

VOORLOPIG ONDERZOEK NAAR DE INVLOED VAN
ERGOTAMINE, RESP. CCK 179, OP DE ACIDITEIT EN
HOEVEELHEID VAN HET MAAGSAP BIJ PATIENTEN,
LIJDENDE AAN EEN ULCUS VENTRICULI OF DUODENI
Rapport S 40 van de Statistische Afdeling van het Mathe-
matisch Centrum te Amsterdam

door

Mej. A. M. J. A. Verbeek, J. Hemelrijk en H. Nieuwenhuis
(De afdeling staat onder leiding van Prof. Dr. D. van Dantzig.) *)

1. INLEIDING

Het *materiaal*, dat ons ter hand werd gesteld, omvatte 40 patiënten, bijna allen lijdende aan een ulcus duodeni of ventriculi, waarbij in de loop van een proefdag, met standaarddieet, 8 maaghevelingen waren verricht en de hoeveelheid en aciditeit (totaal en vrij HCl) van het geaspireerde maagsap op elk tijdstip bepaald werd.

Dezelfde proef werd enige dagen later herhaald; nu echter kreeg een deel der patiënten (nr. I t.e.m. XXI) op de proefdag en ook op de daaraan voorafgaande dagen, oraal tweemaal daags ergotamine toegediend, terwijl de overigen (nr. XXII t.e.m. XL), naast een driemaal daagse orale CCK 179 gift, tevens op de proefdag nog een subcutane injectie CCK 179 ontvingen. **)

Het *doel* van het onderzoek was na te gaan of ergotamine, resp. CCK 179, een merkbare invloed uitoefent op de zuurgraad (totale aciditeit en vrij HCl) van het maagsap en (of) de hoeveelheid daarvan.

Een proefdag verliep als volgt:

7.45 uur maaghevelen	16	uur beschuit + thee
8.15 „ ontbijt	17	„ maaghevelen
10 „ maaghevelen	18	„ avondmaaltijd
11.45 „ maaghevelen	20.30	„ maaghevelen
12.15 „ lunch	22	„ maaghevelen
15.30 „ maaghevelen	2	„ maaghevelen

*) Oorspronkelijk verschenen als aanhangsel van het proefschrift van Dr. J. F. Visser: „Onderzoek naar het effect van enkele sympathicusremmende stoffen bij patiënten met maag- of duodenumzweren”. Utrecht 1950.

**) De numerieke resultaten van dit onderzoek zijn samengevat in de aan dit verslag toegevoegde tabellen IV en V van het proefschrift van Dr. J. F. Visser.

Tussen de maaltijden werd geen eten of drinken verstrekt. Ergotamine werd gegeven (aan de eerste groep patienten) om 8 u. en om 17.45 u.; CCK 179 (aan de tweede groep) om 8 u., 12 u. en 17.45 u., terwijl deze laatsten de injectie om 5.30 u. 's ochtends kregen toegediend.

Van het verloop van aciditeit en vrije HCl werd voor iedere patient op beide proefdagen een dagcurve gemaakt, waarbij nogal veel variatie bleek te bestaan.

Hiermede kwam meteen de vraag aan de orde, hoe het staat met de reproduceerbaarheid van de dagcurves, welke vraag tevens in dit statistische onderzoek werd betrokken.

Voor de groep met ergotamine behandelde patienten werd op beide proefdagen voor elk tijdstip, waarop maagheveling werd toegepast, de waarde van totale zuurgraad en vrij HCl, gemiddeld over alle patienten, berekend en in beeld gebracht; ditzelfde geschiedde met de CCK-groep. Hierbij bleek de curve van de gemiddelden bij de eerste groep patienten op de tweede proefdag (dus tijdens behandeling met ergotamine) op elk tijdstip iets hoger te liggen dan de overeenkomstige curve op de eerste proefdag (voordat ergotamine-therapie was toegepast). Bij de CCK-groep was het verschil niet zo duidelijk.

Hoewel het niet verantwoord is, hieruit de conclusie te trekken dat ergotamine (resp. CCK 179) de zuurgraad van het maagsap verhoogt, was dat toch een aanwijzing om het verschijnsel nader te onderzoeken.

2. REPRODUCEERBAARHEID DER DAGCURVES.

Allereerst kwam de vraag aan de orde, in hoeverre de aciditeit-dagcurves als reproduceerbaar zijn te beschouwen, waarbij een bepaalde definitie moest worden gegeven van hetgeen onder „reproduceerbaarheid” zou moeten worden verstaan.

Van iedere patient was slechts één dagcurve voor toediening van het geneesmiddel voorhanden, zodat betreffende de reproduceerbaarheid hiervan *per patient* geen verdere conclusies waren te trekken; wij gaven daarom een definitie van de reproduceerbaarheid van de dagcurves van de *gehele groep* patienten.

a. *Definitie reproduceerbaarheid.*

Indien in het verloop der dagcurves, telkens tussen twee opeenvolgende tijdstippen, over de gehele groep patienten beschouwd, een significant aantal dalingen of stijgingen voorkomt, noemen

wij de krommen „reproduceerbaar”. (Zie voor toelichting punt b van deze paragraaf).

Het spreekt haast vanzelf, dat men niet kan verwachten, dat dit verloop dan bij alle patienten in deze uitgesproken voorkeursrichting zal plaats hebben, hetgeen ook niet noodzakelijk is om statistisch verantwoorde conclusies te trekken.

De grootte van de stijgingen of dalingen zijn hierbij buiten beschouwing gelaten. Deze zullen zeer zeker nog vrij grote schommelingen vertonen. Met de hier gebruikte, snel werkende methode, verkregen wij echter voldoende overzicht.

b. *Onderzoek naar de reproduceerbaarheid der dagcurven.*

1e. *Totale aciditeit.*

Aldus werd voor de totale groep van 39 onbehandelde patienten (nr. XXIII werd in onze verdere berekeningen buiten beschouwing gelaten omdat deze, als enige gezonde, niet in deze groep past) nagegaan, of het verloop van de aciditeit (stijging resp. daling) tussen twee opeenvolgende hevelingen, zich op significante wijze in een bepaalde richting manifesteerde.

Dit onderzoek werd verricht met behulp van de signtest van R. A. Fisher¹, nader uitgewerkt b.v. door W. J. Dixon en A. M. Mood².

Hierbij werd de hypothese getoetst, dat er tussen twee opeenvolgende hevelingen geen bepaalde voorkeur bestaat voor een stijging of daling van de zuurgraad. Onder deze hypothese zou, indien wij b.v. het verloop tussen 7.45 u. en 10 u. beschouwen, en de waarde van de aciditeit om 7.45 u. door x , die van 10 u. door y voorstellen, de kans dat $x > y$ is, gelijk zijn aan de kans, dat $x < y$ is.

Gaan we dit nu na in ons materiaal, dan blijkt tussen genoemde tijdstippen, in 32 van de 38 gevallen $x < y$ en in slechts 6 van de 38 gevallen $x > y$ te zijn (het geval dat $x = y$ is mag hier buiten beschouwing gelaten worden). Dit verschil is significant, met overschrijdingskans $< 0,01$; (d.w.z. dat een effect even sterk of sterker als het gevondene, indien er geen voorkeur voor stijging of daling was, minder dan 1 op de 100 maal gevonden zou worden), zodat de getoetste hypothese, nl. dat er geen voorkeur voor een stijging of een daling zou bestaan, verworpen mag worden en de conclusie gerechtvaardigd is, dat de dagcurve tussen 7.45 u. en 10 u. een stijging vertoont.

Op dezelfde wijze werd het verloop tussen 10 u. en 11.45 u.,

tussen 11.45 u. en 15.30 u., enz. nagegaan (telkens werd de eerste waarde door x, de tweede door y aangeduid), waarvan het resultaat in onderstaande tabel A werd opgenomen.

TABEL A
Reproduceerbaarheid aciditeits-dagcurven.

Tijdstip			overschrijdings-		kans *	resultaat
			x > y	x < y		
7.45	u—10	u	6	32	< 0.01	stijging
10	u—11.45	u	35	3	< 0.01	daling
11.45	u—15.30	u	3	35	< 0.01	stijging
15.30	u—17	u	27	9	0.01	daling
17	u—20.30	u	5	33	< 0.01	stijging
20.30	u—22	u	31	6	< 0.01	daling
22	u— 2	u	21	12	> 0.05	geen significant verschil

Alle stijgingen en dalingen, behalve de laatste, zijn significant met overschrijdingskansen ≤ 0.01 , de meesten zelfs veel kleiner.

Conclusie reproduceerbaarheid aciditeit-dagcurves.

Uit bovenstaand onderzoek mag men de conclusie trekken, dat de reproduceerbaarheid van de aciditeit-dagcurves, voor zover het een groep patienten lijdende aan een ulcus duodeni of ventriculi betreft, goed te noemen is, behalve die van de nachtwaarde (22 u—2 u), waarbij deze reproduceerbaarheid in onvoldoende mate aanwezig is.

2e. *Hoeveelheid.*

Op dezelfde wijze werd de reproduceerbaarheid van de hoeveelheid-dagcurves nagegaan.

Hoewel hierbij de bron van mogelijke fouten (onvoldoende heveling) veel groter is dan bij de aciditeit, bleek toch de reproduceerbaarheid van de hoeveelheid-dagcurves over de gehele linie goed te noemen. De nachtwaarde vertoonde ook hier de meeste afwijkingen.

*) De overschrijdingskans is de kans, dat, als de te toetsen hypothese juist is, een resultaat evenzeer of nog meer afwijkend dan het gevondene, op zal treden. De te toetsen hypothese is hier, bij iedere overgang, dat er geen voorkeur bestaat voor stijging of daling. Is de overschrijdingskans kleiner dan een van tevoren gegeven getal (de onbetrouwbaarheidsdrempel, Engels: level of significance, waarvoor wij 0,05 genomen hebben), dan concludeert men, dat er wel een voorkeur bestaat. Hoe kleiner de overschrijdingskans is, des te zekerder is men van de juistheid van de conclusie.

TABEL B

Reproduceerbaarheid hoeveelheds-dagcurven.

Tijdstip			overschrijdings-			resultaat
			$x > y$	$x < y$	kans *	
7.45	u—10	u	4	33	< 0.01	stijging
10	u—11.45	u	33	5	< 0.01	daling
11.45	u—15.30	u	6	32	< 0.01	stijging
15.30	u—17	u	32	6	< 0.01	daling
17	u—20.30	u	6	32	< 0.01	stijging
20.30	u—22	u	31	5	< 0.01	daling
22	u— 2	u	23	9	0.05	daling

3e. *Vrij HCl.*

De HCl-curves kunnen voor het eerste gedeelte van de dag als goed reproduceerbaar beschouwd worden, later op de dag (na 15.30 u) deden zich meer onregelmatigheden voor. Toch is de reproduceerbaarheid nog behoorlijk te noemen (overschrijdings-kans 0,05) (zie tabel C).

TABEL C

Reproduceerbaarheid HCl-dagcurven.

Tijdstip			overschrijdings-			resultaat
			$x > y$	$x < y$	kans *	
7.45	u—10	u	9	30	< 0.01	stijging
10	u—11.45	u	32	7	< 0.01	daling
11.45	u—15.30	u	3	36	< 0.01	stijging
15.30	u—17	u	25	12	0.05	daling
17	u—20.30	u	12	24	> 0.05	geen signifi- cant verschil
20.30	u—22	u	26	11	< 0.05	daling
22	u— 2	u	21	9	0.05	daling

Opm. Een gedeelte der patienten was vóór opname reeds poliklinisch behandeld, waarop wij later nader terugkomen. Het zij hier echter reeds vermeld, dat bij deze groep patienten de reproduceerbaarheid minder goed was dan bij de overige patienten.

3. NADERE BESCHOUWING VAN HET MATERIAAL.

Het materiaal bestond dus uit 2 groepen patienten van ongeveer dezelfde uitgebreidheid (resp. 21 en 18), waarvan de gegevens bekend waren zonder en met toediening van het te onderzoeken geneesmiddel.

Bij nadere beschouwing merkten wij hierbij op:

- 1e Een factor, die bij het statistische onderzoek eventueel aanleiding zou kunnen geven tot het maken van systematische fouten was het feit, dat een deel der patienten tevoren reeds poliklinisch met ergotamine, of CCK 179, of met beiden behandeld was en dat van deze patienten alleen diegenen, die op deze therapie slecht reageerden, in de kliniek waren opgenomen, waardoor een selectie was ontstaan. Hiermede moest dus rekening worden gehouden. Bij de verschillende onderdelen van dit onderzoek wordt hierop nader terug gekomen.
- 2e Patient no. XIX was niet met ergotamine of CCK 179 behandeld, maar met dihydroergotamine en werd dus verder buiten beschouwing gelaten (evenals de reeds eerder vermelde no. XXIII, die gezond bleek te zijn).
- 3e Daar bij het onderzoek naar de reproduceerbaarheid van de dagcurves was gebleken, dat het verloop in de periode van 22 uur tot 2 uur 's nachts vrij veel afwijkingen vertoonde, kon verwacht worden, dat zich hier bij de getallenwaarden ook vele onregelmatigheden zouden voordoen. Voor zover bij het verdere onderzoek gebruik werd gemaakt van de gemiddelde dagwaarde per patient, werd dan ook deze gemiddelde waarde steeds berekend zowel mét als zónder de waarneming van 2 uur 's nachts.
- 4e Bij het bepalen van de hoeveelheid secreet schuilt een belangrijke bron van fouten in de techniek van het hevelen. Bij navraag werd ons echter verzekerd, dat de hevelingen op een bepaald tijdstip steeds weer door andere verpleegsters waren verricht. Ook de reeds eerder vermelde goede reproduceerbaarheid van de hoeveelheid-dagcurves maken het verantwoord, de bij de hoeveelheid secreet optredende onregelmatigheden als toevallige fouten te beschouwen,

hetgeen een verder statistisch onderzoek op dit materiaal rechtvaardigt.

- 5e Bij verdere toetsing van het materiaal zullen we de groep patienten, die klinisch met ergotamine werd behandeld (nr. I t.e.m. XXI) aanduiden met „groep I” en de groep, die een CCK 179 behandeling kreeg (XXII t.e.m. XL) met „groep II”.
- 6e Opvallend was het verschijnsel dat de groepen I en II, op de eerste hevelingsdag, dus nog voordat klinische therapie was toegepast, hoewel niet significant, toch vrij belangrijk van elkaar bleken te verschillen wat de gemiddelde dagwaarde (zonder 2 uur 's nachts) per patient betrof. (Met behulp van de toets van Wilcoxon, waarop in § 4 nader wordt teruggekomen, vonden we een overschrijdingskans van 0.07).

Dit verschijnsel werd, daar de beschikbare tijd zulks niet toeliet, voorlopig niet nader onderzocht. Een gevolg daarvan is, dat de twee groepen patienten als te veel verschillend moeten worden beschouwd, om ze bij de verdere statistische bewerking als equivalent, d.w.z. als steekproeven uit een zelfde populatie, te beschouwen. Dit zou systematische fouten in de conclusies kunnen veroorzaken. Hierdoor werden bepaalde toetsingsmethoden uitgesloten.

- 7e In verband met de later te formuleren conclusies is het nuttig, hier nog te wijzen op het feit, dat men uit het vinden van een significant verschil vóór en ná behandeling, niet met zekerheid kan concluderen, dat dit verschil door het toegediende geneesmiddel werd veroorzaakt. Het wil slechts zeggen, dat de kans dat de opgetreden verschillen aan het toeval zijn toe te schrijven zo gering is, dat men, behoudens een zekere bekende waarschijnlijkheid (die de onbetrouwbaarheidsdrempel wordt genoemd) mag concluderen, dat er een factor in het spel is geweest (in dit geval vermoedelijk het toegediende geneesmiddel), die deze verschillen heeft veroorzaakt. Evenzo betekent het níét vinden van een significant verschil niet noodzakelijk, dat er geen verandering in een bepaalde richting heeft plaats gehad. Het wil slechts zeggen, dat het niet geoorloofd is uit het onderzochte materiaal te concluderen, dat zulks wél het geval is geweest.

4. INVLOED VAN ERGOTAMINE, RESP. CCK 179, OP ACIDITEIT EN HOEVEELHEID VAN HET MAAGSAP.

I. *Ergotamine.*

a. *Totale aciditeit.*

De groep I, bestaande uit 20 patienten, werd eerst gesplitst in twee ondergroepen, nl. diegenen, die reeds poliklinisch met ergotamine waren behandeld, groep I a (nr. I, III, V, VI, XII, XV, XVII, XXI) en diegenen, waarop tevoren nog geen ergotamine-therapie was toegepast, groep I b (nr. II, IV, VII, VIII, IX, X, XI, XIII, XIV, XVI, XVIII, XX), zulks ten einde na te gaan, of deze groepen te beschouwen waren als steekproeven uit een en dezelfde populatie en dus tezamen verwerkt zouden kunnen worden, ofwel dat door de in § 3, 1e, genoemde selectie een dusdanig verschil tussen de patienten was ontstaan, dat een splitsing in twee ondergroepen nodig zou zijn. Dit onderzoek werd verricht met behulp van de toets van Wilcoxon³, waartoe het daggemiddelde van iedere patient afzonderlijk berekend werd (zonder de waarde van 2 uur 's nachts).

Zijn hierbij $x_1, \dots, x_n$ de gevonden daggemiddelden van de patienten van groep I a en $y_1, \dots, y_m$ die van de patienten van groep I b, dan berust de toets van Wilcoxon op het aantal der paren (x_i, y_j) waarvoor $x_i < y_j$ is ($i = 1, \dots, n; j = 1, \dots, m$).

Er bleek nu inderdaad een significant verschil te bestaan (overschrijdingskans 0.03) tussen de groepen I a en I b wat hun gemiddelde aciditeit-dagwaarde betrof, en wel was de gemiddelde dagwaarde van de poliklinisch behandelde patienten lager dan die van de niet-poliklinisch behandelde patienten.

Wij gingen dus over tot splitsing van groep I in de ondergroepen I a (poliklinisch behandelde patienten) en I b (niet poliklinisch behandelde patienten) en voerden het onderzoek verder uit op elke ondergroep afzonderlijk.

Op elk tijdstip van de dag en ook voor de gemiddelde dagwaarde werd nu, voor iedere patient afzonderlijk, het verschil tussen overeenkomstige waarden op de eerste proefdag (zonder geneesmiddel) en op de tweede proefdag (met geneesmiddel) berekend. Deze verschillen werden met behulp van een nieuwe, door J. Hemelrijk ontwikkelde toetsingsmethode (zie de appendix) op significantie getoetst.

De resultaten hiervan zijn in onderstaande tabellen D en E opgenomen. In deze tabellen is m het aantal negatieve verschillen

en m' het aantal positieve; p_w stelt de éézijdige overschrijdingskansen voor, die verkregen wordt door de toets van Wilcoxon toe te passen op de groepen van negatieve resp. positieve verschillen. De berekeningswijze van δ wordt in de appendix beschreven. De betekenis van dit getal is, dat de toets significant is met een onbetrouwbaarheidsdrempel 0,05 als $p_w < \delta$ is. Verdere toelichting vindt men in de appendix.

TABEL D (Groep I a).
Uitwerking ergotamine op aciditeit.

Tijdstip	m	m'	p_w	δ	resultaat
7.45 u	1	7	0.63	0.19	niet sign.
10 u	0	7	—	1	sign.
11.45 u	3	5	0.07	0.028	niet sign.
15.30 u	3	5	0.39	0.028	niet sign.
17 u	2	6	0.036	0.055	sign.
20.30 u	3	5	0.018	0.028	sign.
22 u	4	3	0.89	0.021	niet sign.
2 u	1	5	0.50	0.04	niet sign.
gemidd. zonder 2 u	1	7	0.13	0.192	sign.
gemidd. met 2 u	1	5	0.17	0.04	niet sign.

TABEL E (Groep I b)
Uitwerking ergotamine op aciditeit.

Tijdstip	m	m'	p_w	δ	resultaat
7.45 u	7	4	0.79	0.030	niet sign.
10 u	6	4	0.95	0.026	niet sign.
11.45 u	2	9	0.25	0.183	niet sign.
15.30 u	5	6	0.47	0.021	niet sign.
17 u	7	5	0.98	0.025	niet sign.
20.30 u	5	7	0.32	0.025	niet sign.
22 u	4	8	0.44	0.04	niet sign.
2 u	4	6	0.24	0.026	niet sign.
gemidd. zonder 2 u	5	7	0.015	0.025	sign.
gemidd. met 2 u	3	7	0.058	0.046	niet sign.

Conclusie.

Uit bovenstaande tabellen blijkt, dat zowel voor groep Ia als voor groep Ib de *gemiddelde* aciditeit-dagwaarde, bij vergelijking van overeenkomstige waarden op de eerste en tweede proefdag, significant is verhoogd. Deze verhoging mag dus als wezenlijk beschouwd worden en rechtvaardigt de conclusie, dat door toediening van ergotamine, onder de bovenomschreven omstandigheden, bij lijders aan een ulcus duodeni of ventriculi, de aciditeit van het maagsap wordt verhoogd.

Verder trad bij groep Ia significantie op om 10 uur 's morgens en om 20.30 uur 's avonds. Dit bleken juist de eerste hevelingen te zijn na toediening van het geneesmiddel. Mogelijk zou dit kunnen wijzen op een werking op korte termijn van het ergotamine. Bij groep Ib trad echter op de overeenkomstige tijdstippen geen significantie op. Dit maant tot voorzichtigheid. Een dergelijke conclusie zou zich dan ook niet tot de gehele groep ulcuslijders mogen uitstrekken; hoogstens kan men hieruit concluderen tot een werking op korte termijn bij de door de poliklinische voorbehandeling geselecteerde groep ulcuslijders. Significantie trad echter ook op om 17 uur, terwijl kort daarvoor geen ergotamine was toegediend. Daar het materiaal zeer heterogeen is en er voor gedetailleerde conclusies waarschijnlijk nog andere splitsingen op medische gronden zouden moeten plaats hebben, lijkt het ons niet verantwoord om over de veranderingen, die zich op een bepaald tijdstip hebben voorgedaan in dit voorlopige rapport een verdere uitspraak te doen.

Wel kregen wij de indruk, dat het ergotamine een sterker uitwerking heeft gehad op groep Ia dan op groep Ib. Teneinde dit na te gaan, werden de verschillen van de gemiddelde dagwaarden (zonder 2 uur 's nachts) op de eerste en op de tweede proefdag berekend voor de patienten van groep Ia en ook voor die van groep Ib. Op deze beide reeksen verschillen werd nu de toets van Wilcoxon toegepast. Daarbij bleek, dat de poliklinisch behandelde patienten inderdaad op significante wijze (overschrijdingskans 0.03) verschilden van de niet-poliklinisch behandelde patienten wat betreft hun reactie op ergotamine. Met name hadden de eersten hierop gereageerd met een *grotere* verhoging van de zuurgraad dan de laatsten.

Opm. Merkwaardig is het verschijnsel, dat groep Ia op de eerste proefdag een significant *lagere* zuurgraad vertoonde dan

groep I b, terwijl eerstgenoemde groep juist met een significant *grotere* stijging op ergotamine bleek te reageren dan laatstgenoemde.

b. *Vrij HCl.*

Het onderzoek naar de invloed van ergotamine op het vrije HCl in het maagsap werd voorlopig achterwege gelaten, omdat de beschikbare tijd slechts een beperkt onderzoek van het materiaal toeliet. Bovendien was er bij het onderzoek naar de reproduceerbaarheid al gebleken, dat zich bij de vrije HCl-waarden meer afwijkingen voordeden en werd op verschillende tijdstippen een HCl-waarde = 0 aangegeven, d.w.z. dat deze niet te meten was, hetgeen de kans op resultaat bij statistisch onderzoek aanmerkelijk kleiner maakt.

c. *Hoeveelheid.*

Op analoge wijze als dit bij de aciditeit is geschied werd ook bij het onderzoek naar een eventuele invloed van ergotamine op de hoeveelheid in de maag aanwezig maagsap allereerst nagegaan, of groep I a (poliklinisch behandelde patienten) en groep I b (niet-poliklinisch behandelde patienten) wel als één geheel te beschouwen zijn, of dat zij mogelijk, nog voordat klinische therapie was toegepast, significant van elkaar verschilden. Dit laatste bleek niet het geval te zijn (met de toets van Wilcoxon werd een overschrijdingskans gevonden van 0.13).

Een splitsing was hier dus niet noodzakelijk, zodat wij onze berekeningen uitvoerden voor de gehele groep patienten tezamen. Daarnaast beschouwden wij echter nog beide ondergroepen afzonderlijk (zoals bij de totale aciditeit was gebeurd) ten einde bij dezelfde groep patienten een indruk te krijgen van de werking van ergotamine zowel op de aciditeit als op de hoeveelheid.

Met behulp van de toets van Hemelrijk, werden de verschillen van de gemiddelde dagwaarden op beide proefdagen op significantie getoetst. Het bleek nu, dat nòch voor de gehele groep patienten, nòch voor de beide ondergroepen, de gemiddelde daghoeveelheid significant was verhoogd (zie tabel F, G en H), zodat een verder gedetailleerd onderzoek op de diverse tijdstippen niet zo belangrijk was. Waar zich echter bij het onderzoek van de aciditeit op de tijdstippen 10 uur en 20.30 uur een sterkere werking van het ergotamine had gemanifesteerd bij de groep I a, hebben we ook deze tijdstippen bij het onderzoek naar de hoeveelheid nader bekeken. Onderstaande tabellen F, G en H geven de resultaten weer.

TABEL F (Groep I (I a + I b).

Uitwerking ergotamine op hoeveelheid.

Tijdstip	m	m'	p _w	δ	resultaat
10 u	5	13	0.46	0.115	niet sign.
20.30 u	4	15	0.40	0.514	sign.
gemidd. zonder 2 u	8	11	0.07	0.026	niet sign.

TABEL G (Groep I a).

Uitwerking ergotamine op hoeveelheid.

Tijdstip	m	m'	p _w	δ	resultaat
10 u	0	6	—	1	sign.
20.30 u	0	7	—	1	sign.
gemidd. zonder 2 u	1	6	0.14	0.105	niet sign.

TABEL H (Groep I b).

Uitwerking ergotamine op hoeveelheid.

Tijdstip	m	m'	p _w	δ	resultaat
10 u	5	7	0.26	0.025	niet sign.
20.30 u	4	8	0.53	0.04	niet sign.
gemidd. zonder 2 u	7	5	0.44	0.025	niet sign.

Opm. Ook bij de hoeveelheid leek het ons interessant, na te gaan of de groepen I a en I b mogelijk nog op significante wijze van elkaar verschilden wat betreft hun reactie op ergotamine. Dit bleek inderdaad het geval te zijn. Het verschil van de gemiddelde hoeveelheid maagsap voor en na de behandeling bij groep I a bleek namelijk significant groter dan bij groep I b te zijn (overschrijdingskans 0.016).

Conclusie.

Deze uitkomsten kunnen als volgt worden samengevat:

- 1e De gemiddelde hoeveelheid maagsap is bij geen van beide groepen door het ergotamine significant beïnvloed.
- 2e Daarentegen kon wel geconstateerd worden, dat er een significant verschil in uitwerking bestond tussen de beide groepen. Deze twee uitkomsten zijn niet in tegenspraak met

elkaar. Bij groep I b is de gemiddelde hoeveelheid iets verlaagd, en bij I a vrij veel verhoogd. Hoewel deze wijzigingen geen van beide op zichzelf significant zijn, is het verschil, dat groter is dan ieder van de wijzigingen, wel significant.

- 3e Om 10 en 20.30 uur is bij groep I a de uitwerking van ergotamine significant verhogend. Hetzelfde geldt voor de gehele groep I om 20.30 uur. Bij I b in geen van beide gevallen.

Hieruit kan men de volgende conclusies trekken:

Er is een duidelijke aanwijzing, dat ergotamine, vóór de maaltijd toegediend aan patienten van groep I a, een kortstondige verhogende werking uitoefent op de hoeveelheid in de maag aanwezig maagsap. Deze uitwerking is echter, gemiddeld over de gehele dag genomen, niet meer significant. Het feit, dat het verschil in uitwerking op I b en I a significant is, versterkt echter de indruk, dat er, ook gemiddeld, wel een verhoging bestaat. Bij groep I b is geen uitwerking op te merken.

II. CCK 179.

Wat betreft het onderzoek naar de invloed van CCK 179 op aciditeit en hoeveelheid van het maagsap, kunnen wij hier volstaan met het vermelden van de conclusies, aangezien dit onderzoek geheel analoog aan dat van ergotamine werd uitgevoerd.

a. Totale Aciditeit.

Groep II, bestaande uit 18 patienten, werd eerst weer gesplitst in twee ondergroepen, nl. degenen die reeds poliklinisch waren behandeld, groep II a (nr. XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXXI, XXXV, XL) en degenen, die nog niet poliklinisch waren behandeld, groep II b (nr. XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXX, XXXII, XXXIII, XXXIV, XXXVI, XXXVII, XXXVIII, XXXIX), teneinde na te gaan of een splitsing van het materiaal in beide ondergroepen bij onze verdere berekeningen noodzakelijk was.

Hierbij zij opgemerkt, dat de poliklinisch behandelde patienten een behandeling ofwel met CCK 179 alleen, ofwel met ergotamine, of met beide geneesmiddelen achter de rug hadden.

Het bleek nu met behulp van de toets van Wilcoxon, dat de ondergroepen II a en II b niet significant van elkaar verschilden, wat betreft de gemiddelde dagwaarden per patient (zonder de nachtwaarde, overschrijdingskans 0.80).

Het was dus verantwoord groep II in zijn geheel te toetsen. Dit geschiedde weer met behulp van de symmetrie-toets van Hemelrijk, waarvan de resultaten in onderstaande tabel K zijn opgenomen.

TABEL K (Groep II).
Uitwerking CCK op aciditeit.

Tijdstip	m	m'	p_w	δ	resultaat
7.45 u	7	11	0.05	0.031	niet sign.
10 u	5	12	0.12	0.084	niet sign.
11.45 u	6	11	0.039	0.042	sign.
15.30 u	5	11	0.34	0.063	niet sign.
17 u	10	8	0.80	0.022	niet sign.
20.30 u	5	13	0.50	0.115	niet sign.
22 u	9	9	0.22	0.020	niet sign.
2 u	9	8	0.94	0.021	niet sign.
gemidd. zonder 2 u	5	13	0.28	0.115	niet sign.
gemidd. met 2 u	6	12	0.32	0.053	niet sign.

Conclusie.

Uit bovenstaande tabel blijkt dat door toediening van CCK 179 de gemiddelde aciditeit van het maagsap niet significant is verhoogd. Ook op de afzonderlijke tijdstippen traden geen significanties op, behalve om 11.45 uur 's morgens. Eén enkele significantie in een reeks toetsingen mag echter niet voldoende worden geacht voor het trekken van conclusies. Wij mogen dus op grond van dit materiaal niet concluderen, dat CCK 179 de aciditeit van het maagsap beïnvloedt.

Rest nog de vraag naar de reactie op de subcutane injectie, welke om 5.30 uur 's ochtends werd toegediend.

De invloed van deze injectie *als zodanig* was echter niet na te gaan, omdat *alle* patienten, die een CCK-injectie kregen, tevens ook oraal behandeld waren.

Om de uitwerking van de injectie zelf na te gaan zouden wij de gegevens moeten hebben van een groep patienten, die uitsluitend een injectie kregen met daarnaast een onbehandelde groep (beter nog een groep, die een injectie kreeg met een indifferent middel).

Wèl zou de nuchterwaarde (om 7.45 u) hier eventueel een effect kunnen weerspiegelen, waarin dan echter mogelijke nawerking van de orale gift van de vorige dag zou zijn vervat. Bij vergelijking nu van de nuchterwaarden op de beide proefdagen bleek (zie tabel K, eerste regel), dat er geen significante verandering was opgetreden, zodat een direct effect van de injectie (gecombineerd met eventuele nawerking van de orale gift van de vorige dag) uit dit materiaal niet valt te concluderen.

b. *Vrij HCl.*

Dit werd, evenals bij het ergotamine, om de aldaar vermelde redenen voorlopig buiten beschouwing gelaten.

c. *Hoeveelheid.*

Ook bij het onderzoek naar de invloed van CCK 179 op de hoeveelheid maagsap bleek een splitsing van de totale groep patienten in twee ondergroepen (poliklinisch en niet-poliklinisch behandelde patienten) niet nodig (overschrijdingskans met de toets van Wilcoxon 0,86), zodat het verdere onderzoek, met behulp van de symmetrie-toets van Hemelrijk, op de gehele groep kon worden uitgevoerd.

Het resultaat hiervan is opgenomen in tabel L.

TABEL L (Groep II).

Tijdstip	m	m'	p_w	δ	resultaat
gemidd. zonder 2 u	4	14	0.79	0.321	niet sign.

Er blijkt dus geen significant verschil te bestaan tussen de gemiddelde daghoeveelheid secreet van de onbehandelde en de behandelde patienten.

5. SAMENVATTING DER CONCLUSIES.

Uit dit voorlopige onderzoek is gebleken:

- 1e dat de reproduceerbaarheid van de aciditeitdagcurves van patienten lijdende aan een ulcus duodeni of ventriculi, volgens de in § 2 gegeven definitie van reproduceerbaarheid, over een gehele proefdag goed te noemen is, behalve die van de nachtwaarde (22 uur—2 uur);
dat ook de reproduceerbaarheid van de hoeveelheid dagcurves goed te noemen is over de gehele linie, waarbij de nachtwaarde weer de meeste afwijkingen vertoonde;

dat de HCl-curves voor het eerste gedeelte van de dag als goed reproduceerbaar beschouwd kunnen worden; later op de dag deden zich meer onregelmatigheden voor, al is de reproduceerbaarheid toch nog behoorlijk te noemen;

- 2e dat er een wezenlijk verschil bestaat tussen de poliklinisch met ergotamine behandelde patienten, die daarna in de kliniek werden opgenomen en de patienten, die vóór opname nog geen poliklinische therapie genoten hadden, zowel wat betreft hun gemiddelde aciditeitdagwaarde op de eerste proefdag, als ook wat betreft hun reactie op de later toe te dienen ergotamine, zowel ten opzichte van de aciditeit als ook van de hoeveelheid van het maagsap;
- 3e dat ergotamine op de bovenomschreven wijze toegediend aan patienten lijdende aan een ulcus duodeni of ventriculi, de aciditeit van het maagsap verhoogt;
- 4e dat deze verhoging vooral vlak na de toediening van de ergotamine plaats vindt, althans bij de groep patienten, die poliklinisch is voorbehandeld (zie § 3, 1e);
- 5e dat er een duidelijke aanwijzing is voor een kortstondige uitwerking van ergotamine op de hoeveelheid maagsap, met name, dat deze hoeveelheid door toediening van ergotamine wordt verhoogd; voor een uitwerking op langere termijn zijn er echter geen aanwijzingen;
- 6e dat er op grond van het aanwezige materiaal niet geconcludeerd mag worden tot uitwerking van CCK 179 op de aciditeit of de hoeveelheid van het maagsap;

Opm. De beschikbare tijd liet een tot in de finesses doorgevoerd statistisch onderzoek niet toe. Mogelijk zouden er in dat geval nog scherpere of meer gedetailleerde conclusies te trekken zijn geweest

Appendix.

Het principe van de toegepaste „symmetrie-toets” van J. Hemelrijk wordt in deze appendix kort beschreven.

De toepassing van de toets berust op de overweging, dat de gemeten grootheid (aciditeit of hoeveelheid), indien het toegepaste middel (ergotamine of CCK) *geen* invloed heeft, voor en na de behandeling dezelfde waarschijnlijkheidsverdeling bezit. Het verschil van de waarde na de behandeling en voor de behandeling is dan derhalve symmetrisch om nul verdeeld. Noemen wij dit verschil z , dan is de kans dat z , zo deze grootheid $\neq 0$

is, positief is, zowel als de kans, dat zij negatief is, gelijk aan $\frac{1}{2}$. Wij bezitten dan één waarneming van z voor iedere patient (voor ieder tijdstip apart). Zij m het aantal negatieve waarden van z en m' het aantal positieve, dan is de waarschijnlijkheidsverdeling van m , bij gegeven $m + m'$:

$$P_m = 2^{-m-m'} \binom{m+m'}{m}$$

waarin P_m de kans is, dat er precies m negatieve waarden zullen zijn.

Naast m wordt gebruik gemaakt van de éézijdige overschrijdingskans p_w , die verkregen wordt door de toets van Wilcoxon toe te passen op de positieve waarden van z als eerste groep en de (positief genomen) negatieve waarden als tweede groep. Daarbij wordt de éézijdige overschrijdingskans genomen, te weten de kans, dat de kleinste van deze twee groepen nog meer in de richting van het nulpunt van de grootste groep verschilt, dan bij het experiment gevonden is.

Verder wordt een getal δ als volgt bepaald:

$$\text{Zij } \beta = \frac{\alpha}{m + m' + 1}$$

waarin α de gekozen onbetrouwbaarheidsdrempel, dus in ons geval 0,05 is. Zij verder

$$\begin{aligned} P_i &\leq \beta \text{ voor } i = 0, 1, \dots, \nu \\ &\text{en } i = m + m' - \nu, \dots, m + m' \\ &\text{en } P_i > \beta \text{ voor de overige waarden van } i. \end{aligned}$$

Dan wordt berekend:

$$\nu = \sum_{i=0}^{\nu} P_i + \sum_{i=m+m'-\nu}^{m+m'} P_i$$

(indien alle $P_i > \beta$ zijn, is $\nu = P_0 + P_{m+m'}$)

Nu is, per definitie:

$$\delta = \frac{0,05 - \nu}{m + m' - 2\nu - 1} \cdot \frac{2^{m+m'}}{\binom{m+m'}{m}}$$

De uitkomst van de toets is significant, als $p_w \leq \delta$ is, met een onbetrouwbaarheidsdrempel 0,05. Dit betekent, dat wanneer het toegediende middel geen uitwerking heeft, toch gemiddeld één op de twintig maal, de hypothese, dat het geen uitwerking heeft, verworpen zal worden.

Over deze toets zal binnenkort een publicatie verschijnen, vermoedelijk in de Proceedings van de Kon. Ned. Akad. van Wetenschappen.⁶

De berekeningen werden uitgevoerd door de Rekenafdeling van het Mathematisch Centrum.

LITERATUUR

- 1 Fisher, R. A.: Statistical Methods for Research Workers (1948).
- 2 Dixon, W. J. and Mood, A. M.: The statistical sign test, J. A. S. A. 41 (1946), p. 557—566.
- 3 Wilcoxon, F.: Biometrics 1 (1945) no. 6, 80—82.
- 4 Mann, H. B. and Whitney, D. R.: Ann. Math. Stat. 18 (1947), p. 50—60.
- 5 Van der Vaart, H. R.: Gebruiksaanwijzing voor de toets van Wilcoxon, Rapport S32 (M4) van het Mathematisch Centrum, Amsterdam 1950.
- 6 Hemelrijk, J.: A family of parameterfree tests for symmetry with respect to a given point, Proc. Kon. Ned. Ak. van Wet. 53 (1950).

TABEL V

Patient	Leeftijd	Diagnose	Tartas ergo- taminl	Datum	7.45 uur		10 uur		11.45 uur		15.30 uur		17 uur		20.30 uur		22 uur		2 uur	
					hvh.	acid.	hvh.	acid.	hvh.	acid.	hvh.	acid.	hvh.	acid.	hvh.	acid.	hvh.	acid.	hvh.	acid.
I (= 9)	52	ulcus ventr.	zonder met	5/1 11/1	40 25	30/42 3/23	50 75	0/13 36/62	25 50	5/16 37/56	15 125	0/11 56/76	32 75	0/14 29/45	85 180	37/56 29/86	5 130	13/47 36/64	35 25	6/22 14/41
II	70	ulcus duod.	zonder met	14/12 17/12	15 22	48/64 72/86	174 110	44/86 63/104	20 10	67/82 79/106	123 50	22/82 88/116	12 80	66/82 46/88	15 110	66/92 63/116	35 30	74/88 90/112	15 55	49/68 14/36
III (= 25)	47	ulcus duod.	zonder met	17/3 24/3	?	28/40 42/58	102 285	44/60 54/80	33 16	48/60 56/74	410 450	62/100 70/102	75 135	40/65 44/63	220 380	34/71 55/77	55 18	22/45 33/74	10 40	sljlm. 19/50
IV	39	ulcus duod.	zonder met	13/10 16/10	55 35	12/26 35/48	90 160	22/38 52/76	75 42	0/11 33/44	60 60	22/35 24/40	85 55	40/58 50/66	100 10	0/63 0/38	330 150	23/87 35/64	— —	— —
V (= 17)	41	ulcus duod.	zonder met	10/1 18/1	45 60	46/54 74/86	160 160	71/90 86/112	40 25	0/11 28/40	264 200	52/89 66/112	44 45	0/10 50/62	195 235	72/104 58/102	35 35	16/27 62/79	35 30	32/52 80/89
VI (= 15)	37	ulcus duod.	zonder met	25/11 29/11	15 60	0/20 32/44	65 80	20/44 44/72	50 50	14/28 53/69	12 150	0/6 30/86	6 40	0/8 68/85	18 140	0/5 58/85	8 5	0/5 0/4	— —	— —
VII	46	ulcus duod.	zonder met	1/11 5/11	15 20	0/11 0/13	155 180	31/61 45/67	25 25	0/20 12/27	140 90	34/71 28/52	55 55	35/53 47/69	105 155	30/60 39/56	30 105	0/10 48/64	25 15	0/16 1/28
VIII	48	ulcus duod.	zonder met	18/11 22/11	65 55	8/24 0/16	175 210	33/60 34/60	52 22	32/47 16/40	90 58	52/69 34/62	50 18	31/54 8/32	215 270	43/85 31/76	25 20	23/41 25/56	5 2	27/41 2/30
IX	46	ulcus duod.	zonder met	26/11 29/11	75 90	3/20 0/12	240 190	30/61 27/87	60 45	10/25 18/39	220 230	34/64 28/64	180 135	30/58 37/62	40 290	38/74 26/84	140 130	46/82 44/90	65 25	0/22 53/95
X	71	ulcus ventr.	zonder met	21/10 29/10	30 28	26/41 0/36	205 80	32/45 44/72	50 25	8/26 22/86	190 140	27/70 16/40	80 75	41/68 35/56	40 75	0/58 55/115	250 35	30/102 27/70	20 25	3/38 10/23
XI	54	ulcus duod.	zonder met	20/10 22/10	100 50	51/66 34/50	220 200	50/72 38/66	50 55	2/18 16/50	165 230	51/70 74/94	115 55	45/65 46/60	150 270	57/89 58/108	40 120	26/45 57/82	40 50	19/31 33/50
XII (= 14)	32	ulcus duod.	zonder met	17/1 21/1	40 20	20/37 26/44	12 120	8/25 66/86	60 13	13/28 9/22	130 15	68/90 0/15	20 20	12/29 62/75	30 180	14/34 86/108	40 18	26/39 17/31	45 70	42/51 47/61
XIII	60	ulcus duod.	zonder met	27/10 8/11	75 34	24/41 0/12	110 70	48/81 44/67	75 25	25/66 40/74	55 60	46/98 33/53	50 50	34/76 54/79	75 135	50/88 9/97	38 55	22/40 38/54	— —	— —
XIV	34	ulcus duod.	zonder met	21/1 26/1	45 40	22/32 38/60	55 80	62/82 63/82	5 20	53/66 64/74	175 100	58/94 65/91	145 35	70/86 62/75	150 50	56/103 75/107	65 115	54/77 75/100	20 40	76/86 66/79
XV (= 18)	24	ulcus duod.	zonder met	30/11 3/12	50 80	50/61 44/63	115 202	53/86 73/99	25 70	33/43 10/28	78 262	43/64 60/80	50 15	34/49 60/75	98 158	55/84 68/102	— 18	— 38/54	45 62	47/71 54/74
XVI (= 23)	24	ulcus duod.	zonder met	2/11 4/11	125 50	74/92 60/80	140 180	70/92 65/87	80 80	48/86 50/66	175 155	84/101 95/108	50 140	72/90 78/91	150 280	78/105 75/101	65 60	69/92 88/102	15 30	60/72 80/96
XVII (= 27)	40	ulcus duod.	zonder met	22/2 1/3	— —	0/15 0/28	— —	60/83 57/83	— —	0/12 0/10	— —	78/112 64/101	— —	0/9 0/5	— —	93/115 84/110	— —	32/58 16/36	— —	0/26 8/33
XVIII	44	ulcus duod.	zonder met	7/1 12/1	75 70	45/57 46/56	110 120	94/110 80/89	25 95	72/84 79/92	80 80	81/97 89/112	90 40	92/110 87/99	198 145	82/111 111/125	54 30	88/106 76/85	48 25	62/82 72/90
XIX	59	ulcus ventr.?	zonder met 3 x 10 dr. DHE	14/12 17/12	72 30	0/8 0/12	162 250	26/54 49/75	54 10	12/26 5/19	162 200	34/60 51/88	38 160	16/31 22/33	268 280	52/113 44/77	16 30	0/14 48/60	5 ?	0/26 0/18
XX	40	gastritis ulc. duod.	zonder met	16/12 21/12	10 —	0/10 —	70 40	23/58 30/56	10 20	25/50 13/30	90 50	46/66 54/85	24 5	59/66 20/38	130 60	27/95 15/71	10 38	69/109 60/105	8 5	37/55 38/76
XXI (= 5)	41	ulcus ventr.	zonder met	7/1 12/1	50 35	2/16 15/28	15 90	0/3 41/63	35 20	24/30 20	120 150	28/53 33/51	80 120	38/57 52/66	52 70	42/65 40/60	42 30	47/58 20/34	52 60	38/52 24/39
Gemiddeld —	—	—	zonder met	—	53 48	23/37 26/43	121 157	39/57 51/68	41 38	22/38 32/51	135 144	44/71 51/77	64 68	36/54 46/61	117 172	44/80 47/81	68 59	34/59 44/58	29 36	29/48 34/56

TABEL IV

Patient	Leeftijd	Diagnose	COK 179	Datum	7.45 uur		10 uur		11.45 uur		15.30 uur		17 uur		20.30 uur		22 uur		2 uur	
					hvh.	acid.	hvh.	acid.	hvh.	acid.	hvh.	acid.	hvh.	acid.	hvh.	acid.	hvh.	acid.	hvh.	acid.
XXII	25	ulcus duod.	zonder met	27/5 30/5	40 54	18/29 62/74	170 158	43/61 66/96	75 72	1/13 60/74	250 232	42/68 70/96	55 50	41/51 88/98	180 250	54/65 48/108	60 50	57/67 70/80	20 35	37/81 70/84
XXIII	49	geen afw.	zonder met	4/5 9/5	35 35	2/20 30/52	150 150	38/60 30/58	45 35	0/18 0/16	100 310	32/48 58/84	25 40	12/32 26/48	50 245	2/24 52/84	60 25	8/28 26/46	70 25	4/22 0/12
XXIV	45	ulcus duod.	zonder met	28/6 4/7	41 60	26/36 64/78	78 98	27/48 74/92	42 36	0/2 56/70	16 372	18/68 20/82	70 62	58/76 80/96	175 140	85/100 86/88	110 45	51/64 66/76	66 34	32/43 70/89
XXV	36	ulcus duod.?	zonder met	26/7 29/7	10 30	0/10 24/46	120 185	16/34 26/82	60 25	6/20 12/28	150 50	40/58 66/102	80 45	12/28 59/67	30 175	10/14 48/102	10 25	0/4 32/49	5 10	0/7 15/33
XXVI (= 33)	40	ulcus ventr.	zonder met	20/6 24/6	12 16	0/8 34/49	54 24	23/38 36/43	35 22	11/22 6/16	84 24	39/69 27/45	28 20	38/50 28/40	100 21	45/84 33/40	50 8	47/58 37/47	8 15	64/68 23/39
XXVII (= 30)	46	ulcus duod.	zonder met	10/8 12/8	45 45	49/65 34/42	110 200	52/71 71/83	60 45	26/37 48/54	370 275	73/101 86/107	52 80	51/64 27/32	130 65	68/82 50/65	80 40	67/73 31/47	45 80	54/67 30/45
XXVIII (= 32)	47	ulcus ventr.	zonder met	10/5 31/5	70 40	0/16 6/18	45 210	14/24 16/42	55 50	0/8 0/6	130 120	26/40 34/47	65 72	22/34 22/30	180 148	34/58 42/70	115 80	0/18 30/39	30 46	0/8 0/14
XXIX (= 13)	66	ulcus duod.	zonder met	8/8 11/8	20 40	14/38 63/78	170 160	46/68 44/63	5 10	0/16 0/13	315 285	53/85 65/94	92 58	50/67 71/79	200 230	86/92 61/82	10 30	52/80 45/54	5 5	0/43 18/43
XXX	38	ulcus duod.	zonder met	18/7 22/7	60 54	0/13 0/6	220 100	22/43 25/47	32 30	0/4 0/6	82 95	31/52 44/64	50 25	38/60 22/44	79 160	32/56 37/84	32 55	20/36 52/70	16 32	0/4 0/8
XXXI (= 28)	39	ulcus duod.	zonder met	9/6 13/6	38 40	0/3 16/22	105 120	37/56 32/52	47 43	0/2 0/4	190 300	36/51 46/88	16 22	16/35 0/2	120 163	75/80 56/91	50 25	18/34 0/16	125 48	0/20 10/22
XXXII	30	ulcus duod.	zonder met	30/5 4/6	45 55	22/34 49/60	119 73	38/56 26/56	27 25	0/12 0/12	231 80	50/80 48/72	88 80	30/46 34/44	145 100	30/52 50/68	85 40	34/50 30/43	40 40	20/38 41/47
XXXIII	45	ulcus duod.	zonder met	23/8 25/8	10 25	6/25 30/40	85 160	34/58 26/64	8 45	0/12 8/26	150 185	56/82 10/82	20 35	40/56 22/46	80 265	66/86 16/100	50 100	20/42 50/80	70 30	8/28 0/16
XXXIV	45	ulcus duod.	zonder met	12/8 16/8	58 38	0/17 0/7	100 137	32/46 35/58	50 52	23/30 9/24	74 168	49/73 16/73	75 100	43/57 28/45	140 130	32/57 39/61	20 37	17/31 9/24	25 45	0/13 0/16
XXXV (= 45)	41	ulcus duod.	zonder met	28/12 30/12	30 50	0/22 0/20	165 85	6/34 14/52	45 30	2/19 0/14	80 260	22/36 26/66	90 60	0/22 20/34	40 190	10/30 36/74	40 20	4/20 0/22	35 20	0/16 0/14
XXXVI	57	ulcus duod.	zonder met	19/10 24/10	58 35	48/55 26/56	245 165	35/59 59/78	68 52	31/37 58/72	135 310	48/71 76/102	100 60	61/76 74/90	140 160	70/88 60/124	100 70	58/77 34/54	50 62	49/62 14/32
XXXVII	28	ulcus duod.	zonder met	23/6 28/6	115 15	12/44 39/75	15 155	32/40 18/35	25 25	0/8 12/29	220 225	26/72 21/34	45 20	15/21 6/24	160 180	16/76 39/101	20 22	0/22 0/16	22 10	14/24 0/8
XXXVIII	41	ulcus ventr.	zonder met	12/1 16/1	45 50	32/54 26/48	90 220	22/44 28/52	12 32	0/6 18/28	90 60	24/42 22/44	50 24	14/30 24/44	82 17	42/82 0/6	33 5	32/50 0/10	20 15	34/51 0/22
XXXIX	45	ulcus ventr.	zonder met	6/1 10/1	50 75	48/62 20/48	180 125	56/96 36/62	60 60	59/66 39/70	125 185	64/76 34/52	95 220	38/76 48/64	80 95	34/64 64/86	60 65	15/49 46/58	75 20	40/56 4/32
XL (= 11)	45	ulcus ventr.	zonder met	22/12 30/12	45 50	40/56 0/20	75 100	22/53 18/40	105 35	16/37 16/32	85 180	27/32 58/80	73 50	50/70 24/40	110 165	46/82 33/106	35 105	11/30 48/76	110 60	38/64 16/32
Gemiddeld	—	—	zonder met	—	38 42	17/32 28/44	121 138	31/51 36/61	45 38	9/19 18/31	136 198	40/63 44/73	61 59	33/50 37/51	117 153	44/67 45/76	54 45	27/44 32/48	44 33	21/38 16/32