

Rapport S 43, door

J. Hemelrijk en
T.J. Terpstra,

Statistische Onderzoek van titratie-krommen van
bloedsera van gezonden en kankerpatiënten.

1. Inleiding.

In het najaar van 1949 is in het fysisch-chemisch laboratorium van de Landbouw-Hoogeschool te Wageningen (directeur Prof. Dr H.J.C. Tendeloo) het volgende experiment verricht:

Titratie-krommen zijn bepaald van bloedsera van gezonden en kanker-patiënten, door de pH van het serum te meten als functie van het aantal toegevoegde milli-aequivalenten N_{aOH} . (Alvorens getitreerd werd, was reeds een weinig HCl en KCl aan 't serum toegevoegd, zodat de titratie-krommen op een horizontale verschuiving na bepaald zijn).

Het doel van dit experiment is, systematische verschillen op te sporen tussen de titratie-krommen van kanker-patienten en eventueel van patienten met een andere ziekte, en die van gezonden. Wanneer namelijk dergelijke verschillen bestaan, kunnen deze wellicht van dienst zijn bij het stellen van een diagnose, terwijl zij ook overigens wetenschappelijke betekenis kunnen bezitten.

Daar de titratie-krommen van de gezonden en de kankerpatienten globaal genomen steeds van dezelfde gedaante zijn (deze gedaante is aangegeven in grafiek 1), zodat op het oog niet direct een karakteristiek verschil tussen de twee groepen krommen te zien is, is op verzoek van Prof. Dr H.J.C. Tendeloo door de Statistische Afdeling van het M.C. hiernaar een meer verfijnd onderzoek ingesteld, waarbij van mathematisch-statistische hulpmiddelen gebruik is gemaakt.

Het door de Afdeling verwerkte waarnemingsmateriaal is in gedeelten ontvangen. Het eerst verstrekte materiaal bestond uit de volgende twee groepen:

Groep A,: Titratie-krommen van 12 kanker-patienten (serumnummers 1001 t/m 1012), bepaald tussen 17 October en 8 November 1949.

Groep A,: Titratie-krommen van 2 gezonden (serumnummers I en III), bepaald op 10 en 11 Maart 1950,

benevens 2 titratie-krommen van diabetes-patienten (serumnummers II en 91), getitreerd op 15 Maart 1950.

Aan resultaten van A₁ en A₂ werden aanwijzingen ontleend voor het verdere onderzoek, dat vervolgens tot de gegevens van de volgende twee groepen leidde (waarbij er vooral voor gezorgd werd meer gegevens omtrent gezonden te verzamelen).

Groep B₁: Titratie-krommen van 11 kanker-patienten (serumnummers 1013 t/m 1023), bepaald tussen 21 Februari en 20 Maart 1950.

Groep B₂: Titratie-krommen van 13 gezonden (serumnummers 1027 t/m 1039), bepaald tussen 25 April en 15 Mei 1950.

Daar deze indeling steeds weer ter sprake komt, duiden we de groepen in 't vervolg gemakshalve aan met de letters A₁, A₂, B₁ en B₂.

In de maand Juni zijn vervolgens nog twee groepen titratie-krommen in ons bezit gekomen:

- 1°. een groep van 8 diabetes-patienten (getitreerd in Mei 1950);
- 2°. een groep van 10 t.b.c.-patienten (getitreerd in Mei 1950).

2. Voor-onderzoek van Materiaal A.

- 2.1. Uit de titratie-krommen kunnen z.g.n. buffer-krommen bepaald worden, door de grootheid

$$\pi = \frac{\Delta m}{\Delta \varphi_H}$$

uit te zetten als functie van de φ_H . (m is het aantal toegevoegde milli-aequivalenten NaOH).

Bij het eerst ontvangen materiaal A, waren enkele van deze bufferkrommen reeds bepaald, n.l. voor de 2 gezonden van groep A₁, voor 2 patienten met baarmoederkanker (serumnummers 1008 en 1011), 2 patienten met Ca-mammae (serumnummers 1002, 1003 en 1006) en twee diabetes-patienten (serumnummers II en 91).

- 2.2. Uit de gemiddelden van deze bufferkrommen van de 2 gezonden, van de 2 baarmoeder-kanker-patienten, de 3 Ca-mammae-patienten en de 2 diabetes-patienten (zie grafiek 2) viel op te merken, dat de gemiddelde π -waarden voor de ^{gezonden} kanker-patienten in het interval $4 < \varphi_H < 5$ van die der overige ^{groepen} afweken (n.l. ^{groter} kleiner waren) en overigens ongeveer gelijk, wat een aanwijzing was, om juist in dit interval naar verschillen tussen de groepen titratie-krommen te gaan zoeken. Verder bleek dit interval, naar ons meegedeeld werd, ook op fysiologische gronden een speciale plaats in te nemen.

- 2.3. Opvallend was verder, dat de bufferkrommen, zowel voor gezonden als kanker-patienten, in het interval $4 < p_H < 6$ min of meer rechtlijnig waren, wat aanleiding was, aan de gevonden punten een parabool aan te passen.

3. Aangepaste en met de hand getrokken krommen.

Bij deze aanpassing bleek het verschil tussen met de hand getrokken krommen en de corresponderende aangepaste krommen aanzienlijk geringer te zijn, dan het verschil tussen ieder willekeurig tweetal titratiekrommen, ook zelfs als voor dit tweetal krommen twee bepalingen van dezelfde titratiekromme genomen werden. De door de aanpassing verkregen nauwkeurigheid is dus een schijn-nauwkeurigheid, waarvan geen resultaten verwacht mogen worden, die niet ook door middel van met de hand aangepaste krommen zouden kunnen worden verkregen. In verband hiermede en in verband met het feit, dat de mathematische aanpassing voor het gehele materiaal zeer tijdrovend zou zijn is na enig vooronderzoek overgegaan tot het gebruik van met de hand aangepaste krommen. Daar de waarnemingspunten zeer goed op een vloeiende kromme liggen, die echter niet precies een parabool is, maar licht om de aangepaste parabool heen slingert, heeft deze methode bovendien het voordeel, dat plaatselijk zeer nauwkeurig kan worden aangepast, hetgeen, zoals uit punt 4 blijkt, voor het onderzoek van belang is.

4. De grootte α , die voor het onderscheid der krommen is uitgezocht:

De grootte α , gebruikt voor het onderzoek naar een verschil tussen de titratie-krommen van gezonden en kanker-patienten, is gedefinieerd als het verschil der abscissen van de titratie-kromme, behorende bij $p_H = 5.2$ en $p_H = 4.2$ (notatie $\alpha = x_{5.2} - x_{4.2}$). Deze grootte α stelt dus voor: 10 x het aantal milli-aequivalenten $NaOH$, dat toegevoegd moet worden aan het serum, om de p_H te doen toenemen van 4.2 tot 5.2.

De grootte α is op bovenstaande wijze gekozen, omdat voor $p_H < 4.2$ de titratie-kromme te horizontaal gaat lopen, zodat het snijpunt met een lijn $p_H = \text{constant}$ moeilijk te bepalen wordt, terwijl voor $p_H > 5.2$ de kromme vrijwel verticaal gaat lopen, zodat de α nauwelijks meer toeneemt.

Bovendien zijn op ons verzoek in het interval $4 < p_H < 5.5$ veel waarnemingen gedaan, wat de nauwkeurigheid der α -waarden ten goede komt.

5. Toegepaste toetsingen.

5.1. Opmerkingen: a. De uitkomst van de toetsing van een hypothese H wordt steeds gegeven in de vorm van een door de letter ε aangegeven overschrijdingskans. Dit is de, volgens een bij de toetsingsmethode behorende, wijze berekende kans, dat, indien de hypothese H juist is, toch een resultaat als het gevondene of een nog minder waarschijnlijk resultaat verkregen zal worden. Is ε klein, dan verwerpt men de hypothese, is ε groot, dan verwerpt men de hypothese niet. Dit laatste betekent echter niet, dat men de hypothese zonder voorbehoud aanvaardt; zonder dieper op deze kwestie in te gaan vermelden wij slechts, dat men om deze reden de hypothese H , indien mogelijk, zo kiest, dat verwerping ervan het resultaat is, dat men, in verband met het onderzoek, het belangrijkste acht. Gewoonlijk wordt H verworpen, als $\varepsilon \leq 0,05$ is. Men spreekt dan veelal van een "significante" uitkomst. Hoe kleiner ε is, des te zekerder is de conclusie. De waarde 0,05, die bij dit onderzoek ook is gebruikt, wordt de onbetrouwbaarheidsdrempel (Eng.: level of significance) genoemd. Geeft men de onbetrouwbaarheidsdrempel de waarde α dan kan men in een fractie van ongeveer α der gevallen, waarin een juiste hypothese wordt getoetst, ten onrechte verwerping van deze hypothese verwachten. Voor $\alpha = 0,05$ zal ten onrechte verwerping dus gemiddeld 1 op de 20 maal verwacht worden, bij het toetsen van juiste hypothesen.

b. Op bijlage I zijn de α -waarden en verdere gegevens van de titratie-krommen getabelleerd, welke gebruikt worden voor de verschillende toetsingen.

5.2. Duplo-bepalingen.

Allereerst is de symmetrie-toets van J. Hemelrijk [1] toegepast op de α -waarden van titratie-krommen, waarvan duplo bepalingen gegeven zijn, om te onderzoeken of beide bepalingen als onafhankelijke bepalingen van eenzelfde kromme kunnen worden beschouwd. In het kort komt deze toets op het volgende neer: voor de titratie-kromme en zijn duplo-bepaling (met "duplo-bepaling" wordt de tweede titratie van hetzelfde serum bedoeld) zijn grafisch de α -waarden bepaald, resp. α_1 en α_2 (zie bijlage I). Wanneer nu als hypothese H_0 aangenomen wordt, dat inderdaad de beide bepalingen onafhankelijke bepalingen van eenzelfde kromme zijn, dan zal de grootte $\alpha_1 - \alpha_2$ als stochastische variabele beschouwd, een waarschijnlijkheidsverdeling bezitten, die symmetrisch t.o.v. 0 is.

De hypothese, die getoetst wordt, houdt in, dat H_0 voor ieder stel van twee bepalingen van één serum vervuld is. De toetsingsmethode kan worden toegepast

- 1°. zonder een alternatieve hypothese te specificeren.
- 2°. met als alternatieve hypothese een verschuiving van één of meer der stochastische variabelen $\alpha_1 - \alpha_2$ in éénzelfde richting.

Als uitkomsten van deze toetsingen zijn resp. de overschrijdingskansen $\varepsilon = 0,007$ en $\varepsilon = 0,005$ verkregen, wat, zoals uit de in bijlage I vermelde waarden van α_1 en α_2 blijkt, meer populair gezegd, betekent, dat de α_2 -waarden der duplo-bepalingen merendeels groter zijn dan de α_1 -waarden der eerste krommen, en dat dit effect niet toevallig is.

We moeten hieruit dus concluderen, dat bij de volgende toetsingen de groep der oorspronkelijk krommen (die de α_1 -waarden geven) en de groep der duplo-krommen (die de α_2 -waarden geven) als twee geheel verschillende groepen beschouwd moeten worden. In het verslag ^{over} gebruiken we bij de toetsingen dan ook slechts één der groepen en wel de oorspronkelijke titratie-krommen, aangezien er hiervan het meest beschikbaar zijn.

Het systematische verschil, dat tussen de eerste en tweede bepaling bestaat, wijst op een systematisch verschil in de meetmethode voor deze beide bepalingen. Ook is het mogelijk, dat tussen beide bepalingen in een systematische verandering van het serum plaats vindt.

Zoaling geen aequivalentie van beide bepalingen is bereikt, kan men de voordelen, die gewoonlijk aan het verrichten van duplo-bepalingen verbonden zijn, niet uitbuiten.

5.2. Vergelijking van twee groepen:

a. Om te onderzoeken of de titratie-krommen der verschillende groepen, wat betreft hun α -waarden, werkelijk systematisch van elkaar afwijken, is de Toets van Wilcoxon toegepast [2].

Deze toets beruht op het bepalen van een statistische grootheid u , die, wanneer de groepen niet verschillend worden ondersteld, een bekende verdeling bezit. De "statistic" u is gedefinieerd als het aantal paren (x_i, y_j) , waarbij $x_i < y_j$ ($i = 1, \dots, m; j = 1, \dots, n$) is; de x_i stellen de m waargenomen α_1 -waarden van de ene groep en y_j de n waargenomen α_2 -waarden van de andere groep voor. Is u groot, dan betekent dit, dat de x -waarden merendeels links van de y -waarden liggen, en andersom.

Uit bijlage II is af te lezen, dat de toets, toegepast op de groepen A_1 en A_2 , waaruit het eerst ontvangen waarnemingsmateriaal bestond, een tweezijdige overschrijdingskans $\varepsilon = 0.06$ geeft.

b. Opgemerkt dient echter te worden, dat met behulp van gemiddelde bufferkrommen (zie par. 2) het, voor het aantreffen van een verschil tussen de groepen titratie-krommen, "gunstige" interval $4 < \varphi_H < 5$ is gekozen, hetgeen betekent, dat de zojuist genoemde waarde der overschrijdingskans $\varepsilon = 0.06$ te klein is.

7 eigenlijk

c. Echter gaf de gevonden uitkomst, tezamen met de kleine uitgebreidheid van groep A_2 , wel een aanwijzing op redelijke kans van slagen bij verder onderzoek met grotere aantallen, hetgeen leidde tot het verzamelen van materiaal B.

5.3. Om na te gaan of het geslacht een systematische invloed heeft op de grootte der α -waarden is de toets van Wilcoxon toegepast op de 2 groepen, die men verkrijgt, door één bepaalde groep (b.v. β_1) te splitsen naar geslacht. Uit de voor gevonden waarden, vermeld op bijlage II, lezen we af, dat geen rekening gehouden behoeft te worden met het geslacht, daar nergens een significant verschil geconstateerd wordt.

5.4. Ook werd de mogelijkheid overwogen, dat de leeftijd de grootte der α -waarden systematisch zou beïnvloeden.

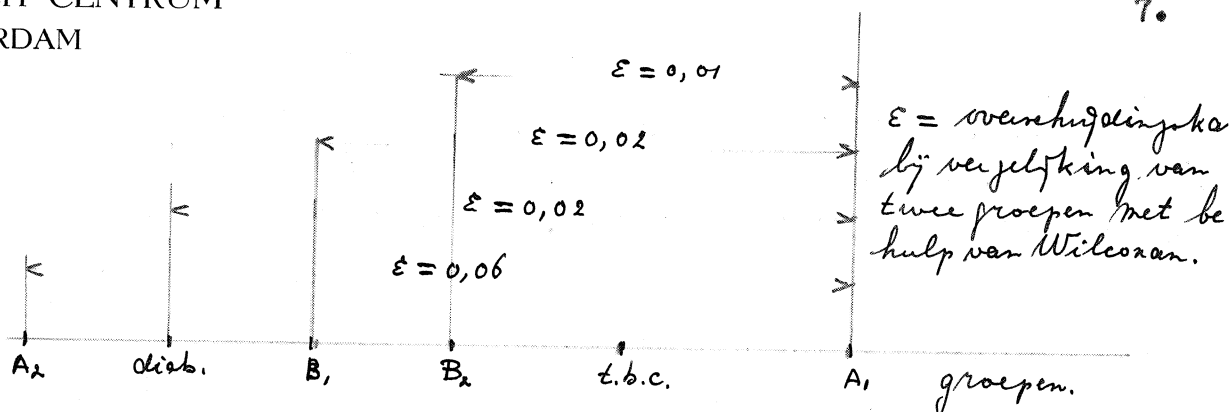
Uit grafiek 3, waarin de α -waarden tegen de leeftijd uitgezet zijn, blijkt, dat ^{echter} geen correctietermen wegens de leeftijd voor de α -waarden ingevoerd behoeven te worden.

Uit 5.3. en 5.4. is duidelijk, dat splitsing der groepen naar leeftijd of geslacht ^{eveneens} overbodig is. De toets van Wilcoxon werd daarom op de gehele groep toegepast.

5.5. Met behulp van de toets van Wilcoxon zijn de onderlinge verschillen tussen alle groepen titratie-krommen onderzocht, waarvan de uitkomsten (in de vorm van tweezijdige overschrijdingskansen ε) in bijlage II samengevat zijn.

Opmerking: Bij deze verwerking vielen in sommige groepen enkele waarnemingsseries uit, omdat het aantal punten in de buurt van de ordinaatwaarden $\varphi_H = 4.2$ en $\varphi_H = 5.2$ niet voldoende was.

5.6. Een algemeen overzicht van de "steilheid" der krommen en de optredende significanties geven onderstaande schema's:



van links naar rechts neemt de "steilheid" der kromme toe, d.w.z. de α , af.

	A_1	A_2	B_1	B_2	diab.	t.b.c.
A_1		0,06	0,02	0,01	0,02	0,07
A_2			0,45	0,11	0,40	0,12
B_1				0,45	0,51	0,38
B_2					0,35	0,60
diab.						0,27
t.b.c.						

Overschrijdingkansen bij de paarswijze vergelijking van de groepen titratie-krommen.

5.7. Uit deze schema's is te concluderen, dat groep A_1 (kanker) een speciale plaats inneemt, daar deze significant verschilt van alle andere groepen, uitgezonderd de groep der t.b.c.-patienten, hoewel ϵ hiervoor klein is (0.07), terwijl verder geen significanties optreden. (Opmerking: als significantie-grans hebben wij steeds $\epsilon = 0.05$ genomen).

Opmerkelijk is, dat de tweede groep kanker-pateinten B_1 , niet significant verschillend is van één der andere groepen, uitgezonderd weer groep A_1 .

Als gevolg hiervan kan het bijzondere gedrag van groep A_1 , niet geweten worden aan het feit, dat deze groep uit kanker-patienten bestaat.

De groep krommen van t.b.c.-patienten is volgens de toets van Wilcoxon, toegepast op de grootheid α niet van de overige groepen titratie-krommen te onderscheiden. Hetzelfde geldt voor de groep titratie-krommen der diabetes-patienten, behalve dat deze groep significant verschilt van groep A_1 , ($\epsilon = 0.02$).

6. Nader onderzoek der Bufferkrommen:

6.1. In § 2 hebben slechts de gemiddelde bufferkrommen van enkele kleine groepen titratie-krommen van patienten met verschillende ziektes gediend voor het opsporen van het gunstige interval $4 < pH < 5$, daar vooralsnog niet meer materiaal voorhanden was.

Langzamerhand is echter steeds meer materiaal in ons bezit gekomen, zodat het volledigheidshalve wel gewenst ^{was} is te onderzoeken of er niet een gunstiger interval bestaat dan het interval $4 < p_H < 5.2$ voor het opsporen van significante verschillen tussen titratiekrommen van kanker-patienten en die van gezonden.

Daartoe zijn van de titratie-krommen der kanker-patienten uit groep B, en van de gezonden uit groep B, de bufferkromme bepaald en vervolgens de gemiddelde krommen ~~bepaald~~ voor beide groepen berekend en weergegeven in grafiek 4; uit deze grafiek blijkt, dat achteraf geen anmerkelijk gunstiger interval voor onderscheid der titratie-krommen te vinden was, dan het interval $4 < p_H < 5.2$.

7. Daar het tot nu toe verkregen resultaat niet aan de verwachtingen voldeed, terwijl het vinden van een eventueel aanwezig verschil uit medisch oogpunt zeer belangrijk is, zijn verschillende pogingen verricht, om een verschil van andere aard te vinden tussen de krommen van gezonden en kanker-patienten. Daar deze pogingen niet tot een behoorlijk resultaat hebben geleid, worden zij niet in detail vermeld.

8. Conclusies.

Samenvattende komen wij tot de volgende conclusies:

I. Bij de duplobepalingen, die bij een aantal proeven zijn verricht, bestaat er een systematisch verschil tussen de eerste en tweede bepalingen.

II. Van alle groepen, waarvan de titratiekrommen bepaald zijn, neemt de eerste groep (A,) een bijzondere plaats in. De titratiekrommen van deze groep verlopen ~~steiler~~ ^{steiler} dan van iedere andere groep. Hoewel groep A, een groep van kanker-patienten is, kan hieruit niet geconcludeerd worden, dat dit verschijnsel een gevolg van deze ziekte is, daar het bij groep B,, een later onderzochte groep kanker-patienten, ontbreekt.

III. Ook groep A, en B, verschillen significant.

Opmerkingen:

ad.I. Dit effect is vermoedelijk een gevolg van de gebruikte meetmethode. Indien er een systematisch verschil bestaat tussen de bepaling van de "eerste" titratiekromme en de duplo-bepaling ~~xxx~~ (zoals b.v. "heen en weer"-titreren), kan men trachten door het opheffen van dit verschil de beide bepalingen gelijkwaardig te maken. Indien geen verschil in

de methode der bepaling ontdekt kan worden, zou men moeten zoeken naar een systematisch verloop van het serum of het meetapparaat, gedurende het tijdsverloop tussen de beide bepalingen in.

ad. II en III. De conclusie, dat geen systematisch verschil tussen de titratiekrommen van gezonden en kankerpatienten is ontdekt, houdt niet zonder meer in, dat een dergelijk verschil niet aanwezig is. Men zal een dergelijk verschil echter zoeken niet kunnen ontdekken, alvorens de oorzaak van het verschil tussen de groepen A₁ en B₁ van kankerpatienten is opgespoord. Mogelijkerwijs zijn hier seizoeninvloeden in het spel. Dit is slechts een speculatie, die men echter zou kunnen trachten te controleren. Ook een langzaam systematisch verloop van de meetmethode of een plotselinge verandering door het in gebruik nemen van een nieuw instrument of preparaat moet echter tot de mogelijke oorzaken gerekend worden. Slecht indien men erin zou slagen deze gevonden onregelmatigheden te elimineren en daardoor de bepalingen reproduceerbaar en vergelijkbaar te maken, is het zinvol het onderzoek voort te zetten. Wij vrezen echter, dat een eventueel verschil tussen de titratiekrommen van gezonden en kankerpatienten, ook als dit ontdekt zou worden door het onderzoek van groepen van patienten, zo klein zou blijken te zijn, dat het bij het onderzoek van één enkele patient niet gevonden zou worden, zodat de methode voor het stellen van een diagnose niet geschikt zou zijn.

Tenslotte is het van groot belang, op te merken, dat twee groepen, gezien het gevonden resultaat, voorlopig slechts dan met elkaar vergeleken kunnen worden, indien zij gelijktijdig zijn onderzocht. Indien dit bij het onderhavige onderzoek uit het oog verloren was en b.v. groep B₁ niet onderzocht was, zou vergelijking van de groepen A₁ en B₂ tot een onverantwoord significante uitkomst hebben geleid. Immers deze twee groepen vertonen een systematisch verschil. Daar dit echter niet bestaat tussen de ongeveer gelijktijdig onderzochte groepen B₁ en B₂, kan men het verschil tussen A₁ en B₁, zoals boven reeds opgemerkt, niet aan de ziekte van de patienten van groep A₁ wijten.

Litteratuur: [1] J. Hemelrijk, A family of parameterfree tests for symmetry with respect to a given point, I. Proc. Kon. Ned. Ak. v. Wet. 53 (1950) p. 945-955. (Overdrukje bijgevoegd)
[2] F. Wilcoxon, Individual comparisons by ranking methods, Biometrics 1 (1945) p. 80-83.
H.B. Mann and D.R. Whitney, On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other, Ann. Math. Stat. 18 (1947) p. 50-60.

BIJLAGE I

groep	serum- nummer	α_1	α_2	$\alpha_1 - \alpha_2$	geslacht	leeftijd
A ₁	1001	1.33	1.22	0.02	vr.	55 jr.
	1002	1.09	-	-	vr.	48
	1003	1.24	1.22	0.02	vr.	52
	1004	1.09	1.11	- 0.02	vr.	?
	1005	-	0.76	-	vr.	41
	1006	1.18	1.25	- 0.07	vr.	40
	1007	0.97	1.05	- 0.08	vr.	53
	1008	1.22	1.26	- 0.04	vr.	59
	1009	1.25	1.33	- 0.08	vr.	65
	1010	1.50	1.58	- 0.08	m.	54
	1011	1.04	1.13	- 0.09	vr.	70
	1012	1.16	1.13	+ 0.03	vr.	50
A ₂	I	1.40	1.48	- 0.08	?	?
	III	2.13	1.38	+ 0.75	m.	?
B ₁	1013	1.78	1.80	- 0.02	?	?
	1014	1.35	1.57	- 0.22	m.	50 jr.
	1015	1.19	-	-	vr.	70
	1016	1.44	1.48	- 0.04	vr.	64
	1017	1.42	1.43	- 0.01	m.	57
	1018	1.41	1.17	+ 0.24	vr.	67
	1019	1.15	1.31	- 0.16	vr.	71
	1020	1.19	1.35	- 0.16	m.	82
	1021	1.50	1.43	+ 0.07	vr.	64
	1022	1.47	1.49	- 0.02	vr.	69
	1023	1.41	-	-	vr.	71
B ₂	1027	1.34	1.39	- 0.05	m.	19 jr.
	1028	1.33	1.41	- 0.08	m.	35
	1029	1.55	1.67	- 0.12	m.	24
	1030	1.31	1.32	- 0.01	vr.	29
	1031	1.46	-	-	m.	47
	1032	1.36	-	-	vr.	23
	1033	1.48	-	-	m.	28
	1034	1.22	-	-	m.	26
	1035	1.35	-	-	vr.	29
	1036	1.36	-	-	vr.	24
	1037	1.17	1.17	0	vr.	23
	1038	1.25	1.36	- 0.11	m.	42
	1039	1.37	-	-	m.	25

BIJLAGE I (Vervolg)

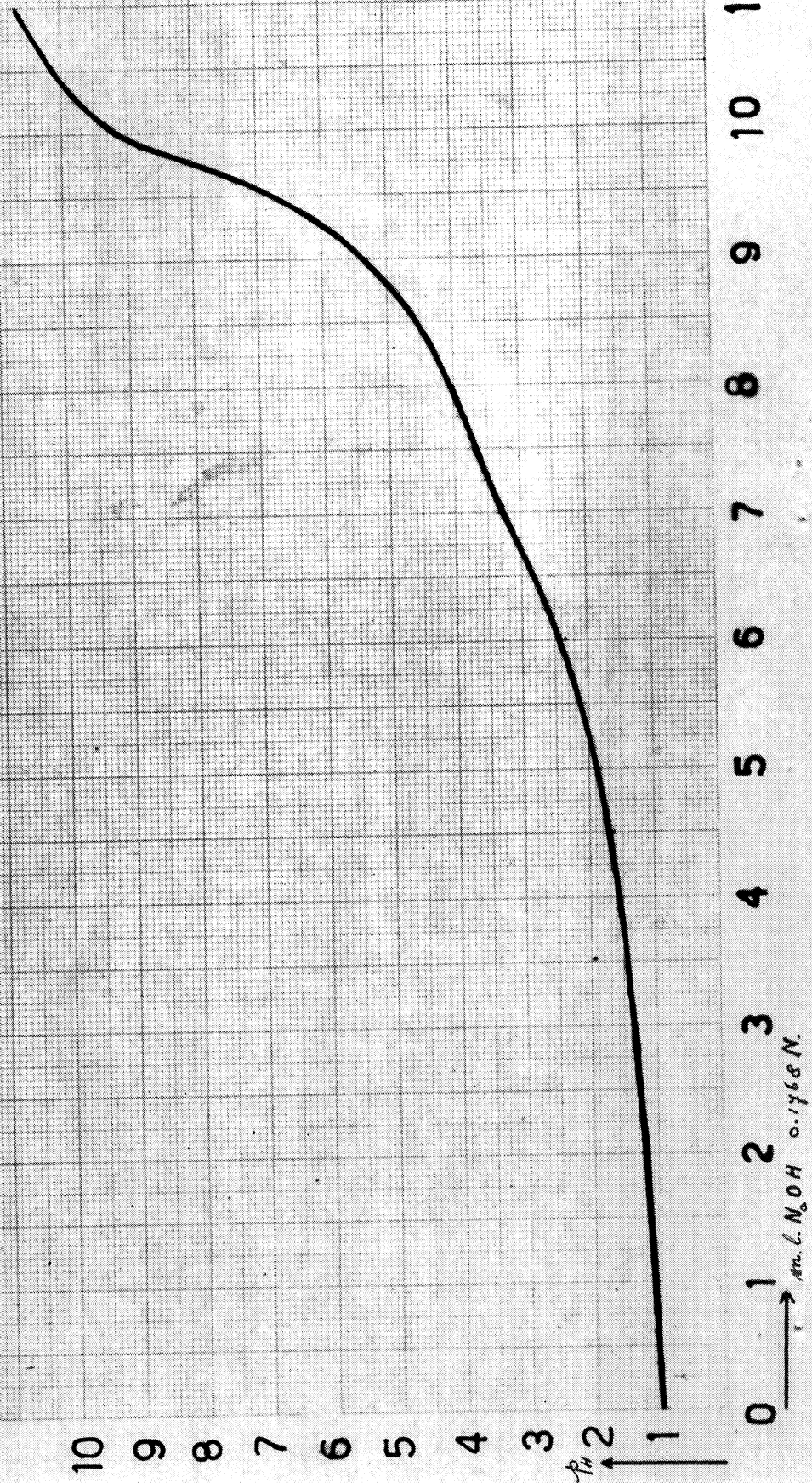
groep	serum- nummer	α_1	α_2	$\alpha_1 - \alpha_2$	geslacht	leeftijd
T.B.C.	1 A	1.31	-	-	vr.	47 jr.
	2 A	1.28	-	-	vr.	72
	4 A	1.58	1.49	6.09	?	?
	5 A	1.37	-	-	m.	36
	6 A	1.87	-	-	vr.	29
	7 A	1.15	-	-	vr.	32
	8 A	1.37	-	-	m.	55
	9 A	1.21	-	-	m.	28
	10 A	1.22	-	-	vr.	23
	11 A	1.10	-	-	vr.	26
Diabetes	1 B	1.31	-	-	vr.	58 jr.
	2 B	1.37	-	-	vr.	76
	4 B	-	-	-	m.	54
	5 B	1.81	-	-	vr.	62
	6 B	1.89	-	-	vr.	67
	7 B	1.80	-	-	vr.	42
	8 B	1.10	-	-	vr.	67
	9 B	1.49	-	-	vr.	55
	10 B	1.20	-	-	vr.	57

Toelichting:

- : Gemiddelde verloop van de titratie-krommen der 1^o groep is minder steil dan dat van de 2^o groep.

Grafik I.

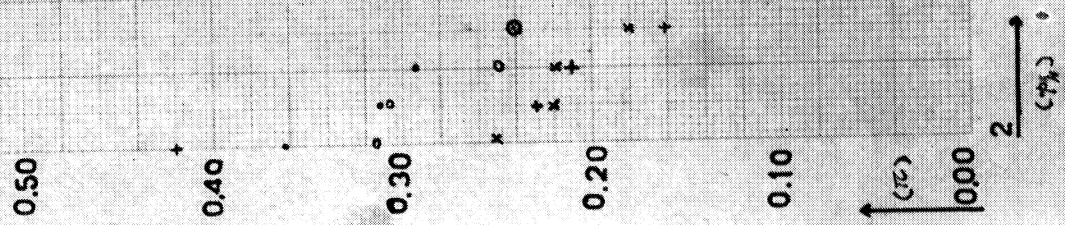
Titrationskurve von Serum I (gesund).



Grafiek 2.

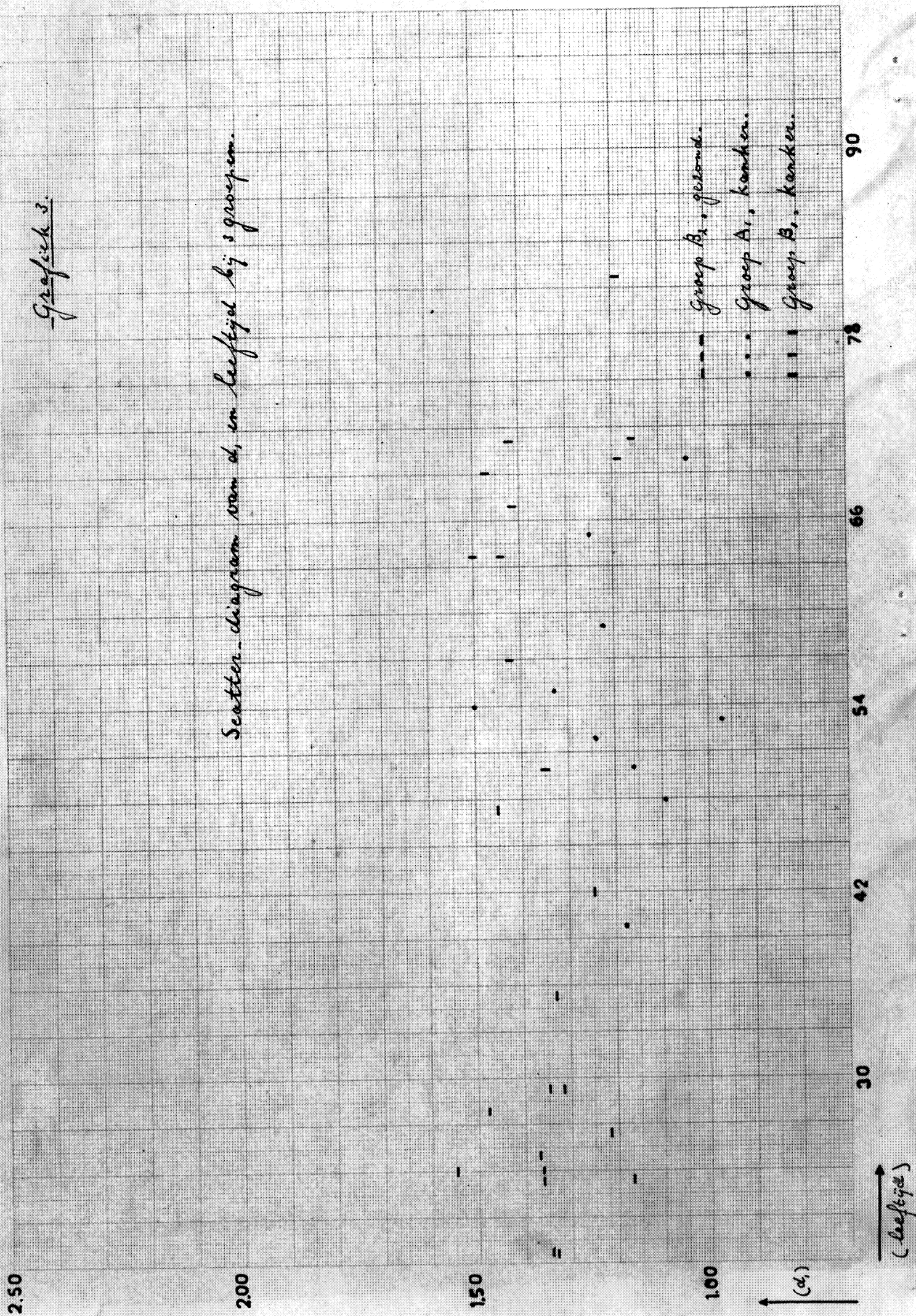
Gemiddelde Buffelkommen van Groep A.

• • •	gemiddelde van 2 gecondem.
x x x	" 2 Ca. baarmoeder.
o o o	" 3 Ca. maemel.
+ + +	" 2 decheter.



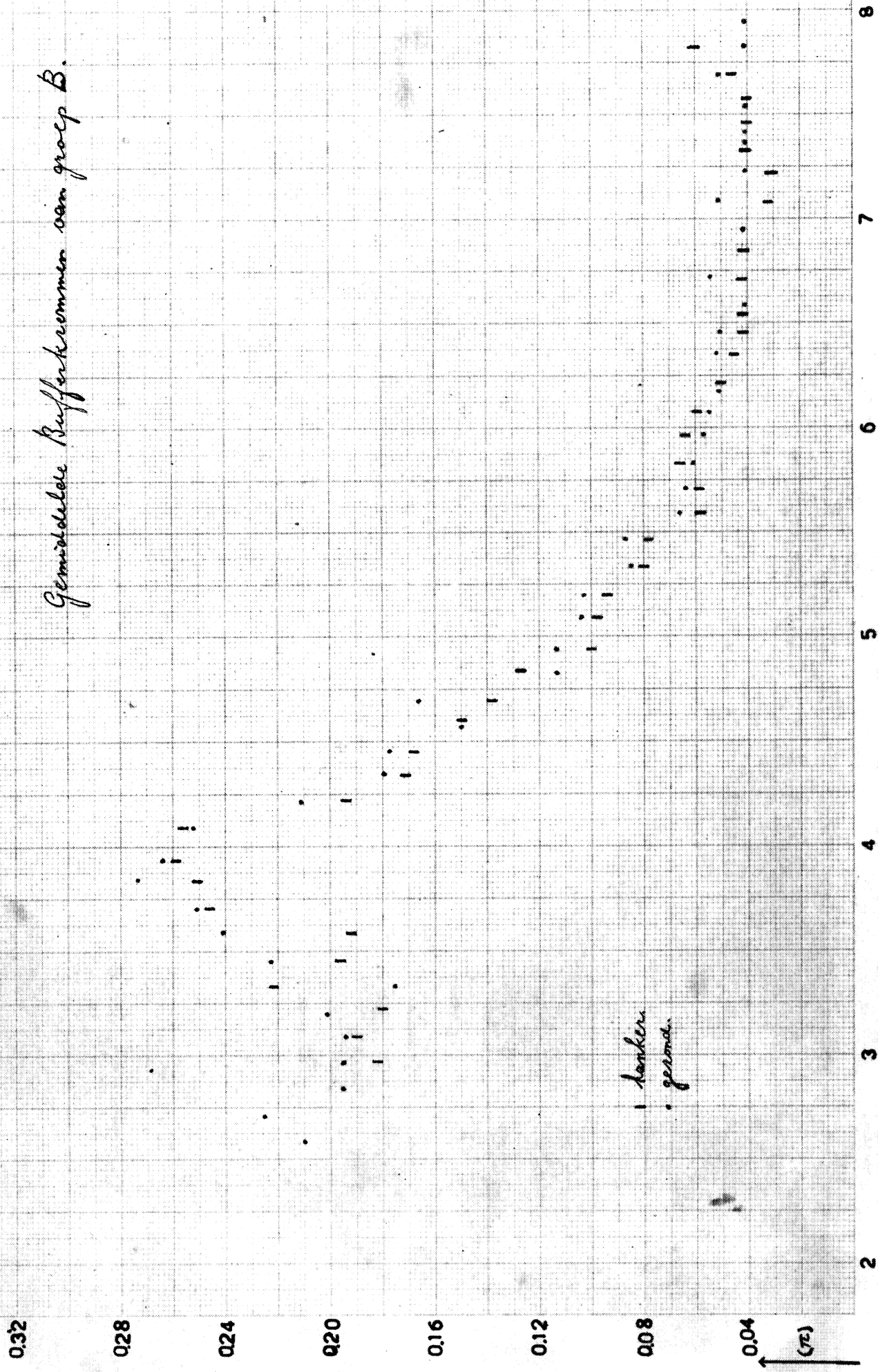
Grafiek 3.

Scatter-diagram van d_1 en leeftijd bij 3 groepen.



Grafiek 4.

Gemiddelde Buffersommen van groep B.



handen
gemidd.

(pH)

(x)