

Augustus 1949

Statistisch verslag betreffende levertesten 1).

De Heer J.A.Kuyper verzocht ons aan de hand van door hem verschaft waarnemingsmateriaal, na te gaan, of het verloop van de zgn. kleurindex bij met lood vergiftigde konijnen, na inspuiting met verschillende leverpraeparaten, in overeenstemming was met de mate van klinische werkzaamheid van deze praeparaten. Deze klinische werkzaamheid werd bekend verondersteld; inlichtingen daaromtrent werden door de opdrachtgever verstrekt. Verwacht werd, dat grote klinische werkzaamheid samen zou gaan met een dalend verloop van de kleurindex, en vice versa.

Aangezien de kleurindex een zeer schommelend, en daardoor weinig duidelijk stijgend of dalend verloop heeft, hebben wij moeten volstaan met een berekening van gemiddelden. Twee gemiddelden werden bepaald: in de eerste plaats het gemiddelde^(x) van de laatste 5 waarden vòòr de inspuiting van het praeparaat; in de tweede plaats het gemiddelde(y) van alle waarden na deze inspuiting tot aan de volgende inspuiting of (indien geen verdere inspuitingen plaats hadden) tot aan het einde van de proef.

Bij een dalend verloop van de kleurindex zal x meestal groter zijn dan y, en vice versa. Ook al is een daling na de inspuiting slechts kortstondig (bijv. één etmaal), dan toch zal deze daling een drukkende werking op y hebben; deze werking kan echter worden opgeheven of verzwakt door een daarop volgende stijging.

Getoetst is de hypothese, dat de waarschijnlijkheid, dat $x < y$ is, evenals de waarschijnlijkheid dat $x > y$ is, gelijk aan $\frac{1}{2}$ is.

De praeparaten zijn gegroepeerd op aanwijzing van de opdrachtgever; de resultaten volgen hieronder. Aan het slot vindt men een samenvatting, waarin enige conclusies getrokken worden.

Groep 1.

A. Lever 10^{-3} , lever 10^{-4} HRF, lever 10^{-5} , lever 10^{-5} HRF, lever afgekeurd.

In de onderstaande tabel geeft K het konijnnummer aan, P het nummer van de proef. Een daling van de kleurindex (d.w.z. $x > y$) wordt weergegeven door een minteken, een stijging door een plusteken.

<u>K</u>	<u>P</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	
3	9	0,688	0,667	-
140	4	0,65	0,658	+
4	7	0,623	0,612	-
4	7	0,612	0,598	-
5	7	0,678	0,674	-
2	6	0,646	0,597	-
3	7	0,736	0,696	-
3	7	0,640	0,642	+
4	5	0,666	0,639	-
6	5	0,662	0,634	-
51	4	0,665	0,660	-
51	6	0,644	0,620	-
223	4	0,645	0,664	+
123	9	0,703	0,664	-

De waarschijnlijkheid, dat bij 14 waarnemingsreeksen (zoals in bovenstaande tabel) hoogstens 3 stijgingen of hoogstens 3 dalingen optreden, is 0,057. Deze waarschijnlijkheid is nauwelij voldoende klein om over te gaan tot verwerping van de hypothese dat de kans dat $x < y$ is gelijk $\frac{1}{2}$ is; zij verschaft echter wel een lichte aanwijzing, dat de inspuiting van de praeparaten een dalende uitwerking op de kleurindex heeft.

B. Lever 1 : 2 HRF, lever 1 : 20, lever 1 : 20 afgekeurd, leve extract 1 : 20, lever 1 : 50.

<u>K</u>	<u>P</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	
51	1	0,64	0,658	+
137	1	0,56	0,673	+
140	2	0,718	0,707	-
148	2	0,724	0,722	-
1	13	0,986	0,948	-
2	9	0,648	0,655	+
3	9	0,697	0,657	-
3	9	0,680	0,690	+
4	9	0,720	0,695	-
4	9	0,698	0,699	+
4	13	0,898	0,955	+
5	9	0,642	0,668	+
5	9	0,708	0,658	-
6	9	0,767	0,765	-
2(✓)	13	0,948	0,963	+
140	9	0,697	0,663	-
148	9	0,693	0,662	-
223	9	0,662	0,732	+
123	9	0,677	0,670	-
7	9	0,738	0,702	-
8	9	0,700	0,698	-
7(✓)	13	1,004	0,975	-
8(✓)	13	0,940	0,972	+
2	9	0,623	0,711	+
6	9	0,682	0,695	+
7	9	0,747	0,714	-
3(✓)	13	0,956	0,931	-
3(✓)	15	0,93	0,994	+

De waarschijnlijkheid dat bij 28 waarnemingsreeksen (zoals in bovenstaande tabel) hoogstens 13 stijgingen of 13 dalingen voorkomen is bijna 1; de hypothese, dat deze praeparaten geen invloed hebben op de kleurindex, komt dus niet voor verwerping in aanmerking.

C. Lever is 10^{-6} HRF.

<u>K</u>	<u>P</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	
2	4	0,605	0,621	+
148	4	0,73	0,690	-

Deze proef is te klein voor het trekken van conclusies.

Groep 2.

A. Leverpasta 10^{-4} , leverpasta 10^{-5} .

<u>K</u>	<u>P</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	
6	5	0,712	0,677	-
140	6	0,632	0,642	+
140	6	0,642	0,638	-
148	6	0,668	0,646	-
223	6	0,628	0,628	?
123	6	0,636	0,633	-
123	6	0,638	0,663	+
8	5	0,660	0,663	+
5	5	0,644	0,666	+
148	6	0,682	0,668	-
223	6	0,628	0,628	?
7	5	0,690	0,647	-

De gevallen, waarin x en y gelijk zijn (weergegeven door ?), laten we buiten beschouwing. De resterende gevallen zijn 10 in aantal. De waarschijnlijkheid, dat hoogstens 4 hiervan stijgen of hoogstens 4 dalingen zijn, ligt dicht bij 1, zodat de hypothese, dat de betreffende praeparaten van geen invloed zijn op de kleurindex, niet voor verwerping in aanmerking komt.

B. Leverpasta 10^{-2} , leverpasta 10^{-3} .

<u>K</u>	<u>P</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	
7	7	0,62	0,620	?
8	7	0,62	0,635	+
2	9	0,667	0,649	-
1	9	0,703	0,721	+
5	7	0,617	0,670	+
6	7	0,70	0,658	-
6	9	0,735	0,715	-
123	9	0,658	0,739	+
7	9	0,695	0,652	-
8	9	0,688	0,677	-

Ook voor deze praeparaten geldt, dat de hypothese, dat zij geen invloed hebben op de kleurindex, niet voor verwerping in aanmerking komt.

C. PAI, onverdund.

<u>K</u>	<u>P</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	
1	10	0,962	0,950	-
6	10	1,002	0,962	-
7	10	0,994	0,964	-
8	10	0,969	0,941	-
223	10	0,960	0,923	-

De waarschijnlijkheid dat bij 5 gevallen 0 stijgingen of 0 dalingen voorkomen, is 0,063. Dit geeft een lichte aanwijzing, dat het betreffende praeparaat een dalende uitwerking op de kleurindex heeft.

D. PAI 1 : 20 .

<u>K</u>	<u>P</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	
1	10	0,97	0,970	?
3	10	0,992	1,018	+
6	10	0,972	1,001	+
223	10	0,932	0,970	+
7	10	0,968	0,990	+
8	10	0,966	0,973	+

Indien we de eerste waarneming buiten beschouwing laten, krijgen we juist de omgekeerde situatie van C: er is een lichte aanwijzing, dat dit praeparaat een stijgende uitwerking op de kleurindex heeft.

Groep 3.

A. GM 10⁻¹, GO 1 : 50.

<u>K</u>	<u>P</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	
1	12	0,952	1,041	+
2	12	0,934	0,976	+
5	12	0,912	0,935	+
6	12	0,888	0,978	+
148	12	1,040	1,066	+
7	12	0,926	0,972	+
2(ν)	15	0,865	0,946	+
1(ν)	15	0,89	0,949	+

De waarschijnlijkheid, dat bij 8 gevallen 0 stijgingen of 0 dalingen voorkomen, is 0,008; dit impliceert, dat we kunnen stellen, dat deze praeparaten een stijgende uitwerking op het verloop van de kleurindex hebben.

B. Lever G 1 : 20, lever G 1 : 1000, leverextract G 1 : 1000.

B. Lever G 1 : 20, lever G 1 : 1000, leverextract G 1 : 1000

<u>K</u>	<u>P</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	
140	9	0,728	0,683	-
148	9	0,692	0,683	-
223	9	0,688	0,672	-
8	9	0,700	0,684	-
140	9	0,685	0,682	-
148	9	0,692	0,724	+
223	9	0,700	0,678	-
4	9	0,693	0,626	-
5	9	0,630	0,648	+

De waarschijnlijkheid, dat op 9 gevallen hoogstens 2 stijgingen of 2 dalingen voorkomen, is 0,18; dit is te groot om tot verwerping over te gaan van de hypothese, dat deze praeparaten geen invloed hebben op de kleurindex.

Groep 4.

Physiologisch zout.

<u>K</u>	<u>P</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	
1	12	0,95	0,974	+
1	13	0,922	0,962	+
2	12	0,924	0,926	+
5	12	0,900	0,908	+
6	12	0,866	0,914	+
2(v)	13	0,902	0,940	+
148	12	0,966	1,017	+
3(v)	13	0,932	0,949	+
7(v)	13	0,960	1,013	+
8(v)	13	0,918	0,939	+

De waarschijnlijkheid dat op 10 gevallen 0 stijgingen of 0 dalingen voorkomen, is 0,02. Gesteld kan dus worden, dat physiologisch zout een stijgende ^{uit}werking heeft op de kleurindex.

Groep 5.

Folicacid.

<u>K</u>	<u>P</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	
2	2	0,658	0,660	+
129	1	0,65	0,655	+
123	2	0,654	0,728	+

De waarschijnlijkheid, dat bij 3 gevallen 0 stijgingen of 0 dalingen voorkomen, is 0,25; de hypothese, dat dit praeparaat geen invloed op de kleurindex uitoefent, komt dus niet voor verwerping in aanmerking.

Samenvatting.

Groep 1. De opdrachtgever deelde ons mede, dat de klinische werkzaamheid van de praeparaten van deze groep enigszins twijfelachtig is. Bij de sub-groepen B en C kon een daling van de kleurindex niet vastgesteld worden. T.a.v. sub-groep C is dit in de eerste plaats te wijten aan het geringe aantal waarnemingen; de waarnemingen van sub-groep B geven ongeveer evenveel stijgingen als dalingen te zien, zodat het plausibel is, dat de betreffende praeparaten weinig invloed op de richting van het verloop van de kleurindex hebben. Voor de sub-groep A kan een lichte aanwijzing voor een dalend verloop van de kleurindex vastgesteld worden.

Groep 2. De klinische werkzaamheid van de praeparaten van deze groep achtte de opdrachtgever zeer twijfelachtig. Voor de sub-groepen A en B is het inderdaad plausibel, dat de betreffende praeparaten weinig invloed hebben op de richting van het verloop van de kleurindex. De sub-groepen C en D geven daarentegen een lichte aanwijzing op een daling resp. een stijging.

Groep 3 . De praeparaten van deze groep noemde de opdrachtgever klinisch werkzaam. T.a.v. van sub-groep A moet daarentegen gesteld worden, dat de kleurindex hier een stijgend verloop heeft; voor sub-groep B komt de hypothese, dat inspuiting geen invloed op de kleurindex uitoefent, niet voor verwerping in aanmerking (m.a.w. een dergelijke invloed is niet vastgesteld).

Groep 4. Van dit praeparaat vermeldde de opdrachtgever, dat het klinisch niet werkzaam is. Hier staat tegenover, dat het een significant ~~dalende~~ invloed heeft op de kleurindex.

Groep 5. Dit praeparaat noemde de opdrachtgever klinisch zeer werkzaam. De (kleine) steekproef geeft echter in alle drie gevallen een stijging van de kleurindex te zien. Het aantal waarnemingsreeksen is echter te klein om een conclusie te rechtvaardigen.

Conclusie.

De resultaten, gevonden bij proeven met konijnen, vertonen dus een slechte overeenkomst met de klinische werkzaamheid. Nagaan is nog, of de aanwijzingen voor significantie wellicht toevallig zouden kunnen zijn ontstaan, d.w.z. de hypothese is getoetst, dat geen enkel praeparaat invloed uitoefent op het verloop van de kleurindex. Daarbij bleek echter, dat men bij de negen proeven (1A; 1B; 2A; 2B; 2C; 2D; 3A; 3B en 4), die voldoende waarnemingen bevatten om een aanwijzing in de richting van significantie te kunnen geven, slechts hoogstens 2 dergelijke significanties aan het toeval zou kunnen wijten. Daar er echter 5 onder voorkwamen (n.l. 1A; 2C; 2D; 3A en 4) mag men aannemen

dat er minstens 3 daarvan inderdaad enige betekenis hebben.

Het negatieve resultaat van dit onderzoek dient echter met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden. De conclusie, dat de gevolgde methode niet als ijkingsmethode te gebruiken is, is weliswaar gerechtvaardigd, maar dit sluit niet uit, dat er langs een dergelijke weg toch wellicht een ijkmethode te vinden zou zijn. De zeer opvallende stijging van de kleurindex bij het inspuiten van physiologisch zoutoplossing doet n.l. vermoeden, dat het effect van de leverinspuitingen door het gebruikte oplosmiddel beïnvloed kan zijn. Indien men de invloed van het gebruikte oplosmiddel zou kunnen nagaan, zou men wellicht een zuiverder beeld kunnen krijgen van de invloed, die de verschillende leverpraeparaten zelf uitoefenen. Daartoe zou echter een nieuwe serie proefnemingen moeten worden verricht, waarbij grote zorg zou moeten worden besteed aan het verrichten van controle-waarnemingen, 1^e op niet-vergiftigde konijnen en 2^e met inspuitingen van het oplosmiddel alleen. Bij een dergelijk experiment is het zeer wenselijk van tevoren rekening te houden met de eisen, die een statistisch onderzoek aan het waarnemingsmateriaal stelt.

Tenslotte valt nog op te merken, dat het wenselijk ware de kleurindex, indien mogelijk, te vervangen door een andere grootheid, die minder aan schommelingen onderhevig is, zodat stijgingen en dalingen gemakkelijk kunnen worden geconstateerd. Het ligt echter buiten onze competentie hier nader op in te gaan.

=====

8 December 1950.

De Weledede Heer J.A.Kuijper
Santpoorterplein 21
H A A R L E M.

RS/JH

Geachte Heer Kuijper,

Op de gegevens van het in 1949 door H.Theil voor U geschreven rapport omtrent Uw proefnemingen met leverpreparaten heb ik nu de sinds kort ontwikkelde symmetrietoets toegepast waarvan U een korte beschrijving ingesloten vindt. Een uitvoeriger beschrijving kunt U vinden in hoofdstuk 4 van mijn proefschrift.

De resultaten van de toetsingen, die in het genoemde rapport vermeld zijn, ondergaat alleen het eerste een essentiële wijziging: de met toets T_2 gevonden overschrijdingskans wordt bij groep 1.A. ongeveer 0,01 hetgeen dus een duidelijke aanwijzing is voor een dalende invloed van de preparaten van groep 1.A op de kleurindex. Op pag. 6 (samenvatting) kan dan ook aan het einde der eerste alinea de uitdrukking "lichte aanwijzing" door "duidelijke aanwijzing" worden vervangen.

Hoogachtend,

J.Hemelrijk
Statistische Afdeling