

MATHEMATISCH CENTRUM

2e BOERHAAVESTRAAT 49

AMSTERDAM

STATISTISCHE AFDELING

Leiding: Prof. Dr D. van Dantzig

Chef van de Statistische Consultatie: Prof. Dr J. Hemelrijk

Rapport SP 27

Statistische methoden gebruikt bij een histamineonderzoek

II. Aanpassing van het proefschema met het oog op de statistische analyse

door

Constance van Eeden

en

Prof. Dr J. Hemelrijk.

1. Inleiding ¹⁾

1.1. Het probleem.

De bepaling van het histaminegehalte van het bloed berust op een biologische methode, waarbij gebruik gemaakt wordt van metingen van de contractie van een stukje caviadarm. Bij de statistische verwerking van het waarnemingsmateriaal dat op deze wijze was verkregen, bleek dat de nauwkeurigheid van de bepalingen geenszins constant is, en dat er vermoedelijk subjectieve factoren in het geding zijn, die de betrouwbaarheid der bepalingen ongunstig beïnvloeden. Het niet constant zijn van de nauwkeurigheid veroorzaakt grote moeilijkheden bij de statistische analyse: de voor de toepassing van klassieke methoden noodzakelijke voorwaarden zijn hier niet vervuld. In overleg met de onderzoekers werd daarom door de Statistische Afdeling van het Mathematisch Centrum een wijziging in de bepalingstechniek voorgesteld, die erop gericht is bovenbeschreven moeilijkheden op te heffen. Deze methode zal in par. 2.3 besproken worden, terwijl in par. 3 een experiment zal worden beschreven dat opgezet werd om de nieuwe bepalingsmethode te vergelijken met de oude. In par. 5 zal een onderzoek worden behandeld naar snelle wisselingen van het histaminegehalte van het bloed bij schizofrenen. Dit onderzoek werd gedeeltelijk uitgevoerd volgens de nieuwe methode, gedeeltelijk volgens de oude.

2. De beide methoden.

2.1. De gangbare methode.

Bij de bepaling van het histaminegehalte van het bloed wordt gebruik gemaakt van een stukje caviadarm dat contraheert onder invloed van histamine.

Vóór de eigenlijke bepaling geschiedt ondergaat het bloed verschillende bewerkingen (tezamen de "opwerking" van het bloed genoemd) die wij hier niet zullen beschrijven.

Bij de eigenlijke bepaling registreert men de contractie onder invloed van enige bekende histamineoplossingen en daartussendoor de contracties onder invloed van de vloeistof met onbekend gehalte (kortweg "onbekende" genoemd). Deze contracties worden geregistreerd op een draaiende trommel en men krijgt dan b.v. iets als figuur 1.

1) Zie ook: Rapport SP 27 (I).

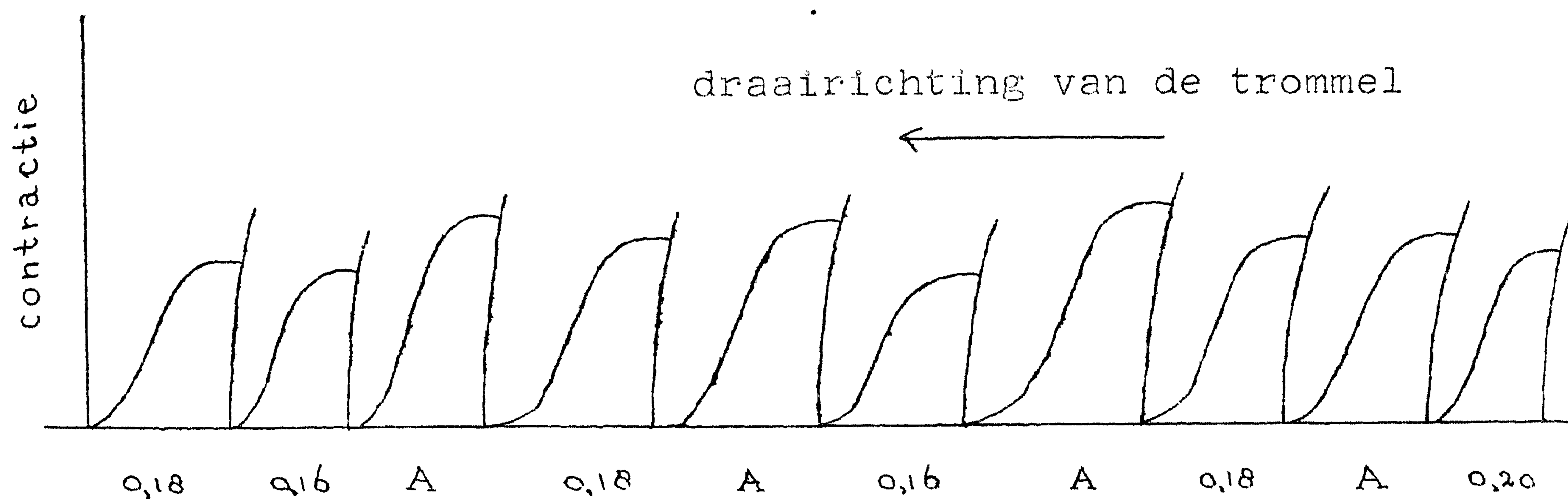


fig. 1. Contracties bij een histaminebepaling.

A = onbekende oplossing, de getallen geven de bekende gehalten aan.

De getallen onder de getekende contractiekromme geven de concentratie van de toegevoegde bekende vloeistof aan, terwijl de onbekende door A aangegeven is. Na iedere contractie wordt de trommel stilgezet; deze tijdstippen zijn te herkennen aan de tot boven de contractiekromme doorlopende verticale strepen.

Uit een dergelijke figuur, waarbij de onbekende niet meer dan vier maal gebruikt kan worden wegens de geringe hoeveelheid die hiervan beschikbaar is, geeft men een visueel bepaalde schatting van het histaminegehalte van A.

2.2. Nadelen van deze methode.

Bij de statistische verwerking van het aldus verkregen waarnemingsmateriaal doen zich enige moeilijkheden voor:

1. De nauwkeurigheid der bepalingen is afhankelijk van de gevoeligheid van de caviadarm. Daar de caviadarm soms zeer onregelmatig contraheert en bij ontspanning niet meer op het oorspronkelijk niveau terugkeert, is de nauwkeurigheid der bepalingen niet constant. Hierdoor wordt het gebruik van vele klassieke analyse-methoden onverantwoord, terwijl bovendien de spreiding van een aantal bepalingen van het histaminegehalte van verschillende sera weinig zegt over de spreiding van werkelijke gehalten van deze sera.

2. Het gebeurt vrij vaak dat een bepaling mislukt. Hierdoor krijgt men in een variantieanalyse of analoog schema open plaatsen, hetgeen de statistische analyse moeilijker maakt.

3. In de bepalingen schuilt een subjectief element, gelegen in de keuze der bekende gehalten en in de visuele schattingsmethode. De invloed hiervan is niet gemakkelijk na te gaan en kan bovendien van bepaling tot bepaling verschillend zijn.

2.3. De nieuwe methode.

We zullen in deze paragraaf een kleine wijziging in de bepalingsmethode beschrijven, die erop gericht is z.g. "verdelings-

vrije" statistische methoden op de waarnemingsuitkomsten te kunnen toepassen zonder dat deze toepassing in gevaar wordt gebracht door subjectieve factoren in de bepaling of door de wisseling der nauwkeurigheid van de waarnemingsuitkomsten, veroorzaakt door een veranderlijke gevoeligheid van de caviadarm.

Het chemisch en biologisch deel der bepaling en het gehele instrumentarium blijven hierbij ongewijzigd gehandhaafd, zodat de wijziging slechts een ondergeschikte plaats inneemt in de zeer bewerkelijke bepalingsmethode.

Bij de verdelingsvrije methoden beschouwt men niet de waarnemingen zelf, maar men vervangt ze door hun rangnummers bij rangschikking naar grootte. Op grond van de bij een proef gevonden rangnummers kan men dan verschillende hypothesen toetsen. De proefopzet wordt daarbij aangepast aan de te toetsen hypothese. Laat de te toetsen hypothese b.v. zijn, dat een aantal (n) bloedmonsters alle hetzelfde histaminegehalte hebben.

Wij zorgen er dan voor dat, als dit juist is, alle permutaties van de rangnummers, die wij verkrijgen, gelijke waarschijnlijkheid hebben, ook als de gevoeligheid van de caviadarm wisselt. Tevens mag de invloed van eventueel aanwezige subjectieve factoren in de bepaling de gelijkheid van deze waarschijnlijkheden niet verstoren. Op grond van deze gelijkheid van de waarschijnlijkheden van alle permutaties laat zich dan een eenvoudige toets ontwikkelen.

De volgende methode wordt nu voorgesteld:
Bepaal met behulp van een aselechte getallenrij (tabel van "random numbers") een volgorde der getallen $1, 2, \dots, n$ (de n opgewerkte bloedmonsters zullen we aangeven met $M_1, M_2, \dots, M_n$). Zet nu de n buisjes met opgewerkte monsters in deze volgorde gereed (deze volgorde geven we aan met $i_1, i_2, \dots, i_n$, zodat de n monsters nu in de volgorde $M_{i_1}, \dots, M_{i_n}$ staan). Er wordt nu een reeks proeven uitgevoerd, die begint met een aantal (b.v. 4) malen een bekende oplossing B_1 , dan éénmaal M_{i_1} , vervolgens éénmaal B_1, M_{i_2}, B_1 enz. Dus:

$B_1, B_1, B_1, B_1, M_{i_1}, B_1, M_{i_2}, B_1, \dots, B_1, M_{i_n}, B_1, B_1, B_1, B_1.$

Hierbij wordt dus steeds dezelfde bekende oplossing gebruikt. Daar de gevoeligheid van de caviadarm niet constant is zullen de contracties bij B_1 verschillend zijn. Om nu uit de rij der verkregen contracties een volgorde naar grootte der waarnemingsuitkomsten, behorend bij de onbekende monsters, te verkrijgen, kan men b.v. als volgt te werk gaan.

Men zet de grootte der contracties op gelijke afstanden naast elkaar uit (zie figuur 2). De punten, behorend bij de be-

kende oplossingen worden door een gebroken lijn met elkaar verbonden en men bepaalt voor ieder der onbekenden de "relatieve hoogte" ten opzichte van deze lijn. Deze relatieve hoogten bepalen dan een volgorde naar grootte van de onbekende gehalten.

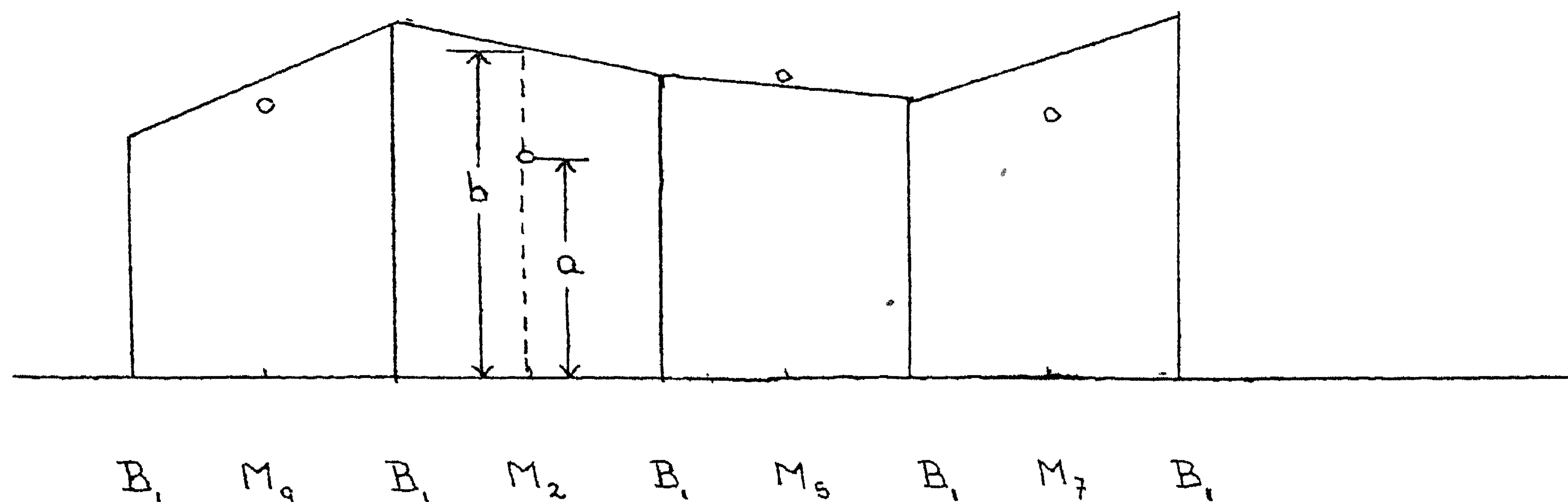


fig. 2. Grafische voorstelling van een deel van een contractie-reeks. De contracties behorende bij de bekende oplossing zijn door verticale lijnen weergegeven, waarvan de toppen door rechte lijnstukken verbonden zijn. De contracties, behorende bij de onbekende oplossingen, zijn door stippen aangegeven. Relatieve hoogte = $\frac{a}{b}$.

Daar vooraf door loting de volgorde $i_1, \dots, i_n$ van de monsters is bepaald, is voldaan aan de voorwaarde, dat als de n bloedmonster $M_1, \dots, M_n$ hetzelfde histaminegehalte hebben, alle permutaties van de bij $M_1, \dots, M_n$ gevonden rangnummers dezelfde waarschijnlijkheden bezitten.

De beschreven rij bepalingen kan nu nog drie maal herhaald worden, daar uit ieder monster vier maal de hoeveelheid genomen kan worden, nodig voor één contractieproef. Bij iedere rij bepalingen wordt opnieuw de volgorde der bepalingen met behulp van aselechte getallen gekozen. In de verschillende rijen bepalingen hoeft men niet met dezelfde caviadarm te werken en evenmin met dezelfde bekende ²⁾. Wel is het wenselijk (zij het niet strict noodzakelijk) in één rij slechts één caviadarm en één bekende te gebruiken.

Op de boven beschreven wijze krijgt men dus vier rijen rangnummers, ieder lopend van $1, \dots, n$, die ieder een schatting geven van de volgorde naar grootte van het histaminegehalte van de n bloedmonsters. In par. 3 zal worden beschreven hoe men hiermee de hypothese kan toetsen dat de n bloedmonsters hetzelfde

2) Wij gebruiken "bekende" als afkorting voor "bekende oplossing".

histaminegehalte bezitten. In par. 4 en 5 zullen wij laten zien hoe men met de nieuwe methode andere hypothesen dan de hier genoemde kan toetsen.

Hoewel een numerieke schatting van het histaminegehalte voor de toetsing overbodig is, zal men er vaak op gesteld zijn quantitative bepalingen te bezitten. Deze schattingen kunnen met de nieuwe methoden verkregen worden, maar wij wijzen er nu reeds op dat het subjectieve element in deze numerieke schattingen evenmin vermeden kan worden als bij de gangbare methode.

Om een numerieke schatting van het histaminegehalte van het bloedmonster M_i te verkrijgen, licht men uit ieder der vier contractiereeksen de contractie der beschouwde onbekende en der direct voorafgaande en volgende bekenden. Zet men deze vier drietallen naast elkaar (zie fig. 3), dan kan men hieruit op de gangbare wijze een visuele schatting geven van het histaminegehalte van het monster.

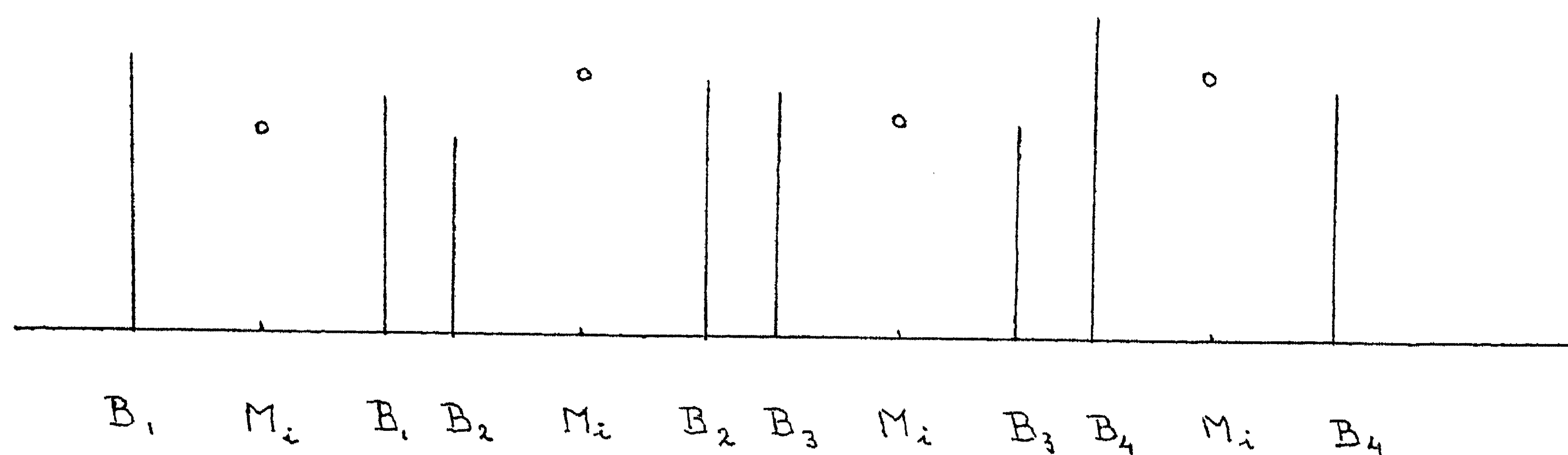


fig. 3. Numerieke schatting van het histaminegehalte van het bloedmonster M_i volgens de nieuwe methode.

2.4. Voordelen van de nieuwe methode.

De voordelen die door de boven beschreven wijzigingen verkregen worden zijn o.a.

1. De onderstellingen nodig voor een mathematisch verantwoorde statistische analyse zijn nu vervuld. De conclusies kunnen dus met veel minder voorbehoud gegeven worden dan bij de oude methode noodzakelijk was.
2. Het aantal gegevens dat aan een reeks bloedmonsters ontleend wordt is aanzienlijk groter dan bij de oude methode. In plaats van één rij getallen, waarop men slechts weinig toetsen kan toepassen, beschikt men over vier rijen rangnummers, die voor verschillende toetsingen geschikt zijn.
3. Het niet constant zijn der nauwkeurigheid veroorzaakt door de wisselende gevoeligheid van de caviadarm is niet

hinderlijk meer voor de statistische analyse. Ook het subjectieve element in de waarnemingen is sterk verminderd. Dit is in iedere rij rangnummers voor alle bloedmonsters gelijk (nl. de keuze van de bekende, zie opmerking 1) hieronder) en brengt daarom de geldigheid van de statistische toetsingen niet in gevaar. Het blijft echter aanwezig in de numerieke schattingen.

Opmerkingen.

1. De keuze van de eerste bekende oplossing kan wellicht moeilijkheden veroorzaken, daar het van belang is, dat het gehalte hiervan niet te veel van de onbekende gehalten verschilt. Deze keuze kan echter gemakkelijker gemaakt worden door het afnemen van één extra bloedmonster, waarvan het gehalte op de oude wijze geschat zou kunnen worden, zodat men reeds bij het begin van de proef enig idee heeft over de onbekende gehalten.
2. De vergelijkbaarheid van door verschillende onderzoekers of op verschillende tijden verkregen quantitatieve uitkomsten is bij de nieuwe opzet niet beter dan bij de oude.

3. Vergelijking der twee methoden

Om de uitkomsten van de twee methoden te vergelijken werd de volgende proef uitgevoerd ³⁾:

Een hoeveelheid bloed werd in twaalf gelijke delen verdeeld. Aan deze twaalf bloedmonsters werden verschillende bekende hoeveelheden histamine toegevoegd, waarna ieder monster in twee gelijke delen werd verdeeld; vervolgens vond de opwerking plaats.

Op deze wijze werden twee parallel lopende series bloedmonsters verkregen, waarvan de ene volgens de oude methode werd behandeld en de andere volgens de nieuwe methode.

Bij ieder van deze twee series bloedmonsters is nu dus de volgorde naar grootte van de histaminegehalten bekend en in beide gevallen werd nu, door toetsing van de hypothese H_0 dat er geen verschil in histaminegehalten tussen de bloedmonsters is, nagegaan of de kunstmatig aangebrachte stijging kon worden teruggevonden. Bij de oude methode werd hiertoe de methode der rangcorrelatie van KENDALL (zie b.v. [1] ⁴⁾, hoofdstuk I) toegepast. Deze gaf een éénzijdige overschrijdingskans van 0,035. Bij de nieuwe methode werd een door G.ELFRING en J.H.WHITLOCK [4] be-

- 3) Voor een uitvoerige beschrijving van dit experiment verwijzen wij naar [3]
- 4) Cijfers tussen vierkante haken verwijzen naar de literatuurlijst.

schreven toets toegepast. De daarbij gevonden overschrijdingskans was $< 0,0001$.

We zien dus dat de kunstmatig aangebrachte stijging bij de serie bloedmonsters, die bewerkt zijn volgens de nieuwe methode, veel duidelijker teruggevonden wordt dan bij de serie, die bewerkt is volgens de oude methode.

4. Toetsing van de hypothese dat n bloedmonsters hetzelfde histaminegehalte hebben.

Bij de in par. 2.3 beschreven methode kregen wij voor de bloedmonsters vier rijen rangnummers, die ieder een schatting zijn van de volgorde naar grootte van het histaminegehalte der n monsters. De hypothese H_0 , dat de histaminegehalten van deze monsters gelijk zijn, kan nu getoetst worden met behulp van de methode der m rangschikkingen.

Wij zullen deze toetsingsmethode slechts kort aanduiden; voor een uitvoerige beschrijving verwijzen we naar [1], hoofdstuk 6.

Bij ieder der bloedmonsters behoren nu dus vier rangnummers (uit ieder der contractiereeksen één). Wij bepalen nu, voor ieder der monsters, de som van deze vier rangnummers; deze sommen worden kolomtotalen genoemd.

Indien de te toetsen hypothese juist is, zullen deze kolomtotalen in het algemeen niet sterk uiteenlopen. Zijn echter de histaminegehalten der monsters verscheidend, dan zal dit wel het geval zijn. Als toetsingsgrootte wordt nu de variantie der kolomtotalen gebruikt en de kritieke zone bestaat uit grote waarden van deze variantie.

5. Onderzoek naar een snelle wisseling van het histaminegehalte bij schizofrenen.

5.1. Inleiding

Om te onderzoeken of bij schizofrenen een snelle wisseling van het histaminegehalte optreedt werd de volgende proef uitgevoerd:

Bij ieder van een zestal schizofrenen werden tien bloedmonsters van elk 2cc afgenomen met tussenpozen van één minuut. In deze tussenpozen werd de naald in de vena gelaten; het bloed druppelt dan langzaam uit de naald en wordt opgevangen in een buis, waarin enige druppels heparine zijn gebracht. Nadat de 10 bloedmonsters zijn afgenomen, wordt uit de buis 10 maal 2cc gezogen.

Op deze wijze krijgt men 20 bloedmonsters: nl. 10 monsters om de minuut afgenomen ⁵⁾ en 10 monsters uit eenzelfde hoeveelheid bloed ⁶⁾.

Bij drie van de zes personen werden de monsters bewerkt volgens de in par. 2.3 beschreven nieuwe methode; bij twee werd de oude methode gebruikt (zie par. 2.1). Bij de zesde persoon werd de proef tweemaal verricht en werden de monsters éénmaal bewerkt volgens de nieuwe methode en de andere keer volgens de oude methode. Bij de nieuwe methoden werden steeds de contracties van de 20 monsters van de tijd en controloreeks bij één persoon in één reeks t.o.v. eenzelfde bekende bepaald.

5.2. Methode van onderzoek en resultaten.

5.2.1. Monsters bewerkt volgens de nieuwe methode.

Voor ieder der vier personen, waarbij de monsters bewerkt zijn volgens de nieuwe methode, toetsen wij, zowel voor de tijdreeks als voor de controloreeks, de hypothese dat de 10 bloedmonsters hetzelfde histaminegehalte hebben (zie par. 4)

In tabel I vinden we de hierbij gevonden kolomtotalen en de overschrijdingskansen voor de tijdreeksen; tabel II geeft deze resultaten voor de controloreksen.

Tabel I

Kolomtotalen en overschrijdingskansen gevonden met de methode der m rangschikkingen, toegepast op de vier volgordeschattingen voor de monsters van de tijdreeksen.

proef- persoon no.	kolomtotalen voor bloedmonster no.										overschrij- dingskans
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
I	19	27	6	20	17	5	7	15	19	- ⁷⁾	$\approx 10^{-4}$
II	28	24,5	33	18	21,5	38	7,5	12,5	16,5	32,5	10^{-4}
III	11	20	5	9,5	10	-	17	11,5	24	27	0,0004
IV	24,5	13	30	14	13	7	17	10	23,5	13	0,013

5) Wij zullen deze monsters aanduiden als: de monster van de tijdreeks.

6) Deze monsters worden aangeduid als de monsters van de controloreeks.

7) "-" betekent: "bepalingen ontbreken"

Tabel II

Kolomtotalen en overschrijdingskansen gevonden met de methode der m rangschikkingen, toegepast op de vier volgordeschattingen voor de monsters van de contrôlereeksen.

proef- persoon no.	kolomtotalen voor bloedmonster no.												over- schrij- dingskans
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	
I	30	6,5	11	16	3,5	13	13	21	20	26	7	-	$<10^{-4}$
II	-	-	16,5	-	25	25	26	12	11,5	14	15	35	0,01
III	17	13	-	-	-	21	4,5	8	15	5,5	-	-	10^{-4}
IV	20	14,5	14	16	14	5	2	5	8	11,5	-	-	0,006

We vinden dus bij ieder der proefpersonen zowel bij de tijdreeks als bij de contrôlereeks een duidelijk verschil tussen de histaminegehalten der bloedmonsters.

Daar voor ieder der contrôlereeksen de monsters uit één buis genomen zijn, is het verschil hier te wijten aan een inhomogene verdeling van het histamine in de buis of aan de opwerking. Wat de tijdreeksen betreft, is de vraag of hier ook snelle wisselingen van het histaminegehalte hebben meegewerkt, derhalve nog niet beslist.

Het in deze paragraaf beschreven onderzoek kan niet worden uitgevoerd voor de bloedmonsters, die bewerkt zijn volgens de oude methode.

5.2.2. Onderzoek naar een verschil in spreiding tussen tijd- en contrôlereeks.

De vraag waar het bij dit onderzoek om gaat is: treedt er bij schizofrenen een snelle wisseling van het histaminegehalte op? Of wel: is er een verschil in spreiding tussen de waarnemingen van de tijdreeks en die van de corresponderende contrôlereeks.

Vóór wij dit verschil in spreiding onderzoeken, gaan wij eerst na of er een niveauverschil is tussen tijd- en contrôlereeks.

Hiertoe is de toets van WILCOXON toegepast. Bij de personen, waarbij de monsters bewerkt zijn volgens de oude methode, is deze toets toegepast op de door de onderzoekers zelf gegeven schattingen van het histaminegehalte. Bij de anderen is eerst de methode der m rangschikkingen toegepast op de tijdreeks en de corresponderende contrôlereeks tezamen; hierbij is dus één rangschikking afkomstig van die 20 monsters van tijd- en contrôlereeks, die t.o.v. dezelfde bekende bepaald zijn. De toets van WILCOXON is nu toegepast op de aldus gevonden kolomtotalen.

Tabel III geeft de resultaten van dit onderzoek.

Tabel III 8)

Onderzoek naar een niveauverschil tussen tijd- en contrôlereeks.

bepalings- methode	proef- persoon no.	n	m	U	overschrij- dingskans
oud	V	9	9	18,5	0,06 +
	VI	9	8	56	0,06 -
	III	10	9	80	0,003 -
nieuw	I	10	9	40,5	0,75 +
	II	10	9	53	0,54 -
	III	9	9	52	0,34 -
	IV	10	10	35	0,28 -

Bij de monsters bewerkt volgens de nieuwe methode is er dus geen reden om aan te nemen dat er een niveauverschil is tussen de tijdreeksen en de corresponderende contrôlereeksen, hetgeen men, de proefopzet in acht nemende, ook niet zou verwachten. Bij de oude methode vinden we éénmaal een duidelijk verschil en tweemaal een aanwijzing voor een verschil en wel in twee tegengestelde richtingen.

Een niveauverschil tussen tijd en contrôlereeks wijst erop dat deze twee reeksen ten gevolge van de proefopzet of de bepalingsmethode niet als voldoende vergelijkbaar kunnen worden beschouwd. Wij hebben daarom de rest van het onderzoek slechts uitgevoerd bij die personen, waarbij geen niveauverschil gevonden is; dat zijn dus de personen, waarbij de monsters bewerkt zijn volgens de nieuwe methode.

Voor deze personen zullen wij het verschil in spreiding tussen tijd en contrôlereeks onderzoeken. Hiertoe zijn wij als volgt te werk gegaan:

De n kolomtotalen (dezelfde als die, waarop wij de methode der m rangschikkingen hebben toegepast) worden gerangschikt naar opklimmende grootte en verdeeld in twee groepen, ieder ter grootte $\frac{1}{2}n$. De ene groep bestaat uit de middelste $\frac{1}{2}n$ kolomtotalen in de gerangschikte rij, de overige kolomtotalen (dat zijn dus de eerste $\frac{1}{4}n$ en de laatste $\frac{1}{4}n$) vormen de tweede groep 9).

8) Het teken + bij een overschrijdingskans betekent dat de waarnemingen van de tijdreeks hoger liggen dan die van de contrôlereeks; het - teken betekent het tegengestelde.

9) Indien het niet mogelijk is deze aantallen precies $\frac{1}{4}n$, $\frac{1}{2}n$ en $\frac{1}{4}n$ te nemen dan zorgen we dat ze zo dicht mogelijk bij $\frac{1}{4}n$, $\frac{1}{2}n$ en $\frac{1}{4}n$ liggen.

Daarnaast bestaat een andere indeling in twee groepen, nl. al naar gelang de kolomtotalen betrekking hebben op een waarneming uit de tijdreeks of een uit de contrôlereeks.

Met behulp van de methode der dubbele dichotomie (zie b.v. [2], blz. 96-97) toetsen wij nu de hypothese dat bovengenoemde indelingen (dichotomieën) onafhankelijk van elkaar zijn met als alternatieve hypothese dat de kans om tot de middelste $\frac{1}{2}n$ kolomtotalen te behoren bij de tijdreeks kleiner is dan bij de contrôlereeks. We toetsen hier éénzijdig, omdat een grotere spreiding bij de contrôlereeks geen argument voor snelle wisselingen zou zijn.

We vinden nu de volgende aantallen:

Tabel IV

Onderscheiding van de kolomtotalen naar tijd- en contrôlereeks en naar buitenste en middelste kolomtotalen

proef- persoon no.	reeks	kolomtotalen	
		buitenste	middelste
I	tijd	6	3
	contrôle	4	6
proef- persoon no.	reeks	kolomtotalen	
		buitenste	middelste
II	tijd	7	3
	contrôle	2	7
proef- persoon no.	reeks	kolomtotalen	
		buitenste	middelste
III	tijd	3	6
	contrôle	6	3
proef- persoon no.	reeks	kolomtotalen	
		buitenste	middelste
IV	tijd	5	5
	contrôle	6	4

De (éénzijdige) overschrijdingskansen zijn resp.: 0,24; 0,05; 0,97; 0,50.

De resultaten voor deze vier personen hebben wij op de volgende wijze gecombineerd:

Noem het aantal kolomtotalen van de tijdreeks in de buitenste $\frac{1}{2}n$ kolomtotalen α , dan hebben wij voor ieder der personen:

1. een waarde voor α ,
2. een waarde voor $\mu_{\frac{1}{2}n}$,
3. een waarde voor $\sigma^2(\alpha)$.

We noemen deze resp. α_i , μ_i en σ_i^2 , waarbij i het nummer der proefpersoon is.

Indien de te toetsen hypothese H_0 , inhoudende dat er voor ieder der proefpersonen geen spreidingsverschil tussen tijd- en contrôlereeks is, juist is, zal $\underline{a} = \sum_i \underline{a}_i$ bij benadering normaal verdeeld zijn met gemiddelde $\mu = \sum_i \mu_i$ en variantie $\sigma^2 = \sum_i \sigma_i^2$. De kritieke zone bestaat uit grote waarden van $\frac{|\underline{a} - \mu|}{\sigma}$.

Passen we deze methode toe dan vinden we een overschrijdingskans van 0,25. We zien dus dat er geen reden is om aan te nemen dat de spreiding bij de tijdreeksen groter is dan bij de contrôlereeksen.

5.3. Conclusies.

1. Bij de personen, waarvan de bloedmonsters zijn bewerkt volgens de oude methode vinden wij niveauverschillen tussen de gehalten in tijd- en contrôlereeksen. Dit maakt deze waarnemingen ongeschikt voor verder onderzoek.
2. Bij de personen waarvan de bloedmonsters bewerkt zijn volgens de nieuwe methode, vinden wij een wisselend histaminegehalte zowel voor de tijdreeksen als voor de contrôlereeksen. Bij de contrôlereeksen kan dit slechts een gevolg van de bepalingmethode zijn, b.v. van de opwerking. Indien bij schizophrenen snelle wisselingen van het histaminegehalte optreden, moet de spreiding van de waarnemingen bij de contrôlereeks kleiner zijn dan bij de tijdreeks. Hiervoor werd geen aanwijzing gevonden.

Literatuur

- 1 Kendall, M.G., Rank Correlation Methods, London 1948.
- 2 Fisher, R.A., Statistical Methods for Research Workers, Oliver and Boyd, Edinburgh 1948.
- 3 Hemelrijk, J. en C.van Eeden, De vergelijking van twee methoden ter bepaling van het histaminegehalte van bloed, Rapport S 75 van de Statistische Afdeling van het Mathematisch Centrum, 1952.
- 4 Elfving, G. en J.H.Whitlock, A simple trend test with application to erythrocyte size data, Biometrics 6 (1950), p. 282-288.