

# **Funksjonelt residualvolum og ventilasjonsinhomogenitet hos barn med univentrikulært hjerte**

Live Solveig Nordhagen



**Masteroppgave i Helsefagvitenskap**

**Institutt for sykepleievitenskap og helsefag**

**Seksjon for helsefag**

**UNIVERSITETET I OSLO**

Høsten 2010

# Innhold

<b>INNHold</b> .....	<b>2</b>
<b>FORORD</b> .....	<b>5</b>
<b>SAMMENDRAG</b> .....	<b>6</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>7</b>
<b>1. INNLEDNING</b> .....	<b>8</b>
1.1 BAKGRUNN .....	8
1.2 STUDIENS HENSIKT .....	9
1.3 PROBLEMSTILLING .....	10
<b>2. TEORETISK BAKGRUNN</b> .....	<b>11</b>
2.1 HJERTE OG KRETSLØP HOS FRISKE BARN OG BARN MED UNIVENTRIKULÆRT HJERTE.....	11
2.1.1 <i>Det normale hjerte og kretsløp</i> .....	11
2.1.2 <i>Sirkulasjon og respirasjon hos friske nyfødte</i> .....	12
2.1.3 <i>Medfødt kompleks hjertefeil</i> .....	13
2.1.4 <i>Univentrikulært hjerte</i> .....	14
2.1.5 <i>Univentrikulære tilstander</i> .....	15
2.1.6 <i>Hvordan behandles univentrikulært hjerte</i> .....	16
2.1.7 <i>Prognose ved univentrikulært hjerte</i> .....	19
2.1.8 <i>Hvordan påvirker univentrikulært hjerte respirasjonen</i> .....	19
2.2 LUNGENES OPPGAVE OG MEKANIKK .....	20
2.2.1 <i>Ventilasjon</i> .....	20
2.2.2 <i>Ventilasjonsfordeling</i> .....	22
2.2.3 <i>Diffusjon</i> .....	22
2.2.4 <i>Perfusjon</i> .....	23

2.2.5	<i>Respirasjon og lungefunksjon hos friske nyfødte/småbarn</i>	23
2.2.6	<i>Respirasjon og lungefunksjon hos barn med univentrikulært hjerte</i>	24
2.3	LUNGEFUNKSJONSTESTER	24
2.3.1	<i>Måling av Tideflow volum (TFV)</i>	25
2.3.2	<i>Single Occlusion test</i>	25
2.3.3	<i>Måling Funksjonelt residualvolum og ventilasjons inhomogenitet</i>	25
2.3.4	<i>Krav til fremgangsmåte og målemetoder</i>	27
2.4	OKSYGENMETNING (SPO <sub>2</sub> )	28
<b>3.</b>	<b>METODE</b>	<b>29</b>
3.1	DESIGN	29
3.1.1	<i>Utvalget</i>	29
3.2	GJENNOMFØRING AV STUDIEN	31
3.2.1	<i>Måleinstrumentet: Multiple breath washout (MBW) med Ultralyd flowmeter</i>	31
3.2.2	<i>Gjennomføring av Multiple Breath Washout</i>	36
3.3	STATISTISK ANALYSE AV DATAENE	39
3.4	ETISKE OVERVEIELSER	41
<b>4.</b>	<b>RESULTAT</b>	<b>42</b>
4.1	BESKRIVELSE AV UTVALGET	42
4.2	DEMOGRAFISKE DATA	43
4.3	LUNGEFUNKSJONSVARIABLER OG SIRKULASJONSVARIABEL HOS NYFØDTE MED UNIVENTRIKULÆRT HJERTE, SAMMENLIGNET MED FRISKE NYFØDTE	44
4.4	LUNGEFUNKSJONSVARIABLER OG SIRKULASJONSVARIABEL HOS BARN MED UNIVENTRIKULÆRT HJERTE NÅR DE ER 3-9 MÅNEDER, SAMMENLIGNET MED 3-9 MÅNEDER GAMLE FRISKE BARN.	47
4.5	ENDRING AV LUNGEFUNKSJONSVARIABLER OG SIRKULASJONSVARIABEL TIL BARN MED UNIVENTRIKULÆRT HJERTE FRA DE ER NYFØDTE TIL 3-9 MÅNEDERS ALDER.	49
<b>5.</b>	<b>DISKUSJON</b>	<b>54</b>

5.1	METODE .....	54
5.1.1	<i>Design</i> .....	54
5.1.2	<i>Utvalget</i> .....	55
5.2	LUNGEFUNKSJONSTESTING .....	58
5.2.1	<i>Multiple breath washout</i> .....	58
5.2.2	<i>Etikk</i> .....	60
5.3	RESULTATER .....	62
5.3.1	<i>Oppsummering av resultatet</i> .....	62
5.3.2	<i>Demografiske data</i> .....	63
5.3.3	<i>Funksjonelt residual volum</i> .....	64
5.3.4	<i>Ventilasjonsinhomogenitet</i> .....	66
5.4	KONKLUSJON .....	69
<b>6.</b>	<b>REFERANSER</b> .....	<b>70</b>
<b>7.</b>	<b>VEDLEGG</b> .....	<b>74</b>

# Forord

Arbeidet med denne masteroppgaven har vært en spennende og lærerik periode. Det har vært tidkrevende, men engasjerende arbeid. Når arbeidet med masteroppgaven nå begynner å nærme seg slutten er det mange jeg ønsker å takke.

Først og fremst en stor takk til min hovedveileder Iren Matthews som kom med ideen om å skrive en masteroppgave. Takk for all verdifull og uvurderlig hjelp og tilbakemelding underveis.

Takk til min andre veileder Inger Holm for raske og gode tilbakemeldinger underveis i skriveprosessen.

Takk til min søster Bente Høgberget og min arbeidskollega Sissel Aalde Bendiksen for språkvask og gjennomlesing av oppgaven.

Ikke minst en stor takk til alle barna og deres foreldre som brukte av sin tid for å bli testet på Rikshospitalet.

Takk til både administrasjon og lærerkollegiet ved seksjon for helsefag for god hjelp under hele studieperioden og spennende forelesninger under første del av studiet.

# Sammendrag

**Bakgrunn:** Univentrikulært hjerte er en kompleks medfødt hjertefeil. Barn med univentrikulært hjerte må gjennom flere operasjoner de første leveårene. Bedre behandling gjør at flere av barna overlever og vokser opp. Teknologisk utvikling av lungefunksjonsutstyr de senere år har ført til at det er tilgjengelig utstyr som kan måle funksjonelt residualvolum (FRC) og ventilasjonsinhomogenitet hos nyfødte. Måling av FRC og ventilasjonsinhomogenitet kan bedre vår forståelse av lungefysiologi hos barn med univentrikulært hjerte.

**Mål:** Sammenligne FRC og ventilasjonsinhomogenitet hos barn med univentrikulært hjerte med friske barn, kort tid etter fødselen og mellom 3 og 9 måneders alder.

**Metode:** 17 nyfødte med univentrikulært hjerte og 23 friske nyfødte fikk målt FRC og ventilasjonsinhomogenitet under naturlig søvn. Testen ble gjentatt når barna var 3-9 måneder gamle, på 14 barn med univentrikulært hjerte og 16 friske barn.

Alle barna ble rekruttert fra Rikshospitalet. FRC og ventilasjonsinhomogenitet ble målt med metoden Multiple Breath Washout (MBW). En ultralydenhet målte flow og endring i molarmasse ved hjelp av SF<sub>6</sub> som markørgass.

**Resultater:** Det var ingen signifikant forskjell i FRC, Moment ratio (MR) og lunge clearing indeks (LCI) mellom gruppene målt kort tid etter fødselen, selv om det var en tendens til en høyere LCI hos spedbarn med univentrikulært hjerte. I alderen 3 til 9 måneder hadde barna med univentrikulært hjerte høyere FRC enn de friske barna. Barna med univentrikulært hjerte hadde høyere ventilasjonsinhomogenitet når de var nyfødte enn når de var 3-9 måneder.

**Konklusjon:** Barn med univentrikulært hjerte hadde økt FRC når de var mellom 3- 9 måneder gamle, samt økning i ventilasjonsinhomogenitet, noe som kan tyde på airtrapping, som er unormal tilbakeholdelse av luft i lungene etter ekspirasjon. Det er også funnet airtrapping i tidligere studier hos barn med univentrikulært hjerte når de var mellom 8 og 16 år.

## Abstract

**Background:** Univentricular heart is a complex congenital heart defect. Children with univentricular heart have to go through several surgical procedures during the first years of life. New and better treatment methods have resulted in increased survival rate in these children. Technological development of lung function equipment in recent years has led to available devices that give us the opportunity measure functional residual volume (FRC) and ventilation inhomogeneity in infants. Measurement of these variables may improve our understanding of lung physiology in children with univentricular hearts.

**Objective:** To compare FRC and ventilation inhomogeneity in children with univentricular heart versus healthy children, soon after birth and between 3 and 9 months of age.

**Methods:** 17 newborn infants with univentricular heart and 23 healthy newborn infants had their FRC and ventilation inhomogeneity measured during natural sleep. The test was repeated between 3-9 months of age in 14 children with univentricular heart and 16 healthy children.

All the children were recruited from the Rikshospitalet University Hospital. FRC and ventilation inhomogeneity was measured with a multiple breath washout technique. An ultrasonic device measures the flow and change in molar mass by using SF<sub>6</sub> as a tracer gas.

**Results:** There was no significant difference between cohorts measured in FRC, moment ratios (MR) and lung clearing index (LCI) measured soon after birth, although there was a tendency for a higher LCI in the infants with univentricular heart. At 3 to 9 months of age the infants with univentricular heart had a higher FRC than the healthy infants. Increase in ventilation inhomogeneity was measured in infants with univentricular heart from newborn to age 3-9 months.

**Conclusion:** Infants with univentricular hearts aged 3 to 9 months have increased FRC and increased ventilation inhomogeneity which may indicate airtrapping, similar to our previous findings in children 8 to 16 years of age.

# 1. Innledning

## 1.1 Bakgrunn

Av levende fødte barn i Norge har ca 1 % medfødt hjertefeil (1). 1-2 % av disse har univentrikulært hjerte (2). Univentrikulært hjerte er en form for medfødt kompleks hjertefeil med kun ett funksjonelt hjertekammer, eller en medfødt feil hvor høyre eller venstre hjertekammer mangler. Oksygenert og deoksygenert blod blandes sammen i hjertekamrene som i prinsipp fungerer som ett pumpekammer (3;4). Barn med univentrikulært hjerte må gjennomgå flere kirurgiske operasjoner de første leveårene. De skal ende opp med en Fontan sirkulasjon eller total cavopulmonal forbindelse (TCPC), som er en type kretsløp etter hjertekirurgi der hjertet har bare et hjertekammer. Blodet flyter passivt fra kroppen til lungene, drevet av respirasjon (5). TCPC er en kirurgisk konstruksjon som kjennetegnes ved at oksygenfattig blod renner inn i lungene uten pumpekammer. Første operasjon gjennomføres som regel i løpet av første leveuke, og den siste innen 2-4 år. Nye operasjonsteknikker og bedre behandling gjør at dødeligheten blant barn med univentrikulært hjerte er synkende. Flere av barna overlever og vokser opp (2).

Barn med univentrikulært hjerte har ofte respirasjonsproblemer, både fordi hjertefeilen kan være assosiert med misdannelser i luftveiene og fordi endrede sirkulasjonsforhold i hjerte og lunger påvirker lungefunksjonen (6). I tillegg vil kirurgisk behandling og respiratorbehandling påvirke lungefunksjonen (7). Det er ofte vanskelig å skille mellom hjertefeilens påvirkning av respirasjonssystemet og primær lungesykdom.

Lungevolum, luftveisresistans (motstand) og lunge compliance (elastisitet) har kunnet måles på nyfødte i mange år. Det har de siste årene skjedd en teknologisk utvikling som gjør det mulig å måle flere lungefunksjonsparametre. Multiple breath washout (MBW) er en metode som måler funksjonelt residualvolum (Functional Residual Capacity, FRC) og ventilasjonsinhomogenitet (VI). FRC er den mengden luft som er igjen i lungene etter avslutning av en normal ekspirasjon. Ventilasjonsinhomogenitet viser forskjeller i ventilasjon mellom lungeavsnitt. Disse lungefunksjonsmålene gir oss informasjon om lungestørrelse, lungevekst og informasjon for bedre å kunne tolke lungemekanismer og



---

lungevolum (8). Flere studier viser at Multiple breath washout er en av de mest følsomme metodene for undersøkelse av de perifere luftveier hos nyfødte/småbarn (9-11).

Ved søk i elektroniske databaser og medisinske publikasjoner finnes det få studier om lungefunksjonsmåling på nyfødte og barn med univentrikulært hjerte. Det er gjort studier som omhandler lungefunksjon hos barn med hull i hjerteskillevæggen etter hjertekirurgi (12), og hos barn og ungdom med fem forskjellige typer hjertefeil (13). Disse studiene viste at lungefunksjonen hos barn med medfødt hjertefeil er dårligere enn hos friske. På grunn av at det var gjort få eller ingen undersøkelser på lungefunksjon hos barn med univentrikulært hjerte, startet Barneklubben på Rikshospitalet i 2004 et doktorgradsprosjekt som skulle undersøke lungefunksjonen hos barn med univentrikulært hjerte som skulle gjennom en Fontan prosedyre, og ende opp med en Fontan sirkulasjon.

I dette doktorgradsprosjektet til Iren L. Matthews ble det funnet at nyfødte med univentrikulært hjerte hadde lavt tidevolum, lav compliance (elastisitet), men ikke tegn til luftveisobstruksjon. Dette normaliserte seg gjennom første leveår. Det ble også funnet at størrelsen på shunten som opereres inn i løpet av de første levedøgn påvirker lungefunksjonen. Større shunt gir dårligere lungefunksjon. Det er også gjort lungefunksjonsundersøkelser på barn fra 8- 16 år med Fontan sirkulasjon. "Fontaniserte" barn hadde redusert lungefunksjon og oksygenopptak. Det mest uttalte er redusert diffusjonskapasitet og air-trapping (14). Diffusjonskapasitet (overføringskapasitet) er den mengden oksygen som diffunderer fra de respiratoriske bronkioler til erytrocyttene i blodet. Air-trapping er en unormal høy tilbakeholdelse av luft i lungene etter ekspirasjon (15).

## 1.2 Studiens hensikt

På grunnlag av funnene i doktorgradsprosjektet til Iren L. Matthews ble det interessant å undersøke videre om det var noen forskjell på FRC og ventilasjonsinhomogenitet hos barn med univentrikulært hjerte sammenlignet med friske barn. De siste årene er det blitt utviklet lungefunksjonsutstyr som gjør det mulig å måle FRC og ventilasjonsinhomogenitet på nyfødte/småbarn som ikke kan samarbeide. En undersøkelse av FRC og ventilasjonsinhomogenitet vil kunne gi oss en bedre forståelse av respirasjonsproblemer

som barn med univentrikulært hjerte har. Det kan også hjelpe oss og tidligere få diagnostisere og eventuelt behandle lungesykdom hos denne pasient gruppen (9).

Det finnes ikke noen standardiserte referanseverdier på ventilasjonsinhomogenitet, og det ble derfor spesielt viktig å ha med en kontroll gruppe med friske barn for å kunne sammenligne verdiene vi fant.

Hensikten med studien ble derfor å sammenligne FRC og ventilasjonsinhomogenitet hos barn med univentrikulært hjerte kontra friske barn. Første undersøkelse av lungefunksjon ble gjennomført når barna var nyfødte (3- 4 dager gamle), før barna med univentrikulært hjerte ble operert. Deretter ble det gjort nye undersøkelser når barna var 3 måneder, 6 måneder og 9 måneder, for å se om det var noen endringer eller normalisering av eventuell unormale verdier fra nyfødt undersøkelsen.

## 1.3 Problemstilling

Problemstillingen som ønskes besvart er:

*Er det forskjell i FRC og Ventilasjonsinhomogenitet hos barn med univentrikulært hjerte sammenlignet med friske barn?* For å svare på problemstillingen er det utviklet to hypoteser:

**H 1.0 Barn med univentrikulært hjerte har lik FRC som friske barn**

**H 1.1 Barn med univentrikulært hjerte har FRC som er forskjellig fra friske barn**

**H 2.0 Barn med univentrikulært hjerte har lik ventilasjonsinhomogenitet som friske barn**

**H 2.1 Barn med univentrikulært hjerte har ventilasjonsinhomogenitet som er forskjellig fra friske barn**

## 2. Teoretisk bakgrunn

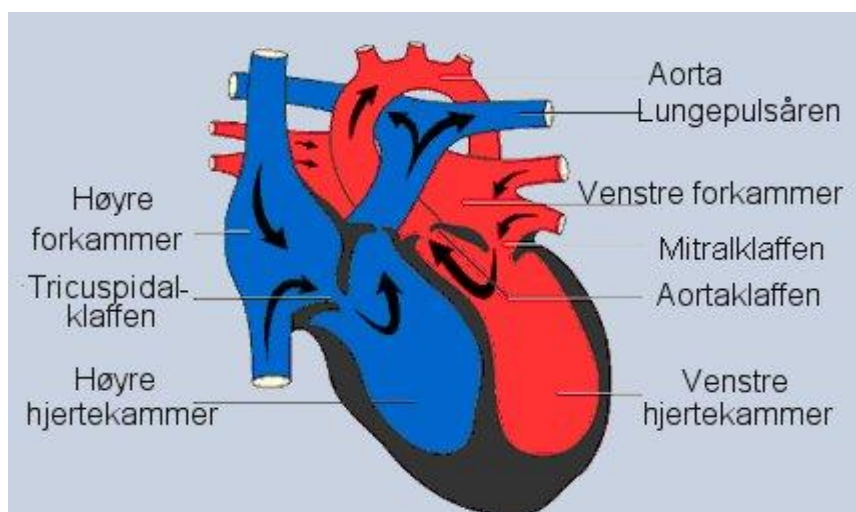
Dette kapittelet omhandler det normale hjerte og kretsløp, beskrivelse av hva et univentrikulært hjerte er, lungenes funksjon og ulike lungefunksjonstester. Til slutt en kort beskrivelse av hva oksygenmetning ( $SpO_2$ ) er og hvordan man måler dette.

### 2.1 Hjerte og kretsløp hos friske barn og barn med univentrikulært hjerte

I dette avsnittet presenteres først det normale hjertets oppbygging og funksjon, for bedre å kunne forstå og forklare hva et univentrikulært hjerte er.

#### 2.1.1 Det normale hjerte og kretsløp

Hjerte er en dobbel muskelpumpe, det vil si to muskelpumper ved siden av hverandre, som sørger for å pumpe blodet rundt i kroppen. Det transporterer oksygenrikt blod fra lungene via hjertet til alle kroppens celler, og oksygenfattig blod fra kroppen via hjertet tilbake til lungene der gassutvekslingen skjer (16). Hjertes oppbygging vises i figuren under.



Figur 2.1 Det normale hjertets oppbygging

Hjertet deles i høyre og venstre hjertehalvdel. Et normalt hjerte har fire kamre, to forkamre (atrium) og to hjertekamre (ventrikler). Høyre og venstre hjertehalvdel har et atrium og en ventrikkel hver. Høyre hjertehalvdel skilles fra venstre hjertehalvdel med en skillevegg (septum). Høyre atrium og ventrikkel skilles av trikuspidalklaffen. Venstre atrium og ventrikkel skilles av mitralklaffen. Disse klaffene hindrer blodet i å renne tilbake til ariet når ventrikkelen trekker seg sammen for å pumpe blod til lungene og ut i kroppen. Mellom hjertekamrene og lungepulsåren (pulmonalarterien) og hovedpulsåren (aorta) er det også klaffer som hindrer retur av blod til hjertekamrene. I et normalt fungerende hjerte pumper høyre hjertehalvdel venøst blod i arteria pulmonalis til lungene (det lille kretsløp), og venstre hjertehalvdel pumper arterielt blod i aorta som går ut i kroppen (det store kretsløp). Blodstrømmen er avhengig av tre elementer, som er hastighet, trykk og motstand i blodåreveggen. Hjertet gir blodstrømmen en viss hastighet (flow), så den kan sirkulere rundt i blodbanen. Muskulaturen i ventriklene sørger for at blodet sirkulerer rundt i kroppen, ved at den trekker seg sammen (kontraherer) og slapper av. Den blodmengde som sendes fra hjertet når muskulaturen kontraherer, utøver et trykk på de elastiske veggene i aorta og arteria pulmonalis. Trykkutvidelsen følges av en elastisk tilbakesvingning i arterieveggen som gir blodet et puff fremover. I et normalt hjerte går det like mye blod gjennom lungekretsløpet som i det store kretsløpet. Men det er større motstand i det store kretsløp og dermed høyere trykk der enn i lungekretsløpet. Det gjør at venstre hjertekammer må utføre et større arbeid enn høyre hjertekammer, siden det går like mye blod gjennom begge (4;16).

### **2.1.2 Sirkulasjon og respirasjon hos friske nyfødte**

De fleste barn skriker i løpet av de første 20 sekunder etter fødselen, og stabil regelmessig ventilasjon er som regel etablert etter 90 sekunder (17). Dette gjør at det blir en endring i sirkulasjonen. Sirkulasjonen gjennom morkaken (placenta) faller bort og det fører til økt motstand i det store kretsløp, og dermed øker trykket på hjertets venstre side. Lungene utvides og dermed også lungeblodkarene når barnet tar sitt første åndedrag (16). For at den nyfødte skal ha normal gassutveksling, behøves ikke bare stabil ventilasjon, men også økt blodgjennomstrømming til lungene. Etter fødselen faller motstanden i lungekarene gradvis og blodgjennomstrømmingen til lungene øker. I fosterlivet passerer mesteparten av blodet utenom lungen ved hjelp av to ”snarveier”. Foramen ovale er et hull gjennom skilleveggen mellom fosterets hjertekamre. Det gjør at blodet strømmer fra høyre forkammer til venstre

---

forkammer. Ductus er en forbindelse mellom hovedpulsåren(aorta) og lungepulsåren, og leder blodet fra lungearterien (arteria pulmonalis) til aorta. I dagene etter fødselen lukkes foramen ovale og ductus, slik at hjertet får tilsvarende funksjon som hos en voksen (16;17).

### 2.1.3 Medfødt kompleks hjertefeil

De medfødte hjertefeil kan klassifiseres på ulike måter. Et klinisk utgangspunkt er om pasienten har hjertefeil som medfører cyanose (blå hudfarge) eller acyanotisk hjertefeil. Pasientene i denne oppgaven tilhører kun gruppen som har hjertefeil med cyanose. Det finnes en rekke forskjellige hjertefeil med cyanose. De er ofte sammensatte og kompliserte. Felles for dem er at blodet fra kroppen med lavt oksygeninnhold i større eller mindre grad går tilbake til kroppen og gjør pasienten cyanotisk. Graden av cyanose bestemmes av hvor mye ”brukt” blod som returnerer til kroppen uten å ha blitt oksygenert i lungene.

En annen inndeling av hjertefeil tar utgangspunkt i hvordan feilen belaster hjertet. Hjertet kan belastes hemodynamisk (blodets bevegelse) på to måter, med trykk eller med volum.

Ved trykkbelastende hjertefeil får hjertet økt trykk over tid. Det fører til økt belastning av hjertemuskelen som dermed reagerer med å bli tykkere. Veggens tykkelse er et mål på den motstand som ventrikkelen arbeider mot. Selv om ventrikkelveggene blir tykkere er ventrikkelens form uendret. Ventrikkelens form henger sammen med ventrikkelens funksjon. Derfor tåles trykkbelastning som oftest lenge før ventrikkelen svikter og øker sitt volum, med den følge at formen forandres og dermed også kontraksjonsevnen.

Ved volumbelastende hjertefeil skal hjertet romme en økt mengde blod. For å romme et økt volum må hjertet bli større. Dermed øker muskelmassen, men ikke muskeltykkelsen. Hjertekammeret forandrer seg og funksjonene reduseres. Volumbelastning tåles dårligere enn trykkbelastning. Aller dårligst tåles kombinasjon av trykk og volumbelastning.

Hjertefeil med cyanose kan ha både volumbelastning, trykkbelastning og kombinasjoner. Blodet kan blandes og vi grupperer disse lidelsene etter om det går for mye eller lite blod til lungene (18). Ved cyanotiske feil kan det være en fullstendig blanding av systemveneblood (blått) og pulmonalveneblood (rødt). Barn med univentrikulært hjerte har en slik fullstendig blanding frem til de blir Fontanisert. Barn med univentrikulært hjerte klarer seg fint i svangerskapet fordi gassutvekslingen ivaretas av morkaken. Når navlesnoren kuttes holder

oksygenmetningen ( $SpO_2$ ) seg tilfredsstillende en stund, fordi lungearterien er underutviklet, slik at det går lite blod gjennom lungene. Ductus kan ivareta lungegjennomblødningen ved at blodet nå går motsatt vei, fra aorta til lungearterien. Ductus må derfor holdes åpen med legemiddelet Alprostadil i påvente av kirurgisk behandling (17). Hos de fleste nyfødte med univentrikulært hjerte forsynes lungene med blod via en åpen ductus. Det kan bety at lungene får tilført mer blod under høyere trykk enn hos friske. Dette kan gjøre lungene stivere og pustearbeidet tyngre (7).

#### **2.1.4 Univentrikulært hjerte**

Univentrikulært hjerte er en felles betegnelse for en gruppe komplekse hjertefeil med kun en funksjonell ventrikkel, eller det er en medfødt hjertefeil hvor høyre eller venstre ventrikkel mangler. Oksygenert og deoksygenert blod blandes sammen i hjertekamrene, som i prinsipp fungerer som ett pumpekammer (4;19). En studie av Eskedal fant at det var 65 barn som ble Fontan-operert i perioden 1995-1999 i Norge. Det var 297 711 levende fødte i samme periode, noe som gir en insidens på 2.2 pr 10 000 barn med tilstanden univentrikulært hjerte (20).

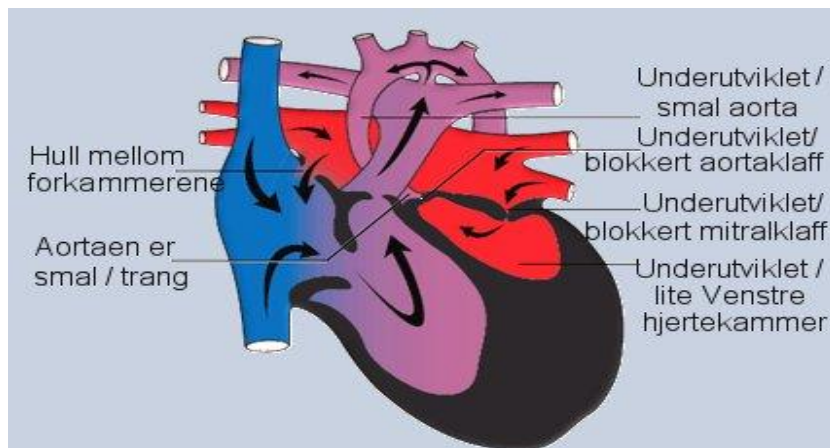
Det er forskjellige anatomiske feil som gir kun en fungerende ventrikkel. De mest vanlige og de som er med i denne studien er hypoplastisk venstre hjertesyndrom, trikuspidalatresi, pulmonal atresi med intakt ventrikkelseptum (hjertekammer skillevegg) og dobbelt innløp til venstre ventrikkel (double-inlet-left-ventricle). Uansett om det dreier seg om en enkel høyre eller venstre ventrikkel vil det skje en fullstendig blanding av systemisk og pulmonalt venøst blod. Den anatomiske feilen fører til at det enten blir for mye eller for lite lungegjennomblødning (4;19). Barna vil ha det best når hjertet leverer omtrent like mye blod til lungene som til kroppen. Da vil det returnere like mye rødt som blått blod til hjertet. Den hemodynamiske (blodets bevegelse) situasjon er optimal med  $SpO_2$  på 75-80 %.  $SpO_2$  (oksygenmetning) er et mål på hvor stor andel av hemoglobinet i blodet som har bundet seg til oksygenet (21). Lavere  $SpO_2$  betyr at det går for lite blod til lungene, og høyere  $SpO_2$  betyr at det går for mye blod til lungene (18). Er blodgjennomstrømmingen til lungene for stor, vil venstre ventrikkel, og lungekarene belastes med økt volum med en større eller mindre grad av trykkøkning. Dette kan føre til skader i lungene. Er

blodgjennomstrømmingen til lungene for liten, blir barnet økende cyanotisk og tåler mindre fysisk belastning (4).

Ved univentrikulært hjerte må den fungerende ventrikkelen forsyne både system- og lungekretsløpet med blod. Målet med behandlingen er derfor å skille de to kretsløpene og la den fungerende ventrikkelen kun forsyne det systemiske kretsløpet. For å oppnå dette må barn med univentrikulært hjerte gjennom 2- 3 kirurgiske operasjoner (Fontanprosedyre), som til slutt ender opp med en såkalt Fontan sirkulasjon (4;22).

## 2.1.5 Univentrikulære tilstander

### Hypoplastisk venstre hjertesyndrom (HVHS).



Figur 2.2 Viser et hjerte med Hypoplastisk venstre hjertesyndrom

Hypoplastisk venstre hjertesyndrom er den hyppigste forekommende univentrikulære tilstanden. Hypoplastisk venstre hjertesyndrom kjennetegnes ved at det kun eksisterer et funksjonelt høyre hjertekammer. Det venstre hjertekammer og klaffer (mitralklaff og aortaklaff) og selve aorta er underutviklet. Venstre hjertekammer fungerer ikke, og det høyre hjertekammer får blodet fra begge kretsløp. Det vil si at alt returblod til hjertet kommer til det høyre hjertekammer, se figur 2.2. Dette gir et betydelig økt volum, noe som utgjør en ekstra belastning for hjertet. Blodet fra høyre hjertekammer pumpes både til lungene og gjennom ductus til hovedpulsåren. Ductus blir den eneste passasjen kroppens pulsåre får tilført blod gjennom. Trykket i aorta lages nå av høyre hjertekammer, og dette blir dermed

også trykkbelastet. Det blir økt blodgjennomstrømming i lungene, og det forsterker belastningen på hjertekammeret. Sirkulasjonen er helt avhengig av at ductus er åpen. Hvis den lukker seg, dør pasienten. Det ductusavhengige kretsløpet blir holdt oppe med legemiddelet Alprostadil frem til shuntoperasjonen som regel utføres i løpet av første leveuke (4;22).

### **Trikuspidal atresi**

Ved trikuspidal atresi er det ingen forbindelse mellom høyre forkammer og høyre hjertekammer. Venstre ventrikkel blir derav dominant. Systemisk venøst blod vil komme inn i høyre forkammer, hvor eneste vei ut er gjennom et hull i skilleveggen til venstre forkammer. Det skjer en sammenblanding av venøst og arterielt blod. Blodet går videre mellom venstre forkammer og hjertekammer. Vanligvis er det et hull i skilleveggen mellom venstre og høyre hjertekammer til den underutviklede høyre ventrikkel (22).

### **Pulmonal atresi**

Ved pulmonal atresi er det ingen passasje gjennom lungepulsåren. Den er tett. Det forekommer med eller uten hull i hjertekamrenes skillevegg. Lungenes blodforsyning skjer gjennom ductus. Høyre hjertekammer er som regel underutviklet (4).

### **Dobbel innløp til venstre ventrikkel**

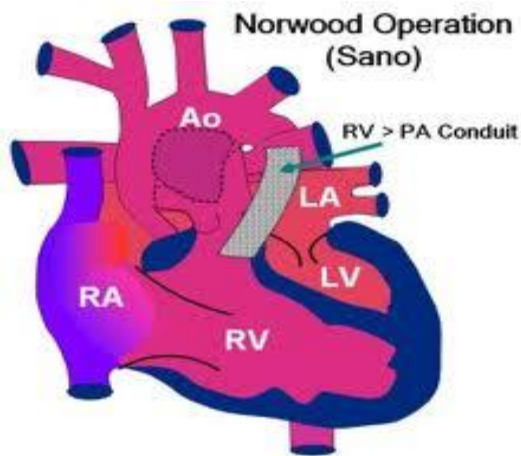
I et univentrikulært hjerte kan de to forkamrene ha ulik forbindelse til det ene hjertekammeret. En form er dobbelt innløp til venstre ventrikkel (22).

## **2.1.6 Hvordan behandles univentrikulært hjerte**

Alle disse univentrikulære tilstander krever at barna må gjennom en Fontan prosedyre så de på sikt ender opp med en Fontan sirkulasjon. Målet med behandlingen er å skille de to kretsløp, siden man ikke kan rette på feilen eller lage normale pumpeforhold i hjertet. Behandlingen går derfor ut på å lage en Fontan sirkulasjon, som er et kretsløp der alt systemisk veneblod ledes direkte i arteria pulmonalis, utenom hjertet. For å lage en Fontan sirkulasjon må barnet gjennom 2 – 3 kirurgiske operasjoner til de får en total cavopulmonal forbindelse (TCPC) eller en Fontan prosedyre som det også kalles. Operasjonen er oppkalt etter kirurgen som først gjennomførte prosedyren (23).

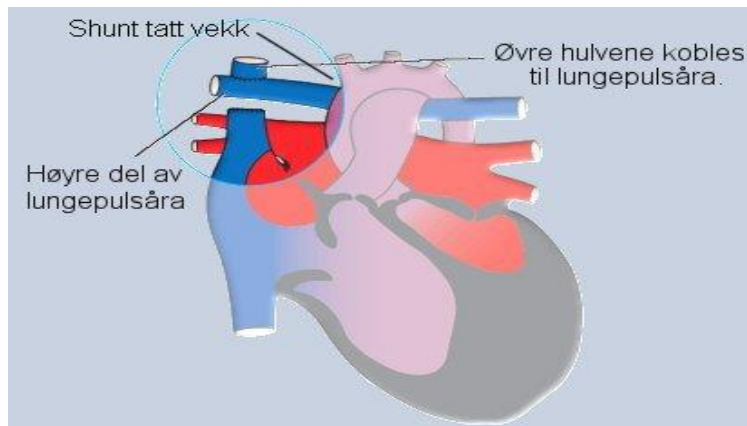


Første operasjon utføres er når barnet er nyfødt, etter 3 – 4 levedøgn. Dette er en ”hjelpoperasjon”, som skal regulere mengden blod som pumpes gjennom lungene (4;22). Dette er som regel en shuntoperasjon, der det blir operert inn en shunt (som er en anleggelse av en ekstra forbindelse mellom to punkter) fra aorta eller direkte fra høyre ventrikel, som skal forsyne lungearterien med blod. Dette kan gjøres med ulike operasjonsteknikker. På Rikshospitalet opereres det vanligvis en Sano-shunt fra høyre ventrikel til lungearterien (arteria pulmonalis) hos barn med HVHS, som vist i figur 2.3. En Sano-shunt operasjon gjør at mengden blod gjennom lungene blir redusert (24).



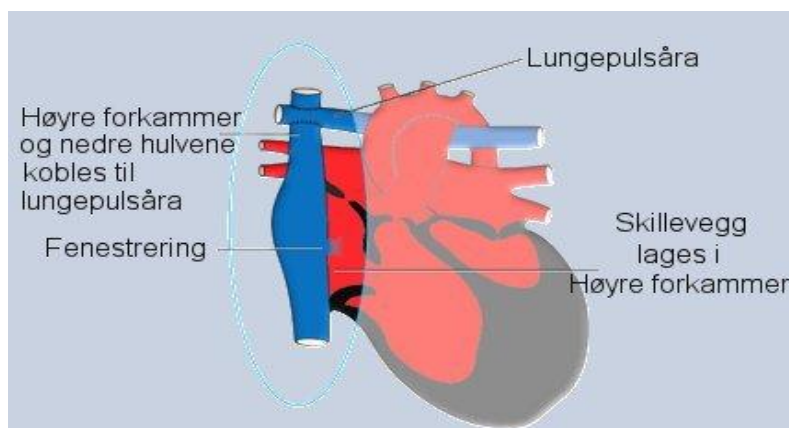
Figur 2.3 Viser første hjerteoperasjon til en total cavopulmonal forbindelse, med innsetting av Sano shunt. LA = venstre forkammer, LV= venstre hjertekammer, RV= høyre hjertekammer, RA =høyre forkammer. AO =aorta.

Den andre kirurgiske operasjon, bidirectional cavopulmonary connection (BCPC) gjøres normalt i løpet av første leveår. Vena cava superior (den øvre hulvenen) blir frakoblet høyre atrium og festet på høyre pulmonalarterie. Det vil si at en kobler blodet som kommer fra overkroppen direkte til lungepulsåren. Se figur 2.4.



Figur 2.4 Viser andre hjerteoperasjon, Bidirectional cavopulmonary connection (BCPC) til en total cavopulmonal forbindelse.

Den tredje og siste operasjonen er en total cavopulmonary connection (TCPC), som gjennomføres når barnet er mellom ett og tre års alder. Vena cava inferior blir da festet til pulmonalarterien. Det vil si at blodet som kommer fra underkroppen kobles direkte til lungepulsåren. Dette kan gjøres ved å lage en ekstra tunnel med pasientens eget hjertevev, eller en lateral tunnel med eller uten å lage et lite hull (fenestrering) inn til hjertekammeret. Fenestrering blir utført blant annet for å redusere det sentrale venetrykket som er i direkte kontakt med lungene. Alt blodet som skal til lungene går nå utenom hjertet (5;7). Se figur 2.5.



Figur 2.5 Viser tredje operasjon til en Total cavopulmonary connection (TCPC).

Operasjonene går ut på å skille kretsløpene slik at hjertets ene ventrikkelpumper blodet til det store kretsløp, mens venene kobles direkte til lungepulsåren, og blodstrømmen gjennom lungene må klare seg uten noen hjertekammerpumpe.

---

### 2.1.7 Prognose ved univentrikulært hjerte

Denne typen hjertefeil er ubehandlet ikke forenlig med liv over tid. Barnet må gjennom tre operasjoner i løpet av de første 2-3 leveår. Hver operasjon innebærer en risiko, særlig den første. En studie viser at 10 -15 % dør etter første operasjon, 1-2 % etter andre og 1-5 % etter tredje operasjon (7). En TCPC operasjon kan medføre alvorlige komplikasjoner som bl.a. rytmeforstyrrelse. Trikuspidalklaffen kan bli lekk av belastningen den ikke er konstruert for. Det høyre hjertekammeret som gjør pumpejobben kan bli utslitt, og det kan bli nødvendig med hjertetransplantasjon. Det er også økt risiko for livstruende tromboemboliske komplikasjoner (25). Men en vellykket TCPC operasjon vil for mange kunne gi et ganske godt liv i flere år (4).

### 2.1.8 Hvordan påvirker univentrikulært hjerte respirasjonen

Barn med univentrikulært hjerte har som andre barn med hjertefeil respirasjonsproblemer av ulik årsak. Det kan komme av hjertefeilen primært, eller sekundært som følge av den medisinske eller kirurgiske behandlingen. Univentrikulære tilstander påvirker i seg selv lungene ved at det enten blir for stor eller liten blodgjennomstrømming til lungene. Ved økt blodgjennomstrømming blir venstre hjertekammer og lungene belastet med ekstra volum, og lungekarene får en større eller mindre grad av trykkøkning (4). Denne trykkøkningen kan påvirke lungefunksjonen.

Barn med univentrikulært hjerte gjennomgår en intensiv medisinsk behandling, som kan påvirke lungefunksjonen. Respiratorbehandling og oksygentilførsel via nesekateter kan ha en skadelig effekt på lungene ved at det kan gi inflammasjon og ødem (opphoping av væske), som dermed kan gi obstruksjon (forsnevring) av de perifere luftveier (7).

Kirurgisk behandling kan gi komplikasjoner som stemmebåndslammelse som igjen kan føre til aspirasjonsproblem og stridor. De kan også få diafragma paralyse (lammelse av mellomgulvet) som kan påvirker respirasjonen (7).

## 2.2 Lungenes oppgave og mekanikk

I dette kapitlet vil jeg først gi en kort beskrivelse av lungenes oppgaver og mekanikk for bedre å forstå lungefunksjonsmålinger, videre beskrives respirasjon hos nyfødte/spedbarn og til slutt ulike typer lungefunksjonsmålinger som kan utføres på nyfødte/småbarn.

Lungenes hovedoppgave er å tilføre blodårene i det lille kretsløpet oksygen, samtidig som karbondioksid luftes ut. Hvordan oppgaven løses er avhengig av fire funksjoner.

- Ventilasjon, som er transport og fordeling av  $O_2$  og  $CO_2$  i lungene.
- Ventilasjonsfordeling /distribusjon som er fordeling av  $O_2$  og  $CO_2$  i lungenes alveoler.
- Diffusjon som er transport av  $O_2$  og  $CO_2$  mellom alveoler og blod.
- Perfusjon som er fordeling av  $O_2$  og  $CO_2$  via lungekretsløpet (15).

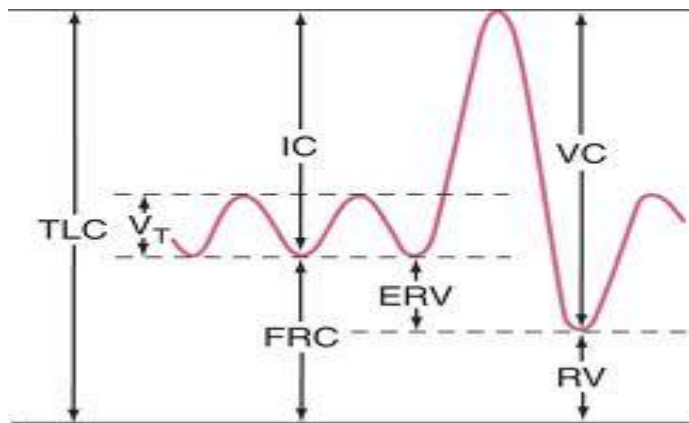
### 2.2.1 Ventilasjon

Ventilasjon er den mengden luft som inspireres og ekspireres i lungene. Bevegelsen av luft inn og ut er avhengig av faktorene volum, trykk (pressure) og luftstrøm (flow) og motstand (resistance). Hvilke faktorer som avgjør trykket og motstanden er forskjellig for inspirasjon og ekspirasjon. Når inspirasjonsmuskulaturen (i hovedsak mellomgulvet og interkostalmusklene) trekker seg sammen, vil de skråstilte ribbena heve seg, samtidig som mellomgulvet flater ut. Dermed øker volumet i brysthulen og lungene utvides. Bronkiene, bronkiolene og alveolene spiles ut, og det skapes et undertrykk som gir opphav til en inspiratorisk luftstrøm. Denne luftstrømmen hindres imidlertid av luftveismotstanden i de øvre luftveiene og av den elastiske motstanden i alveolene.

Den elastiske lungen kan være mer eller mindre elastiske (compliance). Compliance er forandringen i volum delt på forandringen i trykk. Lav compliance betyr at lungen er stive. Er lungene svært stive, er de vanskelige å utvide. Inspirasjonsmuskulaturen må da trekke seg kraftigere sammen. Er lungene unormalt slappe, er de lette å utvide og den elastiske motstand blir lav. Inspirasjonsmuskulaturen må overvinne luftveismotstanden, det vil si den

motstanden de møter i luftveiene. Her er den indre diameter avgjørende, jo trangere luftveier jo større luftveismotstand.

Lungene er elastiske og trekker seg derfor automatisk sammen når inspirasjonsmuskulaturen slapper av. Bronkiene, bronkiolene og alveolene blir mindre, og det skapes et overtrykk som gir opphav til en ekspiratorisk luftstrøm. Denne luftstrømmen hindres imidlertid av luftveismotstand i de nedre luftveier. De øvre luftveier har størst betydning for den inspiratoriske motstand, mens de nedre luftveier altså har størst betydning for den ekspiratoriske motstand (15;17). Musklenes evne til å strekke lungene og lungenes elastisitet skaper da endringen i lungevolumet. Lungen kan ha forskjellig volum, og figuren 2.6 viser dette.



Figur 2.6 Lungevolum, TLC= total lunge kapasitet, VT= tidal volum, FRC= funksjonelt residual volum, RV= residual volum, VC= vital kapasitet, IC inspiratorisk kapasitet, ERV ekspiratorisk residual volum.

Den maksimale luftmengde man kan ha i lungene kalles total lungekapasitet (TLC). Den mengden luft som pustes inn og ut i en respirasjonssyklus kalles tidevolum (VT). Den mengden av luft som kan pustes inn og ut ved maksimal inspirasjon og ekspirasjon kalles vital kapasitet (VC). Residual volum (RV) er den luft som er igjen i lungene etter maksimal ekspirasjon (15). Funksjonelt residual volum (FRC) er den mengden luft som er igjen i lungene etter avslutning av en normal ekspirasjon. Hos nyfødte og spedbarn er lungeveggen mer føyeelig (compliant) enn hos større barn. De må aktivt forsvare sin FRC ved at glottis (strupen) automatisk lukkes og inspiratoriske muskler aktiveres under ekspirasjon og ved å

starte inspirasjon før det mekaniske balansepunktet er nådd. FRC er derfor et dynamisk kontrollert lungevolum hos nyfødte/spedbarn (8).

Lungevolum påvirkes av alder, kjønn og lengde/vekt. Hos nyfødte/småbarn har gutter større lunger, men mindre og smalere luftveier enn jenter, når alder og vekt er lik, mens guttenes luftveier blir større enn jentenes med alderen (8;26).

### **2.2.2 Ventilasjonsfordeling**

Ventilasjonsfordeling er fordelingen av luft til de ulike lungeavsnitt. Ujevn ventilasjonsfordeling oppstår når det er forhold i lungene som hindrer luften som pustes inn i å fordele seg jevnt til alle lungeavsnitt. Ujevn ventilasjonsfordeling ses ved obstruktiv lungesykdom eller andre sykdommer som påvirker lungens elastisitet som for eksempel bronkial pulmonal dysplasi (BPD). Uansett årsak vil mesteparten av luften som pustes inn gå til de områdene av lungene som har best mulighet for å utvide seg. Dette fører til redusert tilførsel av ”ny luft” og dårlig utlufting av ”gammel luft” i affiserte områder. Det påvirker lungenes totale gassutveksling, ved at det blir dårlig samstemt ventilasjon og perfusjon, som igjen gir gassvekslingsforstyrrelser (15).

### **2.2.3 Diffusjon**

Diffusjon er transporten av  $O_2$  og  $CO_2$  mellom alveoler og blod. Ved vanlig tidevolum vil ikke luften komme lenger enn til respiratoriske bronkioler. Herfra må transporten av oksygen til blodet skje via diffusjon, og den foregår i flere faser. Det er en diffusjon frem til alveolemembranen, som er avhengig av rikelig tilførsel og jevn fordeling av frisk luft. En diffusjon gjennom alveoleveggen, og en gjennom plasma og erytrocyttmembranen. Blodet som passerer gjennom lungekapillærene har høy konsentrasjon av karbondioksid og lav konsentrasjon av oksygen. Luften som kommer til alveolene har høyere oksygeninnhold og nærmere 0 % karbondioksid. Det er en konsentrasjonsforskjell mellom luften i alveolene og blodet i kapillærene, som fører til diffusjon. Tilslutt skjer en kjemisk binding til hemoglobinet (15;17).

---

## 2.2.4 Perfusjon

Lungekretsløpet er et lavtrykksystem. Det har kapasitet til å ta imot økt blodgjennomstrømming uten trykkstigning. Selv om trykket holder seg påfallende stabilt, kan det i lungekretsløpet påvirkes av flere faktorer. Trykket i venstre atrium og alveolær hypoksi er de viktigste. Normal gassutveksling er avhengig av godt samsvar mellom ventilasjon og perfusjon i hver enkelt del av lungene (15). Diffusjon avhenger av lungeperfusjon, det vil si blodstrømmen gjennom lungekapillærene. Er blodstrømmen for langsom, blir diffusjon ineffektiv. Er blodstrømmen for rask, rekker ikke diffusjonslikevekten mellom blod og alveoleluft å etablere seg, og en del av blodet gjennomgår ingen diffusjon. Normal diffusjon forutsetter at ventilasjon og perfusjon er tilpasset hverandre (17).

## 2.2.5 Respirasjon og lungefunksjon hos friske nyfødte/småbarn

Nyfødte og voksne har samme bronkopulmonale anatomi. Men hos nyfødte vokser bronkier og luftrør. Det gjør at respirasjonsarbeidet blir lettere jo større barnet blir, dødvolumet avtar og tidevolumet øker. Nyfødte barns stoffskifte og oksygenforbruk er ca fire ganger så stort som hos voksne. Det gjør at lungenes reservekapasitet er relativt liten hos små barn (22).

Luftveismotstanden (resistens) er større hos nyfødte, på grunn av redusert diameter i luftveiene, men faller med ca 40 % første leveår. De perifere luftveier utgjør ca 50 % av luftveismotstanden hos nyfødte i motsetning til hos voksne der den utgjør < 20 %. Spedbarn er dermed mer utsatt for sykdom i perifere luftveier. Den økte luftveismotstanden kan føre til obstruksjon av luftveiene, og unormal gassutveksling (8). Nyfødte har veldig elastisk thoraxvegg noe som gjør at lungene ikke holdes så godt utspilt. Dette resulterer i et ustabil funksjonelt residual volum og tendens til perifer luftveislukking under vanlig (tidal) pusting. Det kan medføre ujevn ventilasjon og perfusjon. Thorax-veggen blir stivere i løpet av første leveår (8;26).

## 2.2.6 Respirasjon og lungefunksjon hos barn med univentrikulært hjerte

Barn med univentrikulært hjerte har som tidligere nevnt, respirasjonsproblemer av ulike årsaker. Måling av lungefunksjonen kan gi bedre differensiering av årsaken til respirasjonsproblemer. Det er mange aspekter ved lungenes funksjon som kan påvirke respirasjonen. Det er publisert lite om lungefunksjon hos barn med univentrikulært hjerte. Det er i lungefunksjonsstudien av nyfødte på Rikshospitalet funnet at lungemekanikken er påvirket ved at lunge compliance (elastisitet) er lavere hos barn med univentrikulært hjerte enn hos friske barn. Det vil si at lungene er stivere og at det må mere trykk til for å ventilere lungene. Lungevolum hos barn med univentrikulært hjerte påvirkes av at barnet får lavere tidevolum ved økt mengde blodgjennomstrømming til lungene. Luftstrømmen (flowen) i lungene er ikke påvirket. Det er ikke tegn til luftveisobstruksjon. Luftveismotstanden (resistance) er lavere. Lavere resistance betyr at det kreves mindre trykk for å flytte luftstrømmen.

Barn som er ferdig operert og har en Fontan sirkulasjon har redusert lungefunksjon. Særlig diffusjonskapasiteten er redusert. Muligens er dette fordi det er en endret blodgjennomstrømming i lungene. Lungefunksjonsstudien på Rikshospitalet fant at barna med Fontan sirkulasjon hadde airtrapping, som er en unormal høy tilbakeholdelse av luft i lungene etter ekspirasjon. De hadde også lavere oksygenopptak ved aktivitetstesting enn friske barn (7).

## 2.3 Lungefunksjonstester

For å undersøke lungefunksjonen hos nyfødte/spedbarn, finnes det forskjellige lungefunksjonstester som beskriver lungene på ulike måter. Tolking av lungefunksjonsmålinger er avansert, og for å få så presis tolking av data som mulig, trenger vi all informasjon om lungene vi kan få.

Nedenfor beskrives de mest vanlige lungefunksjonstestene som kan utføres på nyfødte/småbarn.



---

### 2.3.1 Måling av Tideflow volum (TFV)

Måling av tideflow volum blir gjort for å undersøke utviklingen av lungene hos spedbarn, for å diagnostisere lungesykdom, og for oppfølging av behandling. TFV målinger gir oss forskjellige kalkulerte parametre. Flow er hastigheten på inspirasjon og ekspirasjon. Volum er hvor mye luft som pustes inn og ut, og respirasjonsraten er hvor raskt barnet puster (8). Tideflow volum målinger gir oss også tiden fra start av ekspirasjon til peak (max) ekspirasjon, delt på total ekspirasjon, som er en parameter på om det foreligger en luftveisobstruksjon (8).

### 2.3.2 Single Occlusion test

Passiv lungemekanikk blir målt med en single occlusion test, som måler compliance, det vil si lungenes ettergivelse/elasticitet, og motstand (resistance) i luftveiene. Dette gjøres ved at luftveiene okkluderes/blokkeres kortvarig ved slutten av inspirasjonen. Dette aktiverer en refleks, Hering-Breuer refleks, som gjør at man ved avsluttet okklusjon/blokkering får en passiv ekspirasjon, som måles, og kan brukes til å beregne compliance og motstand (8;27).

### 2.3.3 Måling Funksjonelt residualvolum og ventilasjons inhomogenitet

Nå beskrives kort de ulike lungefunksjonstestene som kan måle FRC og ventilasjonsinhomogenitet. FRC er det eneste statiske lungevolumet som kan måles på spedbarn. Det kan gjøres ved hjelp av ulike metoder enten ved å bruke en spedbarns helkroppspletysmografi eller ulike gassfortynningsteknikker.

#### **Spedbarns helkroppspletysmografi (Infant whole-body-plethysmography)**

Spedbarns helkroppspletysmografi måler all luft i lungene etter endt ekspirasjon, også luft som er innestengt og dårlig ventilerte områder (bak lukkede luftveier). Hos spedbarn kan kun den mengden luft som er igjen i lungene etter avslutning av en normal ekspirasjon (FRC) måles. Barnet blir sedert og ligger sovende i en lukket boks. En membran stenger kortvarig av luften etter ekspirasjon. Barnet puster fortsatt mot membranen og dette fører til endringer

i trykk og volum som kan brukes til å regne ut FRC. Denne metoden er uegnet for svært små og syke spedbarn. Metoden måler ikke ventilasjonsinhomogenitet (8).

### **Gassfortynningsteknikk (Multiple breath inert gas dilution technique)**

Gassfortynningsteknikk (Multiple breath inert gas dilution technique) utføres rutinemessig i kun et begrenset antall lungelaboratorier. Det er ulike gassfortynningsteknikker som kan brukes. De to viktigste teknikkene omfatter et lukket kretssystem og et åpent kretssystem for enkel eller multiple(flere) pustinger. Lukket krets system er ikke egnet for måling av ventilasjonsinhomogenitet og omtales derfor ikke nærmere. Åpent kretssystem for enkelt pust er ikke egnet for barn under skolealder og omtales heller ikke nærmere (8).

### **Multiple breath washout (MBW)**

MBW er et åpent kretssystem for multiple pust og blir brukt for å vurdere ventilasjonsfordeling i lungene og måling av FRC.

Flere alvorlige lungesykdommer hos barn påvirker særlig de perifere luftveiene. Motstand i perifere luftveier bidrar lite til den samlede luftveismotstand, og TFV eller resistance-målinger er ofte normale i de tidlige stadier av en perifer luftveisobstruksjon. MBW har vist seg å være mer spesifikk på tidlig å kunne diagnostisere perifer luftveisobstruksjon (9;10).

MBW er en gassfortynningsteknikk, der det brukes en markørgass for å måle lungevolumet som kommer ut i luftrørene under vanlig hvilepust. Det måler ikke volum som ikke er ventilert eller ventileres dårlig. Det er publisert flere artikler om denne metoden med flere forskjellige markørgasser. De mest kjente er nitrogen (N<sub>2</sub>), som kan vaskes ut fra lungene ved å la pasienten puste rent oksygen. Andre gasser som aron (Ar), helium (He) eller Sulfahexafluorid (SF<sub>6</sub>) kan også brukes. Det kreves da spesielt utstyr, enten et Massespektrometer eller et Ultralyd flowmeter (USFM), som er en ultralydmåler.

Et massespektrometer er et meget kostbart utstyr. Det tar stor plass og programvaren er ikke kommersielt tilgjengelig. Massespektrometer er blitt brukt siden slutten av 1940- årene, men teknikken har blitt videre utviklet oppgjennom årene. Luftstrømmen blir registrert av en pneumotachograph som er koblet til en ansiktsmaske, som barnet har over nese og munn mens det puster regelmessig. Markørgassen blir administrert fra en gassanalysator via et T-stykke som har forbindelse med en pneumotachograph som måler både innvasking- og utvaskingsmengde av markørgassen. Måling av flow og gasskonsentrasjonen overføres til en datamaskin der utregning av FRC og ventilasjonsinhomogenitet utføres (8).

---

### **Multiple breath washout (MBW) med ultralyd flowmeter**

Avansert teknologi har de senere årene gjort det mulig å bruke ultralyd for å måle luftstrømmen. Mens barnet sover får det en ansiktsmaske over nese og munn.

Ansiktsmasken er koblet til et ultralyd-flowmeter som igjen er koblet til selve lungefunksjonsmaskinen. Barnet puster inne en markørgass. Ultralyd-flowmeteret registrerer flow og molar masse på markørgassen i luftstrømmen. Maskinen kan da regne ut verdien av FRC og de ulike parametrene for ventilasjonsinhomogenitet (28).

Det er ikke laget noen ”gullstandard” for hvilken av metodene som anbefales. European Respiratory Society/ American Thoracic Society (ERS/ATS) har så langt utarbeidet generelle anbefalinger for prosedyren tilknyttet de ulike metodene, for at sammenligningen skal kunne bli så optimal som mulig (8;29).

### **2.3.4 Krav til fremgangsmåte og målemetoder**

I denne studien valgte vi å bruke Multiple breath washout med ultralyd flowmeter. I alle undersøkelser er det viktig å vurdere om metodene og fremgangsmåtene som er brukt opprettholder visse krav for å produsere gode resultater.

#### **Reliabilitet**

Reliabilitet er et mål på i hvor stor grad gjentatte målinger gir samme resultat, det vil si nøyaktigheten av data registrering. Reliabilitet kan beskrives som i hvilken grad resultatene er fri for målefeil. Målefeilen kan være en systematisk feil/bias eller tilfeldig feil. Resultatet har høy reliabilitet eller pålitelighet dersom gjentatte målinger med det samme måleinstrument gir samme resultat. Det vil si om målingene er repeterbare(30).

Repeterbarhet er i hvilken grad vi får likt resultat når vi gjentar målingene under identiske forsøksbetingelser. Man kan bruke variasjonskoeffisienten (CV) som et mål på repeterbarhet (30). Variasjonskoeffisienten skal være maksimum 10 % mellom to målinger av FRC og to målinger av ventilasjonsinhomogenitet, når metoden Multiple breath washout blir brukt (29). Dette er anbefalinger fra ATS/ERS, og vi har i denne studien fulgt disse anbefalinger.

## 2.4 Oksygenmetning (SpO<sub>2</sub>)

Oksygenmetning (SpO<sub>2</sub>) er et mål for hvor stor andel av hemoglobinet (Hb) som har bundet seg til oksygenet. Oksygenmetningen uttrykkes i % og normal oksygenmetning er 97-98 %. Redusert oksygenmetning kommer av nedsatt oksygentilførsel til vevet, og kan komme ulike årsaker som:

Ventilasjon: forsnævring av luftveiene eller manglende oksygeninnhold i inspirasjonsluften.

Perfusjon (sirkulasjon): redusert blodperfusjon i kapillærnett.

Diffusjon: barrierefortykkelse eller redusert diffusjonsflate.

Shunting: Blanding av venøst deoksygenerert blod til systemisk blod.

For å måle oksygenmetningen brukes et pulsoksymeter som er et måleapparat som kontinuerlig beregner oksygenmetningen i små blodkar (21). Pulsoksymeter brukes ofte for å overvåke pasienter under narkose, til observasjon av alvorlig syke pasienter og til andre pasienter som er i en situasjon hvor overvåking av oksygenmetning er viktig (21).

Pulsoksymeteret består av en sensor med en lyskilde som sender et skarpt lys inn mot underliggende vev, og en detektor som registrerer bølgelengden på lyset som reflekteres. Prinsippet bygger på at hemoglobin som har bundet seg til oksygen, absorberer lys med en annen bølgelengde enn hemoglobin uten oksygen. Sensoren som kan minne om en klesklype festes på en finger eller tå. En kabel forbinder sensoren med en elektronisk enhet som viser oksygenmetningen og puls på en skjerm. Måleresultatene kan påvirkes av dårlig perifer sirkulasjon, anemi, venøse pulsasjoner, ødemer, urolig pasient eller sensorplasseringen (21). Dette er en anerkjent metode for overvåking av oksygenmetning (21).

## 3. Metode

I dette kapitlet presenteres studiets design samt fremgangsmåte ved innsamling av datamateriale. Målemetoden og analysemetoden blir beskrevet. Til slutt beskrives etiske aspekter ved oppgaven.

### 3.1 Design

Valg av studiedesign er avgjørende for å kunne trekke valide konklusjoner fra en studie. God studiedesign vil redusere tilfeldige og systematiske feil, og vil dermed øke validiteten og reproduserbarheten (31). Denne studien er en observasjonell studie. Observasjonelle studier har som formål å kartlegge eller beskrive forandringer hos bestemte grupper individer (32). Målet for denne studien var å undersøke lungefunksjonsparametrene FRC og ventilasjonsinhomogenitet hos barn med univentrikulært hjerte sammenlignet med friske barn når de er nyfødte, 3 måneder, 6 måneder og 9 måneder.

#### 3.1.1 Utvalget

Validitet er et uttrykk for om det man ønsker å måle blir målt. Det kan skilles mellom indre og ytre validitet (30). Intern validitet forteller om vi trekker riktig konklusjoner fra studien, og omhandler blant annet utvalgskjevhet (32). Utvalgsskjevhet oppstår når personene i utvalget avviker fra personene i selve studiepopulasjonen på en slik måte at det påvirker konklusjonen (32). Utvalget av personer for studien er viktig for å hindre at utvalget ikke avviker fra den populasjon den skal gjenspeiles.

Utvalget i en studie er de objektene som er gjenstand for undersøkelsen (30). Det er to utvalg i denne studien. Et utvalg med syke barn med medfødt univentrikulært hjerte og et utvalg med friske barn som fungerte som kontrollgruppe. Barna med univentrikulært hjerte ble rekruttert fra nyfødtintensivavdelingen på Rikshospitalet fra 2004 til juni 2007. Alle som ble født med univentrikulært hjerte i denne perioden ble forspurt om å delta. Rikshospitalet er et spesialsykehus, som har landsdekkende funksjon innen hjerte og lungesykdom hos barn. Alle barn født i Norge med kompleks hjertefeil og som skal opereres, kommer til

Rikshospitalet. Ekspertisen på både kompleks medfødt hjertefeil og avansert lungefunksjonstesting i Norge befinner seg her.

De friske barna ble tilfeldig utplukket fra fødeavdelingen på Rikshospitalet i samme periode fra 2004 til juni 2007. De ble vilkårlig utvalgt, noe som betyr at individer som er ”for hånden” inkluderes (33). I praksis ble foreldrene til de barna som var tilgjengelige på de dagene lungefunksjonsundersøkelsene ble utført, forespurt om å delta.

### **Inklusjonskriterier**

Nyfødte med univentrikulært hjerte:

- Nyfødte med univentrikulært hjerte som skulle gjennom en Fontan prosedyre.
- Barna som var spontanpustende ved fødsel

Friske nyfødte:

- 3 dager gamle frisk nyfødte

### **Eksklusjonskriterier**

Nyfødte med univentrikulært hjerte:

- Fødselsvekt under 2500 gram
- Gestasjonsalder under 36 uker
- Medfødte syndrom eller deformiteter

Friske nyfødte:

- Fødselsvekt under 2500 gram
- Gestasjonsalder under 36 uker
- Unormale hjertelyder

---

## 3.2 Gjennomføring av studien

Fra 2004 og til juni 2007 ble det gjort lungefunksjonsundersøkelser på alle nyfødte barn med univentrikulært hjerte når de var 3 eller 4 dager gamle. Undersøkelsen ble utført på nyfødtintensivavdelingen på Rikshospitalet. Barna med univentrikulært hjerte kommer til hjertekontroll på Rikshospitalet når de er 3 måneder, 6 måneder, 9 måneder. Det ble i den forbindelse også gjort nye lungefunksjonsundersøkelser, som da ble utført på barnepoliklinikken, seksjon for lunge og allergi. De friske nyfødte ble testet 3 dager før hjemreise, og kalt inn igjen når de var 3, 6 og 9 måneder gamle. Alle disse lungefunksjonsundersøkelsene ble også utført på barnpoliklinikken, seksjon for lunge og allergi.

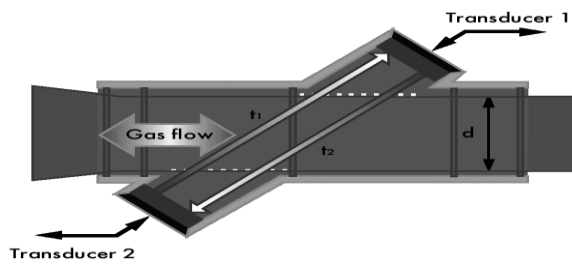
Å utføre nøyaktige lungefunksjonsundersøkelser på spedbarn krever at barnet sover under undersøkelsen, så foreldrene måtte komme med barnet på barnepoliklinikken før barnets sovetid for å ta høyde og vekt, gi barnet mat og så få barnet til å sove. Det ble satt av en halv dag til testingen. Selve lungefunksjonstesting tok fra en halv til en time.

### 3.2.1 Måleinstrumentet: Multiple breath washout (MBW) med Ultralyd flowmeter

Måleinstrumentet er den metoden data til en studie blir samlet inn på. Det kan være alt fra spørreskjema til et instrument som måler ulike kroppsfunksjoner (31). I denne studien var måleinstrumentet et medisinsk teknisk utstyr for testing av lungefunksjon; Exhalyzer<sup>®</sup> D som måler lungefunksjon hos småbarn ved bruk av metoden Multiple breath washout (MBW) med Ultralyd flowmeter (USFM) og Sulfahexafluorid (SF<sub>6</sub>) som markørgass. Multiple breath washout ble valgt fordi den kan måle variablene som skulle analyseres i denne studien. Målevariablene i studien var Funksjonelt residual volum (FRC), som er et lungevolum, og ventilasjoninhomogenitet parametrene Lung clearing index (LCI) og Moment Ratio (MR): M<sub>0</sub>, M<sub>1</sub> og M<sub>2</sub>.

Maskinen som ble brukt er en Exhalyzer<sup>®</sup>D, produsert av Eco Medics AG, Duernten, Sveits. Det finnes ulike målenheter som kan kobles til Exhalyzer<sup>®</sup>D, blant annet en FRC modul som er en gassanalysator som måler FRC og ventilasjoninhomogenitet. Exhalyzer<sup>®</sup>D er laget for måling av lungefunksjon hos barn fra 2 kg.

Det er koblet et ultralyd flowmeter (USFM) til Exhalyzer<sup>®</sup>D maskinen, se figuren under.



Figur 3.1 Ultralyd flowmeter med ultralydtransformere

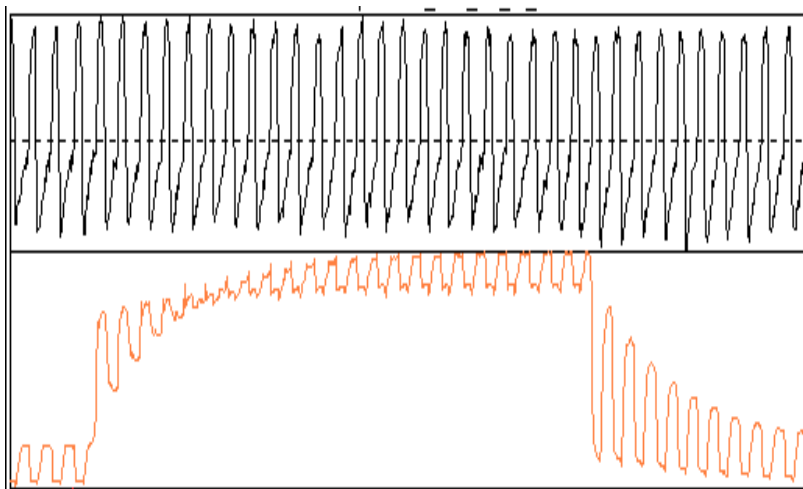
Et ultralyd flowmeter er utstyrt med to ultralydtransformere som registrer inspirert og ekspirert luftstrøm, gasskonsentrasjonen, og molarmassen i luftstrømmen ved hjelp av ultralydbølger (200 HZ). Det settes inn en dødvolume forminsker(DSR) og et spirette filter for å redusere dødvolumet. Dødvolume forminskeren finnes i tre størrelser. Vi benyttet størrelse 1 som er for barn fra 2 -8 kg og størrelse 2 som er for barn fra 8 kg. Exhalyzer<sup>®</sup>D kalkulerer med dødvolumet i målingene når resultatet analyseres (34). Det kobles en ansiktsmaske som er laget av silikon (Hans Rudolph) til ultralyd flowmeteret. Ansiktsmasken legges over det sovende barnets nese og munn, som vises i figuren under.



Figur 3.2 Sovende barn som testes med en Exhalyzer<sup>®</sup>D med ultralyd flowmeter.



Barnet puster inn en markørgass, Sulfahexafluorid ( $\text{SF}_6$ ) ved hjelp av et bypass flowsystem. Gassen barnet puster inn består av 21 % oksygen, 4 %  $\text{SF}_6$ , og resten er Nitrogen.  $\text{SF}_6$  gassen er ufarlig og tas ikke opp i kroppen.  $\text{SF}_6$  pustes inn (innvasking) gjennom en ansiktsmaske til et visst nivå. Det dannes et "plata" der molar massen er ca  $36 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ , altså tyngre enn for romluft som er  $28,85 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ .  $\text{SF}_6$  gassen pustes så ut igjen (utvasking) og vanlig romluft pustes inn, se figur 3.3. Ultralyd flowmeter måler endring i konsentrasjon av  $\text{SF}_6$  gass. Endringer i molarmassen og tidevolumkurvene illustreres på PC skjermen under målingene, se figur 3.3.



Figur 3.3 PC skjermbilde under testing. Øverste på figuren vises tidevolum kurve. Nederst på figuren vises inn og utvaskingskurve med  $\text{SF}_6$  gass.

Exhalyzer<sup>®</sup>D har et software program, Spiroware<sup>®</sup> som automatisk analyserer og lagrer de målte lungefunksjonsdataene fra testen (34). Versjonen som ble benyttet i denne studien var WBreath MFC application versjon: 3,16,11,0. Software-programmet er oppsatt i henhold til ATS/ERS kriterier for lungefunksjonstesting på småbarn (34). Sensitiviteten og spesifisiteten til metoden multiple breath washout er undersøkt i flere studier (28;29;34). Multiple breath washout har vist seg å være en metode som er mer sensitiv enn andre lungefunksjonsmålinger for tidligere å oppdage luftveisproblematikk hos småbarn (9;34)

### Beregning av FRC

FRC er den mengden luft som er igjen i lungene etter avslutning av en normal ekspirasjon. FRC blir beregnet ut fra mengden av markørgass som ekshaleres under utvask, delt på

differansen i markørgasskonsentrasjonen på starten og slutt av utvask. Satt opp i formel ser den slik ut:

$FRC = \frac{\text{Volum ekspirert markør gass (SF}_6\text{)}}{W_o}$

$$SF_{6\text{start WO}} - SF_{6\text{endWO}}$$

$W_o = \text{wash out (35)}$ .

FRC har vist seg å være økt ved perifer luftveisobstruksjon forårsaket av bronkiolitt, CF og ved air-trapping. FRC har vært lav ved atelektaser og ved lungesykdom med redusert lungecompliance, ved unormal alveolar utvikling og ved redusert rekyl av lungeveggen (7;41).

Referanseverdiene på FRC varierer fra 17.7 til 22 litt avhengig av hvilken målemetode som er brukt (36).

Nyeste data ved bruk av spedbarns helkroppspletysmografi foreslår referanseverdi på  $FRC_{\text{pleth}}$  på 20 – 22 ml /kg. Ved bruk av gassfortynningsteknikk med Nitrogen som markørgass gir det 15 % lavere  $FRC_{\text{gas}}$ , 17-19 ml/kg(7;41) Tabell 3.1 viser FRC verdier fra studier på friske spedbarn, ved bruk av multiple breath washout med Ultralyd flowmeter og  $SF_6$  som markørgass

*Tabell 3.1 FRC verdier målt på friske spedbarn/småbarn med metoden Multiple breath washout med ultralyd flowmeter og  $SF_6$  som markørgass.*

Forfatter	n	GA(Uke)	FRC(ml/kg)
Huselkamp et al., 2003	26	40 (37-42)	18.8(14-24)
Pillow et al., 2004	23	40 (31-42)	17.7(12-24)
Schibler et al., 2002	12	Nyfødte (Termin)	18.0(14-21)

FRC= Funksjonelt residual volum. GA=Gestasjonsalder

## Beregning av Ventilasjonshomogenitet

Ventilasjonshomogenitet viser forskjeller i ventilasjon mellom lungeavsnitt. Parametrene for ventilasjonshomogenitet som brukes i denne studien er LCI,  $M_0$ ,  $M_1$  og  $M_2$ .

### Lung clearance index (LCI)

LCI er antallet av lungevolum turnover (TO) som skal til for å redusere gasskonsentrasjonen på end-tidalen til 1/40 av start konsentrasjonen, delt på FRC. Satt opp i formel ser det slik ut:  $TO = CEV/FRC$

$CEV = (\text{kumulativt ekspiratoriske volum}) \cdot (9)$ .

De fleste lungefunksjonsmålinger er avhengige av alder, høyde og vekt. Referanseverdien for LCI ser ut til være lik uansett alder, høyde og vekt fra spedbarn til tenåringer (37).

Aurora har publisert en studie av LCI verdier hos friske førskolebarn ved hjelp av metoden Multiple breath washout. Disse referanseverdiene er svært like LCI verdier undersøkt på svenske førskolebarn, se tabell 3.2. Høye LCI verdier er tegn på at ventilasjonen er forsinket. Det meste av det publiserte materialet på LCI er gjort på barn med cystisk fibrose (CF), og sykdommen CF affiserer de perifere luftveier. Det gjør at man tror LCI er særlig sensitiv på sykdom i de perifere luftveier (38).

Tabell 3.2 LCI verdier fra studier målt på friske småbarn og barn med metoden Multiple breath washout med ultralyd flowmeter og  $SF_6$  som markørgass.

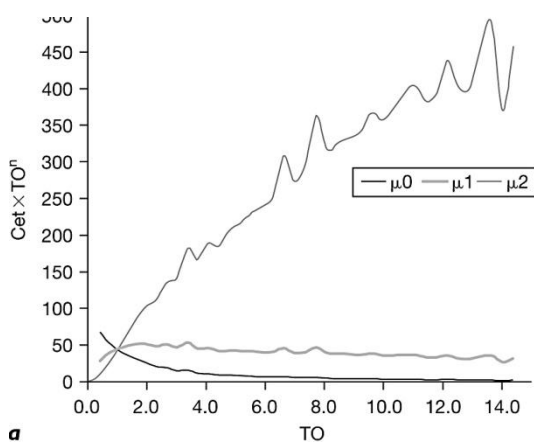
Forfatter	n	Alder	Parameter	Verdi
Schibler et al., 2002	12	38,3 dager (9.2)	LCI	6.2 (0.9)
Aurora et al,	30	4,3 år (0,8)	LCI	6.89 (0.44)
Aurora et al,	33	11,3 år(13,1)	LCI	6.45 (0.49)
Gustafsson et al.	28	11,4 år (3-18)	LCI	6.33 (0.43)

LCI=Lung clearance index,  $MR_0$ =Moment ratio null,  $MR_1$ =Moment ratios1sekund

(26;49;50).

### Moment ratios (MR)

Moment ratio representerer forholdet mellom første og null momentet på utvaskingskurven ( $M_1/M_0$ ) eller forholdet mellom andre moment og null momentet på utvaskingskurven ( $M_2/M_0$ ). Moment ratio blir høyere jo mer av markørgassen som forlater lungene forsinket under utvaskingen, og utvaskingskurven blir skjev ved forsinket ventilasjon av lungene, figur 3.4 viser en analyse av en utvaskingskurve.



Figur 3.4 Moment analyse.  $CET$  = ende-tidal av gasskonsentrasjon,  $TO$  = Lungevolum turnover,  $TO^n = \mu_0, \mu_1$  og  $\mu_2$  numrene som blir brukt når det skal kalkuleres  $M_0$ ,  $M_1$ ,  $M_2$ .

Høye moment ratio (MR) verdier er tegn på at en del av lungene ventileres langsomt. Det er ingen referanseverdier og få studier gjort med Multiple breath washout med ultralyd flowmeter og  $SF_6$  der moment ratio er brukt, men en studie av frisk nyfødte med denne metoden fikk en  $M_1/M_0$  verdi på 2.4 (0.3) (7;34;39).

### 3.2.2 Gjennomføring av Multiple Breath Washout

Multiple breath washout er en avansert lungefunksjonsundersøkelse av små barn, og det var derfor viktig at vi fulgte de prosedyrene som finnes.

## **Kalibrering**

Elektrisk utstyr trenger tid for å varme seg opp og stabilisere seg (34).

Lungefunksjonsmaskinen ble varmet opp en time før vi kalibrerte den. For å få pålitelige lungefunksjonsmålinger kalibrerte vi lungefunksjonsmaskinen hver dag, og mellom hver pasient. Lungefunksjonsmaskinen sjekkes og kalibreres for luftfuktighet, temperatur, barometertrykk og molarmasse fordi endringer i disse faktorene påvirker målingene. Flowhodet volumkalibreres med en kalibreringspumpe på 100 ml som pumpes gjennom flowhodet med jevne tidsintervaller. Hvis de målte verdier avviker mer enn 2 % fra volumet på kalibreringspumpen, må kalibreringen gjentas. Gasstrømmen justeres/sjekkes og flow skal være 200 ml/s og molarmassen 28 g\*mol<sup>-1</sup>. Hvis dette ikke stemmer, må det kalibreres på nytt (34).

## **Praktisk gjennomføring / datainnsamling**

Forholdene det gjøres lungefunksjon under og metodene som benyttes bør være standardiserte. Det er viktig i forhold til påliteligheten til testen som gjøres. Multiple breath washout med ultralyd flowmeter er en forholdsvis ny metode der det ennå ikke foreligger standardiserte retningslinjer for metoden. Vi fulgte de foreløpige retningslinjene, så lungefunksjonstestene ble gjennomført så likt som mulig andre sykehus og testlaboratorier som utfører multiple breath washout (26).

Siden barna ble testet under søvn ble målingene utført i et stille rom, hvor det var dempet belysning og minst mulig forstyrrelser. Temperaturen i rommet var mellom 25- 30 grader.

## **Sikkerhet og personell**

I denne studien brukte vi et Nellcor pulsoksymeter N-6000X, for å overvåke oksygenmetning under lungefunksjonsmålingene. Vi plasserte sensoren enten på finger eller tær før barna sovnet. Vi passet godt på at lyskilden og fotodetektoren var plassert rett ovenfor hverandre, og at barnet lå varmt og godt.

Vi hadde tilgjengelig oksygenkolbe med kopp, sug, og resuciteringsutstyr, og det er alarm på undersøkelsesrommet. Vi som utførte lungefunksjonstestene hadde lang erfaring med denne typen testing av barn, noe som var nødvendig for at testene skulle bli riktig utført (26).

## **Valg av maske**

Vi brukte en fast maske laget av silikon (Hans Rudolph). Masken må slutte seg godt rundt barnets nese og munn, så det ikke blir lekkasje. I tillegg ble det brukt Elastic Putty rundt

kanten på masken for å gjøre overgangen fra hud til maske så tett som mulig. Masken fås i flere størrelser. Utstyr som barnet puster gjennom når en lungefunksjonsmåling utføres forlenger på en måte "luftveien" til barnet. Denne forlengelsen kalles dødvolum. Økt dødvolum gir senket alveolær ventilasjon med konsekvenser for gassutvekslingen og pustemønsteret. Dødvolumet må ikke være over 2 ml/kg. Vi valgte den minste masken som passet barnet for å få minimalt dødvolum (26).

Nyfødte og småbarn puster hovedsakelig gjennom nesene. Under målingene var vi derfor nøye med at masken ikke ble trykket for hardt mot barnets nese, men et visst trykk var nødvendig for ikke å få lekkasje i maskekanten. Masken ble satt lett på mens barnet sov. Når masken settes på kan det alene forandre pustemønsteret på grunn av at trigeminalnerven stimuleres (26).

### **Forberedelse**

Barnet ble veid og målt samme dag som lungefunksjonstesten ble utført. Det er viktig at vekten er riktig, siden FRC regnes ut i ml pr kg kroppsvekt (26). Det er lettere å lykkes med en test når barnet nylig er ammet/ har fått morsmelkerstatning. Da sover ofte barnet rolig, og det våkner ikke så lett opp under undersøkelsen. Barna kom til avdelingen før de sovnet for å ta lengde og vekt. Så fikk de mat og ble trillet i søvn.

Pustemønsteret og pustemekanikk kan endre seg ut fra stillingen barnet ligger i. Barnet må derfor helst ligge i samme stilling hver gang. Det anbefales et flatt leie med lett ekstendert nakke (26). Vanligvis ble de friske barna målt liggende flatt på ryggen i barnevogn. Barna med univentrikulært hjerte ble ved første undersøkelse målt liggende flatt i seng, og ved senere undersøkelser som de friske barna flatt i barnevogn.

### **Sedasjon**

I mange land, men ikke i Norge, benyttes det sedasjon (sovemedisin) av barna for å få gode og reproducerbare målinger, eller for å gjøre målinger som ikke er mulig i naturlig søvn. I Norge må det søkes om lov å gi sedasjon for å utføre lungefunksjonsmålinger. Vi har bare gjort målinger på barn under naturlig søvn. Målingene ble gjort under rolig søvn. Da er pustemønsteret jevnest, og da blir det minst variasjon mellom målingene(26).

Kriterier for aksepterte målinger er satt av American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) (29). Vi har fulgt disse kriteriene i denne studien.

1. Rolig og jevn pust. Det krever som regel at barnet sover dypt under testingen. Man må følge med at tidevolumkurvene er jevne og normale under testingen. Vi fikk tidevolumkurven opp på PC skjerm under testing, og kunne følge de hele tiden.
2. Det skal ikke være lekkasjer rundt masken og riktig størrelse på masken er viktig. Det gir minst mulig dødvolum. Økt dødvolum gir redusert ventilasjon. Totalt dødvolum skal helst være mindre enn 1,0 ml pr kg kroppsvekt, og maksimum 2,0 ml pr kg kroppsvekt.
3. Minimum to reproduerbare tester der variasjons koeffisient (CV) ikke skal være høyere enn 10 % mellom innvasking og utvasking (26). Vi gjorde minst 3 tester.

### 3.3 Statistisk analyse av dataene

Datamaterialet er analysert i statistikkprogrammet SPSS for Windows, versjon 15.0.

Det er få inkluderte barn i denne studien noe som gir en lav utvalgstørrelse.

Utvalgstørrelsen er antall pasienter man trenger å inkludere for å kunne trekke holdbare konklusjoner av studien (30). En studies teststyrke er sannsynligheten for å oppdage den minste forskjellen av hovedeffekt variabelen man anser klinisk relevant mellom grupper. Jo mindre forskjell man ønsker å oppdage, desto flere pasienter må inkluderes (27;36). For finne og beregne studiens teststyrke benyttet vi en formel som beregner utvalgstørrelsen i en parallellgruppestudie:

$$n=2 \cdot (\sigma / \Delta)^2 \cdot k$$

$n$  er antall pasienter i hver gruppe,  $\sigma$  er standardavviket til observasjonene. FRC er hovedeffektvariabelen i studien, en studie av Schibler viste et standardavvik på 2 på nyfødte friske barn, målt med Multiple breath washout, vi benyttet samme standardavvik i utregningen, siden det var en studie som tilsvarer vår (39).  $\Delta$  er den forskjellen man ønsker å avdekke dersom det finnes en klinisk relevant forskjell, vi valgt her å bruke 15 %, og  $k$  er en konstant som avhenger av valgt signifikansnivå og teststyrke. Vi valgte 10 % signifikansnivå og teststyrke på 90 %. Disse kombinasjonene gir en  $k$  på 8.6 (40). Aktuelle kombinasjoner av  $k$  er ferdig utregnet i Aalen sin bok om statistiske metoder i medisin og

helsefag (40). Utvalgstørrelsen for vår studie utregnet ved hjelp av denne formelen ble 10 inkluderte barn i hver gruppe. Vi hadde flere enn 10 barn i hver gruppe.

Statistisk validitet avhenger av metoden som brukes, og forskningens validitet trues av feilaktig bruk av statistiske tester og metoder (30). Multiple breath washout gir lungefunksjonsvariabler som er kontinuerlige data. O<sub>2</sub> metningsmålene gir sirkulasjonsvariabler som også er kontinuerlige data. Alle kontinuerlige data er oppgitt i median fordi det er et lite antall data, og data var vanskelig å vurdere om var normalfordelte. Median er et sentralt mål som ikke er påvirket av ekstremverdier på samme måte som gjennomsnitt. For å beregne median ordner en alle observasjoner i stigende rekkefølge. Hvis det er ulikt antall observasjoner, er median definert som det midterste av dem. Ved like antall observasjoner er median definert som gjennomsnittet av de to midterste. Minimum-maximum verdier ble brukt for å angi variasjon av resultatene (40). De kategoriske, demografiske variablene oppgis i prosent.

Kategoriske data kan analyseres med en Fischers exact-test som er en robust test å bruke for å studere sammenheng med lavt antall kategoriske data(30). Vi hadde få inkluderte barn og valgte derfor å bruke en Fischers exact-test.

Kontinuerlige data kan analyseres på flere måter. Ikke-parametrisk metode er en robust og fordelingsfri metode når man har et lite antall observasjoner som det er vanskelig å vurdere om er normalfordelte (40). Siden vi hadde så få inkluderte i studien og de fleste av variablene ikke var normalfordelt valgte vi å bruke en ikke parametrisk test for to uavhengige utvalg, en såkalt Mann-Whitney test, når vi skulle sammenligne de friske og syke barn i studien.

For å undersøke om det var noen endring i lungefunksjonsvariabler og sirkulasjonsvariabler hos barn med univentrikulært hjerte fra de var nyfødte og til de var 3-9 måneder, ble differansen beregnet ved hjelp av en ett-utvalgstest, den ikke parametriske metoden Wilcoxon signed-ranks-test for parsammenligning. Wilcoxon ble valgt fordi det ikke var normalfordelt data og et lite antall barn. Denne testen kunne kun brukes på de barna som hadde godkjente lungefunksjonstester når de var både nyfødte og 3-9 måneder. Det samme ble gjort i gruppen friske kontroller for å se om det var noen endring i FRC og ventilasjonsinhomogenitet fra de var nyfødte og til de ble 3-9 måneder.



### 3.4 Etiske overveielser

Til barn under 16 år som ikke selv kan gi sitt samtykke, innhentes informert samtykke fra foresatte (30). Foreldre/foresatte til barna som deltok i denne studien fikk muntlig og skriftlig informasjon om studien og samtykkeskjema(vedlegg nr. 1 og 2) ble skrevet under og barna ble inkludert i studien.

Det er ingen skaderisiko forbundet med lungefunksjonsundersøkelsene barna gjennomgikk. Foreldrene fikk resultatet av lungefunksjonsundersøkelsene til barnet sitt samme dag som undersøkelsen ble utført. Resultatene ble gjennomgått og forklart av Dr Iren Matthews.

Alle data som lagres vil bli behandlet konfidensielt frem til sommeren 2013, da dataene vil bli anonymisert. Resultatene er kun håndtert av undertegnede, veileder og kollegaer i studien.

Studien ble på forhånd vurdert og tilrådd av Regional komité for medisinsk forskningsetikk, Øst-Norge og meldt Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste AS.

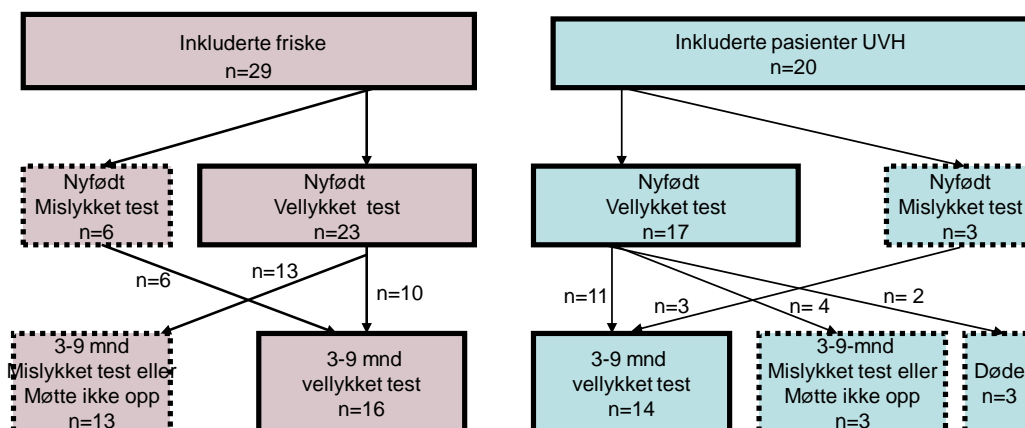
## 4. Resultat

I dette kapitlet beskrives utvalget og resultatet av lungefunksjonsundersøkelsene med FRC og ventilasjonsinhomogenitet.

### 4.1 Beskrivelse av utvalget

Det var to grupper med barn som deltok i denne studien. En gruppe barn født med medfødt kompleks hjertefeil, kaldt univentrikulært hjerte, og en gruppe med friske barn som fungerte som kontrollgruppe.

Et begrenset antall barn ble inkludert i denne studien. Det fødes få barn i året med univentrikulært hjerte, og det er en avansert og tidkrevende lungefunksjonsundersøkelse som er benyttet. Noen av de utførte testene ble mislykket og kunne ikke benyttes i materialet. Det ble igjen 17 barn med univentrikulært hjerte når de var nyfødte, og 14 når de var 3-9 måneder. 11 av disse var de samme som hadde godkjente tester når de var nyfødte. Av friske barn var det 23 nyfødte med godkjente tester og 16 når de var 3-9 måneder. 10 av disse var de samme som hadde godkjente tester da de var nyfødte.



Figur 4.1: Flytskjemaet som viser antall inkluderte barn og hvor mange som hadde vellykket eller mislykket test ved fødsel og ved 3-9 måneder

Univentrikulært hjerte er, som tidligere beskrevet en felles betegnelse for en type kompleks hjertefeil med ulike årsaker. Tabellen under viser en oversikt over de ulike årsakene til univentrikulært hjerte som barna med godkjente lungefunksjonstester hadde når de var nyfødte og når de var 3-9 måneder.

Tabell 4.1 Oversikt over diagnosene hos barn med univentrikulært hjerte

Diagnose	Nyfødte n=17	3-9 mnd n=14
Hypoplastisk venstre hjertesyndrom	12	10
Trikuspidalatresi	2	1
Forskjellig univentrikulære tilstander	3	2
Pulmonal atresi		1

Av årsaker til univentrikulært hjerte var det flest med hypoplastisk venstre hjertesyndrom i denne studien.

## 4.2 Demografiske data

Tabell 4.2 Oversikt over demografiske data

Demografiske data	Friske Nyfødte Median (Min-Max) n=23	Nyfødte UVH Median (Min-Max) n=17	P-verdi
<b>Alder (dager)</b>	3.0 (3,4)	3.0 (3,9)	.034*
<b>Vekt (kg)</b>	3.5 (2.7,4.3)	3.5 (2.5,4.3)	.805
	3-9 mnd friske Median (Min-Max) (n=16)	3-9 mnd UVH Median (Min-Max) (n=14)	
<b>Alder (dager)</b>	111.5 (80,229)	122.5 (92,265)	.190
<b>Vekt (kg)</b>	6.3 (5.4,9.7)	6.6 (4.8,8.3)	.724

\*Signifikant forskjell,  $p < 0.05$

Av tabellen ser man at det var en signifikant forskjell i alder i gruppen nyfødte. De nyfødte med univentrikulært hjerte var eldre enn de friske kontrollene. Det var ingen signifikant forskjell i vekt mellom de friske kontrollene og de hjertesyke barna.

Det var heller ingen signifikant forskjell i kjønn. Men av de friske nyfødte var det 65 % jenter og 35 % gutter, og hos barna med univentrikulært hjerte var det 30 % jenter og 70 % gutter.

### 4.3 Lungefunksjonsvariabler og sirkulasjonsvariabel hos nyfødte med univentrikulært hjerte, sammenlignet med friske nyfødte

Det ble gjort en sammenligning av medianverdiene til lungefunksjonsvariablene FRC, LCI,  $M_0$ ,  $M_1$  og  $M_2$  og sirkulasjonsvariabelen  $SpO_2$  mellom de friske nyfødte og de nyfødte med univentrikulært hjerte. Tabellen under viser median av lungefunksjonsverdier og  $SpO_2$  verdier, samt P-verdier.

Tabell 4.3 Oversikt over lungefunksjonsvariablene og sirkulasjonsvariabelen hos friske nyfødte og nyfødte med univentrikulært hjerte

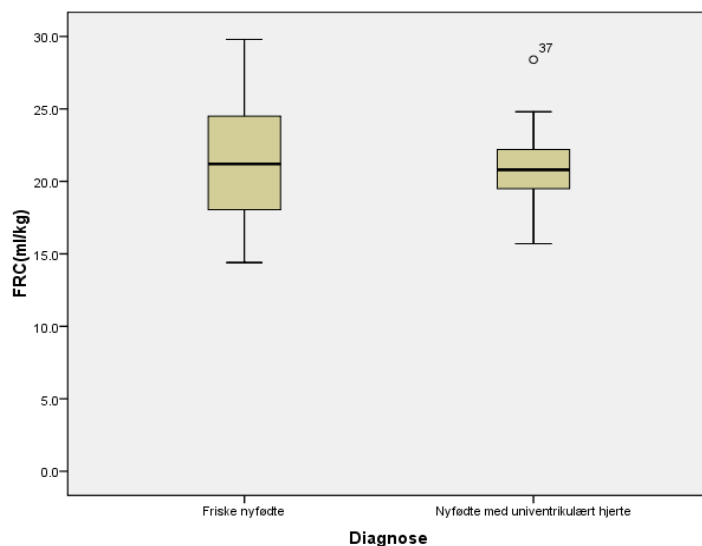
Lungefunksjons Verdier	Friske	Median (Min-Max)	UVH	Median (Min-Max)	P-Verdi
<b>FRC(ml/kg)</b>	n=23	21.2(14.2,29.5)	n=17	20.9(15.5,28.1)	0.913
<b>LCI</b>	n=23	9.0(6.9,10)	n=17	9.6(7.1,12.8)	0.112
<b>MR<sub>0</sub></b>	n=23	1.7(1.5,2.1)	n=17	1.9(1.3,2.4)	0.145
<b>MR<sub>1</sub></b>	n=23	3.6(2.1,5.8)	n=17	3.6(2.2,8.3)	0.848
<b>MR<sub>2</sub></b>	n=23	12.0(7.2,28.0)	n=17	15.6(9.3,50.5)	0.228
<b>SpO<sub>2</sub></b>	n=23	99(95,100)	n=17	92(55,99)	<.001*

FRC= Funksjonelt residualvolum, LCI=Lung clearance index, MR<sub>0</sub>=Moment ratio 0, MR<sub>1</sub>=Moment ratio 1sekund, MR<sub>2</sub>=Moment ratio 2sekund, SpO<sub>2</sub>= oksygenmetning. UVH= univentrikulært hjerte.

\*Signifikant forskjell, p<0.001

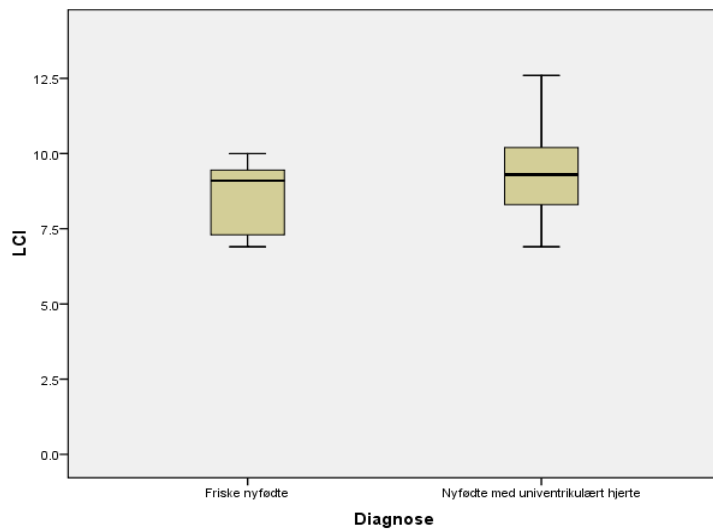
Det var ingen signifikant forskjell i lungefunksjonsvariablene hos de nyfødte barna. Barna med univentrikulært hjerte hadde signifikant lavere  $SpO_2$  enn de friske barna.

FRC og LCI variablene vises også som box-plott i figur 4.2 og 4.3, som er en velegnet måte å benytte når en skal sammenligne grupper. Boksen i sentrum inneholder de 50 % midterste observasjonene, nedre og øvre grense for boksen er henholdsvis 25 % og 75 % -fraktilene. Den svarte streken tvers over boksen betegner median. Utstikker oppover og nedover angir minimums og maksimumsverdiene og indikerer spredning i materialet. Individer som er over  $1\frac{1}{2}$  bokslengde over eller under boksen kalles outliers og er markert med en sirkel. Dersom det er individer som ligger over tre bokslengder over/under boksen, kalles disse ekstremverdier og er markert med en stjerne. (40).



Figur 4.2 Box plott som viser forskjell i FRC (ml/kg) mellom nyfødte med univentrikulært hjerte og friske nyfødte

Det var ingen signifikant forskjell i FRC mellom de nyfødte med univentrikulært hjerte og de friske nyfødte. Men box-plottet viser større spredning i FRC verdiene hos de friske nyfødte enn hos de nyfødte med univentrikulært hjerte. I gruppen nyfødte med univentrikulært hjerte var det en outlier.



*Figur 4.3 Box plott som viser forskjell i LCI mellom nyfødte med univentrikulært hjerte og friske nyfødte*

Box plottet i figur 4.3 viser at det er større spredning i LCI verdien hos de nyfødte med univentrikulært hjerte, enn hos de friske nyfødte. Median av LCI er ganske lik mellom de to gruppene.

## 4.4 Lungefunksjonsvariabler og sirkulasjonsvariabel hos barn med univentrikulært hjerte når de er 3-9 måneder, sammenlignet med 3-9 måneder gamle friske barn.

Lungefunksjonsvariablene og sirkulasjonsvariabelen vises i tabellen under.

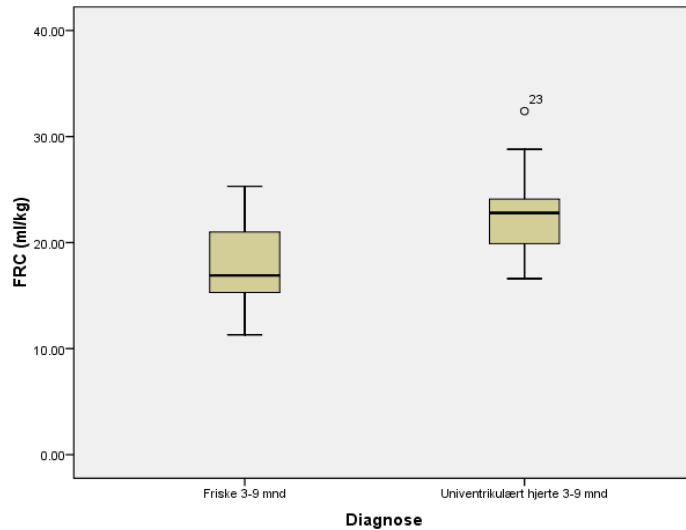
Tabell 4.4 Oversikt over lungefunksjonsvariablene og sirkulasjonsvariabelen ved 3-9 måneders alder

Lungefunksjonsvariabler	Friske	Median (Min-Max)	UVH	Median (Min-Max)	P-verdi
<b>FRC (ml/kg)</b>	n=16	16.9(11.3,25.4)	n=14	22.8(16.6,32.8)	0.005*
<b>LCI</b>	n=16	8.6(6.3,13.0)	n=14	7.9(6.9,10)	0.405
<b>MR<sub>0</sub></b>	n=16	1.6(1.4,2.1)	n=14	1.6(1.3,1.9)	0.212
<b>MR<sub>1</sub></b>	n=16	3.4(2.2,6.8)	n=14	3.2(2.0,5.6)	0.197
<b>MR<sub>2</sub></b>	n=16	14.4(7.5,42.4)	n=14	15.7(6.5,29.6)	0.618
<b>SpO<sub>2</sub></b>	n=16	99(97,100)	n=14	74.5(57,88)	<.001*

FRC= Funksjonelt residualvolum, LCI=Lung clearance index, MR<sub>0</sub>=Moment ratio 0, MR<sub>1</sub>=Moment ratio 1sekund, MR<sub>2</sub>=Moment ratio 2sekund, SpO<sub>2</sub> = oksygenmetning. UVH= univentrikulært hjerte.

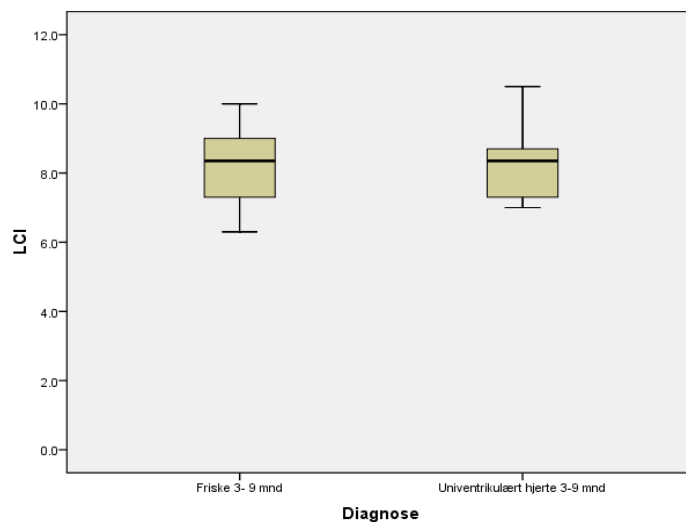
\*Signifikant forskjell, p<0.01

Barn med univentrikulært hjerte har en signifikant høyere FRC(ml/kg) enn de friske barna. De andre lungefunksjonsvariablene viste ikke signifikant forskjell mellom de friske barn og barna med univentrikulært hjerte. Barna med univentrikulært hjerte hadde signifikant lavere SpO<sub>2</sub> enn de friske barna. FRC og LCI verdien vises også som box-plott i figur 4.4. og 4.5.



*Figur 4.4 Box plottet viser forskjell i FRC(ml/kg) mellom 3-9 måneders gamle barn med univentrikulært hjerte og friske 3-9 måneder gamle barn*

Box plottet i figur 4.4 viser at barna med univentrikulært hjerte har høyere FRC verdier enn de friske barna, og at FRC verdiene hos barn med univentrikulært hjerte har litt mindre spredning enn hos de friske barna. Det er en outlier hos barn med univentrikulært hjerte.



*Figur 4.5 Box plott som viser forskjell i LCI hos 3-9 måneders gamle barn med univentrikulært hjerte og friske 3-9 måneder gamle friske barn*



Box plottet i figur 4.5 viser at median av LCI verdien er forholdsvis lik hos barn med univentrikulært hjerte og de friske barna.

## 4.5 Endring av lungefunksjonsvariabler og sirkulasjonsvariabel til barn med univentrikulært hjerte fra de er nyfødte til 3-9 måneders alder.

For å se om det var noen endring i lungefunksjonsvariablene FRC, LCI,  $M_0$ ,  $M_1$  og  $M_2$  og sirkulasjonsvariabelen  $SpO_2$  hos barn med univentrikulært hjerte fra de var nyfødte og til de var 3-9 måneder, ble det gjort en Wilcoxon signed ranks test for parsammenligning av de 11 barna som var med i begge undersøkelsene.

Tabell 4.5 Oversikt over endring i lungefunksjonsvariablene og sirkulasjonsvariabelen hos barn med univentrikulært hjerte fra nyfødt til 3-9 måneder.

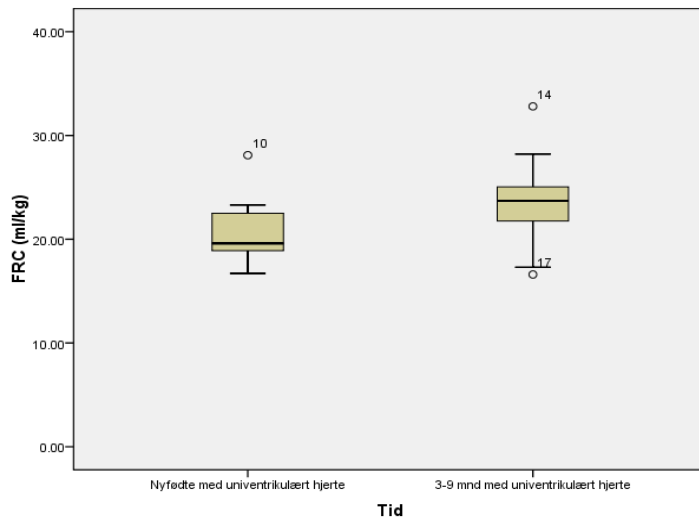
Lungefunksjons verdier (n=11)	Nyfødt Median(Min-Max)	3-9 mnd Median(Min-Max)	Differanse Median(Min-Max)	P-verdi
<b>FRC (ml/kg)</b>	19.6(16.7,28.1)	23.7(16.6,32.8)	1.0(-2.6,16.1)	.350
<b>LCI</b>	9.6(7.6,11.3)	7.8(6.9,10.0)	-.80(-4.4,.60)	.062
<b>MR<sub>0</sub></b>	1.9(1.3,2.2)	1.5(1.3,1.9)	-.33(-.80,.10)	.008*
<b>MR<sub>1</sub></b>	4.1(2.2,7.5)	3.1(2.0,5.6)	-.20(-4.2,.20)	.025*
<b>MR<sub>2</sub></b>	17.1(9.3,48.4)	15.4(7.1,29.6)	-.70(-30.5,4.2)	.248
<b>SpO<sub>2</sub></b>	92(55/99)	74(57/82)	-17(-35,5)	.004*

FRC= Funksjonelt residualvolum, LCI=Lung clearance index, MR<sub>0</sub>=Moment ratio 0, MR<sub>1</sub>=Moment ratio 1sekund, MR<sub>2</sub>=Moment ratio 2sekund, SpO<sub>2</sub> = oksygenmetning. UVH= univentrikulært hjerte.

\*Signifikant endring, p<0.05

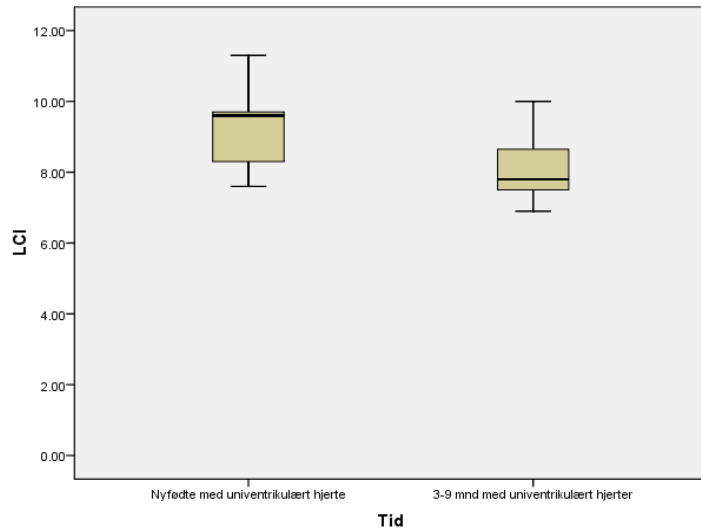
Det var ingen signifikant endring i FRC og LCI, men LCI verdien var noe høyere hos de nyfødte enn hos de 3-9 måneder gamle barn med univentrikulært hjerte. Endring i FRC og LCI verdiene vises i box-plott i figur 4.6 og 4.7. Det var en signifikant endring i ventilasjonsinhomogenitet parametrene moment ratio,  $M_0$  og  $M_1$ . Nyfødte hadde signifikant høyere  $M_0$  og  $M_1$  enn når de var 3-9 måneder. Det var ingen signifikant endring i  $M_2$ .

Endring i moment ratio  $M_0$ ,  $M_1$ ,  $M_2$  hos barn med univentrikulært hjerte vises også i boxplott i figurene 4.8, 4.9 og 4.10. Sirkulasjonsvariabelen  $SpO_2$  viste signifikant lavere  $SpO_2$  når barna var 3-9 måneder.



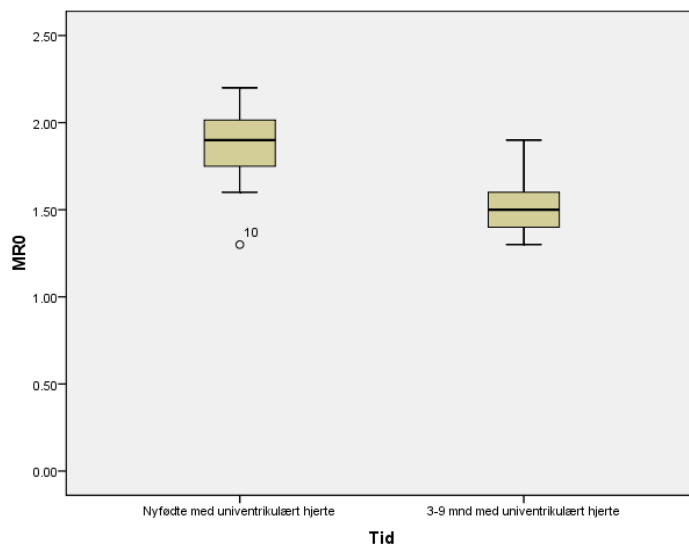
*Figur 4.6 Box plottet viser endring i FRC(ml/kg) hos barn med univentrikulært hjerte fra de var nyfødte og til de var 3-9 mnd.*

Box plottet over viser endring i FRC verdien hos barna med univentrikulært hjerte fra de var nyfødte til de var 3-9 måneder, FRC verdiene er høyere når barn er 3-9 måneder enn når de er nyfødte. Spredningen av FRC verdiene er større hos de 3- 9 måneder gamle barna enn hos de nyfødte. Begge gruppene har outliers.



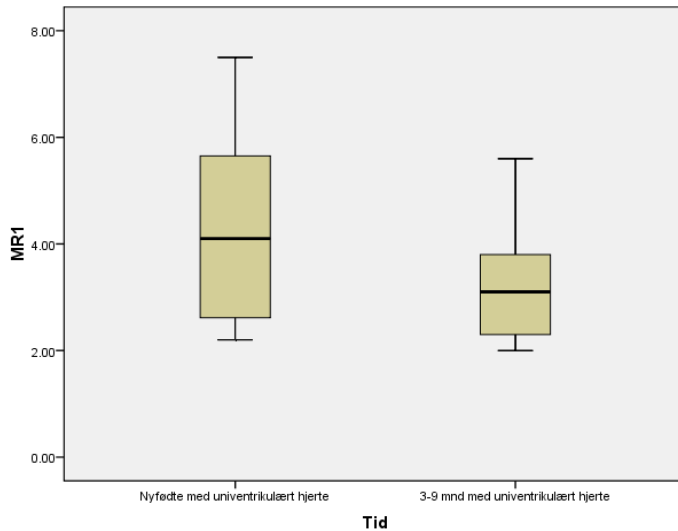
*Figur 4.7 Box plott somt viser endring i LCI hos barn med univentrikulært hjerte fra de var nyfødte til de var 3-9 mnd*

Box plottet i figur 4.7 viser at de nyfødte barn med univentrikulært hjerte har høyere LCI verdier når de er nyfødte enn når de er 3-9 måneder.



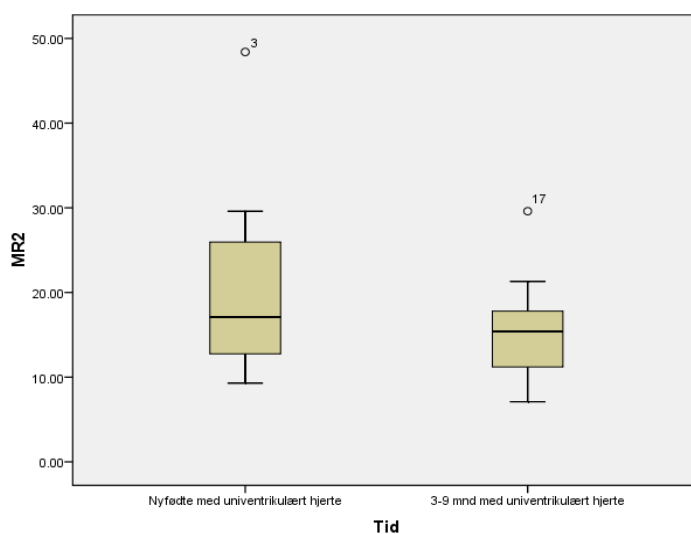
*Figur 4.8 Box plott som viser endring i MR<sub>0</sub> hos barn med univentrikulært hjerte fra de var nyfødt til de var 3-9 måneder.*

Box plottet figur 4.8 viser høyere  $MR_0$  verdier hos de nyfødte barn med univentrikulært hjerte enn når de var 3-9 måneder. Spredning av  $MR_0$  verdiene er litt større når barna er 3-9 måneder gamle. Det var en outlier når barna var nyfødte.



Figur 4.9 Box plott viser endring i  $MR_1$  hos barn med univentrikulært hjerte fra de er nyfødte og til de er 3-9 måneder.

Box plottet i figur 4.9 vise at nyfødte med univentrikulært hjerte har høyere  $MR_1$  verdier, og større spredning i verdiene når de er nyfødte enn når de er 3-9 måneder gamle.



Figur 4.10 Box plott som viser endring  $MR_2$ , hos barn med univentrikulært hjerte fra de er nyfødte og til de er 3-9 måneder.

Box plottet i figur 4.10 viser at median av  $MR_2$  verdien er ganske lik, men det er større spredning i  $MR_2$  verdien hos de nyfødte med univentrikulært hjerte, enn når de er 3-9 måneder. Begge gruppene har outliers.

Til sammenligning var det ingen signifikant endring i lungefunksjonsverdien eller  $S_pO_2$  hos de friske kontrollbarna. Tabellen under viser lungefunksjonsvariablene og sirkulasjonsvariabelen til de friske barn når de var nyfødte og 3-9 måneder.

*Tabell 4.6 Oversikt over endring i lungefunksjonsvariablene og sirkulasjonsvariabelen hos friske barn fra nyfødt til 3-9 måneder*

Lungefunksjons verdier (n=10)	Nyfødt Median(Min-Max)	3-9 mnd Median(Min-Max)	Differanse Median(Min-Max)	P-verdi
<b>FRC(ml /kg)</b>	21.7(14.2,29.5)	19.2(12.1,25.4)	.40(-11.2,13.8)	.507
<b>LCI</b>	8.9(6.9,10.0)	7.7(6.3,10.0)	-1.5(-3.7,2.8)	.475
<b>MR<sub>0</sub></b>	1.8(1.5,1.9)	1.5(1.4,1.9)	-.20(-.50,.30)	.101
<b>MR<sub>1</sub></b>	3.9(2.4,5.0)	3.1(2.2,5.6)	-.65(-2.5,2.6)	.508
<b>MR<sub>2</sub></b>	15.0(9.1,23.0)	11.6(7.5,29.5)	-2.9(-15,19.5)	.959
<b>S<sub>p</sub>O<sub>2</sub></b>	98.5(95,100)	98.5(98,100)	-.00(-2,3)	.457

FRC= Funksjonelt residualvolum, LCI=Lung clearance index, MR<sub>0</sub>=Moment ratio 0, MR<sub>1</sub>=Moment ratio 1 sekund, MR<sub>2</sub>=Moment ratio 2. sekund, S<sub>p</sub>O<sub>2</sub>=oksygenmetning. UVH= univentrikulært hjerte

Det var ingen signifikant forskjell i lungefunksjonsvariablene og sirkulasjonsvariabelen hos de friske barna fra de var nyfødt til de var 3-9 måneder.

## 5. Diskusjon

Først diskuteres studie design, studiens utvalg, valg av metoden multiple breath washout, og valg av statistisk metode. Videre diskuteres funn fra undersøkelsene, og etiske aspekter, før konklusjonen.

### 5.1 Metode

#### 5.1.1 Design

Denne studien er observasjonsstudie. Observasjonelle studier har som formål å kartlegge eller beskrive forandringer hos bestemte grupper individer (32). Observasjonell studiedesign ble valgt fordi man med et slikt design kan studere en gruppe barn med univentrikulært hjerte og sammenligne de med en annen gruppe, i vår studie friske barn og se om det er noen forskjell. Og man kan se om det er noen endring innad i gruppene over tid. Ulempen med et slik studiedesign er at når man sammenligner syke med friske kontroller skal gruppene være mest mulig like i forhold til alder, kjønn, bosted og sosial klasse. Dette kalles også ”matching”(40). I vår studie er det tatt høyde for alderen, det er kun med nyfødte og barn mellom 3-9 måneder i begge gruppene. Kjønn er skjevfordelt i de to gruppene, betydningen av det diskuteres senere i oppgaven. Bosted var umulig å få til å matche fordi barna med univentrikulært hjerte kom fra hele landet, mens de friske kontrollene kom fra Oslo og Akershus. Å undersøke hvilken sosial klasse de tilhørte gjorde vi heller ikke, det er en tidkrevende oppgave og en undersøkelse i seg selv. Vi spurte om foreldrene røykte, men det var for lite antall foreldre som røykte til at vi kunne benytte de dataene. I denne studien var ikke bosted og sosial klasse det viktigste som skulle være likt mellom de to gruppene for å kunne sammenligne FRC og ventilasjonsinhomogenitet. Alder og vekt og selve utførelsen av testen er det viktigste at ”matcher” i forhold til vurdering av FRC og ventilasjonsinhomogenitet.

---

## 5.1.2 Utvalget

### Barn med univentrikulært hjerte

Ved inklusjon av pasienter til en studie er det vesentlig at de utvalgte er representative for pasientgruppen man ønsker å studere. Hovedinklusjonskriteriet var at barna skulle ende opp med en Fontan sirkulasjon. At barna var spontanpustende ved fødsel var også et inklusjonskriterium, fordi man må være spontanpustende for praktisk å kunne gjennomføre lungefunksjonstestene. Eksklusjonskriteriene var fødselsvekt under 2500 g og gestasjonsalder mindre enn 36 uker, fordi vekstretarderte nyfødte eller premature kan ha nedsatt lungefunksjon (37;38). Barn med medfødte deformiteter ble ekskludert fordi deformiteter i thorax kan påvirke lungene og dermed lungefunksjon (39;40).

Inklusjonskriteriene og eksklusjonskriteriene medførte at de sykeste av de syke barna ble ekskludert fra studien, men for få gjennomført lungefunksjonstesten og analysert resultatet riktig måtte inklusjonskriteriene og eksklusjonskriteriene være som beskrevet. En følge av dette kan da være at forskjellen i lungefunksjon kunne vært større mellom barna med univentrikulært hjerte og de friske barna enn det vi fant, hvis de sykeste barna også hadde vært inkludert (30).

Nesten alle barn med univentrikulært hjerte som ble født i studieperioden, og som oppfylte inklusjonskriteriene ble spurt om å delta i studien. Det vil si at de fleste av barn som ble født med univentrikulært hjerte i Norge i studieperioden har deltatt. De inkluderte er derfor representative for populasjonen ”barn med univentrikulært hjerte”.

Antallet barn som ble inkludert i studien var forholdsvis lavt. Årsaken til det er at det fødes få barn med univentrikulært hjerte i Norge. Og det er strenge kriterier for godkjenning av testresultatet, og det gjorde at vi måtte ekskludere en god del tester.

De fleste av de syke barna deltok på alle undersøkelsene. Årsaken til det kan være at lungefunksjonstesting ble lagt til samme dag som den planlagte hjertekontrollen. Frafall fra studien når de ble større skyldtes at noen av barna døde i løpet av studieperioden. Når barna ble større sov de kortere tid på dagen og av den grunn var det noen barn vi ikke fikk testet. Den lave utvalgstørrelsen gjør at generaliserbarheten for denne studien blir svekket. Den lave utvalgsstørrelsen gjør det også vanskelig å finne ut om det var andre faktorer enn den univentrikulære tilstanden som ga endring i lungefunksjon. For eksempel var det ikke

mulig å undersøke om røyking i svangerskapet hadde noen effekt på lungefunksjonen på grunn av det lave antallet med mødre som røykte i denne studien.

### **Friske kontroller**

Et utvalg av friske nyfødte var nødvendig fordi lungefunksjonstester til nyfødte og småbarn er mindre standardiserte enn til større barn. Det finnes også færre publiserte data på referanseverdier. Derfor ble det viktig å ha en kontroll gruppe med friske barn for å kunne sammenligne resultatene. Inklusjonskriteriene for de friske barna var at de var spontanpustende ved fødsel og at de ikke hadde funn ved auskultasjon (lytte med stetoskop) av hjertet, for å sikre at barna ikke hadde hjertefeil. Eksklusjonskriteriene for de friske kontrollene var nesten de samme som for barna med univentrikulært hjerte. Det var like eksklusjonskriterier på vekt og gestasjonsalder for at de to utvalgene skulle bli mest mulig like og sammenlignbare. I utvalget for populasjonen friske nyfødte ble alle de friske kontrollene rekruttert fra fødeavdelingen på Rikshospitalet. Rikshospitalet har ca 20 -25 % plasser til regionspasienter, og de resterende 75-80 % er friske fødekvinne, men muligens med noe ekstra svangerskapspatologi som for eksempel tidligere keisersnitt eller store blødninger, enn den vanlige fødepopulasjonen. Kvinneklinikken har dobbelt så mange tvillingfødsler og preeklampsi (svangerskapsforgiftning) enn andre regionssykehus. De som hadde hatt en komplisert fødsel ble ekskludert fra studien. Det ble kun inkludert barn fra normalforløpende fødsler. De friske fødekvinne søker selv fødeplass på Rikshospitalet. Dette kan gjøre at det er flere ressurssterke kvinner som søker seg fødeplass på Rikshospitalet, men dette finnes det ingen dokumentasjon på. Det finnes heller ingen dokumentasjon på at ressurssterke kvinner føder barn med bedre lungefunksjon. Det var derfor ingen grunn for å inkludere friske nyfødte fra andre sykehus. En annen grunn til at det kun er inkludert nyfødte fra Rikshospitalet er at lungefunksjonsutstyret er så avansert å bruke. Mens studien pågikk ble disse undersøkelsene kun utført på Rikshospitalet i Norge. Lungefunksjonsutstyret kan av praktiske hensyn ikke flyttes til andre sykehus, og dette ville også blitt for tidkrevende.

Det er liten utvalgstørrelse i den friske kontrollgruppen også. En av grunnene til det er de strenge kriteriene for godkjent testresultat. Når barna ble større var det vanskeligere å få de til å sove på dagen, og de våknet lettere under testingen. En annen grunn er at en god del ikke kom tilbake til de resterende undersøkelsene. Årsaken til frafallet kan være at lungefunksjonstesting er tidkrevende, det kan være vanskelig å få satt av en formiddag på



---

grunn av mange forpliktelser hjemme. Noen hadde også lang reiseveg, og valgte av den grunn å trekke seg fra studien. Lungefunksjonsundersøkelsene ble utført når barna var nyfødte, 3, 6 eller 9 måneder gamle. Men på grunn for få godkjente tester og dårlig oppmøte ble 3,6 og 9 måneders undersøkelsene slått sammen til en gruppe.

Informasjonsskjevhet oppstår ved at forsøkspersonene oppgir feilaktig informasjon eller at feilaktig informasjon på annen måte blir registrert under studien (32) I denne studien ligger faren for informasjonsskjevhet i sammenslåingen av lungefunksjonsundersøkelsene fra 3, 6 og 9 måneder til en gruppe fra 3-9 måneder. Mellom 3 og 9 måneder er det en stor aldersforskjell, men for at vi skulle få med nok lungefunksjonstester som var godkjente etter foreløpige retningslinjer, måtte vi ha så stort spenn i alder. FRC blir regnet ut fra ml/ kg og alder vil nok derfor ikke påvirke resultatet. Ventilasjonshomogenitets-parametrenes verdier er ikke påvirket av alder eller vekt. Normal verdien ser ut til å være de samme helt opp i førskolealder (10), og det vil derfor ikke ha noen betydning for studien om det er et alderspenn på 3 – 9 måneder. Barna med univentrikulært hjerte gjennomgikk ikke noe kirurgisk inngrep mellom 3-9 måneder som eventuelt kunne påvirke lungefunksjonen. Validiteten blir derfor ikke truet ved at det er et aldersspenn på 3 -9 måneder.

## 5.2 Lungefunksjonstesting

Det finnes flere tester som beskriver lungefunksjon på ulike måter. I doktorgradsprosjektet til Iren L. Matthews på Rikshospitalet ble det gjort tideflow-volum målinger og single-occlusion test på nyfødte og småbarn. Disse lungefunksjonsundersøkelsene viste at barn med univentrikulært hjerte har redusert tidevolum og stivere lunger enn de friske barna, men de hadde ingen tegn til luftveisobstruksjon (7). Det var behov for å undersøke andre lungefunksjonsparametre som beskriver lungevolum mer fullstendig enn bare en tideflow-volum måling. Det kunne tenkes at lungevolumet ble påvirket av de endrede anatomiske forholdene i lungene som en univentrikulær tilstand medfører. Særlig gjelder dette den økte blodgjennomstrømmingen til lungene (7). Røntgen thorax bilder av barna med univentrikulært hjerte har vist endringer i både form av luftholdighet og blodkar (7). Dermed var det mulig at disse barna ville ha økt ventilasjonsinhomogenitet. Metoden multiple breath washout med et ultralyd flowmeter ble valgt fordi det måler både FRC og ventilasjonsinhomogenitet, og fordi det praktisk sett var mulig å få målt på nyfødte/småbarn som ikke kan samarbeide under testing.

### 5.2.1 Multiple breath washout

Det finnes flere måter å måle FRC på. Det kan gjøres ved å bruke en helkroppspletysmografi for spedbarn eller ulike gass fortynningstester. Spedbarns helkroppspletysmografi måler FRC, men ved bruk av denne metoden må barnet sederes, og det var ikke ønskelig hos denne pasientgruppen. Det ville også være praktisk sett nærmest umulig å få gjennomført helkroppspletysmografi fordi en slik boks må være fast installert. Spedbarns helkroppspletysmografi måler heller ikke ventilasjonsinhomogenitet, og var dermed en uaktuell metode å benytte for oss.

Multiple breath washout er en metode der ulike markørgasser ( $N_2$  eller  $SF_6$ ) kan brukes for å analysere FRC og ventilasjonsinhomogenitet. Dette kan gjøres enten via et massespektrometer eller med et ultralyd flowmeter (36). Massespektrometer er et meget kostbart utstyr. Det tar stor plass og programvaren er ikke kommersielt tilgjengelig. Den ble derfor ikke valgt.

---

Det mangler studier som vurderer bruken av ulike markørgasser, utstyr og standardisering av Multiple breath washout prosedyrer (8). En studie har sammenlignet bruk av ultralyd flowmeter og massespektrometer på friske spedbarn. Denne studien viste ingen signifikant forskjell mellom de to metodene (41). Det er gjort en del studier med multiple breath washout med ultralyd flowmeter og SF<sub>6</sub> som markørgass på førskole barn med cystisk fibrose. Barna i disse studiene er fra 2 år og oppover. Disse studiene har funnet at multiple breath washout avdekker unormal lungefunksjon tidligere enn de andre lungefunksjonsundersøkelser som tideflow volum måling og singel occlusion test (28;42).

Vi valgte å bruke multiple breath washout med ultralyd flowmeter og SF<sub>6</sub> som markørgass. Grunnen til at vi valgte denne metoden var fordi den som tidligere nevnt måler både FRC og ventilasjonsinhomogenitet. Utstyret tar ikke så stor plass, det har hjul og kunne derfor trilles opp til nyfødt intensiv hvor barna med univentrikulært hjerte måtte undersøkes når de var nyfødte. Vi valgte å bruke SF<sub>6</sub> som testgass fordi den er tyngre enn Helium og det blir derfor ikke så lett lekkasje.

Ulemper ved multiple breath washout er at det kan bli lekkasje mellom maskekanten og barnets ansikt fordi barnet snur på hodet, slik at man må ta testen om igjen. En annen ulempe ved testen er at den tar lang tid, og barnet kan våkne opp underveis, da må testen også tas på nytt. En del tester fikk vi ikke gjennomført fordi barnet ikke sovnet igjen. En må ofte gjøre flere tester for å få minimum to godkjente tester. Dette førte til at det ble et forholdsvis lavt antall barn med i studien.

Måleinstrumentet multiple breath washout med ultralyd flowmeter er en forholdsvis ny metode, men det finnes forløpige retningslinjer fra American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) på prosedyren av undersøkelsen (29). De forløpige retningslinjene har satt en variasjonskoeffisient (CV) mellom minimum to målinger, helst tre, til 10 %. Vi har godtatt alle tester med en CV på opptil 10 % variasjonskoeffisient i denne studien, de andre er ekskludert. Når vi sammenlignet målingen av barna med univentrikulært hjerte fra de var nyfødte og frem til 3-9 måneder, fikk vi en statistisk signifikant endring på MR<sub>0</sub> og MR<sub>1</sub>, denne endringen var over 20 % på begge variablene, og er sannsynligvis derfor ikke bare en endring som skyldes variasjon i testene, men en reel endring.

Det er gjort flere studier som har vist at multiple breath washout med Ultralyd flowmeter er et nøyaktig og repeterbart måleinstrument. En studie fra ERS Respiration Journal, viser at FRC hos friske spedbarn målt med Ultralyd flowmeter gav repeterbare målinger av FRC (41). En annen studie av metoden multiple breath washout med Ultralyd flowmeter og SF<sub>6</sub> som markørgass på friske nyfødte og en mekanisk lungemodell viser at denne metoden hadde en høy reproduserbarhet på (5.5±1.7 % intra-subjekt CV) (39).

Reliabilitet kan beskrives som i hvilken grad resultatene er fri for målefeil. Målefeilen kan være en systematisk feil/bias eller tilfeldig feil (31). Lungefunksjonsutstyret vi bruker til å ta FRC og ventilasjonsinhomogenitet er som tidligere nevnt et nytt utstyr og det er få senter i Europa som har erfaring med dette. Lungefunksjonsmaskinen (Exhalyzer<sup>®</sup>D), som kom til Rikshospitalet i 2004 hadde en programmeringsfeil. Det ble dermed feil resultat på alle tester som er tatt på barn under 5 kg fra oppstart av studien i 2004 til og med 1.6.2005. Alle disse undersøkelsene har vi derfor ekskludert for å unngå målefeil. Det ble i februar 2007 utført en oppdatering av programvaren, så alle testene som er tatt etter oppdateringen har vi analysert i den gamle programvaren for at undersøkelsene skal bli sammenlignbare.

Multiple breath washout er avansert lungefunksjonsmetode, vi var derfor kun tre stykker som utførte testen for å hindre målefeil. Vi tre som utførte lungefunksjonstestene er erfarne inne lungefunksjonstesting og vi har deltatt på ERS "school course in infant pulmonary testing". Vi har også fått opplæring fra firmaet som produserer lungefunksjonsmaskinen i Sveits.

### **5.2.2 Etikk**

Etiske overveielser vedrørende forskningsvirksomhet er først og fremst knyttet til prinsippene om frivillighet, informert samtykke, anonymisering og risikovurdering (30).

Barna i studien kunne ikke selv gi sitt samtykke, så vi innhentet informert samtykke fra foreldrene. Vi ga både muntlig og skriftlig informasjon, før foreldrene signerte samtykke. Vi informerte også om at deltagelsen var frivillig, og at de kunne trekke seg når de ønsket, uten at det gikk ut over behandlingen av barnet.

Barn og forskning kan være et etisk dilemma, særlig forskning på veldig syke barn. Men samtidig er det viktig at det blir forsket på barn (43). Forskning gir økt kunnskap og dermed

---

bedre behandlingsmuligheter. Det er viktig at en er nøye på å følge retningslinjer for forskningsetikk.

Univentrikulært hjerte er en veldig alvorlig sykdom, og en del av barna dør. Det var derfor viktig for oss å gi foreldrene/foresatte forståelig og nok informasjon om studien før de signerte samtykkeerklæringen. Det var også viktig å presisere at om de ikke ønsket å delta i studien ville det ikke få konsekvenser for behandlingen av barnet. Det er av stor betydning at foreldre/foresatte til syke barn ikke føler seg presset til at barnet deltar i en studie, hvis de ikke ønsker det. De er allerede i en vanskelig situasjon, og det er viktig at vi som helsepersonell tenker på dette.

For oss var det også viktig å gjøre undersøkelsessituasjon så trygg som mulig. Vi var derfor alltid to som deltok under lungefunksjonsundersøkelsen. Og hos de hjertesyke barna var det alltid en lege til stede. Foreldrene/foresatte fikk være til stede under testingen om de ønsket det. Undersøkelsene var ikke smertefulle og medførte ingen risiko. Vi overvåket barnets oksygenmetning, puls og respirasjon gjennom hele undersøkelsen. Foreldrene/foresatte fikk rede på resultatet av lungefunksjonstesten samme dag som barnet deres ble undersøkt. Hvis de friske barna viste unormal lungefunksjon, ble de fulgt opp poliklinisk på Rikshospitalet.

Alle data som har blitt lagret er behandlet konfidensielt. Dataene vil bli lagret med mulighet for personidentifikasjon frem til sommeren 2013, dersom det skulle bli aktuelt med en oppfølgings undersøkelse. Hvis ikke dette blir aktuelt, vil dataene da bli anonymisert. Resultatene av undersøkelsene er samlet i denne oppgaven. I oppgaven vil det ikke bli presentert opplysninger som kan avsløre barnets identitet. Foreldrene har blitt opplyst om at de har innsynsrett i data som er lagret om barnet deres, så lenge prosjektet pågår.

Resultatene er håndtert av undertegnede, veileder og andre ansatte som har deltatt i studien. Vi har forsøkt å begrense antallet personer som fikk håndtere data. Det er derfor kun veiledere og to prosjektskykepleiere som har fått håndtere data i denne studien. Før studien startet var det innhentet godkjenning fra Regional komité for medisinsk forskningsetikk, Øst-Norge og meldt Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste AS.

## 5.3 Resultater

### 5.3.1 Oppsummering av resultatet

Barna med univentrikulært hjerte var signifikant eldre ved første undersøkelse i nyfødtp perioden enn de friske kontrollene. Det var ingen signifikant forskjell i alder når barna var 3-9 måneder.

Det var ingen statistisk signifikant forskjell i vekt og kjønn.

**Det var ingen signifikant forskjell i lungefunksjonsvariablene hos barna med univentrikulært hjerte kontra de friske barna, da de var nyfødte.**

Nyfødte med univentrikulært hjerte hadde signifikant lavere  $S_{pO_2}$  enn de friske nyfødte se tabell 4.3

**Barn med univentrikulært hjerte hadde signifikant høyere FRC enn de friske barna ved 3- 9 måneders alder (tabell 4.4.)**

Barn med univentrikulært hjerte hadde signifikant lavere  $S_{pO_2}$  enn de friske barn ved 3- 9 måneders alder, se tabell 4.4.

**Barn med univentrikulært hjerte hadde signifikant endring i  $MR_0$  og  $MR_1$  mellom nyfødt undersøkelsen og 3-9 måneders alder (tabell 4.5).**

FRC, LCI og  $MR_2$  viste ingen signifikant forskjell

Det var ingen signifikant forskjell i lungefunksjonsvariablene eller sirkulasjonsvariablene hos de friske barna fra de var nyfødte og til de var 3-9 måneder.

### 5.3.2 Demografiske data.

Vi fant en signifikant forskjell i alder hos nyfødte med univentrikulært hjerte og de friske kontrollene (tabell 4.2). Det kommer av at noen av barna med univentrikulært hjerte ble undersøkt når de var fire dager i stedet for tre. Grunnen til det var at de var til mange undersøkelser. Noen kom fra lokalsykehuset, noen var for syke og urolige på tredje levedøgn og ble derfor undersøkt fjerde levedøgn i stedet. De friske kontrollene derimot ble alltid tatt på tredje dag, fordi de ble utskrevet denne dagen. Lødrup-Carlsons undersøkelse av lungefunksjon hos friske nyfødte i løpet av de første fem levedager viste ingen forskjell fra dag tre til fire (44). Vi antar derfor at det ikke hadde noen betydning for studien om lungefunksjonen ble målt tredje eller fjerde dag. Det som var viktig var at barna med univentrikulært hjerte ble undersøkt før første hjerteoperasjon, som oftest blir utført fjerde eller femte levedøgn. Hjerteoperasjonen gjør at blodstrømmen til lungene blir endret, og det påvirker lungevolum og lungecompliance (7).

Det var ingen signifikant forskjell i alder når barna var 3 - 9 måneder (tabell 4.2). 3,6 og 9 måneders undersøkelsene ble som tidligere nevnt, slått sammen til en gruppe på grunn av så få data på hver av undersøkelsene.

Det var ingen statistisk signifikant forskjell på kjønn mellom barna med univentrikulært hjerte og de friske kontrollene, men hvis en ser på prosent av jenter og gutter med univentrikulært hjerte og frisk kontrollene, så var 70 % av de nyfødte og 71 % av barna mellom 3-9 mnd med univentrikulært hjerte gutter. Noe som er klart flere gutter i gruppen med hjertesyke. Hos de friske nyfødte var bare 35 % gutter, og 31 % gutter når de var mellom 3-9 mnd. Hvorfor det var så mange jenter i kontrollgruppen tror jeg er tilfeldig. Dette fordi de friske barna var tilfeldig utvalgt på dager hvor vi undersøkte lungefunksjon. At det er flere gutter i gruppen med hjertesyke barn er nok ikke tilfeldig. Det er flere gutter enn jenter som blir født med hjertefeil (20).

FRC regnes ut fra kroppsvekten i ml/kg og det vil derfor være lite sannsynlig at kjønn vil ha noen innvirkning på resultatene av FRC. Ventilasjonshomogenitet ser ut til å være uforandret fra nyfødt til voksen alder uavhengig av alder, høyde, vekt og kjønn (8). Det har sannsynligvis derfor ingen betydning for resultatet av ventilasjonshomogenitet om det er flere gutter i gruppen med univentrikulært hjerte og flere jenter i gruppen friske kontroller.

### 5.3.3 Funksjonelt residual volum

Vi fant ingen signifikant forskjell i FRC mellom barna med univentrikulært hjerte og de friske barna da de var nyfødte (tabell 4.3).

Vi hadde forventet å finne en redusert FRC hos barn med univentrikulært hjerte da de var nyfødte på grunn av den økte blodgjennomstrømmingen til lungene som nyfødte med univentrikulært hjerte har. Tidligere undersøkelser i lungefunksjonsstudien på Rikshospitalet har vist at barn med univentrikulært hjerte har redusert lungevolum og lav lungecompliance, det vil si stivere lunger (6). Vi hadde forventet at FRC også skulle være redusert. En mulig forklaring på den normale FRC, til tross for økt blodtilførsel til lungene, kan være at FRC økes som en kompensatorisk mekanisme for å hindre kollaps av lungene. Når lungene er stivere har de lettere for å kollapse. Lungevev som har kollapset bidrar ikke til oksygenering og barnets pustemønster vil automatisk forsøke å hindre dette. FRC kan økes ved at barnet tømmer lungene mindre ved utpust. Det gjøres ved at glottis delvis lukkes ved utpust (45). Vi har funnet at noen av de nyfødte barna med univentrikulært hjerte hadde hyperinflasjon (6) og dette kan støtte denne teorien.

Vi fant derimot at barn med univentrikulært hjerte hadde signifikant høyere FRC enn de friske barna når de var 3-9 måneder (tabell 4.4). Vi hadde forventet å finne at FRC var normalisert når barna var blitt 3- 9 måneder, fordi de da hadde vært gjennom først hjerteoperasjon som regulerer blodgjennomstrømmingen til lungene så den blir mere normal.

For høy FRC forekommer vanligvis i forbindelse med airtrapping i forbindelse med luftveisobstruksjon (7;46). I doktorgradsprosjektet til Iren Matthews ble det funnet at større barn (8-16 år) med Fontan sirkulasjon hadde air-trapping (14). Det er derfor interessant at vi fant forhøyet FRC, noe som kan indikere air-trapping hos barn allerede fra 3- 9 måneders alder. Airtrapping er unormal tilbakeholdelse av luft i lungene etter ekspirasjon. Det vil si lungevolum som ikke kommuniserer eller kommuniserer langsommere med de sentrale luftveier under normal pusting (8).

Luftveisobstruksjon kan være årsak til at luftveiene faller sammen, slik at luften perifert for sammenfallet ikke slipper ut (airtrapping) (15). Det ble ikke funnet luftveisobstruksjon ved tideflow-volum måling av barn og heller ikke ved avansert lungefunksjonstesting hos større barn. Det er derfor mindre sannsynlig at luftveisobstruksjon er årsaken til forhøyet FRC.



---

Hva som fører til de økte FRC verdiene er et vanskelig, men interessant spørsmål. En forklaring kan være redusert blodgjennomstrømming til lungene etter operasjonen. Ved 3-9 måneder er blodgjennomstrømmingen til lungene redusert hos barna med univentrikulært hjerte. De fikk i nyfødtp perioden operert inne en GoreTex-forbindelse som forsyner lungene med blod. Denne blir etter hvert for liten i forhold til barnets størrelse. Redusert blodgjennomstrømming i lungene kan tenkes å gi plass til mer luft i lungene og dermed mulighet for økt FRC.

Økt FRC kan også være forårsaket av selve hjerteoperasjonen, som kan gi forandring av respirasjonsmuskler og brystveggfunksjonen, og dermed påvirker den elastiske rekylfunksjon (tilbakefjæringskraften) til thorax-veggen. Dersom thorax-veggen blir stivere etter gjennomgåtte operasjoner vil den kunne holde seg mer utspent og dermed øke FRC. Det ble funnet en sammenheng mellom antall gjennomgåtte thoracotomier og airtrapping hos større barn med univentrikulært hjerte, som kan støtte denne teorien (14).

Resultatene av FRC angitt i ml/kg er tilsvarende til andre undersøkelser. Referanse verdiene på FRC varierer fra 17.7 til 22 litt avhengig av hvilken målemetode som er brukt (36). Det er ikke så mange studier av FRC verdier på friske spedbarn, ved bruk av metoden multiple breath washout med Ultralyd flowmeter og SF<sub>6</sub> som markørgass. Men av de studiene som er gjort på friske nyfødte ligger FRC verdien fra 17.7-18.8 (tabell 3.1) ved bruk av Multiple breath washout med ultralyd flowmeter og SF<sub>6</sub> gass (36). FRC verdien vi fant på de nyfødte i vår studie var 21,2 hos de friske nyfødte og 20,9 hos de nyfødte med univentrikulært hjerte (tabell 4.3). Det er ikke fastsatt noen referanse verdier på FRC ved bruk av metoden multiple breath washout. Årsaken til at vi fikk litt høyere FRC verdier enn de tre studiene i tabell 3.1 er vanskelig å vite. Studiene i tabell 3.1 har et lite antall nyfødte, men det hadde vi også i vår studie. Det var stor variasjon mellom verdiene både i de tre studiene i tabell 3.1, og i vår studie. Det er derfor vanskelig å gi noen konklusjon på våre verdier kontra verdiene i de tre studiene i tabell 3.1. Men det viser viktigheten av å ha en kontrollgruppe når en benytter nytt og avansert testutstyr.

Det er vanligst å beskrive FRC i ml/kg. Man kan også bruke en ligning som kun inkluderer høyde, men den er beregnet for bruk med Helium som markørgass og ikke SF<sub>6</sub>. Vi valgte derfor å bruke ml/kg.

### 5.3.4 Ventilasjonshomogenitet

Vi fant ingen signifikant forskjell i ventilasjonshomogenitet mellom barna med univentrikulært hjerte og de friske barna når de var nyfødte (tabell 4.3). Men det var en tendens til høyere verdier av LCI,  $MR_0$ ,  $MR_1$  og  $MR_2$  hos barn med univentrikulært hjerte (tabell 4.3). Ved undersøkelse av endring i ventilasjonshomogenitet fra barna var nyfødt til de ble 3-9 måneder fant vi en statistisk signifikant høyere  $MR_0$  og  $MR_1$  hos barna med univentrikulært hjerte når de var nyfødte enn når de var 3-9 måneder (tabell 4.5). Hos de friske barna var  $MR_0$  og  $MR_1$  uendret. Dette tyder på at ventilasjonsfordeling er langsommere hos barna med univentrikulært hjerte når de er nyfødte.

Ventilasjonshomogeniteten er forhøyet når lungene trenger lenger tid på å ventilere seg(8). Vi hadde forventet å finne økt ventilasjonshomogenitet hos barna med univentrikulært hjerte på grunn av den økte blodgjennomstrømningen til lungene.

De fleste studier som er gjort på ventilasjonshomogenitet med metoden Multiple breath washout er gjort på barn med cystisk fibrose. Disse studiene viser forhøyet LCI og MR hos barn med cystisk fibrose på grunn av perifer luftveisobstruksjon (26). Siden det ikke ble funnet tegn til luftveisobstruksjon ved de andre lungefunksjonsundersøkelsene og FRC var normal, er det vanskelig å forklare den høye ventilasjonshomogeniteten som resultat av en luftveisobstruksjon. Metoden multiple breath washout har høy sensitivitet for luftveispatologi, spesielt perifer luftveisobstruksjon, men den gir ingen informasjon om mekanismene bak inhomogeniteten (8). Perifer luftveisobstruksjon kan gi forandring i ventilasjon av enkelte lungeavsnitt, noe som fører til langsommere ventilering av lungene og høyere ventilasjonshomogenitet (8). Det er mulig at metoden multiple breath washout er mer sensibel for perifer luftveisobstruksjon enn andre lungefunksjonsundersøkelser. Men siden metoden er avansert og det er få som utfører metoden, er det til nå gjort for få studier til å kunne konkludere med dette. To studier har målt LCI hos barn med astma. De viste at LCI var forhøyet, men LCI verdien falt etter behandling med bronkodilaterende medisin. Bronkodilaterende medisin gjør at luftveisobstruksjon blir redusert. Den ene av disse studiene viste at barn med cystisk fibrose hadde forhøyet LCI, men responderte ikke på bronkodilaterende medisiner (38). Grunnen til forhøyet LCI hos disse to gruppene var perifer luftveisobstruksjon.

---

Barn med univentrikulært hjerte kan ha økt blodgjennomstrømming til lungene før første operasjon som korrigerer blodstrømmen. Om den økte blodstrømmen påvirker ventilasjonsinhomogeniteten har jeg ikke klart å finne noen studie på.

Tolking av ventilasjonsinhomogenitet hos nyfødte er komplisert på grunn av pustemønster. Pustemønsteret hos nyfødte er mer variabelt enn hos eldre barn, og det er signifikant forskjell i minuttventilasjon, dødrum i luftveiene under tidalvolum og tidalvolum / FRC i de første dager og måneder i livet. Det kan gi ukompensert høye ventilasjonsinhomogenitetsverdier (46). Nyfødte med univentrikulært hjerte har raskere respirasjonsfrekvens enn frisk barn (6). Det kan være en mulig årsak til signifikant høyere ventilasjonsinhomogenitet når barna var nyfødte, enn da de var 3-9 måneder. Det er ingen studier meg bekjent, som har undersøkt akkurat dette.

Vi fant ingen signifikant forskjell i ventilasjonsinhomogenitet mellom barna med univentrikulært hjerte og de friske barna i kontrollgruppen da de var 3-9 måneder (tabell 4.4). Vi hadde heller ikke forventet å finne noen forskjell i ventilasjonsinhomogenitet når de var 3-9 måneder. Dette fordi hjerteoperasjonen normaliserer blodgjennomstrømmingen til lungene, og tidligere lungefunksjonsundersøkelser hos nyfødte med univentrikulært hjerte viser at redusert lungevolum, lav compliance og lav resistance normaliserte seg etter første operasjon. Det er derfor en mulighet for at normaliseringen av ventilasjonsinhomogenitet i forhold til de friske barna skyldes hjerteoperasjonen barna med univentrikulært hjerte gjennomgikk da de var 4 dager gamle. Normal ventilasjonsinhomogenitet tyder på at det ikke forligger noen perifer luftveisobstruksjon. Det ble heller ikke funnet tegn til luftveisobstruksjon ved de andre lungefunksjonsundersøkelsene som er utført i doktorgradsprosjektet til Iren Matthews (7).

Vi fant høyere verdier av ventilasjonsinhomogenitet enn data fra andre studier viser. Ventilasjonsinhomogenitets-parametrene finnes det veldig lite referansemateriale på. Det er gjort noen studier på friske barn i England og Sverige som har funnet LCI verdier fra 6.2 til 6.8.(10). LCI verdiene på de friske barna i vår studie var 9.0 da de var nyfødte og 8.6 da de var mellom 3- 9 måneder. Vi fikk mye høyere LCI verdi enn de publiserte studiene, uvisst av hvilken grunn. Men det viser viktigheten av å ha en frisk kontrollgruppe som referansegruppe.

Moment ratio er det ingen referanseverdier på, de fleste studier som er publisert har benyttet annet utstyr enn ultralyd flowmeter og SF<sub>6</sub> gass. Det viser igjen viktigheten av å ha en kontrollgruppe når en bruker nytt utstyr som det ikke er publisert så mye data på.

---

## 5.4 Konklusjon

Denne studien har vist at FRC og ventilasjonsinhomogenitet hos barn med univentrikulært hjerte er forskjellig fra de friske barna. De har normal FRC når de er nyfødte, men FRC blir forhøyet gjennom første leveår sammenlignet med friske barn. De har tendens til økt ventilasjonsinhomogenitet sammenlignet med friske barn når de er nyfødte, men ventilasjonsinhomogenitets-parametrene normaliseres gjennom første leveår, når en sammenligner med de friske barna i kontrollgruppen. Det at barn med univentrikulært hjerte har økt FRC ved 3- 9 måneders alder kan tyde på at de har airtrapping.

### **Framtidig perspektiv**

Utviklingen i behandlingen av barn med univentrikulært hjerte har gjort at flere barn overlever. Vi vet at lungefunksjonen hos barna med univentrikulært hjerte er forskjellig fra friske barn, og det er derfor viktig å følge opp dette videre.

Siden lungefunksjonsutstyret er nytt og avansert å bruke, og det kun er noen få senter i Europa som bruker dette utstyret, vil det være viktig og spennende å undersøke et større antall barn med univentrikulært hjerte for å få et bedre bilde på lungefunksjonsutviklingen til barn med denne diagnosen. Det finnes heller ikke standardiserte referanseverdier på ventilasjonsinhomogenitet. Vi hadde et lite antall barn til undersøkelse i studien, og det ville også vært spennende å undersøke flere friske barn for å kunne etablere et referansemateriale. Det er mange aspekter ved lungefysiologi og det er interaksjoner mellom kretsløpet og respirasjonssystemet, som er ukjente hos barn med univentrikulært hjerte. Forhåpentligvis vil det økte antall barn som overlever med en Fontan sirkulasjon gi oss mer erfaring og økt kunnskap om deres lungefunksjon. Det er derfor viktig at sykehus som opererer og behandler barn med univentrikulært hjerte også har erfaring og kjennskap til utredning og behandling av respirasjonsproblemer.

## 6. Referanser

### Reference List

- (1) Meberg A, Otterstad JE, Froland G, Lindberg H, Sorland SJ. Outcome of congenital heart defects--a population-based study. *Acta Paediatr* 2000 Nov;89(11):1344-51.
- (2) Thaulow E, Lindberg H, Norgard G, Lunde P, Hals J. [Long-term follow-up of patients with congenital heart defects]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000 Feb 28;120(6):684-6.
- (3) Mæhlum S, al og h. Fysisk aktivitet for mennesker med funksjonsnedsettelse anbefalinger. Oslo: Sosial- og helsedirektoratet; 2004.
- (4) Bjørnstad PG, Foreningen for hjertesyke barn. Mitt barn har hjertefeil. Oslo: Foreningen for hjertesyke barn; 2003.
- (5) Fontan F, Mounicot FB, Baudet E, Simonneau J, Gordo J, Gouffrant JM. ["Correction" of tricuspid atresia. 2 cases "corrected" using a new surgical technic]. *Ann Chir Thorac Cardiovasc* 1971 Jan;10(1):39-47.
- (6) Matthews IL, Kaldestad RH, Bjornstad PG, Thaulow E, Gronn M. Preoperative lung function in newborn infants with univentricular hearts compared with healthy controls. *Acta Paediatr* 2007 Jan;96(1):44-8.
- (7) Matthews IL, Universitetet i Oslo, Det medisinske fakultet. Lung function in children with univentricular hearts. 2009.
- (8) Eber E, Hammer J. Paediatric pulmonary function testing. 2005.
- (9) Aurora P. Multiple-breath washout in preschool children--FRC and ventilation inhomogeneity. *Paediatr Respir Rev* 2006;7 Suppl 1:S14-S16.
- (10) Gustafsson PM. Inert gas washout in preschool children. *Paediatr Respir Rev* 2005 Dec;6(4):239-45.
- (11) Latzin P, Thamrin C, Kraemer R. Ventilation inhomogeneities assessed by the multibreath washout (MBW) technique. *Thorax* 2008 Feb;63(2):98-9.
- (12) Sulc J, Samanek M, Zapletal A, Voriskova M, Hucin B, Skovranek J. Lung function in VSD patients after corrective heart surgery. *Pediatr Cardiol* 1996 Jan;17(1):1-6.

- 
- (13) Lubica H. Pathologic lung function in children and adolescents with congenital heart defects. *Pediatr Cardiol* 1996 Sep;17(5):314-5.
  - (14) Matthews IL, Fredriksen PM, Bjornstad PG, Thaulow E, Gronn M. Reduced pulmonary function in children with the Fontan circulation affects their exercise capacity. *Cardiol Young* 2006 Jun;16(3):261-7.
  - (15) Giæver P. *Lungesykdommer*. 2. utg ed. Oslo: Universitetsforl; 2008.
  - (16) *Menneskets fysiologi* [computer program]. Oslo: Universitetsforl; 1992.
  - (17) Wyller VB, Brodal P, Toverud KC. *Det friske og det syke mennesket cellebiologi, anatomi, fysiologi : mikrobiologi, patofysiologi, farmakologi, klinisk medisin*. Oslo: Akribe; 2005.
  - (18) Den Norske legeforening. *Veileder i generell pediatri - nettverson*. 2010.
  - (19) Kaulitz R, Hofbeck M. Current treatment and prognosis in children with functionally univentricular hearts. *Arch Dis Child* 2005 Jul;90(7):757-62.
  - (20) Eskedal L, Hagemo PS, Eskild A, Aamodt G, Seiler KS, Thaulow E. Survival after surgery for congenital heart defects: does reduced early mortality predict improved long-term survival? *Acta Paediatr* 2005 Apr;94(4):438-43.
  - (21) Opdahl H. *Oksygentransport og oksygeneringssvikt kortfattet oversikt over fysiologi, patofysiologi og behandling, med vekt på respiratoriske og sirkulatoriske problemer hos akutt- og intensivpasienter*. Rev. utg. ed. Oslo: AGA; 2008.
  - (22) Skovby F, Schiøtz PO. *Praktisk pædiatri*. 2. udg ed. København: Munksgaard; 2006.
  - (23) Matthews IL, Bjornstad PG, Kaldestad RH, Heiberg L, Thaulow E, Gronn M. The impact of shunt size on lung function in infants with univentricular heart physiology. *Pediatr Crit Care Med* 2009 Jan;10(1):60-5.
  - (24) Sano S, Ishino K, Kado H, Shiokawa Y, Sakamoto K, Yokota M, et al. Outcome of right ventricle-to-pulmonary artery shunt in first-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome: a multi-institutional study. *Ann Thorac Surg* 2004 Dec;78(6):1951-7.
  - (25) Ruud E, Holmstrom H, Thaulow E. [Fontan circulation is associated with thrombosis]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2003 May 15;123(10):1342-4.
  - (26) Stocks J. *Infant respiratory function testing*. New York: Wiley-Liss; 1996.
  - (27) Gappa M, Colin AA, Goetz I, Stocks J. Passive respiratory mechanics: the occlusion techniques. *Eur Respir J* 2001 Jan;17(1):141-8.

- (28) Aurora P, Bush A, Gustafsson P, Oliver C, Wallis C, Price J, et al. Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Feb 1;171(3):249-56.
- (29) Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Jun 15;175(12):1304-45.
- (30) Laake P, Benestad HB. *Forskningsmetode i medisin og biofag*. Oslo: Gyldendal akademisk; 2004.
- (31) Svensson E, Laake P, Hjartåker A. *Hva skal måles og hvordan?* 2007.
- (32) Laake P. *Epidemiologiske og kliniske forskningsmetoder*. Oslo: Gyldendal akademisk; 2007.
- (33) Lund T. *Innføring i forskningsmetodologi*. Oslo: Unipub; 2002.
- (34) *Eco medics. General Information*. 2002.
- (35) Stocks J, Quanjer PH. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. *ATS Workshop on Lung Volume Measurements. Official Statement of The European Respiratory Society. Eur Respir J* 1995 Mar;8(3):492-506.
- (36) Hulskamp G, Pillow JJ, Dinger J, Stocks J. Lung function tests in neonates and infants with chronic lung disease of infancy: functional residual capacity. *Pediatr Pulmonol* 2006 Jan;41(1):1-22.
- (37) Aurora P, Kozłowska W, Stocks J. Gas mixing efficiency from birth to adulthood measured by multiple-breath washout. *Respir Physiol Neurobiol* 2005 Aug 25;148(1-2):125-39.
- (38) Horsley A. Lung clearance index in the assessment of airways disease. *Respir Med* 2009 Jun;103(6):793-9.
- (39) Schibler A, Hall GL, Businger F, Reinmann B, Wildhaber JH, Cernelc M, et al. Measurement of lung volume and ventilation distribution with an ultrasonic flow meter in healthy infants. *Eur Respir J* 2002 Oct;20(4):912-8.
- (40) Aalen OO, Frigessi A. *Statistiske metoder i medisin og helsefag*. Oslo: Gyldendal akademisk; 2006.
- (41) Pillow JJ, Ljungberg H, Hulskamp G, Stocks J. Functional residual capacity measurements in healthy infants: ultrasonic flow meter versus a mass spectrometer. *Eur Respir J* 2004 May;23(5):763-8.



- (42) Aurora P. Multiple-breath inert gas washout test and early cystic fibrosis lung disease. *Thorax* 2010 May;65(5):373-4.
- (43) Ruyter KW, Førde R, Solbakk JH. *Medisinsk og helsefaglig etikk*. 2. utg ed. Oslo: Gyldendal akademisk; 2007.
- (44) Lodrup-Carlsen KC, Carlsen KH. Lung function in awake healthy infants: the first five days of life. *Eur Respir J* 1993 Nov;6(10):1496-500.
- (45) Kosch PC, Stark AR. Dynamic maintenance of end-expiratory lung volume in full-term infants. *J Appl Physiol* 1984 Oct;57(4):1126-33.
- (46) Pillow JJ, Frerichs I, Stocks J. Lung function tests in neonates and infants with chronic lung disease: global and regional ventilation inhomogeneity. *Pediatr Pulmonol* 2006 Feb;41(2):105-21.

## **7. VEDLEGG**

- I. Forespørsel om å delta i forskningsprosjekt om måling av lungefunksjon hos barn med medfødt hjertefeil**
- II. Informasjon om måling av lungefunksjon hos friske nyfødte**

Barnets navn:

Barnets fødselsdato:

Postadresse:  
0027 OSLOBesøksadresse:  
Sognsvannsvn. 20Sentralbord: 23 07 00 00  
Dir. linje: 23 07 44 94  
(I. Matthews)  
Dir. linje: 23 07 30 79  
(Kaldestad)  
Dir. linje: 23 07 45 75  
(Grønn)  
Telefaks: 23 07 45 10iren.matthews  
@rikshospitalet.noruna.helen.kaldestad  
@rikshospitalet.no

Org.nr. NO 987 399 708 M

## Forespørsel om å delta i forskningsprosjekt

### om måling av lungefunksjon hos barn med medfødt hjertefeil



#### Hvorfor ønsker vi å måle lungefunksjonen hos barn med medfødt hjertefeil?

Barn med medfødt hjertefeil trenger nøye oppfølging og behandling. Barnas hjertefeil kan også påvirke lungene til barnet. Det har tidligere ikke vært vanlig å måle lungefunksjonen til spedbarn og nyfødte fordi man ikke har hatt metoder til dette. Det er nå utviklet metoder for å gjøre det. Vi ønsker derfor å gjøre en studie der vi følger opp barn med medfødt hjertefeil for å se hvilken innvirkning hjertefeilen og behandlingen av denne har på lungene. Vi ønsker å undersøke lungefunksjonen og vi ønsker å vurdere hvor mye symptomer barnet har fra luftveiene. Vi ønsker å undersøke barn med singel ventrikkel dvs. et hjertepumpekammer. Barna skal fortrinnsvis undersøkes før kirurgisk behandling og ved poliklinisk kontroll på Barnehjerteseksjonen.

#### Hvordan måler vi lungefunksjonen hos spedbarn og småbarn?

I barnets første levemåneder måler vi lungefunksjonen under naturlig søvn. Barnet puster da inn i en maske som ligger over nese og munn. Masken er koblet opp mot en datamaskin som kan måle barnets pust, en tideflowmåling. Ved å blokkere luftveiene meget kortvarig, vil vi kunne beregne lungenes elastisitet og motstand. Deretter puster barnet inn luft med en liten mengde (5%) SF6, som er en gass som ikke taes opp av lungene, men fordeles i luften i lungene. Slik kan vi regne ut lungenes størrelse. Testen er ikke smertefull eller skadelig for barnet. Hvor lang tid undersøkelsen tar er avhengig av hvor godt barnet sover. Det er ingen kjent risiko ved undersøkelsen. Dersom barnet nylig har hatt en forkjølelse kan vi ikke måle lungefunksjonen pålitelig.

#### Taushetsplikt og lagring av data

Alle data som lagres vil bli behandlet konfidensielt. Prosjektet er planlagt avsluttet juli 2007, men dataene vil bli lagret med mulighet for personidentifikasjon til sommeren 2013 dersom det skulle være aktuelt med en oppfølgings undersøkelse. I så fall vil dere bli kontaktet på nytt med en forespørsel om å delta igjen. Dersom det ikke blir aktuelt, vil dataene da bli anonymisert. Resultatene av

undersøkelsene vil bli samlet i en rapport. Denne rapporten eller deler av den kan bli publisert i vitenskapelige tidsskrifter eller presenteres ved vitenskapelige møter. I rapporten vil det ikke bli publisert eller presentert opplysninger som kan avsløre barnets identitet. Prosjektet er meldt Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste AS og prosjektet er tilrådd av regional komité for medisinsk forskningsetikk. Dere har rett til innsyn i opplysningen som er lagret om barnet så lenge prosjektet pågår.

### Frivillighet

Det er helt frivillig om dere vil la barnet deres delta i denne studien. Dere trenger ikke å oppgi noen årsak dersom dere velger å avstå. Dersom dere skulle endre mening underveis, kan dere når som helst avslutte deltakelsen i undersøkelsen uten å oppgi noen grunn for dette. Vi er takknemlig for om dere vil bidra, men vi har også forståelse for om dere vil reservere dere. Vi vil behandle barnet med den største forsiktighet og vil besvare alle spørsmål så godt det lar seg gjøre.

### Foreldre/foresattes tillatelse

Etter å ha lest denne pasient informasjonen og hatt mulighet til å stille og har fått svar på supplerende spørsmål, gir jeg min tillatelse til at mitt barn deltar i denne studien. Jeg forstår at deltakelsen er helt frivillig og at jeg når som helst kan avslutte mitt barns deltakelse uten å oppgi noen årsak. Dersom jeg ikke deltar eller trekker min tillatelse tilbake, vil dette ikke påvirke mitt barns mulighet til å få den beste pleie og behandling.

#### **Vi/jeg tillater at dere måler lungefunksjonen til barnet mitt.**

.....

.....  
Dato, Underskrift foreldre/foresatte  
Telefonnummer

.....

.....  
Dato, Underskrift foreldre/foresatte,  
Telefonnummer

.....

.....  
Dato, Underskrift ansvarlig lege

Kan vi kontakte dere for ytterligere målinger når barnet er eldre? Ja  Nei

Med vennlig hilsen,

Morten Grønn  
Overlege, Nyfødtsseksjonen  
Barneklubben  
Rikshospitalet

Iren Matthews  
Lege  
Barneklubben  
Rikshospitalet

Runa Kaldestad  
Sykepleier, lungeseksjon  
Barneklubben  
Rikshospitalet

Barnets navn:

Postadresse:  
0027 OSLO

Barnets fødselsdato:

Besøksadresse:  
Sognsvannsvn. 20Sentralbord: 23 07 00 00  
Dir. linje: 23 07 44 94  
(I. Matthews)  
Dir. linje: 23 07 30 79  
Kaldestad)  
Dir. linje: 23 07 45 75  
Grønn)  
Telefaks: 23 07 45 10iren.matthews  
@rikshospitalet.noruna.helen.kaldestad  
@rikshospitalet.no

Org.nr. NO 987 399 708 M

## Informasjon om måling av lungefunksjon hos friske nyfødte



### Hvorfor måler vi lungefunksjonen hos spedbarn?

Hos de minste barna er ulike sykdommer i lunge og luftveier vanlig. Noen av disse sykdommene er langvarige og besværlige.

Det er mulig å måle lungefunksjonen hos små barn. Ved å gjøre dette kan vi bedre danne oss et bilde av hvilken tilstand lungene og luftrøret er i. Vi kan også lettere bedømme hvilken form for behandling som er mest effektiv i forhold til barnets tilstand.

### Hvordan måler vi lungefunksjonen hos spedbarn og småbarn?

I barnets første levemåneder måler vi lungefunksjonen under naturlig søvn. Barnet puster da inn i en maske som ligger over nese og munn. Masken er koblet opp mot en datamaskin som kan måle barnets pust, en tideflowmåling. Ved å blokkere luftveiene meget kortvarig, vil vi kunne beregne lungenes elastisitet og motstand. Deretter puster barnet inn luft med en liten mengde (5%) SF<sub>6</sub>, som er en gass som ikke taes opp av lungene, men fordeles i luften i lungene. Slik kan vi regne ut lungenes størrelse. Testen er ikke smertefull eller skadelig for barnet. Hvor lang tid undersøkelsen tar er avhengig av hvor godt barnet sover. Det er ingen kjent risiko ved undersøkelsen. Dersom barnet nylig har hatt en forkjølelse kan vi ikke måle lungefunksjonen pålitelig.

### Taushetsplikt og lagring av data

Alle data som lagres vil bli behandlet konfidensielt. Prosjektet er planlagt avsluttet juli 2007, men dataene vil bli lagret med mulighet for personidentifikasjon til sommeren 2013 dersom det skulle være aktuelt med en oppfølgings undersøkelse. I så fall vil dere bli kontaktet på nytt med en forespørsel om å delta igjen. Dersom det ikke blir aktuelt, vil dataene da bli anonymisert. Resultatene av

undersøkelsene vil bli samlet i en rapport. Denne rapporten eller deler av den kan bli publisert i vitenskapelige tidsskrifter eller presenteres ved vitenskapelige møter. I rapporten vil det ikke bli publisert eller presentert opplysninger som kan avsløre barnets identitet. Prosjektet er meldt Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste AS og prosjektet er tilrådd av regional komité for medisinsk forskningsetikk. Dere har rett til innsyn i opplysningen som er lagret om barnet så lenge prosjektet pågår.

### Frivillighet

Det er helt frivillig om dere vil la barnet deres delta i denne studien. Dere trenger ikke å oppgi noen årsak dersom dere velger å avstå. Dersom dere skulle endre mening underveis, kan dere når som helst avslutte deltakelsen i undersøkelsen uten å oppgi noen grunn for dette. Vi er takknemlig for om dere vil bidra, men vi har også forståelse for om dere vil reservere dere. Vi vil behandle barnet med den største forsiktighet og vil besvare alle spørsmål så godt det lar seg gjøre.

### Foreldre/foresattes tillatelse

Etter å ha lest denne pasient informasjonen og hatt mulighet til å stille og har fått svar på supplerende spørsmål, gir jeg min tillatelse til at mitt barn deltar i denne studien. Jeg forstår at deltakelsen er helt frivillig og at jeg når som helst kan avslutte mitt barns deltakelse uten å oppgi noen årsak. Dersom jeg ikke deltar eller trekker min tillatelse tilbake, vil dette ikke påvirke mitt barns mulighet til å få den beste pleie og behandling.

#### **Vi/jeg tillater at dere måler lungefunksjonen til barnet mitt.**

.....

.....

Dato, Underskrift foreldre/foresatte  
Telefonnummer

.....

.....

Dato, Underskrift foreldre/foresatte,  
Telefonnummer

.....

.....

Dato, Underskrift ansvarlig lege

Kan vi kontakte dere for ytterligere målinger når barnet er eldre? Ja  Nei

Med vennlig hilsen,

Morten Grønn  
Overlege, Nyfødtsseksjonen  
Barneklubben  
Rikshospitalet

Iren Matthews  
Lege  
Barneklubben  
Rikshospitalet

Runa Kaldestad  
Sykepleier, lungefunksjon  
Barneklubben  
Rikshospitalet