Kvalitetsgruppen - Svensk Forum för Ergospirometri (SFE)

Rekommendation biologisk kontroll för ergospirometri

Kvalitetsgruppens medlemmar:

Ronny Qvist, specialist-BMA, Klinisk Fysiologi och Nuklearmedicin, Skånes Universitetssjukhus Lund. Metodansavarig BMA ergospirometri. Medlem i Equalis expertgrupp arbetsprov och lungfunktion.

Niclas Bjarnegård, Med Dr, BMA, Avdelning för Diagnostik och Specialistmedicin, Linköpings Universitet / Fysiologiska Kliniken, Universitetssjukhuset Linköping.

Medlem i Equalis expertgrupp fysiologisk kärldiagnostik.

Annica Öhrn, BMA, Fysiologkliniken, Västmanlands sjukhus Västerås. Metodansvarig BMA ergospirometri.

Jenny Löfgren, BMA, Klinisk Fysiologi Blekingesjukhuset. Sektionsansvarig Arbetsfysiologi. Metodansvarig BMA ergospirometri.

Huvudförfattare: Niclas Bjarnegård (Niclas.bjarnegard@liu.se) och Ronny Qvist (Ronny.qvist@skane.se)

Sammanfattning:

Vi föreslår att standardiserade återkommande arbetstester på utvald frisk person (= biologisk kontroll) ska utföras och utgöra ett av flera viktiga verktyg för att kvalitetssäkra arbetsfysiologiverksamheten på klinisk fysiologiska enheter i Sverige.

## Bakgrund

Under 2021 skickade SFE:s kvalitetsgrupp ut en enkät med frågor till fysiologiska kliniker i Sverige som utför kliniska arbetsprov med analys av andningsgaser. Avsikten var att få en översikt över apparatur, metodik och rutiner för kvalitetskontroller på arbetsfysiologisk utrustning runt om i landet. Enkäten som besvarades av elva kliniker visar att samtliga kliniker använder CPX som baseras på ”breath-by-breath” mätning. Konceptet ger on-line data med hög temporal upplösning men medelvärdesbildning av många andningscykler krävs för att reducera tillfälliga svängningarna för olika mätparametrar p.g.a mätosäkerhet och varierande ventilation. Samtliga kliniker svarar glädjande nog att man validerar den enskilda flödesmätaren och testar gassensorns reaktionstid, tidsfördröjning samt O2 och CO2 koncentrationen i gastub och rumsluft inför varje enskilt test. Trots godkända kontroller visar externa valideringar att B x B baserade CPX kan generera icke obetydliga systematiska och slumpvisa mätfel som är svåra att upptäcka för användaren eftersom moderna CPX system är ”svarta lådor” som kontrolleras av i första hand leverantören vid årligt underhåll. Metodstudier tyder på att svajig flödesmätning och/eller felaktig synkronisering av tidsförskjutning mellan flödes-och gasmätaren vid beräkning av gasvolymer är dominerande felkällor. Ansamling av fukt i twin tube kan försämra mätnoggrannheten och ge drift under pågående datainsamling, vilket många användare försöker förebygga genom att skifta twin tube inför nytt test. Baserat på ovanstående kan det vara svårt att avgöra om verklig förändring i individens hjärt-lungkapacitet skett i jämförelse med historiska tester, eller om förändringen helt eller delvis är ett uttryck för biologisk dag-till dag variation och/eller mätosäkerhet, framför allt om testerna genomförs på olika ergometercyklar och/eller CPX vid de olika testtillfällena.

## Valideringstest med biologisk kontroll

## *Bakgrund*

## I vår enkätstudie hade 5 av 11 kliniker i landet erfarenhet av att validera arbetsprovsapparaturen genom att låta en eller flera internt rekryterade testpersoner återkommande utföra ergometercykeltester med analys av andningsgaser. Det finns i nuläget inga nationella rekommendationer som förespråkar att utsedda referenspersoner ska cykla återkommande för att dokumentera utrustningens stabilitet. På kliniker där undersökningsmetoden är ackrediterad finns krav på att visa upp intern och extern validering av testutrustning utöver de rutinmässiga testprogram som körs inför varje undersökning och det årliga förebyggande underhållet av apparatur. Blickar vi utanför Sveriges gränser så förespråkar både ”European Respiratory Society” (ERS) och ”Association for Respiratory Technology and Physiology” (ARTP) att realistisk utvärdering av apparatur ska genomföras med biologiska kontroller som en del i kvalitetssäkringen av arbetsfysiologisk verksamhet (1,2). Man framhåller det som speciellt angeläget att utföra tester med biologiska kontroller inför multicenterstudier och om data som samlas in från olika centra och slås samman. ”Dokumentation från tester och kontroller bör utvärderas centralt innan laboratoriet ges klartecken att delta i studien”, säger man. I spåren av COVID-19 pågår en nationell multicenterstudie där arbetsprov med analys av andningsgaser ingår och det kan i framtiden bli aktuellt med registerstudier där data plockas från flera sjukhus som bedriver forskningssamarbete, vilket gör det angeläget att försöka enas om hur lokala kvalitetskontroller bör genomföras.

## *Förberedelser*

## Vilka personer är lämpliga att rekrytera som biologiska kontroller?

## Först och främst bör kandidater förväntas vara tillgängliga under flera års tid, vara motiverade och förhållandevis friska icke-rökande personer. Vidare är det fördelaktigt om kandidaten inte avser att drastiskt förändra sin fysiska aktivitetsnivå, kostvanor, livsstil. Det är suboptimalt om behandling med läkemedel som påverkar hjärt-kärlsystem och andningsorgan sätts in eller avslutas under perioden personen är biologiska kontroll. Såldes är det bäst med biologisk kontroll vars aeroba kapacitet är tämligen stabil över tid. Faktorer som kön, ålder, kroppsstorlek och tidigare träningsbakgrund har underordnad betydelse vid urval. I första hand är personal från den egna kliniken lämpliga att rekrytera.

Hur många individer bör alternera som biologiska kontroller?

Avsikten med konceptet är att mätparametrar och beräkningsvariabler från en serie tester ska kunna följas longitudinellt hos den unika individen. Väljer man att förlita sig på enbart EN biologisk kontroll så finns plötsligt ingen historik under en övergångsperiod, då denna individ förr eller senare avslutar sitt uppdrag. Det är därför önskvärt att åtminstone två individer delar på uppdraget. Då finns det alltid en historisk serie på minst en biologisk kontroll att tillgå.

Hur frekvent bör utrustning testas med biologisk kontroll?

Pritchard et al (2) förespråkar att tester med fysiologisk (=biologisk) kontroll genomförs varje vecka. En sådan rutin förbättrar naturligtvis möjligheten att upptäcka avvikelser från trendkurvan i närtid men vi bedömer detta förslag som orimligt då det är alltför resurskrävande.

SFE:s rekommenderade testfrekvens

* Minst 4 planerade tillfällen per år (= varje kvartal).

Med två individer engagerade i programmet som biologisk kontroller genomför varje individ två cyklingar per år, vilket måste anses genomförbart.

Val av belastningsprotokoll
Nyrekryterade individer med okänd aerob kapacitet genomför med fördel ett maximalt drivet arbetsprov med ergospirometri som förberedande test där enda syftet är att värdera arbetsförmågan och grovt bestämma individuell uteffekt (watt) där RER når över 1.0 (då anaerob energiproduktion börjar öka markant).
Vi förordar att det finns två fördefinierade belastningsprotokoll speciellt utformade att använda vid validering med biologiska kontroller.

Protokoll 1) Otränad/normaltränad cyklist – minst 2 steg steady-state cykling + ramp med 10 eller 20 W stegring per min
Exempel:
2 steg steady-state: 50 / 100 Watt eller
3 steg steady-state 50 / 80 / 100 Watt

Protokoll 2) Vältränad cyklist – minst 2 steg steady-state cykling + ramp med 20 W stegring per min
Exempel:
2 steg steady-state : 100 / 150 Watt eller
3 steg steady-state 100 / 140 / 180 Watt

Viktigt: Den biologisk kontrollen ska uppnå steady-state på samtliga platåbelastningar. Steady-state ses när hjärtfrekvens och VO2 planar ut inom några minuter på vald arbetsbelastning, samtidigt förväntas RER inte överstiga 1,0. Arbetstid på samtliga platåbelastningar ska vara minst 4 minuter.
Specialfall: Protokoll med 8 minuters platåbelastningar krävs om två CPX samtidigt ska valideras under testpersonens steady-state faser vid ETT arbetsprov.

## Faktorer att kontrollera för att minimera slumpvis variabilitet mellan olika testtillfällen

## Många fysiologiska processer uppvisar en rytmisk dygnvariation, vilket kan ses som svängningar i hjärtfrekvens och blodtryck samt VO2max under dygnet (3, 4). Andra faktorer som potentiellt kan förändra presentationsförmåga, hjärtfrekvensresponsen eller substratutnyttjande under arbete är klimatet i testlokalen (5), testpersonens hydreringsgrad (6), fysisk aktivitet samt diet inför testtillfället (7). Därutöver finns det anledning att vara observant på ergometercykelns inställning så den anpassas till testpersonens kroppsgeometri (8) samt utesluta påverkande effekt från stimulerande substanser som innehållande nikotin, alkohol och koffein (9, 10).

## SFE rekommenderar följande standardisering och förberedelse inför test:

* Återkommande tester genomförs vid liknande tidpunkt under dygnet.
* Temperaturen i testlokalen hålls stabil och alltid inom intervallet 20-24 °C.
* Utdragen (=långa distanspass) eller högintensiv fysisk aktivitet undviks 24 h inför testet.
* Avhållsamhet från alkohol 12 tim och koffein 4 tim innan testet.
* Kostvanor och vätskebalans är liknande vid återkommande testtillfällen.
* Individuell inställning av sadelhöjden på ergometercykeln prövas ut och dokumenteras.
* Sittande cykling med kadens inom fördefinierat intervall genom hela testet, ingen spurt eller stående cykling.
* Testet genomförs inte vid fysisk ohälsa.
* Inför test: Kontroll av flödesmätare, gasmätare och rumsklimat på CPX.
* Dokumentera individuell storlek på ansiktsmask och använd samma vid återkommande tester.

## *Utförande*

1. Registrera persondata och mata in övriga uppgifter enligt klinisk rutin, så som t.ex storlek på ansiktsmask, kroppslängd, dagens kroppsvikt.
2. Granska den fysiologiska kontrollens personkort/testprotokoll och bokför efterhand dagens aktuella uppgifter så att följsamhet avseende testrutiner och personens aktuella status finns dokumenterat (se exempel bilaga 2). Det kan underlätta att ge testet en märkkod, antingen i CPX:en eller i klinikens administrativa system, så alla tester på ”biologisk kontroll” enklare kan identifieras i framtiden.
3. Personen vilar först på undersökningsbritsen. EKG kopplas och överarmsblodtrycket registreras. Den kliniska rutinen inför arbetsprov med ergospirometri följs därefter.

Registrering av data till CPX:en

1. Vilofas: 2 minuter sittande på ergometercykeln.
2. Arbetsfas med cykling:
* minst 4 minuters benarbete per platåbelastning.
* om möjligt fortsatt rampprotokoll till maxbelastning (förutsätter motiverad biologisk kontroll)
1. Efter arbete: 2 minuter sittande vila på ergometercykeln (option).

## Registrering av data till arbets-EKG systemet med kontinuerlig EKG insamling

## Fas liggande vila dokumentera BP

* Fas sittande vila dokumentera SBP
* Fas arbete dokumentera SBP
* Fas efter arbete dokumentera BP
Notera och kommentera alltid avvikelser och tekniska problem.

##

## *Efter testets avbrytande*

Spara provet och gör relevanta pappersutskrifter inför senare registrering av data i excel dokument (se bilaga 1).

*Utvärdering av test-till test variabilitet*

Data för olika parametrar ska följas över tid för att se avvikelser som kan tänkas vara större än den förväntade variabiliteten. Skillnader över tid för en given parameter är summan av biologisk variation hos individen och mätteknisk osäkerhet. Utvärdering görs i första hand genom att longitudinellt jämföra testdata för varje fysiologisk kontroll separat men naturligtvis kan även data från alla årets tester slås samman så medelvärden kan studeras över tid. Publicerade variationskoefficienter (CV %) för olika CPET parametrar hämtade från kvalitetskontrollprogram med biologiska kontroller kan ses i tabell 1 (11, 12).

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Variabel | HR | BF | VE | VO2 | VCO2 | RER | ΔVO2/ΔPO |
| CV (%) | 5 | 8 | 8 | 6 | 6 | 8 | 10 |

Tabell 1. HR, heart rate; BF, breathing frequency; VE, ventilation; volume oxygen uptake;
VCO2, volume exhaled carbon dioxide; RER, respiratory exchange ratio; PO, power output.

Hur stora mätvariationer mellan repetitiva tester ska tolereras?

Om baslinjen motsvarar medelvärdet från föregående tester förväntas aktuella resultat ligga inom dubbla variationskoefficienten.
Exempel. Om historiskt VO2 medelvärdet på 100 watt är 1610 mL/min medan CV är 5 % hos klinikens biologiska kontroller så bör resultat utanför intervallet 1450-1770 mL/min (± 10 %) betraktas som anmärkningsvärda.

Under förutsättning att förberedelser och testgenomförande varit utan anmärkning så anser SFE att rimliga riktlinjer för acceptabel test-till test variabilitet kan vara:

* ±10 % för HR, SBP, VO2, VCO2, RER vid steady-state arbete.
* ±15 % för VE och ΔVO2/ΔPO vid steady-state arbete.

Vidare så bör mindre variationer som följer en kontinuerligt stigande eller fallande mönster över tid leda till ökad uppmärksamhet. Det är således av yttersta vikt att det finns tydliga rutiner och god kommunikation med metodansvarig läkare och medicinteknisk ingenjör så felsökning påbörjas och ytterligare kontroller av apparatur görs när det är indicerat. Testerna ska inte bara genomföras pliktskyldigt utan data måste även sammanställas och utvärderas kontinuerligt.

*Avslutande tankar kring biologiska valideringstester*

Verkningsgraden vid bencykling är hos de flesta individer mellan 20 och 25 % (13), vilket gör att vi redan under pågående kliniska arbetsprov kan uppskatta huruvida syreupptaget ligger på en rimlig nivå i förhållande till aktuell uteffekt. Eftersom det finns enstaka individer som uppvisar avvikande mekanisk verkningsgrad vid cykling som resulterar i lägre/högre syreförbrukning än förväntat vid cykelarbete så krävs det ofta uppenbart orimliga gasvolymer för att personal ska misstänka handhavandefel eller funktionsstörningar på apparatur. När avvikande mönster ses hos flera testpersoner trots godkända CPX kalibreringar/verifiering inför test, så vore det önskvärt att biologisk kontroll direkt genomför ett arbetstest för att avgöra om systemet ska tas ut drift. Det är dock sällan i praktiken möjligt att genomföra akuta tester med biologiska kontroller, varför denna typ av validering mera ska ses som stickprov för att verifiera att ingen påtaglig drift sker i den utrustning som används vid arbetsfysiologiska tester över längre tidsperioder. Extra tester med biologisk kontroll kan också med fördel planeras in efter omfattande service på apparatur. Även mätdata insamlad från kliniska undersökningar på kroniskt sjuka patienter från återkommande besök kan utnyttjas när det uppkommer misstankar om att apparaturen inte är stabil över tid. Slutligen kan även grupper av patienter som cyklat på standardiserad steady-state effekt jämföras årligen. Naturligtvis finns det flera osäkerhetsfaktorer när kliniska data analyseras retrospektiv än då mätdata från biologisk kontroll följs. Ett testprogram med biologiska kontroller ska i första hand ses som ett komplement till det förebyggande underhåll och de kalibreringar som görs årligen på arbetsfysiologisk apparatur, antingen av leverantör eller medicinteknisk personal. För att kunna verifiera att CPX:en mäter gasvolymer med acceptabel precision i absoluta tal, inom hela mätområdet, så krävs det att vi har tillgång till en kalibrerad metabol simulator (14). Vi känner inte till några fysiologiska kliniker i landet som köpt in metabol simulator. Det går naturligtvis att ifrågasätta nyttan med att registrera parametrar som hjärtfrekvens och blodtryck när vårt primära fokus synes vara CPX validering. Stabiliteten hos alla instrument som används inom arbetsfysiologin ska naturligtvis dokumenteras i en realistisk miljö så det känns därför självklart att även följa dessa parametrar över tid, men blodtrycksmätning under cykling ska genomföras på ett smart sätt så analyserna av gasvolymer inte störs. En annan viktig aspekt är att avvikelser avseende volym andningsgaser som omsätts vid standardiserat cykelarbete kan komma från flera olika källor. Möjligheten finns att ergometercykeln visar upp felaktig uteffekt, vilket bör misstänkas om samtidigt även hjärtfrekvens och skattad subjektiv ansträngning tydligt ändrats sedan föregående testtillfälle. Värdet med att utföra maximala arbetsprov är att verifiera att CPX systemet över tid registrerar accelererad hyperventilation med rimlig test-till test variabilitet, vilket kan vara en utmaning med breath-by breath baserad metodik som kräver snabba beräkningar och korrekta tidsjusteringar. Eftersom individuell VO2peak kan bestämmas med en liten dag-till dagvariation så ser vi det som fördelaktigt att driva testet maximalt för att verifiera att individuell VO2peak är stabilt och samtidigt få bekräftat att individens aeroba kapacitet är stabil över tid (2, 15, 16). Är det svårt att rekrytera fysiologisk kontroll för maximalt drivet arbetsprov så får submaximalt cykelarbetsprov på steady-state belastningar anses ge tillräcklig och värdefull information.

## Referenser

1. Porszasz J, Stringer W, Casaburi R, et al. Equipment, measurements and quality control. In: Palange P, Laveneziana P, Neder JA, eds. Clinical Exercise Testing (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society, 2018; pp. 59–81.
2. Pritchard A, Burns P Correia J et al. ARTP statement on cardiopulmonary exercise testing 2021. BMJ Open Resp Res 2021;8: e001121.
3. Reilly T, Brooks G. Selective persistence of circadian rhythms in physiological responses to exercise. Chronobiology International 1990 7:1:59-67.
4. Khaler R, Infanger D, Niermeyer M, Cajochen C, Schmidt-Truckass. In athletes, the diurnal variation in maximal oxygen uptake are more than twice as large as the day-to day variations. Front Physiol 2019;10: 229-240.
5. Wingo J, Ganio M, Cureton K. Cardiovascular drift during heat stress: Implications for exercise prescription. Exerc Sport Sci 2012;40(2): 88-94.
6. Watanabe K, Stöhr E, Akiyama K, Watanabe S, Gonzalez-Alonso J. Dehydration reduces stroke volume and cardiac output during exercise because of impaired cardiac filling and venous return, not left ventricular function. Physiological reports 2020;8:e14433
7. Valsdottir TD, Henriksen C, Odden N et al. Effect of a low-carbohydrate high-fat diet and a single bout of exercise on glucose profile and endothelial function in normal weight young healthy females. Front Physiol 2019;10: 1499.
8. Peveler WW. Effects of saddle height on economy in cycling. J Strength Cond Res 2008; 22: 1355–1359.
9. Pesta D, Angadi S, Burtscher M, Roberts C. The effects of caffeine, nicotine, ethanol and tetrahydrocannabinol on exercise performance. Nutrition & Metabolism 2013;10: 71-86.
10. Brietzke C, Asano RY, De Russi de Lima F et al. Caffeine effects on VO2max test outcomes investigated by a placebo perceived-as-caffeine design. Nutrition & Health 2017;23: 231-238
11. Cooper B, Butterfield A. Quality control in lung function testing. In: ERS Buyers’ Guide Respir Care Prod. 2009: 24-38.
12. Cramer D, Ward S, Unstead M. Biological quality control data relating to lung function and cardiopulmonary exercise. Inspire 2011;11: 15-26.
13. Ettema G, Wuttudal Lorås H. Efficiency in cycling: a review. Eur J Appl Physiol 2009;106: 1-14.
14. Souren T, Rose E, Groepenhoff H. Comparison of two metabolic simulators used for gas exchange versification in cardiopulmonary exercise tests carts. Front Physiol 2021;12: 667386.
15. Edgett B, Bonafiglia J, Raleigh J et al. Reproducibility of peak oxygen consumption and the impact of test variability on classification of individual training responses in young recreational active adults. Clin Physiol Func Imaging 2018;38: 630-638.
16. Dideriksen K, Mikkelsen UR. Reproducibility of incremental maximal cycle ergometer tests in healthy recreational active subjects. Clin Physiol Func Imaging 2017;37: 173-182.

**Bilaga 1**

**Grunddata som efterhand bokförs i excel fil.**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Testfas | PO | HR | BP | VE | VO2 | VCO2 | RER |
| Vila cykel e 1-2 min | 0 | x | x | x | x | x | x |
| Arbete SS1 e 3-4 min | x | x | x | x | x | x | x |
| Arbete SS2 e 3-4 min | x | x | x | x | x | x | x |
| (Arbete SS3 e 3-4 min) | x | x | x | x | x | x | x |
| Arbete max | x | x |  | x | x | x | x |

Fotnot:
Vila och arbete SS: Hjärtfrekvens (HR) och CPX data är medelvärde under sista minuten.
Arbete max: Högsta uppnådda PO och HR då cyklingen avslutas. Högsta VO2 och VCO2avser medelvärde under 20 sek tidsperiod i slutet av testet. Under samma tidsintervall avläses VE,och RER.

**Beräkning av relationen mellan stigande arbetsbelastning och ökat syreupptag**



Fotnot:
Förutom att studera absoluta siffror för fysiologiska data på varje steady-state nivå så är ovanstående beräkningsvariabel ett sätt att dynamiskt utvärdera samspelet mellan ergometercykelns presenterade effektsiffror och syrgasanalysenheten volymer. Därför är det viktigt att alltid dokumentera identiteten på den CPX och ergometercykel som används.

**Bilaga 2**

**Exempel på loggbok som följer enskild fysiologisk kontroll för att verifiera att förutsättningarna är stabila eller förekommande avviker vid enskilda testtillfällen.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Datum | 210525 |  211010 |
| Testperson | Peter |  |
| Födelse år | 1996 |  |
| Längd (cm) | 180.5 |  |
| Vikt (kg) | 72 |  73 |
| Vad hö (cm) | 38 |  37.5 |
| Skor |  Nike |  Nike |
| Cykel MT nr | 103016 | 103016 |
| Sadelhöjd display | 29 | 29 |
| Kadens (RPM) | 65 | 65 |
| CPX  | 234556 |  234556 |
| Mask storlek | Small |  Small |
| Kommentar | Spurt |   |
|   | RPM↑ |   |
| **Kostvanor** |   |   |
| Husmanskost | x |   |
| Vegetarisk |   |   |
| Diet högfett |   |   |
| **Träning** | Sommar | Vinter |
| Motion styrka | 0 | 0 |
| Motion kondition | 0 | 0 |

**Bilaga 3**

**Visar VO2 data under steady-state arbete på ergometercykling under flera år. Varje punkt motsvarar fysiologisk kontrolls VO2 vid ett givet testtillfälle. Protokollet här innefattar 4 olika uteffekter.**



**Sammanfattning SFE:s föreslagna rekommendationer**

* Minst två motiverade, friska och framöver tillgängliga personer bör värvas och därefter följas som biologiska kontroller.
* Biologiska kontrollers testförberedelser bör dokumenteras så standardiserade riktlinjer följs vid återkommande testtillfällen.
* Validering med biologisk kontroll bör genomföras vid minst fyra återkommande tillfällen årligen. Om detta inte är genomförbart är färre testtillfällen bättre än inga tester alls.
* Testprotokollet ska innefatta CPX data med biologiska kontrollen sittande på cykel samt under cykelarbete på minst två arbetsbelastningar med varaktighet minst fyra minuter då testpersonen uppnår steady-state. Testet kan därefter med fördel drivas vidare med ramparbete +10/20 watt per minut för att uppnå individuell VO2 peak.
* Viktigaste testvariabler att medelvärdesberäkna och utvärdera är syreupptag (VO2), koldioxidelimination (VCO2), minutventilation (VE), respiratorisk utbyteskvot (RER), hjärtfrekvens (HR) och uteffekt (PO). Beräkningsvariabel ΔO2 / ΔPO följs.
Biologiska kontrollens blodtryck i vila och under steady-state arbete bör dokumenteras, liksom RPE under arbete.
* Testresultat printas ut och data matas senare in i excelfil och för jämförelse med senaste testresultaten. > 10-15 % plötslig och oförklarlig förändring av mätvärden alternativt mindre förändring med kontinuerlig drift vid upprepade tester bör föranleda vidare utredning.