarden, die kleiner of gelijk aan de gevondene zijn). Deze exacte toetsingsmethode voor H_0 is afkomstig van R.A. Fisher.

Indien n en m zo groot zijn, dat deze exacte berekening te omslachtig wordt, maakt men gebruik van de volgende benadering:

Gemiddelde en spreiding van de grootheid n_1 zijn (indien H_0 juist is):

$$\frac{nr}{n+m} \quad \text{resp.} \quad \sqrt{\frac{nms}{(n+m)^2(n+m-1)}}$$

Men gebruikt dan in plaats van de exacte waarschijnlijkheidsverdeling van n_1 de normale verdeling met hetzelfde gemiddelde en dezelfde spreiding en in plaats van de gevonden waarde van n_1 neemt men het getal, dat $\frac{1}{2}$ dichter bij het gemiddelde ligt dan deze gevonden waarde (dit laatste is de z.g. "continuïteitscorrectie", die bij toenemende n en m weldra verwaarloosd kan worden). Met behulp van de benadering gaat men dan verder te werk als boven beschreven, daarbij gebruik makende van een tabel van de normale verdeling.

Litteratuur:

R.A.Fisher, Statistical Methods for Research Workers, London 1948, p. 96. Opmerking: Fisher gebruikt hier de éézijdige overschrijdingskans.

J.Hemelrijk, Waarschijnlijkheidsrekening en Statistiek, Vacantie cursus Mathematisch Centrum, Amsterdam 1950, § 4.