

MATHEMATISCH CENTRUM

2e BOERHAAVESTRAAT 49

AMSTERDAM

STATISTISCHE AFDELING

Leiding: Prof. Dr D. van Dantzig

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

Rapport S 180

Onderzoek naar veranderingen in het
eiwitspectrum tijdens zwangerschap.

door

Constance van Eeden

en

J.C. Kokkes

September 1955

1. Inleiding

Van 200 normale vrouwen en 25 à terme geboren kinderen werd eenmaal het bloeds serum afgenomen.

Van ieder dezer sera werden ons de volgende gegevens verstrekt:

a) het totale eiwitgehalte (T.E.), zijnde het gewicht aan eiwit per 100 ml. serum.

b) de relatieve gewichtspercentages (rel%), ten opzichte van het totale eiwit, van de samenstellende eiwitten,

Bovendien was van deze vrouwen gegeven tot welke van de volgende negen groepen zij behoorden.

a. Groep 1: niet zwanger,

b. Groepen 2 t/m 9: zwangerschap gevorderd tot in de 3e t/m 10e maand.

Het doel van de analyse was te onderzoeken of het T.E. en de rel % van de verschillende eiwitten, bij het doorlopen van de stadia niet zwanger t/m de 10e maand zwanger een stijgend of dalend verloop vertonen.

Tevens werd onderzocht in hoeverre de absolute gewichtspercentages in het serum (verkregen door voor de verschillende individuen het T.E. met de rel % te vermenigvuldigen) van enige der samenstellende eiwitten een verloop vertonen.

2. Methoden van onderzoek.

2.1. Toetsen van een hypothese.

Het toetsen van een hypothese H_0 is gebaseerd op een aantal waarnemingen $x_1, x_2, \dots, x_n$ van één of meer stochastische grootheden,¹⁾ of op enige groepen van waarnemingen.

Bij een toets behoort een toetsingsgrootheid $\underline{W}$, die een functie is van bovengenoemde waarnemingen. Indien wij veronderstellen, dat H_0 juist is, dan kan men de waarschijnlijkheidsverdeling van $\underline{W}$ berekenen.

Een verzameling Z van mogelijke uitkomsten van $\underline{W}$ is zodanig gekozen, dat de kans, dat $\underline{W}$ een waarde in Z aanneemt, aangenomen, dat H_0 juist is, gelijk is aan of kleiner is dan een gegeven getal α (de zg. onbetrouwbaarheidsdrempel). Z heet kritieke zone van de toets. Wij kozen $\alpha = 0,05$.

Men verwierpt nu H_0 op grond van de waarnemingen, indien de bij deze waarnemingen behorende $\underline{W}$ in Z ligt. De kans, dat dit zal gebeuren, indien H_0 juist is, is gelijk aan of kleiner dan α .

1) Een stochastisch grootheid is een grootheid, die een waarschijnlijkheidsverdeling bezit; stochastisch grootheden worden aangegeven door onderstreepte letters.

Het resultaat van een toetsing wordt uitgedrukt in de zg. overschrijdingskans k . Dit is de kleinste waarde van α , waarbij in het betreffende geval nog tot verwerping van H_0 zou worden overgegaan; of anders gezegd: de kleinste α , waarvoor de gevonden waarde van $\underline{W}$ nog juist in de (bij α behorende) kritieke zone Z ligt.

2.2. Verdelingsvrije toets tegen verloop voor groepen van waarnemingen.

Wij beschouwen m onderling onafhankelijke stochastische grootheden $\underline{x}_1, \underline{x}_2, \dots, \underline{x}_m$. Van ieder der grootheden $\underline{x}_i$ is een groep van n_i onderling onafhankelijke waarnemingen $\underline{x}_{i,1}, \underline{x}_{i,2}, \dots, \underline{x}_{i,n_i}$ gegeven ($i=1, \dots, m$). De hypothese H_0 , die wij willen toetsen, luidt, dat $\underline{x}_1, \dots, \underline{x}_m$ dezelfde waarschijnlijkheidsverdeling bezitten, terwijl de alternatieve hypothesen inhouden, dat de stochastische grootheden $\underline{x}_1, \dots, \underline{x}_m$ een stijgend of dalend verloop vertonen.

$\underline{W}$ wordt als volgt gedefinieerd: Stel voor $i < j$ is $\underline{U}_{ij}$ het aantal paren waarnemingen $(\underline{x}_{i,\lambda}, \underline{x}_{j,\mu})$ met $\underline{x}_{i,\lambda} < \underline{x}_{j,\mu}$, vermeerderd met de helft van het aantal paren $(\underline{x}_{i,\lambda}, \underline{x}_{j,\mu})$ met $\underline{x}_{i,\lambda} = \underline{x}_{j,\mu}$ ($\lambda \leq n_i, \mu \leq n_j$).²⁾ Stel verder $\underline{W}_{ij} \stackrel{\text{def}}{=} 2\underline{U}_{ij} - n_i n_j$ dan is

$$\underline{W} \stackrel{\text{def}}{=} \sum_{i < j} \frac{\underline{W}_{ij}}{n_i n_j}$$

Deze $\underline{W}$ heeft onder de hypothese H_0 een gemiddelde 0 en een spreiding σ^2 , die gegeven wordt door

$$\sigma^2 = \frac{1}{3} \left\{ \sum_i \frac{(m+1-2i)^2}{n_i} + \sum_{i < j} \frac{1}{n_i n_j} \right\}$$

en is bij benadering normaal verdeeld. Bevinden zich in de groepen waarnemingen gelijken, dan behoeft de spreiding een correctie; in ons geval is deze echter te verwaarlozen, daar er slechts weinig gelijken zijn. De uit de waarnemingen berekende grootheid $\frac{\underline{W}}{\sigma}$ is dus bij benadering normaal verdeeld met gemiddelde 0 en spreiding 1, en de bijbehorende overschrijdingskans k kan dus in een tabel van de normale verdeling opgezocht worden.

Bij het statistisch onderzoek is uitsluitend van bovenbeschreven toetsingsmethode gebruik gemaakt, (zie T.J. TERPSTRA: A generalization of Kendall's rank correlation statistic. Proc. Kon.Ned.Ak.v.Wet. Serie A en bovendien in de Indagationes Mathematicae (nog niet verschenen)).

2) $\underline{U}_{i,j}$ is de toetsingsgrootheid van Wilcoxon, toegepast op de waarnemingen van $\underline{x}_i$ en $\underline{x}_j$ en $\underline{U}_{j,i} = n_i n_j - \underline{U}_{i,j}$

Indien $m=2$ genomen wordt met

$$\underline{W} = \frac{2 \underline{U} - n_1 n_2}{n_1 n_2} \quad \text{en} \quad \sigma^2 = \frac{n_1 + n_2 + 1}{3 n_1 n_2}$$

dan hebben wij een bijzonder geval, nl. de toets van Wilcoxon, dat ook enige malen toepassing vond.

Het is duidelijk, dat $\frac{W}{\sigma}$ in het algemeen grote positieve waarden zal aannemen, als er een stijgend verloop is, en grote negatieve waarden, als er een dalend verloop is; de tweezijdige kritieke zone bestaat dus uit grote waarden van $|\frac{W}{\sigma}|$

3. Resultaten.

Zowel voor het T.E. als voor de rel.% van de samenstellende eiwitten en het absoluut % β -globine werd de toetsingsgrootte $\frac{W}{\sigma}$ berekend, waarbij beschouwd werden:

1. de negen groepen vrouwen (zwanger en niet zwanger)
2. de acht groepen zwangere vrouwen
3. de twee groepen a) vrouwen zwanger in de tiende maand
b) navelstrengsera van à terme geboren kinderen.

Het onderscheid tussen 1. en 2. werd gemaakt om aan te tonen, dat een eventueel verloop niet alleen veroorzaakt werd door de groep niet zwangere vrouwen.

Tabel I. Resultaten van het onderzoek naar het verloop bij de drie verschillende groeperingen.

	1e groepering		2e groepering		3e groepering	
	$\frac{W}{\sigma}$	k	$\frac{W}{\sigma}$	k	$\frac{W}{\sigma}$	k
T.E.	-8,91	$<10^{-14}$	-7,47	$<10^{-12}$	+1,70	0,09
rel.% alb	-7,22	$<10^{-11}$	-4,63	$<10^{-4}$	+3,91	$<0,0004$
rel.% α_1 -glob	+5,24	$<10^{-6}$	+2,87	0,004	-2,80	0,005
rel.% α_2 -glob	+6,95	$<10^{-10}$	+4,10	$<0,0002$	-5,13	$<10^{-5}$
rel.% β -glob	+11,86	$<10^{-14}$	+9,66	$<10^{-14}$	-5,71	$<10^{-7}$
rel.% γ -glob	-5,18	$<10^{-5}$	-4,33	$<10^{-4}$	+4,73	$<10^{-4}$
abs.% β -glob	+8,70	$<10^{-14}$	+6,35	$<10^{-8}$	-5,67	$<10^{-7}$

+ betekent een stijgend en - een dalend verloop

k is de tweezijdige overschrijdingskans behorende bij de waarde van $\frac{W}{\sigma}$

4. Discussie.

Uit de tabel blijkt wel, dat uit het positief of negatief zijn van $\frac{W}{G}$ besloten kan worden tot een stijgend resp. dalend verloop bij de beschouwde groeperingen. Alleen bij het T.E. in de derde groepering kan niet besloten worden tot verwerping van de hypothese, dat de waarnemingen van beide groepen uit eenzelfde waarschijnlijkheidsverdeling afkomstig waren, want de gevonden waarde van k is groter dan de voorafaangenomen onbetrouwbaarheidsdrempel α .

Uit de daling van de rel.% albumine en γ -globuline gekoppeld met die van het T.E. kan besloten worden tot een daling van de abs.% albumine en γ -globuline.

Deze conclusies gelden echter onder een voorbehoud. De waarnemingen bij vrouwen in het begin van de zwangerschap zijn nl. over het algemeen van latere datum dan die van vrouwen aan het einde van de zwangerschap. De gevonden stijgingen en dalingen zouden dus, geheel of gedeeltelijk, het gevolg kunnen zijn van b.v.:

- a) veranderingen in de standaard, ten opzichte waarvan de T.E.-bepaling verricht is,
- b) veranderingen in de eiwitsamenstelling van het serum in de tijd (b.v. seizoensinvloeden).

Bij verdere statistische analyse kan onderzocht worden of het verloop bij de beschouwde groeperingen geheel of gedeeltelijk veroorzaakt werd door verandering als onder a en b genoemd en onze conclusies gelden dan ook slechts onder voorbehoud, dat dit niet het geval is.

Betreffende de keuze van de groepen moet nog worden opgemerkt worden, dat

1. Bijna alle beschouwde vrouwen tot de zg. lagere volksklassen in Amsterdam behoren.
2. Eén vrouw tijdens de zwangerschap verscheidene malen serum had afgestaan en dus in verschillende groepen voorkwam (zelfs meer malen in één groep).