

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 175A

Onderzoek naar de diagnostische waarde van
de circulatietijd van het bloed

door

Ir A.R. Bloemena

en

Ir Doralien Wabeke

Augustus

1955

Inhoud:

1. Inleiding
2. Methoden van onderzoek
 - 2.1 Algemene gang van zaken bij het toetsen van een hypothese
 - 2.2 De rangcorrelatie methode van KENDALL
 - 2.3 De toets van WILCOXON
 - 2.4 Het combineren van onafhankelijke toetsen van WILCOXON
 - 2.5 Grenswaarden van de CT per leeftijdsgroep
3. Statistische bewerking van het materiaal
 - 3.1 Verband tussen leeftijd en CT
 - 3.2 Verband tussen "extra"-gegevens en CT
 - 3.3 Verband tussen ziekte en CT
 - 3.4 Hebben mannen en vrouwen verschillende CT ?
 - 3.5 Twee grenzen van de CT per leeftijdsgroep waarbinnen de CT van praktisch alle personen zonder afwijking in de bloedcirculatie ligt
4. Samenvatting
5. Litteratuur

1. Inleiding

Het verstrekte materiaal voor dit onderzoek, waarbij onderzocht is of bepaalde ziekten invloed hebben op de circulatietijd (CT) van het bloed bij de menselijke bloedsomloop, bestond uit gegevens van:

4	mannen	en	6	vrouwen	met	anaemie
3	"	"	3	"	"	angina pectoris
4	"	"	8	"	"	asthma bronchiale
13	"	"	1	vrouw	"	emphyseem
10	"	"	22	vrouwen	"	hypertensie
1	man	"	17	"	"	hyperthyreoïdie
35	mannen	"	24	"	"	locale longafwijkingen, behalve longcarcinoom
24	"	"	3	"	"	longcarcinoom.

Geen enkele patiënt leed aan meer dan één ziekte.

Een aantal proefpersonen leed aan een ziekte, waarvan men mocht veronderstellen dat deze de normale bloedcirculatie niet zou beïnvloeden, b.v. maagzweren of oogafwijkingen. Indien dan ook, op grond van andere waarnemingen dan die van de CT, geen afwijking van de normale circulatie werd gevonden, dan beschouwde men deze personen als personen met een normale circulatie. De circulatietijden van deze groep werden bij de statistische bewerking van het materiaal gebruikt als vergelijkingsbasis. Deze groep bevatte de gegevens van 35 mannen en 39 vrouwen met een normale circulatie.

Alle personen waren klinische of poliklinische patiënten, die in het tijdvak 1 Mei 1952 - 1 Mei 1953, onderzocht waren.

Het meten van de CT geschiedde door de tijd te bepalen, die verliep vanaf het moment dat de proefpersoon een methyblauw injectie kreeg tot het ogenblik waarop de kleurstof het voorhoofd bereikte. Het concentratieverloop van de kleurstof in de bloedvaten van het voorhoofd is met behulp van een foto-electrisch apparaat, aangebracht op het voorhoofd, gemeten en fotografisch vastgelegd. Op deze wijze verkreeg men krommen van de gedaante als in figuur 1 is getekend.

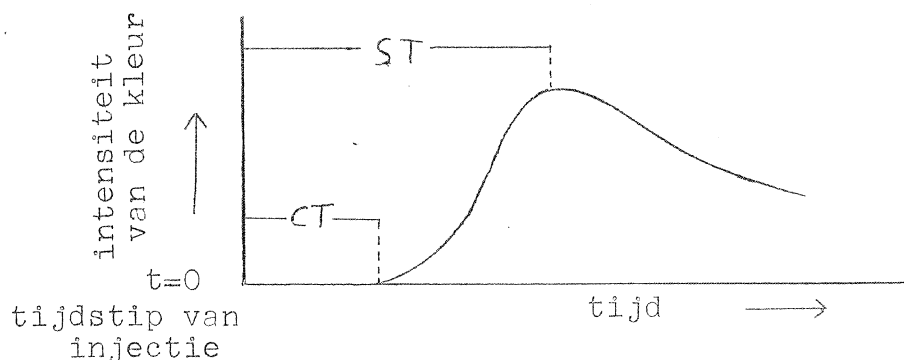


Fig.1 Verloop van de intensiteit van de kleur met de tijd.

Behalve de grootheid, die als CT is gedefiniëerd, is in deze figuur ook aangegeven een tweede grootheid, die bij het onderzoek werd gemeten: de stijgtijd (ST). Deze ST werd echter op verzoek van de opdrachtgever bij dit onderzoek verder buiten beschouwing gelaten.

Bij de anaemiepatiënten werd tevens het haemoglobine-gehalte van het bloed bepaald, bij patiënten die leden aan hypertensie werd de diastolische en de systolische bloeddruk gemeten en bij diegenen, die aan hypertensie leden, werd het percentage basaal-metabolisme (BM) bepaald. Deze gegevens zullen wij in dit rapport aanduiden met de term "extra"-gegevens.

Naar aanleiding van dit onderzoek hebben wij de volgende vragen beantwoord:

1. is er verband tussen leeftijd en CT ?
2. is er verband tussen de CT en de "extra"-gegevens ?
3. zijn er verschillen tussen de CT-en van de personen met normale circulatie en die van patiënten, die aan één van bovengenoemde ziekten lijden ?
4. is de CT van mannen en vrouwen verschillend ?
5. kunnen er voor personen met normale circulatie 2 grenzen voor de CT aangegeven worden, waarbinnen de CT van bijna al deze personen ligt ?

Opmerking: In het volgende hoofdstuk worden de bij de statistische analyse gebruikte begrippen en methoden kort toegelicht. Bij het onderzoek is voornamelijk gebruik gemaakt van z.g. "verdelingsvrije" toetsen, waarbij geen veronderstellingen omtrent de verdeling van de CT is gemaakt.

Lezers, die in hoofdzaak zijn geïnteresseerd in de resultaten van dit onderzoek kunnen hoofdstuk 2 bij eerste lezing overslaan.

2. Methoden van onderzoek ¹⁾

2.1. Algemene gang van zaken bij het toetsen van een hypothese

De toetsing van een hypothese H_0 berust steeds op een aantal waarnemingen $x_1, x_2, \dots, x_n$ van één of meer stochastische grootheden ²⁾, of op enige groepen van waarnemingen (b.v. twee steekproeven).

-
- 1) Dit hoofdstuk is slechts bedoeld ter oriëntatie en streeft niet naar volledigheid of volledige exactheid.
 - 2) Een stochastische grootheid is een grootheid, die een waarschijnlijkheidsverdeling bezit, of, anders gezegd, een grootheid, die voor de elementen van een collectie (universum, populatie) gedefiniëerd is en daarop allerlei waarden aanneemt. Stochastische grootheden worden aangegeven door onderstreepte letters. Dezelfde letter, zonder onderstreping, wordt gebruikt voor een door de stochastische grootheid aangenomen waarde.

Bij een toets behoort een toetsingsgrootheid u (soms meer dan één), die een functie is van bovengenoemde stochastische grootheden en die, voor de waargenomen waarden $x_1, x_2, \dots, x_n$ een waarde aanneemt, die berekend kan worden (b.v.: het gemiddelde der waarnemingen, of de spreiding, of het verschil van de gemiddelden van twee groepen waarnemingen).

De toetsingsgrootheid wordt steeds zo gekozen, dat men, op grond van de onderstelling, dat H_0 juist is, de waarschijnlijkheidsverdeling van deze grootheid kan berekenen.

Vervolgens kiest men een verzameling Z van mogelijke uitkomsten van u , en wel op zodanige wijze, dat de kans, dat u een in Z gelegen waarde aanneemt, onder de hypothese H_0 , gelijk is aan een gegeven getal α , zodat Z dus van α afhankelijk is.³⁾ Z heet de kritieke zone van de toets, α de onbetrouwbaarheidsdrempel. Voor α neemt men veelal de waarde 0,05 of 0,01.

Men verwerpt nu H_0 op grond van de waarnemingen $x_1, x_2, \dots, x_n$, indien de bij deze waarnemingen behorende waarde van u in Z ligt. Dit wordt vaak uitgedrukt door te zeggen, dat het resultaat van het experiment "significant" is. De waarde van α moet dan echter worden vermeld. De kans, dat dit zal gebeuren, is, indien H_0 juist is, gelijk aan α . Derhalve is α de kans op ten onrechte verwerping van de juiste hypothese. Indien men deze methode toepast, met $\alpha = 0,05$ resp. 0,01, zal men in gemiddeld ongeveer één op 20 resp. op 100 van de gevallen, waarin de hypothese die men toetst juist is, deze toch verwerpen.

De toetsingstheorie biedt in het algemeen geen mogelijkheid om tot aanvaarding van een hypothese te komen. Indien een bepaalde hypothese H_0 niet kan worden verworpen, is dit gewoonlijk met een hele verzameling van hypothesen tegelijk het geval. Niet-verwerpen staat dus niet gelijk met aanvaarden.

Wel zal men vaak in de loop van een statistische analyse bepaalde onderstellingen, die plausibel schijnen en voor de verdere analyse van nut zijn, toetsen, alvorens ze bij de verdere bewerking van het materiaal te gebruiken. Worden zij dan op grond van de toets niet verworpen, dan houdt dit in zoverre een rechtvaardiging van die onderstellingen in, dat een grote afwijking door de toets veelal wel zou zijn ontdekt. Indien men dan verder de onderstellingen gebruikt, verwaarloost men eventueel aanwezige afwijkingen van onbekende grootte, die echter niet zo groot zijn, dat zij door de toets zijn ontdekt.

3) Soms kan men slechts bereiken, dat deze kans $< \alpha$ is.

Vele toetsen gelden zelf alleen onder bepaalde onderstellingen omtrent de waarschijnlijkheidsverdelingen der stochastische grootheden, waarvan waarnemingen zijn verricht. Deze nevenvoorwaarden dienen steeds uitdrukkelijk te worden vermeld en, zo mogelijk, zelf te worden getoetst.

In plaats van de onbetrouwbaarheidsdrempel α wordt vaak bij de uitslag van een toetsing de overschrijdingskans k opgegeven; dit is de kleinste α , waarvoor de gevonden waarde der toetsingsgrootte nog juist in de (bij α behorende) kritieke zone Z ligt. Wordt dus de waarde k opgegeven en werkt men met onbetrouwbaarheidsdrempel α , dan wordt H_0 verworpen, indien $k < \alpha$ is.

Voor het onderscheid tussen één- en tweezijdige toetsing en de keuze tussen deze twee mogelijkheden vergelijk men b.v. [5]. Wij moeten hier volstaan met de opmerking, dat éénzijdige toetsing veelal eerder tot verwerping van H_0 leidt, maar dat deze slechts onder bijzondere omstandigheden kan worden toegepast.

2.2. De rangcorrelatie methode van KENDALL

De door M.G. KENDALL [7] ontwikkelde methode der rangcorrelatie is toepasbaar op de volgende situatie:

De stochastische grootheden x en y bezitten een simultane verdeling. Over deze verdeling zelf behoeft niets te worden ondersteld. (x_i, y_i) ($i = 1, 2, \dots, n$), zijn onafhankelijke waarnemingsparen van deze stochastische grootheden.

De hypothese H_0 , die men wil toetsen houdt in dat x en y onafhankelijk zijn. Voor het toetsen van H_0 wordt gebruik gemaakt van een toetsingsgrootte $\underline{S}$, die gelijk is aan het aantal tweetallen paren $(x_i, y_i), (x_j, y_j)$ waarvoor $(x_i - x_j)(y_i - y_j) > 0$ is verminderd met het aantal tweetallen paren waarvoor $(x_i - x_j)(y_i - y_j) < 0$ is.

Indien de hypothese H_0 juist is, kan de verdeling van de toetsingsgrootte $\underline{S}$ worden berekend. Deze verdeling heeft, als er geen gelijke waarnemingen ⁴⁾ zijn, de volgende eigenschappen.

4) Ter vereenvoudiging van deze paragraaf is deze beperkende voorwaarde ingevoerd. Indien onder de waarnemingen veel gelijken voorkomen moeten wij de formule voor σ^2 corrigeren. Wij verwijzen hiervoor naar [7].

1. De verdeling van $\underline{S}$ is discreet, want $\underline{S}$ kan alleen gehele waarden aannemen.
2. De verdeling van $\underline{S}$ is symmetrisch.
3. De verwachting van de verdeling van $\underline{S}$ is gelijk aan:

$$(2.2.1) \quad \mu = 0.$$

4. De variantie van de verdeling van $\underline{S}$ wordt gegeven door:

$$(2.2.2) \quad \sigma^2 = \frac{1}{12} n(n-1)(2n+5)$$

waarin n het aantal paren (x_i, y_i) voorstelt.

Een tabel van σ voor $n=40, 41, \dots, 100$ vindt men in [6] (table IV).

Men zal in het algemeen een grote positieve waarde voor $\underline{S}$ vinden, indien $\underline{x}$ en $\underline{y}$ positief gecorreleerd zijn, een grote negatieve indien $\underline{x}$ en $\underline{y}$ negatief gecorreleerd zijn en intermediaire waarden indien geen van beide situaties zich voordoet. De tweezijdige kritieke zone bestaat daarom uit grote waarden van $|\underline{S}|$.

Voor grote waarden van n en indien er geen of weinig gelijke waarnemingen voorkomen, kunnen wij gebruik maken van het feit, dat de verdeling van $\underline{S}$ bij goede benadering normaal is.

De tweezijdige overschrijdingskans k , behorende bij een waarde S van $\underline{S}$ is dus

$$(2.2.3) \quad k = \frac{2}{\sqrt{2\pi}} \int_{\frac{|\underline{S}| - 1}{\sigma}}^{\infty} e^{-\frac{1}{2}u^2} du \quad 5)$$

en kan in een tabel van de normale verdeling worden gevonden.

Als er noch bij de x_i noch bij de y_i gelijke waarden voorkomen kunnen wij gebruik maken van exacte tabellen, die voorkomen in [7] pag. 141 ($n = 4$ t/m 10) en in [6] (tables I and II, $n = 4$ t/m 40). Bovendien vindt men in [6] table III de kleinste waarden van $\underline{S}$, waarvan de overschrijdingskansen onder de hypothese van onafhankelijkheid hoogstens gelijk zijn aan α voor $\alpha = 0,005; 0,01; 0,025; \text{ en } 0,05$ en $n = 4, 5, 6, \dots, 40$.

Als er bij de x_i óf bij de y_i , doch niet bij beide, tweetalen of drietalen gelijken voorkomen, kan men voor $n \leq 10$ gebruik maken van de tabel van SILLITTO [8].

5) De term -1 in de teller van $\frac{|\underline{S}| - 1}{\sigma}$ is de z.g. continuïteitscorrectie.

2.3. De toets van WILCOXON

Deze methode dient tot het toetsen van de hypothese H_0 , inhoudende, dat twee steekproeven $x_1, x_2, \dots, x_m$ en $y_1, y_2, \dots, y_n$ afkomstig zijn uit één collectie (ook wel populatie of universum genaamd).

Voor het toetsen van de hypothese H_0 wordt gebruik gemaakt van een toetsingsgrootheid $\underline{W}$, die gelijk is aan twee maal het aantal paren waarnemingen (x_i, y_j) waarvoor $x_i > y_j$ is, vermeerderd met het aantal paren (x_k, y_l) waarvoor $x_k = y_l$ is.

Indien de hypothese H_0 juist is, kan de verdeling van de toetsingsgrootheid $\underline{W}$ worden berekend. Deze verdeling heeft de volgende eigenschappen.

1. De verdeling van $\underline{W}$ is discreet, want $\underline{W}$ kan alleen gehele waarden aannemen.
2. De verdeling van $\underline{W}$ is in het algemeen niet symmetrisch, behalve in enkele speciale gevallen, o.a. als er geen gelijke waarnemingen voorkomen.
3. De verwachting van de verdeling van $\underline{W}$ is gelijk aan het product der steekproefgrootten

$$(2.3.1) \quad \mu = m n$$

4. De variantie van de verdeling van $\underline{W}$ wordt gegeven door:

$$(2.3.2) \quad \sigma^2 = \frac{m n (N^3 - D)}{3 N (N-1)}$$

waarin $N = n + m$

en $D = t_1^3 + t_2^3 + \dots + t_k^3$

Hierin is t_1 het aantal waarnemingen van beide steekproeven tezamen, dat de kleinste aangenomen waarde bezit, t_2 het aantal waarnemingen dat de op één na kleinste waarde bezit, enz. en k het aantal verschillende waarden, dat door $\underline{x}$ en $\underline{y}$ tezamen wordt aangenomen.

Bevatten de steekproeven tezamen genomen geen gelijke waarnemingen, dan wordt $D = N$ en dan is dus de variantie gelijk aan

$$(2.3.3) \quad \sigma^2 = \frac{1}{3} m n (N+1) \quad (\text{geen gelijke waarnemingen})$$

De toetsingsgrootheid $\underline{W}$ zal kleine waarden aannemen, indien de x -waarden overwegend kleiner zijn dan de y -waarden, grote waarden indien het omgekeerde het geval is en intermediaire waarden indien geen van deze beide situaties zich voordoet.

Als tweezijdige kritieke zone nemen wij dus grote waarden van $|W - \mu|$.

Als m en n groot zijn en onderling niet te veel verschillen en als bovendien de groepen gelijke waarnemingen niet te veel in omvang verschillen, kan men gebruik maken van het feit, dat de grootheid $\underline{W}$, als de hypothese H_0 juist is, bij benadering normaal verdeeld is met gemiddelde en variantie volgens (2.3.1) en (2.3.2).

De tweezijdige overschrijdingskans k , behorende bij een waarde $\underline{W}$ van $\underline{W}$ is dus

$$k = \frac{2}{\sqrt{2\pi}} \int_{\frac{|W-\mu|-1}{\sigma}}^{\infty} e^{-\frac{1}{2}u^2} du \quad 6)$$

en kan in een tabel van de normale verdeling worden gevonden.

Voor $m \leq n \leq 10$, resp. voor $m+n \leq 40$, $n \geq 11$ en $m \leq n$ zijn tabellen van de éénzijdige overschrijdingskansen, resp. linker kritieke waarden beschikbaar (zie [9] tabel I en II). Deze tabellen gelden strikt genomen alleen als er geen gelijke waarnemingen zijn, maar zij geven voor het geval van weinig gelijke waarnemingen veelal een goede benadering.

Indien m en n klein zijn en bovendien onder de waarnemingen grote groepen gelijken voorkomen, kan men de overschrijdingskansen noch met behulp van de normale benadering van de verdeling van $\underline{W}$, noch met behulp van de genoemde tabellen bepalen. Hoe men in zulke gevallen dient te handelen staat beschreven in [1].

Opmerking: Als er gelijke waarnemingen zijn, dan geldt

$$\frac{1}{3} m n (N+1) > \frac{m n (N^3 - D)}{3 N (N-1)}.$$

Dus als wij, in de formule voor de variantie van $\underline{W}$, de gelijke waarnemingen niet in rekening brengen, vinden wij een te grote waarde voor deze variantie en dus een te grote waarde voor de overschrijdingskans. Is deze te grote waarde voor de overschrijdingskans $\leq \alpha$ dan wordt H_0 dus verworpen en hoeft men de berekening der derde machten D niet uit te voeren.

6) De term -1 in de teller van $\frac{|W-\mu|-1}{\sigma}$ is de z.g. continuïteitscorrectie (zie [9] pag. 16)

2.4 Het combineren van onafhankelijke toetsen van WILCOXON

Wij beschouwen hier het geval, dat de toets van WILCOXON moet worden toegepast op een heterogeen materiaal.

Voorbeeld: Men wil onderzoeken of de CT van mannen en vrouwen al dan niet verschillend is. Laten wij eens veronderstellen, dat de CT met de leeftijd stijgt. Past men dan de toets van WILCOXON toe op de gegevens van de CT van een groep mannen en een groep vrouwen, dan kunnen zich b.v. de volgende gevallen voordoen.

a. Men vindt dat de mannen systematisch langere CT hebben dan de vrouwen, hoewel dit verschil in werkelijkheid niet aanwezig is; het gevonden verschil is een gevolg van het feit, dat de mannen overwegend ouder zijn dan de vrouwen, of

b. Men vindt geen systematisch verschil tussen de CT van mannen en vrouwen, hoewel dit wel aanwezig is; het verschil is echter verdoezeld, doordat de groep, die eigenlijk de hoogste waarden der CT had moeten vertonen overwegend jonger is dan de andere.

In deze en soortgelijke gevallen splitst men het waarnemingsmateriaal in homogene groepen, b.v. leeftijdsklassen van 10 jaren; de geringe stijging der CT binnen deze korte perioden kan dan geen storing van enige betekenis meer veroorzaken.

Van iedere op deze wijze verkregen groep, aan te geven met een nummer i ($i = 1, 2, \dots, h$) hebben wij nu waarnemingen van grootheden x_i en y_i ; (de CT van mannen, resp. vrouwen in een bepaalde leeftijdsgroep).

De aantallen waarnemingen geven wij aan met m_i ; resp. n_i

De nulhypothese H_0 houdt in dat voor iedere i x_i en y_i dezelfde verdeling bezitten. 7)

Voor iedere groep i heeft de toetsingsgrootte W_i als gemiddelde μ_i en als variantie σ_i^2 (vgl. (2.3.1) en (2.3.2)).

De toetsingsgrootte van de gecombineerde toets is nu

$$(2.4.1) \quad T = \sum_{i=1}^h (W_i - \mu_i)$$

Onder de hypothese H_0 zal T asymptotisch (voor grote h en/of grote $N_i = n_i + m_i$) normaal verdeeld zijn met verwachting 0 en variantie

$$(2.4.2) \quad \sigma^2\{T\} = \sum_{i=1}^h \sigma_i^2$$

7) x_i en x_j voor $i \neq j$ behoeven niet dezelfde verdeling te bezitten. Ware dit wel het geval dan zou men het materiaal niet behoeven te splitsen in groepen.

De toetsingsgrootheid $\underline{T}$ zal in het algemeen grote positieve waarden aannemen indien voor een overwegend aantal waarden van i de x_i -waarden overwegend groter zijn dan de y_i -waarden en grote negatieve waarden indien het omgekeerde het geval is. $\underline{T}$ zal intermediaire waarden aannemen indien geen van deze beide situaties zich voordoet.

Als tweezijdige kritieke zone nemen wij daarom grote waarden van $|\underline{T}|$

De tweezijdige overschrijdingskans van een gevonden waarde T van $\underline{T}$ is dan bij benadering gelijk aan:

$$(2.4.3) \quad k = \frac{2}{\sqrt{2\pi}} \int_{\frac{|\underline{T}| - 1}{\sigma}}^{\infty} e^{-\frac{1}{2}u^2} du$$

en kan in een tabel van de normale verdeling worden gevonden.

2.5 Grenswaarden van de CT per leeftijdsgroep

Voor de bepaling van 2 grenswaarden van de CT, waarbinnen de circulatietijd van vrijwel alle personen met ongestoorde circulatie zal liggen, moeten wij enkele onderstellingen maken, n.l. dat voor iedere leeftijdsgroep i ($i = 1, 2, \dots, h$) de verdeling van de CT een normale verdeling is met gemiddelde μ_i en spreiding σ , welke laatste niet van de leeftijdsgroep afhangt. Binnen de grenzen 2σ , resp. 3σ aan weerszijden van het gemiddelde μ_i ligt dan 95,4% resp. 99,7% der waarnemingen van de CT (zie figuur 2 a en b).

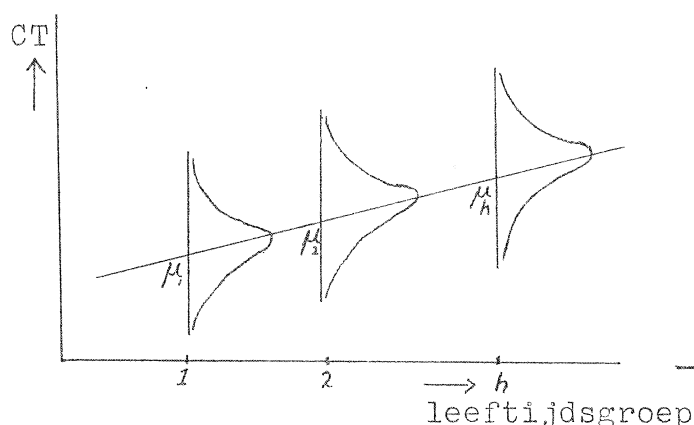


fig.2a Normale verdeling van CT per leeftijdsgroep. μ_i stijgt met de leeftijd. σ is voor iedere leeftijdsgroep gelijk.

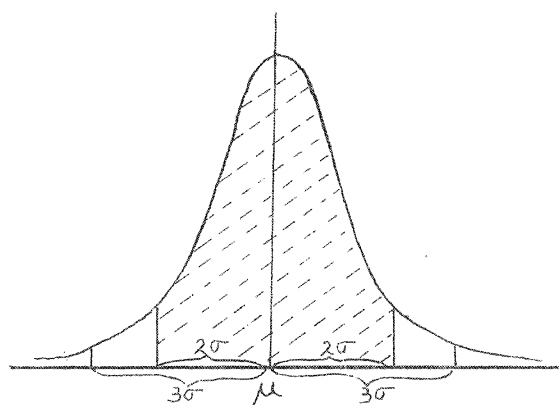


fig.2b 95,4, resp. 99,7% der waarnemingen ligt binnen de 2σ resp. 3σ grenzen ter weerszijden van μ_i .

Het gemiddelde μ_i en de spreiding σ van deze verdelingen zijn onbekend. Voor beide waarden kunnen wij een schatting geven en wel $\bar{x}_i = \overline{CT}_i$, dit is de gemiddelde CT per leeftijdsgroep, als schatting voor μ_i en

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-h} \sum_{i=1}^h \sum_{j=1}^{n_i} (x_{ij} - \bar{x}_i)^2}$$

als schatting voor σ .

Hierin is n = het totale aantal waarnemingen

h = het aantal leeftijdsgroepen

n_i = het aantal waarnemingen = de i^{de} leeftijdsgroep

$\bar{x}_i$ = de gemiddelde CT in de i^{de} leeftijdsgroep

i = de sommatie index van de groepen

j = de sommatie index van de waarnemingen binnen één groep.

Door nu aan weerszijden van de gemiddelde CT per leeftijdsgroep 25 resp. 35 uit te zetten verkrijgen wij een strook waarbinnen ongeveer 95,4% resp. 99,7% van alle waarnemingen zal liggen.

De vervanging van μ_i en σ door schattingen heeft tot gevolg, dat deze percentages enigszins onzeker zijn en iets kleiner kunnen zijn dan de opgegeven waarden.

3. Statistische bewerking van het materiaal

(Alle toetsingen zijn voor mannen en vrouwen apart uitgevoerd).

3.1 Verband tussen leeftijd en CT

Het verband tussen leeftijd en CT is getoetst met behulp van de rangcorrelatie methode van KENDALL. De gevonden overschrijdingskansen zijn vermeld in tabel I, waarbij een plus-teken achter een overschrijdingskans aangeeft, dat in de waarnemingen een (min of meer) overeenstemmend verloop is gevonden tussen de beide gegevens, m.a.w. dat als de één stijgt, ook de ander vaker in grootte toe- dan afneemt.

Achter elke overschrijdingskans is het aantal waarnemingen, waarop deze is gebaseerd, vermeld. Overschrijdingskansen $\leq 0,05$ (in de tabellen door onderstreping aangegeven) wijzen op de aanwezigheid van een systematisch verband van de beide vergeleken grootheden.

Conclusie:

(Bij de conclusies hebben wij alleen waarde gehecht aan overschrijdingskansen, die $\leq 0,05$ zijn).

Uit tabel I blijkt, dat er voor personen met een normale circulatie een duidelijke positieve correlatie aanwezig is tussen de leeftijd en de circulatietijd. Dit geldt eveneens voor patiënten met locale longafwijkingen.

Bij personen met andere ziekten dan locale longafwijkingen komt deze correlatie niet tot uiting in de gegevens van dit onderzoek. Deels kan dit te wijten zijn aan een te klein aantal waarnemingen in een bepaalde groep, voor het overige kan de invloed van de ziekte op de CT het verband tussen leeftijd en circulatietijd geheel of gedeeltelijk verstoren.

Ter illustratie dienen de figuren 3 a en b. In figuur 3a is de circulatietijd van de 24 vrouwen met locale longafwijkingen; in figuur 3b de circulatietijd van de 22 vrouwen met hypertensie tegen de leeftijd uitgezet.

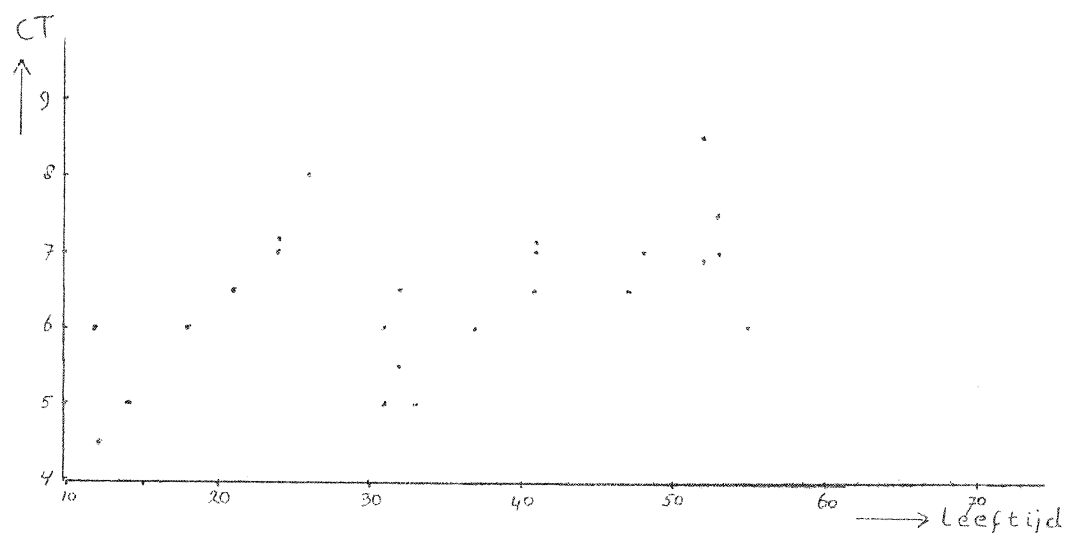


Fig. 3a Verloop van de CT met de leeftijd bij 24 vrouwen met locale longafwijkingen.

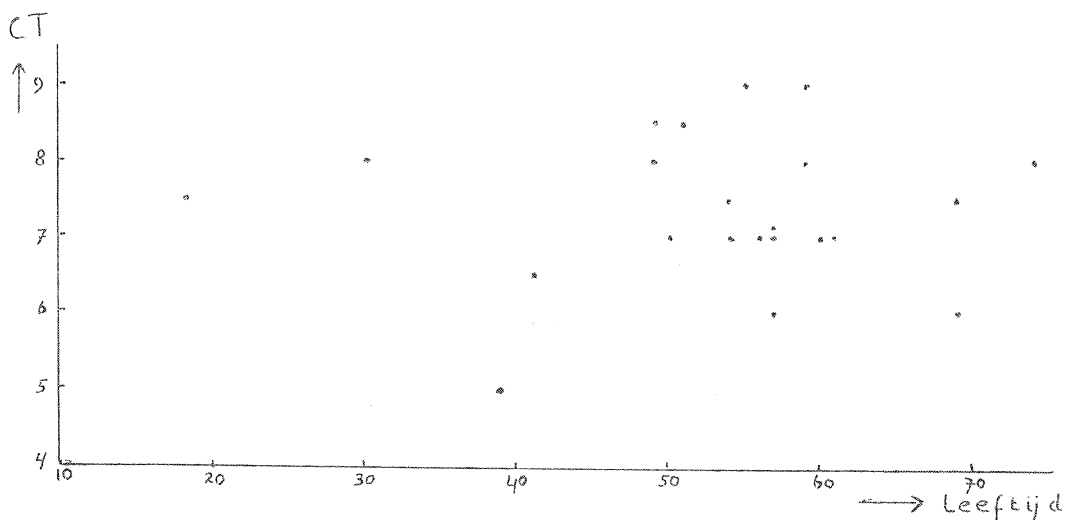


Fig. 3b Verloop van de CT met de leeftijd bij 22 vrouwen met hypertensie.

Het aantal waarnemingen in beide figuren is dus praktisch gelijk. Voor figuur 3a is een positieve correlatie tussen CT en leeftijd gevonden (overschrijdingskans 0,049 + zie tabel I). Men ziet uit de figuur, dat een dergelijke correlatie nog geenszins betekent, dat een scherpe en duidelijk zichtbare stijging met de leeftijd optreedt.

Voor figuur 3b kan men de hypothese, dat er geen correlatie bestaat, niet verwerpen (overschrijdingskans 0,93 - zie tabel I). Hier zou zich dus het geval voor kunnen doen, dat de ziekte op de circulatietijd een zodanige invloed heeft, dat het verband tussen CT en leeftijd wordt verstoord.

3.2 Verband tussen "extra"-gegevens en CT

De "extra"-gegevens zijn op dezelfde wijze bewerkt. Eerst is het verband onderzocht tussen deze gegevens en de leeftijd. Een systematisch verband werd echter in geen enkel geval gevonden. Daarna werd het verloop van de CT en dat van de "extra"-gegevens getoetst, eveneens met behulp van de rangcorrelatie methode van KENDALL. De overschrijdingskansen zijn vermeld in tabel I.

Conclusie:

Ten aanzien van de "extra"-gegevens is er bij dit onderzoek geen enkele aanwijzing gevonden voor een verband tussen deze gegevens en de CT.

3.3 Verband tussen ziekte en CT

Bij het vergelijken van de CT van patiënten, die aan een bepaalde ziekte lijden met die van personen met een ongestoorde circulatie, moet rekening worden gehouden met het feit, dat de circulatietijd met de leeftijd stijgt. Om deze reden is de vergelijking op de volgende wijze uitgevoerd. De patiënten zijn alle ingedeeld in de leeftijdsklassen 0-9, 10-19, ..., 80-89 jaar. Wij nemen nu aan, dat de CT in deze leeftijdsklassen slechts zo weinig stijgt, dat dit effect te verwaarlozen is. Nu worden de CT-en van patiënten lijdende aan een bepaalde ziekte voor elke leeftijdsklasse apart vergeleken met die van personen met normale circulatie met behulp van de toets van WILCOXON. Daarna zijn de resultaten van de verschillende leeftijdsklassen gecombineerd, zoals aangegeven is in paragraaf 2.4.

De verkregen overschrijdingskansen zijn opgenomen in tabel II, waarbij een plus-teken aangeeft, dat de CT van personen

met normale circulatie bij dit onderzoek kleiner is dan van personen met een bepaalde ziekte. Kleine overschrijdingskansen wijzen op de aanwezigheid van een systematisch verschil van het vermelde teken tussen de CT-en van de onderzochte groepen patiënten.

De toetsing is slechts uitgevoerd voor een aantal van de in de inleiding genoemde ziekten. Voor de andere ziekten waren de aantallen gegevens zo klein, dat statistisch onderzoek weinig zin had. Voorts zijn bij enkele ziekten bijna uitsluitend mannen of uitsluitend vrouwen onderzocht, hetgeen bepaalde vergelijkingen onmogelijk maakt.

Conclusie:

Uit tabel II volgt, dat vrouwen met hyperthyreoïdie een kortere circulatietijd hebben dan vrouwen met normale circulatie. Voor deze groep zijn de gegevens van de mannen niet statistisch onderzocht, daar het aantal daarvan te klein is. Voorts blijkt, dat mannen die aan longcarcinoom lijden, een langere CT hebben dan mannen met een normale circulatie. In deze groep kwamen slechts drie vrouwen voor, om welke reden geen uitspraak kan worden gedaan over de CT van vrouwen met longkanker.

3.4 Hebben mannen en vrouwen verschillende CT

Tussen de CT van enkele groepen patiënten en van personen met een normale circulatie is in paragraaf 3.3 geen systematisch verschil gevonden.

Deze groepen patiënten waren: mannen met emphyseem, mannen en vrouwen met locale longafwijkingen of met hypertensie.

Nu is het o.a. de bedoeling na te gaan, of de gevonden waarden van de circulatietijd te gebruiken zijn bij de diagnose van de patiënt. Voor de bovengenoemde ziekten kan echter op grond van het feit, dat bij dit onderzoek geen verschillen zijn gevonden, de waargenomen circulatietijd niet van diagnostische waarde zijn.

Voor iedere ziekte apart is het aantal onderzochte patiënten vrij gering, terwijl ook het aantal personen met normale circulatie niet zeer groot is. Indien nu de bovengenoemde groepen patiënten in CT niet verschillen van normalen, kunnen wij deze bij de normalen voegen, om zodoende hun aantal te vergroten. Deze procedure wordt reeds min of meer gerechtvaardigd door de gevonden uitkomsten, doch ter uiteindelijke controle werden de genoemde groepen ook nog tezamen genomen vergeleken met de normalen, wederom met behulp van de toets van WILCOXON.

Het zou n.l. kunnen zijn, dat hierbij, juist wegens het door de samenvoeging verkregen grotere aantal, wel een verschil zou worden ontdekt, dat boven, wegens de geringe aantallen in de afzonderlijke groepen, niet kon worden aangetoond. Noch bij de vrouwen, noch bij de mannen werd echter langs deze weg enige aanwijzing voor een verschil gevonden.

De gegevens van deze groepen patiënten konden daarom worden gevoegd bij de gegevens van de personen met een normale circulatie en wij zullen de zo verkregen groepen verder aanduiden met "normale" mannen resp. vrouwen.

Voor deze groep "normale" mannen en vrouwen is het verschil van de CT tussen mannen en vrouwen onderzocht met behulp van de toets van WILCOXON, toegepast op de gegevens van iedere leeftijdsgroep apart. De resultaten zijn wederom gecombineerd zoals beschreven in 2.4 (zie tabel III).

In figuur 4 is de gemiddelde CT per leeftijdsgroep voor "normale" mannen en vrouwen tegen de leeftijdsgroep uitgezet. Voor de overzichtelijkheid zijn de punten in deze figuur door lijnen met elkaar verbonden, doch deze lijnen hebben verder geen betekenis.

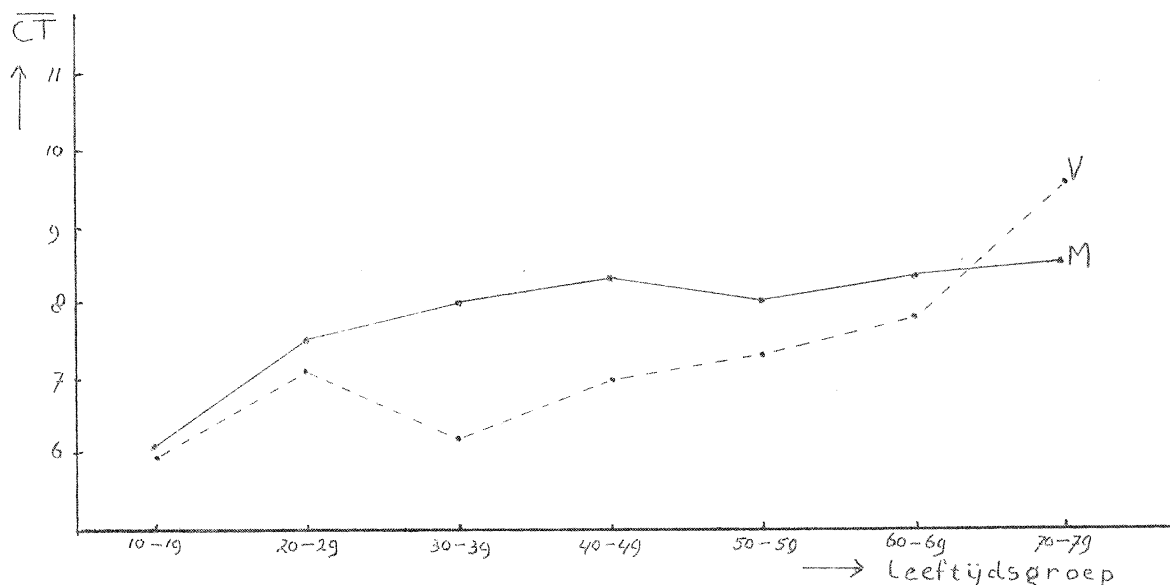


Fig.4 Gemiddelde CT per leeftijdsgroep voor "normale" mannen (—————) en voor "normale" vrouwen (----).

Conclusie:

Uit tabel III volgt, dat de circulatietijd van de "normale" mannen systematisch langer is dan de circulatietijd van de "normale" vrouwen (overschrijdingskans $k < 0,0001 +$, zie ook figuur 4).

3.5 Twee grenzen van de CT per leeftijdsgroep waarbinnen de CT van praktisch alle personen, zonder afwijking in de bloedcirculatie, ligt

Op de in paragraaf 2.5 beschreven wijze is voor de "normale" mannen en vrouwen de waarde van s bepaald. Deze waarden zijn: voor de "normale" mannen $s = 1,148$
en voor de "normale" vrouwen $s = 1,052$.

In figuur 5a, waarin de gemiddelde CT per leeftijdsgroep voor "normale" mannen is uitgezet, zijn tevens de 25 resp. 35 grenzen aangegeven. Binnen de 35 grenzen ligt de CT van praktisch alle "normale" mannen.

In figuur 5b geldt hetzelfde voor de "normale" vrouwen. In beide figuren zijn ook de 25 grenzen, waarbinnen ongeveer 95% van alle waarden van de CT ligt aangegeven.

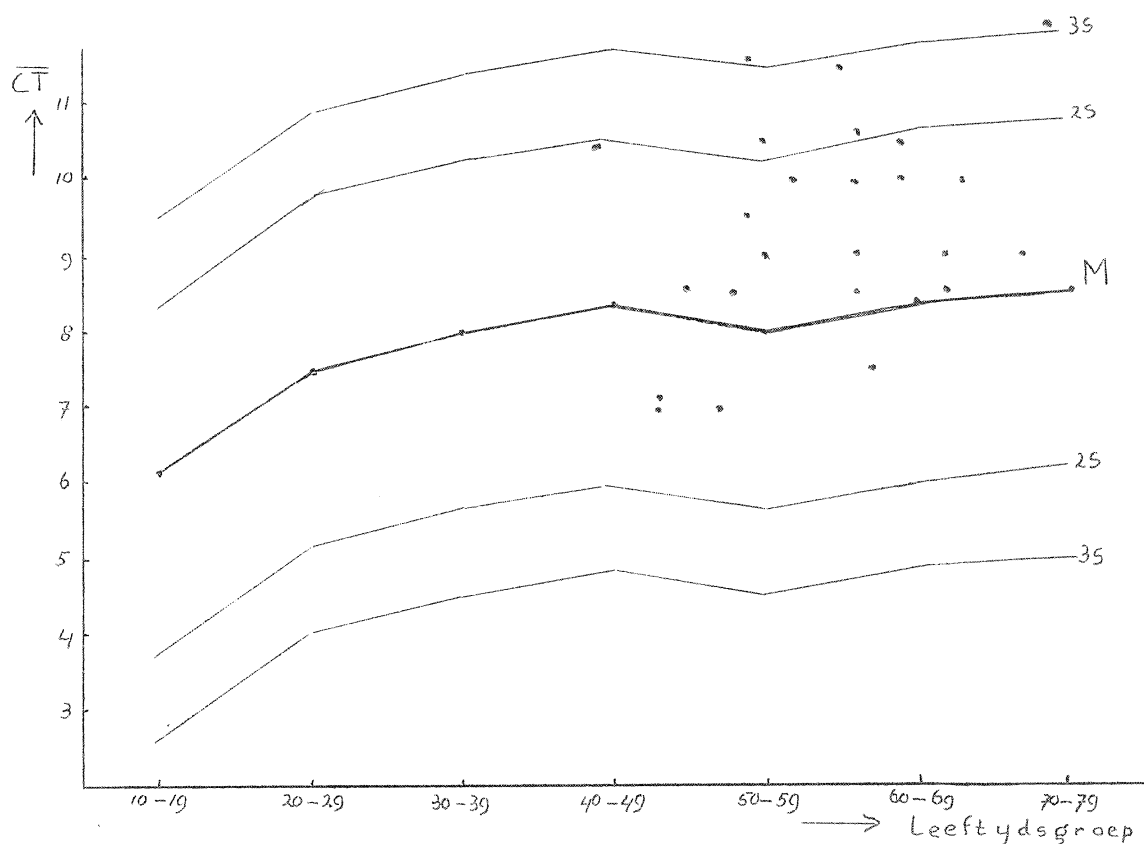


Fig. 5a Gemiddelde CT per leeftijdsgroep voor "normale" mannen met 25 en 35 grenzen.
Hierin zijn ook de gegevens van de longcarcinoom patiënten uitgezet.

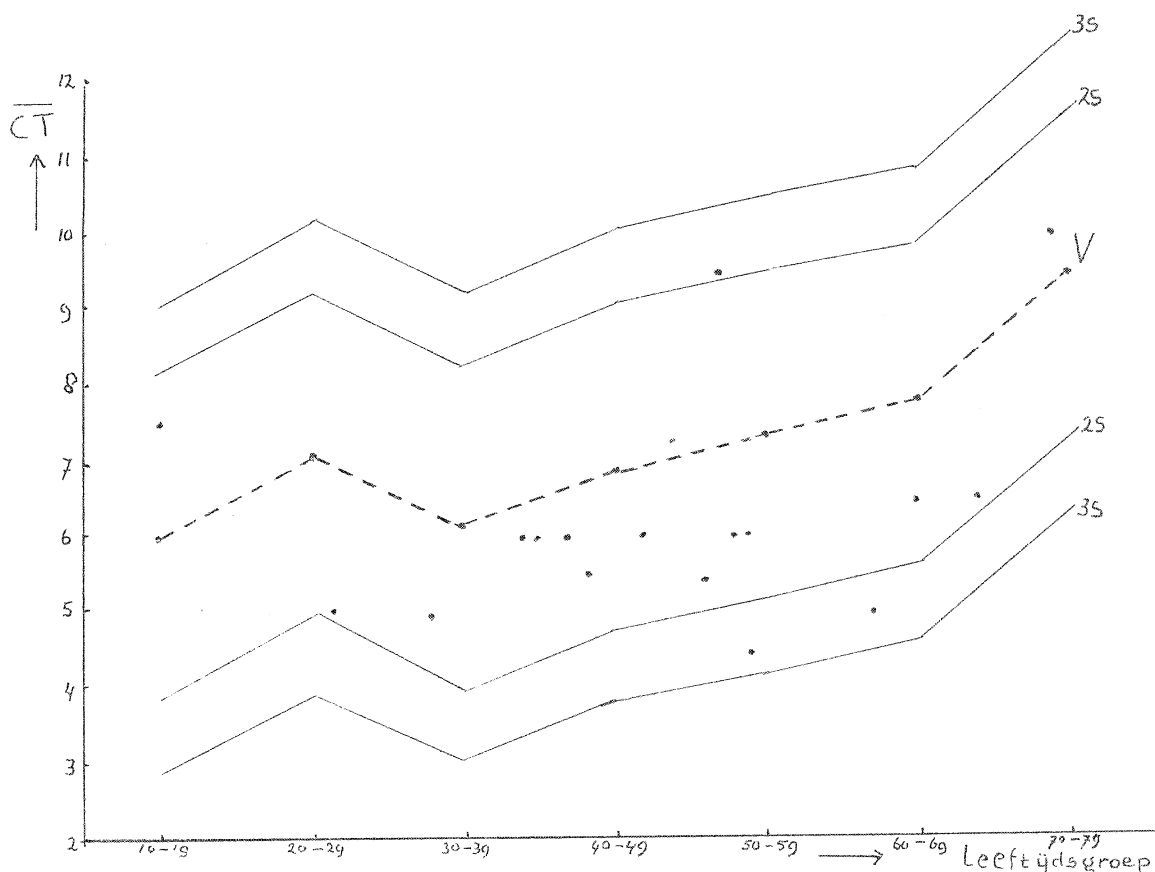


Fig. 5b Gemiddelde CT per leeftijdsgroep voor "normale" vrouwen met 2s en 3s grenzen. Hierin zijn ook de gegevens van de hyperthyreoïdie patiënten uitgezet.

Deze bepaling van de grenzen der CT-waarden berust op verschillende benaderingen: in de eerste plaats is een normale verdeling van de CT verondersteld met dezelfde spreiding σ voor iedere leeftijdsgroep en verder zijn voor het ware gemiddelde μ per leeftijdsgroep en de ware spreiding σ , schattingen gebruikt.

Sommige van deze onderstellingen, b.v. de gelijkheid der spreidingen, zou men statistisch kunnen toetsen, terwijl ook de mogelijkheid aanwezig is verder geperfectioneerde statistische methoden toe te passen, om aan de het laatstgenoemde benadering tegemoet te komen. Verder zou men een (kromme) regressielijn aan kunnen passen in plaats van de gevonden gemiddelden onveranderd te handhaven, zoals hier is gedaan. Van al deze verfijningen is hier afgezien, omdat de grootste onzekerheden van dit onderzoek liggen in de samenstelling van het materiaal uit verschillende groepen van patiënten, niet alleen voor de groepen "normalen", die hier zijn gebruikt, maar ook voor de oorspronkelijke groep. Het gebruik van een dergelijke inhomogene groep is echter nodig, daar een vrij groot aantal waarnemingen nodig is, om de hier beschreven methode met succes toe te pas-

sen. Het gebruik van de bovengenoemde meer geperfectioneerde statistische analyse methoden zou nu echter slechts tot een schijn-precisie leiden, daar de inhomogeniteit van het materiaal niet opgeheven zou worden. Het leek ons daarom beter te volstaan met de gebruikte benaderende methode en de figuren zo te tekenen, dat de bestaande onzekerheden daarin min of meer tot uitdrukking worden gebracht. Men houde daarom rekening met het globale karakter der opgegeven percentages.

Ter verkrijging van enig inzicht in de diagnostische waarde die bepaling van de CT zou kunnen bieden, hebben wij in figuur 5a ook de waarden der CT van de mannen, die lijden aan longcarcinoom tegen de leeftijd uitgezet. In paragraaf 3.3 hebben wij immers gezien, dat de circulatietijd van deze patiënten systematisch langer is dan de circulatietijd van normale personen.

Hoewel bijna alle waarnemingen der CT van de mannen met longcarcinoom hoger liggen dan de gemiddelde waarde van de CT per leeftijdsgroep van de "normale" mannen liggen zij toch nog lager dan de 3s bovengrens. Hieruit blijkt, dat de verlengde CT in bepaalde gevallen wel als symptoom beschouwd kan worden, doch dat de diagnostische waarde ervan op zichzelf betrekkelijk gering is, daar de verhoging meestal niet zo groot is, dat alleen op grond daarvan reeds tot afwijking van het normale kan worden besloten.

In figuur 5b zijn de waarden der CT van de vrouwen die lijden aan hyperthyreoïdie tegen de leeftijd uitgezet. Uit tabel II bleek reeds, dat de circulatietijd van deze vrouwen systematisch korter is dan de circulatietijd van de normale vrouwen. Hier liggen de CT-waarden practisch allemaal tussen de lijn die de gemiddelde CT per leeftijdsgroep verbindt en de 3s ondergrens. De situatie is hier dus van dezelfde aard als bij de in de vorige alinea behandelde ziekte.

Conclusie:

Voor de "normale" mannen en vrouwen zijn met behulp van de figuren 5a en 5b twee grenzen van de CT aan te geven, waarbinnen de CT van practisch alle personen van de betreffende leeftijdsgroep zal liggen. De 2 aangegeven nauwere grenzen geven het gebied aan, waarbinnen ongeveer 95% der waarden van de CT ligt. Deze figuren dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt, aangezien zij op samengesteld materiaal zijn gebaseerd en een benaderd karakter bezitten. Zij geven echter wel een duidelijk beeld van de ligging der mannelijke longcarcinoom - resp. vrouwelijke

hyperthyreoïdie-patiënten t.o.v. de normalen, zodat men de diagnostische waarde van de CT voor deze beide ziekten op grond van deze figuren kan beoordelen.

4. Samenvatting

(Alle toetsingen zijn voor mannen en vrouwen apart uitgevoerd)

Vraag 1 Is er verband tussen leeftijd en CT ? (vgl. tabel I)

Voor normale personen en patiënten met locale longafwijkingen is een positieve correlatie tussen de leeftijd en de circulatietijd aangetoond.

Voor de overige groepen patiënten komt deze correlatie niet tot uiting in de gegevens van dit onderzoek. Deels kan dit te wijten zijn aan een te klein aantal waarnemingen in een bepaalde groep, voor het overige kan de invloed van de ziekte op de CT het verband tussen leeftijd en circulatietijd geheel of gedeeltelijk verstoren.

Vraag 2 Is er verband tussen de CT en de "extra"-gegevens? (vgl. tabel I)

Ten aanzien van de "extra"-gegevens is er bij dit onderzoek geen enkele aanwijzing gevonden voor het verband tussen deze gegevens en de CT.

Vraag 3 Veroorzaakt een ziekte een afwijking van de CT ? (vgl. tabel II)

Uit het onderzoek bleek, dat vrouwen met hyperthyreoïdie een systematisch kortere CT hebben dan de normale vrouwen. Voor deze groep zijn de gegevens van de mannen niet statistisch onderzocht, daar het aantal daarvan te klein is.

Voorts bleek, dat mannen, die aan longcarcinoom lijden een systematisch langere CT hebben dan mannen met een normale circulatie. In deze groep kwamen slechts 3 vrouwen voor, om welke reden geen uitspraak kan worden gedaan over de CT van vrouwen met longkanker.

Voor de mannen met emphyseem, locale longafwijkingen of hypertensie en de vrouwen met locale longafwijkingen of hypertensie kon geen verschil in CT met de normale personen worden aangetoond.

Voor patiënten met anaemie, angina pectoris, asthma bronchiale, vrouwen met emphyseem of longcarcinoom en mannen met

hyperthyreoïdie kon op grond van het geringe aantal waarnemingen geen enkele uitspraak worden gedaan.

Vraag 4 Is de CT van mannen en vrouwen verschillend?

(vgl. tabel III
en fig. 4 op pag. 14)

Uit het onderzoek bleek, dat de circulatietijd van de normale mannen en van die mannen, die op grond van de gevonden waarde van de CT niet van de normale mannen zijn te onderscheiden, systematisch langer is dan de circulatietijd van de normale vrouwen en de op grond van de gevonden waarde van de CT, niet van normale te onderscheiden zieke vrouwen.

Vraag 5 Kunnen er voor personen zonder afwijking in de CT
(zie fig. 5 op twee waarden van de CT worden opgegeven, waar-
pag. 15 en 16) binnen de CT van bijna al deze personen ligt?

Dit is onderzocht voor de groep mannen bestaande uit: de normale mannen en de mannen met die ziekten, waarbij geen afwijking in de CT werd gevonden, n.l. emphyseem, locale longafwijkingen of hypertensie en analoog voor de groep vrouwen bestaande uit de normale vrouwen en de vrouwen met locale longafwijkingen of hypertensie.

Voor deze "normale" mannen en vrouwen zijn met behulp van de figuren 5a en 5b (zie pag. 15 en 16) twee grenzen van de CT aan te geven, waarbinnen de CT van praktisch alle personen van de betreffende leeftijdsgroep zal liggen. De twee aangegeven nauwere grenzen geven het gebied aan waarbinnen ongeveer 95% der waarden van de CT ligt.

Deze figuren dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt aangezien zij op samengesteld materiaal zijn gebaseerd en een benaderd karakter bezitten. Zij geven echter wel een duidelijk beeld van de ligging der mannelijke longcarcinoom - resp. vrouwelijke hyperthyreoïdie-patiënten t.o.v. de normalen, zodat men de diagnostische waarde van de CT voor deze beide ziekten op grond van deze figuren kan beoordelen.

Litteratuur

- [1] van Eeden, Constance en Ir Doraline Wabeke, Handleiding voor de toets van WILCOXON (vervolg):
Exacte behandeling als er gelijke waarnemingen zijn. Rapport S 176 (M 65A) van de Statistische Afdeling van het Mathematisch Centrum, Amsterdam, 1955.
- [2] van Eeden, Constance. Methoden voor het vergelijken, toetsen en schatten van onbekende kansen.
Statistica 7 (1953), 141-162.
- [3] Hemelrijk, J. Het combineren van onafhankelijke toetsen, Memorandum S 73 (M 17a) van de Statistische Afdeling van het Mathematisch Centrum, Amsterdam.
- [4] Hemelrijk, J. Note on WILCOXON's two sample test when ties are present, Ann.Math.Stat.23 (1952), 133-135.
- [5] Hemelrijk, J en H.R. van der Vaart, Het gebruik van één- en tweezijdige overschrijdingskansen voor het toetsen van hypothesen. Statistica 4 (1950) p. 54-66.
- [6] Kaarsemaker, L en A. van Wijngaarden, Tables for use in rankcorrelation, Rapport R 73 van de Rekenafdeling van het Mathematisch Centrum, Amsterdam (1952).
- [7] Kendall, M.G. Rankcorrelation Methods, London 1948.
- [8] Sillitto, G.P. The Distribution of Kendall's coëfficient of rankcorrelation in rankings containing ties. Biometrika 34 (1947), p.36-40.
- [9] Wabeke, Ir Doraline en Constance van Eeden, Handleiding voor de toets van WILCOXON, Rapport S 176 (M 65) van de Statistische Afdeling van het Mathematisch Centrum, Amsterdam (1955).
- [10] Wilcoxon, F. Individual comparisons by ranking methods, Biometrics 1 (1945), p.80-83.
- [11] Trendtoets met behulp van rangcorrelatie, Memorandum S 73 (M 13a) van de Statistische Afdeling van het Mathematisch Centrum, Amsterdam.

Tabel II

Resultaten van de vergelijking van circulatietijden van groepen patiënten

Een + teken geeft aan, dat de tweede groep een kortere circulatietijd heeft dan de eerste groep

	k	aantallen
Emphyseem m - normale m	0,83 +	11-22
Hypertensie m - normale m	0,62 +	10-22
Hypertensie v - normale v	0,77 +	22-34
Hyperthyreoïdie v - normale v	0,003 -	16-39
Locale longafwijking m - normale m	0,92 -	33-33
Locale longafwijking v - normale v	0,34 -	24-29
Longcarcinoom m - normale m	0,016 +	22-22

Tabel III

Resultaat van de vergelijking van de circulatietijden van een groep mannen en een groep vrouwen

Een + teken heeft dezelfde betekenis als in Tabel II

	k	aantallen
normale mannen en mannen met emphyseem locale longafwijkingen of hypertensie - normale vrouwen en vrouwen met locale longafwijkingen of hypertensie	$< \frac{0,0001}{+}$	91-85