

---

ENTWICKLUNGSNEUROLOGISCHES  
OUTCOME BEI KINDERN MIT  
HYPOPLASTISCHEM LINKSHERZSYNDROM IM  
ALTER VON 20-36 LEBENSMONATEN

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Kristina Helen Wetterling

aus Mainz

Gießen 2020

Aus dem Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin  
Abteilung Kinderkardiologie,  
unter der Leitung von Prof. Dr. med. Christian Jux,  
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. Bettina Reich

Gutachter: Prof. Dr. med. Bernd Neubauer

Tag der Disputation: 8. Oktober 2020

# INHALT

Einleitung .....	1
Material und Methoden .....	6
Studiendesign.....	6
Hypothese .....	6
Pathophysiologischer Hintergrund .....	7
Operationsverfahren .....	8
Patientenrekrutierung.....	11
Finanzierung .....	12
Bayley-III Untersuchung .....	12
Klinisch-neurologische Untersuchung .....	17
Erfassung des sozioökonomischen Status .....	17
Erfassung der Lebensqualität.....	17
Zerebrale MRT Untersuchung.....	18
Patientenspezifische Daten .....	20
Statistische Analyse.....	21
Ergebnisse .....	22
Patienten-Charakteristika.....	22
Kernspintomographische Befunde .....	23
Risikofaktoren .....	25
Entwicklungsneurologische Befunde .....	26
Anthropometrische Daten.....	28
Lebensqualität.....	29
Diskussion .....	30
Zusammenfassung .....	55
Summary .....	57
Abkürzungsverzeichnis .....	59
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	61
Tabellen.....	62
Abbildungen .....	74
MRT-Bilder.....	80
Literaturverzeichnis.....	82

Anhang .....	92
Anhang A Protokollbogen Bayley.....	92
Anhang B Fragebogen sozioökonomischer Status .....	93
Anhang C Fragebogen TAPQOL .....	94
Anhang D Fragebogen P-PCQLI.....	99
Publikationsverzeichnis.....	102
Erklärung zur Dissertation .....	105
Danksagung.....	106

## EINLEITUNG

Das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) gehört zu den komplexen angeborenen Herzfehlern und tritt mit einer Häufigkeit von circa 1:2700 auf. In der Literatur wird es als Krankheitsentität erstmals Anfang der fünfziger Jahre von Lev (Lev 1952) bzw. von Noonan und Nadas (Noonan and Nadas 1958) beschrieben. Es handelt sich um ein Herz- und Gefäßfehlbildungssyndrom, das mit einer Hypoplasie des linken Ventrikels einhergeht. Vergesellschaftet ist es mit kritischen Stenosen bzw. Atresien der Mitral- und/oder Aortenklappe sowie einer Hypoplasie der Aorta ascendens und des Aortenbogens. Als primäre Ursache werden eine Hypoplasie oder Atresie des linksventrikulären Ein- und Ausflusstraktes und dadurch mangelnde Entwicklung der linksventrikulären und aortalen Strukturen angenommen (AWMF-Leitlinie der dt. Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie, HLHS, Seite 2, Version 08/13). Der linke Ventrikel bleibt hypoplastisch und praktisch funktionslos, da er aufgrund der stenotischen oder atretischen Mitralklappe weder einen normalen Einlass, noch einen normalen Auslass durch die Atresie oder hochgradige Stenose der Aortenklappe besitzt (E. Keck und G. Hausdorf, Pädiatrische Kardiologie, Kapitel 12, Seite 237). In Einzelfällen wurden bei Feten intrauterine, interventionelle Eingriffe vorgenommen, um durch Ballondilatation der Aortenklappe ein Wachstum des hypoplastischen linken Ventrikels zu ermöglichen. Solange eine Verbindung zwischen linkem und rechtem Vorhof besteht und der Ductus arteriosus Botalli noch nicht verschlossen ist, sind die Patienten lebensfähig (Yabrodi and Mastropietro 2017). Es werden primär genetische Ursachen diskutiert. Genetische Syndrome kommen bei bis zu 10% der Patienten mit einem HLHS vor (Patel, Hickey et al. 2010). Dies betrifft beispielsweise Kinder mit Turner-Syndrom, Trisomie 13 und 18, Smith-Lemli-Opitz-Syndrom, Jacobsen-Syndrom und andere (Feinstein, Benson et al. 2012). Bei ca. 6% ist das HLHS mit extrakardialen Fehlbildungen assoziiert. Infolge zunehmender Fortschritte in der Pränataldiagnostik wird die Diagnose eines HLHS mittlerweile meist vor der Geburt gestellt. Schwangeren wird neben den palliativen Therapieoptionen auch die Möglichkeit zum Schwangerschaftsabbruch gegeben. Unbehandelt sterben betroffene Kinder kurz nach der Geburt oder innerhalb der ersten Lebensmonate. Bis in die 1980er Jahre galt das HLHS als nicht behandelbar. Durch Fortschritte in der Pränataldiagnostik, verbesserte

operative Verfahren, einschließlich zerebralem Monitoring, sowie zunehmender Erfahrung im perioperativen Management sind die Überlebensraten mittlerweile auf 80-90% angestiegen (Yerebakan, Valeske et al. 2016). Aufgrund der Schwere dieses zyanotischen Herzfehlers mit risikoreichen Operationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) sowie weiteren Einflussvariablen besteht ein deutlich erhöhtes Risiko einer zerebralen Schädigung während der frühen Hirnentwicklung mit entsprechenden neurologischen bzw. kognitiven und psychosozialen Folgeschäden (Bird, Jeffries et al. 2008); (Hovels-Gurich, Bauer et al. 2008). Die pathophysiologischen Mechanismen, die einer gestörten Gehirnentwicklung zugrunde liegen können, sind vielfältig und bis dato unvollständig erforscht. Ein komplexes Zusammenwirken zwischen fetalen, neonatalen und perioperativ erworbenen Läsionen sowie einer abnormen intrakraniellen Entwicklung gilt als wahrscheinlich (Mebius, Kooi et al. 2017). In zerebralen kernspintomographischen Untersuchungen wurden prä-, peri- und postoperativ verschiedene Auffälligkeiten bei Kindern mit angeborenen Vitien identifiziert (Miller and McQuillen 2007).

Klinische Zeichen einer neurologischen Entwicklungsstörung sind im Säuglingsalter oftmals unspezifisch und äußern sich beispielsweise in Form von Regulationsstörungen, Problemen beim Füttern oder in einer muskulären Hypotonie. Eine zerebrale Schädigung oder neuronale Reifungsverzögerung während der frühen Hirnentwicklung wird klinisch häufig erst im Kleinkind- oder Schulalter erkannt. Möglich sind funktionelle Einbußen in Form von Aufmerksamkeitsstörungen, Lernproblemen bzw. Teilleistungsschwächen bis hin zu deutlicheren kognitiven Einschränkungen oder auch körperlich sichtbaren neurologischen Folgeschäden (Miatton, De Wolf et al. 2007). Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zur neurokognitiven und psychosozialen Entwicklung gewinnen in diesem Zusammenhang zunehmend an Bedeutung.

Die Protektion des zentralen Nervensystems rückt somit in den Mittelpunkt der Forschung. Während sich strukturelle zerebrale Läsionen sowie Reifungsverzögerungen in kernspintomographischen Untersuchungen des Gehirns bildmorphologisch darstellen lassen, korrelieren diese nicht zwangsläufig mit klinisch fassbaren Symptomen. Die Beziehung zwischen spezifischen neuropathologischen Veränderungen und entwicklungsneurologischen Auffälligkeiten ist noch unklar. Zum Zeitpunkt der Geburt bestehen bei Patienten mit HLHS gehäuft ein geringerer Kopfumfang sowie eine

Myelinisierungsverzögerung von etwa einem Monat (Licht, Shera et al. 2009). Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen sind nicht vollständig geklärt. Es wird eine erhöhte Anfälligkeit für sekundär erworbene Hirnläsionen durch die bestehende zerebrale Unreife ähnlich wie bei Frühgeborenen angenommen. Bislang wurden bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern kaum MRT-Studien des Gehirns im Kleinkindesalter und somit fortgeschrittener Hirnreifung in Verbindung mit entwicklungsneurologischen Untersuchungen durchgeführt.

In diesem Zusammenhang stellt sich unter Abwägung aller Risikofaktoren die Frage nach dem richtigen Zeitpunkt der invasiven kardialen Korrekturen. Vor diesem Hintergrund war es deshalb Ziel dieser Studie, Häufigkeit und Ursachen zerebraler Schädigungen mit ihren möglichen Folgeerscheinungen genauer zu untersuchen, um zukünftig die Voraussetzungen für eine möglichst optimale neurokognitive Langzeitentwicklung, auch im Hinblick auf die Lebensqualität und aktive Teilhabe, zu schaffen.

Kinder mit einer univentrikulären Physiologie benötigen ein mehrzeitiges operatives Korrekturverfahren. Seit Mitte der 90er Jahre haben sich die chirurgischen Ergebnisse in der Versorgung von Patienten mit HLHS deutlich verbessert. Die Zahl der primär notwendigen Herztransplantationen im Säuglingsalter ist hierdurch zurückgegangen. Durch die optimierte Operationsmethodik ist eine klinische Stabilisierung des Kindes in der Regel gewährleistet. Während die frühe Mortalitätsrate (weniger als dreißig Tage) nach Stage I anfangs bei über 30 Prozent lag (Norwood, Jacobs et al. 1992), konnte sie mittlerweile auf ca. 10% gesenkt werden (O'Connor, Wray et al. 2016). Die 5-Jahres-Überlebensrate wurde Mitte der neunziger Jahre mit durchschnittlich 70% angegeben (Bove and Lloyd 1996) und liegt aktuell in spezialisierten Kinderherzzentren bei ca. 85% (Yerebakan, Valeske et al. 2016).

Beim HLHS kommen zwei verschiedene palliative Operationsmethoden zur Anwendung. Das Norwood-Verfahren mit verschiedenen Modifikationen erfolgt bereits in der ersten Lebenswoche unter Einsatz der HLM (Norwood, Lang et al. 1981); (Norwood, Lang et al. 1983). Alternativ wird das sogenannte „Gießen-Hybrid-Verfahren“ im Neugeborenenalter mit einer kombinierten chirurgisch-interventionellen Behandlung ohne HLM und Herz-Kreislaufstillstand eingesetzt. Bei diesem Vorgehen wird ein bilaterales Pulmonalarterien-Banding zur Prävention einer pulmonalen

Überflutung sowie eine interventionelle Stent-Implantation zum Offenhalten des Ductus arteriosus Botalli vorgenommen. Gegebenenfalls muss diese Maßnahme durch eine interventionelle Eröffnung des Vorhofseptums ergänzt werden (Akintuerk, Michel-Behnke et al. 2002). Im Vergleich beider Palliations-Verfahren ist die postoperative Rekonvaleszenz-Phase nach dem Hybrid-Eingriff deutlich kürzer. Die erste Norwood-ähnliche Operation, die sogenannte Comprehensive Stage II Operation (Schaffung einer Neo-Aorta aus der Pulmonalarterie, Aortenbogenrekonstruktion, Anschluss der oberen Hohlvene an die rechte Lungenschlagader und bidirektionale cavopulmonale Connection, sogenannte BCPC oder Glenn-Prozedur) wird dann im Alter von 4-6 Monaten durchgeführt. Möglicherweise reagiert das Gehirn zu diesem Zeitpunkt aufgrund fortgeschrittener zerebraler Reifung weniger vulnerabel auf hypoxische oder ischämische Ereignisse (Schranz, Bauer et al. 2015).

Bisherige Outcome-Daten von Kindern mit HLHS beziehen sich auf Patienten aus der Norwood-Population und belegen Verzögerungen bzw. Einschränkungen in der intellektuellen, motorischen und psychosozialen Entwicklung. In der Literatur sind insbesondere Schwächen in der Fein- und Visuomotorik, bei Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistungen sowie der sprachlichen Kompetenzen beschrieben (Brosig, Mussatto et al. 2013). Neben emotionalen Problemen und Verhaltensauffälligkeiten betreffen diese Einschränkungen vor allem ältere Kinder (Miatton, De Wolf et al. 2007), während sich Kleinkinder zunächst vor allem mit einem grobmotorischen Entwicklungsrückstand präsentieren (Latal 2016). Untersuchungsergebnisse aus Forschungsarbeiten der älteren Operationsära weisen erwartungsgemäß in der Bayley Scales of Infant and Toddler Development II-Diagnostik (Bayley-II) niedrigere Resultate des Psychomotor Development Index (PDI) im Vergleich zum Mental Development Index (MDI) auf (Snookes, Gunn et al. 2010). Entwicklungsneurologisch erreichen Patienten mit komplexen Herzfehlern dabei auch insgesamt unterdurchschnittliche Testwerte (Sarajuuri, Jokinen et al. 2010). Die Entwicklungs- und Intelligenzquotienten liegen in den neueren Studien überwiegend im unteren Normbereich, Teilleistungsschwächen sind erst in der differenzierten Diagnostik erkennbar. Als Risikofaktoren gelten neben nicht beeinflussbaren patientenspezifischen Variablen wie Frühgeburtlichkeit, Kopfumfang und Geburtsgewicht oder genetische Grundlagen (syndromale Erkrankungen, Polymorphismen) (Fuller, Nord et al. 2009) unter anderem hämodynamische Instabilitäten mit hypoxisch-ischämischen Ereignissen.



Schwankungen der Sauerstoff-Sättigungswerte mit einer verminderten zerebralen Oxygenierung werden ursächlich ebenso diskutiert (Hansen, Rotermann et al. 2016); (Hoffman, Brosig et al. 2013) wie bereits intrauterin vorliegende intrakranielle Perfusionsstörungen und deren Wechselwirkungen (Limperopoulos, Tworetzky et al. 2010). Der Einfluss durch modifizierte perioperative Maßnahmen (Hypothermie, kardiopulmonale Bypass-Zeit, Hämodilution, Dauer/Art der maschinellen Beatmung) und postoperative Modalitäten wie Länge und Verlauf des Intensiv- und Krankenhausaufenthaltes war Gegenstand früherer Untersuchungen (International Cardiac Collaborative on Neurodevelopment 2016). Umweltfaktoren wie der sozioökonomische Status und familiäre psychosoziale Bedingungen spielen in der weiteren Entwicklung eine Rolle (Hovels-Gurich 2016).

Ziel der vorliegenden Studie war es, zu untersuchen, wie sich Kinder, die in der neuen Operationsära zwischen 2010 und 2015 überwiegend nach dem Hybridverfahren in Gießen palliiert wurden, neurokognitiv entwickeln. Die routinemäßige kernspintomographische Untersuchung des Herzens zwischen dem 2. und 3. Lebensjahr vor TCPC-Operation wurde dabei durch eine zusätzliche Magnetresonanztomographie des Schädels ergänzt. Neben einer klinisch-neurologischen Untersuchung fand zum gleichen Zeitpunkt eine standardisierte Entwicklungsdiagnostik mittels der Bayley Scales of Infant and Toddler Development in der III. Edition (Bayley-III) statt. Eine Erfassung der Lebensqualität der Patienten und ihrer Familien sowie des sozioökonomischen Status erfolgte anhand von Fragebögen, die von den Eltern zu diesem Termin ausgefüllt wurden. Die Befragung bezüglich der krankheitsspezifischen Lebensqualität wurde mit Erreichen des dritten Lebensjahres durchgeführt.

Es galt die Hypothese zu überprüfen, dass Kinder mit univentrikulären Herzfehlern, die nach 2010 operiert wurden im Kleinkindalter weniger zerebrale Läsionen und ein verbessertes entwicklungsneurologisches Outcome zeigen. Die Studie soll zum besseren Verständnis zerebraler Schädigungsmuster und ihrer funktionellen Auswirkungen bei Kindern mit HLHS beitragen. Darüber hinaus zielt die frühzeitige Erfassung von Risikofaktoren und Entwicklungsdefiziten darauf ab, Therapie und Outcome von Kindern mit HLHS langfristig zu verbessern.

## MATERIAL UND METHODEN

### STUDIENDESIGN

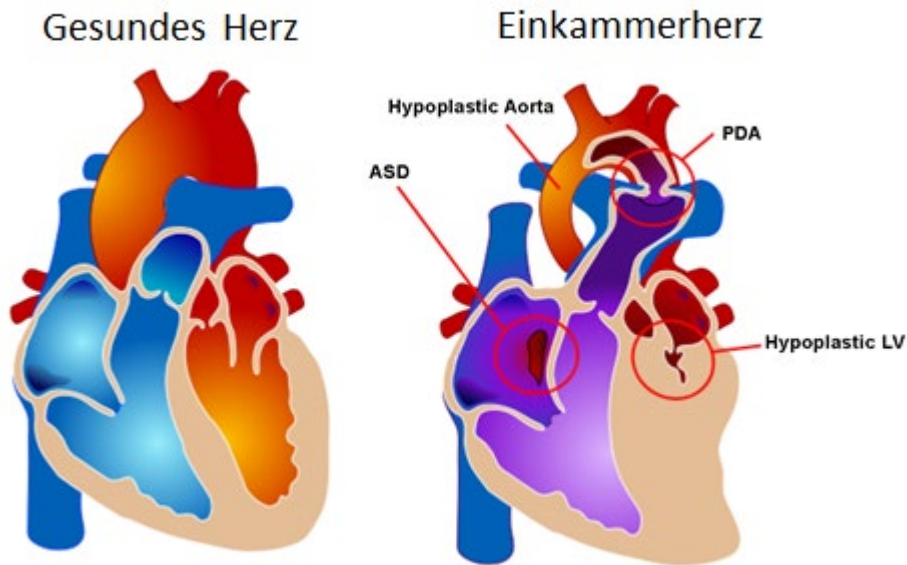
Zur Evaluation des entwicklungsneurologischen Outcomes sowie der Lebensqualität von Kindern mit HLHS wurde eine prospektive Zwei-Center-Studie an den Kinderherzzentren Gießen und Zürich durchgeführt. Um die frühkindliche Gehirnentwicklung zu untersuchen und neuronale Schädigungsmuster sowie mögliche Risikofaktoren zu identifizieren, wurde im Rahmen dieser Studie die Durchführung einer zerebralen Bildgebung initiiert. Vor Studienbeginn erfolgte eine statistische Validierung im Hinblick auf die notwendige Fallzahl der zu untersuchenden Patienten durch Prof. Dr. Bödecker (ehemaliger Leiter der Abteilung für medizinische Statistik, Justus-Liebig-Universität Gießen). Zudem fand eine Überprüfung und Zustimmung durch das jeweilige Ethik-Komitee der beiden beteiligten Zentren in Gießen und Zürich statt. Die Einladung und Information der Eltern wurde zunächst schriftlich vorgenommen und im Verlauf durch ein persönliches Gespräch vor Unterschrift der Einwilligungserklärung komplettiert. Soweit logistisch möglich, wurden die Untersuchungen im Rahmen der üblichen kardialen Verlaufskontrollen in der Kinderklinik in Gießen durchgeführt, um den zeitlichen Aufwand für die Eltern zu minimieren. Der zusätzliche Mehraufwand im Rahmen der Studie betrug für die teilnehmenden Familien insgesamt etwa 3 Stunden.

### HYPOTHESE

Kinder mit HLHS, die in der Operationsära nach 2010 operiert wurden und bei denen das sogenannte „Gießen Verfahren“ (Gießen Hybrid Stage I) als palliatives Korrekturverfahren für Neugeborene mit HLHS angewendet wurde, zeigen eine geringere Prävalenz und niedrigeren Schweregrad neurologischer Komplikationen und ein besseres entwicklungsdiagnostisches Outcome. Es wurde postuliert, dass der spätere Zeitpunkt des invasiven kardiochirurgischen Eingriffs einen protektiven Effekt auf die zerebralen Strukturen und Funktionen hat.

## PATHOPHYSIOLOGISCHER HINTERGRUND

Das HLHS zählt zu den Duktus-abhängigen zyanotischen, univentrikulären Herzvitien. Im Gegensatz zum regulären Blutstrom eines regelrecht entwickelten Herzens fließt das Blut der Lungenvenen beim HLHS zunächst über eine Lücke im Vorhofseptum in den rechten Vorhof. Dort mischen sich arterialisiertes und venöses Blut und erreichen als Mischblut den rechten Ventrikel. Dieser pumpt als einziger funktionsfähiger Ventrikel das Mischblut in die Pulmonalarterie. Wie im normalen Kreislauf fließt das Blut von dort einerseits in die Lungenstrombahn und andererseits über den Ductus arteriosus Botalli in die Aorta (Duktus-abhängige Systemperfusion) (E. Keck, G. Hausdorf, Pädiatrische Kardiologie, Kapitel 12, Seite 238). Dieser beliefert die Aorta ascendens (bei Aortenatresie über eine retrograde Perfusion) und Aorta descendens mit Blut. Die Aorta ascendens ist hypoplastisch und versorgt die Koronargefäße. Kompensatorisch sind die rechten Herzstrukturen in der Regel vergrößert. Häufig findet sich zusätzlich eine präduktale oder juxtaduktale Aortenisthmusstenose (E. Keck, G. Hausdorf, Pädiatrische Kardiologie, Kapitel 12, Seite 238). Das Offenbleiben des Ductus arteriosus sowie ein ausreichender Links-Rechts-Shunt auf Vorhofebene sind für das postnatale Überleben existentiell. Ein postnataler Abfall des Lungengefäßwiderstandes kann durch vermehrten Blut-Abstrom in den pulmonalen Kreislauf und dadurch verringerter Duktus-Durchblutung zu einer verminderten zerebralen Perfusion führen. Daneben gibt es auch eine weniger stark ausgeprägte Variante des hypoplastischen linken Herzens, den sogenannten hypoplastischen Linksherzkomplex (HLHC), bei dem neben einer Aortenbogenhypoplasie der linke Ventrikel entweder hypoplastisch, d.h. nicht an der Bildung der Herzspitze beteiligt ist, oder funktionell bzw. anatomisch nicht in der Lage ist, die systemische Zirkulation zu übernehmen (AWMF-Leitlinie der dt. Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie, HLHS, Seite 2, Version 08/13).



## OPERATIONSVERFAHREN

Als operative Verfahren zur Palliation des HLHS stehen grundsätzlich 2 verschiedene Methoden zur Verfügung: das klassische Norwood- und das Gießen-Hybrid-Verfahren. Beide werden im Folgenden dargestellt.

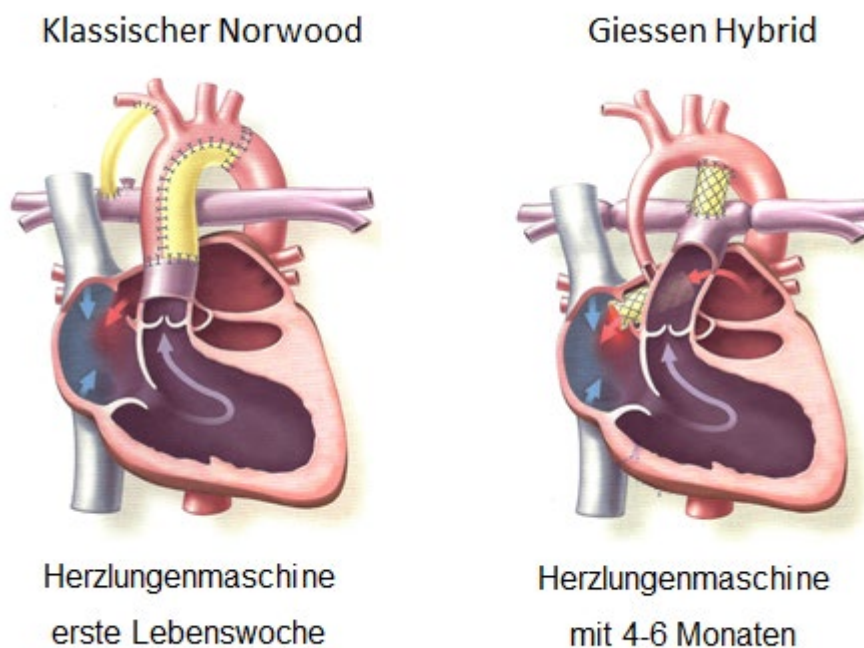
**Dreistufige Norwood-Operation:** Hierbei handelt es sich um das in den achtziger Jahren von Prof. Dr. William Norwood entwickelte Operationsverfahren. Im ersten Eingriff (Norwood I) wird in den ersten Lebenstagen unter Einsatz der HLM die Pulmonalarterie an der Bifurkation abgesetzt und der Pulmonalarterienstamm mit Hilfe eines Interponats mit dem hypoplastischen Aortenbogen anastomosiert und auf diese Weise ein neuer Aortenbogen geschaffen (sogenannte Neo-Aorta). Nach proximalem Verschluss der Pulmonalarterienbifurkation wird die Lungenperfusion mittels eines aortopulmonalen Shuntes erreicht (E. Keck und G. Hausdorf, Pädiatrische Kardiologie, Kapitel 12, Seite 239). Die Lungendurchblutung ist entweder über einen modifizierten Blalock-Taussig-Shunt (Arteria subclavia zu einem Pulmonalarterienast) oder durch einen Sano-Shunt (Shunt vom rechten Ventrikel zu einem Pulmonalarterienast) gewährleistet. Der rechte Ventrikel wird zum Systemventrikel.

Im Alter von drei bis sechs Monaten erfolgt als nächster Schritt die Hemi-Fontan-Operation (Norwood II), auch „Glenn-Anastomose“ genannt. In dieser Operation schafft man eine Verbindung der oberen Hohlvene mit der rechten Arteria pulmonalis (obere cavopulmonale Anastomose). Grundvoraussetzungen sind ein niedriger Lungengefäßwiderstand sowie ausreichend große Pulmonalarterien. Das Blut aus der oberen Körperhälfte fließt dadurch passiv in beide Lungenarterien (bidirektionale Glenn Anastomose). Damit sollen Druck- und Volumenbelastung des singulären Ventrikels reduziert und die Kreislauf-Effizienz verbessert werden. Das klinische Bild ist durch eine mäßige Herzinsuffizienz und Gedeihstörung sowie eine weiterhin bestehende Zyanose gekennzeichnet (E. Keck und G. Hausdorf, Pädiatrische Kardiologie, Kapitel 12, Seite 226, 236).

Zur Komplettierung der univentrikulären Zirkulation schließt sich zwischen dem zweiten und dritten Lebensjahr die Norwood III Operation oder totale cavopulmonale Anastomose (TCPC) bzw. Fontan-Operation an. Durch den Anschluss der unteren Hohlvene an die rechte Pulmonalarterie über einen extrakardialen Conduit, früher auch über einen intrakardialen Tunnel, wird eine komplette Kreislauffrennung von Pulmonal- und Körperkreislauf mit Aufhebung der Zyanose erreicht. Das gesamte venöse Blut fließt nun passiv in die Lungenstrombahn.

Als Alternativ-Verfahren zur klassischen Norwood-Operation wird das **Gießen-Hybrid-Verfahren** Stage I in der ersten Lebenswoche und die Comprehensive Stage II Operation im Alter von vier bis sechs Monaten durchgeführt. Dieses Verfahren wurde von Prof. Dr. Schranz und Prof. Dr. Akintürk in Gießen als palliative Versorgung für Kinder mit HLHS entwickelt und erstmals 1998 angewandt. In einem ersten Schritt wird ein bilaterales Banding der Pulmonalarterien zur Prävention einer pulmonalen Überflutung mittels Thorakotomie durchgeführt. Dies geschieht ohne Einsatz der HLM und ohne Herzkreislaufstillstand. Danach erfolgt das katheterinterventionelle Stenting des Ductus arteriosus Botalli zur Sicherstellung der Systemperfusion. Alternativ kann der Duktus auch durch eine kontinuierliche medikamentöse Prostaglandin-Therapie offen gehalten werden. Der Einsatz von Prostaglandin E1 zur Gewährleistung einer Duktus-Durchgängigkeit wurde erstmalig 1979 bei einem Patienten mit HLHS dokumentiert (Yabek and Mann 1979). Falls notwendig, wird ein zusätzlicher Eingriff (Ballonatrioseptostomie, ggf. Stent) zur Erweiterung des Vorhofseptumdefektes (ASD) vorgenommen. In einem zweiten Schritt schließt sich zwischen dem vierten und

sechsten Lebensmonat die Rekonstruktion des Aortenbogens mit Herstellung einer oberen cavopulmonalen Anastomose (Glenn Prozedur) unter Verwendung der HLM an. Es handelt sich um eine Kombination von Norwood Stufe I und II in einem Schritt. Die Comprehensive Stage II Operation beinhaltet das Entfernen der bilateralen Pulmonalarterien-Bandings und den Duktusverschluss nach Entfernung des PDA-Stents. Im Kinderherzzentrum Gießen gehören selektive zerebrale Perfusion mit kontinuierlicher Zufuhr von oxygeniertem Blut zum Gehirn sowie moderate Hypothermie zum operativen Standard während des Stage II Eingriffs. Das Hybrid-Verfahren kann als Vorbereitung für die weitere Behandlung nach dem Fontan-Prinzip oder zur Überbrückung bis zu einer Herztransplantation gewählt werden. Bei grenzwertig großem linkem Ventrikel dient der Gießen-Approach als Zwischenschritt, um nach dem Neugeborenenalter mit vier bis sechs Monaten eine biventrikuläre Korrektur zu ermöglichen (AWMF-Leitlinie der dt. Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie, HLHS, Seite 10, Version 08/13). Bei Säuglingen mit HLHC (hypoplastischer Linksherzkomplex, Mitralstenose, Aortenstenose) eröffnet diese Methode somit die Chance auf eine Entwicklung und weiteres Größenwachstum des linken Ventrikels, so dass ein im Neonatalalter noch hypoplastischer linker Ventrikel gegebenenfalls im Alter von vier bis sechs Monaten für eine 2-Kammer-Korrektur zur Verfügung steht.



## PATIENTENREKRUTIERUNG

Im Kinderherzzentrum Gießen wurden während des geplanten Rekrutierungszeitraums der Studie von August 2012 bis Juni 2015 insgesamt 37 Patienten mit univentrikulärem Herzen erfasst, die innerhalb dieser Zeit das Untersuchungsalter von mindestens 20 bis maximal 36 Lebensmonaten erreicht hatten. Davon zeigten 34 Kinder ein HLHS bzw. einen HLHC und 3 Kinder ein univentrikuläres Herz (UVH, non-HLHS).

Bei 10 Patienten mit HLHC konnte nach primärem Gießen-Hybrid-Approach im Neugeborenenalter mit circa einem halben Lebensjahr eine biventrikuläre Korrektur ermöglicht werden, so dass diese Kinder die Einschlusskriterien im Alter von zwei bis drei Jahren nicht mehr erfüllten. Bei einem Patienten, dessen Diagnose erst im Alter von sechs Monaten gestellt wurde (HLHS mit spontan offen gebliebenem PDA), lehnten die Eltern die Studienteilnahme ab. Eine weitere Familie nahm infolge ihres Umzuges ins Ausland nicht teil. Probanden mit bekannten genetischen Syndromen wurden in Anbetracht der ungünstigeren Entwicklungsprognose von der Studie ausgeschlossen. Aufgrund eines Herzschrittmachers war die Durchführung eines MRTs bei einem Patienten nicht möglich. Die demographischen Charakteristika der ausgeschlossenen Probanden unterschieden sich nicht von denen der eingeschlossenen Teilnehmer. Um das Patientenkollektiv der Kinder mit univentrikulärem Herzfehler zu vergrößern, wurden zusätzlich Patienten mit UVH (non-HLHS) untersucht.

22 Patienten aus dem Gesamtkollektiv wurden nach dem Gießen-Hybrid-Verfahren operiert, 3 Patienten erhielten eine Norwood-Operation. Bis zum Abschluss der Rekrutierungsphase konnten insgesamt 25 Probanden erfolgreich an der Studie teilnehmen.

Die differenzierten kardialen Diagnosen sind neben den weiteren Patientendaten der *Tabelle 2: Kardiale Diagnosen* und *Tabelle 1: Patienten Charakteristika* zu entnehmen.

Vergleichsgruppe Universitätskinderklinik Zürich: Die Diagnosen der Patienten aus Zürich waren heterogener. Neben Kindern mit HLHS oder HLHC wurden überwiegend Patienten mit univentrikulären Herzfehlern rekrutiert, um das Untersuchungskollektiv von Kindern mit UVH zu vergrößern. Gemeinsam mit der Kinderkardiologie des Kinderspitals Zürich wurden im Rahmen der hiesigen Studie insgesamt 48 Kinder

untersucht. Auf die Daten der Schweizer Probanden wird im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit nicht eingegangen.

## FINANZIERUNG

Das Projekt wurde durch die „Fördergemeinschaft Deutsche Kinderherzzentren e. V.“, Bonn (Deutschland) und die „Mäxi Stiftung“, Zürich (Schweiz) finanziell unterstützt. Beide Organisationen hatten keinen Einfluss auf Studiendesign, Datenerhebung und -analyse sowie die Interpretation der Ergebnisse.

## BAYLEY-III UNTERSUCHUNG

Wissenschaftliches Verständnis von kindlicher Entwicklung etablierte sich um Mitte des 19. Jahrhunderts, als Charles Darwin, Wilhelm Preyer und die Ehepaare Scupin und Stern die Beobachtungen der Entwicklung ihrer eigenen Kinder schriftlich festhielten (G. Reuner, J. Pietz, Monatszeitschrift Kinderheilkunde, 4/2006). Entwicklung verläuft in den unterschiedlichen Bereichen interindividuell und oft auch intraindividuell variabel. Dabei interagieren körperliche Entwicklung und Verhaltensmerkmale. Die Bewertung der individuellen Leistung im Vergleich zu Gleichaltrigen erfolgt in einem Entwicklungstest über Normen. Die amerikanische Entwicklungspsychologin Nancy Bayley revidierte und normierte die in der Berkeley Growth Study eingesetzte California First-Year Mental Scale zur ersten Version der Bayley Scales of Infant Development, die mittlerweile in der dritten revidierten Fassung vorliegt (G. Reuner, J. Pietz, Monatszeitschrift Kinderheilkunde, 4/2006). Dieser Test basiert auf den entwicklungspsychologischen Konzepten zur kindlichen Entwicklung. Innerhalb umschriebener Zeitfenster werden altersabhängig bestimmte Entwicklungsschritte eines Kindes erwartet. Entwicklungsdiagnostik dient der Beschreibung eines aktuellen Entwicklungsstandes als Grundlage für die weitere Evaluation, Therapieplanung und Prognose. Durch die Verwendung standardisierter Entwicklungsdiagnostik mittels der Bayley Skalen in der III. Version ist eine differenzierte Untersuchung der expressiven und rezeptiven Sprachentwicklung, der fein- und grobmotorischen Kompetenzen sowie der kognitiven Fähigkeiten der betroffenen Kinder möglich.



Alle Patienten wurden mit der III. Edition der Bayley Scales of Infant and Toddler Development (BSID-III, Bayley, 2006) untersucht. Die Untersuchung beinhaltet drei Untertests: Kognition, Sprache und Motorik. Dieses international anerkannte standardisierte Diagnostikverfahren ist eines der am häufigsten verwandten Instrumente zur Untersuchung des Entwicklungsniveaus von Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 1 bis 42 Monaten. Die Gütekriterien hinsichtlich Objektivität, Validität und Reliabilität werden durch die BSID erfüllt. Detaillierte Durchführungsanweisungen sowie Bewertungskriterien liegen vor. Die BSID basieren sowohl auf mehreren Skalen zur Kleinkindentwicklung als auch auf einem Querschnitt von Erkenntnissen aus der Säuglings- und Kleinkinderforschung. Die Mental Scale und die Motor Scale der BSID gingen aus der California First-Year Mental Scale (Bayley, 1933), der California Preschool Mental Scale (Jaffa, 1934) und der California Infant Scale of Motor Development (Bayley, 1936) hervor (G. Reuner, J. Rosenkranz, Manual zur Durchführung und Auswertung der Bayley-III Skalen, Seite 19). Die BSID wurden ursprünglich 1969 von der amerikanischen Psychologin Nancy Bayley (1899-1994) für Kinder im Alter von 2 bis 30 Monaten entwickelt. Die zweite Version (BSID-II) mit neuen Normen, aktualisiertem Testmaterial und einem erweitertem Altersspektrum von 1 bis 42 Monaten wurde 1993 veröffentlicht. 2006 folgte die Neukonstruktion mit einer erhöhten Anzahl von Items in Form der BSID-III mit neuen Einstiegs- und Ausstiegsregeln. Ausgehend von einem altersbezogenen Startpunkt werden die Items der jeweiligen Skala in einer vorgegebenen Reihenfolge präsentiert. Das korrigierte Alter des Untersuchungsteilnehmers bestimmt den Startpunkt, an dem für jeden Untertest begonnen wird. Die ersten 3 Items müssen mit je einem Punkt gelöst werden, ansonsten gilt die Umkehrregel. Diese besagt, dass bei Bewertung eines der ersten 3 Items mit 0 Punkten zum vorherigen Startpunkt zurückgegangen wird. Items dürfen dabei nicht wiederholt werden. Das definierte Abbruchkriterium von fünf ungelösten Aufgaben in Folge legt das Testende für jede Skala eindeutig fest. Die Durchführungsregeln sind für alle Untertests identisch. Die einzelnen Aufgaben sowie deren Bewertung sind sehr genau definiert. Eine Punktvergabe erfolgt ausschließlich für die Aufgaben, die gemäß den vorgegebenen Kriterien in der Testsituation gelöst werden. Dementsprechend wird nur die gezeigte Leistung bewertet. Kognitive, sprachliche und motorische Aspekte lassen sich hierbei separat untersuchen. Die Kinder werden mit standardisiert durchzuführenden und zu bewertenden Spielsituationen und Aufgaben konfrontiert, die ihr Interesse wecken und die Beobachtung bedeutsamer

Verhaltensantworten ermöglichen. Diese Verhaltensantworten werden anhand vorliegender Altersnormen ausgewertet und dienen somit als Basis zur Einschätzung der frühkindlichen Entwicklungsfunktionen. In die neuen Bayley-III Skalen wurden Erkenntnisse aus entwicklungspsychologischer Forschung integriert, die seit der Veröffentlichung des BSID-II im Jahre 1993 erschienen sind (G. Reuner, J. Rosenkranz, Manual zur Durchführung und Auswertung der Bayley-III Skalen, S. 19-20). Die kognitiven, sprachlichen und motorischen Leistungen lassen sich in Form von Skalenwerten (Mittelwert, MW = 100, Standardabweichung, SD = 15) beurteilen: unterschieden werden Cognitive Composite Score (CCS), Language Composite Score (LCS) und Motor Composite Score (MCS). Für die einzelnen Skalen liegen altersspezifische Standardwerte vor. LCS und MCS beinhalten jeweils zwei Untertests für expressive und rezeptive Kommunikation sowie Fein- und Grobmotorik. Für alle fünf Untertests sind Untertestwerte zu berechnen. Die Untertestwerte werden von den jeweiligen Rohwerten abgeleitet. Der Rohwert ergibt sich aus der Anzahl der gelösten Aufgaben und bezeichnet die Summe an Punkten, die pro Untertest erzielt werden. Nach Ermittlung der Rohwerte werden die entsprechenden Skalenwerte abgelesen. Diese Skalenwerte werden aus einer Tabelle dem jeweiligen Untersuchungsalter entsprechend entnommen. Die Skalenwerte für Sprach- und Motorik-Skala basieren auf den errechneten Summen der beiden jeweiligen Untertestwerte. Für den Untertest Kognition wird dem Untertestwert ein Skalenwertäquivalent zugeordnet. Die Skalenwerte werden anhand weiterer Tabellen in Composite Scores umgewandelt. Entsprechende Perzentilen liegen vor. Für jeden Probanden kann nach Testdurchführung ein Entwicklungsindex mit 90%- oder 95%-Konfidenzintervall angegeben werden. Das Konfidenzintervall beschreibt den Wertebereich, in dem der wahre Wert eines Kindes mit einer angegebenen Wahrscheinlichkeit liegt (90% oder 95%). Mit dem Konfidenzintervall lässt sich die Präzision eines Ergebnisses darstellen. Sie stehen für alle 3 Skalen zur Verfügung (G. Reuner, J. Rosenkranz, Manual zur Durchführung und Auswertung der Bayley-III Skalen, S. 12).

Die Sprach-Skala unterscheidet zwischen expressiver und rezeptiver Kommunikation, die Motorik-Skala zwischen fein- und grobmotorischen Leistungen. Der Bereich der expressiven Sprache umfasst 48 Testitems von der präverbalen Kommunikation bis hin zur Grammatikentwicklung. In den Aufgabenstellungen zur Beurteilung der expressiven Sprachentwicklung wird die Entwicklung des aktiven Wortschatzes, die Verwendung

von Ein- und Mehrwortäußerungen sowie Pluralbildung und die Fähigkeit verschiedene Verb- und Zeitformen zu bilden (Grammatikentwicklung), eingeschätzt. Im Untertest zur rezeptiven Sprachentwicklung mit insgesamt 49 Items zum Sprachverständnis wird die passive Wortschatzentwicklung, beispielsweise über Zeigen von Bildern oder die Reaktion auf Aufforderungen, untersucht. Es geht neben anderem um das Verstehen von Pronomen und Präpositionen (rezeptive morphologische Sprachentwicklung), um Kommunikation und soziale Referenz. Der rezeptive Wortschatz entwickelt sich vor dem aktiven Wortschatz.

Im kognitiven Bereich mit überwiegend handlungsorientierten Aufgaben (91 Items) werden u. a. Explorations- und Manipulations- bzw. Problemlösungsverhalten sowie Gedächtnisleistungen und andere Aspekte der kognitiven Verarbeitung wie z. B. Habituationsprozesse und Verarbeitungsgeschwindigkeit bzw. Reaktionszeiten erfasst. Verschiedene Phasen der Spielentwicklung im Sinne von Funktions- und Symbolspiel sowie imaginäres Spielverhalten und Spielsequenzen werden beurteilt. Die Komplexität des kindlichen Symbolspiels steigt mit zunehmendem Alter. Unterschiedliche Kategorien wie das Erkennen kausaler Zusammenhänge, Raumspiel oder Zeichenfertigkeiten lassen sich hierbei in der Testsituation abbilden.

In der Motorik-Skala wird die Bewegungsqualität als Indikator für eine mögliche motorische Dysfunktion mit erfasst. Mit zunehmendem Alter werden die Bewegungsabläufe differenzierter und kontrollierter. Die 66 feinmotorischen Items beinhalten Bewegungsplanung und motorische Geschwindigkeit, visuomotorische Kompetenzen, Handfunktionen und kindliche Reaktion auf taktile Informationen. Visuomotorische Fähigkeiten weisen dabei eine engere Beziehung zu allgemeinen intellektuellen Fähigkeiten auf als andere motorische Kompetenzen. Grobmotorisch werden in 72 Items die Entwicklung der Aufrichtung und Haltung, Fortbewegung und Koordination mit Bewegungen der Extremitäten und des Rumpfes beurteilt.

Obwohl im vorliegenden Untersuchungszeitraum dieses Kollektivs die deutsche Normierung der dritten Fassung noch nicht vorlag, wurde diese Version der Bayley Scales bewusst gewählt, um die einzelnen Kompetenzen in der kindlichen Entwicklung differenzierter zu erfassen und eine Vergleichbarkeit mit anderen internationalen Studien zu gewährleisten. Zu beachten bleibt hierbei der Unterschied in der angewandten Entwicklungsdiagnostik von Bayley-II versus III. Die Verwendung der

dritten Version führt in der Bewertung zu einer Höhereinschätzung der untersuchten Kompetenzen gegenüber der zweiten Fassung dieses Testverfahrens. Im Bayley-III werden die kognitiven Leistungen von den sprachlichen Kompetenzen abgegrenzt, um sie weniger abhängig von den rezeptiven Sprachfähigkeiten zu machen. Erwartungsgemäß liegen die Ergebnisse der kognitiven Scores dadurch höher. Eine mögliche Fehleinschätzung der geistigen Entwicklung infolge einer vorliegenden Sprachentwicklungsverzögerung wird demzufolge vermieden. Auch sollen die motorischen Fertigkeiten einen möglichst geringen Einfluss auf die Lösung haben, um die Eindeutigkeit der kognitiven Skala weiter zu stärken.

Die Ergebnisse der Bayley-Diagnostik werden als Entwicklungsindex ausgedrückt und mit einem mittleren Wert von 100 und einer Standardabweichung von 15 angegeben. Anhand der Skalenwerte wird die relative Position eines Kindes im Vergleich zu Gleichaltrigen in der Normstichprobe gekennzeichnet. Composite Scores zwischen 70 und 84 (1 SD unterhalb der Norm) werden als auffällig bewertet und Werte unter 70 (2 SD unterhalb der Norm) weisen auf eine deutlich unterdurchschnittliche Entwicklung hin. Mit diesem Entwicklungstest wird dokumentiert, welche Fertigkeiten bis zu dem vorliegenden Alterszeitpunkt erworben wurden.

Der Zeitaufwand für diese standardisierte Entwicklungsdiagnostik einschließlich Vorbereitungszeit betrug durchschnittlich etwa 2 Stunden für jedes Kind. Die Eltern wurden vor Beginn der Testung über den Ablauf sowie ihre Rolle während der Überprüfung informiert. Die Untersuchungssituation wurde so gewählt, dass Motivation und Kooperation der Kinder möglichst ideal waren, d. h. die Vorstellung fand in ausgeglichenem Verhaltenszustand außerhalb der üblichen Schlafenszeit, nicht nüchtern und ohne Fieber/Infekt statt. Die Testumgebung wurde angenehm und mit geringen Ablenkungsmöglichkeiten gestaltet. Eine zügige, einfühlsame und spielerische Durchführung diente währenddessen der Aufrechterhaltung der kindlichen Aufmerksamkeit. Wenn erforderlich wurden kurze Pausen, unter anderem zum Essen und Trinken, angeboten.

Die jeweilige entwicklungsdiagnostische Untersuchung der Patienten in Anwesenheit der Eltern wurde per Videoaufnahme für eine unabhängige Zweitbewertung durch die Kollegen in Zürich dokumentiert.

## KLINISCH-NEUROLOGISCHE UNTERSUCHUNG

In Verbindung mit der Durchführung der Bayley Scales Entwicklungsdiagnostik erfolgte eine klinisch-neurologische Untersuchung der Kinder anhand eines speziell hierfür entwickelten Untersuchungsbogens. Erfasst wurden dabei neben Reflexstatus und Muskeltonus die Körperkoordination sowie mögliche Asymmetrien (ja/nein) bzw. das Vorliegen einer Zerebralparese (ja/nein). Die Einteilung des so erhobenen Neuroscores wurde in 0 = normal, 1 = Tonus- oder Reflexabnormität, 2 = Tonus- und Reflexabnormität sowie 3 = Zerebralparese (CP) vorgenommen (Hajnal, Sahebkar-Moghaddam et al. 1999). Die Koordination wurde mit normal, gering oder deutlich auffällig beurteilt. Die Klassifikation der CP erfolgte entsprechend der üblichen Nomenklatur in spastisch, dyskinetisch oder ataktisch sowie unilateral (rechts/links) oder bilateral. Beeinträchtigungen der Sinnesfunktionen wie Seh- und Hörstörungen (ja/nein) einschließlich Blindheit und Taubheit wurden gegebenenfalls zusätzlich dokumentiert.

## ERFASSUNG DES SOZIOÖKONOMISCHEN STATUS

Zur Erfassung des sozioökonomischen Status der Familien wurde an beiden Zentren der überarbeitete SES (Socio-Economic Status) Fragebogen nach R. Largo verwandt. Hierbei werden Alter, Familienstand, Anzahl der Kinder, Angaben zur Nationalität und Muttersprache erfasst und der Schulabschluss und die Berufsausbildung sowie die aktuelle berufliche Tätigkeit beider Eltern dokumentiert. Man unterscheidet je nach Summen-Score zwischen einem niedrigen (zwei bis fünf), mittleren (sechs bis neun) oder hohen (zehn bis zwölf) sozioökonomischen Status.

## ERFASSUNG DER LEBENSQUALITÄT

Ein weit verbreitetes Instrument zur Erfassung der allgemeinen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt der in deutscher Sprache erhältliche TAPQOL (Preschool Children's Quality of Life Questionnaire) dar. Dieser Fragebogen wurde für die Altersgruppe 9 Monate bis 6 Jahre entwickelt und validiert und umfasst somit die Altersgruppe des Studien-Kollektivs. Er beinhaltet 43 Items, aufgeteilt in 12 Bereiche mit Fragen bezüglich der physischen, kognitiven und sozio-emotionalen Entwicklung

sowie der motorischen und kommunikativen Fähigkeiten. Diese Unterlagen wurden von den Patienteltern ebenso wie der Fragebogen zur Erhebung des sozioökonomischen Status zum Zeitpunkt der entwicklungsneurologischen Untersuchung ausgefüllt.

Zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität wurde der PCQLI Fragebogen (Pediatric Cardiac Quality of Life Inventory) eingesetzt, der innerhalb der heterogenen Manifestationen der Herzerkrankungen und ihrer Verläufe sowie der verschiedenen Altersgruppen gut differenzieren kann. Unter krankheitsspezifischer Lebensqualität versteht man den Einfluss, den eine spezifische Erkrankung sowie medizinische Maßnahmen auf die Fähigkeit eines Patienten haben, in verschiedenen physischen, psychischen und sozialen Kontexten subjektiv persönliche Zufriedenheit und Funktionalität zu erreichen (Marino, Tomlinson et al. 2010). Gesundheitsbezogene Lebensqualität beschreibt den individuell wahrgenommenen Gesundheitszustand. Mit der Vorschulversion liegt ein originär deutschsprachiges Instrument vor, das für Kinder im Alter von 3 bis 7 Jahren mit angeborenen und erworbenen Herzerkrankungen entwickelt und validiert wurde. Dieses Inventar ist speziell auf die Probleme und Entwicklungsmeilensteine herzkranker Vorschulkinder zugeschnitten. Neben guter konvergenter und diskriminanter Validität zeigte dieser Fragebogen auch eine gute Reliabilität. Um im validierten Zeitraum zu messen, wurde er erst mit Erreichen des dritten Lebensjahres des Kindes durch die Eltern ausgefüllt (Vorschulversion 3-7 Jahre). Beurteilt werden hierbei mit 51 Items folgende fünf Skalen: körperliche Belastbarkeit und Funktionalität, emotionale Befindlichkeit und Verhalten, soziale Integration, Therapiebelastung und funktionelle Entwicklung. Das Verfahren zeigt eine gute Akzeptanz und ist einfach und schnell durchführbar. Die Ergebnisse wurden mit Referenzdaten von gleichaltrigen Kindern mit biventrikulärer CHD (n=26) verglichen.

## ZEREBRALE MRT UNTERSUCHUNG

Im Rahmen der stationären Aufnahme zur TCPC-vorbereitenden Herzkatheter-Untersuchung erfolgte die kernspintomographische Diagnostik in Gießen in Sedierung. Kardiale und zerebrale MRT-Untersuchung wurden dabei kombiniert, da die kardiale MR-Tomographie im Kinderherzzentrum Gießen zur Routinediagnostik vor Fontan-Komplettierung zählt. Die Auswertung der neuroradiologischen Befunde beider Zentren wurde einheitlich durch Dr. Ianina Scheer (Fachärztin Diagnostische Radiologie,

Pädiatrische Radiologie, Spezialgebiet Pädiatrische Neuroradiologie, Kinderspital Zürich, Schweiz) vorgenommen. Die Messungen erfolgten in Gießen an einem 3 Tesla Gerät (Magnetom Verio B17, Firma Siemens, Erlangen/Deutschland) mit einer 32-Kanal Oberflächenspule (Kopfspule). Die Schichtdicke der kranialen Bildgebung lag bei 1-2 mm. Bildqualität und Hirnreife wurden in die Beurteilung mit einbezogen. Im festgelegten MRT-Protokoll fand eine Bewertung axialer und coronarer T2-gewichteter Turbo Spin-Echo-Bilder, coronarer FLAIR-Sequenzen sowie axialer T1 Spin-Echo-Sequenzen statt.

Die strukturellen ZNS-Veränderungen wurden anhand der konventionellen MRT-Bilder erfasst. Läsionen der weißen Substanz (white matter injury, WMI) wurden in gering, moderat und schwer eingeteilt. Residuale ischämische Infarkte wurden entsprechend des zu versorgenden Hirnareals (Arteria cerebri anterior, media oder posterior) sowie nach der jeweiligen territorialen Ausprägung ( $< 1/3$ ,  $1/3 - 2/3$ ,  $> 2/3$  des Versorgungsgebietes) klassifiziert. Bei der Beschreibung erweiterter Liquorräume wurde zwischen innerem und äußerem Liquorsystem bzw. der Kombination von beidem differenziert. Eine globale hypoxische Hirnläsion wurde als Ventrikulomegalie mit Reduktion der weißen Substanz in Verbindung mit periventrikulären Hyperintensitäten definiert. Die zerebrale Bildanalyse wurde ohne Kenntnis der klinischen Vorgeschichte und der Untersuchungsergebnisse der entwicklungsneurologischen Diagnostik durch die zuvor genannte Kollegin vorgenommen. Zur Erfassung der Volumina von grauer und weißer Substanz sowie des Liquor-Volumens wurden volumetrische Messungen (MPRAGE) durchgeführt und mittels semi-quantitativer Analyse berechnet. Dazu wurde diese Methode zunächst für die untersuchte Altersgruppe mit verschiedenen Methoden validiert und anschließend mit der Freesurfer Software, einer standardisierten morphometrischen Analyse-Software (Harvard University, Cambridge, MA) ausgeführt (Mayer, Latal et al. 2016). Das Gesamthirnvolumen wurde dabei definiert als Summe von grauer und weißer Substanz, während das intrakranielle Volumen die Anteile der inneren und äußeren Liquorräume mit einschließt. Um die volumetrischen Analysen zu vergleichen, wurden in der Kontrollgruppe retrospektiv unauffällige Untersuchungen von sieben gesunden Gleichaltrigen verwandt, die aus anderer Indikation ein zerebrales MRT erhalten hatten.

## PATIENTENSPEZIFISCHE DATEN

Neben den oben genannten Untersuchungen wurden von allen Studienteilnehmern patientenspezifische Daten erfasst. Diese beinhalten Geschlecht, Gestationsalter, Apgar-Werte im Alter von 5 und 10 Minuten, Nabelarterien-pH sowie das Alter zum Operationszeitpunkt bei Stage I und II. Es erfolgte eine Registrierung der anthropometrischen Daten mit dem Verlauf von Größen-, Gewichts- und Kopfumfangsentwicklung. Perioperative Parameter wie Dauer der HLM mit und ohne selektive Kopfperfusion sowie die kumulative Aorten-Abklemmzeit in Minuten wurden dokumentiert, ebenso wie die Verwendung von tiefer Hypothermie (17-28°) versus milder (34-36°) und moderater (29-33°) Hypothermie bei Stage I und Stage II. Im postoperativen Verlauf wurden Beatmungsdauer, Liegezeiten auf der Intensivstation sowie Anzahl der Krankenhaustage insgesamt und mögliche Komplikationen (z. B. Reanimation, ECMO, Sepsis, zerebrale Krampfanfälle) retrospektiv erhoben. Die Anzahl kardialer Re-Interventionen bzw. Re-Operationen wurde überprüft. Zusätzlich wurde die Summe der verabreichten kardialen Medikation bzw. Antikoagulation zum Entlassungszeitpunkt vermerkt. Die Erhebung der zuvor genannten Patientendaten erfolgte aus den Patientenakten und dem kinderärztlichen Vorsorgeheft. Der Einsatz (ja/nein) und die Dauer (in Monaten) von durchgeführten Förderprogrammen (Physiotherapie, Logopädie, Ergotherapie, Frühförderung) wurden von den Eltern im Rahmen der Entwicklungsdiagnostik erfragt.

Diese retrospektiv erhobenen Daten wurden in eine Access Datenbank eingepflegt und mit SPSS 22.0 ausgewertet. Alle prospektiv untersuchten Parameter (kraniales MRT, Neuroscore, Bayley-III Diagnostik, Fragebögen zur Lebensqualität und zum sozioökonomischem Status) wurden ebenfalls in eine für diese Studie angelegte Access Datenbank „Neurodevelopment-HLHS//Kinderherzzentrum Gießen“ eingegeben. Anschließend erfolgte die Überführung und statistische Auswertung aller Daten in einer SPSS-Datenbank.



## STATISTISCHE ANALYSE

Die statistische Analyse wurde mit SPSS 22.0 IBM SPSS Statistik für Macintosh, Version 24 (IBM Corp., Armonk, N. Y., USA) durchgeführt. Deskriptive Statistik ist als Mittelwert mit Standardabweichung und Range oder Median präsentiert, IQR und Range für kontinuierliche Variablen und als Häufigkeit und Prozent für kategoriale Variablen. Ein Shapiro-Wilk Test wurde verwendet, um Normalität zu testen. Der t-Test oder Mann-Whitney-U-Test wurde benutzt, um Unterschiede zwischen Gruppen zu berechnen, basierend auf der Datenverteilung. Statistische Signifikanzen zwischen Hirnvolumen und Entwicklungsneurologie wurden nach Korrektur von Alter zum Zeitpunkt der MRT und Geschlecht mit ANCOVA überprüft. Korrelationen von Hirnvolumen mit neurokognitivem Outcome, ebenso wie zuvor definierte patientenbezogene und perioperative Risikofaktoren wurden mit der Pearson's Korrelation für normal verteilte Variablen und Spearman's Rho für nicht normal verteilte Daten (sozioökonomischer Status, Alter zum Zeitpunkt von Stage I und II, Dauer des Krankenhausaufenthalts sowie der Zeit auf Intensivstation, kumulative Beatmungsdauer, Anzahl der Re-Operationen und Re-Interventionen) analysiert. Die Untersuchung des Einflusses von zuvor definierten Risikofaktoren auf das entwicklungsneurologische Outcome (Bayley-III Skalen) erfolgte mit univariater linearer Regression. In einem zweiten Schritt wurden alle Variablen mit einem p-Wert von  $< 0,1$  in der univariaten Analyse in ein multivariates, lineares Regressions-Modell integriert und eine schrittweise Rückwärtsregression angewendet. Nicht normal verteilte Intervall-Daten wurden mit Hilfe eines natürlichen Logarithmus logarithmisch transformiert. Für alle weiteren statistischen Tests war ein Signifikanzlevel von  $< 0,05$  gefordert.

## ERGEBNISSE

### PATIENTEN-CHARAKTERISTIKA

Im Rahmen der Studie wurden im Kinderherzzentrum Gießen zwischen 2012 und 2015 insgesamt 25 Patienten (11 weiblich, 14 männlich) eingeschlossen. Von den ursprünglich 37 im genannten Zeitraum erfassten Kindern mit HLHS/HLHC erfüllten 10 nach initialer Hybrid-Palliation und anschließender biventrikulärer Korrektur im Alter von zwei bis drei Jahren nicht mehr die Einschlusskriterien zur Studie. Zwei weitere Patienten konnten durch Umzug bzw. Ablehnung der Studienteilnahme durch die Familie nicht untersucht werden. Die kardiale Diagnose war im verbleibenden Kollektiv bei 16 Säuglingen (64%) pränatal bekannt, die Geburt erfolgte im Mittel in der 39,2 +/- 1,4 Schwangerschaftswoche. Keines der Kinder aus dieser Gruppe wurde vor der 36. SSW geboren. Weitere Patienten-Daten finden sich in der *Tabelle 1: Patienten Charakteristika*.

In 21 Fällen (84%) lag eine univentrikuläre Morphologie im Sinne eines HLHS vor. Die 4 Non-HLHS Fälle setzten sich aus einem UVH Patienten mit linksventrikulärer Dominanz und drei Teilnehmern mit rechtsventrikulärer Dominanz zusammen. Einzelheiten diesbezüglich sind der *Tabelle 2: Kardiale Diagnosen* zu entnehmen.

21 Kinder wurden im Alter von durchschnittlich vier Tagen initial mittels Gießen Hybrid Approach Stage I palliiert, 3 Kinder nach der klassischen Norwood-Methode mit kardiopulmonalem Bypass operiert. Ein Proband mit HLHC erhielt ein Banding des Pulmonalarterien-Hauptstammes ohne Einsatz der HLM. Mit durchschnittlich 4,6 +/- 1,5 Lebensmonaten wurde der zweite kardiochirurgische Eingriff vorgenommen. Unter Einsatz einer selektiven zerebralen Perfusion wurden dabei 21 Patienten nach dem Gießen Comprehensive Stage II behandelt. Vier der Patienten erhielten eine bidirektionale Glenn-Anastomose (siehe *Tabelle 3: Kardiochirurgische Prozeduren*).

Die Untersuchung der betroffenen Kinder erfolgte im Alter von 20 bis 36 Monaten vor der letzten kardialen Korrektur-Operation (totale cavopulmonale Connektion, TCPC).

Die kernspintomographische Darstellung des Gehirns wurde im Rahmen der Routine-Kardio-MRT-Diagnostik durchgeführt, um eine weitere Sedierung zu vermeiden. Der zusätzliche Zeitaufwand hierfür lag bei etwa zwanzig Minuten pro Patient. Dieser

Untersuchungs-Zeitpunkt wurde auch vor dem Hintergrund gewählt, dass die Hirnreifung in diesem Alter bereits fortgeschritten bzw. in bestimmten Arealen abgeschlossen ist und sich mögliche zerebrale Läsionsmuster somit neuroradiologisch besser erkennen lassen.

Der entwicklungsneurologische Status der Patienten wurde durch eine klinisch-neurologische Untersuchung sowie eine standardisierte Entwicklungsdiagnostik mittels Bayley-III erfasst.

Das durchschnittliche Untersuchungsalter zum Zeitpunkt der Bayley-Diagnostik lag bei 26,7 Monaten, zum Zeitpunkt der zerebralen MR-Tomographie bei 27,1 Monaten.

#### KERNSPINTOMOGRAPHISCHE BEFUNDE

Bei 6 von 24 Patienten (25%) ließen sich in der zerebralen Bildgebung pathologische Befunde erheben. Kernspintomographisch zeigten sich hierbei verschiedene Läsionen: am häufigsten waren eine Erweiterung der Liquorräume sowie ältere ischämische Infarkte zu sehen, gefolgt von fokalen Läsionen der weißen Substanz. Eine Erweiterung der äußeren Liquorräume fand sich bei zwei Patienten (8%), in Verbindung mit erweiterten inneren Liquorräumen war dies bei zwei weiteren Kindern zu beobachten, während eine isolierte Ventrikulomegalie bei keinem der untersuchten Probanden vorkam. Der am schwersten betroffene Patient präsentierte sich hierbei mit einer supra- und infratentoriellen Hirnatrophie einschließlich einer Ventrikulomegalie im Bereich der lateralen sowie des dritten Ventrikels. Bei ihm wurde aufgrund des Gesamtbildes von einer hypoxischen Hirnläsion ausgegangen, die neuroradiologisch als das Vorliegen einer Ventrikulomegalie mit bestehender Volumenminderung der weißen Substanz sowie periventrikulären Hyperechogenitäten definiert und bei einem Patienten (4%) diagnostiziert wurde.

In 2 Fällen (8%) war das erhöhte äußere Liquorvolumen mit zerebralen Auffälligkeiten im Sinne postischämischer Veränderungen bei Z. n. Infarkt assoziiert. Patienten mit Infarkt der Arteria cerebri hatten kein größeres Liquor-Volumen als Kinder ohne diese Läsionen ( $p=0,935$ ).

In gleicher Häufigkeit wie Veränderungen im Bereich der Liquorräume bestanden ischämische Infarkte bei vier der Untersuchungsteilnehmer (16%). Hiervon betroffen waren die Gebiete der mittleren und/oder hinteren Arteria cerebri. Die Infarktgröße betrug dabei weniger als ein Drittel des zu versorgenden Territoriums der jeweiligen Zerebralarterie.

Bei drei von diesen Kindern (12%) ließ sich eine Kombination verschiedener Läsionen nachweisen mit Z. n. Infarkt und Atrophie. Der Begriff Atrophie wurde in diesem Zusammenhang allgemein für relativ vergrößerte äußere Liquorräume benutzt. Zwei von ihnen hatten eine fokale Atrophie mit lokaler Erweiterung der äußeren Liquorräume um das Infarktareal. Das dritte Kind bot neben dem Infarkt der MCA links supratentoriell eine generalisierte Hirnatrophie mit erweiterten äußeren und inneren Liquorräumen (Ventrikulomegalie der Seitenventrikel). Im vierten Fall wurden bei beidseitigem Infarkt der MCA keine atrophischen Gehirnveränderungen sichtbar.

Die fokalen Läsionen im Sinne einer WMI bei einem Patienten (4%) waren bilateral frontal lokalisiert und jeweils kleiner als 3 mm.

Nebenbefundlich lagen in 4 Fällen (16%) neuroradiologisch zerebrale Abnormitäten ohne Korrelation mit der zugrundeliegenden kardialen Diagnose vor. In diesem Zusammenhang wurden unspezifische Gliosen von < 1 mm beschrieben (n=1), eine temporopolare Arachnoidalzyste (n=1), eine Hypophysenzyste in der Pars intermedia (n=1) sowie ein Kleinhirntonsillen-Tiefstand (n=1). Ergänzende Informationen sind in *Tabelle 4: Konventionelle MRT Befunde* dargestellt.

Zusätzlich wurde in weiteren Untersuchungen im Verlauf das Hirnvolumen ermittelt. Die Volumetrie-Analysen mittels Freesurfer Software erfolgten durch unsere Kollegen am Kinderspital Zürich. Dabei fand eine anatomische Differenzierung zwischen der grauen (kortikal und subkortikal) und weißen Substanz sowie den zerebralen Liquorräumen statt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich bei Kindern mit univentrikulärem Herzfehler in allen Hirngeweben eine Volumenreduktion, am deutlichsten und statistisch signifikant war dies für die weiße Substanz ( $p=0,007$ ). Eine graphische Darstellung dieser Analysen findet sich in *Abbildung 5: Morphometrie*. In der Volumen-Morphometrie ergab sich in der statistischen Berechnung eine signifikant negative Korrelation des Liquorvolumens mit den kognitiven und sprachlichen Ergebnissen der Bayley-Diagnostik (*Tabelle 12: Korrelationen Hirnvolumina zu Bayley*

*Scores*). Kinder mit erweiterten Liquorräumen erreichten im Vergleich zu Kindern ohne diese nachgewiesene Erweiterung insgesamt niedrigere Entwicklungsquotienten in allen drei Kategorien (CCS, LCS, MCS). Details sind anhand von *Tabelle 7: Bayley-Diagnostik und Liquorräume* ersichtlich. Fokale Läsionen hatten keinen negativen Einfluss auf das entwicklungsneurologische Outcome. Zwischen dem gemessenen Gesamthirnvolumen und den Resultaten in der Entwicklungsdiagnostik bestand keine Assoziation.

## RISIKOFAKTOREN

Die Multivariaten-Analyse ergab bezogen auf die gesamte Studienpopulation (n=48), dass die Anzahl der kardialen Re-Interventionen, die Dauer der Beatmung und die Zeit der Hospitalisation bzw. der stationären Intensivbetreuung relevante Risikofaktoren für ein ungünstigeres entwicklungsneurologisches Outcome darstellen ( $p < 0,05$ ). In der Subgruppe der Gießener Patienten, die insgesamt ein sehr günstiges Outcome zeigte, ließ sich dies statistisch signifikant nur im Hinblick auf die Dauer der Beatmung und des Intensivaufenthaltes nachweisen (dargestellt in *Tabelle 9: Einflussfaktoren auf das kognitive Outcome* und *Tabelle 10: Einflussfaktoren auf das sprachliche Outcome*). Zusätzliche Herzkatheter-Untersuchungen nach Stage I waren bei 10 Patienten (40%), Re-Operationen bei 5 Kindern (20%) aufgrund hämodynamischer Imbalancen notwendig. Nach Stage II erfolgten bei je 9 Kindern (36%) erneute Herzkatheter-Eingriffe sowie z. T. wiederholte operative Interventionen. Einzelheiten siehe *Tabelle 3: Kardiochirurgische Prozeduren*. Die Resultate der Gruppenvergleiche (Anzahl der Re-Operationen und Re-Interventionen) bei Kindern mit und ohne Hirnläsionen waren nach Korrektur für multiples Testen alle nicht signifikant. In Anbetracht der kleinen Fallzahl von 6 Patienten mit pathologischem kranielem MRT ließ sich keine statistisch signifikante Zuordnung der jeweiligen zerebralen Veränderungen treffen. Insgesamt bestand bei mehr als der Hälfte der Patienten die Notwendigkeit einer Re-Operation bzw. -Intervention. Definitionsgemäß erhielten in diesem Kollektiv Hybrid-Patienten mehr Re-Interventionen (Dilatation von PDA- oder Pulmonalarterien-Stents, ASD-Stenting), während in der Norwood-Population mehr Re-Operationen unter Allgemeinanästhesie (sekundärer Thoraxverschluss, Blalock-Taussig-Shunt-Revision) durchgeführt wurden. Bei allen Kindern lagen diesen sekundären Eingriffen

pathologische hämodynamische Verhältnisse wie beispielsweise eine Stenose der Pulmonaläste bzw. des Aortenbogens oder eine venöse Druckerhöhung zu Grunde.

Die Anzahl der kardialen Medikamente zum Entlassungszeitpunkt nach Stage I und II zeigte keine Korrelation mit dem entwicklungsneurologischen Outcome.

## ENTWICKLUNGSNEUROLOGISCHE BEFUNDE

Das Gesamtergebnis der entwicklungsneurologischen Diagnostik erwies sich im vorliegenden Kollektiv als erfreulich. Nach Auswertung der Bayley Skalen ergaben sich bei einem Großteil der Patienten mit zwei bis drei Jahren normale Werte in allen untersuchten Entwicklungsskalen (Kognition, Sprache und Motorik).

In der Bayley-III Entwicklungsdiagnostik lag der mittlere kognitive Score bei 98, im Bereich der Sprach- und Motorik-Skala bei 98 und 97 (siehe *Tabelle 5: Entwicklungsneurologisches Outcome*). Innerhalb der Norm mit  $> 85$  befanden sich die Ergebnisse in der kognitiven und motorischen Skala bei 88 Prozent der Probanden und in der Sprach-Skala bei 84 Prozent der Teilnehmer. Werte unterhalb einer SD ( $< 85$ ) zeigten sich bezogen auf die Kognition bei 8 Prozent, in der Sprachentwicklung bei 12 Prozent sowie in der Motorik bei 4 Prozent (*Abbildung 1: Bayley-III Skalen*). Abgesehen von den Ergebnissen der Sprachdiagnostik waren die Daten somit vergleichbar mit der Normpopulation.

Nur ein geringer Prozentsatz der Kinder blieb unterhalb eines Entwicklungsquotienten von 70, d. h. 2 SD unterhalb des Mittelwertes des Normalkollektivs (normativer MW = 100) und wies damit deutliche Einschränkungen auf. Ein Motor Composite Score  $< 70$  fand sich bei 8 Prozent, ein Language Composite Score  $< 70$  bei 4 Prozent und ein Cognitive Composite Score  $< 70$  bei ebenfalls 4 Prozent der Probanden. Auffällige Befunde in der kognitiven Entwicklung waren bei männlichen Patienten häufiger zu beobachten.

Eine Erniedrigung um ein oder zwei SD in allen drei Entwicklungsdomänen betraf 3 Kinder (12,5%). Einer dieser Patienten hatte dabei Scores von  $< 70$  in jedem der drei Untersuchungsbereiche. Ein weiteres Kind erreichte Werte im CCS und LCS von  $< 85$

(aber > 70) und im MCS von <70. Bei dem dritten Patienten lagen die Ergebnisse < 85 (und > 70) in sämtlichen Scores.

Bezüglich des Hirnvolumens sowie den Ergebnissen der Bayley-III Diagnostik und dem klinischen Neuroscore ergaben sich im untersuchten Studienkollektiv keine statistisch nachweisbaren Korrelationen. Primärer Risikofaktor und prädiktiv negativ im Hinblick auf eine ungünstigere neurokognitive Entwicklung war ein vergrößertes Liquorvolumen (siehe *Tabelle 12: Korrelationen Hirnvolumina zu Bayley Scores*).

Ein unter der Norm liegendes Ergebnis in den drei Entwicklungsskalen war mit einer Erweiterung der inneren und/oder äußeren Liquorräume assoziiert. Der mittlere CCS lag in diesen Fällen bei 82,5, der mittlere LCS bei 80,3 und der mittlere MCS bei 74,5 (präsentiert in *Tabelle 7: Bayley-Diagnostik und Liquorräume*). Niedrigere Werte in der Sprach- und Motorik-Skala standen in Zusammenhang mit gehäuften zerebralen Veränderungen. Die Beatmungsdauer korrelierte negativ mit der Sprach-Skala (p-Wert 0,03), und die Länge des stationären Aufenthaltes auf der Intensivstation korrelierte negativ mit der kognitiven Skala (p-Wert 0,03). Insgesamt war die sprachliche Entwicklung häufiger betroffen als die motorischen und kognitiven Kompetenzen. Motorische Funktionen waren im Vergleich zu kognitiven Fähigkeiten deutlicher eingeschränkt wie *Abbildung 2: Verteilung der Skalen für den Cognitive Composite Score* und *Abbildung 4: Verteilung der Skalen für den Motor Composite Score* zeigen. Mittels univariater Datenanalysen wurde in der Gesamtpopulation ein erhöhtes Risiko für ein schlechteres kognitives sowie motorisches Outcome bei wiederholten Re-Interventionen gefunden. Die Patienten mit den niedrigsten Entwicklungsquotienten zeigten in ihren postoperativen Verläufen eine verlängerte Rekonvaleszenz infolge verschiedener Komplikationen wie schwere Infektionen (Sepsis, Pneumonie), zerebrale Krampfanfälle nach Hirnblutung oder Infarkt, schwere Arrhythmien und/oder Reanimation.

Die Bayley Skalen unterschieden sich innerhalb der Untergruppen univentrikulärer Herzfehler nicht (HLHS versus non-HLHS) und blieben unabhängig vom kardiochirurgischen Verfahren der ersten Operation (Hybrid Verfahren, Norwood I). Eine negative Korrelation zum neonatalen kardiochirurgischen Eingriff unter Einsatz der HLM konnte anhand des vorliegenden Kollektivs nicht bestätigt werden. Auch hinsichtlich des allgemeinen entwicklungsneurologischen Outcomes ergaben sich in

dieser Studien-Population keine signifikanten Unterschiede zwischen den verwandten Operationsmethoden Hybrid versus Norwood.

Auffälligkeiten in der klinisch-neurologischen Untersuchung waren überwiegend mild ausgeprägt in Form von abgeschwächten Reflexen, koordinativen Schwächen bzw. einer nachweisbaren muskulären Hypotonie. Tonus- oder Reflexauffälligkeiten wurden bei drei Kindern (12%) dokumentiert, Tonus- und Reflexabnormitäten bei einem Patienten (4%). Insgesamt waren leichte neurologische Auffälligkeiten bei vier Kindern (16%) dieser Studie nachweisbar, siehe *Tabelle 6: Neuroscore*. Schwerer ausgeprägte Seh- oder Hörstörungen ließen sich ebensowenig beobachten wie das Vorliegen einer Zerebralparese. Kinder mit klinisch auffälligem Neurostatus erreichten unterdurchschnittliche Bayley-III-Ergebnisse, insbesondere im motorischen Bereich (Mittelwerte für CCS = 79, LCS = 77, MCS = 71). Weitere Daten sind in *Tabelle 8: Bayley-Diagnostik und Neuroscore* präsentiert. Bei 3 Probanden (12%) mit abnormer neurologischer Untersuchung waren die Skalen in allen drei Entwicklungsbereichen (Kognition, Sprache und Motorik) unterdurchschnittlich.

Zudem stellte sich in der kranialen Bildgebung ein gehäuftes Auftreten erweiterter Liquorräume dar. Von den 4 Kleinkindern mit pathologischem Neuroscore wiesen 2 (8%) eine Ventrikulomegalie sowie erweiterte äußere Liquorräume auf (Z. n. Infarkt sowie hypoxische Hirnläsion). Einer der beiden verbleibenden Studienteilnehmer mit auffälliger Neurologie konnte aufgrund seines Herzschrittmachers kein MRT des Schädels erhalten. Das vierte Kind hatte eine unauffällige Magnetresonanztomographie.

Kinder mit pathologischem Neurostatus hatten keine signifikant höhere Rate an Re-Interventionen ( $p=0,053$ ) oder Re-Operationen ( $p=0,315$ ), noch hatten sie eine vermehrte Anzahl an Re-Interventionen ( $p=0,076$ ) oder Re-Operationen ( $p=0,086$ ).

#### ANTHROPOMETRISCHE DATEN

Eine Makrozephalie (KU > 95. Perzentile) bestand zum Zeitpunkt der Geburt bei einem Neonaten (4%). Bei Stage II mit vier bis sechs Lebensmonaten und während der kernspintomographischen Bildgebung im Alter von zwei bis drei Jahren wurde bei keinem der Probanden eine makrozepitale Kopfumfangsentwicklung erfasst. Einen verminderten Kopfumfang im Sinne einer Mikrozephalie (KU < 3. Perzentile) hatte



postnatal ein Säugling (4%), 6 Kinder (24%) bei der Stage II Operation und 2 Probanden (8%) zum Zeitpunkt der MRT-Diagnostik. Insgesamt war damit ein Aufholwachstum bezüglich der Kopfumfangsentwicklung bis zur kranialen Kernspintomographie im Alter von zwischen zwei und drei Jahren messbar. Der Kopfumfang (absolut in cm) korrelierte dabei mit dem Gesamthirnvolumen, nicht aber mit dem Liquorvolumen. Zwischen Kopfumfang Z-Scores und Gesamthirnvolumen oder dem entwicklungsneurologischen Outcome ergab sich keine Korrelation. Die Wachstums- und Größenentwicklung aller Kinder befand sich sowohl zum Geburtszeitpunkt als auch im Verlauf unterhalb der Norm. Darüber hinaus war eine geringere Gewichtsentwicklung bis zur Stage II-Operation zu beobachten. Detaillierte Informationen diesbezüglich sind der *Abbildung 6: Anthropometrische Daten* zu entnehmen.

## LEBENSQUALITÄT

Ein höherer sozioökonomischer Status (höchster Schulabschluss der Mutter, Beruf des Vaters) führte zu besseren kognitiven Resultaten. Die Lebensqualität der Patienten wurde von den Eltern per TAPQOL im Mittel mit 87 (Gesamtscore) als gut angegeben und unterschied sich interessanterweise nicht signifikant von der Lebensqualität eines gesunden Normkollektivs der gleichen Altersgruppe. Unterschiede in den einzelnen Scores sind in *Tabelle 14: Lebensqualität im Alter von 2 Jahren (TAPQOL)* zu ersehen.

Zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität wurde zum Untersuchungszeitpunkt zusätzlich der PCQLI Fragebogen an die teilnehmenden Familien ausgehändigt. Um im validierten Zeitraum zu messen, wurden die Eltern aufgefordert, diese Unterlagen erst mit Erreichen des 3. Lebensjahres ihres Kindes auszufüllen. Die Auswertung erfolgte im Alter von durchschnittlich  $39,2 \pm 3,7$  Monaten. Die Ergebnisse entsprachen in allen Subskalen denen von Kindern mit biventrikulären kongenitalen Herzerkrankungen, siehe *Tabelle 15: Lebensqualität im Alter von 3-4 Jahren (PCQLI)*. Bezüglich weiterer Einzelheiten verweisen wir in diesem Zusammenhang auf das Paper „Health-related quality of life in pre-school age children with single-ventricle CHD“ (Heye, Knirsch et al. 2019).

## DISKUSSION

### *Studienoutcome*

Hypothese dieser Studie war, dass Kinder mit HLHS, die in der neueren Operationsära zwischen 2010 und 2015 nach dem Gießen Hybrid-Verfahren operiert wurden, weniger neurologische Komplikationen und zerebrale Läsionen aufweisen und sich dadurch langfristig besser entwickeln. Als Ziel galt es, das entwicklungsneurologische Outcome, die morphologischen Hirnauffälligkeiten und neurologischen Risikofaktoren dieser Kinder im Alter von zwei bis drei Jahren zu erfassen. Die Hypothese, dass nach 2010 operierte Kinder geringere neuronale Schädigungsmuster und klinisch ein besseres Outcome zeigen, wurde bestätigt. Die entwicklungsneurologischen Ergebnisse unseres Studienkollektivs und die Lebensqualität der betroffenen Familien erwiesen sich insgesamt als erfreulich. Die Ergebnisse der Bayley-Diagnostik lagen bei einem Großteil der Patienten im durchschnittlichen Bereich. Bei einem Viertel der Kinder ließen sich in der zerebralen Bildgebung auffällige Befunde erheben, während nur etwa ein Sechstel in der klinischen Untersuchung einen pathologischen Neuroscore hatte.

Outcome-Studien anderer Gruppen aus früheren Jahren zeigen bei HLHS-Patienten in der Bayley-II Diagnostik im Alter von durchschnittlich 30,2 Monaten signifikant niedrigere Entwicklungsquotienten im MDI (89,9) und im PDI (80,7) (Sarajuuri, Jokinen et al. 2010). Neuropsychologische Untersuchungen in der Zeit zwischen 2010 und 2012 von amerikanischen Jugendlichen mit singulärem Ventrikel und Fontan-Korrektur ergaben unterdurchschnittliche IQ-Werte (91,6 +/- 16,8) und präsentierten bei zwei Drittel der Patienten zerebrale Abnormitäten, insbesondere Infarkte (13%) (Bellinger, Watson et al. 2015). Infarkte waren in der Gießener Population in ähnlicher Häufigkeit (16%) zu beobachten. Im Gegensatz zur hiesigen Studie wurden Patienten mit genetischen Auffälligkeiten von Bellinger et al. eingeschlossen. Insgesamt war das Outcome dieser Norwood-Gruppe im Vergleich zur Nicht-Norwood-Gruppe schlechter, wobei es keinen Unterschied in der Rate pathologischer Befunde der zerebralen Bildgebung gab. Ähnlich unseres Gesamtkollektivs wurden dort als zusätzliche Risikofaktoren eine erhöhte Anzahl von Operationen bzw. Katheter-Eingriffen sowie damit verbundene Komplikationen identifiziert. Andere prospektive Untersuchungen von Patienten mit singulärem Ventrikel oder Transposition der großen Arterien

zwischen 2001 und 2013 schlossen Kinder mit genetischen Erkrankungen sowie einem Gestationsalter unter 36 Wochen aus. Perioperativ nachweisbare moderate bis ausgeprägte Läsionen der weißen Substanz im Säuglingsalter korrelierten hierbei mit einem signifikant schlechteren motorischen Outcome im Alter von 30 Monaten. Kleinere Infarkte ( $< 1/3$  des arteriellen Stromgebietes) hatten keine Auswirkung auf den PDI im Bayley II (Peyvandi, Chau et al. 2018). Im Gießener Patientenkollektiv waren nur bei einem Patienten minimale fokale Läsionen im Bereich der weißen Substanz nachzuweisen, die keinen negativen Einfluss auf die neurokognitive Entwicklung hatten. Die Volumenminderung der weißen Substanz in der hiesigen Gruppe zeigte statistisch keine Assoziation zu den Bayley-Scores.

Parallel zu den verbesserten Überlebensraten von Linksherzhypoplasten nach Norwood-Prozedur wird im Vergleich zwischen früheren Outcome-Daten (1980 bis 2010) ein Anstieg der Entwicklungs- und Intelligenzquotienten deutlich (Sistino and Bonilha 2012). In der großen Multizentrum-Studie von Gaynor et al. verbesserte sich der PDI im Bayley II zwischen 1996 und 2009 erst nach Korrektur der Daten von niedrigem Geburtsgewicht und genetischen Anomalien um 0,39 Punkte pro Jahr, der MDI um jährlich 0,38 Punkte (Gaynor, Stopp et al. 2015). Die wider Erwarten nur mäßige Verbesserung des frühen entwicklungsneurologischen Outcomes (durchschnittliches Untersuchungs-Alter von 14,5 Monaten) von Kindern mit komplexen angeborenen Herzfehlern wurde überwiegend mit patientenspezifischen Faktoren in Zusammenhang gebracht. MDI (88,2) und vor allem PDI (77,6) waren weiterhin signifikant niedriger im Vergleich zum Normkollektiv.

### *Neuroprotektion*

Unabhängig von den nicht beeinflussbaren patientenspezifischen Variablen haben neuere Operationstechniken mit entsprechender perioperativer Überwachung, kontrollierter Umgang mit Sauerstoff sowie der bewusste Einsatz zentral wirksamer Medikamente und gezieltes Neuro-Monitoring (Amplitudenintegriertes EEG zur Erfassung subklinischer epileptischer Anfälle, Messung der zerebralen Oxygenierung durch Nahinfrarotspektroskopie, sogenannte NIRS) neben selektiver Kopfperfusion und moderater Hypothermie möglicherweise zu einer günstigeren neurokognitiven Entwicklung der betroffenen Kinder beigetragen. Dies spiegelt sich auch in der von den

Eltern als positiv angegebenen Lebensqualität ihres Kindes und der Familien wieder. Dennoch bleibt in Anbetracht der Schwere des Herzfehlers und den damit verbundenen prä-, peri- und postoperativen Einflussfaktoren ein hohes Risiko bestehen, im Langzeitverlauf neurologische Folgeschäden zu entwickeln (Mahle, Clancy et al. 2000).

### *Normale Hirnentwicklung*

Die größte Wachstumsgeschwindigkeit und wesentliche Reifungsprozesse des Gehirns erfolgen innerhalb der ersten beiden Lebensjahre. Es wird angenommen, dass die Neuroplastizität des sich entwickelnden Gehirns um den Geburtstermin am höchsten ist (G. Jorch, Fetoneonatale Neurologie, Kapitel 2, Seite 55) und zu einer Kompensation von strukturellen Defekten beitragen kann (Kolb, Mychasiuk et al. 2013). Endogene neurotrophe Faktoren werden derzeit ebenso erforscht wie molekulare Mechanismen der ZNS-Reifung bzw. Regeneration im Hinblick auf Synaptogenese, Vaskulogenese, neuronale bzw. gliale Differenzierung, kortikale Reorganisation und Reifung spezifischer Zellpopulationen. Zeitgleich handelt es sich um eine vulnerable Phase der Hirnentwicklung. Neuronale Schädigungen in Verbindung mit Hypoxie und nachfolgender Reoxygenierung können zu Zellverlust, Veränderungen in der dendritischen Morphologie und der Synaptogenese führen. Bei reifen Neugeborenen ist die graue Substanz metabolisch besonders aktiv, was sie anfällig für hypoxisch-ischämische Ereignisse macht (Raybaud 2013). Die Identifizierung spezifischer Biomarker zum Nachweis einer zerebralen Schädigung ermöglicht zukünftig eine bessere prognostische Einschätzung und eröffnet neue Therapieoptionen zur Neuroprotektion (Andropoulos, Brady et al. 2010). Neben der genetischen Determinierung unterliegt die Entwicklung des Zerebrums auch dem Einfluss von Umweltkomponenten und anderen biologischen Prozessen (Silbereis, Pochareddy et al. 2016).

### *Hirnentwicklung bei Feten / Säuglingen mit CHD*

In Abhängigkeit des Herzfehlers bestehen bei Feten mit kongenitalen Vitien unterschiedliche hämodynamische Imbalancen, die wesentlich zu einer veränderten Gehirnentwicklung beitragen können (McQuillen, Goff et al. 2010). Von Bedeutung ist

hier vermutlich ein bereits in utero gestörter zerebrovaskulärer Blutfluss (Donofrio, Duplessis et al. 2011). Bei Feten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom und Aortenatresie ist das Ausmaß einer verminderten zerebralen Perfusion am stärksten ausgeprägt. Sauerstoffärmeres Mischblut gelangt aus dem funktionell singulären rechten Ventrikel über den Duktus retrograd in die hypoplastische Aorta. Die gesamte intrakranielle Durchblutung ist somit abhängig vom Blutfluss über den Ductus arteriosus Botalli, der Weite des Aortenbogens sowie der Funktion des rechten Systemventrikels (Herberg and Hovels-Gurich 2012). Glucose- und Sauerstoffzufuhr können dadurch beeinträchtigt werden (Lloyd, Rutherford et al. 2017). Zusätzlich sind Störungen der zerebralen Autoregulation bei Hirnunreife und kritisch kranken Kindern häufiger zu erwarten. In Studien der letzten Jahre wurde ein Zusammenhang zwischen kardialen ventrikulären Output und dem totalen fetalen Hirnvolumen festgestellt (Limperopoulos, Tworetzky et al. 2010).

In zerebralen MRT-Studien bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern hat sich gezeigt, dass schon präoperativ Schädigungen bzw. strukturelle Veränderungen der Hirnsubstanz ohne Trauma durch Geburtskomplikationen, Amnioninfektionssyndrom oder ähnliches nachweisbar waren (Mahle, Tavani et al. 2002) (Licht, Shera et al. 2009). Neurologische Auffälligkeiten bei herzkranken Neugeborenen wie eine muskuläre Hypotonie und/oder Trinkschwäche sind bereits vor kardiochirurgischen Eingriffen zu beobachten (Limperopoulos, Majnemer et al. 2000). Umgekehrt schließt eine unauffällige neurologische Untersuchung im Säuglingsalter spätere neurologische Entwicklungsdefizite nicht aus. Bildmorphologisch darstellbare zerebrale Verletzungen können in der Neonatalperiode zunächst klinisch silent verlaufen (Block, McQuillen et al. 2010).

Hämodynamische Faktoren spielen eine wichtige Rolle in der zerebralen Entwicklung. Eine Aufrechterhaltung der intrauterinen Hämodynamik durch Ductus-Stenting mit retrograder zerebraler Perfusion über den hypoplastischen Aortenbogen, wie beim Hybrid-Verfahren angewandt, führt möglicherweise zu einer prolongierten Reifungsverzögerung von weißer und subkortikaler grauer Substanz. Der neonatale Hybrid-Eingriff ist auf der anderen Seite deutlich weniger invasiv als die primäre operative Norwood-Prozedur. Auch die Funktionsfähigkeit anderer wichtiger Organsysteme (Leber, Nieren, Intestinum) muss im Einzelfall bei der Auswahl des Operationsverfahrens ebenso wie die anatomischen Gegebenheiten (beispielsweise

Aortenstenose versus Aortenatresie etc.) in die Betrachtung mit einbezogen werden (Jonas 2014). In diesem Zusammenhang sind weitere Validierungsuntersuchungen notwendig, um zukünftig über das optimale Timing und die Art des operativen Eingriffs entscheiden zu können. Unabhängig vom kardiochirurgischen Vorgehen bestehen sowohl intrauterin als auch postnatal veränderte Bedingungen, die sich langfristig auf Struktur und Funktionalität des Gehirns auswirken können. Mikrostrukturelle Veränderungen der weißen Substanz werden beispielsweise in Zusammenhang mit späteren kognitiven Einschränkungen gebracht (Rollins, Watson et al. 2014).

#### *Hirnreifungsverzögerung und WMI bei CHD Patienten*

Die Hirnschädigung, die man bei Kindern mit komplexen CHD findet, betrifft - ähnlich wie bei Frühgeborenen - vor allem die weiße Substanz (Galli, Zimmerman et al. 2004). Läsionen der weißen Substanz finden sich in postnatalen MRT-Studien sowohl vor als auch nach kardiochirurgischen Eingriffen (Gaynor 2014). Als ursächlich für eine WMI gelten insbesondere Hypoxie/Ischämie, Infektion bzw. Inflammation und ein Überangebot an Sauerstoff (sog. Hyperoxie) durch Entstehung von oxidativem Stress. Die periventrikulären Regionen reagieren in Anbetracht ihrer anatomischen Lage als Endstromgebiet in der Gefäßversorgung besonders empfindlich auf chronisch hypoxisch-ischämische Ereignisse während der ersten Lebensmonate (Volpe 2014). Neuere Studien zeigen im Vergleich zu Frühgeborenen ein etwas anderes Verteilungsmuster der Läsionen im Bereich der weißen Substanz (Guo, Chau et al. 2019). Reife Neugeborene mit kongenitalem Vitium wiesen dabei entsprechend dem physiologischen Reifungsablauf der Oligodendrozyten eine Prädisposition für anteriore und posteriore gegenüber zentralen Verletzungen auf. So waren auch die fokalen Läsionen bei unserem Patienten bilateral frontal lokalisiert.

Kinder mit angeborenen Herzfehlern zeigen postnatal eine verzögerte Hirnentwicklung im Vergleich zu gesunden Reifgeborenen (Miller, McQuillen et al. 2007). Ähnlich den Frühgeborenen besteht bei ihnen zum Zeitpunkt der termingerechten Geburt eine zerebrale Reifungsverzögerung von etwa 4 - 5 Wochen (Licht, Shera et al. 2009). Ätiologisch wird ein Zusammenhang mit einem verminderten fetalen antegraden zerebralen Blutfluss und dadurch eingeschränkter Sauerstoff- und Energieversorgung gesehen (Sethi, Tabbutt et al. 2013). Im letzten Trimester der Schwangerschaft finden

wichtige physiologische Reifungsprozesse wie neuronales und axonales Wachstum, neuronale Vernetzung, Proliferation und Reifung von Oligodendrozyten statt (G. Jorch, Fetoneonatale Neurologie, Kapitel 9, Seite 305). Eine ausreichende zerebrale Versorgung mit Sauerstoff und Energiesubstraten ist deshalb gerade in diesem Zeitraum bedeutsam. Veränderungen im zerebralen Metabolismus mit verstärktem anaeroben Hirnstoffwechsel wurden in neueren Studien bei Feten mit komplexen Vitien MR-spektroskopisch bzw. mit diffusionsgewichteten MR-Stoffwechseluntersuchungen nachgewiesen (Limperopoulos, Tworetzky et al. 2010). Beim Vorliegen einer chronischen fetalen Hypoxämie werden Rezeptor-vermittelte intrinsische autoregulatorische Mechanismen wirksam, die über eine Weitstellung der Hirngefäße den sogenannten „brain sparing effect“ bewirken. Dies soll eine verbesserte Sauerstoffversorgung des fetalen Gehirns ermöglichen. Dopplersonographisch ist dabei ein erniedrigter Pulsatilitätsindex in der Arteria cerebri media nachweisbar (McQuillen, Goff et al. 2010). Es wird vermutet, dass es durch längerfristiges Bestehen dieses Effektes zu einer verzögerten Ausreifung fetaler Oligodendroglia, einer verminderten Myelinisierung und erhöhten zerebralen Vulnerabilität kommt (Herberg and Hovels-Gurich 2012). Auch nach Abschluss der Fetalperiode gibt es eine Vielzahl von metabolischen und funktionalen Reifungsprozessen. Eine Störung oder Unterbrechung kann sich auf die spätere Hirnfunktion auswirken. Im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe besteht ein erhöhtes Risiko für hypoxische Ereignisse, intrazerebrale Blutungen und Infarkte. Ferner sind inflammatorische Prozesse relevant im Hinblick auf die weitere Gehirnentwicklung. Der neurotoxische Einfluss zentral wirksamer Analgetika und Sedativa bei Operationen im Säuglings- und Kindesalter ist in den letzten Jahren ebenfalls Gegenstand verschiedener Forschungsarbeiten (McPherson, Haslam et al. 2015); (Steinhorn, McPherson et al. 2015).

Das Ausmaß späterer Entwicklungsstörungen korreliert demnach mit der Komplexität der zugrundeliegenden Herzerkrankung (Marino, Lipkin et al. 2012). Kinder mit univentrikulärer Morphologie unterliegen dem größten Risiko für entsprechende Folgeschäden. Aufgrund der Schwere der Erkrankung ist das Risiko bei eingeschränkter Herzleistung mit reduziertem Schlagvolumen und geringerer Sauerstoffversorgung zusätzlich erhöht. Darüber hinaus haben HLHS-Patienten während der ersten zwei bis drei Lebensjahre eine verminderte Oxygenierung (arterielle Sättigungswerte zwischen 75% und 85%) bis zur Fontan-Komplettierung (TCPC). Zudem sind mehrere Korrektur-

Operationen mit wiederholten Krankenhausaufenthalten notwendig. Die Risikofaktoren für mögliche zerebrale Schädigungen kumulieren im Zuge dessen über die Lebensspanne (Marelli, Miller et al. 2016).

Neuere MRT-Studien weisen einen deutlich erhöhten Prozentsatz struktureller zerebraler Auffälligkeiten bei Feten mit komplexen Herzfehlern im Vergleich zu Gesunden auf (Brossard-Racine, du Plessis et al. 2014). Präoperative Hirnauffälligkeiten sind bei mehr als einem Drittel von CHD-Neugeborenen beschrieben (Brossard-Racine, du Plessis et al. 2016), was ein weiterer Hinweis auf gesteigerte perinatale Vulnerabilität der schnell wachsenden Hirnsubstanz sein könnte. Es wird postuliert, dass eine zerebrale Reifungsverzögerung die Vulnerabilität gegenüber hypoxisch-ischämischen Schädigungen erhöht. Unreife Oligodendrozyten sind besonders anfällig für oxidativen Stress (Volpe 2009). Hypoxie und arterielle Hypotension sind mit einem erhöhten Auftreten von periventrikulärer Leukomalazie (PVL) vergesellschaftet (Gaynor, Wernovsky et al. 2007). Postoperativ werden bei Kindern mit CHD und Operation im Neonatalalter zusätzliche neue zerebrale Läsionen beobachtet (Guo, Chau et al. 2019), die sich zum Teil in Folgeuntersuchungen nach 4 - 6 Monaten strukturell nicht mehr darstellen lassen. Ihre Bedeutung für spätere Entwicklungsdefizite bleibt somit unklar (Mahle, Tavani et al. 2002).

#### *Pathologische zerebrale MRT-Befunde bei CHD Patienten*

Im Rahmen der vorliegenden Studie ließen sich bei einem Viertel der untersuchten Kinder zerebrale Veränderungen, insbesondere eine Erweiterung der Liquorräume, aber auch ischämische Infarkte sowie fokale Läsionen der weißen Substanz nachweisen. Hierbei zeigte sich eine Korrelation zwischen einer Erweiterung der Liquorräume und einem ungünstigerem entwicklungsneurologischen Outcome. Erweiterte Liquorräume sowie geringere Hirnvolumina wurden bei Kindern mit univentrikulärem Herzfehler bereits intrauterin dargestellt. Insbesondere im letzten Trimenon konnte ein verzögertes Hirnwachstum mit progredienter Störung des Hirnvolumens von grauer und weißer Substanz ebenso wie eine Verzögerung in der Entwicklung von kortikaler Gyrierung und Oberfläche beobachtet werden (Brossard-Racine, du Plessis et al. 2014).



Die erhöhte Prävalenz einer Mikrozephalie bei Säuglingen mit HLHS (Shillingford, Ittenbach et al. 2007) korreliert mit der volumetrisch nachgewiesenen Wachstumsrestriktion des Hirnparenchyms (Limperopoulos, Tworetzky et al. 2010), die sich im vorliegenden Kollektiv ebenfalls abbildete. Das Kopfwachstum verlangsamt sich bei Feten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom während des letzten Schwangerschaftsdrittels (Hinton, Andelfinger et al. 2008). Auch Neugeborene mit intrauteriner Wachstumsretardierung infolge chronischer Plazentainsuffizienz zeigen niedrigere Hirnvolumina sowie Veränderungen der kortikalen Morphologie (Dubois, Benders et al. 2008). Derartige strukturelle Auffälligkeiten können spätere funktionelle Störungen bedingen. Kernspintomographische Untersuchungen der funktionalen Verbindungen im Gehirn sind Gegenstand von Forschungen bei Säuglingen mit kongenitalem Herzfehler mittels funktioneller MRT-Techniken (De Asis-Cruz, Donofrio et al. 2018).

Kernspintomographische Untersuchungen bei Frühgeborenen ergaben in den letzten Jahren einen Rückgang der Inzidenz der zystischen PVL (Volpe 2009). Häufiger bestehen stattdessen fokale punktuelle oder diffuse nicht zystische Läsionen, die durch sekundäre Atrophie des Hirngewebes zu einer deutlichen Erweiterung der Seitenventrikel und/oder der äußeren Liquorräume führen können (G. Jorch, Fetoneonatale Neurologie, Kapitel 9, Seite 305). In der aktuellen Untersuchung lagen bei zwei Kindern eine Erweiterung der inneren sowie äußeren Liquorräume durch Hypoxie bzw. ischämischen Infarkt vor. Insgesamt vier Patienten wiesen atrophische Veränderungen des Gehirns auf. Fokale Befunde deuten auf eine ischämische Nekrose, diffuse Veränderungen beziehen zytotoxische Schädigungen ein (Takashima, Itoh et al. 2009). Die diffuse Form entsteht vermutlich durch eine Kombination aus axonaler Schädigung, mikroglialer Aktivierung und Verletzung und/oder Depletion unreifer prämyelinisierender Oligodendrozyten. Reifungsstörungen und Zelluntergang sind Folge der im letzten Trimenon bestehenden Vulnerabilität der physiologisch unreifen Oligodendrozyten gegenüber verschiedenen Noxen, von oxidativem Stress und inflammatorischen Prozessen. Nachfolgend wird durch die Verletzung der prämyelinisierenden Oligodendrozyten Myelin in nicht ausreichender Menge und Qualität gebildet, was zu Myelinisierungsstörungen bzw. -verzögerungen und durch Störung der Zytoarchitektur auch zu Schädigungen der subkortikalen grauen Substanz

führt. Myelinisierungsverzögerungen erhöhen somit das Risiko für zerebrale Folgeschäden und Entwicklungsverzögerungen (Beca, Gunn et al. 2013).

Kinder mit diffusen Schädigungen der weißen Substanz zeigen eine Reduktion ihrer kortikalen Oberfläche, was auf die Interaktion von Oligodendrozyten und Neuronen und ihre Abhängigkeit voneinander bei der Reifung und Entwicklung von weißer Substanz und Kortex hinweist. In den letzten Jahren wurden bei Feten mit HLHS neben den vorbeschriebenen WMI Veränderungen in der kortikalen Gyrierung und eine Volumenminderung der grauen und weißen Substanz im letzten Schwangerschaftsdrittel nachgewiesen (Clouchoux, du Plessis et al. 2013). In diesem Zusammenhang wurden unter anderem Verzögerungen der Gyrierung des Operculum insulae beschrieben, die zu der späteren inkompletten Operkularisierung passen, die man typischerweise bei Neonaten mit CHD findet (Licht, Wang et al. 2004) (Mahle, Tavani et al. 2002). Neue Untersuchungen bei Frühgeborenen lassen einen Zusammenhang zwischen veränderter regionaler kortikaler zerebraler Perfusion und Reifungsstörungen im Bereich der Insel auf der Grundlage veränderter metabolischer Bedingungen vermuten (Bouyssi-Kobar, Murnick et al. 2018).

Während Infarkt-bedingte Läsionen sowie Schädigungen im Bereich der weißen Substanz in verschiedenen Studien sowohl für Kinder mit univentrikulärem Ventrikel als auch bei Transposition der großen Arterien gezeigt wurden (Beca, Gunn et al. 2013) (Bertholdt, Latal et al. 2014), ist die in der vorliegenden Studie darstellbare Erweiterung der Liquorräume in dieser Altersgruppe eine neue Beschreibung. Der Untergang von vulnerabler weißer Substanz sowie Schädigungen durch Minderperfusion sind mögliche Ursachen hierfür. Ein vermindertes Hirnwachstum durch chronische Unterversorgung kann ebenfalls kausal sein und durch Malnutrition aggraviert werden.

### *Kopfumfangsentwicklung bei CHD Patienten*

Wären dies alleinige Ursachen, so würde man klinisch eine mikrozephele Kopfumfangsentwicklung erwarten, denn im frühen Kindesalter korreliert das intrakranielle Volumen stark mit dem Kopfumfang (Bartholomeusz, Courchesne et al. 2002). In unserem Kollektiv zeigte sich nach der operativen Palliation jedoch ein Aufholwachstum der Kopfumfangskurven. Knapp ein Viertel der Probanden (24%) lag

zum Zeitpunkt von Stage II mit vier bis sechs Monaten im mikrozephalen Bereich, während im Alter von zwei bis drei Jahren nur noch acht Prozent der Patienten unter der Norm lagen. Inwieweit Störungen im Liquorfluß und eine Zunahme der Liquormenge für das Schädelwachstum eine Rolle spielen, wurde im Rahmen der vorliegenden Studie nicht untersucht. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse sind isolierte Messungen des Kopfumfanges bei diesem Patientenkollektiv als Marker für das Hirnwachstum demnach nicht sinnvoll, da sie das Verhältnis von Hirn- und Liquorvolumen nicht erfassen. Ein Aufholwachstum des Schädels ist nicht zwangsläufig mit einer normalen Gehirnentwicklung gleichzusetzen und eignet sich somit nicht als diagnostischer Wert. Um eine differenzierte Volumenbestimmung der einzelnen Hirnkompartimente vorzunehmen, dient stattdessen die MRT-gestützte Morphometrie (Mayer, Latal et al. 2016). In der Volumen-Morphometrie ergab sich in der statistischen Berechnung eine signifikant negative Korrelation des Liquorvolumens mit den kognitiven und sprachlichen Ergebnissen der Bayley-Diagnostik. Kinder mit erweiterten Liquorräumen erreichten im Vergleich zu Kindern ohne Erweiterung insgesamt niedrigere Entwicklungsquotienten in allen drei Kategorien (CCS, LCS, MCS). Daneben steht die somatische Entwicklung von Gewicht und Größe in engem Zusammenhang mit der zerebralen Wachstumsentwicklung. Gedeihstörungen bei Kindern mit komplexen Vitien sind bekannt. Bei Frühgeborenen wurde bereits eine Korrelation zwischen Kopfumfang, somatischem Wachstum und entwicklungsneurologischem Outcome nachgewiesen (Ortinou, Inder et al. 2012).

### *Liquorräume / Liquorzirkulation*

Der Liquorraum ist ein dynamisches Drucksystem. Der intrathorakale und zentralvenöse Druck steht in Verbindung mit der venösen Drainage des Gehirns. Eine Erhöhung des Druckes in der Vena cava superior hat möglicherweise eine verminderte Resorption von Liquor und dadurch die Abnahme der Compliance des Hirngewebes zur Folge. Tatsächlich ändern sich die hämodynamischen Druckverhältnisse nach der zweiten kardialen Korrektur-Operation im Alter von vier bis sechs Monaten. Durch die obere cavopulmonale Anastomose steigt der zentralvenöse Druck in der Vena cava superior an, was wiederum Auswirkungen auf die intrazerebralen Druck- und Volumenverhältnisse haben kann. Erhöhte intrakranielle Druckverhältnisse verändern

ihrerseits die Liquorflussdynamik (Min, Yoon et al. 2011). Sekretion und Absorption des Liquors sind abhängig von der arteriellen Pulswelle. Zusätzliche Faktoren wie Atemfluss, Körperposition, jugular-venöser Druck und körperliche Anstrengung modulieren ebenfalls Liquorflussdynamik und -druck. Neuere molekularbiologische Daten weisen darauf hin, dass dem Liquor neben seiner hydromechanischen Schutzfunktion des Gehirns eine bedeutende Rolle in der Homöostase der interstitiellen Flüssigkeit des Hirnparenchyms sowie der Regulation neuronaler Funktionen zukommt (Sakka, Coll et al. 2011). Ob dem erhöhten Liquorvolumen bei Kindern mit komplexen Herzfehlern einerseits Störungen im Kreislauf von Liquorbildung und -resorption mit erhöhtem intrakraniellen Druck oder andererseits mögliche diffuse mikrostrukturelle Veränderungen der Hirnstrukturen mit kompensatorisch passiver Expansion des Liquorraums zugrunde liegen, bleibt weiter abzuklären. Die volumetrischen MRT-Messungen im vorliegenden Kollektiv ergaben, dass auch bei unauffällig befundenen konventionellen zerebralen MRT-Aufnahmen (75%) Kinder mit komplexen Herzfehlern nach Stage II im Vergleich zu gesunden Kontrollkindern ein erhöhtes Liquorvolumen aufwiesen.

#### *Hirnvolumina Norwood versus Hybrid*

Das Volumen der subkortikalen grauen und weißen Substanz war geringer bei den Studienkindern, die primär nach dem Norwood-Verfahren operiert wurden. Allerdings kann hier nur ein Trend beschrieben werden, da die geringe Zahl der Norwood-operierten Kinder (n=3) im Vergleich zur deutlich größeren Hybrid-Gruppe (n=22) keine statistische Aussage zulässt. In den Ergebnissen der Bayley Skalen beider Gruppen gab es mit zwei bis drei Jahren keinen Unterschied.

Im Hinblick auf die Morphologie des kongenitalen Herzfehlers oder die angewandte Operationsmethode ließ sich im Rahmen dieser Studie kein Unterschied im neurokognitiven Outcome nachweisen. Eine statistische Signifikanz bestand hingegen in der Gesamtpopulation bei der Anzahl der Katheter-Re-Interventionen bzw. Re-Operationen, verbunden mit einer längeren Beatmungs- und Hospitalisationsdauer, die ebenfalls in Studien anderer Gruppen gezeigt wurde (Newburger, Sleeper et al. 2012) (Bellinger, Watson et al. 2015). Inflammationsprozesse mit Freisetzung von Entzündungsmediatoren infolge interventioneller bzw. kardiochirurgischer Eingriffe

erhöhen das Risiko zerebraler Veränderungen (Dominguez, Wernovsky et al. 2007). Wahrscheinlich sind hierbei nicht nur das erhöhte Risiko möglicher Komplikationen im Rahmen wiederholter invasiver Eingriffe, sondern auch die ihnen zu Grunde liegenden pathologischen hämodynamischen Verhältnisse verantwortlich für eine ungünstige zerebrale Entwicklung (Marelli, Miller et al. 2016).

Die Ursachen struktureller Hirnläsionen sind multifaktoriell (Rhein et al 2010). Vermutlich handelt sich um eine komplexe Mischung aus destruktiven ZNS-Veränderungen sowie Störungen in der Entwicklung des Gehirns, die zusammengefasst als „Enzephalopathie kongenitaler Herzerkrankungen“ (Volpe 2014) bezeichnet wurden. Verschiedene Risikofaktoren wirken dabei über die Lebensspanne kumulativ und synergistisch. Ein komplizierter Verlauf mit wiederholten kardialen Eingriffen bei zugrundeliegender veränderter Hämodynamik erhöht das Risiko eines ungünstigeren neurokognitiven Outcomes.

### *Sprachentwicklung*

Funktionelle Defizite im Bereich Sprache kommen gehäuft vor. Dies beinhaltet expressive und rezeptive Sprach- sowie Sprechstörungen. Kinder mit zyanotischen Vitien sind dabei am stärksten betroffen (Hovels-Gurich, Bauer et al. 2008). Auch in der vorliegenden Studie war die Sprachentwicklung häufiger betroffen als der kognitive oder der motorische Bereich. Ein Zusammenhang mit dem in der Bildgebung häufig noch offenen Operculum insulae, eine Entwicklungsverzögerung in dem Hirnareal, das für die Sprache sowie die orofazialen Funktionen zuständig ist, wird vermutet (Licht, Shera et al. 2009). Das Operculum frontale als Sitz des motorischen Sprachzentrums und das Operculum temporale sind Teile der Rindengebiete des Großhirns, die von lateral die sogenannte Insel bedecken und an Sprachproduktion und Sprachverarbeitung beteiligt sind (M. Trepel, Neuroanatomie, Kapitel 9, Seite 219, 229, 244). Die zentrale motorische Sprachproduktion einschließlich grammatikalischer Aspekte und Lautanalyse erfolgt maßgeblich im basalen Frontallappen im Broca-Zentrum und den umliegenden Regionen des Gyrus frontalis inferior, das sensorische Sprachverständnis und die logische Sprachverarbeitung im Wernicke-Areal im oberen Temporallappen. Im komplexen Prozess der Sprachverarbeitung sind neben bestimmten Hirnarealen auch ausgedehnte neuronale Netzwerke beteiligt. Eine biologische Determinierung von

Sprache wird angenommen, erste Phonem-Differenzierungen lassen sich bereits im achten Schwangerschaftsmonat nachweisen. Weltweit bilden Kinder in den ersten Lebensmonaten die gleichen Laute. Zudem findet Kommunikation über Körpersprache mit Haltung und Bewegung, Mimik, Blickverhalten und Berührung statt. Körpersprache schafft eine Beziehung, in der sich die Sprache entwickelt. Kindliche Sprachentwicklung erfolgt somit durch die komplexe Interaktion verschiedener Bereiche. Ohne entsprechende kognitive Fähigkeiten sind sprachlich-inhaltliche Konzepte später nicht möglich. Wiederholte stationäre Krankenhausaufenthalte mit längerer Krankheitsdauer innerhalb der ersten beiden Lebensjahre begünstigen vermutlich auch durch Einschränkungen des kindlichen Erfahrungshorizontes eine Verzögerung der Sprachentwicklung.

### *Motorische Entwicklung*

Letzteres gilt auch für die motorische Entwicklung. Einschränkungen der motorischen Kompetenzen sind bei Kindern mit singulärem Ventrikel vorbeschrieben (Gaynor, Stopp et al. 2015) und zeigten sich auch in diesem Studien-Kollektiv. Darüber hinaus waren die motorischen Funktionen zum Untersuchungszeitpunkt ebenso wie in anderen Gruppen stärker betroffen als die Kognition, wenn auch nur mit einem deutlich geringeren Prozentsatz ( $8\% < 2 \text{ SD}$ ,  $4\% < 1 \text{ SD}$ ). Die direkte Vergleichbarkeit mit älteren Studien ist jedoch durch die damalige Anwendung der Bayley Version II versus der aktuellen Version III eingeschränkt (Vohr, Stephens et al. 2012). Die Ergebnisse der Entwicklungs-Scores fallen im Bayley-II vor allem bei niedrigeren Werten am unteren Ende der Skala geringer aus als in der dritten Testversion (Bos 2013). Daneben muss man berücksichtigen, dass sich motorische Kompetenzen laut vorliegenden Untersuchungen im Langzeitverlauf verbessern (Mussatto, Hoffmann et al. 2014). Entscheidend im Hinblick auf die prognostische Aussagekraft ist somit auch das Untersuchungsalter der Kinder. Langfristige Entwicklungskontrollen zur Überprüfung des jeweiligen Entwicklungsniveaus sichern eine adäquate Einschätzung und therapeutische Versorgung.

### *Kognitive Entwicklung*

Kognitiv schnitten die untersuchten zwei- bis dreijährigen Herzpatienten am besten ab. Bedeutsam für das insgesamt gute entwicklungsneurologische Outcome war unter anderem die Tatsache, dass keine Frühgeborenen unter der 36. Schwangerschaftswoche eingeschlossen waren. Auch in den kognitiven Skalen ist die Vergleichbarkeit zum Vorläufertest durch methodische Unterschiede erschwert. Der Mental Development Index (MDI) des Bayley II misst eine Kombination aus früher kognitiver und sprachlicher Entwicklung (Lowe, Erickson et al. 2012). Ab einem Alter von etwa zwanzig Monaten wird dadurch in der Untersuchung der kognitiven Skala des Bayley-II ein hohes Ausmaß an Sprachkompetenzen vorausgesetzt (G. Reuner, J. Rosenkranz, Manual zur Durchführung und Auswertung der Bayley-III Skalen, Seite 15), während der Untertest Kognition im Bayley-III überwiegend sprachfrei konzipiert ist. Durch die Separierung von sprachlichen Kompetenzen sind in der dritten Version höhere Ergebnisse des kognitiven Scores zu erwarten. Zudem besteht in der zweiten Fassung des Bayley-Tests eine Abhängigkeit mancher kognitiver Aufgaben von den motorischen Fähigkeiten. Im Vergleich zum Bayley-III schneiden Kinder in der kognitiven und vor allem auch der motorischen Skala unterschiedlich ab (Jary, Whitelaw et al. 2013). Bezogen auf das Outcome von Kindern mit Herzerkrankungen hat eine große Studie gezeigt, dass ein Anstieg der Bayley-II Scores von 0,39/Jahr zwischen 1996 und 2009 zu verzeichnen war (Gaynor, Stopp et al. 2015). Die Autoren begründeten dies durch Fortschritte in der Intensivmedizin, dem perioperativen Neuro-Monitoring bzw. neueren neuro-protectiven Strategien (Hirsch, Jacobs et al. 2012). Darüber hinaus existiert in der allgemeinen Population das Phänomen des sogenannten „Flynn Effektes“, der einen stetig ansteigenden Test-Score über die Zeit beschreibt (Robertson, Henderson et al. 2010). Dieser wurde erstmals 1984 in einer Analyse standardisierter Intelligenzdiagnostik von Flynn beschrieben. Durchschnittlich lässt sich demzufolge ein Anstieg der Testwerte von 0,3 – 0,5 Punkten pro Jahr beobachten (Trahan, Stuebing et al. 2014). Auch aus diesem Grund werden Testversionen regelmäßig überarbeitet.

### *Neurostatus*

Die neurologische Untersuchung zeigte in unserem Kollektiv bei einem kleinen Teil der Probanden (n=4) geringe neurologische Auffälligkeiten in Form von Muskeltonus-

und/oder Reflexauffälligkeiten. Ausgeprägte funktionelle neurologische Defizite im Sinne einer zerebralparetischen Entwicklung sowie höhergradige Seh- oder Hörstörungen wurden nicht dokumentiert. Trotz kernspintomographisch nachgewiesenen zerebralen Infarkten im Bereich der Arteria cerebri media bzw. posterior konnten die betroffenen Kinder dies in ihrer neuromotorischen Entwicklung klinisch weitgehend kompensieren. Infarkte im Bereich der Arteria cerebri posterior sowie in den posterioren kortikalen Ästen der Arteria cerebri media haben eine vergleichsweise gute Prognose. Ipsilaterale und ggf. kontralaterale Bahnen werden durch die in diesem Alter hohe Plastizität des Gehirns in der Entwicklung genutzt (Staudt 2010). Bei einer Schädigung der für die Motorik relevanten Strukturen spielt der Schädigungszeitpunkt eine entscheidende Rolle. Der Zeitpunkt eines zerebralen Insultes ist neben Art, Ausmaß und Lokalisation der Läsion bedeutsam für das weitere klinische Outcome (Hadders-Algra 2014). Schädigungen der zentralen kortikospinalen Bahnen führen nicht nur zu feinmotorischen, sondern später auch zu kognitiven Teilleistungsstörungen beim Lesen und Schreiben (G. Jorch, Fetoneonatale Neurologie, Kapitel 2, Seite 55). Aus diesem Grund wird das Patientenkollektiv im Rahmen eines longitudinalen Follow-up im Schulalter erneut in allen Bereichen nachuntersucht.

Kinder mit pathologischem Neurostatus hatten im Gießener Kollektiv weder eine signifikant höhere Rate an Re-Interventionen oder Re-Operationen, noch hatten sie eine größere Anzahl an Re-Interventionen bzw. Re-Operationen. Die P-Werte lagen dabei nur knapp oberhalb des Signifikanzniveaus, so dass lediglich ein Trend beschrieben werden kann, der sich erst in der Berechnung der Gesamt-Studien-Population (Kinderherzzentrum Gießen und Zürich) von 48 Kindern bestätigte.

### *Genetik*

Die Bedeutung patientenspezifischer Faktoren im Hinblick auf die neurokognitive Entwicklung ist in den vergangenen Jahren zunehmend ersichtlich geworden (Newburger, Sleeper et al. 2012). Eine umfangreiche genetische Diagnostik wurde im Rahmen dieser Studie nicht durchgeführt. Inwieweit vorliegende genetische Prädispositionen außerhalb der bekannten genetischen Syndrome eine Rolle spielen, wurde nicht überprüft. Patientenspezifische Faktoren determinieren unter Umständen das entwicklungsneurologische Potential durch Mutationen in Genen, die sowohl



kardial als auch zerebral exprimiert werden und strukturelle Veränderungen bewirken (Homsy, Zaidi et al. 2015). Genetische Polymorphismen (z. B. Apolipoprotein E) können unter Einwirkung von Stressfaktoren Störungen der neuronalen Reparaturmechanismen bewirken (Gaynor, Kim et al. 2014). Der Genotyp beeinflusst in diesem Zusammenhang das Maß der vorhandenen Neuroresilienz (Gaynor, Gerdes et al. 2003). Apolipoprotein E (ApoE) fungiert als intrazelluläres Transportprotein im neuronalen Metabolismus. Es wird im Gehirn von Astrozyten synthetisiert und bindet im Extrazellulärraum Cholesterin, das eine Rolle im Neuriten-Wachstum und der Synaptogenese spielt. In ersten Studien wurde ein Zusammenhang mit dem kognitiven Outcome von Kleinkindern im BSID-II dargestellt (Wright, Hu et al. 2003). Defekte im Cholesterin-Stoffwechsel führen zu Störungen der zerebralen und mentalen Entwicklung wie beispielsweise beim Smith-Lemli-Opitz-Syndrom, welches mit einer Holoprosenzephalie, Corpus callosum Agenesie und Mikrozephalie vergesellschaftet ist. Anomalien des Zentralnervensystems treten bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern in einem erhöhten Prozentsatz auf. Die in Zusammenhang mit dem HLHS gehäuft beschriebenen extrakardialen Fehlbildungen wie die Corpus callosum Dysgenese oder Agenesie (Glauser, Rorke et al. 1990) ließen sich im hiesigen Patientenkollektiv nicht nachweisen. Vermutlich liegt dies unter anderem daran, dass Kinder mit bekannten genetischen Defekten von der Studie bereits im Vorfeld ausgeschlossen wurden. Denkbar ist zudem ein gemeinsamer ätiologischer Hintergrund, der gleichzeitig zur Entstehung sowohl kardialer als auch zentraler Veränderungen führt. Organogenetisch überdauert die ZNS-Entwicklung die des Herzens deutlich, was auch im Verlauf zu einer erhöhten zerebralen Vulnerabilität gegenüber hämodynamischer Einflüsse führt.

### *Förderung*

Zwischenzeitlich durchgeführte Förderprogramme wie Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie und Frühförderung wurden im Rahmen der zusätzlichen Variablen erfasst, ihr möglicher Einfluss auf die jeweilige Entwicklung der Kinder war in dieser Form jedoch nicht messbar. Eine Stärkung der elterlichen Kompetenz ist ebenso wie eine feinfühligere, positive Eltern-Kind-Interaktion ein wichtiger Faktor nachhaltiger Förderung. Stressreduktion sowie der Abbau von Ängsten spielen in diesem Kontext

eine Rolle. Denkbar ist auch, dass der insgesamt vergleichsweise hohe sozioökonomische Status der hiesigen Patientenpopulation bzw. ihrer Eltern (Gesamtscore von 87) mit entsprechendem häuslichem Engagement bzw. einem entwicklungsanregenden Umfeld einen Beitrag zu der günstigeren Gesamtentwicklung leistet. Mütterliche Bildung ist bekanntermaßen ein signifikanter Prädiktor für eine bessere Entwicklungsprognose, sowohl im Hinblick auf die genetische Grundlage wie auch das psychosoziale (Lern-) Umfeld bzw. den sozioökonomischen Status (Tong, Baghurst et al. 2007). Letzterer ist nicht nur Ausdruck des elterlichen Erbgutes, sondern auch der Umwelt, in der das Kind aufwächst (Scarr 1992). Der Einfluss des sozioökonomischen Status auf die kindliche Entwicklung nimmt dabei mit Zunahme der kognitiven Einschränkung ab (Largo, Pfister et al. 1989). Im Umkehrschluss bedeutet dies aber ebenfalls, dass der Effekt von Therapien kleiner wird, je schwerer die vorliegende Behinderung ist. Bei neurologisch gesunden Kindern hingegen haben sozioökonomische und psychosoziale Faktoren weitreichende Auswirkungen auf die funktionelle Entwicklung eines Kindes (R. Largo, *Kinderärztliche Praxis* 1997, Seite 206). Lernen im Sprachbereich erfolgt z. B. neben der endogen/neurologischen Sprachentwicklung auch exogen durch soziales oder imitatives Lernen und erfordert ein entsprechendes Umfeld. Der sozioökonomische Status beeinflusst außerdem die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern mit Herzerkrankungen (Cassedy, Drotar et al. 2013).

### *HRQoL*

Bezüglich der von den Eltern als überdurchschnittlich gut empfundenen Lebensqualität spielt darüber hinaus vermutlich die komplexe Krankheitsvorgeschichte der betroffenen Kinder eine Rolle, da diese die Erwartungshaltung ihrer Familien beeinflusst. Die schwerwiegende kardiale Problematik steht zunächst im Fokus der Behandlung. Zum Zeitpunkt der Befragung im Alter von zwei bis drei Jahren lag der zweite große operative Eingriff im vierten bis sechsten Lebensmonat mit seinen akuten Belastungen bereits längere Zeit zurück. Schwierige Lebensumstände spiegeln sich nicht notwendigerweise in einer negativen Bewertung wider, sondern können auch in Abhängigkeit eigener Coping-Strategien die persönliche Zufriedenheit erhöhen. Mögliche Verhaltensprobleme werden in der Regel erst mit zunehmendem Alter evident

bzw. wahrgenommen (Karsdorp, Everaerd et al. 2007). Deshalb ist es wichtig, die betroffenen Familien durch eine engmaschige entwicklungsneurologische Betreuung von Anfang an für etwaige Entwicklungsprobleme sowie den Umgang damit zu sensibilisieren.

### *Nachsorge*

Bestimmte Entwicklungsschritte im Säuglings- und Kleinkindesalter werden innerhalb umschriebener Zeitfenster erwartet. Das Ausbleiben oder verzögerte Erreichen von Entwicklungsmeilensteinen bedeutet ein Risiko für spätere Entwicklungsstörungen. Gezielte Entwicklungsdiagnostik bietet die Grundlage für die Identifikation von Entwicklungsverzögerungen sowie weitere Therapieplanung und Evaluation. Innerhalb definierter „windows of opportunities“ wirken Anregung und Förderung durch die soziale Umwelt neuroplastisch, was z. B. für die Sprachentwicklung gut bekannt ist (G. Reuner, J. Pietz, Monatszeitschrift Kinderheilkunde 4/2006). Die Durchführung der Bayley Scales of Infant Development in Anwesenheit der Eltern dient als Gelegenheit, die Familien über den Entwicklungsstand ihres Kindes mit seinen Stärken und Schwächen zu informieren. Vorhandene Ressourcen sollten gestärkt werden, um eine möglichst optimale kognitiv-psycho-emotionale Entwicklung mit entsprechend aktiver Teilhabe zu gewährleisten. Trotz der schwierigen Vorgeschichte und Grunderkrankung sollte den Kindern die Chance eines altersgemäß möglichst selbständigen Lebens gegeben werden. Die Förderung motorischer Kompetenzen wird durch geeignete Bewegungsanreize im Alltag unterstützt, damit sich die Kinder selbstwirksam erproben und erfahren können. Eine regelmäßige sportliche Betätigung wirkt sich sowohl im Hinblick auf soziale Kontakte als auch auf die psychomotorische Gesamtentwicklung positiv aus.

Motorische und kognitive Entwicklung laufen nicht unabhängig voneinander ab, sondern beeinflussen sich gegenseitig (Diamond 2000). Neuroanatomisch werden sie mit der Entwicklung der gleichen kortikalen und subkortikalen neuralen Strukturen in Verbindung gebracht. Darüber hinaus scheint ein Zusammenhang zwischen den allgemeinen kognitiven Fähigkeiten (IQ) und dem globalen sowie frontalen Volumen der grauen Substanz, der parietalen grauen und weißen Substanz sowie subkortikaler Gehirnareale zu bestehen. Subkortikale Strukturen spielen bei höhergradigen kognitiven

Anforderungen eine Rolle. Neben einem gemeinsamen strukturellen Korrelat geistiger und motorischer Fähigkeiten wird auch eine ätiologische Beziehung auf der Verhaltensebene angenommen, da der IQ eine Relation zu den visuomotorischen Kompetenzen und den exekutiven Funktionen (z. B. motorische Inhibition) zeigt (Pangelinan, Zhang et al. 2011). Die nutzungsabhängige selektive Elimination von Synapsen ist bedeutsam für die neuronale Plastizität. Die ersten Lebensjahre sind entscheidend für die motorische und sensorische Wahrnehmung eines Kindes. Eine aktive Exploration der Umwelt wird durch entsprechende Mobilität begünstigt. In Abhängigkeit der kardialen Belastbarkeit ist die körperliche Aktivität möglicherweise vermindert und die Bewegungserfahrung dadurch ebenso wie infolge längerer Krankenhausaufenthalte eingeschränkt. Ein komplikationsreicher Krankheitsverlauf hat eine konsekutiv längere Krankheitsphase und damit erhöhte Anzahl stationärer Kliniktage zur Folge. So hatte im Rahmen der Studie die Dauer des stationären Aufenthaltes ebenso wie die Anzahl der Re-Interventionen im Gesamtkollektiv erwartungsgemäß einen messbaren Einfluss auf das entwicklungsneurologische Outcome.

Für Risikokinder bzw. kognitiv schwache Kinder lässt sich das intellektuelle Leistungsniveau besser abschätzen, hier bleiben die Ergebnisse sehr viel stabiler als bei normal entwickelten Kindern. Die größte prognostische Bedeutung kommt dabei der nichtverbalen Intelligenz (Spielverhalten, kognitive Leistungen wie Kategorisieren) und der Sprachentwicklung zu (R. Largo, Kinderärztliche Praxis 1997, Seite 202-204). Der motorische Entwicklungsbereich ist hingegen prognostisch am wenigsten aussagekräftig. Da sich Entwicklungstests in den ersten Lebensmonaten überwiegend auf das motorische Verhalten der Kinder beziehen und die individuelle Entwicklung in dieser Altersspanne sehr variabel verläuft, kann eine klinisch bedeutsame prognostische Aussage frühestens mit neun Monaten gemacht werden. Ab dem 24. Lebensmonat steigt die Vorhersagekraft deutlich an (G. Reuner, J. Pietz, Monatszeitschrift Kinderheilkunde 04/2006). Von wesentlicher klinischer Bedeutung sind Dissoziationen zwischen sprachlichen und nichtsprachlichen kognitiven Fähigkeiten, die mit dem Sprach- und Handlungs-EQ erfasst werden. Entwicklungsprognosen sollten deshalb nicht global, sondern spezifisch für die verschiedenen Entwicklungsbereiche vorgenommen werden (R. Largo, Kinderärztliche Praxis 1997, Seite 204).

### *Spätere Entwicklung*

Ängste und Belastungen im Rahmen der stationären Aufenthalte stellen zusätzliche Stressoren für Kinder und Eltern dar (Franck, McQuillan et al. 2010). Bei Patienten mit komplexen Herzfehlern treten emotionale Störungen in 10-15% der Fälle sowie Verhaltensauffälligkeiten bei fast 30% der Kinder auf (Rhein et al. 2010). Überbehütendes Verhalten der Eltern wirkt sich hierbei kontraproduktiv auf die autonome Entwicklung und ein gesundes Selbstverständnis der Betroffenen aus. Ein geringeres Selbstwertgefühl, psychosomatische Beschwerden sowie Schwierigkeiten im sozialen Kontakt können die Folge sein. Aufmerksamkeitsstörungen und Hyperaktivität verstärken die Problematik. Externalisierende Verhaltensprobleme sind bei Patienten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom häufiger beschrieben. Es wird angenommen, dass sowohl biologische als auch psychosoziale Faktoren zu ihrer Entstehung beitragen. In Anbetracht der Krankheitsvorgeschichte neigen Eltern von Kindern mit HLHS zu einem eher permissiven Erziehungsstil (Brosig, Mussatto et al. 2007), was sich auch während der entwicklungsneurologischen Testung unserer Patienten beobachten ließ. Die beschriebenen Entwicklungsauffälligkeiten sind insbesondere in jungen Jahren zunächst oft subtil und nur durch entsprechende Erfahrung bzw. spezielle neuropsychologische Untersuchungsverfahren zu erkennen. Anhand des differenzierten Entwicklungsprofils innerhalb gezielter Testung werden individuelle Stärken und Schwächen anschaulich. Einschränkungen betreffen üblicherweise weniger die formale Intelligenz als Teilbereiche der kognitiven Entwicklung (Herberg and Hovels-Gurich 2012). Mögliche Defizite in komplexeren Funktionsbereichen werden in der Regel erst bei steigenden Anforderungen im Schulalter evident. Neuropsychologische Störungen der Exekutivfunktionen im Bereich von Arbeitsgedächtnis, Selbstregulation sowie kognitiver Flexibilität und Aufmerksamkeitssteuerung sind bei Patienten mit kongenitaler Herzerkrankung beschrieben (Calderon and Bellinger 2015). Dies wird bei eigenständiger Lebensführung im Alltag offensichtlich, wenn soziale Interaktion und erreichbare Lebensqualität zentrale Bedeutung gewinnen. Neuroanatomisch werden diese höhergradigen kognitiven Leistungen mit der Reifung des neuronalen Netzwerkes und der Intaktheit der weißen Substanz in Zusammenhang gebracht (Liston, Watts et al. 2006). Hirnareale, die bei kognitiven Anforderungen funktionell aktiviert werden wie der präfrontale Kortex (kombinatorisches oder planerisches Denken, Konfliktlösung, Kurzzeitgedächtnis) und der dorsale anteriore cinguläre Kortex

(Fehlererkennung, psychomotorischer Antrieb, Auswahl von Verhaltensweisen) sind besonders sensibel für eine verminderte Sauerstoffversorgung, so dass ein Zusammenhang mit einer Schädigung durch präoperative Hypoxämie bei zyanotischen Herzfehlern vermutet wird (Hovels-Gurich, Konrad et al. 2007). Hiervon betroffen sind auch Funktionen wie Bewegungsplanung und Koordination im Bereich der motorischen (Fein-, Grob- und Visuomotorik) und sprachlichen Kompetenzen (expressive Sprache).

### *Entwicklungspädiatrisches Fazit*

Mit Hilfe der standardisierten Bayley-Diagnostik ist es frühzeitig möglich, aufgrund des dokumentierten Entwicklungsniveaus Empfehlungen für weitere Untersuchungen auszusprechen und/oder Fördermaßnahmen abzuleiten. Hierbei ist es notwendig, auch alle anderen diagnostischen Informationen aus Anamnese, weiteren Untersuchungen sowie der klinischen Beobachtung (beispielsweise des Verhaltens) mit einzubeziehen. Die Beurteilung von Entwicklung beinhaltet neben der Erkennung neurologischer Störungen die Einschätzung von Fähigkeiten und Fertigkeiten als Grundlage für spätere Intelligenzleistungen. Durch die zeitnahe Vermittlung fachgerechter Unterstützung können sekundäre Defizite im Bereich Schule, Ausbildung und Beruf sowie der Sozialisation gemildert bzw. vermieden werden. Eltern und betreuendes Umfeld sollten für mögliche Schwierigkeiten und besondere Bedürfnisse sensibilisiert werden. Die Akzeptanz persistierender Entwicklungsdefizite wird durch frühzeitige Vorbereitung und Begleitung verbessert. Mit Hilfe entsprechender Aufklärung sollen unnötige Einschränkungen vermieden werden, die Kinder in ihrer Selbstwirksamkeit und altersadäquaten Teilhabe negativ beeinflussen. Aus psychosozialer Sicht sind die Erziehung zur Selbständigkeit und das Vermeiden von Überbehütung wichtig. Vorhandene Ressourcen können eingesetzt, Kompetenzen gezielt gestärkt und die Lebensqualität damit erhöht werden. Gut ausgebildete soziale Kompetenzen und Coping-Strategien dienen als protektive Faktoren für eine gesunde psychosoziale Entwicklung (McCusker, Doherty et al. 2007). Elterlicher Stress sowie Ängstlichkeit beeinflussen die Selbstwahrnehmung ihrer Kinder und können Verhaltensprobleme induzieren bzw. verstärken (Latal, Helfricht et al. 2009). Gleichzeitig erhöhen letztere wiederum den Stresslevel der Eltern, was die weitere Entwicklung negativ beeinflusst (Kaugars, Shields et al. 2018). Langfristige kinderkardiologische, neuropsychologische

und sozialmedizinische Nachsorgekonzepte in diesem Kontext sind deshalb wünschenswert.

Aus der Lebensqualitätsforschung ist bekannt, dass die Fremdbeurteilung der Lebensqualität durch die Eltern erheblich von der Selbstbeurteilung des Kindes abweichen kann. Die empfundene Lebensqualität ist immer auch subjektiv und damit abhängig von der Krankheitsbewältigung und den vorhandenen Ressourcen. Sie ist zudem ein wichtiges Bewertungskriterium medizinischer Behandlungsmaßnahmen. Als Zielsetzung in der Diagnostik und Betreuung gilt deshalb die individuelle Erfassung des Gesamtbildes klinisch relevanter Entwicklungsaspekte eines Kindes und seiner Umgebung. Alltagsrelevante Themen und die Befähigung der Familien eigene Anliegen umzusetzen, stehen dabei im Vordergrund der Begleitung. Ein möglichst gutes entwicklungsneurologisches Outcome bei Kindern mit kritischen Herzfehlern sichert langfristig die Grundlage für einen gelungenen schulischen und beruflichen Werdegang, eigene Unabhängigkeit und damit Lebensqualität.

### *Limitationen*

Einschränkungen auf die Aussagekraft dieser Studie ergeben sich durch die geringe Größe der Patientenpopulation mit seltenen komplexen Herzfehlern aufgrund unterschiedlicher operativer Palliationsverfahren innerhalb des Kollektivs. Ein statistisch signifikantes Ergebnis welche Operationsmethode (Norwood oder Gießen Hybrid) möglicherweise ein besseres neurokognitives Outcome begünstigt, war aufgrund der kleinen Fallzahlen und wenigen Norwood-operierten Kinder im Rahmen dieser Studie nicht zu erheben.

Eine größere Vergleichsgruppe von altersentsprechend entwickelten gesunden Kindern mit zerebraler Bildgebung steht momentan noch nicht zur Verfügung und lässt sich angesichts der für das MRT notwendigen Sedierung in dieser Altersgruppe nicht umsetzen. Für die Vergleichbarkeit der volumetrischen Analysen wurden retrospektiv neuroradiologisch unauffällige Untersuchungen gesunder Gleichaltriger (Kontrollgruppe n=7) verwandt, die in der kinderneurologischen Abteilung aus anderer klinischer Indikation (V.a. epileptogenen Fokus, Kopfschmerzen etc.) eine Kernspintomographie des Schädels erhalten hatten.

Frühe entwicklungsneurologische Untersuchungen haben zudem eine eingeschränkte prädiktive Aussagekraft bezüglich der Langzeitprognose. Deshalb sind weitere entwicklungsneurologische Beobachtungen im Langzeitverlauf notwendig und bereits geplant. Die Ergebnisse der Bayley-Diagnostik stellen Entwicklungsquotienten und keine IQ-Werte dar, die prognostische Validität in Bezug auf die spätere Intelligenz ist schwach. Entsprechende Verlaufskontrollen bei älteren Kindern bezüglich der kognitiven Langzeitprognose sind Teil einer longitudinalen Studie in Gießen.

### *Schlussfolgerung*

Die Ursachen entwicklungsneurologisch nachweisbarer Defizite bei Kleinkindern mit HLHS sind multifaktoriell und auf verschiedene Einflussfaktoren wie eine veränderte Gehirnentwicklung, genetische Grundlagen, peri- und postoperative Ereignisse sowie unter anderem den sozioökonomischen Status der Familien zurückzuführen. Im Vergleich zu gesunden Kindern besteht weiterhin ein erhöhtes Risiko für Entwicklungsauffälligkeiten. Ein ätiologischer Zusammenhang zwischen veränderter Hämodynamik und abnormer Gehirnentwicklung ist anzunehmen. Verzögerungen im zerebralen Reifegrad und Hirnwachstum sind neben Veränderungen der kortikalen Strukturen beschrieben. In einem noch unreifen zerebralen Entwicklungsstadium besteht eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber invasiven Eingriffen. Das Zentralnervensystem herzkranker Kinder vor möglichen Schwankungen der Perfusion, langen Beatmungszeiten und Hypo- bzw. Hyperoxygenierung zu schützen, wird damit zum protektiven Ansatz. Zielführend wäre eine möglichst geringe Rate an kardialen Re-Interventionen durch Optimierung der hämodynamischen Verhältnisse sowie die Entwicklung weiterer neuroprotektiver Strategien, um Einschränkungen im Bereich Neurokognition sowie der sensorischen und motorischen Funktionen zu verringern bzw. zu vermeiden. Ein ungünstiges entwicklungsneurologisches Outcome hat langfristig große Bedeutung für die schulische und berufliche Laufbahn, die Möglichkeit ein eigenständiges Leben zu führen sowie die bestehende Lebensqualität. Trotz der insgesamt erfreulichen Entwicklung sind deshalb weitere Verbesserungen im perioperativen Management sowie regelmäßige standardisierte entwicklungsneurologische Nachuntersuchungen mit entsprechender Beratung und individueller Förderung notwendig. Im Idealfall erfolgen diese Nachsorge-Programme



in Kombination mit den notwendigen kardialen Kontrollen, auch um den zeitlichen Aufwand sowie die Anzahl der Kliniktermine mit den damit verbundenen Belastungen möglichst gering zu halten.

Inwieweit die aktuellen Ergebnisse im Alter von zwei bis drei Jahren auf die Langzeitentwicklung übertragbar sind, müssen entsprechende Folgeuntersuchungen im Verlauf zeigen. Die zu erwartenden Entwicklungsprobleme differieren in Abhängigkeit des Alters und der jeweiligen Entwicklungsstufe und ähneln denen Frühgeborener. In Anbetracht der mit zunehmendem Alter ansteigenden Anforderungen, insbesondere im Hinblick auf die schulischen Kompetenzen, sind Probleme bei komplexeren Aufgaben zu erwarten, was bisherige Studien im Schulalter bestätigen. Schwächen bezüglich Gedächtnisfunktion, exekutiver Planung, visuomotorischer sowie feinmotorischer Fähigkeiten und Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsleistungen sind in diesem Kollektiv beschrieben. Langfristig sind dadurch Beeinträchtigungen schulischer Leistungen und im Erwachsenenalter Einschränkungen im akademischen Werdegang bzw. der Erwerbstätigkeit und damit auch der Lebensqualität und Teilhabe möglich. Psychosoziale Stressfaktoren wirken sich negativ auf die Entwicklung eines Kindes aus. Neben der etablierten kardiologischen Betreuung ist deshalb eine umfassende sozial- und entwicklungspädiatrische Nachsorge und Unterstützung von Beginn an notwendig. Dabei tritt die Lebensqualität und Partizipation als Erfolgskriterium therapeutischer Maßnahmen sowie als Ausdruck subjektiver Gesundheit und Wohlbefinden zunehmend in den Vordergrund.

### *Ausblick*

Als Konsequenz dieser Studie wurde ein entwicklungsneurologisches Routine-Follow-up-Programm für Patienten mit komplexen kongenitalen Vitien und für Patienten nach neonataler HLM-Operation im Universitätsklinikum Gießen etabliert. Eine gezielte genetische Beratung und Diagnostik wird routinemäßig angeboten. Zusätzlich zu den üblichen sonographischen Untersuchungen des Schädels im Säuglingsalter setzt sich der Einsatz einer sensitiveren kranialen kernspintomographischen Bildgebung neben dem kardialen MRT zunehmend durch. Der prädiktive Wert dieser Untersuchungen im Hinblick auf eine genauere prognostische Einschätzung der weiteren neurokognitiven Entwicklung muss langfristig überprüft werden.

Aktuell wird dieses Kollektiv im Alter von sechs bis acht Jahren nachuntersucht. Des Weiteren wurde eine europäische longitudinale Multicenter-Studie mit mehreren Untersuchungszeitpunkten feto-neonatal bis zum zweiten Lebensjahr initiiert. Aufgrund des bestehenden Risikoprofils herzkranker Kinder ist eine von Anfang an enge und auf Dauer angelegte interdisziplinäre Kooperation zwischen Kinderkardiologie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie sinnvoll. In Anbetracht der mittlerweile verringerten Morbidität und Mortalität werden dabei langfristig neurokognitive und psychosoziale Entwicklung sowie Lebensqualität in zunehmendem Maße als Erfolgsmerkmale bedeutsam.

Zukünftig können intrauterine Untersuchungen der betroffenen Patienten weiteren Aufschluss bezüglich Hämodynamik und Hirnreifung geben und auf lange Sicht eine bessere prognostische Einschätzung und Optimierung der fetalen Versorgung ermöglichen. Die Weiterentwicklung in der genetischen Diagnostik lässt perspektivisch Rückschlüsse auf genetische Prädispositionen erwarten und ist somit in der Beratung hilfreich. Möglicherweise setzen neue neuroprotektive Strategien in der Zukunft bereits pränatal an, um die zerebrale Entwicklung und Maturation von Kindern mit HLHS zu verbessern und sie vor Verletzungen des ZNS zu schützen.

## ZUSAMMENFASSUNG

Das hypoplastische Linksherzsyndrom gehört zur Gruppe der komplexesten Herzfehler und macht circa 1-2% aller angeborenen Herzfehler aus. Betroffene Kinder sind ohne operative Behandlung nicht lebensfähig. Die Überlebensraten sind durch verbesserte Pränataldiagnostik, primäre Versorgung in spezialisierten Perinatalzentren und Optimierung chirurgischer sowie intensivmedizinischer Maßnahmen in den vergangenen Jahrzehnten deutlich angestiegen. Durch mehrere aufeinander aufbauende interventionelle Eingriffe und kardiochirurgische Operationen während der ersten beiden Lebensjahre kann der Herzfehler bei einem Teil der Patienten palliativ korrigiert werden. Diese Verfahren bringen neben zahlreichen weiteren prä-, peri- und postoperativen Risikofaktoren das Risiko einer zerebralen Schädigung mit sich. Die zugrunde liegende Herzerkrankung beeinflusst die Gehirnentwicklung und zerebrale Funktionalität über die gesamte Lebensspanne. Veränderungen in Hirnwachstum und -reifung bei Kindern mit schweren kongenitalen Vitien sind vorbeschrieben. Das komplexe Zusammenwirken in der Entwicklung und Pathophysiologie zwischen Herz und Gehirn hat Auswirkungen auf das entwicklungsneurologische Outcome. Nach aktuellem Kenntnisstand lagen zu Beginn der Studie keine kernspintomographischen Studien vor, die Art und Ausmaß zerebraler Läsionen bei Kleinkindern mit HLHS in Verbindung mit entwicklungsneurologischen Daten erfasst haben.

Ziel war es daher, Häufigkeit und Form von zerebralen Schädigungen einer möglichst großen Gruppe von Kindern mit HLHS zu untersuchen, die in der neueren Operationsära überwiegend nach dem Gießen-Hybrid-Verfahren korrigiert wurden. Darüber hinaus sollte die klinische Symptomatik durch den neurologischen Status und den psychomotorischen Entwicklungsstand sowie die Lebensqualität erfasst werden.

Nach Auswertung der Bayley Skalen zeigten sich bei einem Großteil der Patienten nahezu normale Scores in allen untersuchten Entwicklungsskalen (Kognition, Sprache, Motorik) im Alter von zwei bis drei Jahren.

Bei etwa einem Viertel der untersuchten Kinder bestanden strukturelle zerebrale Läsionen, die in ihrer Ausprägung als überwiegend gering eingestuft wurden. Im Vordergrund standen Residuen kleinerer ischämischer Infarkte sowie Veränderungen im Liquorsystem. Ein größeres Liquorvolumen korrelierte hierbei negativ mit dem

entwicklungsneurologischen Outcome. Knapp ein Sechstel des Kollektivs zeigte leichte klinische Auffälligkeiten bei der neurologischen Untersuchung. Kinder mit pathologischem Neuroscore erreichten in diesem Zusammenhang niedrigere Entwicklungsquotienten in der Bayley-III Diagnostik. Als Risikofaktoren ließen sich ein komplizierter postoperativer Verlauf mit langem Intensivaufenthalt und in der Gesamt-Studien-Population eine erhöhte Anzahl kardialer Re-Interventionen identifizieren. Langfristige kinderkardiologische, neuro- und sozialpädiatrische Nachsorgeprogramme sind notwendig, um das vorhandene Entwicklungspotential zu nutzen und die aktive Teilhabe der Betroffenen bestmöglich zu fördern und damit dauerhaft Lebensqualität zu sichern.

## SUMMARY

The hypoplastic left heart syndrome belongs to the group of the most complex congenital heart defects and affected children are not viable without undergoing cardiac surgery. It accounts for about 1-2% of all congenital heart defects. Survival rates have increased significantly in recent decades due to improved prenatal diagnostics, planned delivery in specialized perinatal centres and optimization of surgical and intensive care measures. In some HLHS patients, the heart defect can be palliated after several consecutive interventional and cardiosurgical procedures during the first two years of life. These interventions may be complicated by numerous pre-, peri- and postoperative risk factors, especially the risk of cerebral insult and the underlying congenital heart condition continues to influence brain development and functionality over the entire lifespan. As the complex interaction of development and pathophysiology between heart and brain has implications for the developmental outcome, changes in cerebral growth and brain maturation in children with severe CHD have been described. MRI studies assessing the type and extent of cerebral lesions in infants with HLHS in conjunction with developmental neurological data however were lacking, when the present study was rolled out.

Therefore, the aim of this study was to investigate the frequency and form of cerebral insult in a large cohort of children with HLHS, which, in the more recent era, were predominantly palliated by the Gießen Hybrid Approach. In addition, their neurological status and psychomotor development, as well as their quality of life was assessed.

The majority of patients showed almost normal scores on all investigated developmental scales (cognition, speech, motor skills) of the Bayley-III at two to three years of age.

Twenty-five percent of the children had structural cerebral lesions that were classified as predominantly low in severity. Most frequently, residuals of smaller ischaemic infarcts and changes in the cerebrospinal fluid system were found. Increase of cerebrospinal fluid volume correlated negatively with the developmental outcome. Only sixteen percent of the group showed minor clinical abnormalities in the neurological examination. These children achieved lower development scores in Bayley-III assessments. A complicated postoperative course with longer intensive care unit stay and an increased number of cardiac re-interventions in the overall study population

were identified as risk factors for adverse outcome. Long-term paediatric cardiological, neuro- and socio-paediatric follow-up programmes are necessary to further improve outcome and quality of life in patients with congenital heart disease.

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ASD	Vorhofseptumdefekt
BSID	Bayley Scales of Infant and Toddler Delevopment
CCS	Cognitive Composite Score
CHD	Congenital Heart Disease
CP	Zerebralparese
CPB	Cardiopulmonaler Bypass
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EQ	Entwicklungsquotient
HLHC	Hypoplastischer Linksherzkomplex
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IQ	Intelligenzquotient
KU	Kopfumfang
LCS	Language Composite Score
MCA	Arteria cerebri media
MCS	Motor Composite Score
MDI	Mental Development Index
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
MW	Mittelwert
PCA	Arteria cerebri posterior
PCQLI	Pediatric Cardiac Quality of Life Inventory

PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PDI	Psychomotor Development Index
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
SES	Sozioökonomischer Status
SSW	Schwangerschaftswoche
TAPQOL	Preschool Children`s Quality of Life Questionnaire
TCPC	Totale cavopulmonale Anastomose (Connection)
UVH	Univentrikuläres Herz
WMI	White matter injury
ZNS	Zentrales Nervensystem



## TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Tabelle 1: Patienten Charakteristika .....	62
Tabelle 2: Kardiale Diagnosen .....	63
Tabelle 3: Kardiochirurgische Prozeduren.....	64
Tabelle 4: Konventionelle MRT Befunde .....	65
Tabelle 5: Entwicklungsneurologisches Outcome .....	66
Tabelle 6: Neuroscore .....	66
Tabelle 7: Bayley-Diagnostik und Liquorräume.....	67
Tabelle 8: Bayley-Diagnostik und Neuroscore .....	68
Tabelle 9: Einflussfaktoren auf das kognitive Outcome .....	69
Tabelle 10: Einflussfaktoren auf das sprachliche Outcome .....	70
Tabelle 11: Einflussfaktoren auf das motorische Outcome .....	71
Tabelle 12: Korrelationen Hirnvolumina zu Bayley Scores .....	72
Tabelle 13: Morphometrie CHD versus gesunde Kontrollen.....	72
Tabelle 14: Lebensqualität im Alter von 2 Jahren (TAPQOL).....	73
Tabelle 15: Lebensqualität im Alter von 3-4 Jahren (PCQLI).....	73
Abbildung 1: Bayley-III Skalen .....	74
Abbildung 2: Verteilung der Skalen für den Cognitive Composite Score .....	75
Abbildung 3: Verteilung der Skalen für den Language Composite Score .....	76
Abbildung 4: Verteilung der Skalen für den Motor Composite Score.....	77
Abbildung 5: Morphometrie.....	78
Abbildung 6: Anthropometrische Daten .....	79

## TABELLEN

TABELLE 1: PATIENTEN CHARAKTERISTIKA

Patienten Charakteristika	Gesamtkohorte (n=25)
Geschlecht, männlich	14 (56)
Pränatale Diagnose	16 (64)
Sozioökonomischer Status	7 (5, 10)
Gestationsalter bei Geburt, Wochen	39,2 ±1,4 (36,2 – 41,4)
Frühgeborenes, 36. SSW	1 (4)
Apgar, 5 Minuten	9 (9, 10) Range 5-10
Apgar, 10 Minuten	9 (9, 10) Range 6-10
Nabelschnur-pH	7,32 ±0,08 (7,26 – 7,38)
Geburtsgewicht, z-Score	-0,25 ±0,98 (-2,14 – 1,52)
Geburtslänge, z-Score	-0,42 ±1,2 (-2,58 – 3,23)
Kopfumfang bei Geburt, z-Score	-0,09 ±0,99 (-2,12 – 2,0)
Kopfumfang z-Score < 10. Perzentile	2 (8)
Mikrozephalie (Kopfumfang z-Score < 3. Perzentile)	1 (4)
Gewicht bei Stage II, z-Score	-2,06 ±1,2 (-5,46 – 0,0)
Länge bei Stage II, z-Score	-0,80 ±1,6 (-6,37 – 1,85)
Kopfumfang bei Stage II, z-Score	-1,08 ±1,4 (-5,65 – 1,69)
Gewicht bei MRI, z-Score	-0,46 ±0,8 (-2,63 – 0,75)
Länge bei MRI, z-Score	-0,72 ±1,1 (-2,75 – 1,24)
Kopfumfang bei MRI, z-Score	-0,05 ±1,0 (-2,24 – 1,22)
Alter bei Stage I, Tage	4 (2, 5, 6) Range 1-48
Alter bei Stage II, Monate	4,6 ±1,5 (2,8 – 9,0)
Komplikationen (ECMO/Reanimation)	4 (16)
Dauer Krankenhausaufenthalt, Tage	70 (51, 105) Range 35-252
Dauer Intensivstation, Tage	24 (18, 55) Range 14-98
Beatmungsdauer kumulativ, Tage	3,5 (2, 8) Range 1-34
Aorten-Abklemm-Zeit kumulativ, Minuten	69 (56, 88) Range 0-125
HLM kumulativ, Minuten	260 (242, 280) Range 201-483
Tiefe Hypothermie Stage I (< 22°C)	1 (4)
Tiefe Hypothermie Stage II (< 22°C)	2 (8)
Anzahl kardialer Medikamente nach Stage I	3 (2, 4) Range 0-5
Anzahl kardialer Medikamente nach Stage II	5 (4, 6) Range 2-7
Re-Operation	13 (52)
Re-Intervention	14 (56)

Anzahl der Patienten n, Prozentwert in Klammern (%)

Mittelwert ± SD, Range in Klammern oder Median (Q1, Q3)

§ n= (1 Patient hatte einen MR-inkompatiblen Schrittmacher)

**TABELLE 2: KARDIALE DIAGNOSEN**

<b>Gesamtkohorte (n=25)</b>	
<b>HLHS</b>	<b>21 (84)</b>
MA/AA	4 (16)
MS/AA	2 (8)
MA/AS	4 (16)
MS/AS	2 (8)
<b>Non-HLHS</b>	<b>4 (16)</b>
Non-HLHS LV Dominanz	1 (4)
Trikuspidalklappenatresie	1 (4)
Non-HLHS RV Dominanz	3 (12)
Borderline LV/ Shone Komplex	2 (8)
DORV/ d-TGA	1 (4)

Anzahl der Patienten n, Prozentwert in Klammern (%)

AA, Aortenatresie; AS, Aortenstenose; DORV, double outlet right ventricle; d-TGA, d-Transposition der großen Arterien; LV, linker Ventrikel; RV, rechter Ventrikel; MA, Mitralatresie; MS, Mitralstenose

**TABELLE 3: KARDIOCHIRURGISCHE PROZEDUREN**

Charakteristika	Gesamtkohorte (n=25)
Surgical approach Stage I	
Stage I RACHS-Score	
RACHS 3	22 (88)
RACHS 6	3 (12)
Gießen Hybrid Approach Stage I	21 (84)
Norwood I mit CPB	3 (12)
Pulmonalarterienbanding ohne CPB*	1 (4)
Selektive zerebrale Perfusion	1 (4)
Re-Operation nach Stage I	5 (20)
Herzkatheter nach Stage I †	10 (40)
Surgical approach Stage II	
Stage II RACHS-Score	
RACHS 2	2 (4)
RACHS 4	2 (4)
RACHS 6	21 (84)
Gießen Comprehensive Stage II	21 (84)
Glenn, bidirektional	4 (16)
Selektive zerebrale Perfusion	21 (84)
Re-Operation nach Stage II ‡	9 (36)
Herzkatheter nach Stage II §	9 (36)

Anzahl der Patienten n, Prozentwert in Klammern (%)

\* DORV und d-TGA

† Multiple Prozeduren bei 2 Patienten: 2 Re-Interventionen und 3 Re-Interventionen

‡ Multiple Prozeduren bei 3 Patienten: 2 Re-Operationen bei 2 Patienten und 3 Re-Operationen bei 1 Patienten

§ Multiple Prozeduren bei 3 Patienten: 2 Re-Interventionen bei 2 Patienten und 3 Re-Interventionen bei 1 Patienten

RACHS, Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery

**TABELLE 4: KONVENTIONELLE MRT BEFUNDE**

<b>Befunde</b>	<b>Gesamtkohorte (n=24)**</b>
Krankheits-assoziierte Auffälligkeiten im cMRI*	6 (25)
Liquorraum-Erweiterung	4 (17)
Erweiterung der äußeren Liquorräume †	2 (8)
Kombinierte Erweiterung innerer und äußerer LR	2 (8)
Zustand nach ischämischem Infarkt ‡	4 (17)
Minimale fokale Läsionen der weißen Substanz	1 (4)
Hypoxische Hirnläsion §	1 (4)
Krankheits-unabhängige Auffälligkeiten im cMRI° (nicht CHD-assoziierte Zufallsbefunde)	4 (17)

Anzahl der Patienten n, Prozentwert in Klammern (%)

\*\*Ein Patient hatte kein MRT wegen MR-inkompatiblem Schrittmacher

\* Multiple Befunde bei drei Patienten (Z. n. Infarkt mit Hirnatrophie)

† Erweiterung der äußeren Liquorräume fokal supratentoriell, assoziiert mit Status nach Infarkt bei 2 Patienten

‡ Infarkte waren alle kleiner als ein Drittel der folgenden versorgenden Territorien: linke MCA (1/4), rechte MCA (1/4), linke PCA (1/4), rechte MCA und rechte PCA (1/4)

§ Definiert als Ventrikulomegalie, Volumenminderung der weißen Substanz und periventrikuläre Hyperintensitäten

° Kleinhirntonsillen-Tiefstand und breite Adhaesio interthalamica (1/24), zwei unspezifische Gliosen (<1mm; 1/24), temporo-polare Arachnoidalzyste (1/24), Hypophysenzyste (Pars intermedia 1/24)

**TABELLE 5: ENTWICKLUNGSNEUROLOGISCHES OUTCOME**

	<b>Studienpatienten (n=25)</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>P-Wert<sup>1</sup></b>
Bayley-III			
Alter bei Bayley-III, Monate	26,7 ±3,7 (20,6-34,8)		
Cognitive Composite Score	98 ±13 (65-120)	100 ±15	0,44
Language Composite Score	98 ±14 (68-124)	100 ±15	0,36
Motor Composite Score	97 ±18 (55-124)	100 ±15	0,41
Geringe motorische Auffälligkeiten, n (%) <sup>*</sup>	4 (16)		

Alter, CCS, LCS und MCS Scores: Mittelwert ± SD, Range in Klammern

Motorische Auffälligkeiten: Anzahl der Patienten n, Prozentwert in Klammern (%)

\* n= Tonus- und Reflexauffälligkeiten bei 1 Patienten

Tonus- oder Reflexauffälligkeiten bei 3 Patienten

<sup>1</sup> Norm versus Student T-Test

**TABELLE 6: NEUROSCORE**

<b>Neuroscore</b>	<b>Patienten (n=25)</b>
Neuroscore pathologisch	4 (16)
Tonus- oder Reflexauffälligkeiten	3 (12)
Tonus- und Reflexauffälligkeiten	1 (4)

Anzahl der Patienten n, Prozentwert in Klammern (%)

**TABELLE 7: BAYLEY-DIAGNOSTIK UND LIQUORRÄUME****OHNE** Erweiterung der inneren oder äußeren Liquorräume

N=20	Bayley-III CCS	Bayley-III LCS	Bayley-III MCS
Mittelwert	101,75	102,45	102,50
Std. Deviation	8,47	11,01	11,82
Minimum	90	86	88
Maximum	120	124	124

Ergebnisse der Bayley-Scores kognitiv (CCS), sprachlich (LCS) und motorisch (MCS) bei Patienten mit unauffälligen Liquorräumen.

**MIT** Erweiterung der inneren (Ventrikulomegalie) und/oder äußeren Liquorräume (Atrophie)

N=4	Bayley-III CCS	Bayley-III LCS	Bayley-III MCS
Mittelwert	82,50	80,25	74,50
Std. Deviation	20,21	9,57	21,70
Minimum	65	68	55
Maximum	110	91	100

Ergebnisse der Bayley-Scores kognitiv (CCS), sprachlich (LCS) und motorisch (MCS) bei Patienten mit erweiterten Liquorräumen.

**TABELLE 8: BAYLEY-DIAGNOSTIK UND NEUROSCORE****OHNE** pathologischen Neuroscore

N=21	Bayley-III CCS	Bayley-III LCS	Bayley-III MCS
Mittelwert	101,43	101,76	101,67
Std. Deviation	9,24	11,26	12,14
Minimum	85	83	85
Maximum	120	124	124

Ergebnisse der Bayley-Scores kognitiv (CCS), sprachlich (LCS) und motorisch (MCS) bei neurologisch unauffälligen Patienten.

**MIT** pathologischem Neuroscore

N=4	Bayley-III CCS	Bayley-III LCS	Bayley-III MCS
Mittelwert	78,75	76,75	70,75
Std. Deviation	15,48	7,63	20,55
Minimum	65	68	55
Maximum	100	86	100

Ergebnisse der Bayley-Scores kognitiv (CCS), sprachlich (LCS) und motorisch (MCS) bei neurologisch auffälligen Patienten.



**TABELLE 9: EINFLUSSFAKTOREN AUF DAS KOGNITIVE OUTCOME**

Risikofaktoren	CCS Univariate Analyse		CCS Multivariate Analyse	
			R square, adj: 0,31	
	$\beta$ (R2)	P-Wert	$\beta$	P-Wert
Männliches Geschlecht	-0,40 (0,16)	0,05		
Gestationsalter	0,02 (0,00)	0,93		
Sozioökonomischer Status	0,31 (0,10)	0,13		
KU bei Geburt (z-Score)	-0,14 (0,02)	0,51		
Apgar 5 Minuten	0,49 (0,24)	<b>0,014</b>	0,33	0,09
Alter bei Stage I	-0,21 (0,04)	0,32		
Alter bei Stage II	-0,13 (0,02)	0,53		
ECMO oder Reanimation	-0,11 (0,01)	0,59		
Krankenhausaufenthalt, kumulativ	-0,33 (0,11)	0,11		
Intensivaufenthalt, kumulativ	-0,51 (0,26)	<b>0,009</b>	-0,41	<b>0,03</b>
Beatmungsdauer, kumulativ	-0,38 (0,15)	0,06		
Aorten-Abklemmzeit, kumulativ	0,36 (0,13)	0,07		
Dauer HLM, kumulativ	-0,19 (0,04)	0,36		
Tiefe Hypothermie bei Stage I (<22°C)	0,12 (0,01)	0,58		
Tiefe Hypothermie bei Stage II (<22°C)	0,06 (0,004)	0,76		
Anzahl kardialer Medikamente nach Stage I	0,16 (0,03)	0,45		
Anzahl kardialer Medikamente nach Stage II	-0,19 (0,04)	<b>0,04</b>	-0,11	0,53
Anzahl der Re-Operationen	-0,35 (0,13)	0,08		
Anzahl der Re-Interventionen	-0,53 (0,28)	0,05		

Variablen mit einem P-Wert von < 0,1 in der univariaten Analyse wurden in ein multivariates, lineares Regressions-Model integriert

**TABELLE 10: EINFLUSSFAKTOREN AUF DAS SPRACHLICHE OUTCOME**

Risikofaktoren	LCS Univariate Analyse		LCS Multivariate Analyse	
			R square adj: 0,38	
	$\beta$ (R2)	P-Wert	$\beta$	P-Wert
Männliches Geschlecht	-0,21 (0,05)	0,31		
Gestationsalter	-0,06 (0,003)	0,78		
Sozioökonomischer Status	0,23 (0,05)	0,28		
KU bei Geburt (z-Score)	-0,18 (0,03)	0,40		
Apgar 5 Minuten	0,44 (0,20)	<b>0,027</b>	0,18	0,32
Alter bei Stage I	-0,31 (0,10)	0,12		
Alter bei Stage II	-0,08 (0,006)	0,72		
ECMO oder Reanimation	-0,33 (0,11)	0,11		
Krankenhausaufenthalt, kumulativ	-0,31 (0,09)	0,14		
Intensivaufenthalt, kumulativ	-0,47 (0,22)	<b>0,017</b>	-0,19	0,31
Beatmungsdauer, kumulativ	-0,63 (0,40)	<b>0,001</b>	-0,46	<b>0,03</b>
Aorten-Abklemmzeit, kumulativ	0,33 (0,11)	0,11		
Dauer HLM, kumulativ	-0,30 (0,09)	0,15		
Tiefe Hypothermie bei Stage I (<22°C)	0,12 (0,02)	0,56		
Tiefe Hypothermie bei Stage II (<22°C)	-0,006 (0,00)	0,98		
Anzahl kardialer Medikamente nach Stage I	0,10 (0,01)	0,63		
Anzahl kardialer Medikamente nach Stage II	-0,35 (0,12)	0,09		
Anzahl der Re-Operationen	-0,37 (0,14)	0,07		
Anzahl der Re-Interventionen	-0,32 (0,10)	0,27		

Variablen mit einem P-Wert von < 0,1 in der univariaten Analyse wurden in ein multivariates, lineares Regressions-Model integriert

TABELLE 11: EINFLUSSFAKTOREN AUF DAS MOTORISCHE OUTCOME

Risikofaktoren	MCS Univariate Analyse		MCS Multivariate Analyse	
			R square adj: 0,33	
	$\beta$ (R2)	P-Wert	$\beta$	P-Wert
Männliches Geschlecht	-0,30 (0,09)	0,15		
Gestationsalter	0,11 (0,01)	0,62		
Sozioökonomischer Status	0,24 (0,06)	0,25		
KU bei Geburt (z-Score)	-0,09 (0,009)	0,66		
Apgar 5 Minuten	0,47 (0,22)	<b>0,018</b>	0,23	0,43
Alter bei Stage I	0,06 (0,003)	0,78		
Alter bei Stage II	0,22 (0,05)	0,29		
ECMO oder Reanimation	-0,08 (0,007)	0,70		
Krankenaufenthalt, kumulativ	-0,39 (0,15)	0,05		
Intensivaufenthalt, kumulativ	-0,51 (0,26)	<b>0,009</b>	-0,30	0,31
Beatmungsdauer, kumulativ	-0,29 (0,08)	0,16		
Aorten-Abklemmzeit, kumulativ	0,39 (0,15)	0,06		
Dauer HLM, kumulativ	-0,28 (0,08)	0,18		
Tiefe Hypothermie bei Stage I (<22°C)	0,18 (0,03)	0,39		
Tiefe Hypothermie bei Stage II (<22°C)	0,08 (0,007)	0,70		
Anzahl kardialer Medikamente nach Stage I	0,25 (0,06)	0,24		
Anzahl kardialer Medikamente nach Stage II	-0,14 (0,02)	0,52		
Anzahl Re-Operationen	-0,44 (0,20)	0,13		
Anzahl Re-Interventionen	-0,56 (0,31)	<b>0,04</b>	-0,31	0,31

Variablen mit einem P-Wert von < 0,1 in der univariaten Analyse wurden in ein multivariates, lineares Regressions-Model integriert

**TABELLE 12: KORRELATIONEN HIRNVOLUMINA ZU BAYLEY SCORES**

Volumina	Bayley-III CCS	Bayley-III LCS	Bayley-III MCS
	<i>r</i> Spearmanns Rho (p-Wert)	<i>r</i> Spearmanns Rho (p-Wert)	<i>r</i> Spearmanns Rho (p-Wert)
Intrakranielles Volumen	-0,18 (0,41)	0,23 (0,28)	0,24 (0,28)
Graue Substanz	-0,05 (0,84)	0,36 (0,09)	0,28 (0,19)
Subkortikale Graue Substanz	0,001 (0,99)	0,30 (0,17)	0,23 (0,29)
Weiße Substanz	-0,19 (0,39)	0,28 (0,19)	0,20 (0,36)
Liquorvolumen (innere und äußere Liquorräume)	<b>-0,43 (0,041)</b>	<b>-0,46 (0,028)</b>	-0,28 (0,19)

Definition: Intrakranielles Volumen; entspricht dem Gesamthirnvolumen mit der Summe von grauer und weißer Substanz sowie den Anteilen der inneren und äußeren Liquorräume

**TABELLE 13: MORPHOMETRIE CHD VERSUS GESUNDE KONTROLLEN**

Volumina	CHD (n=23)	Kontrolle (n=7)	<i>P</i> <sub>norm Student T-Test</sub>
Alter bei MRI, Monate	27,2 ±4,4 (18,2-34,9)	27,4 ±11,2 (16,2-43,0)	0,68
Intrakranielles Volumen, ml	915 ±92 (769-1100)	1023 ±149 (768-1198)	<b>0,02</b>
Graue Substanz, ml	614 ±66 (463-725)	678 ±84 (536-767)	<b>0,04</b>
Subkortikale graue Substanz, ml	43 ±5 (35-53)	49 ±7 (39-55)	<b>0,02</b>
Weiße Substanz, ml	280 ±33 (231-352)	332 ±65 (277-366)	<b>0,007</b>
			<i>P</i> <sub>norm Mann WhitneyU</sub>
Liquorvolumen, ml (innere und äußere Liquorräume)	18 (14, 21) Range 9-106	13 (12, 16) Range 10-21	0,18
Ventrikuläres Liquorvolumen, ml	17 (13, 21) Range 9-103	12 (11, 15) Range 9-20	0,13

Daten sind abgebildet als Mittelwert ± SD, Range in Klammern

Liquorvolumen: Median (Q1, Q3), Range wie angegeben

Definition: Intrakranielles Volumen; entspricht dem Gesamthirnvolumen mit der Summe von grauer und weißer Substanz sowie den Anteilen der inneren und äußeren Liquorräume

**TABELLE 14: LEBENSQUALITÄT IM ALTER VON 2 JAHREN (TAPQOL)**

TAPQOL (proxy report)	Patienten (n=25)	Gesunde Referenzgruppe (n=121)	<i>P Wert</i> <i>P norm Mann</i> <i>WhitneyU</i>
Alter bei TAPQOL, Monate	26,6 ±3,8 (18,2-34,3)	26,4 ±3,8 (18,1-34,9)	0,79
Gesamtscore (Range 0-100)	87 (83, 92)	88 (43, 92)	0,84
Physischer Score	88 (85, 91)	92 (89, 96)	<b>0,001</b>
Sozialer Score	86 (78, 93)	79 (70, 86)	<b>0,01</b>
Emotionaler Score	89 (83, 100)	94 (89, 100)	0,15

Alter bei TAPQOL als Mittelwert ± SD, Range in Klammern  
Scores sind angegeben als Median (Q1, Q3)

**TABELLE 15: LEBENSQUALITÄT IM ALTER VON 3-4 JAHREN (PCQLI)**

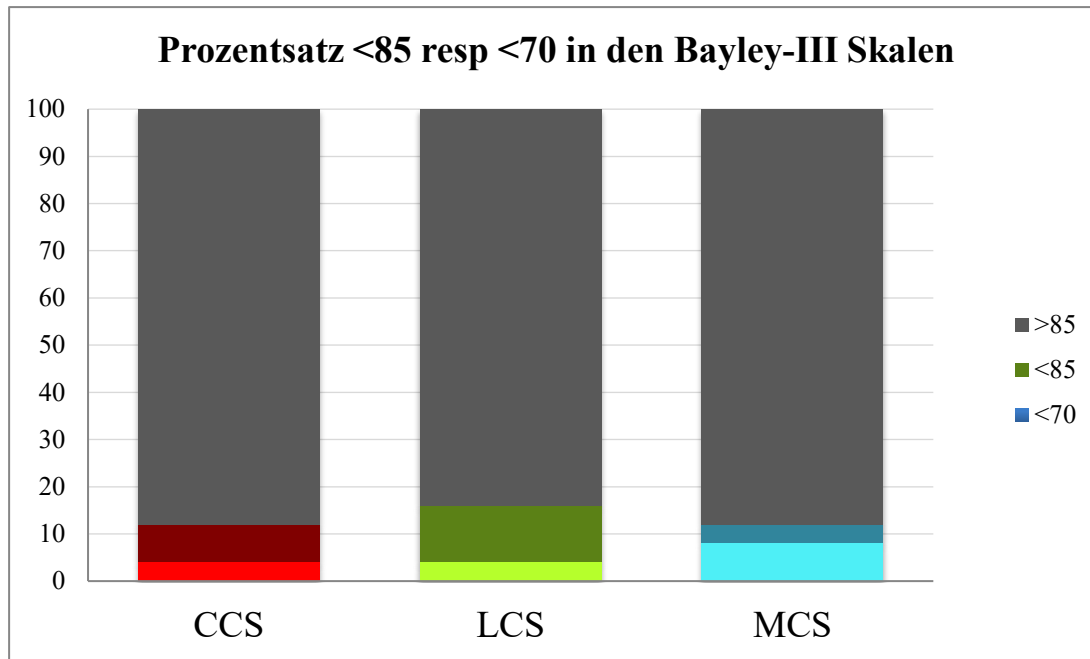
PCQLI (proxy report)	Patienten (n=25)	Biventrikuläre CHD (n=26)	<i>P norm</i> <i>(Welch t test)</i>
Alter bei PCQLI, Monate	39,18 ±3,67	41,38 ±7,53	0,12
Total	190,20 ±23,48	203,75 ±36,40	0,12
Physikalisch	59,32 ±8,98	63,44 ±14,74	0,23
Emotional	39,52 ±4,95	41,38 ±7,53	0,34
Sozial	36,60 ±4,95	37,73 ±6,19	0,47
Therapie	23,68 ±3,33	24,04 ±3,73	0,71
Funktional	29,92 ±7,04	31,64 ±7,40	0,39

Daten sind angegeben als Mittelwert ± SD

## ABBILDUNGEN

## ABBILDUNG 1: BAYLEY-III SKALEN

A. Graphische Darstellung der Prozentsätze < 85 und < 70 der Bayley-III Skalen aller Patienten (n=25)



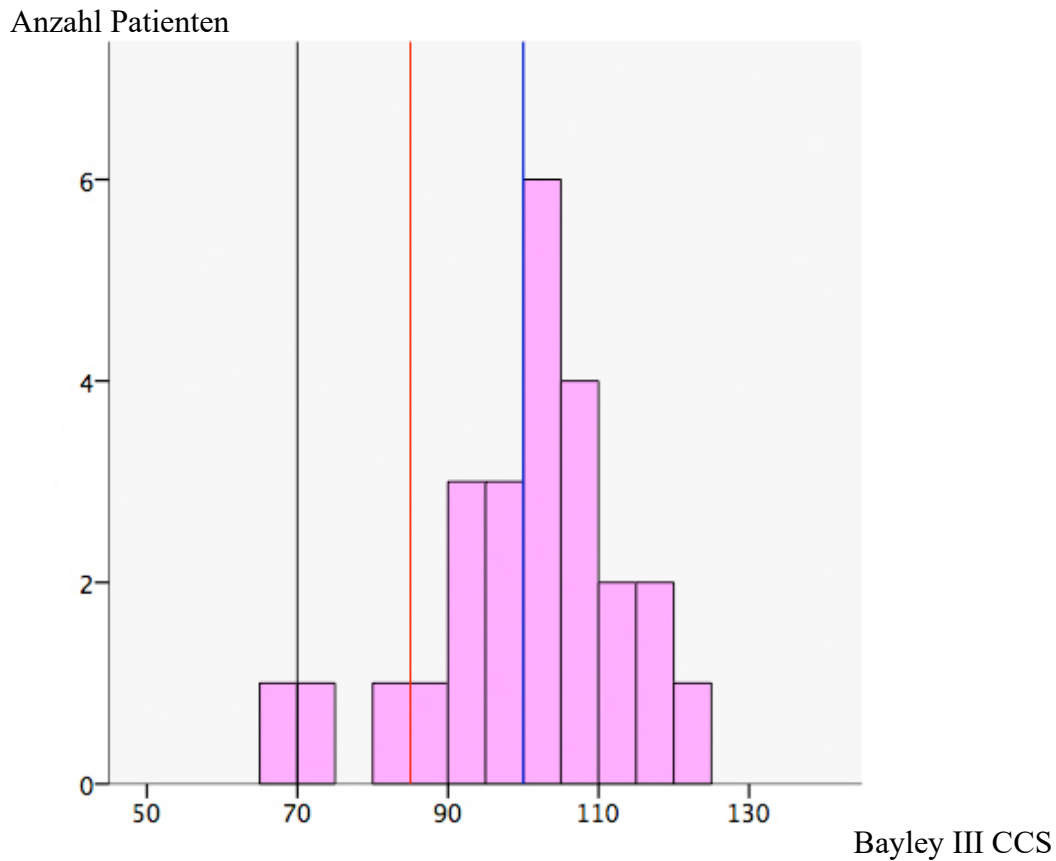
Einfarbiger Balken (rot, grün, blau): Wert < 70

Schraffierter Balken (rot, grün, blau): Wert < 85 und > 70

Grauer Balken: Skalen im Normbereich

B. Prozentuale Verteilung der drei Entwicklungsskalen aller Patienten (n=25)

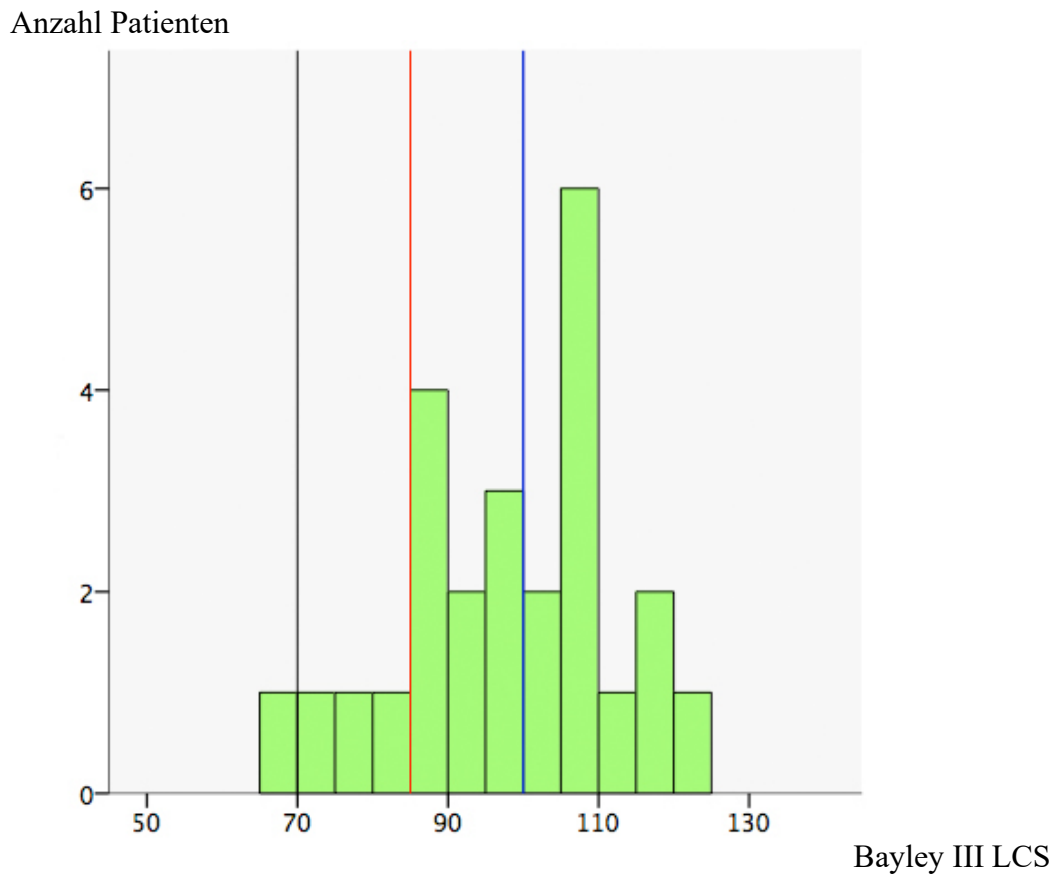
	CCS	LCS	MCS
<70	4	4	8
<85	8	12	4
>85	88	84	88

**ABBILDUNG 2: VERTEILUNG DER SKALEN FÜR DEN COGNITIVE COMPOSITE SCORE**

Häufigkeit der CCS Scores aller getesteter Patienten (n=25). Die Y-Achse zeigt die Anzahl der Patienten. Der mediane Score altersentsprechend entwickelter Kinder liegt bei 100 (blaue Linie). Ein Score von 85 entspricht -1 SD (rote Linie) und ein Score von 70 entspricht -2 SD (graue Linie).

Mittelwert = 97,8

SD = 13,2

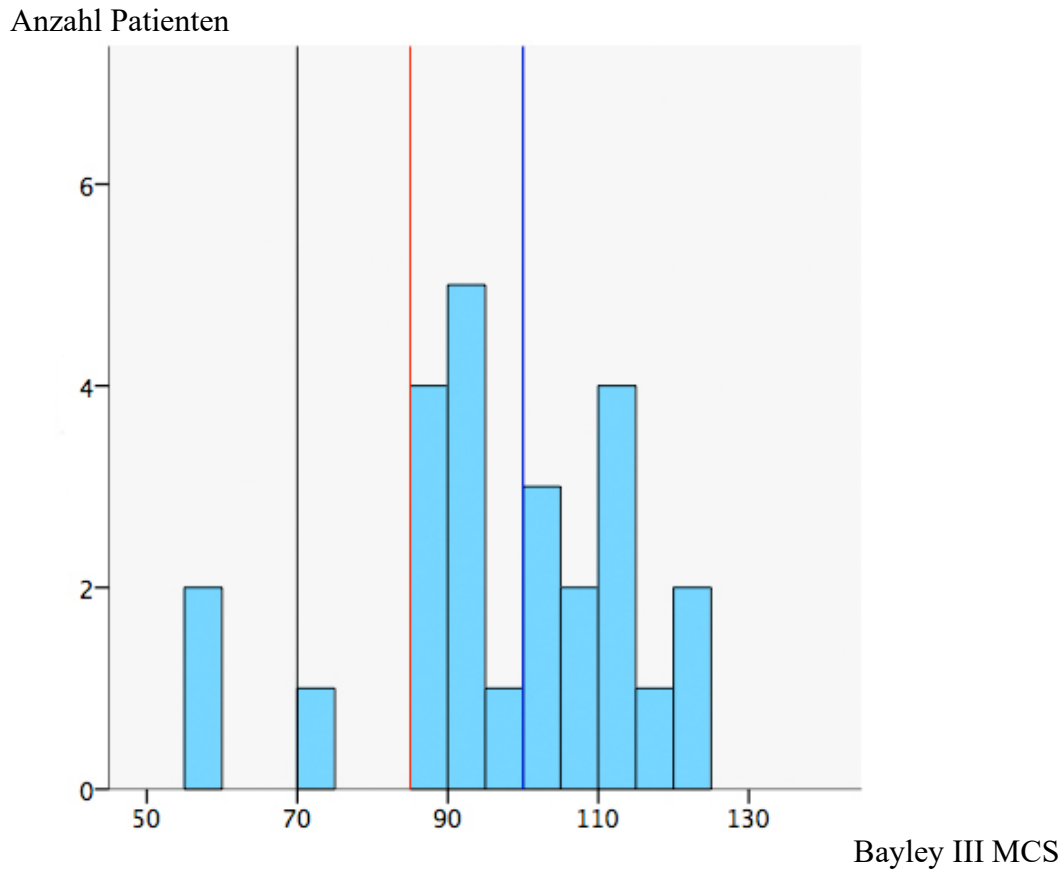
**ABBILDUNG 3: VERTEILUNG DER SKALEN FÜR DEN LANGUAGE COMPOSITE SCORE**

Häufigkeit der LCS Scores aller getesteter Patienten (n=25). Die Y-Achse zeigt die Anzahl der Patienten. Der mediane Score altersentsprechend entwickelter Kinder liegt bei 100 (blaue Linie). Ein Score von 85 entspricht -1 SD (rote Linie) und ein Score von 70 entspricht -2 SD (graue Linie).

Mittelwert = 97,8  
SD = 14,2



## ABBILDUNG 4: VERTEILUNG DER SKALEN FÜR DEN MOTOR COMPOSITE SCORE

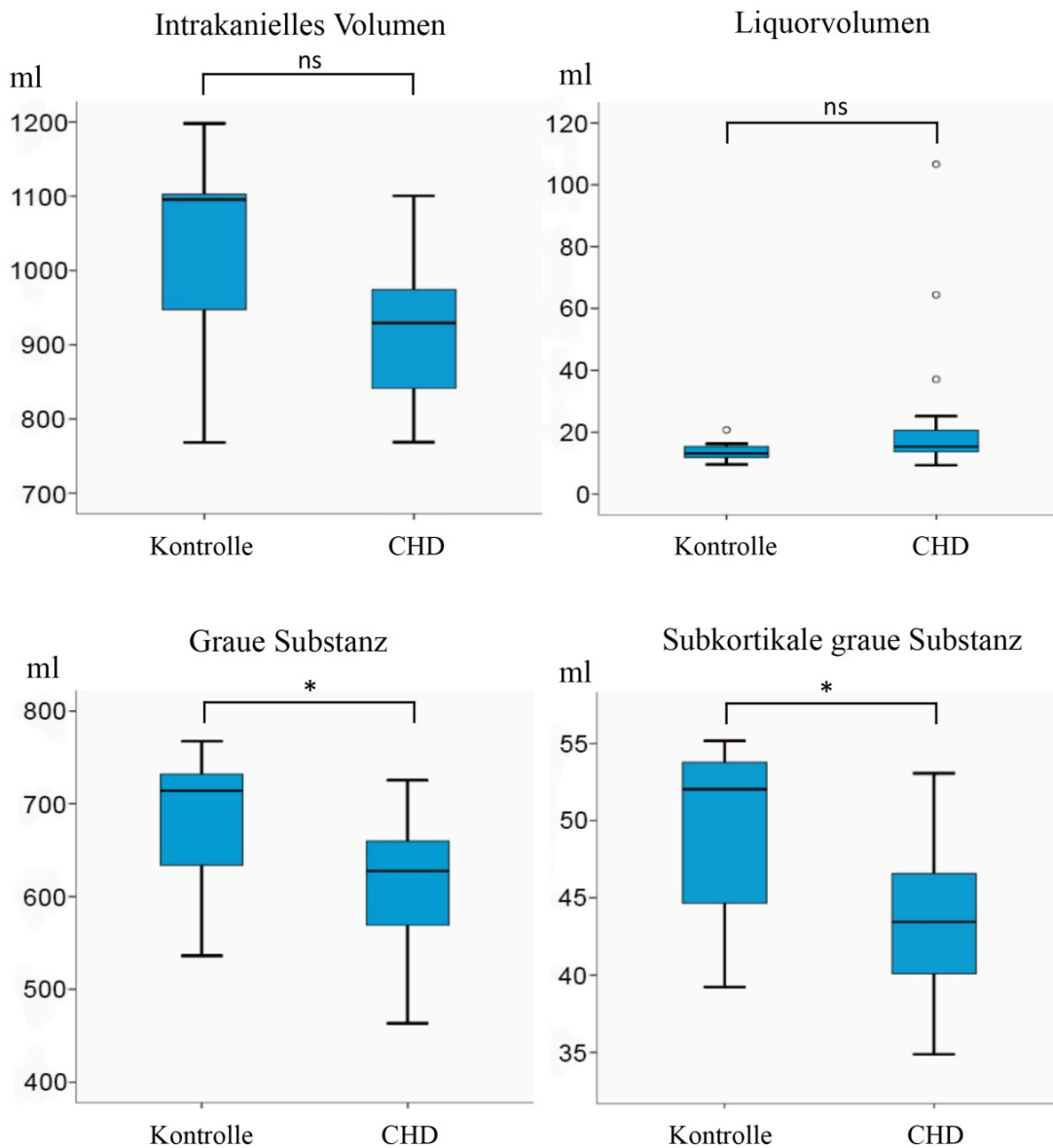


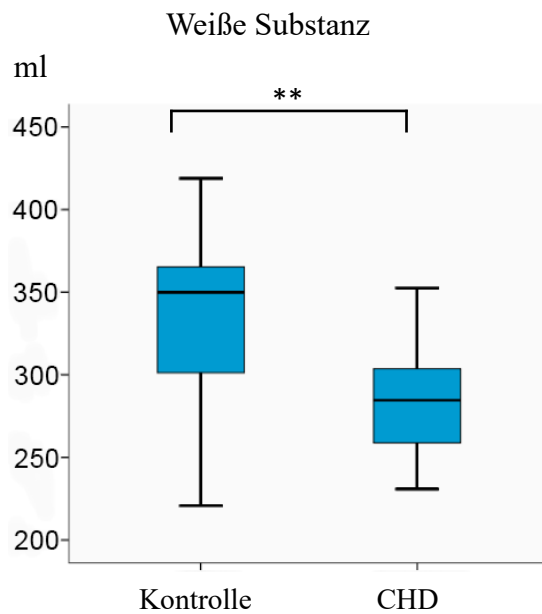
Häufigkeit der MCS Scores aller getesteter Patienten (n=25). Die Y-Achse zeigt die Anzahl der Patienten. Der mediane Score altersentsprechend entwickelter Kinder liegt bei 100 (blaue Linie). Ein Score von 85 entspricht -1 SD (rote Linie) und ein Score von 70 entspricht -2 SD (graue Linie).

Mittelwert = 96,7  
SD = 17,6

**ABBILDUNG 5: MORPHOMETRIE**

Graphische Darstellung der morphometrischen Volumenanalysen von CHD Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe





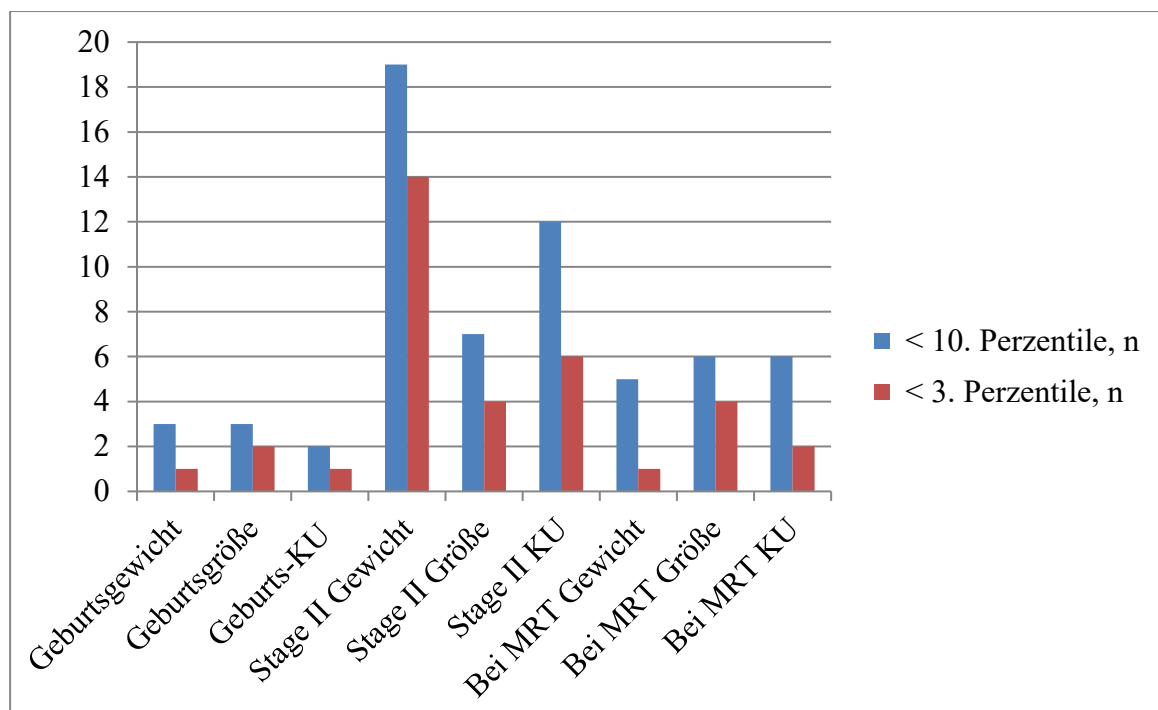
Die Graphen zeigen die verschiedenen Hirnvolumina in ml mit Median und Range, ° symbolisieren Ausreißer

ns = nicht signifikant

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$

#### ABBILDUNG 6: ANTHROPOMETRISCHE DATEN

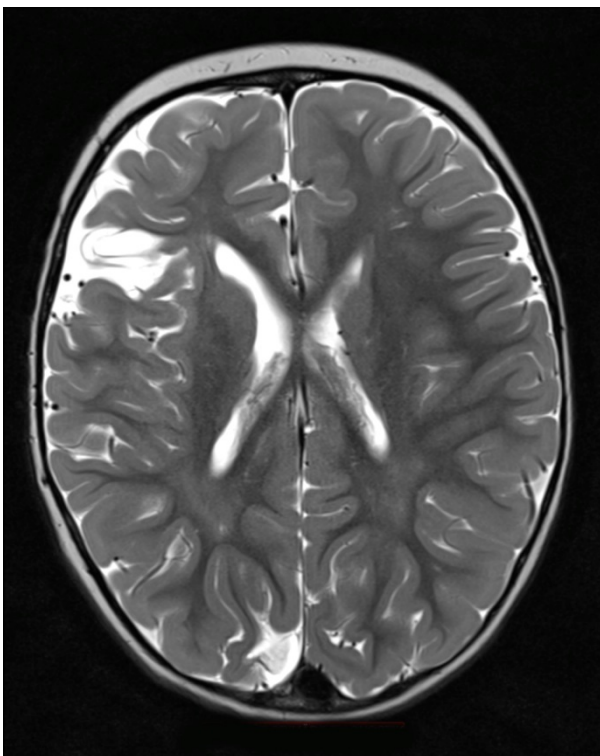
Graphische Darstellung der Patientenzahl mit Wachstumsdaten unter der 3. (rot) und 10. (blau) Perzentile (n=25)



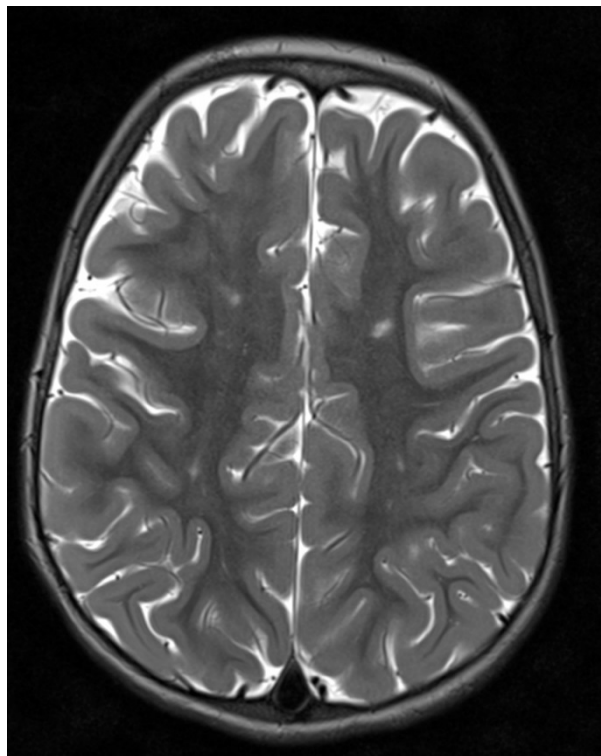
## MRT-BILDER

T2 gewichtete transversale (A, B, C, D) und koronare (E, F) MRT-Aufnahmen von Patienten mit verschiedenen zerebralen Läsionen

A. Z. n. ischämischem Infarkt rechts mit Parenchymdefekten



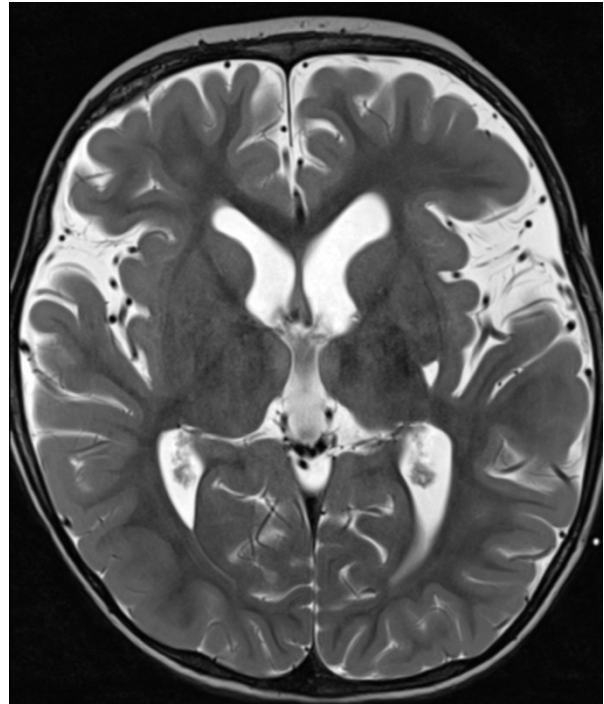
B. Fokale Läsionen in der zentralen weißen Substanz (WMI) bilateral



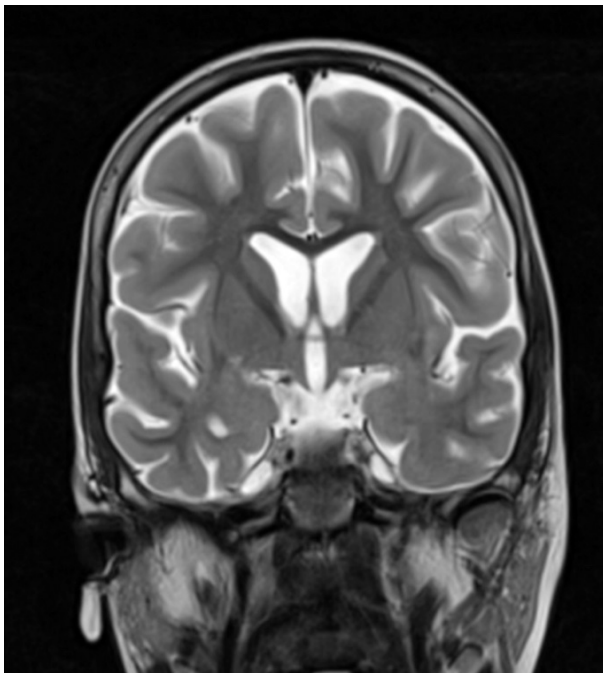
C. Erweiterte innere Liquorräume  
(Ventrikulomegalie)



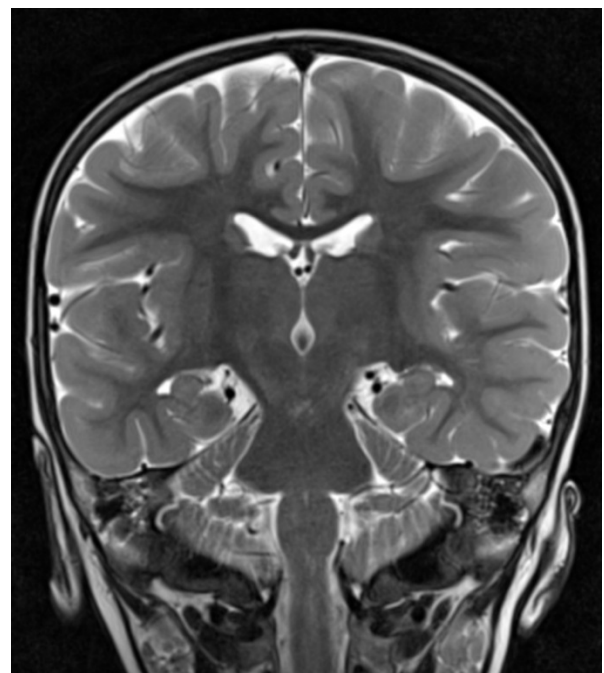
D. Offenes Operculum insulae bds.  
mit ischämischer Läsion links



E. Erweiterte innere Liquorräume im Bereich  
der Seitenventrikel und des 3. Ventrikels



F. Normalbefund CHD Patient



## LITERATURVERZEICHNIS

Akintuerk, H., I. Michel-Behnke, K. Valeske, M. Mueller, J. Thul, J. Bauer, K. J. Hagel, J. Kreuder, P. Vogt and D. Schranz (2002). "Stenting of the arterial duct and banding of the pulmonary arteries: basis for combined Norwood stage I and II repair in hypoplastic left heart." Circulation **105**(9): 1099-1103.

Andropoulos, D. B., K. M. Brady, R. B. Easley and C. D. Fraser, Jr. (2010). "Neuroprotection in Pediatric Cardiac Surgery: What is On the Horizon?" Prog Pediatr Cardiol **29**(2): 113-122.

Bartholomeusz, H. H., E. Courchesne and C. M. Karns (2002). "Relationship between head circumference and brain volume in healthy normal toddlers, children, and adults." Neuropediatrics **33**(5): 239-241.

Bayley, N. (1993) "Manual for the Bayley Scales of infant development", 2<sup>nd</sup> edn. Psychological Corporation, San Antonio.

Bayley, N. (2006) "Bayley Scales of Infant and Toddler Development (BSID-III)", 3<sup>rd</sup> edn. Harcourt Assessment/Psychological Corporation, San Antonio.

Bayley, N., Reuner, G., Rosenkranz, J. Bayley-III - *Deutsche Fassung* "Manual zur Durchführung und Auswertung der Bayley-III Skalen"

Beca, J., J. K. Gunn, L. Coleman, A. Hope, P. W. Reed, R. W. Hunt, K. Finucane, C. Brizard, B. Dance and L. S. Shekerdemian (2013). "New white matter brain injury after infant heart surgery is associated with diagnostic group and the use of circulatory arrest." Circulation **127**(9): 971-979.

Bellinger, D. C., C. G. Watson, M. J. Rivkin, R. L. Robertson, A. E. Roberts, C. Stopp, C. Dunbar-Masterson, D. Bernson, D. R. DeMaso, D. Wypij and J. W. Newburger (2015). "Neuropsychological Status and Structural Brain Imaging in Adolescents With Single Ventricle Who Underwent the Fontan Procedure." J Am Heart Assoc **4**(12).

Bertholdt, S., B. Latal, R. Liamlahi, R. Pretre, I. Scheer, R. Goetti, H. Dave, V. Bernet, A. Schmitz, M. von Rhein and W. Knirsch (2014). "Cerebral lesions on magnetic resonance imaging correlate with preoperative neurological status in neonates undergoing cardiopulmonary bypass surgery." European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery **45**(4): 625-632.

Bird, G. L., H. E. Jeffries, D. J. Licht, G. Wernovsky, P. M. Weinberg, C. Pizarro and G. Stellin (2008). "Neurological complications associated with the treatment of patients with congenital cardiac disease: consensus definitions from the Multi-Societal Database Committee for Pediatric and Congenital Heart Disease." Cardiol Young **18 Suppl 2**: 234-239.

Block, A. J., P. S. McQuillen, V. Chau, H. Glass, K. J. Poskitt, A. J. Barkovich, M. Esch, W. Soulikias, A. Azakie, A. Campbell and S. P. Miller (2010). "Clinically silent preoperative brain injuries do not worsen with surgery in neonates with congenital heart disease." J Thorac Cardiovasc Surg **140**(3): 550-557.

Bos, A. F. (2013). "Bayley-II or Bayley-III: what do the scores tell us?" Dev Med Child Neurol **55**(11): 978-979.

Bouyssi-Kobar, M., J. Murnick, M. Brossard-Racine, T. Chang, E. Mahdi, M. Jacobs and C. Limperopoulos (2018). "Altered Cerebral Perfusion in Infants Born Preterm Compared with Infants Born Full Term." J Pediatr **193**: 54-61 e52.

Bove, E. L. and T. R. Lloyd (1996). "Staged reconstruction for hypoplastic left heart syndrome. Contemporary results." Ann Surg **224**(3): 387-394; discussion 394-385.

Brosig, C., K. Mussatto, G. Hoffman, R. G. Hoffmann, M. Dasgupta, J. Tweddell and N. Ghanayem (2013). "Neurodevelopmental outcomes for children with hypoplastic left heart syndrome at the age of 5 years." Pediatr Cardiol **34**(7): 1597-1604.

Brosig, C. L., K. A. Mussatto, E. M. Kuhn and J. S. Tweddell (2007). "Psychosocial outcomes for preschool children and families after surgery for complex congenital heart disease." Pediatr Cardiol **28**(4): 255-262.

Brossard-Racine, M., A. du Plessis, G. Vezina, R. Robertson, M. Donofrio, W. Tworetzky and C. Limperopoulos (2016). "Brain Injury in Neonates with Complex Congenital Heart Disease: What Is the Predictive Value of MRI in the Fetal Period?" AJNR Am J Neuroradiol **37**(7): 1338-1346.

Brossard-Racine, M., A. J. du Plessis, G. Vezina, R. Robertson, D. Bulas, I. E. Evangelou, M. Donofrio, D. Freeman and C. Limperopoulos (2014). "Prevalence and spectrum of in utero structural brain abnormalities in fetuses with complex congenital heart disease." AJNR Am J Neuroradiol **35**(8): 1593-1599.

Calderon, J. and D. C. Bellinger (2015). "Executive function deficits in congenital heart disease: why is intervention important?" Cardiol Young **25**(7): 1238-1246.

Cassedy, A., D. Drotar, R. Ittenbach, S. Hottinger, J. Wray, G. Wernovsky, J. W. Newburger, L. Mahony, K. Mussatto, M. I. Cohen and B. S. Marino (2013). "The impact of socio-economic status on health related quality of life for children and adolescents with heart disease." Health Qual Life Outcomes **11**: 99.

Clouchoux, C., A. J. du Plessis, M. Bouyssi-Kobar, W. Tworetzky, D. B. McElhinney, D. W. Brown, A. Gholipour, D. Kudelski, S. K. Warfield, R. J. McCarter, R. L. Robertson, Jr., A. C. Evans, J. W. Newburger and C. Limperopoulos (2013). "Delayed cortical development in fetuses with complex congenital heart disease." Cereb Cortex **23**(12): 2932-2943.

De Asis-Cruz, J., M. T. Donofrio, G. Vezina and C. Limperopoulos (2018). "Aberrant brain functional connectivity in newborns with congenital heart disease before cardiac surgery." Neuroimage Clin **17**: 31-42.

Diamond, A. (2000). "Close interrelation of motor development and cognitive development and of the cerebellum and prefrontal cortex." Child Dev **71**(1): 44-56.

Dominguez, T. E., G. Wernovsky and J. W. Gaynor (2007). "Cause and prevention of central nervous system injury in neonates undergoing cardiac surgery." Semin Thorac Cardiovasc Surg **19**(3): 269-277.

Donofrio, M. T., A. J. Duplessis and C. Limperopoulos (2011). "Impact of congenital heart disease on fetal brain development and injury." Curr Opin Pediatr **23**(5): 502-511.

Dubois, J., M. Benders, C. Borradori-Tolsa, A. Cachia, F. Lazeyras, R. Ha-Vinh Leuchter, S. V. Sizonenko, S. K. Warfield, J. F. Mangin and P. S. Huppi (2008). "Primary cortical folding in the

human newborn: an early marker of later functional development." Brain **131**(Pt 8): 2028-2041.

Feinstein, J. A., D. W. Benson, A. M. Dubin, M. S. Cohen, D. M. Maxey, W. T. Mahle, E. Pahl, J. Villafane, A. B. Bhatt, L. F. Peng, B. A. Johnson, A. L. Marsden, C. J. Daniels, N. A. Rudd, C. A. Caldarone, K. A. Mussatto, D. L. Morales, D. D. Ivy, J. W. Gaynor, J. S. Tweddell, B. J. Deal, A. K. Furck, G. L. Rosenthal, R. G. Ohye, N. S. Ghanayem, J. P. Cheatham, W. Tworetzky and G. R. Martin (2012). "Hypoplastic left heart syndrome: current considerations and expectations." J Am Coll Cardiol **59**(1 Suppl): S1-42.

Franck, L. S., A. McQuillan, J. Wray, M. P. Grocott and A. Goldman (2010). "Parent stress levels during children's hospital recovery after congenital heart surgery." Pediatr Cardiol **31**(7): 961-968.

Fuller, S., A. S. Nord, M. Gerdes, G. Wernovsky, G. P. Jarvik, J. Bernbaum, E. Zackai and J. W. Gaynor (2009). "Predictors of impaired neurodevelopmental outcomes at one year of age after infant cardiac surgery." Eur J Cardiothorac Surg **36**(1): 40-47.

Galli, K. K., R. A. Zimmerman, G. P. Jarvik, G. Wernovsky, M. K. Kuypers, R. R. Clancy, L. M. Montenegro, W. T. Mahle, M. F. Newman, A. M. Saunders, S. C. Nicolson, T. L. Spray and J. W. Gaynor (2004). "Periventricular leukomalacia is common after neonatal cardiac surgery." J Thorac Cardiovasc Surg **127**(3): 692-704.

Gaynor, J. W. (2014). "The encephalopathy of congenital heart disease." J Thorac Cardiovasc Surg **148**(5): 1790-1791.

Gaynor, J. W., M. Gerdes, E. H. Zackai, J. Bernbaum, G. Wernovsky, R. R. Clancy, M. F. Newman, A. M. Saunders, P. J. Heagerty, J. A. D'Agostino, D. McDonald-McGinn, S. C. Nicolson, T. L. Spray and G. P. Jarvik (2003). "Apolipoprotein E genotype and neurodevelopmental sequelae of infant cardiac surgery." J Thorac Cardiovasc Surg **126**(6): 1736-1745.

Gaynor, J. W., D. S. Kim, C. B. Arrington, A. M. Atz, D. C. Bellinger, A. A. Burt, N. S. Ghanayem, J. P. Jacobs, T. M. Lee, A. B. Lewis, W. T. Mahle, B. S. Marino, S. G. Miller, J. W. Newburger, C. Pizarro, C. Ravishankar, A. B. Santani, N. S. Wilder, G. P. Jarvik, S. Mital and M. W. Russell (2014). "Validation of association of the apolipoprotein E epsilon2 allele with neurodevelopmental dysfunction after cardiac surgery in neonates and infants." J Thorac Cardiovasc Surg **148**(6): 2560-2566.

Gaynor, J. W., C. Stopp, D. Wypij, D. B. Andropoulos, J. Atallah, A. M. Atz, J. Beca, M. T. Donofrio, K. Duncan, N. S. Ghanayem, C. S. Goldberg, H. Hovels-Gurich, F. Ichida, J. P. Jacobs, R. Justo, B. Latal, J. S. Li, W. T. Mahle, P. S. McQuillen, S. C. Menon, V. L. Pemberton, N. A. Pike, C. Pizarro, L. S. Shekerdemian, A. Synnes, I. Williams, D. C. Bellinger, J. W. Newburger and I. International Cardiac Collaborative on Neurodevelopment (2015). "Neurodevelopmental outcomes after cardiac surgery in infancy." Pediatrics **135**(5): 816-825.

Gaynor, J. W., G. Wernovsky, G. P. Jarvik, J. Bernbaum, M. Gerdes, E. Zackai, A. S. Nord, R. R. Clancy, S. C. Nicolson and T. L. Spray (2007). "Patient characteristics are important determinants of neurodevelopmental outcome at one year of age after neonatal and infant cardiac surgery." J Thorac Cardiovasc Surg **133**(5): 1344-1353, 1353 e1341-1343.

Glauser, T. A., L. B. Rorke, P. M. Weinberg and R. R. Clancy (1990). "Congenital brain anomalies associated with the hypoplastic left heart syndrome." Pediatrics **85**(6): 984-990.



Guo, T., V. Chau, S. Peyvandi, B. Latal, P. S. McQuillen, W. Knirsch, A. Synnes, M. Feldmann, N. Naef, M. M. Chakravarty, A. De Petrillo, E. G. Duerden, A. J. Barkovich and S. P. Miller (2019). "White matter injury in term neonates with congenital heart diseases: Topology & comparison with preterm newborns." Neuroimage **185**: 742-749.

Hadders-Algra, M. (2014). "Early diagnosis and early intervention in cerebral palsy." Front Neurol **5**: 185.

Hajnal, B. L., F. Sahebkar-Moghaddam, A. J. Barnwell, A. J. Barkovich and D. M. Ferriero (1999). "Early prediction of neurologic outcome after perinatal depression." Pediatr Neurol **21**(5): 788-793.

Hansen, J. H., I. Rotermann, J. Logoteta, O. Jung, P. Dutschke, J. Scheewe and H. H. Kramer (2016). "Neurodevelopmental outcome in hypoplastic left heart syndrome: Impact of perioperative cerebral tissue oxygenation of the Norwood procedure." J Thorac Cardiovasc Surg **151**(5): 1358-1366.

Herberg, U. and H. Hovels-Gurich (2012). "[Neurological and psychomotor development of foetuses and children with congenital heart disease--causes and prevalence of disorders and long-term prognosis]." Z Geburtshilfe Neonatol **216**(3): 132-140.

Heye, K. N., W. Knirsch, I. Scheer, I. Beck, K. Wetterling, A. Hahn, K. Hofmann, B. Latal, B. Reich and M. A. Landolt (2019). "Health-related quality of life in pre-school age children with single-ventricle CHD." Cardiol Young: 1-7.

Hinton, R. B., G. Andelfinger, P. Sekar, A. C. Hinton, R. L. Gendron, E. C. Michelfelder, Y. Robitaille and D. W. Benson (2008). "Prenatal head growth and white matter injury in hypoplastic left heart syndrome." Pediatr Res **64**(4): 364-369.

Hirsch, J. C., M. L. Jacobs, D. Andropoulos, E. H. Austin, J. P. Jacobs, D. J. Licht, F. Pigula, J. S. Tweddell and J. W. Gaynor (2012). "Protecting the infant brain during cardiac surgery: a systematic review." Ann Thorac Surg **94**(4): 1365-1373; discussion 1373.

Hoffman, G. M., C. L. Brosig, K. A. Mussatto, J. S. Tweddell and N. S. Ghanayem (2013). "Perioperative cerebral oxygen saturation in neonates with hypoplastic left heart syndrome and childhood neurodevelopmental outcome." J Thorac Cardiovasc Surg **146**(5): 1153-1164.

Homsy, J., S. Zaidi, Y. Shen, J. S. Ware, K. E. Samocha, K. J. Karczewski, S. R. DePalma, D. McKean, H. Wakimoto, J. Gorham, S. C. Jin, J. Deanfield, A. Giardini, G. A. Porter, Jr., R. Kim, K. Bilguvar, F. Lopez-Giraldez, I. Tikhonova, S. Mane, A. Romano-Adesman, H. Qi, B. Vardarajan, L. Ma, M. Daly, A. E. Roberts, M. W. Russell, S. Mital, J. W. Newburger, J. W. Gaynor, R. E. Breitbart, I. Iossifov, M. Ronemus, S. J. Sanders, J. R. Kaltman, J. G. Seidman, M. Brueckner, B. D. Gelb, E. Goldmuntz, R. P. Lifton, C. E. Seidman and W. K. Chung (2015). "De novo mutations in congenital heart disease with neurodevelopmental and other congenital anomalies." Science **350**(6265): 1262-1266.

Hovels-Gurich, H. H. (2016). "Factors Influencing Neurodevelopment after Cardiac Surgery during Infancy." Front Pediatr **4**: 137.

Hovels-Gurich, H. H., S. B. Bauer, R. Schnitker, K. Willmes-von Hinckeldey, B. J. Messmer, M. C. Seghaye and W. Huber (2008). "Long-term outcome of speech and language in children after

corrective surgery for cyanotic or acyanotic cardiac defects in infancy." Eur J Paediatr Neurol **12**(5): 378-386.

Hovels-Gurich, H. H., K. Konrad, D. Skorzenski, B. Herpertz-Dahlmann, B. J. Messmer and M. C. Seghaye (2007). "Attentional dysfunction in children after corrective cardiac surgery in infancy." Ann Thorac Surg **83**(4): 1425-1430.

International Cardiac Collaborative on Neurodevelopment, I. (2016). "Impact of Operative and Postoperative Factors on Neurodevelopmental Outcomes After Cardiac Operations." Ann Thorac Surg **102**(3): 843-849.

Jary, S., A. Whitelaw, L. Walloe and M. Thoresen (2013). "Comparison of Bayley-2 and Bayley-3 scores at 18 months in term infants following neonatal encephalopathy and therapeutic hypothermia." Dev Med Child Neurol **55**(11): 1053-1059.

Jonas, R. A. (2014). "Should we be doing the Norwood procedure sooner?" J Thorac Cardiovasc Surg **148**(5): 2188-2189.

Jorch, G. (2013). "Fetoneonatale Neurologie." Thieme Verlag.

Karsdorp, P. A., W. Everaerd, M. Kindt and B. J. Mulder (2007). "Psychological and cognitive functioning in children and adolescents with congenital heart disease: a meta-analysis." J Pediatr Psychol **32**(5): 527-541.

Kaugars, A., C. Shields and C. Brosig (2018). "Stress and quality of life among parents of children with congenital heart disease referred for psychological services." Congenit Heart Dis **13**(1): 72-78.

Keck, E. W., Hausdorf, G. (2002). "Pädiatrische Kardiologie". Urban & Fischer.

Kolb, B., R. Mychasiuk, A. Muhammad and R. Gibb (2013). "Brain plasticity in the developing brain." Prog Brain Res **207**: 35-64.

Largo, R. H., D. Pfister, L. Molinari, S. Kundu, A. Lipp and G. Duc (1989). "Significance of prenatal, perinatal and postnatal factors in the development of AGA preterm infants at five to seven years." Dev Med Child Neurol **31**(4): 440-456.

Largo, R. H. (1997). „Prognostische Aussagekraft von Entwicklungsuntersuchungen im 1. Lebensjahr“, Kinderärztliche Praxis: Seite 202-204

Latal, B. (2016). "Neurodevelopmental Outcomes of the Child with Congenital Heart Disease." Clin Perinatol **43**(1): 173-185.

Latal, B., S. Helfricht, J. E. Fischer, U. Bauersfeld and M. A. Landolt (2009). "Psychological adjustment and quality of life in children and adolescents following open-heart surgery for congenital heart disease: a systematic review." BMC Pediatr **9**: 6.

Lev, M. (1952). "Pathologic anatomy and interrelationship of hypoplasia of the aortic tract complexes." Lab Invest **1**(1): 61-70.

Licht, D. J., D. M. Shera, R. R. Clancy, G. Wernovsky, L. M. Montenegro, S. C. Nicolson, R. A. Zimmerman, T. L. Spray, J. W. Gaynor and A. Vossough (2009). "Brain maturation is delayed in

infants with complex congenital heart defects." J Thorac Cardiovasc Surg **137**(3): 529-536; discussion 536-527.

Licht, D. J., J. Wang, D. W. Silvestre, S. C. Nicolson, L. M. Montenegro, G. Wernovsky, S. Tabbutt, S. M. Durning, D. M. Shera, J. W. Gaynor, T. L. Spray, R. R. Clancy, R. A. Zimmerman and J. A. Detre (2004). "Preoperative cerebral blood flow is diminished in neonates with severe congenital heart defects." J Thorac Cardiovasc Surg **128**(6): 841-849.

Limperopoulos, C., A. Majnemer, M. I. Shevell, B. Rosenblatt, C. Rohlicek and C. Tchervenkov (2000). "Neurodevelopmental status of newborns and infants with congenital heart defects before and after open heart surgery." J Pediatr **137**(5): 638-645.

Limperopoulos, C., W. Tworetzky, D. B. McElhinney, J. W. Newburger, D. W. Brown, R. L. Robertson, Jr., N. Guizard, E. McGrath, J. Geva, D. Annese, C. Dunbar-Masterson, B. Trainor, P. C. Laussen and A. J. du Plessis (2010). "Brain volume and metabolism in fetuses with congenital heart disease: evaluation with quantitative magnetic resonance imaging and spectroscopy." Circulation **121**(1): 26-33.

Liston, C., R. Watts, N. Tottenham, M. C. Davidson, S. Niogi, A. M. Ulug and B. J. Casey (2006). "Frontostriatal microstructure modulates efficient recruitment of cognitive control." Cereb Cortex **16**(4): 553-560.

Lloyd, D. F., M. A. Rutherford, J. M. Simpson and R. Razavi (2017). "The neurodevelopmental implications of hypoplastic left heart syndrome in the fetus." Cardiol Young **27**(2): 217-223.

Lowe, J. R., S. J. Erickson, R. Schrader and A. F. Duncan (2012). "Comparison of the Bayley II Mental Developmental Index and the Bayley III Cognitive Scale: are we measuring the same thing?" Acta Paediatr **101**(2): e55-58.

Mahle, W. T., R. R. Clancy, E. M. Moss, M. Gerdes, D. R. Jobs and G. Wernovsky (2000). "Neurodevelopmental outcome and lifestyle assessment in school-aged and adolescent children with hypoplastic left heart syndrome." Pediatrics **105**(5): 1082-1089.

Mahle, W. T., F. Tavani, R. A. Zimmerman, S. C. Nicolson, K. K. Galli, J. W. Gaynor, R. R. Clancy, L. M. Montenegro, T. L. Spray, R. M. Chiavacci, G. Wernovsky and C. D. Kurth (2002). "An MRI study of neurological injury before and after congenital heart surgery." Circulation **106**(12 Suppl 1): 109-114.

Marelli, A., S. P. Miller, B. S. Marino, A. L. Jefferson and J. W. Newburger (2016). "Brain in Congenital Heart Disease Across the Lifespan: The Cumulative Burden of Injury." Circulation **133**(20): 1951-1962.

Marino, B. S., P. H. Lipkin, J. W. Newburger, G. Peacock, M. Gerdes, J. W. Gaynor, K. A. Mussatto, K. Uzark, C. S. Goldberg, W. H. Johnson, Jr., J. Li, S. E. Smith, D. C. Bellinger, W. T. Mahle, C. o. C. D. i. t. Y. C. o. C. N. American Heart Association Congenital Heart Defects Committee and C. Stroke (2012). "Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and management: a scientific statement from the American Heart Association." Circulation **126**(9): 1143-1172.

Marino, B. S., R. S. Tomlinson, G. Wernovsky, D. Drotar, J. W. Newburger, L. Mahony, K. Mussatto, E. Tong, M. Cohen, C. Andersen, D. Shera, P. R. Khoury, J. Wray, J. W. Gaynor, M. A. Helfaer, A. E. Kazak, J. A. Shea and C. Pediatric Cardiac Quality of Life Inventory Testing Study

(2010). "Validation of the pediatric cardiac quality of life inventory." *Pediatrics* **126**(3): 498-508.

Mayer, K. N., B. Latal, W. Knirsch, I. Scheer, M. von Rhein, B. Reich, J. Bauer, K. Gummel, N. Roberts and R. O. Tuura (2016). "Comparison of automated brain volumetry methods with stereology in children aged 2 to 3 years." *Neuroradiology*.

McCusker, C. G., N. N. Doherty, B. Molloy, F. Casey, N. Rooney, C. Mulholland, A. Sands, B. Craig and M. Stewart (2007). "Determinants of neuropsychological and behavioural outcomes in early childhood survivors of congenital heart disease." *Arch Dis Child* **92**(2): 137-141.

McPherson, C., M. Haslam, R. Pineda, C. Rogers, J. J. Neil and T. E. Inder (2015). "Brain Injury and Development in Preterm Infants Exposed to Fentanyl." *Ann Pharmacother* **49**(12): 1291-1297.

McQuillen, P. S., D. A. Goff and D. J. Licht (2010). "Effects of congenital heart disease on brain development." *Prog Pediatr Cardiol* **29**(2): 79-85.

Mebius, M. J., E. M. W. Kooi, C. M. Bilardo and A. F. Bos (2017). "Brain Injury and Neurodevelopmental Outcome in Congenital Heart Disease: A Systematic Review." *Pediatrics* **140**(1).

Miatton, M., D. De Wolf, K. Francois, E. Thiery and G. Vingerhoets (2007). "Behavior and self-perception in children with a surgically corrected congenital heart disease." *J Dev Behav Pediatr* **28**(4): 294-301.

Miatton, M., D. De Wolf, K. Francois, E. Thiery and G. Vingerhoets (2007). "Neuropsychological performance in school-aged children with surgically corrected congenital heart disease." *J Pediatr* **151**(1): 73-78, 78 e71.

Miller, S. P. and P. S. McQuillen (2007). "Neurology of congenital heart disease: insight from brain imaging." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **92**(6): F435-437.

Miller, S. P., P. S. McQuillen, S. Hamrick, D. Xu, D. V. Glidden, N. Charlton, T. Karl, A. Azakie, D. M. Ferriero, A. J. Barkovich and D. B. Vigneron (2007). "Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease." *N Engl J Med* **357**(19): 1928-1938.

Min, K. J., S. H. Yoon and J. K. Kang (2011). "New understanding of the role of cerebrospinal fluid: offsetting of arterial and brain pulsation and self-dissipation of cerebrospinal fluid pulsatile flow energy." *Med Hypotheses* **76**(6): 884-886.

Mussatto, K. A., R. G. Hoffmann, G. M. Hoffman, J. S. Tweddell, L. Bear, Y. Cao and C. Brosig (2014). "Risk and prevalence of developmental delay in young children with congenital heart disease." *Pediatrics* **133**(3): e570-577.

Newburger, J. W., L. A. Sleeper, D. C. Bellinger, C. S. Goldberg, S. Tabbutt, M. Lu, K. A. Mussatto, I. A. Williams, K. E. Gustafson, S. Mital, N. Pike, E. Sood, W. T. Mahle, D. S. Cooper, C. Dunbar-Masterson, C. D. Krawczeski, A. Lewis, S. C. Menon, V. L. Pemberton, C. Ravishankar, T. W. Atz, R. G. Ohye, J. W. Gaynor and I. Pediatric Heart Network (2012). "Early developmental outcome in children with hypoplastic left heart syndrome and related anomalies: the single ventricle reconstruction trial." *Circulation* **125**(17): 2081-2091.

Noonan, J. A. and A. S. Nadas (1958). "The hypoplastic left heart syndrome; an analysis of 101 cases." Pediatr Clin North Am **5**(4): 1029-1056.

Norwood, W. I., Jr., M. L. Jacobs and J. D. Murphy (1992). "Fontan procedure for hypoplastic left heart syndrome." Ann Thorac Surg **54**(6): 1025-1029; discussion 1029-1030.

Norwood, W. I., P. Lang, A. R. Casteneda and D. N. Campbell (1981). "Experience with operations for hypoplastic left heart syndrome." J Thorac Cardiovasc Surg **82**(4): 511-519.

Norwood, W. I., P. Lang and D. D. Hansen (1983). "Physiologic repair of aortic atresia-hypoplastic left heart syndrome." N Engl J Med **308**(1): 23-26.

O'Connor, A. M., J. Wray, R. S. Tomlinson, A. Cassidy, J. P. Jacobs, K. J. Jenkins, K. L. Brown, R. C. Franklin, L. Mahony, K. Mussatto, J. W. Newburger, G. Wernovsky, R. F. Ittenbach, D. Drotar and B. S. Marino (2016). "Impact of Surgical Complexity on Health-Related Quality of Life in Congenital Heart Disease Surgical Survivors." J Am Heart Assoc **5**(7).

Ortinou, C., T. Inder, J. Lambeth, M. Wallendorf, K. Finucane and J. Beca (2012). "Congenital heart disease affects cerebral size but not brain growth." Pediatr Cardiol **33**(7): 1138-1146.

Pangelinan, M. M., G. Zhang, J. W. VanMeter, J. E. Clark, B. D. Hatfield and A. J. Haufler (2011). "Beyond age and gender: relationships between cortical and subcortical brain volume and cognitive-motor abilities in school-age children." Neuroimage **54**(4): 3093-3100.

Patel, A., E. Hickey, C. Mavroudis, J. P. Jacobs, M. L. Jacobs, C. L. Backer, M. Gevitz and C. D. Mavroudis (2010). "Impact of noncardiac congenital and genetic abnormalities on outcomes in hypoplastic left heart syndrome." Ann Thorac Surg **89**(6): 1805-1813; discussion 1813-1804.

Peyvandi, S., V. Chau, T. Guo, D. Xu, H. C. Glass, A. Synnes, K. Poskitt, A. J. Barkovich, S. P. Miller and P. S. McQuillen (2018). "Neonatal Brain Injury and Timing of Neurodevelopmental Assessment in Patients With Congenital Heart Disease." J Am Coll Cardiol **71**(18): 1986-1996.

Raybaud, C. (2013). "The premature brain: imaging, anatomy and uncertain outcome." Neuroradiology **55 Suppl 2**: 1-2.

Reuner, G., Pietz, J. "Entwicklungsdiagnostik im Säuglings- und Kleinkindalter" Monatsschr Kinderheilkd 2006; 154: 305-313

Robertson, C. M., L. Hendson, W. S. Biggs and B. V. Acton (2010). "Application of the Flynn effect for the Bayley III Scales." Arch Pediatr Adolesc Med **164**(11): 1072-1073; author reply 1073.

Rollins, C. K., C. G. Watson, L. A. Asaro, D. Wypij, S. Vajapeyam, D. C. Bellinger, D. R. DeMaso, R. L. Robertson, Jr., J. W. Newburger and M. J. Rivkin (2014). "White matter microstructure and cognition in adolescents with congenital heart disease." J Pediatr **165**(5): 936-944 e931-932.

Sakka, L., G. Coll and J. Chazal (2011). "Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid." Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis **128**(6): 309-316.

Sarajuuri, A., E. Jokinen, R. Puosi, L. Mildh, I. Mattila, A. Lano and T. Lonnqvist (2010). "Neurodevelopment in children with hypoplastic left heart syndrome." J Pediatr **157**(3): 414-420, 420 e411-414.

Scarr, S. (1992). "Developmental theories for the 1990s: development and individual differences." Child Dev **63**(1): 1-19.

Schranz, D., A. Bauer, B. Reich, B. Steinbrenner, S. Recla, D. Schmidt, C. Apitz, J. Thul, K. Valeske, J. Bauer, M. Muller, C. Jux, I. Michel-Behnke and H. Akinturk (2015). "Fifteen-year single center experience with the "Giessen Hybrid" approach for hypoplastic left heart and variants: current strategies and outcomes." Pediatr Cardiol **36**(2): 365-373.

Sethi, V., S. Tabbutt, A. Dimitropoulos, K. C. Harris, V. Chau, K. Poskitt, A. Campbell, A. Azakie, D. Xu, A. J. Barkovich, S. P. Miller and P. S. McQuillen (2013). "Single-ventricle anatomy predicts delayed microstructural brain development." Pediatr Res **73**(5): 661-667.

Shillingford, A. J., R. F. Ittenbach, B. S. Marino, J. Rychik, R. R. Clancy, T. L. Spray, J. W. Gaynor and G. Wernovsky (2007). "Aortic morphometry and microcephaly in hypoplastic left heart syndrome." Cardiol Young **17**(2): 189-195.

Silbereis, J. C., S. Pochareddy, Y. Zhu, M. Li and N. Sestan (2016). "The Cellular and Molecular Landscapes of the Developing Human Central Nervous System." Neuron **89**(2): 248-268.

Sistino, J. J. and H. S. Bonilha (2012). "Improvements in survival and neurodevelopmental outcomes in surgical treatment of hypoplastic left heart syndrome: a meta-analytic review." J Extra Corpor Technol **44**(4): 216-223.

Snookes, S. H., J. K. Gunn, B. J. Eldridge, S. M. Donath, R. W. Hunt, M. P. Galea and L. Shekerdemian (2010). "A systematic review of motor and cognitive outcomes after early surgery for congenital heart disease." Pediatrics **125**(4): e818-827.

Staudt, M. (2010). "Brain plasticity following early life brain injury: insights from neuroimaging." Semin Perinatol **34**(1): 87-92.

Steinhorn, R., C. McPherson, P. J. Anderson, J. Neil, L. W. Doyle and T. Inder (2015). "Neonatal morphine exposure in very preterm infants-cerebral development and outcomes." J Pediatr **166**(5): 1200-1207 e1204.

Takashima, S., M. Itoh and A. Oka (2009). "A history of our understanding of cerebral vascular development and pathogenesis of perinatal brain damage over the past 30 years." Semin Pediatr Neurol **16**(4): 226-236.

Tong, S., P. Baghurst, G. Vimpani and A. McMichael (2007). "Socioeconomic position, maternal IQ, home environment, and cognitive development." J Pediatr **151**(3): 284-288, 288 e281.

Trahan, L. H., K. K. Stuebing, J. M. Fletcher and M. Hiscock (2014). "The Flynn effect: a meta-analysis." Psychol Bull **140**(5): 1332-1360.

Trepel, M. (2012). "Neuroanatomie". Urban und Fischer.

Vohr, B. R., B. E. Stephens, R. D. Higgins, C. M. Bann, S. R. Hintz, A. Das, J. E. Newman, M. Peralta-Carcelen, K. Yolton, A. M. Dusick, P. W. Evans, R. F. Goldstein, R. A. Ehrenkranz, A. Pappas, I. Adams-Chapman, D. E. Wilson-Costello, C. R. Bauer, A. Bodnar, R. J. Heyne, Y. E. Vaucher, R. G. Dillard, M. J. Acarregui, E. C. McGowan, G. J. Myers, J. Fuller, H. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child and Human Development Neonatal Research (2012). "Are outcomes of extremely preterm infants improving? Impact of Bayley assessment on outcomes." J Pediatr **161**(2): 222-228 e223.

Volpe, J. J. (2009). "Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances." Lancet Neurol **8**(1): 110-124.

Volpe, J. J. (2014). "Encephalopathy of congenital heart disease- destructive and developmental effects intertwined." J Pediatr **164**(5): 962-965.

Von Rhein, M. (2010) "Neurologie und Entwicklung nach Operation angeborener Herzfehler: Risikofaktoren und Verlauf". Kinderärztliche Praxis, Heft 5, Jahrgang 81: Seite 300-307.

Wright, R. O., H. Hu, E. K. Silverman, S. W. Tsaih, J. Schwartz, D. Bellinger, E. Palazuelos, S. T. Weiss and M. Hernandez-Avila (2003). "Apolipoprotein E genotype predicts 24-month bayley scales infant development score." Pediatr Res **54**(6): 819-825.

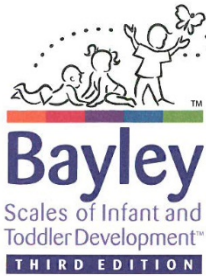
Yabek, S. M. and J. S. Mann (1979). "Prostaglandin E1 infusion in the hypoplastic left heart syndrome." Chest **76**(3): 330-331.

Yabrodi, M. and C. W. Mastropietro (2017). "Hypoplastic left heart syndrome: from comfort care to long-term survival." Pediatr Res **81**(1-2): 142-149.

Yerebakan, C., K. Valeske, H. Elmontaser, U. Yoruker, M. Mueller, J. Thul, V. Mann, H. Latus, A. Villanueva, K. Hofmann, D. Schranz and H. Akintuerk (2016). "Hybrid therapy for hypoplastic left heart syndrome: Myth, alternative, or standard?" J Thorac Cardiovasc Surg **151**(4): 1112-1123 e1115.

ANHANG

ANHANG A PROTOKOLLBOGEN BAYLEY



Protokollbogen

Name des Kindes: \_\_\_\_\_  
 Geschlecht:  M  W  
 Testleiter/-in: \_\_\_\_\_  
 Kindergarten/Kindertagesstätte: \_\_\_\_\_  
 Grund der Untersuchung: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Umrechnung von Rohwerten in standardisierte Werte

Untertest	Rohwert	Untertestwert	Skalenwert	Prozentrang	Konfidenzintervall (___ %)
<b>Kognitive Skala (Kog)</b>					
			siehe Tabelle A.1, A.3		
<b>Sprach-Skala (Spr)</b>					
Sprache Rezeptiv (SprR)					
Sprache Expressiv (SprE)					
<b>Summe</b>					
			siehe Tabelle A.1, A.2, A.4		
<b>Motorik-Skala (Mot)</b>					
Feinmotorik (MotF)					
Grobmotorik (MotG)					
<b>Summe</b>					
			siehe Tabelle A.1, A.2, A.5		

Errechnetes Alter und Startpunkt

	Jahre	Monate	Tage
Testdatum			
Geburtsdatum			
Alter			
Alter in Monaten und Tagen	Jahre x 12		
Alterskorrektur für Frühgeburten	+ Monate		
korrigiertes Alter			
Startpunkt	Errechneter Startpunkt (siehe nachfolgende Tabelle)		
	<b>Alter</b>		<b>Startpunkt</b>
	16 Tage–1 Monat 15 Tage		A
	1 Monat 16 Tage–2 Monate 15 Tage		B
	2 Monate 16 Tage–3 Monate 15 Tage		C
	3 Monate 16 Tage–4 Monate 15 Tage		D
	4 Monate 16 Tage–5 Monate 15 Tage		E
	5 Monate 16 Tage–6 Monate 15 Tage		F
	6 Monate 16 Tage–8 Monate 30 Tage		G
	9 Monate 0 Tage–10 Monate 30 Tage		H
	11 Monate 0 Tage–13 Monate 15 Tage		I
	13 Monate 16 Tage–16 Monate 15 Tage		J
	16 Monate 16 Tage–19 Monate 15 Tage		K
	19 Monate 16 Tage–22 Monate 15 Tage		L
	22 Monate 16 Tage–25 Monate 15 Tage		M
	25 Monate 16 Tage–28 Monate 15 Tage		N
	28 Monate 16 Tage–32 Monate 30 Tage		O
	33 Monate 0 Tage–38 Monate 30 Tage		P
	39 Monate 0 Tage–42 Monate 15 Tage		Q



## ANHANG B FRAGEBOGEN SOZIOÖKONOMISCHER STATUS



## Angaben zu Ihrer Person und Ihrem/ Ihrer PartnerIn

Bitte machen Sie zunächst folgende Angaben zu Ihrer Person und zur Kindsmutter bzw. zum Kindsvater:

## Angaben zur Kindsmutter:

Alter: \_\_\_\_\_ Jahre

Nationalität:

Deutsch  Nicht deutsch

Muttersprache:

Familienstand:

allein lebend  in Partnerschaft/ Ehe lebend

Anzahl Kinder:

## höchster Schulabschluss, bitte ankreuzen

- Sonderschule/ nicht abgeschlossene Mindestschulabschlussbildung
- höherer Abschluss Oberstufe
- Abschluss Mindestschulzeit
- Abitur / Fachabitur Seminar/ Fachhochschule
- mittlerer Abschluss Oberstufe/ Realschule
- Universität/ TH
- anderer, bitte angeben: \_\_\_\_\_

## Berufsausbildung:

- ungelernt
- 3-4 jährige Lehre/ Diplom Handelsschule
- angelernt
- Abschluss Seminar/ Oberseminar/ Diplom Fachhochschule
- 2-jährige Lehre/ Diplom Abendschule
- Universität/ TH/ Technikum
- anderer, bitte angeben: \_\_\_\_\_

aktuelle berufliche Tätigkeit:

## Angaben zum Kindsvater:

Alter: \_\_\_\_\_ Jahre

Nationalität:

Deutsch  Nicht deutsch

Muttersprache:

Familienstand:

allein lebend  in Partnerschaft/ Ehe lebend

Anzahl Kinder:

## höchster Schulabschluss, bitte ankreuzen:

- Sonderschule/ nicht abgeschlossene Mindestschulabschlussbildung
- höherer Abschluss Oberstufe
- Abschluss Mindestschulzeit
- Abitur / Fachabitur Seminar/ Fachhochschule
- mittlerer Abschluss Oberstufe/ Realschule
- Universität/ TH
- anderer, bitte angeben: \_\_\_\_\_

## Berufsausbildung:

- ungelernt
- 3-4 jährige Lehre/ Diplom Handelsschule
- angelernt
- Abschluss Seminar/ Oberseminar/ Diplom Fachhochschule
- 2-jährige Lehre/ Diplom Abendschule
- Universität/ TH/ Technikum
- anderer, bitte angeben: \_\_\_\_\_

aktuelle berufliche Tätigkeit:

# ANHANG C FRAGEBOGEN TAPQOL



## Wie geht es Ihrem Kind?

TAPQOL für Kinder ab 9 Monate bis 6 Jahre

Die Fragen in diesem Fragebogen beziehen sich auf verschiedene Aspekte der Gesundheit Ihres Kindes. Sie können die Fragen beantworten, indem sie jeweils die Antwort ankreuzen, die ihr Kind am besten beschreibt.

Zum Beispiel:

### Hatte Ihr Kind während der letzten drei Monate ...

Ohrenschmerzen  nie  gelegentlich  häufig

Dabei fühlte sich mein Kind:  gut  nicht so gut  ziemlich schlecht  schlecht

Wenn nicht alles ganz in Ordnung war, werden Sie auch gefragt, wie sich Ihr Kind dabei gefühlt hat. Wenn Sie beispielsweise angeben, dass Ihr Kind „gelegentlich“ oder „häufig“ an Ohrenschmerzen litt, können Sie im zweiten Teil der Frage ankreuzen, wie sich Ihr Kind dabei gefühlt hat.

Zum Beispiel:

### Hatte Ihr Kind während der letzten drei Monate ...

Ohrenschmerzen  nie  gelegentlich  häufig

Dabei fühlte sich mein Kind:  gut  nicht so gut  ziemlich schlecht  schlecht

L

Hatte Ihr Kind während der letzten drei Monate ...

gut  
 nicht so gut  
 ziemlich schlecht  
 schlecht

1. Magen- oder Bauchschmerzen  nie  gelegentlich  häufig  
 Dabei fühlte sich mein Kind:

2. Bauchkrämpfe  nie  gelegentlich  häufig  
 Dabei fühlte sich mein Kind:

3. Hautausschlag (Ekzem)  nie  gelegentlich  häufig  
 Dabei fühlte sich mein Kind:

4. Juckreiz  nie  gelegentlich  häufig  
 Dabei fühlte sich mein Kind:

5. Trockene Haut  nie  gelegentlich  häufig  
 Dabei fühlte sich mein Kind:

6. Bronchitis  nie  gelegentlich  häufig  
 Dabei fühlte sich mein Kind:

7. Schwierigkeiten beim Atmen oder Lungenprobleme  nie  gelegentlich  häufig  
 Dabei fühlte sich mein Kind:

Litt Ihr Kind während der letzten drei Monate an ...

gut  
 nicht so gut  
 ziemlich schlecht  
 schlecht

8. Kurzatmigkeit  nie  gelegentlich  häufig  
 Dabei fühlte sich mein Kind:

9. Übelkeit  nie  gelegentlich  häufig  
 Dabei fühlte sich mein Kind:





**Wie hat Ihr Kind während der letzten drei Monate geschlafen?**

10. Schief ihr Kind unruhig?	<input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> häufig	gut nicht so gut ziemlich schlecht schlecht
	Dabei fühlte sich mein Kind: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
11. Lag Ihr Kind während der Nacht wach?	<input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> häufig	gut nicht so gut ziemlich schlecht schlecht
	Dabei fühlte sich mein Kind: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
12. Weinte Ihr Kind in der Nacht?	<input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> häufig	gut nicht so gut ziemlich schlecht schlecht
	Dabei fühlte sich mein Kind: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
13. Hatte Ihr Kind Schwierigkeiten, die Nacht durchzuschlafen?	<input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> häufig	gut nicht so gut ziemlich schlecht schlecht
	Dabei fühlte sich mein Kind: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

**Wie hat Ihr Kind während der letzten drei Monate gegessen und getrunken?**

14. Hatte Ihr Kind einen schlechten Appetit?	<input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> häufig	gut nicht so gut ziemlich schlecht schlecht
	Dabei fühlte sich mein Kind: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
15. Hatte Ihr Kind Schwierigkeiten, genug zu essen?	<input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> häufig	gut nicht so gut ziemlich schlecht schlecht
	Dabei fühlte sich mein Kind: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
16. Hat sich Ihr Kind geweigert zu essen?	<input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> häufig	gut nicht so gut ziemlich schlecht schlecht
	Dabei fühlte sich mein Kind: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

### Das Verhalten Ihres Kindes während der letzten drei Monate:

- |  | nie                      | gelegentlich             | häufig                   |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 17. Mein Kind war jähzornig                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18. Mein Kind war aggressiv                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19. Mein Kind war gereizt                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 20. Mein Kind war verärgert                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 21. Mein Kind war unruhig oder ungeduldig mit mir  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 22. Mein Kind war trotzig/ schwierig mir gegenüber | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 23. Ich kam mit meinem Kind nicht zurecht          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

### Wie war Ihr Kind während der letzten drei Monate?

- |                    | nie                      | gelegentlich             | häufig                   |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 24. Gut gelaunt    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 25. Fröhlich       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 26. Glücklich      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 27. Verängstigt    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 28. Angespannt     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 29. Furchtsam      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 30. Voller Energie | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 31. Aktiv          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 32. Lebhaft        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Falls Ihr Kind jünger als 18 Monate ist, müssen Sie den folgenden Teil des Fragebogens nicht ausfüllen.  
Falls Ihr Kind älter als 18 Monate ist, beantworten Sie bitte die Fragen auf dieser und der nächsten Seite.

### Wie verhielt sich Ihr Kind während der letzten drei Monate anderen Kindern gegenüber?

- |   | nie                      | gelegentlich             | häufig                   |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 33. Mein Kind konnte fröhlich mit anderen Kindern spielen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 34. Mein Kind fühlte sich wohl im Umgang mit anderen      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 35. Mein Kind war selbstsicher im Umgang mit anderen      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |



**Hatte Ihr Kind während der letzten drei Monate im Vergleich zu gleichaltrigen Kindern...**

36. Schwierigkeiten zu laufen	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, ein wenig <input type="checkbox"/> ja, sehr <input type="checkbox"/> kann nicht laufen	gut nicht so gut ziemlich schlecht schlecht
	Dabei fühlte sich mein Kind: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
37. Schwierigkeiten zu rennen	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, ein wenig <input type="checkbox"/> ja, sehr <input type="checkbox"/> kann nicht laufen	gut nicht so gut ziemlich schlecht schlecht
	Dabei fühlte sich mein Kind: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
38. Schwierigkeiten, ohne Hilfe Treppen zu steigen	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, ein wenig <input type="checkbox"/> ja, sehr <input type="checkbox"/> kann nicht laufen	gut nicht so gut ziemlich schlecht schlecht
	Dabei fühlte sich mein Kind: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
39. Gleichgewichtsstörungen	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, ein wenig <input type="checkbox"/> ja, sehr <input type="checkbox"/> kann nicht laufen	gut nicht so gut ziemlich schlecht schlecht
	Dabei fühlte sich mein Kind: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

**Hatte Ihr Kind während der letzten drei Monate im Vergleich zu gleichaltrigen Kindern...**

40. Schwierigkeiten zu verstehen, was andere sagten?	<input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> häufig	gut nicht so gut ziemlich schlecht schlecht
	Dabei fühlte sich mein Kind: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
41. Schwierigkeiten, deutlich zu sprechen?	<input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> häufig	gut nicht so gut ziemlich schlecht schlecht
	Dabei fühlte sich mein Kind: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
42. Schwierigkeiten zu sagen, was er/ sie meinte?	<input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> häufig	gut nicht so gut ziemlich schlecht schlecht
	Dabei fühlte sich mein Kind: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
43. Schwierigkeiten deutlich zu machen, was er/ sie wollte?	<input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> häufig	gut nicht so gut ziemlich schlecht schlecht
	Dabei fühlte sich mein Kind: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

ANHANG D FRAGEBOGEN P-PCQLI

**P-PCQLI**  
Fragebogen für Eltern herzkranker Kinder  
(3 bis 7 Jahre)

Name des Kindes: \_\_\_\_\_

Geschlecht: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum des Kindes: □□ □□ □□ □□ □□

ausgefüllt am: □□.□□.□□ □□ □□



Liebe Eltern,

herzlichen Dank, dass Sie sich bereit erklärt haben, den Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität Ihres herzkranken Kindes auszufüllen. Wir möchten von Ihnen gerne wissen, wie es Ihrem Kind aktuell geht und haben daher im Folgenden einige Fragen zusammengestellt. Lesen Sie bitte jede Frage genau durch und kreuzen Sie an, welche Antwort am besten zu Ihrem Kind passt.

Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten!

Und los geht's:


Schlecht



Hervorragend

Wegen des Herzproblems meines Kindes ...	Trifft immer zu	Trifft oft zu	Trifft manchmal zu	Trifft selten zu	Trifft nie zu
1) Im Allgemeinen ist die Gesundheit meines Kindes ...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) ... weiß mein Kind wo seine Stärken und Schwächen liegen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) ... zeigt mein Kind sichtbare körperliche Besonderheiten (z.B. Blässe, bläuliche Verfärbung, Narben etc.).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4) ... ist mein Kind sehr ängstlich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5) ... hat mein Kind wenig Kontakt zu Gleichaltrigen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6) ... hat mein Kind Gewichtsprobleme.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7) ... traut mein Kind sich wenig zu.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8) ... haben andere Personen Berührungängste im Umgang mit meinem Kind.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9) ... ist mein Kind zappelig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10) ... muss mein Kind häufig in seinen Aktivitäten gebremst werden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## P-PCQLI – Fragebogen für Eltern herzkranker Kinder (3 bis 7 Jahre)

 Wegen des Herzproblems meines Kindes ...		Trifft immer zu	Trifft oft zu	Trifft manchmal zu	Trifft selten zu	Trifft nie zu
11)	... kann mein Kind nicht mit Widerständen umgehen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12)	... behandeln andere Leute mein Kind anders als andere Kinder.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13)	... braucht er/sie mehr Zeit als andere Kinder, um neue Dinge zu erlernen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14)	... kann mein Kind nicht ausgiebig toben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15)	... kann mein Kind gut mit Problemen umgehen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16)	... ist mein Kind anderen körperlich unterlegen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17)	... hat mein Kind Angst, neue Dinge auszuprobieren (z.B. Klettern auf dem Spielplatz).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18)	... kann mein Kind nicht dieselben Dinge tun wie andere Kinder.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19)	... kommt mein Kind schnell ins Schwitzen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20)	... fühlt mein Kind sich andersartig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21)	... verpasst mein Kind soziale Aktivitäten mit anderen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22)	... ist mein Kind in seiner Entwicklung verzögert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23)	... ist mein Kind oft krank.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24)	... wird mein Kind von anderen bemitleidet.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25)	... müssen andere sehr viel Rücksicht auf mein Kind nehmen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26)	... ist mein Kind kurzatmig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27)	... wird mein Kind schnell wütend.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28)	... benötigt mein Kind sehr viel Aufmerksamkeit.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29)	... ist mein Kind schnell körperlich erschöpft.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30)	... hat mein Kind Angst vor Ärzten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31)	... kann mein Kind nicht ausdauernd spielen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32)	... ist mein Kind auf Hilfsmittel (Gehstütze, Korsett, Rollstuhl, Beatmungsgeräte etc.) angewiesen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33)	... muss mein Kind oft ins Krankenhaus.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



## P-PCQLI – Fragebogen für Eltern herzkranker Kinder (3 bis 7 Jahre)

Wegen des Herzproblems meines Kindes ...		Trifft immer zu	Trifft oft zu	Trifft manchmal zu	Trifft selten zu	Trifft nie zu
34)	... kann mein Kind gut mit Schmerzen umgehen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35)	... muss mein Kind häufig zu Arztbesuchen/therapeutischen Angeboten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36)	... kann mein Kind nicht alleine schlafen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37)	... fühlt sich mein Kind einzigartig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38)	... muss mein Kind sich gut vor Kälte/Hitze schützen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39)	... ist mein Kind trennungsängstlich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40)	... wird mein Kind überbehütet.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
41)	... muss mein Kind Medikamente nehmen, die störende Nebenwirkungen haben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
42)	... nutzt mein Kind seine Krankenrolle aus.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
43)	... hat mein Kind Essprobleme.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
44)	... besitzt mein Kind Aufklärungsmedien (z.B. Bücher) und weiß über seine Erkrankung bescheid.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
45)	... hat mein Kind Schmerzen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
46)	... hat mein Kind Angst vor medizinischen Eingriffen, Blutabnahmen und Gegenständen (z.B. Spritzen, Handschuhe etc.).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
47)	... ist mein Kind auf fremde Hilfe angewiesen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
48)	... wird mein Kind von seinen Mitmenschen verwöhnt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
49)	... wird der Tagesablauf meines Kindes durch die Einnahme von Medikamenten bestimmt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
50)	... muss sich mein Kind schonen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
51)	... hat mein Kind häufig Magen-Darm-Probleme.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
52)	... hat mein Kind Schwierigkeiten, seine eigenen Leistungsgrenzen zu erkennen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Gefördert durch:



Vorschulversion 3-7 Jahre (Eltern)  
 © Copyright by Goldbeck, Seitz & Niemitz (2010)  
 Institution: Kinder- und Jugendpsychiatrie / Psychotherapie Ulm  
 Erscheinungsort: Ulm

## PUBLIKATIONSVERZEICHNIS

### ORIGINALARBEITEN

Reich B, Heye K, Wetterling K, Logeswaran T, Hahn A, Akintürk H, Jux C, Schranz D. Neurodevelopmental outcome in hypoplastic left heart syndrome after hybrid procedure.

Translational Pediatrics, 2019 Apr;8(2):94-106. doi:10.21037/tp.2019.04.05. PMID: 31161076

Knirsch W, Heye K, Tuura R, Hahn A, Wetterling K, Latal B, Schranz D, Reich B. Smaller brain volumes at two years of age in patients with hypoplastic left heart syndrome – Impact of surgical approach.

Int J Cardiol. 2019 Mar 27. pii: S0167-5273(18)37182-1. *IF 4.03*

Reich B, Heye K, Tuura R, Beck I, Wetterling K, Hahn A, Akintürk H, Schranz D, Jux C, Kretschmar O, Hübler M, Latal B, Knirsch W.

Interrelationship between hemodynamics, brain volumes and outcome in hypoplastic left heart syndrome.

Annals of Thoracic Surgery, 2019 Jan 9. pii: S0003-4975(19)30063-3.[Epub ahead of print] *IF 3.849*

Heye K\*, Knirsch W\*, Scheer I, Beck I, Wetterling K, Hahn A, Hofmann K, Latal B, Reich B\* and Landolt M\*.

Quality of life in pre-school age children with single ventricle congenital heart disease. Cardiology in the Young, 2019 Jan 2:1-7. *IF 0.978*

Heye K, Knirsch W, Latal B, Scheer I, Wetterling K, Hahn A, Akintürk H, Schranz D, Beck I, Tuura R, Reich B.

Reduction of brain volumes after neonatal cardiopulmonary bypass surgery in single ventricle congenital heart disease prior to Fontan completion.

Pediatric Research, 2018 Jan; 83(1-1):63-70. *IF 2.88*

Reich B, Mayer K, Tuura R, Beck I, Wetterling K, Hahn A, Hofmann K, Schranz D, Akintürk H, Latal B, Knirsch W.

Neurodevelopmental outcome and health related quality of life in children with single ventricle heart disease before Fontan procedure.

Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2017 Dec 5. pii: S1043-0679(17)30288-5. *IF 1.29*

Knirsch W, Mayer K, Scheer I, Tuura R, Schranz D, Hahn A, Wetterling K, Beck I, Latal B, Reich B.

Structural cerebral abnormalities and neurodevelopmental status in single ventricle congenital heart disease before Fontan procedure.

Eur J Cardiothorac Surg, 2017; 51:740-746. *IF 3.76*

ABSTRACTS

Reich B\* and Knirsch W\*, Mayer K, Tuura R, Scheer I, Beck I, Bauer J, Wetterling K, Hahn A, Hofmann K, Schranz D, Latal B.

Cerebral MR morphometry and neurodevelopmental outcome in children before Fontan procedure at 2 years of age. The Thoracic and Cardiovascular Surgeon, 2016 (Jan); Vol. 64, S 02. Abstract 706. "*Finest Research contribution*".

Knirsch W, Mayer K, Tuura R, Scheer I, Beck I, Bauer J, Wetterling K, Hahn A, Hofmann K, Reich B\* and Latal B\*.

Cerebral MR morphometry and neurodevelopmental outcome in children before Fontan procedure at 2 years of age – White and grey matter volumes are larger after Hybrid procedure. 50th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), 1.-4.06.2016, Rom, Italien.

Knirsch W, Mayer K, Tuura R, Scheer I, Beck I, Wetterling K, Hahn A, Schranz D, Latal B, Reich B.

Liquor space enlargement, a frequent finding on cerebral MR in single ventricle physiology at 2 years of age – impact on neurodevelopmental outcome. EAPS Congress 2016, 21.-25.10.2016, Genf, Schweiz. Eur J Pediatr, 2016 (Nov); Volume 175, Issue 11, pp 1393–1880.

Reich B\* and Knirsch W\*, Mayer K, Tuura R, Scheer I, Beck I, Bauer J, Wetterling K, Hahn A, Hofmann K, Schranz D, Latal B.

Cerebral MR morphometry and neurodevelopmental outcome in children before Fontan procedure at 2 years of age. 46. SICP Congress, 4.-6.11.2016, Parma, Italien.

Reich B, Mayer K, Scheer I, Tuura R, Beck I, Wetterling K, Hahn A, Latal B, Schranz D, Knirsch W.

Influence of elevated central venous pressure on brain development and neurocognitive outcome in children before Fontan procedure at 2 years of age. The Thoracic and Cardiovascular Surgeon, 2017 (Jan); Vol. 65, S 02. Abstract Nr. A-866-0029-00313. "*Finest Research contribution*".

Knirsch W, Mayer K, Scheer I, Tuura R, Beck I, Wetterling K, Schranz D, Hahn A, Latal B, Reich B.

Impact of higher central venous pressure on brain development and neurocognitive outcome in children before Fontan procedure at 2 to 3 years of age. AEPC, 29.03.-01.04.2017, Lyon, Frankreich.

Mayer K, Knirsch W, Latal B, Tuura R, Scheer I, Beck I, Wetterling K, Akintürk H, Hahn A, Bauer J, Schranz D, Reich B.

Hemodynamic impact on brain development and outcome at two years in single congenital heart disease. Cardiac Neurodevelopmental Outcome Collaborative Conference (CNOC), 8.-9.06.2017, Ann Arbor, USA.

Reich B, Mayer K, Scheer I, Tuura R, Beck I, Wetterling K, Hahn A, Latal B, Schranz D, Knirsch W.

Influence of elevated central venous pressure on brain development and neurocognitive outcome in children before Fontan procedure at 2 years of age. 47. SICP Congress, 20.-22.10.2017, Turin, Italien.

Heye K, Knirsch W, Tuura R, Beck I, Dave H, Wetterling K, Akintürk H, Schranz D, Hahn A, Jux C, Kretschmar O, Latal B, Reich B.

The heart-brain interaction in hypoplastic left heart syndrome: hemodynamic changes and neurodevelopmental outcome before Fontan procedure. Pediatric Academic Societies Meeting (PAS), 5.-8.05.2018, Toronto, Kanada.

Knirsch W, Heye K, Tuura R, Beck I, Dave H, Wetterling K, Akintürk H, Schranz D, Hahn A, Jux C, Kretschmar O, Latal B, Reich B.

The “heart-and-brain interaction” in hypoplastic left heart syndrome – The impact of hemodynamics on neurodevelopmental outcome before Fontan procedure. 52. Jahreskongress der AEPC, 9.-12.05.2018, Athen, Griechenland.

Knirsch W, Heye K, Tuura R, Beck I, Wetterling K, Schranz D, Hahn A, Hofmann K, Latal B, Landolt M, Reich B.

What determines quality of life in pre-school aged children with single ventricle congenital heart disease – Surgery, hemodynamics, Bayley Scales or brain volumes? 52. Jahreskongress der AEPC, 9.-12.05.2018, Athen, Griechenland.

Reich B, Heye K, Tuura R, Beck I, Wetterling K, Hahn A, Aktintürk H, Schranz D, Jux C, Kretschmar O, Hübler M, Latal B, Knirsch W.

Einfluss der Hämodynamik auf das Hirnwachstum und die neurokognitive Entwicklung beim Hypoplastischen Linksherzsyndrom. 44. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), 7.-9.06.2018, Rostock.

## ERKLÄRUNG ZUR DISSERTATION

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

Zürich, 14.03.2020

## DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Bettina Reich für das spannende Thema dieser Arbeit sowie die ideenreiche und unterstützende Betreuung meiner Promotion. Ohne die Bereitschaft der teilnehmenden Familien wäre diese Studie nicht möglich gewesen, so dass ich ihnen für ihr Mitwirken und ihre Zeit ein herzliches Dankeschön ausspreche. Ein weiterer Dank geht an das MRT-Team in Gießen, namentlich besonders an Ali Rad, der die kernspintomographische Bildgebung in der Kinderkardiologie durchgeführt hat, ebenso wie an die Mitarbeiter des Sozialpädiatrischen Zentrums und der Neuropädiatrie mit Prof. Dr. Andreas Hahn, in deren Abteilung die entwicklungsneurologische Diagnostik erfolgt ist. Für die gemeinsame Zusammenarbeit sowie Ausbildung in der Bayley-III Diagnostik danke ich Prof. Dr. Bea Latal in der Entwicklungspädiatrie Zürich und den beteiligten Kolleginnen und Kollegen des Kinderspitals in der Schweiz. Für Fragen bezüglich der statistischen Auswertung stand mir dabei insbesondere Dr. Kristina Heye hilfreich zur Seite.

Von ganzem Herzen bedanken möchte ich mich bei meiner Familie, die mich auch auf diesem Weg begleitet und zuversichtlich unterstützt hat und der ich diese Arbeit widme.