MATHEMATISCH CENTRUM
AMSTERDAM

AMSTERDAM, 18 Mei 1949.

Derde Verslag betreffende groeiproeven met Wistar-ratten.

I.

Op grond van de aanwijzigingen van de heer Thomasson zijn enige berekeningen gemaakt met betrekking tot de wiskundige vorm van de verdelingsfunctie van de collecties, in het bijzonder van die van de vijfde week. Gesteld moet worden, dat de collecties niet geacht kunnen worden normaal verdeeld te zijn; hiervoor zij verwezen naar het Eerste Verslag, waarin werd opgemerkt, dat Pearson's grootheid b_1 in de eerste en (dubieus) in de derde week significant van 0 afwijkt, en dat de grootheid b_2 voor alle weken behalve de tweede significant van de waarde 3 afwijkt.

Desondanks is het zinvol te onderzoeken, in hoeverre deze afwijkingen van de normaliteit van invloed zijn op de verdeling van de steekproef-varianties. Dit is onderzocht voor de vijfde week met behulp van de χ^2-test. Het is gebleken, dat de verdeling van deze varianties niet significant afwijkt van de gammaverdeling, die de steekproef-varianties van een normale collectie met spreiding 19,339 eigen is. De betreffende berekeningen volgen sub II.

II.

De verdelingsdichtheid van de grootheid

$$t' = \tfrac{1}{2}(n-1)\,\frac{s'^2}{\sigma'^2} \quad \text{met} \quad s'^2 = \frac{1}{n-1}\sum (x_i - \bar{x})^2$$

is

$$\frac{1}{\Gamma\left(\frac{n-1}{2}\right)}\, e^{-t'}\, t'^{\,\frac{1}{2}(n-3)}$$

Hierbij is n de steekproef grootte, s' $\sqrt{\frac{n}{n-1}}$-maal de steekproef-spreiding en σ' de geschatte ~~maal de~~ spreiding van de collectie.¹) De steekproefgrootte n neemt de waarden 7, 8, 9, 10, 11 en 12 aan; voor σ' (van de vijfde week) is de waarde 19,339 gekozen (zie Tabel I van "Een statistische analyse van groeiproeven met Wistar- ratten" van de heer Thomasson). Voor ieder der waarden 7, 8,... , 12, die n kan aannemen, zijn van bovengenoemde gamma-verdeling de decilen berekend. Het eerste decile is de waarde van de stochastische variabele (in dit geval t), beneden welke $\frac{1}{10}$ en boven welke $\frac{9}{10}$ van de

---

¹) De grootheden s' en σ' komen dus overeen met de door de heer Thomasson met s en σ aangegeven grootheden.

van de massa van de verdeling ligt; beneden het tweede decile ligt $\frac{2}{10}$ van de massa en erboven ligt $\frac{8}{10}$ enz. De waarschijnlijkheid, dat - indien de verdeling van het gamma-type is - een waarde van t in een interval tussen twee opvolgende decilen valt, is dus $\frac{1}{10}$; deze waarschijnlijkheid is gelijk voor alle deze intervallen.

Uit Tabel 2 van de bovengenoemde "Statistische analyse" zijn de steekproef-varianties berekend. In onderstaande tabel zijn de in de verschillende door opvolgende decilen begrensde intervallen gevonden frequenties onder f' genoteerd; de theoretische frequenties (f) zijn alle gelijk aan het tiende deel van het aantal der sub-collecties.

Intervallen	f'	f	$\frac{(f-f')^2}{f}$
1	19	12,5	3,38
2	12	12,5	0,02
3	5	12,5	4,50
4	15	12,5	0,50
5	15	12,5	0,50
6	10	12,5	0,50
7	15	12,5	0,50
8	9	12,5	0,98
9	10	12,5	0,50
10	15	12,5	0,50
			$\chi^2 = 11,88$

Het aantal vrijheidsgraden bedraagt 9; hieruit volgt dat de kans op een nog meer afwijkende verdeling 20 à 25 % is.

Van één sub-collectie kon de steekproefgrootte niet bepaald worden (zie "Statistische analyse", Tabel 2, 5e week, links onder, s' = 12,3). Indien we aannemen, dat de steekproefgrootte 9 of meer bedraagt, valt de betreffende t beneden de eerste decile, zodat in de bovenstaande tabel f' voor het eerste interval niet 19 maar 20 is. Hierdoor stijgt χ^2 , maar de kans op een nog meer afwijkende verdeling blijft te hoog om een verwerping van de getoetste hypothese te rechtvaardigen. Dat wil dus zeggen, dat de hypothese, dat de s'-en een steekproef vormen uit de gamma-verdeling die s' zou bezitten, als de steekproeven uit een normale verdeling met $\sigma' = 19,339$ genomen waren, niet voor verwerping in aanmerking komt.

III.

Vervolgens is de hypothese getoetst, dat er geen samenhang bestaat tussen de mate, waarin gif aan het voedsel is toegevoegd en de grootten van de steekproefspreidingen. Daartoe zijn de groepen met weinig gif, nl. E 0, E 20 Z b, E 10 en E 20 samengevoegd en evenzo de groepen met veel gif, nl. E 30, E 40, E 50, E 60 en E 70. Verder zijn de eerste vijf en de laatste vijf decile-intervallen samengevoegd. Het resultaat ziet men in de volgende tabel:

Intervallen	1 - 5	6 - 10	
Voedsels			
E 0 - E 20	34	22	56
E 30 - E 70	32	37	69
	66	59	125

Hieruit volgt met behulp van het χ^2-kriterium, toegepast met continuïteitscorrectie, dat de kans op een nog meer van de verwachting afwijkend resultaat ongeveer 0,16 is, hetgeen niet significant genoemd kan worden. De hypothese, dat er geen samenhang is tussen hoeveelheid gif en steekproefspreiding, komt dus niet voor verwerping in aanmerking.

IV.

Hoewel de hypothesen sub II en sub III niet verworpen konden worden, is het zeer goed denkbaar, dat dit zijn oorzaak vindt in het niet zeer grote aantal der sub-collecties. Het zou daarom aanbeveling verdienen, de berekening voort te zetten voor enige der overige weken. Dit kost echter aanzienlijk meer tijd, aangezien de spreidingen slechts voor de zesde week gegeven zijn en voor de eerste vier weken nog berekend zouden moeten worden.

V.

Tenslotte geven wij een methode om de houdbaarheid van de door de heer Thomasson gebruikte vereenvoudigde methode met betrekking tot de bepaling van de significantie van het verschil van twee steekproefgemiddelden van tijd tot tijd te toetsen.

Deze vereenvoudigde methode bestaat uit het gebruik van de grootheid

$$\frac{m_1 - m_2}{\sigma'} \sqrt{\frac{n_1 n_2}{n_1 + n_2}}$$

(waarin m_1 en m_2 de steekproefgemiddelden, n_1 en n_2 desteekproefuitgebreidheden en σ' de uit de grote collectie berekende spreiding voorstellen) in plaats van de grootheid

$$\frac{m_1 - m_2}{\sqrt{s_1'^2 + s_2'^2}} \sqrt{\frac{n_1 n_2 (n_1 + n_2 - 2)}{n_1 + n_2}}$$ fout *) later verbeterd.

vermenigvuldigd met $\frac{n_1}{n_1-1}$ resp. $\frac{n_2}{n_2-1}$

(waarin $s_1'^2$ en $s_2'^2$ de steekproefvarianties voorstellen).
Bij gebruik van de eerste grootheid voor significantieonderzoek van het verschil van de gemiddelden gebruikt men voor het bepalen van de overschrijdingskans een tabel van de normale verdeling met gemiddelde nul en spreiding 1 en bij gebruik van de tweede de tabellen van Fisher voor de Student-verdeling met $n_1 + n_2 - 2$ graden van vrijheid. In beide gevallen dient men de tweezijdige overschrijdingskans te gebruiken. '')

Het gebruik van de eerste grootheid heeft twee voordelen: 1e De berekeningen worden aanzienlijk vereenvoudigd. 2e Men maakt gebruik van de gegevens van vele andere steekproeven uit dezelfde week, welke gegevens bij gebruik van de tweede grootheid ongebruikt blijven.

Dit tweede voordeel, in combinatie met positieve uitslag van de in de vorige punten uitgevoerde tests, doet het aannemelijk voorkomen, dat de vereenvoudigde methode, zoals door de heer Thomasson voorgesteld, boven de andere te verkiezen is; te meer, daar ook deze laatste methode berust op de aanname, dat de twee steekproeven genomen zijn uit collecties met gelijke spreiding.

Het zou echter mogelijk zijn, dat de spreiding σ' niet constant is, maar, bijv. door inteelt van de ratten, met de tijd verandert. Ter controle hiervan kan op gezette tijden de volgende met weinig rekenwerk uitvoerbare test worden aanbevolen:

Men neme 10 groepjes van ieder 11 ratten op willekeurige wijze uit het nieuw verkregen materiaal en bereken van deze 10 groepjes de $s_1'^2, \dots, s_{10}'^2$.

Zoals verderop wordt aangetoond zal nu, indien de som dezer waarden groter is dan $12,44\,\sigma'^2$ het significantie-onderzoek vermoedelijk ~~te~~ vaker significantie opleveren dan gerechtvaardigd is, daar

---

'') In de tabel van Fisher (Statistical Methods for Research-workers pag. 174) is hiermee reeds rekening gehouden. Bij de tabellen van de normale verdeling echter in het algemeen niet.

*) in plaats van $\sqrt{s_1'^2 + s_2'^2}$ moet er staan: $\sqrt{S_1^2 + S_2^2}$ waarin $S_i^2 = \sum_{1}^{m_i} (x_{ij} - \bar{x})^2$ ...

vermoedelijk de σ' groter geworden is. In dat geval doet men er dus goed aan de σ' opnieuw te berekenen.

Eveneens zal blijken, dat indien de som $s_1'^2 + \cdots + s_{10}'^2$ kleiner is dan $7,84\,\sigma'^2$ het onderzoek met de vereenvoudigde methode vermoedelijk niet vaak genoeg significant zal uitvallen, aangezien het aannemelijk is, dat σ' kleiner is geworden. In dit tweede geval behoeft de σ' dus slechts opnieuw berekend te worden, indien men de uitslag van het significantie-onderzoek wil trachten te verbeteren, d.w.z. indien men wil trachten voor een groter aantal van de verschillen significantie te verkrijgen. Die gevallen echter, waarin reeds significantie wordt bereikt kunnen zonder bezwaar als betrouwbaar worden gequalificeerd, zonder de σ' opnieuw te berekenen.

Deze tweeledige test berust op de volgende overwegingen: de stochastische grootheid

$$t^* = \frac{n-1}{2}\,\frac{s_1'^2 + \cdots + s_m'^2}{\sigma'^2}$$

waarin m het aantal groepjes en n het aantal ratten per groep voorstelt, bezit, in de onderstelling dat deze groepjes onafhankelijke steekproeven zijn uit een normale verdeling met spreiding σ', de verdelingsdichtheid

$$\frac{1}{\Gamma\left(\frac{m(n-1)}{2}\right)}\; e^{-t^*}\; t^{*\,\frac{m(n-1)}{2}-1}$$

Indien men m de waarde 10 en n de waarde 11 geeft, is de waarschijnlijkheid 0,05, dat t^* kleiner is dan 39,2; evenzo is de waarschijnlijkheid, dat t^* groter is dan 62,2 gelijk aan 0,05. Hieruit volgt, dat met een waarschijnlijkheid gelijk aan 0,05 geldt:

$$s_1'^2 + \cdots + s_{10}'^2 \geqq 7,84\,\sigma'^2$$

en dat, eveneens met waarschijnlijkheid 0,05 geldt:

$$s_1'^2 + \cdots + s_{10}'^2 \leqq 12,44\,\sigma'^2$$

Voor $\sigma' = 19,337$ nemen deze getallen de waarden 2932 resp. 4652 aan.

De voor m en n gekozen waarden kunnen desgewenst gewijzigd worden, maar dan moeten de grenzen opnieuw berekend worden.

Afgezien van deze test, die dient om de bruikbaarheid van een uit vroeger materiaal verkregen σ' te testen, is het wenselijk te achten voorzichtig te zijn met het constateren van significante verschillen, als één van de twee ~~varianties~~ grootheden $s_1'^2$ of $s_2'^2$ (of beide) van de twee groepjes, waarvan het verschil der gemiddelden wordt onderzocht, zeer groot is. Het is daarom aan te bevelen van die groepjes, waarvan de spreiding, op het gezicht geschat, groot schijnt te zijn, deze spreiding te berekenen en vervolgens na te gaan, of het ~~niet~~ onwaarschijnlijk geacht moet worden, dat ook deze groepjes beschouwd kunnen worden als steekproeven van onafhankelijk trekkingen uit de normale verdeling met spreiding σ'. Men kan zich daartoe bedienen van de volgende tabel, die voor verschillende waarden van de uitgebreidheid n van het groepje de bovengrens voor s'^2 aangeeft met een overschrijdingskans 0,05.

n	7	8	9	10	11	12
bovengrens	$2{,}1\sigma'^2$	$2{,}0\sigma'^2$	$1{,}95\sigma'^2$	$1{,}9\sigma'^2$	$1{,}85\sigma'^2$	$1{,}8\sigma'^2$
met σ' = 19,337	785	748	729	711	692	673

Indien van een groepje de ~~spreiding~~ s'^2 boven de bijbehorende grenswaarde valt, verdient het aanbeveling dit groepje ratten als uitzondering te beschouwn en voor het experiment niet geschikt geachte, zodat men het, als men voorzichtig wil zijn, beter buiten beschouwing kan laten.

VI.

Conclusie.

Verwerking van de gegevens aangaande de varianties, die in de vijfde week zijn opgetreden, ~~wordt~~ voert tot de conclusie, dat de door de heer Thomasson voorgestelde vereenvoudigde methode voor significantieonderzoek, althans wat deze vijfde week betreft, als verantwoord beschouwd kan worden, mits 1e van tijd tot tijd een in het bovenstaande beschreven eenvoudige test wordt toegepast ter controle van een eventuele verandering van de uit de grote collectie berekende spreiding σ' en 2e die groepjes, die volgens een tweede hierboven genoemde test een uitzonderlijke grote variantie bezitten, bij het significantieonderzoek buiten beschouwing worden gelaten.

10 Juni 1949.

Drs. H.J. Thomasson,
Unilever Research Laboratorium,
Z w i j n d r e c h t .

Geachte Heer Thomasson,

Hierbij zend ik U, volgens telefonische afspraak, een nauwkeurige omschrijving van de toepassing van Uw methode:

U berekent eerst σ'(vgl. pag.4 van ons laatste rapport) uit de grote collectie. Vervolgens berekent U m_1 en m_2 van de twee steekproeven en daarna

$$x = \frac{m_1 - m_2}{\sigma'} \sqrt{\frac{n_1 n_2}{n_1 + n_2}}$$

Bij de gevonden x vindt U, b.v. in de tabel van pag.77 van Fisher's "Statistical Methods" een waarde voor P, die de kans voorstelt, dat x een nog meer van 0 afwijkende waarde zou bezitten. Deze kans is in de tabel dus reeds tweezijdig aangegeven, zodat U, indien $P < 0{,}05$ is, volgens de gewone conventies kunt overgaan tot verwerping van de hypothese, dat beide steekproeven uit dezelfde verdeling afkomstig zouden zijn.

Bij toepassing van de oude methode moet de t-tabel van pag.174 op analoge wijze gebruikt worden.

Ik zie echter, dat in ons laatste rapport de grootheid, die U daartoe moet opzoeken, niet juist vermeld staat. Wat op blz.174 van Fisher's boek t genoemd wordt, is

$$t = \frac{m_1 - m_2}{\sqrt{S_1^2 + S_2^2}} \sqrt{\frac{n_1 n_2 (n_1 + n_2 - 2)}{n_1 + n_2}}$$

waarin $S_1^2 = \sum_1^{n_1} (x_i - \bar{x})^2$ en $S_2^2 = \sum_1^{n_2} (y_i - \bar{y})^2$

(als x_1, ..., x_{n_1} de gewichtstoenamen in het ene groepje en y_1, ..., y_{n_2} die in het andere groepje voorstellen). Hopelijk bent U door de in het rapport gemaakte fout, waar $s_1'^2 = \frac{S_1^2}{n_1 - 1}$ in plaats van S_1^2 stond en evenzo $s_2'^2 = \frac{S_2^2}{n_2 - 1}$ in plaats van S_2^2, niet te zeer in de war geraakt.

Hopende, dat het bovenstaande U uit Uw moeilijkheden zal helpen en tot nadere inlichtingen gaarne bereid,

Hoogachtend,

J. Hemelrijk, Statistische Afd.