

**SYSTOLISK  
VÄNSTERKAMMARFUNKTION HOS  
BARN FÖRE OCH EFTER  
KIRURGISK KORREKTION AV  
MEDFÖDD ANOMAL VÄNSTER  
KORONAR ARTÄR FRÅN ARTERIA  
PULMONALIS**

SOFIA BERGGREN

# **SYSTOLISK VÄNSTERKAMMARFUNKTION HOS BARN FÖRE OCH EFTER KIRURGISK KORREKTION AV MEDFÖDD ANOMAL VÄNSTER KORONAR ARTÄR FRÅN ARTERIA PULMONALIS**

SOFIA BERGGREN

Berggren. Systolisk vänsterkammerfunktion hos barn före och efter kirurgisk korrektion av medfödd anomal vänster koronar artär från arteria pulmonalis och kliniska utfall efter kirurgisk korrektion. *Examensarbete i biomedicinsk laborietvetenskap, 15 högskolepoäng*. Malmö universitet: Fakulteten för hälsa och samhälle, Institutionen för Biomedicinsk vetenskap, 2019.

En retrospektiv studie utfördes på ALCAPA patienter som diagnostiserats på Skånes universitetssjukhus i Lund. Studien gick ut på att studera den systoliska vänsterkammerfunktionen före och efter operation. Den systoliska funktionen undersöktes genom att utföra mätningar på ekokardiografiska undersökningar som utförts vid in och utskrivning av patienten. De ekokardiografiska mätningarna som användes var bland annat ejektionsfraktion och förkortnings grad i procent. Resultatet från studien visade på att den systoliska vänsterkammerfunktionen hos samtliga barn som kirurgiskt korrigerades efter de blivit diagnostiserade med ALCAPA förbättrades.

*Nyckelord:* ALCAPA, kirurgisk korrektion, LCA, systolisk funktion, vänsterkammerfunktion.

# **SYSTOLIC LEFT VENTRICULAR FUNCTION IN CHILDREN BEFORE AND AFTER SURGICAL CORRECTION OF ANOMALOUS ORIGIN OF CORONARY ARTERY FROM PULMONARY ARTERY**

SOFIA BERGGREN

Berggren. Systolic left ventricular function in children before and after surgical correction of anomalous origin of coronary artery from pulmonary artery and clinical outcome after surgical correction *Degree Project in Biomedical Laboratory Science, 15 Credit Points*. Malmö University: Faculty of Health and Society, Department of Biomedical Laboratory Science, 2019.

A retrospective study performed on ALCAPA patients who were diagnosed at Skåne University Hospital in Lund. The aim of the study was to evaluate the systolic left ventricular function pre- and post-surgical correction. The systolic function was studied using echocardiography which was performed at both enrolment and discharged of the patient. The echocardiographic measurements that was used were amongst other ejection fraction and fractioning shortening in percent. The result of the study was that the systolic function was improved in all children who were surgical corrected after being diagnosed with ALCAPA.

*Key words:* ALCAPA, LCA, left ventricular function, surgical correction, systolic function.

## **FÖRORD**

Jag vill tacka min handledare Zahraa Alsafi som hjälpt mig med metodiken, teorin och granskningen av mitt arbete. Stort tack till Petru Liuba för hjälpen med att samla in mer data och på det sättet kunna öka antalet inkluderade patienter i min studie.

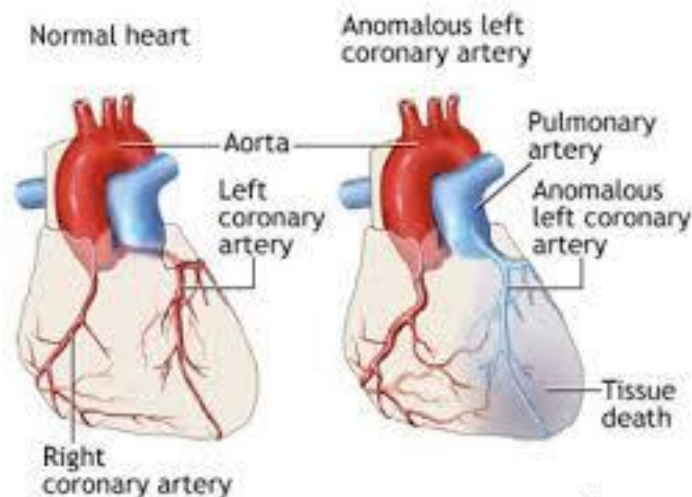
# INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Bakgrund	4
Ekokardiografi	6
Syfte	7
Material/Metod	
Inklusionskriterier	7
Exklusionskriterier	7
Metod	8
Statistik	9
Estisk bedömning	9
Resultat	
Beskrivning av patienter	10
Intrabedömarreabilitet	14
Interbedömarreabilitet	15
Diskussion	
Metoddiskussion	16
Statistik diskussion	17
Resultat demografiska variabler	18
Resultat pre- och postoperativa eko-undersökningar	20
Begränsningar	21
Slutsats	22
Referenser	23

## BAKGRUND

*Anomalous origin of coronary artery from pulmonary artery* (ALCAPA), är en sällsynt typ av medfödd koronar anomali med en prevalens på 1 av 300 000 levande födslar [1]. Hos patienter med ALCAPA utgår den vänstra koronara artären från arteria pulmonalis och den högra koronara artären utgår från aortan. Båda koronarartärerna ska normalt utgå från aortan, se *figur 1*. Detta resulterar i att hjärtats vänstra halva förses med syrefattigt blod, vilket leder till ischemi i myokardiet. Andra direkta kardiella symptom är ischemi, kardiomyopati, arytmier och slutligen hjärtsvikt. Patienterna brukar även utveckla andra icke kardiella symptom som irritation och matningssvårigheter redan vid två månaders ålder [1]. Symptombilden ger ett brett spektrum av differentialdiagnoser såsom myokardit, dilaterad kardiomyopati och kranskärlssjukdom [2]. Eftersom ALCAPA är en ovanlig diagnos är detta sällan något som primärt misstänks vid den angivna symtombilden.

I fosterstadiet är trycket normalt högt i arteria pulmonalis och i lungkärlbädden, eftersom lungorna inte används i detta stadium och blodet leds därför förbi lungorna av ett blodkärl kallat ductus arteriosus. Detta resulterar i normalt antegradflöde i den vänstra koronara artären (*Left coronary artery, LCA*) som då säkerställer en tillräcklig blodtillförsel till vänstra kammaren (VK) och myokardiet. Vanligtvis är ALCAPA i neonatalperioden asymtomatiskt. Några dagar efter födseln stängs ductus arteriosus vilket leder till minskat blodtryck i arteria pulmonalis, vilket leder till koronarstjäls-syndrom [6]. Detta innebär att cirkulationsflödet i LCA får retrograd riktning, dvs. att blodet strömmar mot arteria pulmonalis istället för mot kammaren. För att säkerhetsställa kammarens syrebehov bildas nya blodkärl, kollateraler, från den högra koronara artären (*Right coronary artery, RCA*), men kollateralernas cirkulation täcker inte vänsterkammarens höga syrebehov och myokardiell ischemi samt lätt hypokinesi, nedsatt väggrörlighet, utvecklas [3,5-6].



*Figur 1.* Till vänster normalt hjärta där båda koronarkärlen utgår från aortan jämfört med ett hjärta med ALCAPA där retrograd flöde uppstått i LCA, till höger [7].

Detta medfödda hjärtfel kan endast korrigeras genom hjärtkirurgi. Om hjärtfelet lämnas obehandlat har sjukdomen en uppskattad 90 % dödlighet inom första levnadsåret [3]. För närvarande finns inga bevis på att ALCAPA är genetiskt betingat eller orsakat av kromosomala defekter. Prevalensen är inte knuten till kön [4-5]. ALCAPA brukar vanligtvis påvisas genom en ekokardiografisk (EKO) undersökning, där typiska fynd är dilaterad och dysfunktionell vänster kammare, insufficiens i mitralisklaffen och ett reversibelt flöde i arteria pulmonalis. Fynden uppstår som sekundära till den pågående ischemin i hjärtväggarna [3-4]. ALCAPA kan även diagnostiseras genom hjärkateterisering och datortomografi (CT) [8].

### **Ekokardiografi**

EKO är en non-invasiv ultraljudsundersökning av hjärtat. Ultraljud är ljud vars frekvens överstiger 20000 Hz. Det mänskliga örat kan endast uppfatta ljud inom frekvensområdet 20-20000 Hz. Vid ultraljudsdiagnostik används frekvenser inom 20000-1000000 Hz [9]. Ultraljudssignalen genereras av piezoelektriska kristaller på transducern som vid elektriska impulser börjar vibrera och då genereras ultraljudsvågor. Piezokristallerna fungerar även som mottagare av reflekterade ultraljudsvågor. Ultraljudstekniken baseras på dopplerskiftets frekvensförändring, förändringen i frekvens som uppstår när utsänt ultraljud reflekteras från ett föremål i rörelse. Vågor som reflekteras av en källa i rörelse kommer ha högre frekvens och mindre våglängd om blodets riktning är mot ultraljudsgivaren, och lägre frekvens och längre våglängd om riktningen på blodet är från ultraljudsgivaren. Med hjälp av dopplerskiftet kan blodflödet påvisas. Med hjälp av tvådimensionell (2D) registrering visualiseras hjärtats olika strukturer, kamrar, förmak och klaffar. Från 2D bilden kan sedan bland annat funktionen och storleken på förmak och kammare studeras [9-10].

Genom användning av EKO kan bland annat den systoliska vänsterkammarfunktionen bedömas, bland annat genom ejektionsfraktion (EF). EF är en mätning som undersöker hur mycket blod vänster kammare pumpar ut vid varje sammandragning, uttryckt i procent. En EF på 60 % innebär att 60 % av den totala blodmängden i vänster kammare trycks ut med varje hjärtslag, vilket innebär till exempel att 40 % av blodet stannar kvar i kammaren under systole. EF är ett mått på hjärtats pumpfunktion och försämras bland annat vid ischemi och vänsterkammарhypertrofi. *Fractional shortening* (FS) är ett mått på vänsterkammarens kontraktionsförmåga. Vid FS mätning är det istället den procentuella skillnaden i kammarens diameter under systole jämfört med diastole. Försämrade FS ses ofta vid hypokinesi och vänsterkammарhypertrofi [10].

### **Syfte**

Syftet med studien var att studera den systoliska vänsterkammarfunktionen hos barn födda med ALCAPA pre- och postoperativt samt utvärdera preoperativa och postoperativa parametrar i relation till demografiska variabler.

## **MATERIAL/METOD**

Studien inkluderade 18 patienter som var födda i Sverige och diagnostiserats med ALCAPA på Lunds Universitetssjukhus från 2001 till 2018. Två patienter exkluderades då de även diagnostiserats med annan koronar anomali.

### **Inklusionskriterier**

Inklusionskriterier för studien var: barn under 18 år, patienter som fanns med i arkivet och hade fullständiga journaler, patienter som diagnostiserats med ALCAPA på Lunds Universitetssjukhus och patienter på vilka kirurgiskt korrektion genomförts.

### **Exklusionskriterier**

Exklusionskriterier för studien var: patienter som negativt diagnostiserats med ALCAPA, patienter över 18 år, patienter som diagnostiserats med annan koronar anomali, patienter som inte fanns i arkivet eller hade ofullständiga journaler, patienter som avlidit eller patienter på vilka kirurgisk korrektion inte genomförts.

### **Metod**

Patienterna togs från SWEDCON med förinställda val på att patienterna skulle blivit diagnostiserade med ALCAPA på Lunds Universitetssjukhus samt att diagnosen upptäckts innan dom fyllt 18 år. Patienterna skulle även genomgått kirurgisk korrektion och patienterna fick inte vara avlidna.

Patienternas journaler lästes i Melior där inskrivning, konferens, kirurgiska åtgärder och utskrivning lästes för samtliga patienter. Utifrån informationen från journalerna letades de pre- och postoperativa EKO-undersökningar upp. De preoperativa bilderna insamlades från inskrivningen på barnhjärtcentrum i Lund. De postoperativa bilderna insamlades från utskrivningen på barnhjärtcentrum i Lund. Alla undersökningarna utförda innan 2008 fanns arkiverade på videoband. Alla EKO undersökningar efter 2008 fanns i ultraljudsdatenbanken Intellispace Cardiovascular (ISCV) 2.3, Philips Nederländerna/Amersterdam.

Data från patienternas pre- och postoperativa EKO-undersökningar från barnhjärtcentrum i Lund bearbetades för att bedöma vänsterkammarens systoliska funktion. EKO undersökningar som utfördes efter år 2008 då ultraljudsundersökningarna digitaliserades, behandlades i ISCV. Alla undersökningar som utfördes före år 2008 bearbetades direkt på Acuson Sequoia 512, Siemens, ultraljudsmaskin Tyskland/Erlangen. Vänsterkammarens innerdiameter (*Left ventricular internal diameter in end diastole, LVID and end systole, LVIS*) mättes från en parasternal långaxel vy (PLAX LVID) och parasternal kortaxel vy (SAX LVID). Båda mätningar utfördes i slutsystole (PLAX LVIDs och SAX LVIDs) och slutdiastole (PLAX LVIDd och SAX LVIDd). Diametern mättes från innerkant i anteriora septumväggen till innerkanten i den inferolaterala väggen. En förkortningsgrad (*Fractional*



*shortning*, FS) beräknades.[12]. Vänsterkammarens slutdiastoliska (EDV) och slutsystoliska volymer (ESV) mättes med Simpson's single-plane metod där VK ejektionsfraktion (EF) bedömdes. Detta mättes i en fyrkammarsvy (4CH) där både förmaken och kamrarna var visualiserade i ultraljudsbilden. Kammarens volymer erhöles genom att rita en linje längs endokardiet i kammaren under slutdiastole samt i slutsystole. Linjen drogs från det ena mitralisklaffsegets fästpunkt till det andra klaffsegets fästpunkt samt längs hela endokardiet. Kammaren delas in i skivor och volymen för varje skiva beräknades genom att multiplicera dess area och tjocklek för att sedan summeras med resterande skivors volymer. EF beräknas som den diastoliska volymen - systoliska volymen/ diastoliska volymen. Resultatet multipliceras med 100 för att erhålla EF i procent [12]. Slutligen mättes VF-area från en 4CH i slutsystole då förmaket var som störst, genom att en linje ritades längst endokardiet upp till mitralisklaff-annulus [12].

### **Statistik**

Beräkningar utfördes med hjälp av det statistiska programmet IBM Statistical Package for Social Science (SPSS) Statistics version 25 (SPSS, Chicago, IL). Wilcoxon signed-rank test användes för att jämföra de tio patienternas olika parametrar pre- och postoperativt. Signifikansnivån mellan pre- och postoperativa parametrarna presenteras som p-värdet (Asymp. Sig. 2-tailed). Signifikansnivån valdes till 95 %, vilket innebar att ett p-värde  $<0,05$  ansågs vara signifikant [13-15]. Förutom medelvärde och 95 % konfidensintervall presenterades medianvärde och kvartilavstånd, eftersom att Wilcoxon var icke-parametrisk [14]. Intraclasskorrelationskoefficienten (*Intraclass correlation*) (Two-Way Mixed-Effects Model, Absolute agreement) användes för att beräkna inter- och intrabedömarreliabilitet. Intrabedömarreliabilitet studien utfördes genom att den ordinarie undersökaren utförde mätningar av patienternas pre- och postoperativa EKO bilder vid två tillfällen. Vid det andra mätningstillfället fick den ordinarie undersökaren inte se de tidigare mätvärdena, men undersökaren visste vilken patient som mättes på och även om det var pre- eller postoperativa bilder. Interbedömarreliabilitet studien utfördes genom att den erfarna undersökaren, biomedicinsk analytiker (BMA) som arbetade på barnhjärtcentrum i Lund, mätte på samma bilder som den ordinarie undersökaren. Interbedömarreliabilitet studien utfördes med villkoren att den erfarna undersökaren inte hade tillgång till ordinarie undersökarens mätvärden. Den erfarna undersökaren kände till vilken patient som mättes och om bilderna var pre- eller postoperativa. Intraclass korrelationen presenterades för enskilda mätningar (*single measure*) och inte medelvärdet (*average measures*) av parametern [16]. *Intraclass correlation* (ICC) uttrycks som ett värde mellan 1 och -1, där 0 anger inget samband, 1 anger maximalt positivt samband och -1 anger maximalt negativt samband [16]. Signifikansnivån valdes till 95 %, vilket innebar att ett p-värde  $<0,05$  ansågs vara signifikant [16-18].

## Etisk bedömning

En etisk prövning har godkänts av Etikprövningsmyndigheten i Lund för att starta denna studie. Etiskt godkännande med dnr 2009/616, tillägg: dnr 2017/522, 2017/527, 2017/898, 2018/172.

## RESULTAT

Studien inkluderade 18 patienter som alla diagnostiserats med ALCAPA på Lunds Universitetssjukhus från 2001-2018. Två av dessa patienter hade förutom ALCAPA diagnostiserats med en annan koronar anomali och exkluderades därför. Av de kvarstående 16 patienter hade endast tio av dem både pre- och postoperativa EKO-undersökningar.

### Beskrivning av patienter

Könsfördelningen var 8 flickor och 8 pojkar. Alla patienter var fullgångna vid födseln och endast en av patienterna uppvisade kardiella symtom i fosterstadiet, takykardi, och behövde därför förlösas med kejsarsnitt. En patient uppvisade symtom i neonatalstadiet, ett spädbarns första levnadsår. Resterande patienter uppvisade symtom först från 9 veckors ålder fram till 968,7 veckors ålder. På alla patienterna hade hjärkateterisering utförts preoperativt med frågeställningen ALCAPA. På fem av patienterna (31,3%) hade även en preoperativ CT utförts som komplement till diagnostiseringen av ALCAPA. Åtta av patienterna (37,5%) behandlades preoperativt med diuretika som spironolakton eller impugan. Ingen av patienterna behandlades med sviktbehandlande läkemedel innan de inkom till Lund. Yngsta patienten diagnostiserades vid 1,2 veckors ålder medan den äldsta patienten diagnostiserades vid 698,7 veckors ålder. Medelvärdet för åldern vid diagnos var 93,6 veckor, medianåldern var 17,3 veckor. Medelvärdet av patienternas totala preoperativa vårdtid var 4,7 dygn. Av den totala vårdtiden på 4,7 dygn behandlades patienterna på BIVA i 3,7 dygn preoperativt. Kortaste totala preoperativa vårdtiden var 0 dygn, längsta var 15 dygn. Två patienter inkom till Lund med pågående hjärtsvikt och fick då insatt *Extracorporeal Membran Oxygenation* (ECMO), en modifierad hjärtlungmaskin som syresätter blodet utanför kroppen via ett membran [8].

Postoperativt utfördes CT på samtliga patienter, med frågeställningen koronarlkärlens läge postoperativt. Yngsta patienten diagnostiserades opererades vid 1,3 veckas ålder medan den äldsta patienten opererades vid 727,3 veckors ålder. Medelvärdet för åldern vid operation var 96,9 veckor, medianåldern var 18,2 veckor. Medelvärdet för den postoperativa totala vårdtiden var 24,4 dygn, av dessa dygn behandlades patienterna på BIVA under 17,4 dygn. Patienten med kortast postoperativa totala vårdtid uppgick till fem dygn, varav tre på BIVA. Längsta totala postoperativa vårdtiden var 30 dygn, varav 20 på BIVA. På grund av komplikationer med upprepade infektioner och vänstersidig emboli i hjärnan försattes två patienter i ECMO behandling postoperativt. ECMO avvecklades hos

de två patienterna efter 22 respektive 57 dygn postoperativt. Postoperativt behandlades endast sex (60 %) av de tidigare åtta patienterna med diuretika. Ett år efter operation behandlades ingen av patienterna med diuretiska läkemedel. Tio patienter behandlades med sviktläkemedel under hela första året efter operation. Vid patienternas senaste mottagningsbesök, från 2017 och framåt, uppgavs tre som helt komplikations- och läkemedelsfria. De tre patienter som vid senaste mottagningsbesök uppgavs vara komplikationsfria hade alla korrigerats innan 2007, där ena patienten korrigerats redan 2004. Två patienter behandlades med sviktläkemedel vid senaste mottagningsbesöket, 2017 respektive 2018. Båda dessa patienter hade korrigerats för sin ALCAPA inom det året för det senaste mottagningsbesök. En patient hade opererats tre månader innan senaste mottagningsbesöket. Tre patienter hade preoperativt olika grader av mitralisinsufficiens. En patient hade en måttlig mitralisinsufficiens, de två andra patienterna hade kraftig mitralisinsufficiens. Postoperativt hade graderingen av mitralisinsufficiens för patienten med preoperativ måttlig grad sjunkit till lindig, de två andra patienterna hade vid utskrivningen postoperativt kvar kraftig mitralisinsufficiens. Vid senaste mottagningsbesök kvarstod de grader av mitralisinsufficiens som ställts vid utskrivningen. Patienterna som postoperativt hade kvarstående mitralisinsufficiens, 2017-2018, hade korrigerats mellan åren 2014-2016, vilket var två till tre år efter korrigerings av ALCAPA.

I tabell 1 presenteras patienternas ålder vid diagnos, i veckor, och resultatet från patienternas preoperativa EKO-undersökning samt medelvärdet, median och standardavvikelsen hos samtliga parametrar. EF, PLAX FS, SAX FS och medelvärde FS presenteras för varje enskild patient och anges i procent. VF-arean presenteras i kvadratcentimeter.

Tabell 1. Resultat från preoperativa eko-undersökningar av de 10 undersökta patienterna samt medelvärde (Med), median (medi) och standardavvikelse. Data från ordinarie undersökare.

	Ålder (veckor)	EF (%)	PLAX FS (%)	SAX FS (%)	Medel FS (%)	VF-area (cm <sup>2</sup> )
1	330	54,2	27,3	23,4	25,4	6,8
2	698,7	41,8	35,9	35,9	35,9	7,3
3	9,0	12,4	11,1	12,4	11,8	2,2
4	13	13	12,1	11,9	12,0	5,6
5	14,1	14,3	12	12,2	12,1	3,2
6	297,3	14,8	12,2	14,3	13,3	6,8
7	1,2	12,6	7,7	11,5	9,6	1,9
8	21	11,8	7,7	10,3	9	4,2
9	13,4	45,7	32,3	33,3	32,8	2,6
10	17,3	48,5	37,2	39	38,1	10,7
<b>Med (medi)</b>	<b>141,2 (15,7)</b>	<b>26,9% (14,6%)</b>	<b>20,6% (12,2%)</b>	<b>20,4% (13,4%)</b>	<b>20% (12,7%)</b>	<b>5,1(cm<sup>2</sup>) (4,9)</b>
<b>STD</b>	<b>±220,6</b>	<b>±17,1</b>	<b>±11,5</b>	<b>±9,4</b>	<b>±11,1</b>	<b>±2,8</b>

I tabell 2 presenteras patienternas ålder vid operation, i veckor, och resultatet från patienternas postoperativa EKO-undersökning samt medelvärdet och standardavvikelsen hos samtliga parametrar. EF, PLAX FS, SAX FS och medelvärde FS presenteras i procent. Patient sju saknade postoperativa PLAX och SAX bilder från den postoperativa utskrivnings EKO-undersökningen. VF-arean presenteras i kvadratcentimeter.

Tabell 2. Rådata postoperativt från de 10 undersökta patienterna samt medelvärde (Med), median (medi) och standardavvikelse för samtliga parametrar. Data från bedömning av ordinarie undersökare.

	Ålder (veckor)	EF (%)	PLAX FS (%)	SAX FS (%)	Medel FS (%)	VF-area (cm <sup>2</sup> )
1	332	57,4	27,6	30,1	28,8	5,4
2	727,3	46,5	31,3	25,8	28,6	5,9
3	9,3	19,9	14,3	14,3	14,3	1,8
4	13,3	16	10,3	6,3	8,3	5,1
5	14,7	22,8	14,3	13,4	13,9	2,8
6	298	37,3	12,9	12,9	12,9	5,3
7	1,3	26,7	-	-	-	1,5
8	21,4	26,8	13,9	16,2	15,1	3,7
9	14,2	54,6	32	37,5	34,8	2,2
10	17,6	52,3	35,5	37,1	36,3	7,1
<b>Med (medi)</b>	<b>144,9 (16,2)</b>	<b>36% (32,1%)</b>	<b>21,3% (14,3%)</b>	<b>21,5% (16,2%)</b>	<b>21,6% (15,1%)</b>	<b>4,1(cm<sup>2</sup>) (4,4)</b>
<b>STD</b>	<b>±227,9</b>	<b>±14,7</b>	<b>±10</b>	<b>±10,8</b>	<b>±10,7</b>	<b>±1,9</b>

I tabell 3 presenteras pre- och postoperativa mediandifferensen, uträknat genom den postoperativa minus den preoperativa medianen, där Q1 representerar första kvartilen och Q3 tredje kvartilen. Signifikant skillnad av parametrarna förelåg vid median differansen i kvartilavstånd och även i p-värdet för icke-parametriskt test, Wilcoxon. Där samtliga p-värden var 0,005.

Tabell 3. Tabell över pre- och postoperativa medeldifferensen med 95 % konfidensintervall (KI). Mediandifferensen och kvartilavstånd samt p-värde för icke-parametriskt test, Wilcoxon.

	Median-diff pre vs post (Q1; Q3)	P-värde
<b>EF</b>	8 (3,9; 29)	P= 0,005
<b>PLAX FS</b>	0,45 (0,3; 1,1)	P= 0,005
<b>SAX FS</b>	0,55 (0,38; 0,95)	P= 0,005
<b>Medel FS</b>	0,5 (0,36; 1,0)	P = 0,005
<b>VF-area</b>	0,5 (0,4; 1,42)	P= 0,005

### Intrabedömarreliabilitet

I tabell 4 presenteras intrabedömarreliabilitetsstudien för de fem patienter som jämfördes. Intrabedömarreliabilitet visade på att en stark korrelation mellan den ordinarie undersökaren första test tillfälle (T1) och av test tillfälle 2 (T2), där lägsta uppmätta ICC värde var 0,637 och högsta var 0,999. Medeldifferansen och ICC i 95 % KI påvisade att ingen signifikant skillnad förelåg mellan U1 och U2, med p-värdet för icke-parametriskt test, Wilcoxon <0,005.

Tabell 4. Medelvärde (Med) och standardavvikelsen (SD) för samtliga parametrar från av ordinarie undersökaren vid första teststillfället (T1) och av teststillfälle 2, (T2). Intraclass correlation (ICC) av intrabedömarreliabilitet tillsammans med 95 % konfidensintervall.

	Med (SD) T1	Med (SD) T2	Medel differensen (95% KI)	ICC (95% KI)	p-värde
<b>EF</b>	37,2 (24,7)	32,8 (27,0)	4,4 (-0,76; 9,56)	0,976 (0,661; 0,998)	<0,001
<b>PLAX FS</b>	21,0 (10,4)	22,6 (9,7)	-1,6 (-5,43; 2,29)	0,948 (0,673; 0,994)	0,002
<b>SAX FS</b>	23,4 (13,5)	21,6 (15,0)	1,8 (-5,51; 9,11)	0,924 (0,512; 0,992)	0,005
<b>Medel FS</b>	-1,6 (3,13)	1,8 (5,9)	-3,4 (-10,0; 3,20)	0,698 (-0,416; 0,888)	0,239
<b>VF-area</b>	4,8 (2,7)	5,0 (2,1)	-0,22 (-1,27; 0,83)	0,948 (0,631; 0,994)	0,003

#### Interbedömarreliabilitet

I tabell 5 presenteras interbedömarreliabilitetsstudien för de fem patienter som jämfördes. Interbedömarreliabilitet visade på att en stark korrelation mellan den ordinarie undersökaren (U1) och den erfarna undersökaren (U2), där lägsta uppmätta ICC värde var 0,637 och högsta var 0,999. Medeldifferansen och ICC i 95 % KI påvisade att ingen signifikant skillnad förelåg mellan U1 och U2, med p-värdet för icke-parametriskt test, Wilcoxon <0,005.

Tabell 5. Medelvärde (Med) och standardavvikelsen (SD) för samtliga parametrar av den ordinarie undersökaren (U1) och den erfarna undersökaren (U2). Intraclass correlation (ICC) av interbedömarreliabilitet tillsammans med 95 % konfidensintervall.

	Med (SD) U1	Med (SD) U2	Medeldifferens (95% KI)	ICC (95% KI)	P-värde
<b>EF</b>	32,8 (27,0)	34,0 (27,2)	-1,20 (-4,03; 1,63)	0,976 (0,972; 1,000)	<0,001
<b>PLAX FS</b>	22,6 (9,66)	19,6 (11,3)	3,0 (-0,29; 6,23)	0,936 (0,293; 0,994)	0,001
<b>SAX FS</b>	21,6 (15,1)	22,2 (14,9)	-0,6 (-4,68; 3,48)	0,980 (0,834; 0,998)	<0,001
<b>Medel FS</b>	1 (6,12)	-2,6 (7,47)	3,6 (-3,01; 10,3)	0,637 (-0,143; 0,952)	0,066
<b>VF-area</b>	5,04 (2,12)	5,02 (2,23)	0,02 (-0,142; 0,182)	0,999 (0,978; 1,000)	<0,001

## DISKUSSION

Syftet med studien var att studera den systoliska vänsterkammarfunktionen hos barn födda med ALCAPA pre- och postoperativt samt att utvärdera preoperativa parametrar i relation till postoperativa komplikationer och demografiska variabler.

### Metoddiskussion

Studien inkluderade 18 patienter som alla diagnostiserades med ALCAPA i Lund från 2001 till 2018 där samtliga kirurgiskt korrigerats. Två patienter exkluderades eftersom de även diagnostiserats med annan koronar anomali. Av de kvarstående 16 patienterna hade endast tio både pre- och postoperativa EKO-undersökningar. Undersökningen gick ut på att studera de pre- och postoperativa EKO-undersökningarna för att få en uppfattning om den systoliska vänsterkammarfunktionen. Innan den kirurgiska korrekturen genomfördes en hjärkateterisering på samtliga patienter för att bekräfta ALCAPA diagnosen. CT undersökningar genomfördes på alla patienter postoperativt för



anatomigranskning av LCA som förflyttats från pulmonalis till aortan. Båda undersökningarna utfördes alltid i kombination med EKO-undersökningar. EKO-undersökningar är non-invasiva, innefattar inte strålning och är den snabbaste metoden för att mäta funktionen av kammaren. EKO-undersökningar har även god reproducerbarhet och användes därför för uppföljningen av den systoliska funktionen pre- och postoperativt hos samtliga patienter.

### **Statistik diskussion**

På grund av det låga antalet patienter i studien användes icke-parametrisk statistik för jämförelse mellan studierna [18-19]. Därför användes Wilcoxon signed-rank test istället för parat t-test [14-15,17-19]. Det låga antalet deltagare berodde på de exklusionskriterier som satts för studien samt att diagnosen är ovanlig vilket resulterade i att få patienter diagnostiserats med ALCAPA.

I inter- och intrabedömarreliabilitetsstudierna valdes endast fem av de tio patienterna med samtliga pre- och postoperativa parametrar att ingå. På grund av det låga antalet deltagare valdes även Two-Way Mixed-Effects Model framför Two-Way Random-Effects Model. Two-Way Random-Effects Model används vid undersökningar av större grupper och är därför inte pålitligt vid en studie på endast fem patienter [16-18]. Absolute agreement valdes eftersom undersökningen gick ut på att jämföra samma parameter vid två olika tillfällen [18].

Intraclasskorrelationskoefficienten (ICC) presenterades för enskilda mätningar (*single measure*) och inte medelvärden (*average measures*) av parametrarna, eftersom medelvärdet från endast två mätningstillfällen jämfördes. Hade fler än två mätningstillfällen jämförts hade ICC istället presenterats för medelvärdet av samtliga parametrar [16-18]. Fördelen med att använda ICC för den enskilda mätningen är att jämförelsen blir än mer kritisk, vilket gör att ICC för varje parameter blir mer exakt [13-18]. I studien visste undersökarna vilken patient mätningen avsåg och om bilderna var pre- eller postoperativa.

Intrabedömarreliabilitetsstudien hade kunnat utföras helt blindad, vilket inneburit att undersökarna var ovetande om vilken patient mätningen avsåg och om bilderna var pre- eller postoperativa. Fördelen med en helt blindad studie hade varit en minskad risk för omedveten påverkan av resultaten [19-21].

### **Resultat demografiska variabler**

Könsfördelningen var jämn med åtta flickor och åtta pojkar. Medelvärdet av samtliga 16 patienters ålder vid diagnos var 93,6 veckor med en median på 17,3 veckor. Medelåldern vid operation var 96,6 veckor med en median på 18,2 veckor. Åtta av patienterna (50 %) behandlades preoperativt med diuretika som spironolakton eller impugan. Diuretika gavs till patienterna för att motverka vätskeansamling i kroppen som resultat av hjärtsvikt. Postoperativt behandlades endast sex stycken (37,5 %) av de tidigare åtta med diuretika. Ingen av patienterna behandlades med sviktläkemedel innan inläggning på Lunds Universitetssjukhus. Postoperativt behandlades två patienter med svikt läkemedel vid det senaste mottagningsbesöket. Båda patienterna var opererade inom året för senaste mottagningsbesök, år 2017. Ett år efter operation behandlades ingen av

patienterna med diuretika eller sviktläkemedel. Vid patienternas senaste mottagningsbesök, från 2017 och framåt, uppgavs tre som helt komplikations- och läkemedelsfria. De tre patienter som vid senaste mottagningsbesök uppgavs bara komplikationsfria hade alla korrigerats innan 2007, där ena patienten korrigerats redan 2004. De postoperativa komplikationerna som uppstod var de tre som postoperativt vid senaste mottagning, 2017-2018, hade kvarstående mitralisinsufficienser. Samtliga patienter hade korrigerats mellan åren 2014-2016, vilket var två till tre år efter korrigerings av ALCAPA.

I en studie utförd av Muzaffar m.fl. (22) år 2014 vid Amrita Institute of Medical Sciences and Research Center, Kochi, Indien, undersöktes förbättringsgraden hos 53 patienter som från januari 2005 till december 2012 kirurgiskt korrigerats för ALCAPA. Könsfördelningen var jämn med 29 pojkar och 24 flickor. Patienterna opererades inom 48h efter diagnosen ställts. Medelåldern för patienterna var 16 veckor och medelvärdet för EF var 36,5 %. 23 av patienterna hade en EF <35 %. Sex månader efter operationen var medelvärdet för EF 53,1 %. Fem patienter avled före sexmånaderskontrollen och fyra avled inom en månad efter operation. Alla fem patienter inkom med pågående hjärtsvikt, samtliga med EF <35 % och var under 24 veckor gamla [22]. Studien från Amrita Institute of Medical Sciences and Research Center hade liknande förutsättningar som denna studie. Båda studierna genomfördes med ett liknande tidsspann, 2005-2012 samt 2001-2018, liknande könsfördelning och liknande preoperativ EF. I denna studie var det preoperativa medelvärdet för EF 26,9 % ± 17,1. Både denna studien och studien utförd av Koo m.fl. visade även ett ökat EF inom de första månaderna efter operationen. EF i Koo m.fl. studien togs fram genom användningen av både Simpson's single-plan och biplans metod. Detta eftersom att EF bedömdes i både 2CH och 4CH. I denna studien har EF endast bedömts från 4CH, detta eftersom att ett flertal patienter saknade 2CH bilder vilket resulterar i att jämförelsen mellan studierna av EF inte blir optimal. Amrita Institute of Medical Sciences and Research Center noterade inte heller läkemedel pre- eller postoperativt vilket har gjorts i denna studien.

Under april 1995 till juli 2012 korrigerades 23 ALCAPA patienter kirurgiskt vid Department of Pediatric Cardiac Surgery of Polish Mother's Memorial Hospital Research Institute, Lodz, Poland av Piotr m.fl. (23). De 23 patienterna hade en könsfördelning på 16 flickor och 7 pojkar. Medelåldern hos patienterna var 16 veckor. Preoperativt hade patienterna en EF på 40,3 % ± 20,0. I denna studie var det preoperativa medelvärdet för EF 26,9 % ± 17,1. Även i denna studien hade EF fått fram genom användning av både 4CH och 2CH bild. I denna studien beräknades EF endast fram från 4CH. Vid inskrivning på Department of Pediatric Cardiac Surgery of Polish Mother's Memorial Hospital hade 21 patienter olika graderingar av mitralisinsufficiens - lindrig, måttlig till kraftig. Två patienter hade ingen preoperativ insufficiens. Fyra patienter avled postoperativt före utskrivning. Hos kvarstående 19 patienter hade antalet patienter med olika grader av mitralisinsufficiens sjunkit till 15 medan fyra patienter inte hade mitralisinsufficiens. Antalet patienter med en kraftig insufficiens hade sjunkit från

fem till tre. Antalet patienter med måttlig insufficiens sjönk från 13 till fem och antalet patienter med lindrig insufficiens ökade från tre till sju. Vid den sista uppföljningen, tio år postoperativt, återstod åtta patienter. Bortfallet orsakades främst av att patienter inte längre ville delta i studien. Antalet patienter med kraftig insufficiens hade sjunkit från fem preoperativt till att ingen patient hade kvarstående kraftig insufficiens tio år postoperativt. Antalet patienter med måttlig insufficiens preoperativt hade sjunkit från tretton till en. Antalet patienter med kvarstående lindrig insufficiens hade ökat från tre preoperativt till fem [23]. I aktuell studie hade tre patienter postoperativt två till tre år efter korrektion olika grader av mitralisinsufficiens. En patient ett hade en lindrig mitralisinsufficiens medan de två andra hade kraftig mitralisinsufficiens. Mot bakgrund av studien utförd på Department of Pediatric Cardiac Surgery of Polish Mother's Memorial Hospital—Research Institute, Lodz, Poland kan det förväntas att den kraftiga mitralisinsufficiensen hos patient tre och tolv kommer att minska med tiden från den kirurgiska korrektionen. De tre patienterna hade vid senaste mottagning, 2017-2018, hade kvarstående mitralisinsufficienser. Samtliga patienter hade korrigerats mellan åren 2014-2016, vilket var två till tre år efter korrigerings av ALCAPA.

### **Resultat pre- och postoperativa eko-undersökningar.**

Av de tio patienter vars EKO bilder studerades hade sex (60 %) preoperativ EF <15 %, se *tabell 1*. Postoperativt hade ingen patient EF <15 %, se *tabell 2*. Preoperativt var medelvärdet för EF 26,9 % ± 17,1 med en median på 14,6 %. Den lägsta enskilda EF var 11,8 % och det högsta var 54,2 %. Vid utskrivningen hade det procentuella EF medelvärdet ökat till ett medelvärde på 36 % ± 14,7 med median på 32,1 %. Det längsta enskilda EF var 16 % och det högsta 57,4 %. Preoperativt var PLAX FS och SAX FS var 20,6 % ± 11,5 med median 13,4 % respektive var 20,4 % ± 9,4 % med median på 12,7 %, med ett medelvärde för FS på 20 % ± 11,1 med median 12,7 %. Där lägsta FS värdet var 9 % och det högsta värdet var 38,1 % Postoperativt hade PLAX FS och SAX FS procentuellt förbättrats till 21,3 % ± 10 respektive 21,5 % ± 10,8, med ett medelvärde för FS på 21,6 % ± 10,7 och median på 15,1 %. Trots att den procentuella förbättringen var mindre för FS PLAX och SAX samt medelvärdet för FS tyder på att en procentuell förbättring av kammarkontraktionen skett samt att diameterskillnaden mellan systole och diastole ökat. Detta och den procentuellt förbättrade EF tyder på en genomgående förbättrad systolisk vänster-kammarfunktion bara dagar efter den kirurgiska korrektionen hos samtliga patienter, se *tabell 1 och 2*. Medelvärdet för VF-arean minskade från 5,1 ± 2,8 cm<sup>2</sup> med median på 4,9 % till 4,1±1,9 cm<sup>2</sup> med median 4,1 %, se *tabell 1 och 2*. Den minskade arean tyder på att fyllnadstrycket i kammaren minskat som resultat av att kammaren genom ökad EF och FS kan relaxera, vilket leder till att förmaket kämpar emot ett lägre tryck än tidigare och därför minskar i storlek [8-9].

I tabell tre undersöktes pre- och postoperativa medeldifferensen i ett 95 % KI för samtliga parametrar. Detta utfördes för att undersöka om signifikant skillnad mellan pre- och postoperativa mätningar förelåg. Eftersom både samtliga

konfidensintervall skilde sig från noll och var positiva förelåg signifikant skillnad hos alla parametrar, se *tabell 3* [15-18, 21]. Detta innebär att de pre-och postoperativa mätningarna för samtliga patienter skiljer sig från varandra. Medelvärde och standardavvikelse för samtliga parametrar i tabell 1 och 2 visar att värdena för samtliga patienter blev bättre postoperativt jämfört med preoperativt. Den signifikanta skillnaden bekräftas även av att mediandifferansens kvartilavstånd skiljde sig från noll samt att både Q1 och Q3 var positiva. Mediandifferansen presenterades i kvartilavstånd eftersom det är icke-parametisk statistik [15-18, 20-21]. Wilcoxon's teckenrangtest bekräftade den signifikanta skillnaden för samtliga p-värden  $< 0,05$ , se *tabell 3*.

Intrabedömarreliabilitets-studien utfördes för att undersöka samstämmighet mellan samma undersökare vid två olika mättillfällen. Samstämmigheten bekräftades genom att lägsta värdet var 0,698 och högsta värdet var 0,976, vilket tyder på en mycket stark korrelation, se *tabell 4*. ICC värde på 1 tyder på total korrelation och 0 på ingen korrelation [18,21-22]. Samt att Wilcoxon, p-värde  $< 0,005$ , bekräftade den signifikanta skillnaden, att ICC var skilt från noll, vilket tyder på ett positivt samband mellan undersökarna, se *tabell 3*. Medel FS hade det lägsta ICC värdet med stort KI spektrum och även ett p-värde  $> 0,005$ . Detta gör att det inte med full säkerhet går att bekräfta att ICC är skilt från noll och att positiv samhörighet mellan undersökarna uppfyllts. Anledningen till att medel FS hade ett större p-värde och ett lägre ICC värde tros vara på grund av avrundning som gjorts då de enskilda PLAX LVIDs och PLAX LVIDd samt SAX LVIDs och SAX LVIDd först omvandlats till FS PLAX och FS SAX och sedan omvandlats till medel FS.

Interbedömarreliabilitetsstudien, se *tabell 5*, utfördes för att undersöka hur väl ordinarie undersökarens första mätningar korrelerade med ordinarie undersökarens blindmätningar. Interbedömarreliabilitet visade på en stark korrelation mellan den ordinarie undersökaren (U1) och den erfarna undersökaren (U2), där det lägsta uppmätta ICC-värdet var 0,637 och det högsta 0,999, vilket bekräftades av p-värde  $< 0,005$ . Medeldifferansen visade att ingen signifikant skillnad förelåg och att samstämmigheten var god [20-21]. Även i interbedömarreliabilitetsstudien var medel FS avvikande med ett lågt ICC värdet och p-värde  $> 0,005$ . Anledningen till detta tros också vara bortfallet av information genom omvandling av parametrar.

## **BEGRÄNSNINGAR**

Den största begränsningen för denna studies resultat har varit det låga antalet inkluderade patienter samt att av de 16 patienter som inkluderades hade bara tio både pre- och postoperativa EKO bilder. Antalet patienter gick inte att öka pga. exklusionskriterierna som sattes för studien, samt att ALCAPA är en så ovanlig anomali att endast ett fåtal diagnostiseras med detta tillstånd i Sverige. Antalet

bilder hos patienterna varierade där vissa patienter helt saknade bilder från bland annat 2CH. Vilket gjorde att EF endast räknades fram i 4CH istället för att även räknas ut i 2CH.

## **SLUTSATS**

Resultatet från studien tyder på att den systoliska vänsterkammarmfunktionen hos samtliga barn födda med ALCAPA förbättrades efter den kirurgiska korrekturen, jämfört med före operation. Könsfördelningen var jämn med åtta flickor och åtta pojkar. Det postoperativa komplikationerna som fanns var olika grad av mitralisinsufficiens. Det var mycket god samstämmighet mellan bedömare och inom bedömare.

## REFERENSER

1. Parsaee M, Farrashi M, Noohi F, Mohebbi B, (2009) The role of echocardiography in anomalous origin of coronary artery from pulmonary artery (ALCAPA): Simple tool for a complex diagnosis. *Echocardiography. A journal of cardiovascular ultrasound and allied techniques*, 36,177-181
2. Varghese MJ, Kothari SS, (2010) The caveats in the diagnosis of anomalous origin of left coronary artery from pulmonary artery (ALCAPA). *Images in paediatric cardiology*, 12(3): 3–8.
3. Mary C Mancini, (2018) Anomalous Left Coronary Artery From the Pulmonary Artery. *Medscape*.
4. Sawaya. F, Souki. R, Arabi. M, Majdalani. M, Bitar. F, Nemer. G. (2011) Absence of GJA1 gene mutations in four patients with anomalous left coronary artery from the pulmonary artery (ALCAPA). *Lebanese medical journal*. 59(3):149-53.
5. Peña. E, Nguyen. E, Merchant. N, Dennie. C, (2009). ALCAPA Syndrome: Not Just a Pediatric Disease. *RSNA Education Exhibits*.
6. Shivalkar. B, Daenen. W, Gewillig. M, Flameng. W, (1994), ALCAPA syndrome: An example of chronic myocardial hypoperfusion? *Elsevier*. 23, 772-778
7. Aliasghar. A, Moeinipour. M, Abbassi. H, Mottaghi. N, Zirak. R, Hasanzadeh. H, Hoseinikhah. A, (2016), The Anomalous Origin of the Left Coronary Artery from the Pulmonary Artery (ALCAPA): A Case Series and Brief Review. *International journal of pediatrics*, 26, 1397-1405
8. Lindgärde F, Thulin T, Östergren J. (2005). *Kärleksjukdomar - lärobok i medicinsk angiologi*. Danmark, Studentlitteratur
9. Olsson A. (2014). *Ekokardiografi. Fjärde upplagan*. Stockholm, TrycksakSpecialisten AB.
10. Otto C M. (2009). *Textbook of clinical echocardiography, fourth edition*. Philadelphia, Elsevier inc.
11. Lang R M, Bierig M, Devereux R B, Flachskampf F A, Foster E, Pellikka P A, Picard M H, Roman M J, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer K T, St. John Sutton M, Stewart W. (2006). Recommendations for chamber quantification. *The European Society of Cardiology*, 7. 79-108.
12. Hae-Young. K, (2014) Statistical notes for clinical researchers: Nonparametric statistical methods: Nonparametric methods for comparing two groups. *Restorative dentistry & endodontics*, 39(3): 235–239.
13. Mircioiu. C, Atkinson. J, (2017), A Comparison of Parametric and Non-Parametric Methods Applied to a Likert Scale, *Pharmacy*, 5(2): 26.
14. Vickers. A, (2005), Parametric versus non-parametric statistics in the analysis of randomized trials with non-normally distributed data, *BMC Medical Research Methodology*, 2005; 5: 35.
15. Aggarwal. R, Ranganathan. P, (2016) Common pitfalls in statistical analysis: The use of correlation techniques. *The BMJ*,7(4): 187–190.

16. Mukaka. M, (2012), A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. *Malawi Medical Journal*, 24(3): 69–71.
17. Akoglu H, (2018), User's guide to correlation coefficients. *Turkish journal of emergency medicine*, 18(3): 91–93.
18. Koo. T, Li. M. (2016) A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research, *Elsevier*, 15(2): 155–163.
19. Day. S, Altman. D, (2000), Blinding in clinical trials and other studies, *BMJ*,321(7259): 504.
20. Altman. G, (1999), *Practical statistics for medical research*, London, Chapman & Hall.
21. Bobak. C, Barr. P, O'Malley. A, (2018), Estimation of an inter-rater intraclass correlation coefficient that overcomes common assumption violations in the assessment of health measurement scales. *BMC Medical Research Methodology*, 18: 93.
22. Muzaffar. T, Ganie. F, Swamy. S, Wani. N, (2014), The Surgical Outcome of Anomalous Origin of the Left Coronary Artery from the Pulmonary Artery, *International Journal of Cardiology*, 8(2): 57–60.
23. Piotr. A, Kazmierczak. A, Ostrowska. K, Dryzek. P, Moll. J, Molla. J, (2013), Repair of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery in infants. *Interactive cardiovascular and Thoracic surgery*, 16(6): 797–801.