

Ønsker du å laste ned hele kapittelet som pdf-fil klikker du på pdf ikonet i høyre kolonne.

Sist revidert: Ikke endret etter 2008.

Om normalverdier

Det finnes en omfattende litteratur om emnet både fra ulike fagområder som klinisk kjemi og klinisk nevrofysiologi, og fra generell statistisk litteratur. Det er vesentlig for alle som arbeider med målte verdier å forstå grunnprinsippene bak konstruksjon av forskjellige former for normalgrenser.

Selv om vi ofte velger en grenseverdi, så er det viktig å vurdere hvor langt fra grensen den målte verdi ligger. Vi må også vite at "falske positive" og "falske negative" er knyttet til alle tester og at de grensene vi velger som regel er et kompromiss mellom våre ønsker om å ha god evne til å diagnostisere "sykdom" (sensitivitet) og unngå falske positive prøver (spesifisitet). I masseundersøkelser er antall falske positive prøver en særlig viktig problemstilling.

Hvordan lage et representativt normalmateriale

Ideelt sett bør vi måle på et eget tilfeldig og representativt utvalg av friske personer i målgruppen. Ofte benyttes et "beleilighetsutvalg", f.eks de som jobber på en avdeling, eller slekt og venner. Slike utvalg fungerer ofte godt nok, men kan være "skjeve" i forhold til den fullstendige normalpopulasjonen.

Kontrollverdier fra litteraturen kan benyttes dersom metoden er lik (nok) og godt dokumentert.

Pasientkontroller kan vurderes brukt dersom en utredning (og fortrinnsvis oppfølging i minst ett år) ikke har avdekket relevant organisk sykdom. Dette bør kontrolleres ved journalgjennomgang og gjennomgang av KNF-resultatene.

Ingen metoder garanterer mot inklusjon av personer med subkliniske dysfunksjoner. På den annen side kan et alt for strengt utvalg av "supernormale" kontroller medføre en fare for mange falske positive prøver.

Forhold ved den enkelte undersøkelse kan være uheldige slik at noen bør fjernes. Klare "outliere" (>4 SD) bør ikke være med. Ideelt sett bør man kunne begrunne hvorfor en undersøkelse fjernes (eks. "sovnet", uro, fikserte ikke blikket på skjermen) og helst gjøre undersøkelsen om igjen.

Dersom en komponent ikke er sikkert tilstede (eks. mye bakgrunnsstøy) bør undersøkelsen fjernes fra kontrollmaterialet. Likeledes hvis det er mistanke om feilplassering av elektrodene. Det må da dokumenteres at komponenten ikke kunne identifiseres i en spesifisert andel av registreringene.

Hvordan beregne normalgrenser

Det er ingen metode som kan brukes på alle typer datamaterialer. Statistisk teori forutsetter ideelt at kontrollpopulasjonen er et tilfeldig og representativt utvalg av friske personer i målgruppen. I tillegg bør det vurderes hvilken andel sannsynlige falske negative og falske positive prøver som er akseptable. Det finnes forskjellige typer prediksjonsintervaller som også avhenger av størrelsen på kontrollutvalget. Disse metodene er mer statistisk korrekte enn den metoden som er standard (pkt. 1 under). Dersom vi har få kontroller blir normalgrensene (for) vide ved bruk av prediksjonsintervall (lite sensitiv test).

I praksis er det tre metoder som kan fungere godt hvis kontrollmaterialet ikke er alt for lite:

1. middelverdi ± 2.5 SD (omfatter teoretisk ca 99% av kontrollutvalget) eller ± 3 SD (omfatter ca 99.8% av kontrollutvalget, men en mindre del av hele kontrollpopulasjonen). Dette forutsetter en tilnærmet normal fordeling av verdiene. Dette fungerer vanligvis godt med latenstider. Dersom verdiene er skjevfordelt, slik som amplituder, vil dette ikke fungere. Vi vil da kunne få "negative" nedre grenser.
2. Verdiene transformeres¹ først slik at de blir normalfordelt, f.eks $u=\ln(x)$. Deretter beregnes middelverdi og SD for u . Øvre eller nedre grense for u beregnes som i pkt. 1 (f.eks.: $u_{\text{nedre}}=U$). Grensene transformeres tilbake til den opprinnelige skala ved å benytte den inverse funksjon, f.eks. $X_{\text{nedre}}=e(U)$. Grensen X_{nedre} er da uttrykt i opprinnelig måleenhet (f.eks. μV) og sammenlignes enkelt med amplituderverdier fra pasienten.²
3. Bruke 99% eller 99,5%-percentil verdien i kontrollmaterialet. Dette fungerer greit hvis det er et relativt stort materiale (100 eller fler). Grensen blir uavhengig av antagelser om normalfordeling og valg av transformeringsfunksjon. Metoden har ulemper dersom det er få observasjoner. Da vil den beregnede grensen være lik den største eller nest største latensen (minste eller nest minste latensen). Presisjonsnivået på grenseverdien kan i et slikt tilfelle være dårlig, særlig hvis de 2-3 største (eller minste) verdiene er utypiske ("outliers", avvikere). Merk at 99.8%-percentilen tilsvarer den største (eller minste) målte verdi i de fleste normalmaterialer.

Normalgrenser kan angis i undergrupper

Det må også vurderes om normalgrenser skal angis i undergrupper. Egne grenser for menn og kvinner bør vurderes når det er klare holdepunkter for at kjønn påvirker den aktuelle variabelen og at denne påvirkningen er så stor at den har mer enn statistisk interesse. Ulempen er at kontrollutvalget halveres og at de beregnede grensene derfor er litt mer "usikre".

På samme måte må det nøye vurderes om grenseverdier skal oppgis for to eller flere aldersgrupper. Egne verdier for barn er oftest nødvendig.

Normalgrenser uttrykt som funksjon av høyde eller alder

Noen verdier er sterkt avhengig av kroppslige mål som høyde. Da bør alltid normalmaterialet plottes som en funksjon av dette målet (eks. høyde) og figuren skal være tilgjengelig som en del av laboratoriets normal-database. En slik figur kan gi legen som tolker undersøkelsen nødvendig tilleggsinformasjon for å bedømme om en "grenseverdi" er normal eller ikke, sett i forhold til denne pasientens høyde.

Dersom sammenhengen er lineær eller følger en annen enkel funksjon så kan normalverdien uttrykkes som en regresjonslinje f.eks.

$u = a \cdot \text{høyde} + b \pm 2.5SD$ (a og b er konstanter fra regresjonslinjen, SD er standardavviket rundt regresjonslinjer).

Noen ganger er det mest korrekt å lage regresjonsmodeller med både høyde og alder³

$u = a_1 \cdot \text{høyde} + a_2 \cdot \text{alder} + b \pm 2.5SD$.

Ulempen med en regresjonsmodell er at den kan være upresis i "endene" (lave og høye).

I flere apparater kan vi legge inn normalverdi-variablene som en regresjonsmodell, bl.a. i Keypoint. Verdiene a1, a2, b og SD må da beregnes i en regresjonsanalyse i et statistikk-program og legges inn i analyseapparatet.

Fotnoter

¹Det kan være tidkrevende å finne den beste transformasjons-funksjonen til ethvert datasett. For amplituder kan både logaritme og kvadratroten ($x^{0.5}$) fungere godt og som regel er logaritmen best. Ulempen er at $\ln(0)$ ikke er definert. Da kan f. eks. funksjonen $\ln(x+a)$ brukes (a er en konstant, f. eks. 0,1). Andre funksjoner av formen x^k hvor k kan være et tall større enn 1 (2 eller 3) kan brukes. Et tall mindre enn én (0.33, 0.25) kan også prøves for k.

²Hvis vi velger metode nr 2. så bør grenseverdien basert på 3 SD være tilnærmet lik største (eller minste) verdi (metode 3), dersom den transformasjonsfunksjonen som vi velger er tilstrekkelig riktig, i alle fall i den retning som er klinisk relevant (høye latenstidverdier, lave amplituder) .

³Eksempel på formler fra regresjonsmodell, Rigshospitalet København (personlig meddelelse fra Kjeld Andersen). Ved å sette inn verdier for latenstid, alder og høyde får vi regnet ut z = antall standardavvik fra middelverdi. Absoluttverdi $|z| > 3$ er moderat avvik, $|z| > 4$ er markert avvik

Tibialis SEP

$$z(N22)\text{tib} = (N22 - (((-18.76) + (0.04 \times \text{alder}) + (0.24 \times \text{høyde}))) / 1.79$$

$$z(N0)\text{tib} = (n0 - (((-27.82) + (0.1 \times \text{alder}) + (0.34 \times \text{høyde}))) / 2.93$$

$$z(P40)\text{tib} = (P40 - (((-27.58) + (0.16 \times \text{alder}) + (0.36 \times \text{høyde}))) / 2.47$$

$$z(N1)\text{tib} = (N1 - (((-13.37) + (0.14 \times \text{alder}) + (0.33 \times \text{høyde}))) / 3.32$$

$$z(P40-N22)\text{tib} = (P40 - N22 - ((2.04 + (0.08 \times \text{alder}) + (0.07 \times \text{høyde}))) / 2.77$$

Medianus SEP

$$z(N13)_{med} = (N13 - (((-2.22) + (0.04 \times \text{alder})) + (0.08 \times \text{høyde}))) / 0.84$$

$$z(N20)_{med} = (N20 - (((-0.31) + (0.05 \times \text{alder})) + (0.1 \times \text{høyde}))) / 0.84$$

$$z(P25)_{med} = (P25 - ((20.67 + (0.02 \times \text{alder})) + (0.03 \times \text{høyde}))) / 2.38$$

$$z(N20-N13)_{med} = (N20 - N13 - ((2.31 + (0.01 \times \text{alder})) + (0.02 \times \text{høyde}))) / 0.65$$

Litteratur

Hahn G. Statistical intervals for a normal population. Part 1. Tables, examples and applications. J Qual Technol 1970;2:115-125

IFCC (Solberg H). Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. J Clin Chem Clin Biochem 1987;25:645-56

IFCC (Solberg H). Approved recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values J Clin Chem Clin Biochem 1987;25:337-42

Robinson LR, Temkin NR, Fujimoto WY, Stolov WC. Effect of statistical methodology on normal limits in nerve conduction studies. Muscle Nerve 1991;14:1084-90

Schulzer M. Diagnostic tests: A statistical review. Muscle Nerve 1994;17:815-9

Dorfman LJ, Robinson LR. Normative data in electrodiagnostic medicine. Muscle Nerve 1997;20:4-14