

# En fremgangsmåde ved bestemmelse af normalområde for hæmatologiske og klinisk kemiske parametre

Af O. Svendsen og K. Jacobsen

Ethvert laboratorium, som udfører bestemmelser af hæmatologiske og klinisk-kemiske parametre, står overfor problemet, om de målte værdier ligger inden- eller udenfor normalområdet for den population, som individet tilhører. Dette problem er overkommeligt, når det drejer sig om parametre hos mennesker, som er en veldefineret population, men det er en vanskelig opgave, når det drejer sig om dyrearter med et stort antal racer (f. eks. hunde) eller stammer (f. eks. rotter). Det kan kun løses tilfredsstillende, hvis laboratoriet råder over et stort antal måleresultater af de pågældende parametre. På laboratorier, hvor noget sådan ikke er tilfældet, kan man se sig tvunget til at referere til publicerede referenceområder fra andre laboratorier. En sådan fremgangsmåde indebærer en betydelig risiko for fejlfortolkning, idet det dyremateriale, som man dannet baggrunden for fastlæggelse af det publicerede normalområde ikke nødvendigvis har det samme normalområde, som den population hvorfra de aktuelle prøver stammer. Hvis andre laboratoriers referenceområder skal kunne anvendes, betinger dette naturligvis, at der anvendes nøjagtig ens målemetoder. Desværre er dette imidlertid ikke altid tilstrækkeligt, idet de samme målemetoder kan give forskellige resultater ved forskellige la-

boratorier. I bestræbelser på at reducere en sådan usikkerhedsfaktor er der udviklet forskellige systemer, hvori kan indgå, at en række laboratorier, som anvender samme målemetode, sammenligner måleresultater fra en bestemt referenceprøve. Ved Farmakologisk - Toksikologisk Afdeling hos H. Lundbeck & Co. A/S har vi igennem de sidste fem år udført de hæmatologiske og klinisk-kemiske målinger, som foretages i forbindelse med kroniske toksikologiske undersøgelser på hunde og rotter, efter de samme metoder. I sådanne undersøgelser udføres hæmatologiske og klinisk kemiske målinger inden doseringen påbegyndes og derefter med en til to måneders mellemrum i doseringsperiodens forløb. Doseringsperioderne er normalt af tre eller seks måneders varighed. De dyr, som indgår i en undersøgelse, har omtrent samme alder ved undersøgelsens begyndelse. Fra alle disse undersøgelser har vi benyttet de indsamlede data til statistisk bestemmelse af de hæmatologiske og klinisk kemiske parametres normalområder. De data, som er udvalgt, stammer fra målinger udført på blodprøver udtaget fra samtlige dyr inden doseringens begyndelse samt fra dyrene i kontrolgruppen ved de følgende blodprøvetagninger i doseringsperioden. Det totale datamateriale domineres som følge heraf af

begyndelsesresultaterne. Desuden består det totale datamateriale af en del gentagne målinger på de samme individer med een til to måneders mellemrum. Den valgte udvælgelsesmetode indebærer, at en mulig aldersmæssig variation bliver indeholdt i datamaterialet.

Indsamlingen af data foregår på følgende måde. Måleresultaterne skrives på hullebilag og overføres herfra til hulkort. I et databehandlingsanlæg er der indsat et program, som beregner gennemsnit og standardafvigelse for de pågældende parametre. Ved nogle laboratorier anvendes disse beregninger alene som grundlag for normalområdet, der fastlægges som gennemsnittet  $\pm 2$  gange standardafvigelsen. En sådan fremgangsmåde kan akcepteres, når datamaterialet er normalfordelt. Dette er imidlertid ikke tilfældet for et antal parametre. Hvis datamaterialet er tilstrækkeligt stort, er det ved hjælp af den såkaldte Kolmogorov-Smirnov metode muligt at undersøge, om materialet er normalfordelt. Når dette er tilfældet, har vi valgt at ansætte normalområdet som gennemsnittet  $\pm$  tolerancegrænsen gange standardafvigelsen. Er datamaterialet derimod ikke normalfordelt, bestemmes normalområdet ved de non-parametriske grænser på 95 % niveauet.

Vort materiale stammer fra Beagle hunde af eget opdræt samt fra Wistar/Af/Han/Mol rotter. Det er opdelt efter køn. Ved statistiske sammenligninger mellem de to køn (Student's T-test) har nogle overrasken-

de forskelle vist sig. Blandt andet er der hos hunde konstateret en kønsmæssig forskel i antallet af trombocytter, lymfocytter, neutrofile granulocytter samt i sænkingsreaktionen. Nogle af forskellene er imidlertid så små, at de fra et klinisk synspunkt kan opfattes som statistiske kuriositeter.

Det er velkendt, at et antal parametre hos rotter er genstand for en kønsmæssig forskel. Vore undersøgelser har bl. a. vist, at antallet af røde henholdsvis hvide blodlegemer samt forholdet mellem de sidste ved differentialtælling er forskellig hos de to køn.

Ovennævnte fremgangsmåde til bestemmelse af normalområde for hæmatologiske og klinisk kemiske parametre er af forskellige årsager behæftet med mangler, men det har ikke været muligt med det forhåndenværende materiale at nå videre. På den anden side har laboratoriet med henvisning til normalområderne opnået at kunne give et bedre skøn over, om et måleresultat er udtryk for sygelighed eller ej, og dette er af endnu større betydning i toksikologisk arbejde end i klinisk diagnostisk og terapeutisk arbejde. I toksikologien induceres sygelighed, og registrering af enhver form for unormale forhold er væsentlig. I klinisk arbejde indgår klinisk kemiske og hæmatologiske parametre som et hjælpemiddel i en større helhed, og afhængigheden af veldefinerede normalområder er som følge deraf mindre.