
Longitudinalstudie zum neurologischen und kognitiven Entwicklungsstand von Kindern im Alter von sechs bis sieben Lebensjahren nach erfolgreicher TCPC-Palliation in Korrelation mit kernspintomographischen Befunden



Abbildung: Drei Minuten Skizze eines untersuchten Kindes

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Sabrina Schwan-Diedershagen, geb. Schwan

aus Gebhardshain

geboren in Kirchen (Sieg)

Gießen 2024

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Abteilung Kinderkardiologie. Universitätsklinikum Gießen und Marburg

Standort Gießen.

Betreuerin: Prof. Dr. Bettina Reich

Gutachter: Prof. Dr. Tobias Struffert

Prüfungsvorsitz: Prof. Dr. Thaqif El Khassawna

Prüfungsmitglied: Prof. Dr. Bernd Niemann

Tag der Disputation: 25. September 2024

Inhalt

1. Einleitung.....	1
2. Das hypoplastische Linksherzsyndrom.....	3
2.1 Der pathophysiologische Hintergrund	3
2.2 Therapieoptionen.....	5
2.3 Operationsverfahren.....	5
2.4 Outcome.....	10
2.5 Risikofaktoren.....	11
3. Hypothese.....	12
4. Studiendesign	13
4.1 Studienaufbau	13
4.2 Die Patientenrekrutierung.....	13
4.3 Die Finanzierung.....	14
5. Material und Methoden	15
5.1 WPPSI-III-Test	15
5.2 Die Erhebung des sozioökonomischen Status.....	20
5.3 Die Registrierung klinischer Patientendaten.....	21
5.4 Die Erfassung struktureller Hirnschädigungen durch Magnetresonanztomographie (MRT).....	22
5.5 Die statistische Analyse.....	24
6. Ergebnisse.....	25
6.1 Patienten-Charakteristika.....	25
6.2 Kernspintomographische Befunde.....	26
6.3 Risikofaktoren.....	27
6.4 Entwicklungsneurologische Befunde	27
6.5 Anthropometrische Messungen.....	28
6.6 Der sozioökonomische Status	29
7. Diskussion	29
7.1 Limitationen	38
7.2 Ausblick	40
8. Zusammenfassung.....	42
9. Summary.....	43
10. Abkürzungsverzeichnis	44
11. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	45
12. Tabellen	46
13. Abbildungen.....	50

14. MRT-Bilder.....	53
15. Literaturverzeichnis.....	55
16. Anhang.....	64
16.1 Protokollbogen WPPSI-III	64
16.2 Fragebogen sozioökonomischer Status.....	65
16.3 Publikationsartikel.....	66
16.4 Einverständniserklärung der Eltern.....	75
16.5 Ethikantrag	81
17. Publikationsverzeichnis	88
18. Erklärung zur Dissertation	89
19. Danksagung	90

1. Einleitung

Beim hypoplastischen Linksherzsyndrom (HLHS) handelt es sich um einen schweren angeborenen Herzfehler, der unbehandelt die häufigste kardiale Todesursache bei Neugeborenen darstellt (Haas et al., 2013, S. 2). Bei diesem Herzfehler liegt ein Herz- und Gefäßbildungssyndrom vor, bei dem es sowohl zu einer atretischen oder kritisch stenotischen Aortenklappe als auch einer Atresie oder Stenose der Mitralklappe kommen kann. Dadurch verfügt der linke Ventrikel über keinen funktionsfähigen Ein- und Ausflustrakt, sodass er hypoplastisch bleibt (Goldenberg, 2002, S. 237). Dies führt dann in unterschiedlichem Ausmaß zu einer Hypoplasie der Aorta ascendens und des Aortenbogens (Haas et al., 2013, S. 2). Beim HLHS handelt es sich um einen zyanotischen Herzfehler, der mit einem höheren Risiko für zerebrale Schädigungen mit neurologischen, kognitiven und psychosozialen Folgeschäden verbunden ist (Hövels-Gürich et al., 2008).

In der medizinischen Fachliteratur wurde diese Erkrankung erstmals im Jahre 1952 von Lev beschrieben und 1958 wurde sie von Noonan und Nadas als Syndrom kategorisiert (Yabrodi & Mastropietro, 2017, S. 142). Das HLHS tritt mit einer Häufigkeit von 0,16-0,36 pro 1000 Lebendgeburten auf und bildet dadurch bei angeborenen singulären Ventrikeln die häufigste Erkrankung. Es umfasst ca. 1,4-3,8 % aller angeborenen Herzfehler (Yabrodi & Mastropietro, 2017, S. 142). Das HLHS tritt bei männlichen Neugeborenen 1,5-mal häufiger auf als bei weiblichen Neugeborenen (Lindinger et al., 2010, S. 324). Bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine vom Ductus arteriosus Botalli abhängige Erkrankung. Die Patienten sind dabei nur so lange unbehandelt überlebensfähig, wie der Ductus arteriosus Botalli (DA) noch nicht verschlossen ist und die Verbindung zwischen den beiden Vorhöfen durch ein ausreichend großes Foramen ovale oder einen Atriumseptumdefekt (ASD) bestimmt ist. Dadurch muss der rechte Ventrikel für die Aufrechterhaltung des Herzzeitvolumens sorgen (Yabrodi & Mastropietro, 2017, S. 142). Unbehandelt führt die Erkrankung im Neonatalalter zum Tod. Das HLHS ist für 23 % aller kardialen Todesursachen innerhalb der ersten Lebenswoche verantwortlich (Yabrodi & Mastropietro, 2017, S. 142). Für das Auftreten der Erkrankung werden primär genetische Ursachen in Betracht gezogen (Haas et al., 2013, S. 2). Für die Prognose ist eine Untersuchung auf übergeordnete genetische Syndrome und extrakardiale Fehlbildungen unerlässlich geworden. Genetische Syndrome manifestieren sich bei 10

% der HLHS-Patienten. Dabei geht es um das Turner-Syndrom, die Trisomien 13, 18 und 21, das Noonan-Syndrom, das Holt-Oram-Syndrom, das Smith-Lemli-Opitz-Syndrom, das Jacobsen-Syndrom und weitere Syndrome (Patel et al., 2010, S. 1805–1813). Extrakardiale Fehlbildungen kommen bei 5-18 % der Patienten vor, wobei es vor allem zu gastrointestinalen Fehlbildungen kommt, wie z. B. eine Ösophagusatresie, eine Duodenalatresie oder eine Zwerchfellhernie. Außerdem können auch Fehlbildungen des zentralen Nervensystems auftreten, wie eine Agnesie des Corpus callosum oder eine Mikrozephalie (Feinstein et al., 2012; Haas et al., 2013). Bei einer Verbindung mit einer genetischen Störung oder einer extrakardialen Fehlbildung haben HLHS-Patienten eine schlechtere Prognose. Fortschritte bei der Pränataldiagnostik ermöglichen meistens eine pränatale Diagnose, was zu einer Verbesserung der postnatalen Versorgung beitragen kann. Nach der Diagnosestellung werden den Eltern durch eine interdisziplinäre Beratung alle möglichen Therapieoptionen erläutert. Zu den möglichen Optionen gehört neben einem Abbruch der Schwangerschaft aus medizinischer Indikation auch die palliative Therapieoption, die im weiteren Verlauf genauer erläutert wird. In wenigen Fällen wurden auch vorgeburtliche Eingriffe am fetalen Herzen vorgenommen. Bei diesen intrauterinen interventionellen Eingriffen wird durch eine Ballondilatation der Aortenklappe versucht, ein Wachstum des hypoplastischen linken Ventrikels zu induzieren. 1979 wurde von Yabek und Mann erstmals ein Versuch unternommen, ein Offenhalten des DAs durch Prostaglandin-E₁-Infusionen aufrechtzuerhalten (Yabek & Mann, 1979, S. 330–331). Bis in die 1980er Jahre gab es für an HLHS erkrankte Kinder keine lebenserhaltende chirurgische Operation und dadurch auch keine langfristige Therapieoption (Yabrodi & Mastropietro, 2017, S. 143). Den Patienten wurde 1979 durch, dass von Norwood et al. etablierte, chirurgische Behandlungskonzept eine Überlebensperspektive eröffnet. Anhand dieses Konzepts wurden bereits 1983 die ersten Neugeborenen operiert, die bis zu sechs Monate nach der Geburt überlebten (Norwood et al., 1983; Yabrodi & Mastropietro, 2017). Durch fortschrittliche Operationsverfahren, eine verbesserte perioperative Betreuung und die Implementierung neuroprotektiver Maßnahmen konnte in den vergangenen 15 Jahren eine Steigerung der Überlebensrate auf 80-90 % erreicht werden (Yerebakan et al., 2016, S. 1113). Trotz dieser Strategien zeigen sich bei Herzpatienten im Neonatalalter Schwächen in der motorischen und kognitiven Entwicklung (J. W. Gaynor et al., 2015). Im Schulalter setzen sich motorische und kognitive Entwicklungsverzögerungen bei den meisten Herzpatienten fort (Naef et al., 2017). Sie weisen im Vergleich zur Bevölkerung erniedrigte Entwicklungs- und Intelli-

genzquotienten auf (Naef et al., 2017). Zudem werden bei den Herzpatienten Verhaltensprobleme, Angstzustände und Autismus beschrieben (Werninger et al., 2020). Aufgrund der veränderten zerebralen Perfusion kann es bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern zu strukturellen Hirnschädigungen kommen. Aktuell beschränken sich die Forschungsergebnisse über den Zusammenhang zerebraler Hirnschädigungen und dem neurokognitiven Outcome auf eine geringe Anzahl an Studien (Buchholz et al., 2020).

Ziel dieser Studie war es, die Kinder mit HLHS oder anderen komplexen univentrikulären Herzvitien, welche nach 2010 geboren und operiert wurden und bereits in einer Vorstudie im Alter von zwei bis drei Jahren vor Fontan-Operation untersucht wurden, bis zum Schulalter zu verfolgen. Dabei sollten langfristige Auswirkungen auf das Gehirnwachstum und das neurokognitive Outcome erfasst werden (B. Reich et al., 2017).

2. Das hypoplastische Linksherzsyndrom

2.1 Der pathophysiologische Hintergrund

Beim HLHS ist der linke Ventrikel hypoplastisch und deshalb nicht in der Lage ein ausreichendes systemisches Herzminutenvolumen zu ermöglichen. Im Unterschied zum regulären Blutstrom bei einem normal entwickelten Herzen erfolgt die systemische Perfusion beim HLHS über den offenen DA durch den rechten Ventrikel. Das oxygenierte Blut aus den Lungenvenen fließt dabei nicht vom linken Atrium in den linken Ventrikel, sondern über das Foramen ovale oder einen Atriumseptumdefekt in das rechte Atrium. Das dort entstehende Mischblut fließt über den rechten Ventrikel in die Pulmonalarterie und wird dann in der Lunge mit Sauerstoff angereichert. Ein Teil des Blutes fließt über den persistierenden Ductus arteriosus Botalli (PDA) in die Aorta descendens, wodurch eine Systemperfusion erreicht wird (Keck et al., 1972, S. 238). Deshalb sind für das postnatale Überleben das Offenbleiben des PDAs und ein ausreichender Links-Rechts-Shunt auf der Vorhofebene von entscheidender Bedeutung. Wenn dies nicht der Fall ist, dann kommt es zu einer pulmonalvenösen Stauung, die in der Folge mit einem Lungenödem und einer arteriellen Hypoxämie verbunden ist (Haas et al., 2013, S. 2). Die rechtsseitigen Herzstrukturen vergrößern sich dadurch kompensatorisch. Im linken Ventrikel kann sich eine Endokardfibroelastose entwickeln (Haas et al., 2013, S. 1). Postnatal führen physiologische Kreislaufveränderungen zur Dekompensation bei Neu-

geborenen mit HLHS. Dazu gehört die postnatale Konstriktion des DAs und der Isthmusregion. Dadurch kommt es zu einer Verringerung der Systemperfusion und der retrograden Perfusion des Aortenbogens und damit auch der retrograden Durchblutung der Kopf-Halsgefäße und der Koronarien. Postnatal verringert sich der pulmonalvaskuläre Widerstand, was dann zu einer weiteren Abnahme der duktusabhängigen Systemperfusion führt (Haas et al., 2013, S. 2). Diese Mechanismen sind u. a. mit einer verminderten zerebralen Perfusion verbunden. Die Säuglinge fallen durch eine Zyanose, Tachydyspnoe, eine arterielle Hypotension, schwache Pulse und niedrige arterielle Sauerstoffsättigungen auf. Das HLHS umfasst einige Subgruppen struktureller Herz- und Gefäßfehlbildungen, die sich durch den Grad der Hypoplasie der Herzklappen und des linken Ventrikels unterscheiden. Dazu gehören die Mitral- und Aortenatresie, die Mitral- und Aortenstenose, die Mitralstenose und Aortenatresie und die Mitralatresie und Aortenstenose (Furck et al., 2010, S. 359). Eine mildere Variante ist der sogenannte hypoplastische Linksherz-Komplex (HLHC). Dabei tritt neben einer Aortenbogenhypoplasie auch ein hypoplastischer oder ein funktionell bzw. anatomisch nicht spitzenbildender linker Ventrikel mit einer Aorten- und einer Mitralstenose auf, der nicht in der Lage ist, die systemische Perfusion vollständig zu übernehmen (Haas et al., 2013, S. 1).

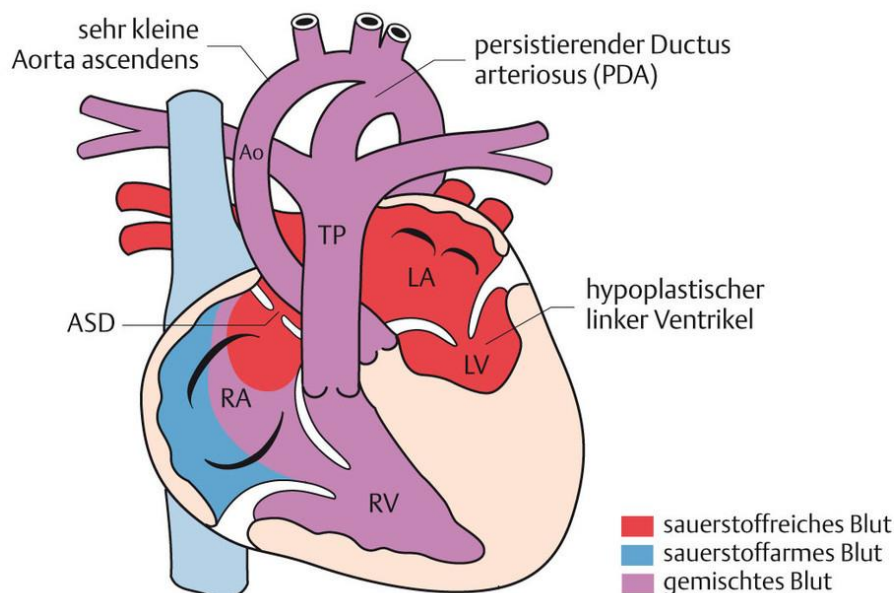


Abbildung 1: Schemazeichnung des HLHS (Claussen et al. (2007): Herz , S. 227).

2.2 Therapieoptionen

Als Therapieoptionen stehen beim HLHS nach einer Stabilisierung des Neugeborenen palliative Operationsverfahren oder eine Herztransplantation zur Verfügung. Die möglichen Operationsverfahren werden im weiteren Verlauf näher erläutert. Die Herztransplantation wird in der Regel nur bei einem Versagen der Operationen und einer unzureichenden Pumpleistung des singulären rechten Ventrikels als ultima ratio eingesetzt. Aufgrund der Spätmorbidity und der eingeschränkten Lebenserwartung von HLHS-Patienten steht den Eltern bei der Therapieentscheidung auch die Möglichkeit der sogenannten Compassionate Care (konservative Therapie) zur Verfügung, bei der auf eine operative und interventionelle Therapie verzichtet und der Sterbeprozess palliativ begleitet wird. Trotz verbesserter chirurgischer Ergebnisse ist ein Verzicht auf eine operative Therapie vertretbar. Allerdings stellt sich die Frage, ob diese Option weiterhin angeboten werden sollte (Haas et al., 2013, S. 5f.,10f.).

2.3 Operationsverfahren

Das HLHS kann aktuell mit zwei verschiedenen Operationsmethoden palliiert werden. Dabei handelt es sich um die klassische Norwood-Operation und das Gießen-Hybrid-Verfahren. Die operative Behandlung besteht in beiden Fällen aus mindestens drei aufeinander aufbauenden Operationen.

Beim klassischen Norwood-Verfahren handelt es sich um eine Technik von William Norwood, die im Jahre 1979 entwickelt wurde (Mazurak & Kusa, 2021). Auf diesem Konzept basieren zwei chirurgische Verfahren. Der erste Operationsschritt, der auch als Norwood I bezeichnet wird, wird am Ende der ersten Lebenswoche bei stabilisierten Neugeborenen durchgeführt, wobei eine Herz-Lungen-Maschine (HLM) eingesetzt wird. Bei dieser ersten Stufe der Norwood-Palliation geht es um das Erstellen einer sogenannten „Neo-Aorta“, die durch eine Anastomosierung der an der Bifurkation abgetrennten Pulmonalarterie anhand eines Interponats mit der hypoplastischen Aorta gebildet wird (Keck et al., 1972, S. 239). Bei der Sicherstellung der Pulmonalperfusion wird zwischen zwei chirurgischen Verfahren unterschieden. Bei der klassischen Norwood-Operation mit einem modifizierten Blalock-Taussig-Shunt erfolgt die Perfusion der Lungen auf arterieller Ebene durch einen Shunt zwischen der Arteria subclavia und ei-

nem Pulmonalarterienast. Bei der Norwood-Operation mit Sano-Shunt wird die Perfusion der Lungen über ein fünf bis sechs mm langes Goretex-Rohr erreicht, das eine direkte Verbindung zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterienast ermöglicht. Der Sano-Shunt bietet den Vorteil, dass für die Lungenperfusion keine höheren diastolischen Drücke erforderlich sind. Als nachteilig wird bei der Anlage des Sano-Shunts die Ventrikulotomie betrachtet, die im Verlauf durch die Bildung von Narbengewebe zu Herzrhythmusstörungen und Shuntstenosen führen kann (Haas et al., 2013, S. 8). Dabei hat sich gezeigt, dass beide Verfahren sich hinsichtlich der Behandlungsergebnisse bis zur Stage-II-Operation nicht signifikant voneinander unterscheiden. Beim ersten Operationsschritt wird der PDA verschlossen und zur Sicherstellung eines stenosefreien Abflusses des pulmonalvenösen Blutes vom rechten ins linke Atrium eine Atrioseptektomie durchgeführt. Der rechte Ventrikel ist dann für die Pulmonalperfusion und die Systemperfusion zuständig. Im Verlauf zeigt sich durch die Abnahme der Sauerstoffsättigung auf Werte um 70 %, dass der Shunt durch die Gewichtszunahme des Kindes zu klein wird, weshalb der zweite Operationsschritt durchgeführt werden muss (Kramer, 2013, S. 6).

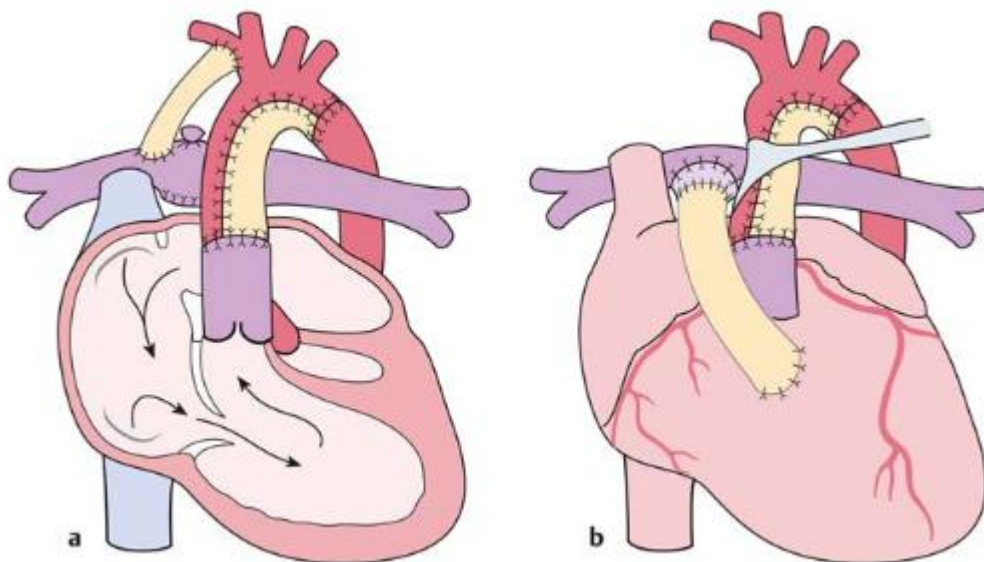


Abbildung 2: Darstellung der Norwood I Operation; a: Klassische Norwood-Operation mit modifiziertem Blalock-Taussig-Shunt, b: Norwood-Operation mit Sano-Shunt (Haas & Kleideiter (2011): Kinderkardiologie).

Der zweite Operationsschritt, der als Hemi-Fontan-Operation, Norwood II oder auch „Glenn-Anastomose“ bezeichnet wird, wird meistens im vierten bis sechsten Lebensmonat und unter dem Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine durchgeführt (Haas et al., 2013, S. 8). Bei dieser Operation geht es darum, eine Verbindung zwischen der oberen Hohlvene und der rechten Pulmonalarterie herzustellen. Zugleich wird die Shunt-Verbindung aus dem ersten Operationsschritt entfernt. Auch für die Stage-II-Operation gibt es zwei verschiedene Operationstechniken. Bei der bidirektionalen Glenn-Operation (bidirektionaler oberer cavopulmonaler Shunt) wird eine End-zu-Seit-Anastomose der oberen Hohlvene auf die rechte Pulmonalarterie durchgeführt. Bei der Hemi-Fontan-Operation wird darüber hinaus der dritte Operationsschritt vorbereitet, wobei es darum geht, einen lateralen Tunnel zu erstellen (Hager et al., 2011, S. 6). Das Ziel beider Operationstechniken besteht darin, dass das Blut aus der oberen Körperhälfte durch die obere Hohlvene passiv in beide Pulmonalarterien fließt. Das Blut der unteren Hohlvene fließt dabei weiterhin sauerstoffarm in den Körperkreislauf. Dieser Operationsschritt sorgt für eine Verringerung der Druck- und Volumenbelastung des singular arbeitenden rechten Ventrikels, wodurch die Kreislauf-Effizienz verbessert werden kann (Kramer, 2013, S. 6). Das klinische Patientenbild ist postoperativ nach dem zweiten Schritt durch eine bestehende Zyanose mit transkutanen Sättigungswerten um 75 %, eine mäßige Herzinsuffizienz und eine Gedeihstörung bestimmt (Keck et al., 1972, 226, 236).

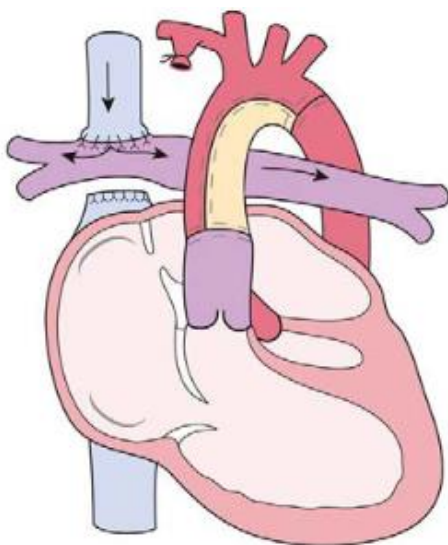


Abbildung 3: Darstellung der Norwood II Operation (Haas & Kleideiter (2011): Kinderkardiologie).

Der dritte Schritt des chirurgischen Eingriffs, der als Norwood III bezeichnet wird, ist darauf ausgerichtet, die univentrikuläre Zirkulation vollständig zu etablieren. Diese Operation erfolgt zwischen dem zweiten und dritten Lebensjahr und entspricht einer Kreislaufftrennung nach dem Fontan-Prinzip durch eine sogenannte totale cavopulmonale Anastomose (engl. total cavopulmonary connection; TCPC). Durch die Kreislaufftrennung normalisieren sich die Sättigungswerte auf $> 95\%$. Das Ziel besteht dabei darin, dass das Blut der unteren Hohlvene über einen intrakardialen Tunnel oder – heutzutage üblicher – über ein extrakardiales Conduit (TCPC-Tunnel) passiv über die rechte Pulmonalarterie bidirektional in beide Lungen fließt. Dabei werden die folgenden chirurgischen Möglichkeiten angewendet: Bei einem extrakardialen Conduit wird eine Kunststoffprothese (PTFE) als Verbindung zwischen der unteren Hohlvene und der rechten Pulmonalarterie eingesetzt. Die Vorteile dieser operativen Technik beziehen sich darauf, dass die Operation ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt und das arrhythmogene Substrat durch eine reduzierte Anzahl von Nahtreihen verringert werden kann (Hager et al., 2011, S. 7). Beim intrakardialen Tunnel ist demgegenüber der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine erforderlich. Ein Nachteil dieses Verfahrens ist die Dilatation des Tunnels im Langzeitverlauf. Außerdem können die intraatrialen Nahtreihen zu Rhythmusstörungen führen (Hager et al., 2011, S. 7). Bis zur Fontan-Komplettierung (TCPC) haben HLHS-Patienten eine verringerte transkutane Sauerstoffsättigung und die arterielle Sauerstoffsättigung liegt bei 75-85 % (Haas et al., 2013).

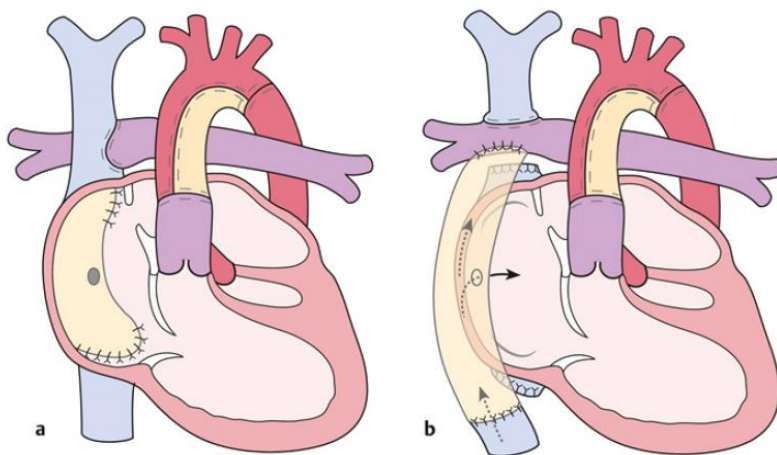


Abbildung 4: Darstellung der Norwood III Operation: Totale cavopulmonale Anastomose bei HLHS; a: Intrakardialer Tunnel; b: Extrakardiales Conduit (Haas & Kleideiter (2011): Kinderkardiologie).

Als Alternative zur klassischen Norwood-Operation wird das Gießen-Hybrid-Verfahren angewendet. Diese Therapieoption wurde von Prof. Schranz und Prof. Akintürk in Gießen entwickelt und erstmals im Jahre 1998 durchgeführt. Ein großer Unterschied dieser Hybrid-Operationstechnik besteht im Vergleich mit der Norwood-Methode darin, dass sie ohne Herz-Lungen-Maschine während der Neugeborenenperiode durchgeführt werden kann. Im ersten Operationsschritt, dem sogenannten Gießen-Hybrid Stage I wird in der ersten Lebenswoche durch ein bilaterales Banding (RPA- und LPA Banding) mittels Thorakotomie eine Reduktion des pulmonalen Blutflusses erzeugt. Zur Sicherstellung der Systemperfusion erfolgt eine katheterinterventionelle Stent-Implantation in den PDA (Haas et al., 2013, S. 9). Alternativ kann, wie es bereits im Jahre 1979 dokumentiert wurde, das Offenhalten des PDAs durch eine Prostaglandin E₁-Infusion erreicht werden (Yabek & Mann, 1979, S. 330–331). Diese Maßnahmen müssen gegebenenfalls durch eine Ballonatrioseptostomie oder einen Stent zur Eröffnung bzw. Erweiterung des Atriumseptumdefektes ergänzt werden (Haas et al., 2013, S. 9).

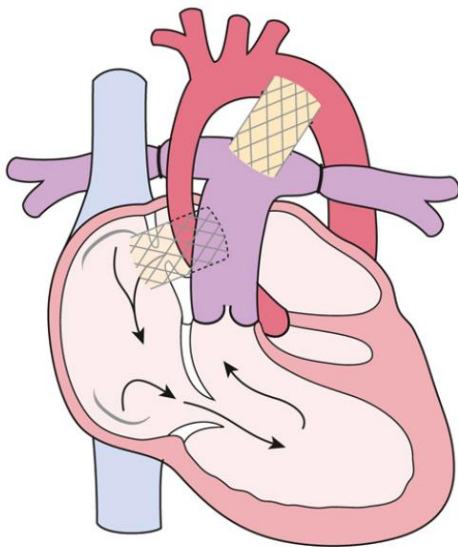


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Palliation des HLHS mit dem Gießen-Hybrid-Verfahren (Haas & Kleideiter (2011): Kinderkardiologie).

Die zweite Operation, das sogenannte Comprehensive Stage II, wird im Alter von vier bis sechs Monaten durchgeführt. Bei diesem operativen Eingriff erfolgen die ersten beiden Schritte des klassischen Norwood-Verfahrens gleichzeitig. Bei dieser Operation wird dann erstmalig die HLM eingesetzt.

Bei der Operation des Comprehensive Stage II geht es um die Schaffung einer „Neo-Aorta“ und die Herstellung einer bidirektionalen Glenn-Anastomose. Außerdem wird der zuvor eingesetzte PDA-Stent entfernt, der Ductus verschlossen und das bilaterale Pulmonalarterien-Banding entfernt (Haas et al., 2013, S. 10). Gegebenenfalls müssen dabei die Pulmonalarterienabgänge durch Dehnung oder mittels Patch erweitert werden.

Das Gießen-Hybrid-Verfahren (Stage I, Comprehensive Stage II) kann als Alternativverfahren zum Norwood-Verfahren mit einer anschließenden Fontan-Komplettierung und als eine Überbrückung bis zu einer Herztransplantation eingesetzt werden. Im Herzzentrum Gießen gehören zum operativen Standard darüber hinaus eine selektive zerebrale Perfusion mit einer kontinuierlichen Zufuhr oxygenierten Blutes zum Gehirn und eine moderate Hypothermie. Das Gießen-Hybrid-Verfahren bietet darüber hinaus den Vorteil, dass es auch bei Patienten mit grenzwertig großem linken Ventrikels als Vorstufe verwendet werden kann (Haas et al., 2013). Dadurch kann Zeit für das natürliche Wachstum des linken Ventrikels gewonnen werden, was wiederum die Durchführung einer biventrikulären Korrektur im Alter von vier bis sechs Monaten ermöglicht (Haas et al., 2013, S. 10). Durch dieses Verfahren kann bei einem Teil der Patienten mit HLHS ein Größenwachstum des linken Ventrikels erreicht werden. Dabei wird angenommen, dass das Gehirn mit fortgeschrittener zerebraler Reifung bei einem späteren Operationszeitpunkt weniger vulnerabel auf hypoxische oder ischämische Ereignisse reagiert (Schranz et al., 2015). Darüber hinaus kann beim Gießen-Verfahren bei Neugeborenen mit einem geringen Geburtsgewicht (< 2500 g), bei postnatal hämodynamisch instabilen Neugeborenen mit HLHS, die bei pränatal nicht bekannter Diagnose ggf. im kardiogenen Schock verlegt werden, Zeit gewonnen werden, damit sich die Organsysteme erholen können.

2.4 Outcome

Die Versorgung von HLHS-Patienten hat sich seit Mitte der 1990er Jahre kontinuierlich verbessert. Durch die Operationstechniken konnte die Zahl der primär durchgeführten Herztransplantationen im Säuglingsalter deutlich gesenkt werden. Außerdem ist ein Rückgang der frühen Mortalitätsrate (weniger als 30 Tage) nach der Operation des Stage I zu verzeichnen. Dabei konnte die Mortalitätsrate, die zu Beginn noch bei über 30 % lag, mittlerweile auf 10 % gesenkt werden (Norwood et al., 1992; O'Connor et al.,

2016). Erfreulich ist darüber hinaus auch der Anstieg der „5-Jahres-Überlebensrate“, die sich auf die Anzahl der HLHS-Patienten bezieht, die nach Ablauf von fünf Jahren noch leben. Mitte der 1990er Jahre wurde diese Überlebensrate mit etwa 70 % angegeben und sie konnte in spezialisierten Kinderherzzentren bis auf etwa 85 % gesteigert werden (Bove & Lloyd, 1996; Yerebakan et al., 2016) .

Durch das Erreichen des Erwachsenenalters kann bei herzkranken Kindern ein wesentlicher Fortschritt in der pädiatrischen und kinderchirurgischen Kardiologie verzeichnet werden (Wilson et al., 2015). Diese verbesserte Überlebensrate ist allerdings mit Verzögerungen oder Beeinträchtigungen der motorischen, kognitiven und psychosozialen Entwicklung verbunden (Wilson et al., 2015). Im Unterschied zu früheren Studien ergaben Tests in den Jahren 2000 bis 2005 bei der neurologischen Entwicklung von Kindern im Alter von vier bis sechs Jahren nach einer Norwood-Operation Leistungen unterhalb einer Standardabweichung im Vergleich mit den Testnormen (Brosig et al., 2013). Dabei wurden vor allem Defizite bei der Feinmotorik und der visuellen Wahrnehmung, bei den Aufmerksamkeitsleistungen, dem Gedächtnis und den Sprachfähigkeiten festgestellt (Brosig et al., 2013). In der Vorstudie zeigten sich bei 35 % der Probanden geringe neurologische Auffälligkeiten, wie Reflexanomalien oder Muskelhypotonien. Erfreulicherweise ergaben sich keine ausgeprägten neurologischen Einschränkungen, wie beispielsweise eine Zerebralparese, Taubheit oder Blindheit (Heye et al., 2019). Außerdem konnte in einer vorherigen Studie der Arbeitsgruppe mit einer zerebralen MRT-Bildgebung bei 39 % der Probanden im Alter von zwei bis vier Jahren mindestens eine Gehirnauffälligkeit festgestellt werden. Dazu gehören etwa Ventrikulomegalie, Atrophie, Hirninfarkt, Verletzungen der weißen Substanz und hypoxische Hirnverletzungen (Heye et al., 2019). Die klinischen Auffälligkeiten korrelieren mit den Meilensteinen der Entwicklung. Während bei Kleinkindern zunächst Einschränkungen der Motorik (Grobmotorik) auffallen, zeigen insbesondere ältere Kinder Verhaltensauffälligkeiten und emotionale Probleme (Latal, 2016; Marijke Miatton et al., 2007).

2.5 Risikofaktoren

Es sind individuelle, patientenbezogene und perioperative Risikofaktoren bekannt, die sich auf die neurologische Entwicklung der Kinder mit kongenitalen Herzerkrankungen auswirken können. Zu den nicht beeinflussbaren patientenspezifischen Variablen gehö-

ren Frühgeburtlichkeit, Kopfumfang, Geburtsgewicht und vererbte Gene (Fuller et al., 2009). Außerdem spielt die patientenbezogene hämodynamische Stabilität oder Instabilität mit wiederkehrenden hypoxisch-ischämischen Ereignissen eine wichtige Rolle. Darüber hinaus werden schwankende Sauerstoffsättigungen mit einer verringerten zerebralen Oxygenierung als Risikofaktor für eine beeinträchtigte neurologische Entwicklung diskutiert (Hansen et al., 2016; Hoffman et al., 2013). Hinzu kommen intrauterine und intrakranielle Perfusionsstörungen, die sich besonders bei einer Aortenbogenhypoplasie und retrograder Perfusion über den Aortenbogen auf die Hirnentwicklung auswirken können (Limperopoulos et al., 2010). In einer vorherigen Studie konnten eine längere mechanische Beatmungszeit, ein längerer Krankenhausaufenthalt und wiederholte Reinterventionen als Risikofaktoren für eine eingeschränkte Entwicklung identifiziert werden (Bettina Reich et al., 2017). Bei mehreren Reinterventionen konnten geringere Werte bei der Bayley-III-Diagnostik im Cognitive Composite Score und im Motor Composite Score festgestellt werden (Bettina Reich et al., 2017). Außerdem zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer der maschinellen Beatmung und niedrigeren Werten bei der Bayley-Diagnostik beim Unterpunkt Sprache (Bettina Reich et al., 2017). Dabei ergab sich eine höhere Kollinearität zwischen mehreren Risikofaktoren, wie der Länge und dem Verlauf des Intensiv- und Krankenhausaufenthalts, der Dauer der maschinellen Beatmung, der Aortenabklemmzeit und der für den kardiopulmonalen Bypass (CPB) erforderlichen Gesamtzeit (Bettina Reich et al., 2017). Darüber hinaus spielen bei der weiteren Gesamtentwicklung auch Umweltfaktoren eine wichtige Rolle, wie der sozioökonomische Status der Eltern und die psychosozialen Bedingungen in der Familie (Hövels-Gürich, 2016).

3. Hypothese

Es wird angenommen, dass Kinder mit HLHS oder anderen komplexen univentrikulären Herzfehlern, die nach 2010 geboren und mit verbesserten perioperativen und neuroprotektiven Maßnahmen palliiert wurden, ein günstigeres entwicklungsneurologisches Outcome aufweisen, als Kinder, die zu einem früheren Zeitpunkt behandelt wurden.

Da ein Großteil der nach 2010 operierten Kinder nach dem „Gießen-Hybrid-Verfahren“ palliiert wurde, soll außerdem die Frage beantwortet werden, ob sich die geringere Invasivität des Hybrid-Verfahrens und der spätere Zeitpunkt des invasiven kardiochirurgi-

schen Eingriffs an der Herz-Lungen-Maschine (mit vier bis sechs Monaten) positiv auf die Hirnentwicklung ausübt, was mit kernspintomographischen Untersuchungen des Gehirns und Outcome-Untersuchungen verifiziert werden soll.

4. Studiendesign

4.1 Studienaufbau

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine longitudinale Folgestudie, die von 2012 bis 2015 erfolgreich als prospektive Zwei-Zentren-Studie mit zwei bis drei Jahre alten HLHS- und univentrikulären Herzkindern (UVH) durchgeführt wurde. Die Untersuchung der Kinder wurde dabei vor der Fontan-Komplettierung durchgeführt. Für eine Evaluation des longitudinalen Verlaufs des neurologischen und kognitiven Entwicklungsstands wurde dasselbe Patientenkollektiv aus Gießen und Zürich im Alter von sechs bis sieben Lebensjahren erneut untersucht. Eine vor dem Studienbeginn erforderliche statistische Validierung bezüglich der Fallzahl des Patientenkollektivs war nicht nötig, da auf die vorher durchgeführte Studie und das damit verbundene Kollektiv zurückgegriffen wurde. Das vorliegende medizinische Forschungsvorhaben wurde von der Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der beiden beteiligten Zentren Gießen und Zürich beurteilt und zugelassen (siehe Ethikantrag, Kapitel 16.5).

4.2 Die Patientenrekrutierung

Die Eltern des bestehenden Patientenkollektivs von 28 Patienten am Standort Gießen wurden schriftlich über die Folgestudie informiert. Nach einem persönlichen Gespräch mit den Sorgeberechtigten der Probanden wurde die Teilnahme an der Folgestudie durch das Unterzeichnen der Einwilligungserklärung bestätigt. Die Teilnahmebereitschaft war trotz eines gewissen Zeitaufwands von etwa drei Stunden für die Entwicklungstestung und eine Stunde für das Kopf-MRT erfreulich hoch. Das kann u. a. auf das Setting zurückgeführt werden, bei dem die Untersuchungen mit den ambulanten kardiologischen Kontrollen im Kinderherzzentrum Gießen verbunden wurden. Von dem Patientenkollektiv der Vorstudie mit insgesamt 28 Probanden konnten bis zum Abschluss der Rekrutierungsphase 24 Probanden erfolgreich an der Studie teilnehmen. Ein Patient

verstarb im Intervall an einem hypoxischen Hirnschaden, bei einem weiteren Patienten verweigerten die Eltern aus organisatorischen Gründen die Teilnahme, ein anderer Patient konnte ebenfalls nicht teilnehmen, da er im Interstage transplantiert wurde, und ein weiterer Patient war beim Abschluss der Rekrutierung für die vorliegende Studie noch zu jung. Bei 21 Kindern lag ein HLHS bzw. HLHC und bei drei Kindern ein univentriculäres Herz vor (UVH). Insgesamt wurden von dem Gießener Patientenkollektiv 21 Patienten nach dem Gießen-Hybrid-Verfahren und drei Patienten nach dem Norwood-Verfahren operiert. Zum Zeitpunkt der Rekrutierung hatten alle untersuchten Patienten ein Untersuchungsalter von sechs bis sieben Lebensjahren erreicht und die TCPC-Operation war bereits bei allen Probanden erfolgreich durchgeführt worden.

Darüber hinaus wurde das Gesamtpatientenkollektiv durch Patienten der Universitätskinderklinik Zürich, die ebenfalls an der Vorstudie teilgenommen hatten, erweitert. Dort konnten im Rahmen der Folgestudie neun Patienten vollständig untersucht werden. Bei 17 Patienten konnten nur die entwicklungsneurologischen Tests durchgeführt werden, da die Eltern einer weiteren Magnetresonanztomographie- (MRT) Untersuchung nicht zustimmten.

Insgesamt wurden in die Folgestudie 33 Patienten (13 weiblich, 20 männlich) einbezogen. Dabei wurden 24 Patienten in Gießen und neun Patienten in Zürich untersucht.

4.3 Die Finanzierung

Die Studie wurde von der „Fördergemeinschaft Deutsche Kinderherzzentren e. V.“ aus Bonn (Deutschland) und der „Mäxi-Stiftung“ aus Zürich (Schweiz) finanziell unterstützt. Die Durchführung, das Studiendesign, die Datenerhebung und Datenanalyse und die Interpretation der Ergebnisse wurden unabhängig von den genannten Finanzierungshilfen durchgeführt. Deshalb kann eine Einflussnahme auf die Studie und deren Ergebnisse ausgeschlossen werden.

5. Material und Methoden

5.1 WPPSI-III-Test

Beim WPPSI-III-Test (Wechsler-Preschool and Primary Scale of Intelligence-III) handelt es sich um die aktuelle deutsche Adaptation des US-amerikanischen Tests aus dem Jahre 2002. WPPSI-III ist ein weltweit eingesetztes Testverfahren zur Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit von Kindern im Alter von 3;0 - 7;2 Jahren. Der aktuelle WPPSI-III-Test basiert auf der ersten deutschen Adaptation aus dem Jahr 2007, dem HAWIVA-III. Durch den Verlagswechsel 2009 von Huber zu Pearson, dem Originalverlag der US-amerikanischen Version, wurde eine neue Normenerhebung für den Test in deutscher Sprache durchgeführt. Dabei besteht eine weitgehende Übereinstimmung mit den Normwerten des früheren HAWIVA-III-Tests. Damit wird ein wichtiges Qualitätsmerkmal der in der vorliegenden Studie verwendeten dritten Auflage erfüllt, sodass von einem Gesamtstichprobenhintergrund von 2.032 Kindern ausgegangen werden kann (Petermann, 2014).

Um der großen Anzahl der vorhandenen Intelligenztests und den teilweise umstrittenen Methoden zur Messung von Intelligenz Rechnung zu tragen, wird im Folgenden beschrieben, welche Definition von Intelligenz dem WPPSI-III-Test zugrunde liegt und mit welchen Methoden bei diesem Test Intelligenz gemessen wird. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurden die ersten Definitionen von Intelligenz formuliert. Dabei wurde Intelligenz als allgemeines Konstrukt betrachtet, das von Spearman 1904 als „Generalfaktor der Intelligenz“ (g-Faktor) beschrieben wurde (Spearman, 1904, S. 201-293). Dabei wurde zunächst angenommen, dass sich die allgemeine geistige Fähigkeit mit nur einem Intelligenzwert erfassen lässt, was allerdings schon bald in Zweifel gezogen wurde. 1905 entwickelten Binet und Simon den weltweit ersten Intelligenztest im Auftrag der französischen Regierung, um Kinder zu identifizieren, die hinsichtlich ihrer kognitiven Leistungsstärke nicht von der regulären Beschulung profitieren könnten. Dabei wurden die Aspekte erfasst, wie Kinder auf die Bewältigung einer aktuellen Situation reagieren. Im Einzelnen wurden das Urteilsvermögen, das Verständnis und das Denkvermögen untersucht (Lamberti, 2006, S. 23–27). Der Test von Binet und Simon wurde 1916 in den USA von Terman et al. teilweise revidiert und erweitert. Dabei ging es aber nach wie vor insbesondere darum, intellektuelle Defizite zu erfassen (Peter-

mann, 2014, S. 11). Im Unterschied zum g-Faktor als einer einzigen Intelligenzdimension werden in der aktuellen Definition von Intelligenz unterschiedliche Teilkompetenzen erfasst, wobei jeweils unterschiedliche Erfassungsinstrumente verwendet werden (Lamberti, 2006, S. 38). Im ersten Intelligenztest von Wechsler, dem Wechsler-Bellevue Intelligence Scale aus dem Jahre 1939, wurden neben einem allgemeinen Intelligenzquotienten (IQ) auch verbale und nonverbale Intelligenzleistungen durch Werte für Verbal- und Handlungsskalen gemessen (Petermann, 2014, S. 11–12). Außerdem führte Wechsler den Abweichungs-IQ mit einem Mittelwert von 100 und einer Standardabweichung von 15 ein. Dadurch können die Testergebnisse mit Normwerten einer altersentsprechenden und repräsentativen Vergleichsgruppe abgeglichen werden (Petermann, 2014, S. 11–12). Der WPPSI-III-Test basiert auf diesem Wechsler-Bellevue Intelligence Scale. Intelligenz wird dabei einerseits als ein globales Konstrukt und andererseits spezifisch verstanden, weil die Intelligenz aus unterschiedlichen Faktoren besteht, bei denen sich die Individuen voneinander unterscheiden. Wechsler entwickelte Untertests, um wichtige Teilkompetenzen der Intelligenz zu erfassen, die in aktuelleren Intelligenztheorien (Carroll, 1997; Horn, 1991; McGrew, 2005) als wichtig betrachtet werden, nämlich das sprachliche Verständnis, die Wahrnehmungsorganisation, das abstrakte und logische Denken, das Arbeitsgedächtnis und die Verarbeitungsgeschwindigkeit (Petermann, 2014, S. 12–13). Da kein Intelligenztest alle Bereiche der kognitiven Funktionen vollständig abdecken kann, wählte Wechsler die aus seiner Sicht wichtigsten Aspekte der kognitiven Funktionen aus. Er vermied eine nur auf kognitiven Komponenten basierende Definition von Intelligenz, weil seiner Auffassung nach mit den gemessenen Faktoren nur ein Ausschnitt der Intelligenz erfasst werden könnte. Dabei bestimmte er Intelligenz als die „Fähigkeit des Individuums, zweckvoll zu handeln, vernünftig zu denken und sich mit seiner Umgebung wirkungsvoll auseinanderzusetzen“ (Wechsler, 1975, S. 125-139). Deshalb sollten auch andere Teilbereiche, wie Planung, Zielbewusstsein, Begeisterungsfähigkeit, Feldabhängigkeit, Impulsivität, Ängstlichkeit und Ausdauer, die die Leistung eines Kindes beeinflussen können, ebenfalls in die Testinterpretation einbezogen werden (Petermann, 2014, S. 12–13). Außerdem unterliegt die kognitive Entwicklung innerhalb des umschriebenen Alterszeitfensters starken Veränderungen. Die Leistungsfähigkeit eines Kindes hängt dabei von der Situation und der Tagesform ab, was bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollte. Um der komplexen kognitiven Entwicklung im Kindesalter gerecht zu werden, wurden die Untertests des WPPSI-III in zwei Altersbereiche eingeteilt. Der erste Altersbereich bezieht

sich auf den Zeitraum 3;0 bis 3;11 Jahre und der zweite auf den Zeitraum 4;0 bis 7;2 Jahre. Beim zweiten Bereich werden bereits höhere Anforderungen an das sprachliche Ausdrucksvermögen und an die Fähigkeit zum Umgang mit dem Bleistift gestellt.

Anhand des WPPSI-III-Tests können neben einem Gesamt-IQ auch weitere Werte ermittelt werden. Neben einem Verbalteil (VT) und einem Handlungsteil (HT) können auch die sprachlichen Fähigkeiten anhand der allgemeinen Sprachskala bewertet (AG) und in der Altersgruppe 4;0 bis 7;2 Jahre können auch Aussagen zur Geschwindigkeit kognitiver Prozesse hinsichtlich der Verarbeitungsgeschwindigkeit (VG) abgeleitet werden. Der Test umfasst 14 Untertests, zu denen etwa Kerntests, optionale und zusätzliche Untertests gehören. Dieses standardisierte Diagnostikverfahren wird häufig als Instrument zur Beurteilung der kognitiven Funktionen eines Kindes im Kindergarten- und Vorschulalter eingesetzt. Der Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence erfüllt in der Third Edition die Gütekriterien der Objektivität, Validität und Reliabilität (Petermann, 2014). Die Richtlinien für die Testdurchführung und die Auswertung des Tests wurden evaluiert. Der Test wurde für das Alter des vorliegenden Patientenkollektivs entwickelt und validiert.

Für ein kinderfreundliches Testverfahren ist es wichtig, eine unnötige Ermüdung und Frustration der Kinder zu vermeiden. Dies wird bei jedem Untertest durch spezifische Startpunkte und Regeln eine Umkehr bzw. ein Abbruch der Aufgaben ermöglicht. Diese Regeln sind für den Untersucher im Protokollbogen und im Manual bei der jeweiligen Aufgabe zugänglich. Nach der Berechnung des Lebensalters zum Untersuchungszeitpunkt wird mit dem altersspezifischen Startpunkt des jeweiligen Untertests begonnen. Wenn die ersten beiden Aufgaben nach dem altersspezifischen Startpunkt korrekt gelöst werden konnten, dann zählen auch die Aufgaben vor dem Startpunkt als richtig gelöst, sodass sie mit der vollen Punktzahl bewertet werden. Allerdings werden die zu Beginn des jeweiligen Untertests durchgeführten Beispiel- und Übungsaufgaben nicht in die Bewertung einbezogen. Beim Nichterreichen der maximal zu erzielenden Punktzahl bei den ersten beiden Aufgaben unter Berücksichtigung des altersspezifischen Startpunkts wird auf die Umkehrregel zurückgegriffen. Dann werden die Aufgaben vor dem altersspezifischen Startpunkt in absteigender Reihenfolge so lange bearbeitet, bis zwei Aufgaben nacheinander richtig gelöst werden können. Danach werden die Aufgaben weiter in der ursprünglichen Reihenfolge bearbeitet bis das Abbruchkriterium greift. Durch diese Abbruchregel soll die Testdauer verkürzt und die Motivation des Kindes aufrecht-

erhalten werden. Der Untertest wird dann abgebrochen, wenn eine für den jeweiligen Untertest spezifische Anzahl von Aufgaben mit null Punkten bewertet werden musste. Dabei gibt es auch Untertests, bei denen kein Zeitlimit angegeben wird, sodass die Kinder nach etwa 30 Sekunden mit ihrer Antwort beginnen sollten. Nach diesen 30 Sekunden sollte das Kind zu einer Antwort ermutigt werden, damit es zur nächsten Aufgabe übergehen kann. Bei Untertests mit einer Zeitbegrenzung wird die Zeit für die Bearbeitung einer Aufgabe in Sekunden auf dem Protokollbogen festgehalten.

Das in der vorliegenden Studie untersuchte Patientenkollektiv bestand ausschließlich aus Kindern im Vorschul- und Schulalter. Deshalb konnte bei allen Kindern der WPPSI-III für den Altersbereich 4;0 bis 7;2 Jahre verwendet werden. Für diesen Altersbereich können der Verbal-IQ, der Handlungs-IQ, Werte für die Verarbeitungsgeschwindigkeit und die allgemeine Sprachskala und für den Gesamt-IQ berechnet werden, für die altersspezifische Standardwerte vorliegen. Der Verbalteil des Tests ermöglicht eine Einschätzung des Umfangs des erworbenen Wissens, des sprachlichen Schlussfolgerns, des sprachlichen Verständnisses, der sprachlichen Begriffsbildung und der Fähigkeit zur Lenkung der Aufmerksamkeit auf verbale Stimuli (Petermann, 2014, S. 67). Mit den drei Untertests „allgemeines Wissen, Wortschatz-Test und Begriffe erkennen“ zum Verbalteil werden mit insgesamt 57 Items u. a. die Fähigkeiten zum Erwerb von Informationen aus der Umgebung, zum Behalten und Wiedergeben dieser Informationen, die auditive Wahrnehmung, das auditive Verständnis und die verbale Ausdrucksfähigkeit des Kindes eingeschätzt. Auch der kindliche Wissensschatz, die Lernfähigkeit und das Langzeitgedächtnis werden überprüft. Außerdem wird das verbale Schlussfolgern beurteilt (Petermann, 2014, S. 19). Die Erfassung des abstrakten nonverbalen Schlussfolgerns erfolgt im Handlungsteil (HT) des Tests. Das nonverbale Schlussfolgern bildet ein Maß für das fluide Denken, die räumliche Verarbeitung und die Aufmerksamkeit für Details einschließlich der visuell-motorischen Integration (Petermann, 2014, S. 67). Der Handlungsteil umfasst mit den drei dazugehörigen Untertests „Mosaik-Test, Matrizen-Test und Bildkonzepte“ insgesamt 57 Items (Petermann, 2014, S. 17–20). Die Verarbeitungsgeschwindigkeit bezieht sich dabei auf die Fähigkeit eines Kindes, einfache visuelle Informationen schnell und korrekt zu erfassen, in eine Reihenfolge zu bringen bzw. zu unterscheiden. Durch eine schnellere Bearbeitung der Informationen kann auf Ressourcen des Arbeitsgedächtnisses zurückgegriffen werden. Darüber hinaus können mit diesem Skalenwert das visuelle Kurzzeitgedächtnis, die Aufmerk-

samkeit und die visuo-motorische Koordination erfasst werden (Petermann, 2014, S. 67–68). Die Verarbeitungsgeschwindigkeit wird mit den beiden Untertests „Symbole kodieren und Symbol-Suche“ gemessen (Petermann, 2014, S. 17–21). Als Indikator für den expressiven und rezeptiven Sprachentwicklungsstand dient die Skala „allgemeine Sprachskala“ (Petermann, 2014, S. 68). Die rezeptive Sprachentwicklung, das Sprachverständnis und der passive Wortschatz entwickeln sich vor dem expressiven und aktiven Wortschatz. Die Fähigkeit, verbale Anweisungen zu verstehen, ihre auditive Verarbeitung und die Integration von visuellen und auditiven Informationen, der sprachliche Ausdruck und die Verknüpfung von visuellen Stimuli mit der Sprache werden anhand der „allgemeinen Sprachskala“ mit zwei Untertests erfasst. Dabei handelt es sich um den „passiven Wortschatz“ und den „aktiven Wortschatz“ mit insgesamt 57 Items (Petermann, 2014, S. 17–21). Der Verbal- und der Handlungsteil umfassen jeweils drei Untertests. Die Werte für die Verarbeitungsgeschwindigkeit und die „allgemeine Sprachskala“ werden aus jeweils zwei Untertests berechnet. Der Gesamt-IQ wird aus sieben von den zehn durchgeführten Untertests ermittelt, nämlich aus den Werten des Verbal- und Handlungsteils, des Untertests „Symbole kodieren“ und dem Untertest der Verarbeitungsgeschwindigkeit. Der Gesamt-IQ wird als der zuverlässigste Wert betrachtet und gilt als besonders aussagekräftig für den g-Faktor und das allgemeine intellektuelle Niveau (Petermann, 2014, S. 67). Bei der Auswertung werden durch das Addieren der Bewertungen der gelösten und der nicht bearbeiteten Aufgaben vor dem altersspezifischen Startpunkt für jeden Untertest zunächst Rohwerte berechnet. Danach werden die entsprechenden Wertpunkte aus Tabellen für das jeweilige Untersuchungsalter ermittelt. Bei der weiteren Berechnung der vier Skalenwerte und des Gesamt-IQs werden die Wertpunkte der entsprechenden Untertests addiert. Die Wertpunktsummen der jeweiligen Skalen werden dann anhand von weiteren altersentsprechenden Tabellen in IQ-Werte umgewandelt.

Diese standardisierten IQ-Werte können hinsichtlich des Abweichungs-IQs mit einem Mittelwert (MW) von 100 und einer Standardabweichung (SD) von 15 beurteilt werden. Außerdem können für jede Skala und den Gesamt-IQ der jeweilige Prozentrang und das 90%ige oder 95%ige Vertrauensintervall abgelesen werden. Der Prozentrang gibt die Stellung eines Kindes bezüglich eines Merkmals innerhalb seiner altersspezifischen Normierungsstichprobe an. Dabei gibt es Prozenträge von < 0,1 bis > 99,9 mit einem Mittelwert und Median von 50. Beim Vertrauensintervall handelt es sich um einen Wer-

tebereich, bei dem der wahre Wert mit einer Wahrscheinlichkeit von 90 % oder 95 % vorliegt, wodurch eine Präzision der Ergebnisdarstellung ermöglicht wird. IQ-Werte zwischen 85 und 114 verweisen auf eine durchschnittliche Intelligenz. Werte zwischen 70 und 84, bei denen die Standardabweichung unterhalb der Norm liegt, beziehen sich auf eine unterdurchschnittliche Intelligenz. Zwei Standardabweichungen unter der Norm und damit Werte ≤ 69 verweisen auf eine deutlich unterdurchschnittliche Intelligenz. IQ-Werte mit einer Standardabweichung über der Norm werden dagegen als überdurchschnittlich bewertet und IQ-Werte mit zwei Standardabweichungen über der Norm beziehen sich auf eine sehr hohe Intelligenz.

Die Durchführung dauerte bei diesem standardisierten Entwicklungstest in dem vorliegenden Patientenkollektiv durchschnittlich 1,5 Stunden pro Kind. Für die Kinder wurde dafür ein angenehmes und reizarmes Testumfeld gestaltet. Der Untersuchungszeitpunkt wurde so gewählt, dass die Kinder etwa nicht hungrig oder krank und deshalb motiviert und kooperativ waren. Nach dem Aufbau eines ausreichenden Vertrauensverhältnisses zum Kind und der vorhandenen Bereitschaft des Kindes wurde mit dem Test begonnen. Zu Beginn der Untersuchung wurde den Eltern und den Kindern versichert, dass Pausen u. a. zum Essen oder Trinken eingelegt werden könnten. Die Eltern bzw. die anderen Bezugspersonen, von denen die Kinder begleitet wurden, wurden vor dem Beginn der Testung über den Ablauf informiert. Außerdem wurde ihnen mitgeteilt, wie sie sich während der Testung verhalten sollen, damit die Testergebnisse nicht beeinflusst werden. Alle Erziehungsberechtigten und anderen Begleitpersonen hielten sich an diese Vorgabe. Bei einer Zustimmung der Eltern wurde die Durchführung der Entwicklungsdiagnostik bei den Kindern per Videoaufnahme für eine unabhängige Zweitbewertung durch die Kolleginnen und Kollegen in Zürich dokumentiert. Der WPPSI-III-Test ist in beiden an der Studie beteiligten Zentren ein etabliertes Messinstrument zur Erfassung von Intelligenz. Dadurch sollten mögliche Fehlerquellen bei der Durchführung und bei der Auswertung eingedämmt werden.

5.2 Die Erhebung des sozioökonomischen Status

Der sozioökonomische Status wurde mit dem modifizierten SES-Fragebogen (Socio-Economic-Status) nach Largo ermittelt und zwar zum Zeitpunkt der entwicklungsneurologischen Untersuchung. Er basiert auf den Angaben der Eltern zu ihrem Bildungsni-

veau, ihren beruflichen Werdegänge und dem aktuell ausgeübten Beruf. Darüber hinaus werden dabei Daten der Eltern zur Nationalität und Muttersprache, zum Familienstand, Alter und zur Anzahl der Kinder erfasst. Bei der Auswertung werden die vergebenen Punkte summiert. Bei einer Summe von zwei bis fünf Punkten wird von einem niedrigen und bei einer Summe von sechs bis neun Punkten von einem mittleren sozioökonomischen Status ausgegangen. Ein hoher sozioökonomischer Status wird bei einer Punktzahl von zehn bis zwölf Punkten erreicht. In der vorliegenden Studie wurde der überarbeitete SES-Index verwendet. Dabei wurde anhand von Forschungsergebnissen vor allem der höchste Schulabschluss der Mutter in die Statistik einbezogen, da die mütterliche Bildung einen wesentlichen Prädiktor für eine bessere Entwicklung des Kindes bildet. Die maximal zu erreichende Summe liegt dadurch bei sechs Punkten (Tong et al., 2007).

5.3 Die Registrierung klinischer Patientendaten

Bei allen Studienteilnehmern wurden auch individuelle Patientendaten dokumentiert. Die Erfassung dieser Patientendaten erfolgte anhand der Informationen in den Patientenakten und im kinderärztlichen Vorsorgeheft.

Dabei geht es um Informationen zum Gestationsalter, zum Geschlecht, zum Nabelarterien-pH-Wert, zu den APGAR-Werten nach fünf und zehn Minuten und zum Alter zum Zeitpunkt der Operationen von Stage I und Stage II. Die longitudinale Entwicklung der Körpergröße, des Gewichts und des Kopfumfangs (KU) der Studienteilnehmer wurde von Geburt an dokumentiert. Perioperative Parameter, insbesondere die Dauer des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine mit und ohne selektive Kopfperfusion und die kumulative Aortenabklemmzeit in Minuten wurden ebenfalls erfasst. Außerdem wurde die Verwendung von tiefer Hypothermie (17-28 °C) im Vergleich mit milder (34-36 °C) und moderater (29-33 °C) Hypothermie bei Stage I und Stage II dokumentiert. Beim postoperativen Verlauf wurden Daten zur Beatmungsdauer, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, Gesamtkrankenhausaufenthaltszeit und zu relevanten Komplikationen (e.g. Reanimation, extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), Sepsis, zerebrale Krampfanfälle) retrospektiv erfasst und die Anzahl kardialer Reinterventionen oder Reoperationen in der Datenbank hinterlegt. Darüber hinaus wurde auch die Gesamtmenge

der verabreichten kardialen Medikamente bzw. der Antikoagulantien zum Zeitpunkt der Entlassung dokumentiert.

Die Eltern der Herzpatienten wurden im Rahmen der Entwicklungsdiagnostik nach der Umsetzung von Förderprogrammen, wie Physiotherapie, Logopädie, Ergotherapie und Frühförderung (ja/nein) und deren zeitlichem Umfang (in Monaten) befragt.

Außerdem wurde zum Zeitpunkt der Operationen Stage I, Stage II und Stage III der RACHS-1-Score (Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery) erfasst. Bei diesem Score werden die chirurgischen Eingriffe bei der Behandlung einer kongenitalen Herzkrankung in sechs Kategorien mit ansteigendem Mortalitätsrisiko unterteilt (Jenkins, 2004).

Alle retrospektiv erhobenen Daten und alle prospektiv untersuchten Parameter (kraniales MRT, WPPSI-III und die Fragebögen zum sozioökonomischen Status) wurden in eine zentrumsübergreifende Datenbank (RedCap) gesammelt, die speziell für das vorliegende Projekt erstellt wurde. Dabei wurden die Patientendaten aus Datenschutzgründen pseudonymisiert.

5.4 Die Erfassung struktureller Hirnschädigungen durch Magnetresonanztomographie (MRT)

Zur Registrierung struktureller Hirnschädigungen wurde bei den Herzkindern der vorliegenden Studie eine magnetresonanztomographische Diagnostik durchgeführt. Um zusätzliche Termine für die Eltern zu vermeiden, wurde dabei darauf geachtet, dass die zerebrale MRT-Untersuchung im Rahmen der kardiologischen MRT-Routinekontrolle nach der Fontan-Komplettierung durchgeführt wurde.

Anhand der klassischen Schädel-MRT-Bilder wurden strukturelle Veränderungen des zentralen Nervensystems (ZNS) erfasst. Dabei wurde zwischen Läsionen der weißen Substanz (White Matter Injury, WMI), ischämischen Hirninfarkten, Liquorraum-Erweiterungen und einer globalen hypoxischen Hirnläsion unterschieden. Bei der WMI wurde hinsichtlich der Ausprägung in geringfügig, moderat und schwerwiegend klassifiziert. Die ischämischen Hirninfarkte wurden entsprechend dem zu versorgenden Hirnareal (Arteria cerebri anterior, A. c. media oder A. c. posterior) und nach Ausprägung

eingeteilt. Dabei wurde bewertet, ob weniger als ein Drittel, bis zu zwei Drittel oder mehr als zwei Drittel des Versorgungsgebietes betroffen waren. Bei den Liquorraumvergrößerungen wurde zwischen einer Erweiterung des inneren und des äußeren Liquorsystems differenziert. Zusätzlich wurde bei der Klassifikation auch eine Kombination aus der Erweiterung beider Systeme einbezogen. Eine globale hypoxische Hirnläsion wurde als Ventrikulomegalie mit Reduktion von Hirnsubstanz charakterisiert.

Die neuroradiologischen Befunde beider Zentren wurden von Dr. Raimund Kottke (Universitätskinderspital Zürich) analysiert, der als Facharzt für diagnostische Radiologie und pädiatrische Radiologie mit einem Schwerpunkt auf pädiatrischer Neuroradiologie am Kinderspital Zürich in der Schweiz tätig ist. Er hatte dabei keine Einsicht in die patientenspezifischen Daten hinsichtlich der klinischen Entwicklung und des Entwicklungsstandes der Studienteilnehmer. Dadurch konnte ein Höchstmaß an Objektivität erreicht werden. Die Bewertung der MRT-Bilder erfolgte unter Berücksichtigung der Bildqualität und der Hirnreife der Studienteilnehmer. Das vordefinierte MRT-Bewertungs-Protokoll umfasste die Analysen der axialen und coronaren T2 gewichteten Turbo-Spin-Echo-Bilder, der coronaren FLAIR-Sequenzen und der axialen T1-Spin-Echo-Sequenzen.

Für die Durchführung der MRT-Untersuchungen wurde in Gießen ein 3-Tesla-Gerät (Magnetom Verio B17) mit einer 32-Kanal-Oberflächenspule (Kopfspule) der Firma Siemens (Erlangen/Deutschland) eingesetzt. Die Schichtdicke der Bildgebung wurde auf 1,2 mm festgelegt.

Die präzise Quantifizierung der Volumina der weißen und grauen Substanz und des Liquorvolumens erfordern die Anwendung der MRT-gestützten Morphometrie (Mayer et al., 2016). Die volumetrischen Messungen wurden anhand von semi-quantitativen Analysen durchgeführt. Nach der Prüfung der Validität der Methode für die untersuchte Altersgruppe der Studienteilnehmer wurden die Werte von Dr. Kristina Heye (Kinderspital Zürich, Arbeitsgruppe MRT) mit der Freesurfer-Software ermittelt. Dabei handelt es sich um eine standardisierte morphometrische Analyse-Software der Harvard University in Cambridge. Als Gesamthirnvolumen wurde die Volumensumme der weißen und grauen Substanz definiert. Das intrakranielle Volumen bezog sich neben dem Gehirngewebe auch auf die Hirngefäße und die inneren und äußeren Liquorräume.

Um die Vergleichbarkeit der volumetrischen Daten sicherzustellen, wurde das untersuchte Kollektiv mit einer gleichaltrigen Kontrollgruppe von acht gesunden Kindern verglichen. Sie wurden aus unterschiedlichen Gründen einer zerebralen MRT-Untersuchung unterzogen, wie Kopfschmerzen oder dem Ausschluss einer Commotio cerebri.

5.5 Die statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit dem Programm „R programming language“ durchgeführt (R Core Team, 2021, Version 4.1.1). Für die deskriptive Statistik wurden die Kennwerte des Mittelwerts (MW) und der Standardabweichung (SD) und der Median oder die Range für die Darstellung verwendet. Der Interquartilsbereich (IQR) und die Range wurden für kontinuierliche Variablen eingesetzt, während die Häufigkeit und der Prozentsatz für kategoriale Variablen herangezogen wurden. Der nichtparametrische Wilcoxon-Rangsummentest wurde für den Vergleich verschiedener Gehirnmerkmale zwischen CHD-Patienten (Congenital Heart Disease; angeborene Herzfehler) und gesunden Kontrollpatienten im schulpflichtigen Alter verwendet und zwar für den Vergleich kontinuierlicher Variablen. Kategoriale Variablen wurden mit dem exakten Fisher-Test verglichen. Dabei sollte untersucht werden, ob ein höherer WPPSI-III-Score und ein normal befundetes MRT im Schulalter mit einem höheren Bildungsniveau verbunden ist. Dafür wurde ein proportionales Odds-Logistik-Regressionsmodell (PQLR) an den Schulform-Score angepasst (Spillmann et al., 2021). Da die Analysen nicht für mehrere Tests angepasst wurden, sollten alle Ergebnisse als explorativ betrachtet werden. Alle Statistiken wurden von Prof. Ulrike Held und Andrea Götschi vom Biostatic and Prevention Institute des Biostatistics Departments der Universität Zürich durchgeführt und überprüft.

6. Ergebnisse

6.1 Patienten-Charakteristika

Im Rahmen der longitudinalen und prospektiven Kohortenstudie wurden in der Folgestudie insgesamt 33 Kinder (13 weiblich, 39 % und 20 männlich, 61 %) an zwei Standorten (Standort A: Gießen und Standort B: Zürich) einbezogen. Die Erstuntersuchung erfolgte im Alter von zwei bis drei Jahren und die Zweituntersuchung im Schulalter im Alter von 6,8 Jahren ($\pm 0,7$ Jahre).

Bei 19 Kindern (57,6 %) war die kardiale Diagnose bereits pränatal bekannt. In 24 Fällen (72,7 %) bestand eine univentrikuläre kardiale Morphologie im Sinne eines HLHS. Bei fünf Patienten lag ein UVH und bei vier Patienten ein HLHC vor (Tabelle 1: Patientencharakteristika).

23 Patienten wurden nach der Hybrid-Prozedur operiert und bei fünf Kindern wurde die klassische Norwood-Methode mit einem neonatalen kardiopulmonalen Bypass durchgeführt. Bei drei Patienten wurde aufgrund der hämodynamischen Verhältnisse eine andere Operation (zentraler Shunt) gewählt und bei zwei Patienten wurde keine neonatale Operation durchgeführt. 24 Patienten wurden im Zentrum A und neun im Zentrum B behandelt (Tabelle 4: Kardiochirurgische Prozeduren).

Die entwicklungsneurologische Untersuchung der Studienkinder erfolgte im Durchschnitt im Alter von 6,8 Jahren ($\pm 0,7$ Jahre) nach durchgeführter TCPC-Operation. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der kernspintomographischen Untersuchung nach der Fontan-Komplettierung lag ebenfalls bei 6,8 Jahren ($\pm 0,7$ Jahre).

Wegen der geringen Anzahl von Norwood- ($n = 5$) im Vergleich mit den Hybrid-Patienten ($n = 23$) konnte die initial aufgestellte Hypothese, dass sich das schonendere neonatale Hybridverfahren und der spätere Zeitpunkt des invasiven kardiochirurgischen Eingriffs an der Herz-Lungen-Maschine positiv auf die wachsenden zerebralen Strukturen und Funktionen auswirkt, statistisch nicht überprüft werden.

6.2 Kernspintomographische Befunde

Das mittlere Alter bei der kernspintomographischen Untersuchung des Gehirns lag bei der ersten MRT-Untersuchung bei 2,3 Jahren ($\pm 0,35$ Jahre) und bei der zweiten MRT-Untersuchung bei 6,8 Jahren ($\pm 0,7$ Jahre). Um eine zusätzliche Sedierung zu vermeiden, wurde die kernspintomographische Untersuchung des Gehirns im Rahmen einer Routine-Untersuchung zusammen mit einem Kardio-MRT durchgeführt. Der zusätzliche Zeitaufwand lag dabei bei etwa 20 Minuten. Im Schulalter konnte die MRT-Untersuchung bei einem Teil der Kinder ohne Sedierung durchgeführt werden.

Im Rahmen der ersten MRT-Untersuchung wurden bei 13 (39 %) Patienten Hirnauffälligkeiten festgestellt. Bei der zweiten MRT-Untersuchung nach der Fontan-Operation erhöhte sich die Anzahl auf 19 (57 %) Patienten, die einen pathologischen MRT-Befund aufwiesen (Tabelle 2: Übersicht über pathologische MRT Befunde bei CHD-Patienten.).

Bei einigen Patienten zeigte sich eine Kombination von verschiedenen Hirnpathologien. Am häufigsten konnte in den kernspintomographischen Untersuchungen des Gehirns im Alter von zwei bis drei Jahren ein subakuter Schlaganfall festgestellt werden (sieben Patienten). Im Alter von sechs bis acht Jahren war die vorherrschende Pathologie vor allem die WMI (White matter injury; Gliose), die bei 12 (36 %) Patienten nachgewiesen wurde. Bei der ersten MRT-Untersuchung wurde bei drei (9 %) der Patienten eine Vergrößerung der Liquorraum-Kompartimente (Liquor cerebrospinalis) festgestellt, während bei der zweiten MRT-Untersuchung vier (12 %) Patienten davon betroffen waren. Bemerkenswert war das Resultat, dass eine Vergrößerung der äußeren Liquorräume immer mit einem Schlaganfall verbunden war. Bei allen Patienten bezog sich die Schlaganfallgröße auf weniger als ein Drittel des zu versorgenden Territoriums, wobei bei den meisten Versorgungsgebieten auch die A. cerebri media betroffen war.

Erwartungsgemäß konnte zwischen der ersten und der zweiten kernspintomographischen Untersuchung des Gehirns ein Hirnwachstum nachgewiesen werden (Abbildung 9: Merkmale der Gehirnentwicklung bei CHD-Patienten). Dennoch war im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen das Volumen der weißen Substanz bei chronisch herzkranken Kindern im Durchschnittsalter von 6,8 Jahren reduziert (Abbildung 7: Boxplot zur Gehirnmorphometrie von CHD-Patienten versus gesunden Kontrollpersonen).

Außerdem wurde die Wachstumsrate des totalen Gehirnvolumens (TBV: total brain volume) und des weißen Hirnvolumens (WMV: white matter volume) berechnet. Dabei wurden beide Messergebnisse subtrahiert und durch die Zeitdifferenz zwischen beiden Messzeitpunkten dividiert. Die mittlere Wachstumsgeschwindigkeit des Gehirnvolumens lag bei 2,7 ml/Monat. Die mittlere Wachstumsrate der weißen Substanz lag bei 1,4 ml/Monat. Im Schulalter konnten bei beiden Wachstumsraten keine Korrelationen mit dem WPPSI-III-Score festgestellt werden (TBV: Spearman-Rho -0,17, p-Wert 0,36; WMV: Spearman-Rho 0,12, p-Wert 0,50).

Der Mittelwert des WPPSI-III-Scores lag bei dem untersuchten Kollektiv bei 89,7 (SD 13,6). Außerdem wurden die Herzpatienten mit und ohne Pathologie hinsichtlich ihres MRT-Befunds miteinander verglichen. Patienten mit einem Normalbefund im MRT hatten signifikant höhere IQ-Werte im WPPSI-III (96,1; SD 13,2) als Patienten mit Hirnpathologien (85,1; SD 12,4) (Tabelle 7: Vergleich von CHD-Patienten mit normalem und pathologischem MRT Befund im Schulalter).

6.3 Risikofaktoren

Bei der Mehrzahl der untersuchten Herzpatienten zeigte sich insgesamt ein positiver Behandlungsverlauf. Neun Patienten (27 %), die bei der entwicklungsneurologischen Untersuchung unter der ersten oder zweiten Standardabweichung lagen, wiesen signifikante Risikofaktoren für eine kognitive Beeinträchtigung auf (Siehe Kapitel 2.5). Dazu gehörten ein längerer postoperativer Verlauf und mehrere Komplikationen, wie beispielsweise Reoperationen.

6.4 Entwicklungsneurologische Befunde

Das Gesamtergebnis der entwicklungsneurologischen Untersuchung kann bei der untersuchten Patientengruppe bei der überwiegenden Mehrzahl als positiv bewertet werden. Denn alle untersuchten Kinder wiesen eine durchschnittliche Intelligenz auf. Der mittlere WPPSI-III-Score lag bei den Studienpatienten bei 89,7 (SD 13,6). Ein IQ-Wert unter 85 (1 SD unter dem normalen Mittelwert) galt als unterdurchschnittlich.

Von den insgesamt 33 untersuchten Patienten lagen bei der WPPSI-III-Untersuchung sechs Kinder unter der ersten Standardabweichung (< 85) und vier Kinder hatten Werte kleiner als zwei Standardabweichungen (< 70). Von diesen zehn Kindern fand sich bei sieben Kindern ein pathologisches MRT, darunter insbesondere Zustände nach Schlaganfällen, Gliosen und sichtbare Erweiterungen der Liquorräume. Kinder mit IQ-Werten kleiner 2 Standardabweichungen zeigten kombinierte Hirnschädigungen.

Besonders erfreulich ist das Ergebnis des Schulindex. Dabei wurde eine Vier-Punkte-Skala verwendet, um das Bildungsniveau jedes Kindes darzustellen. Die Regelschule konnte von 21 Kindern (64 %) ohne eine zusätzliche Förderung besucht werden (Schulscore 4). Neun Kinder (27 %) besuchten die Regelschule mit zusätzlicher Unterstützung durch sogenannte Schulhelfer (Schulscore 3) und drei Kinder (9 %) hatten einen Integrationsplatz an einer Regelschule (Schulscore 2) (Tabelle 7: Vergleich von CHD-Patienten mit normalem und pathologischem MRT Befund im Schulalter).

Erwartungsgemäß war ein höherer WPPSI-III-Score mit einer höheren Chance für einen regulären Schulbesuch ohne eine zusätzliche Unterstützung verbunden. Negative Auswirkungen ergaben sich dagegen dann, wenn im Schulalter Hirnpathologien im MRT vorlagen.

Statistisch konnte ermittelt werden, dass bei einer Erhöhung des WPPSI-III-Scores um eine Einheit die Möglichkeit eines höheren Schulindex um den Faktor 1,1 ansteigt (95%iges KI: 1,01 bis 1,20, $p = 0,021$). Bei einem pathologischem MRT-Befund wurde die Chance auf einen höheren Schulindex im Vergleich mit Patienten mit einem unauffälligen MRT-Befund im Schulalter um den Faktor 0,4 reduziert (95%iges KI: 0,06 bis 2,22, $p = 0,32$) (Tabelle 3: Geschätzte Odds Ratio (OR) und 95%-Konfidenzintervall für einen höheren Schulformscore).

6.5 Anthropometrische Messungen

Körpergewicht, Körpergröße und Kopfumfang wurden anhand von z-Scores standardisiert für alle Zeitpunkte dokumentiert (Abbildung 8: Patientencharakteristika von CHD-Patienten). Im Durchschnitt nahmen das Körpergewicht, der Kopfumfang und die Körpergröße bis zum Stage II im Vergleich mit den postnatalen Messungen ab. Nach dem zweiten operativen Schritt stiegen die Werte wieder an und die z-Scores blieben

dann bis zum Schulalter konstant. Beim Körpergewicht war dieser Trend stärker ausgeprägt. Das Körpergewicht war zum Zeitpunkt von Stage II deutlich geringer. Nach der durchgeführten Operation von Stage II kam es zu einem Aufholwachstum. Dabei blieb das Gewicht aber im Vergleich mit gesunden Kindern insgesamt unter der Norm.

6.6 Der sozioökonomische Status

In der Studie ergab sich ein insgesamt vergleichsweise hoher sozioökonomischer Status der Mutter mit einem Median von 3,0. Kinder aus Familien mit einem höheren sozioökonomischen Status, der durch den höchsten Schulabschluss der Mutter bestimmt wurde, zeigten bessere kognitive Leistungen. (Tabelle 7: Vergleich von CHD-Patienten mit normalem und pathologischem MRT Befund im Schulalter).

7. Diskussion

Der Ausgangspunkt der vorliegenden longitudinalen Kohortenstudie war die Hypothese, dass Kinder mit HLHS oder anderen komplexen univentrikulären Herzfehlern, die nach 2010 geboren und mit verbesserten perioperativen und neuroprotektiven Maßnahmen palliiert wurden, ein günstigeres entwicklungsneurologisches Outcome haben als Kinder, die zu einem früheren Zeitpunkt behandelt wurden.

Ein Großteil der nach 2010 operierten Kinder wurde nach dem „Gießen-Hybrid-Verfahren“ palliiert, weshalb zugleich die Hypothese überprüft werden sollte, dass sich die neonatalen Therapiemaßnahmen des Hybrid-Verfahrens und der spätere Zeitpunkt des invasiven kardiochirurgischen Eingriffs an der Herz-Lungen-Maschine im Vergleich mit der Norwood-Therapie positiv auf die wachsenden zerebralen Strukturen und Funktionen auswirken können, was sich mit kernspintomographischen Untersuchungen des Gehirns und Outcome-Untersuchungen nachweisen lässt.

Die Hypothese, dass Kinder, die nach 2010 operiert wurden, ein günstigeres entwicklungsneurologisches Outcome aufweisen, konnte bestätigt werden. Zwei Drittel der Kohorte besuchte im schulpflichtigen Alter die Regelschule ohne eine zusätzliche Förderung. Diese Ergebnisse sind äußerst erfreulich und vielversprechend. Im Vergleich dazu zeigten Kinder, bei denen in den Jahren 1996-2009 eine Herzoperation durchgeführt

wurde, noch deutlich schlechtere Ergebnisse bei der motorischen und geistigen Entwicklung (Gaynor et al., 2015; Newburger et al., 2012).

Es wurden Kinder mit univentrikulären Herzfehlern nach der Fontan-Operation im Schulalter untersucht. Dabei sollte die Entwicklung der Herzkinder anhand des WPPSI-III-Tests erfasst werden. Darüber hinaus wurden Schädel-MRT-Diagnostiken durchgeführt und es wurden Wachstumsdaten und allgemeine und patientenbezogene Risikofaktoren erfasst.

Im Vergleich mit gesunden und termingerecht geborenen Kindern weisen Kinder mit komplexen angeborenen Herzfehlern, wie dem HLHS, eine verlangsamte Entwicklung des Gehirns auf (Donofrio et al., 2011; McQuillen et al., 2010; Miller et al., 2007), die bei termingerechter Geburt einer Verzögerung der zerebralen Reifung von ca. vier bis fünf Wochen entspricht (Licht et al., 2009). Diese Reifungsverzögerung kann auf einen reduzierten fötalen und zerebralen Blutfluss und die damit verbundene eingeschränkte Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen zurückgeführt werden (Lloyd et al., 2017; Sethi et al., 2013). Insbesondere bei Föten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom und einer Aortenatresie ist dieses Phänomen besonders ausgeprägt, da die gesamte intrakranielle Durchblutung mit sauerstoffärmerem Mischblut von verschiedenen Faktoren beeinflusst wird, wie u. a. dem Blutfluss durch den Ductus arteriosus Botalli, die Weite des Aortenbogens und die Funktion des rechten Ventrikels innerhalb des Herzkreislauf-Systems (Herberg & Hövels-Gürich, 2012). Neuere MRT-Studien stützen die Annahme, dass es bei Föten mit komplexen Herzfehlern im Vergleich mit gesunden Föten zu einer deutlich höheren Prävalenz von strukturellen zerebralen Auffälligkeiten kommt (Brossard-Racine et al., 2014). Bei mehr als einem Drittel der Neugeborenen mit angeborenen Herzfehlern konnten bereits vor operativen Eingriffen Anomalien in der Gehirnstruktur festgestellt werden und zwar auch dann (Brossard-Racine et al., 2016), wenn keine Geburtskomplikationen oder Anzeichen eines Amnioninfektionssyndroms vorlagen (Licht et al., 2009; Mahle et al., 2002). Dies verweist auf eine höhere Vulnerabilität des sich rasch entwickelnden kindlichen Gehirns während der perinatalen Phase. Deshalb kann angenommen werden, dass eine verzögerte zerebrale Reifung die Anfälligkeit für hypoxisch-ischämische Schädigungen erhöht. Unausgereifte Oligodendrozyten sind besonders anfällig für oxidativen Stress (Volpe, 2009). Das Vorliegen von Hypoxie und arterieller Hypotonie steht in einer Verbindung mit einem höheren Risiko für

eine periventrikuläre Leukomalazie (PVL) (Gaynor et al., 2007). Postoperativ wurden bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern, die im neonatalen Alter operiert wurden, verstärkt Hirnauffälligkeiten (insbesondere „White matter injury“, WMI) beobachtet (Guo et al., 2019).

In der longitudinalen Kohortenstudie wurden zum Zeitpunkt der ersten Studie im Patientenkollektiv im Alter von zwei bis drei Jahren bei mehr als einem Drittel der Patienten ($n = 13$, 39 %) Hirnpathologien festgestellt. Die Anzahl der Hirnpathologien stieg im Alter von sechs bis sieben Jahren in dieser Studie auf 19 (57 %) Patienten an. Als häufigster Befund zeigte sich bei der ersten MRT-Untersuchung ein subakuter Schlaganfall. Der Prozentsatz der Schlaganfälle blieb in der vorliegenden Studie im Vergleich mit der vorherigen nahezu unverändert. Nur ein Patient zeigte nach der Fontan-Komplettierung einen neu diagnostizierten Schlaganfall. Infarktbedingte Läsionen sind in verschiedenen Studien sowohl für Kinder mit univentrikulären Herzen als auch bei einer Transposition der großen Arterien nachgewiesen (Beca et al., 2013; Bertholdt et al., 2014).

Als häufigster Befund bei den Patienten im Schulalter zeigte sich bei 36% eine Gliose der weißen Substanz (WMI). Gliosen der weißen Substanz verweisen auf ein Residuum multipler und kumulativer Verletzungsmechanismen durch eine Minderdurchblutung der zentralen weißen Substanz. Solche Läsionen können postischämisch, entzündlich, posthämorrhagisch und durch ein geringeres Herzzeitvolumen mit einer chronischen Minderdurchblutung hervorgerufen werden (Rhein et al., 2011; Volpe, 2014). Dabei reagieren periventrikuläre Regionen, die durch ihre Lage zu den Endstromgebieten der Gefäßversorgung gehören, besonders empfindlich auf chronische hypoxisch-ischämische Ereignisse in den ersten Lebensmonaten (Volpe, 2014). Die gehäufte Diagnose einer Schädigung der weißen Substanz bei Kindern mit komplexen Herzfehlern findet sich auch in anderen Studien (Volpe, 2014). Aktuelle Forschungsergebnisse konnten im Vergleich mit Frühgeborenen, bei denen vermehrt Gliosen gefunden werden (Galli et al., 2004), bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern eine etwas andere Verteilung der Läsionen nachweisen (Guo et al., 2019). Bei reifen Neugeborenen mit angeborenen Herzfehlern besteht eine Anfälligkeit für Verletzungen der weißen Substanz in den vorderen und hinteren periventrikulären Gehirnregionen im Unterschied zu zentralen Läsionen, die man typischerweise bei Frühgeborenen findet. Diese Unterschiede stehen vermutlich in einem Zusammenhang mit dem natürlichen Reifungsprozess der

Oligodendrozyten und dem Reifealter zum Schädigungszeitpunkt. Ähnlich wie in anderen Studien zeigten sich bei den vorliegenden Patienten fokale Läsionen der weißen Substanz, die vor allem bilateral in den frontalen Marklagern lokalisiert waren (Siehe Abbildung 11: Fokale Läsionen in der zentralen weißen Substanz (WMI) bilateral). Später auftretende kognitive Beeinträchtigungen werden mit mikrostrukturellen Veränderungen der weißen Substanz in Verbindung gebracht (Rollins et al., 2014).

Bei 12 % der Patienten wurde während der zweiten MRT-Untersuchung eine Vergrößerung der Liquor-Kompartimente festgestellt. Bereits in der vorherigen Studie zeigte sich eine deutliche Korrelation zwischen einer Vergrößerung des Liquorraumes und einer ungünstigen neurologischen Entwicklung (Knirsch et al., 2016). Bei Kindern mit univentrikulären Herzfehlern wurden bereits pränatal erweiterte Liquorräume und ein Zusammenhang zwischen dem kardialen ventrikulären Output und verringerten Hirnvolumina festgestellt (Limperopoulos et al., 2010). Im letzten Trimester der Schwangerschaft wird eine Verlangsamung des Hirnwachstums beobachtet, die mit fortschreitendem Hirnwachstum sowohl die graue als auch die weißen Substanz betrifft (Hinton et al., 2008). Darüber hinaus zeigte sich eine verzögerte kortikale Gyrierung (Brossard-Racine et al., 2014). Das verstärkte Auftreten von Mikrozephalie bei Säuglingen mit hypoplastischem Linksherzsyndrom (Shillingford et al., 2007) steht möglicherweise im Zusammenhang mit der beeinträchtigten Hirnentwicklung (Limperopoulos et al., 2010). Solche strukturellen Anomalien können später zu funktionellen Beeinträchtigungen führen.

Die Wachstumsrate des Kopfumfangs ist in den ersten beiden Lebensjahren am größten (World Health Organization, 2023). Aufgrund des verlangsamten Gehirnwachstums erscheinen bei jüngeren Kindern mit HLHS trotz des normalen Kopfumfangswachstums im ersten Lebensjahr die äußeren Liquorräume oft als stärker ausgeprägt. Deshalb ist der Kopfumfang allein möglicherweise kein guter Marker für die Beurteilung des Gehirnwachstums und eine Vorhersage der entwicklungsneurologischen Ergebnisse dieser Patienten, da beim Kopfumfang das Verhältnis zwischen Hirn- und Liquorvolumen nicht erfasst wird (Miller et al., 2016). In der vorliegenden Studie zeigte sich mit 9 % beim ersten MRT und 12 % beim zweiten MRT nur eine geringe Anzahl von Patienten mit Liquorraumerweiterungen. Dieses Ergebnis könnte auf ein Aufholen des Gehirnwachstums im Verlauf und eine Normalisierung des Verhältnisses zwischen Gehirn und

Kopfumfang zurückgeführt werden. Zum Zeitpunkt der Operation von Stage II im Alter von vier bis sechs Monaten lag der Kopfumfang bei knapp einem Viertel der Patienten (24%) im mikrozephalen Bereich. Im Alter von zwei bis drei Jahren lagen dagegen nur noch 8 % der Probanden unter dieser Norm, was für ein Aufholwachstum spricht (Wetterling & Justus Liebig University Giessen, 2020; *Abbildung 8: Patientencharakteristika von CHD-Patienten und Abbildung 9: Merkmale der Gehirnentwicklung bei CHD-Patienten*). Dennoch sollte beachtet werden, dass ein nachträgliches Schädelwachstum nicht zwangsläufig mit einer normalen Gehirnentwicklung verbunden ist. Darüber hinaus beeinflusst die körperliche Entwicklung von Gewicht und Größe die Wachstumsentwicklung des Gehirns. Bei Kindern mit komplexen Herzvitien sind Gedeihstörungen weit verbreitet. Auch bei unserem Patientenkollektiv wurde zum Zeitpunkt von Stage II ein deutlich verringertes Körpergewicht im Vergleich mit den postnatalen Messungen dokumentiert. Dies kann auf Ernährungsschwierigkeiten, wie z. B. einen verminderten Saugreflex und eine Sondenernährung, eine Herzinsuffizienz, antimikrobielle Therapien und den Klinikaufenthalt zurückgeführt werden. Nach der durchgeführten Operation von Stage II kam es bei dem Patientenkollektiv zu einem Aufholwachstum. Insgesamt blieb das Gewicht aber im Vergleich mit gesunden Kindern unter der Norm. Bei Frühgeborenen wurde bereits gezeigt, dass es eine Verbindung zwischen Kopfumfang, körperlichem Wachstum und dem neurologischen Entwicklungsverlauf gibt (Ortinou et al., 2012). Verminderte globale und regionale Gehirnvolumina wurden bei Herzpatienten in verschiedenen Altersgruppen nachgewiesen und zwar vom Fötus (Rollins et al., 2021) über die Säuglingsperiode (Claessens et al., 2016) bis zur Adoleszenz (Rhein et al., 2014) und bis zum Erwachsenenalter (Kessler et al., 2020). Die vorliegenden Ergebnisse konnten dies für Herzpatienten im Grundschulalter bestätigen.

In der vorliegenden Studie konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit einem unauffälligen MRT im Schulalter im Vergleich mit denen mit einem pathologischen MRT signifikant höhere WPPSI-Score-Werte aufwiesen. Im Durchschnitt ergaben sich bei der WPPSI-III-Testung sehr erfreuliche Werte. Der mittlere WPPSI-III-Score der Herzpatienten lag bei 89,7 (SD 13,6), sodass der durchschnittliche IQ-Wert des untersuchten Patientenkollektivs im Normbereich lag. Patienten ohne pathologisches MRT im Schulalter hatten signifikant höhere WPPSI-III-Scores (IQ 96) als Patienten mit einem pathologischen MRT (IQ 85). IQ-Werte unter 85 liegen unterhalb der Norm (1 SD unter dem normalen Mittelwert). Zehn von insgesamt 33 Patienten (27 %) wiesen einen WPPSI-

III-Score < 85 auf, was einer bzw. zwei Standardabweichungen unter der Norm entspricht. Dabei gab es für alle dieser zehn Patienten signifikante Risikofaktoren für kognitive Beeinträchtigungen, wie beispielsweise einen verlängerten stationären Aufenthalt und postoperative Komplikationen. Bei sieben von diesen zehn Patienten wurden pathologische MRT-Befunde gefunden, wie Schlaganfall, Gliosen und Erweiterungen der Liquorräume.

Dabei ist es allerdings aktuell unklar, welche Verläufe die Entwicklungsstörungen in der Zukunft zeigen werden. Zu Beginn können sie oft subtil sein und ohne umfassende Entwicklungsdiagnostik übersehen werden. Eine unauffällige neurologische Untersuchung im Säuglingsalter schließt später auftretende Entwicklungsdefizite nicht aus. Andererseits können zerebrale Anomalien, die bei bildgebenden Verfahren festgestellt wurden, während der Neonatalperiode zunächst klinisch unbemerkt bleiben (Block et al., 2010).

Bereits vor kardiochirurgischen Eingriffen können bei Neugeborenen mit Herzerkrankungen neurologische Auffälligkeiten auftreten, wie muskuläre Hypotonie und/oder Trinkschwäche (Limperopoulos et al., 2000). Dabei wird angenommen, dass Beeinträchtigungen durch eine verzögerte Hirnreife oder längeren Krankenhausaufenthalt mit der Zeit abnehmen und abgeschwächt werden können. Demgegenüber können andere Beeinträchtigungen erst im Jugendalter mit den steigenden Anforderungen und verminderter Gehirnkonnektivität zum Vorschein kommen, sodass sie erst im zunehmenden Alter stärker in den Vordergrund treten. Ab der Adoleszenz werden komplexere Fähigkeiten relevanter, wie z. B. exekutive Funktionen, soziale Interaktionsfunktionen, Lesen und Schreiben und mathematische Fähigkeiten (Calderon & Bellinger, 2015). In diesen Bereichen bestehen bei Patienten mit komplexen Herzfehlern Defizite, die zu Schulproblemen und Schwierigkeiten im Alltag führen können. Obwohl die positiven Ergebnisse in der Studienkohorte ermutigend sind, sollten insbesondere bei den Kindern mit pathologischen MRT-Befunden Kontrollen durchgeführt werden. In der Adoleszenz können spätere Beeinträchtigungen und Verhaltensprobleme damit ganzheitlicher evaluiert werden (Jackson et al., 2021; Werninger et al., 2020).

Nach der International Cardiac Collaborative haben sich die frühen neurologischen Entwicklungsergebnisse für die Überlebenden einer Herzoperation im Säuglingsalter im Laufe der Jahre von 1996 bis 2009 jährlich mit einem Anstieg des MDI-Scores (Mental

Development Index, Bayley-II-Diagnostik) von 0,4 leicht verbessert (Gaynor et al., 2015). Diese Ergebnisse können durch die Fortschritte in der Intensivmedizin und die damit verbundenen Verbesserung der neuroprotektiven Strategien begründet werden (Hirsch et al., 2012). Eine verbesserte Überlebensrate und ein besseres Outcome und damit auch ein deutlicher Anstieg der Entwicklungs- und Intelligenzquotienten konnten auch in einer Metaanalyse nachgewiesen werden, in der die Veränderungen von Überlebensraten und die Entwicklung nach HLHS-Herzoperationen in den letzten zwei Jahrzehnten untersucht und mit Daten aus den Jahren 1980-2010 verglichen wurden (Sistino & Bonilha, 2012). Eine weitere Studie konnte zeigen, dass die Beeinträchtigung der neurologischen Entwicklung bei Norwood-Überlebenden stärker mit Patientenfaktoren und der Gesamtmorbidität im ersten Jahr assoziiert war als bei intraoperativen Behandlungsstrategien (Newburger et al., 2012).

Geringe Anstiege bei den Werten der motorischen und geistigen Entwicklung können möglicherweise auf Fortschritte bei den perioperativen neuroprotektiven Strategien zurückgeführt werden. Die betroffenen Kinder der vorliegenden Studie wurden alle im Zeitraum zwischen 2010-2018 operiert. Unabhängig von den nicht beeinflussbaren patientenspezifischen Variablen gehören ein präzises neurologisches Monitoring mit einer moderaten Hypothermie und einer selektiven Kopfperfusion, die perioperative Überwachung des Gehirns, eine kontrollierte Sauerstoffverabreichung, der gezielte Einsatz von zentral wirkenden Medikamenten und Nachsorgeuntersuchungen zum Standardprotokoll bei der Behandlung von Herzkindern. Die Überlebensrate von Herzkindern stieg durch die Fortschritte in der Pränataldiagnostik bei der Geburt und bei der perinatalen Behandlung in Kinderherzzentren auf 80-90 % (Yerebakan et al., 2016).

Zwei Drittel unserer Kohorte besuchten im schulpflichtigen Alter die Regelschule ohne eine zusätzliche Unterstützung. Knapp ein Drittel besuchte eine Regelschule und erhielt zusätzliche Unterstützung. Da das Ausmaß späterer Entwicklungsstörungen in einem Zusammenhang mit der Schwere der Herzerkrankung steht, haben insbesondere Kinder mit einem hypoplastischem Linksherzsyndrom und einer univentrikulären Morphologie ein erhöhtes Risiko (Marino et al., 2012). Das Risiko vergrößert sich bei einer zusätzlich bestehenden eingeschränkten Herzleistung durch eine damit verbundene verminderte Sauerstoffversorgung. Kinder mit einem hypoplastischen Linksherzsyndrom weisen in den ersten zwei bis drei Lebensjahren bis zur Durchführung der Fontan-Kompletierung (TCPC) eine verminderte Sauerstoffsättigung mit arteriellen Sätti-

gungswerten von 75-85 % auf. Darüber hinaus erfordert die Behandlung mehrere korrigierende Operationen, die mit wiederholten Krankenhausaufenthalten verbunden sind. Die Risikofaktoren für mögliche zerebrale Schädigungen addieren sich im Laufe des Lebens (Marelli et al., 2016). Deshalb sollte hinsichtlich der Komplexität der Erkrankung und der damit verbundenen prä-, peri- und postoperativen Einflussfaktoren das Risiko von später auftretenden neurologischen Folgeschäden (Mahle et al., 2000) nicht unterschätzt werden. Daher ist es wichtig, die Kinder für bundesweite Langzeitstudien zu gewinnen und individuell zu fördern.

In den letzten Jahren wurde die Bedeutung patientenspezifischer Faktoren für die neurokognitive Entwicklung immer deutlicher. Die Gehirnentwicklung wird nicht nur durch genetische Faktoren bestimmt, sondern auch durch Umweltfaktoren und andere biologische Prozesse beeinflusst (Silbereis et al., 2016). In der vorliegenden Studie wurde keine umfassende genetische Analyse durchgeführt. Kinder mit bekannten genetischen Defekten wurden ausgeschlossen.

Deshalb ist es unklar, inwieweit dabei vorhandene genetische Prädispositionen außerhalb der bekannten genetischen Syndrome sich auf die neurokognitive Entwicklung ausgewirkt haben. Patientenspezifische Faktoren könnten das Entwicklungspotenzial etwa durch Mutationen in Genen beeinflussen, die sowohl im Herzen als auch im Gehirn aktiv sind und strukturelle Veränderungen verursachen können (Homsy et al., 2015). Genetische Polymorphismen, etwa im Apolipoprotein E-Gen, könnten durch den Einfluss von Stressfaktoren zu Störungen bei den neuronalen Reparaturmechanismen führen (Gaynor et al., 2014). Der Genotyp kann das Ausmaß der neurologischen Widerstandsfähigkeit (Neuroresilienz) beeinflussen und dadurch auch die neuronalen Reparaturmechanismen nach einer Hirnverletzung beeinträchtigen (Gaynor et al., 2003). Frühere Studien konnten im Rahmen der Bayley Scales Studien eine Verbindung zwischen dem kognitiven Entwicklungsstand von Kleinkindern und dem ApoE-Gen nachweisen (Wright et al., 2003).

Anomalien des zentralen Nervensystems treten bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern verstärkt auf. Die häufig beschriebenen extrakardialen Fehlbildungen, wie die Dysgenese oder Agenesie des Corpus callosum im Zusammenhang mit dem hypoplastischen Linksherzsyndrom (Glauser et al., 1990), konnten in der vorliegenden Patientengruppe nicht festgestellt werden. Dabei ist es auch möglich, dass ein gemeinsamer ätio-

logischer Hintergrund gleichzeitig zu Herz- und Hirnveränderungen führt. Organogenetisch dauert die Entwicklung des zentralen Nervensystems deutlich länger als die des Herzens, was möglicherweise zu einer höheren Vulnerabilität des Gehirns gegenüber hämodynamischen Einflüssen führt.

Der insgesamt vergleichsweise hohe sozioökonomische Status der vorliegenden Patientenpopulation bzw. ihrer Eltern in Verbindung mit einem entsprechenden häuslichen Engagement und einem förderlichen Umfeld auch hinsichtlich der mütterlichen Belastung während der Schwangerschaft könnte sich günstig auf die Gesamtentwicklung ausgewirkt haben (Peyvandi et al., 2018). Denn die Entwicklung neurologisch gesunder Kinder wird maßgeblich durch eine feinfühlig und positive Eltern-Kind-Interaktion, hohe sozioökonomische Faktoren und positive psychosoziale Aspekte beeinflusst (Largo, 1997). Die mütterliche Bildung ist ein bekannter signifikanter Prädiktor für eine verbesserte Entwicklungsprognose und zwar sowohl hinsichtlich der genetischen Grundlagen als auch des psychosozialen Lernumfelds (Tong et al., 2007). Denn der sozioökonomische Status bezieht sich nicht nur auf das elterliche Erbgut, sondern auch auf das Umfeld, in dem das jeweilige Kind aufwächst (Scarr, 1992). Studien konnten zeigen, dass der Einfluss des sozioökonomischen Status auf die kindliche Entwicklung mit zunehmender kognitiver Einschränkung abnimmt (Largo et al., 1989). Je schwerwiegender die vorliegende Behinderung also ist, umso geringer fällt der Effekt von Therapien aus. Bei neurologisch gesunden Kindern wirken sich dagegen feinfühlig und positive Eltern-Kind-Interaktionen und ein hoher sozioökonomischer und psychosozialer Status stärker auf die Entwicklung des Kindes aus (Largo, 1997). Die sprachliche Entwicklung des Kindes ist das Ergebnis eines komplexen Lernprozesses, bei dem neben der endogenen neurologischen Sprachentwicklung auch exogenes Lernen durch soziale Interaktionen und Imitation eine wichtige Rolle spielen, was wiederum stark vom jeweiligen Umfeld abhängt. Darüber hinaus hat der sozioökonomische Status auch einen nachweisbaren Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern mit Herzerkrankungen (Cassedy et al., 2013).

Der beabsichtigte Vergleich zwischen den Untergruppen „Gießen-Hybrid“ und der klassischen Norwood-Operation konnte nicht durchgeführt werden, da die Anzahl der nach der Norwood-operierten Patienten ($n = 5$) im Vergleich mit der Anzahl der nach dem Gießen-Hybrid-Verfahren operierten Patienten ($n = 23$) zu gering war, um statistisch valide Aussagen treffen zu können (siehe Kapitel 7.1). Bei den Patienten der vorliegen-

den Studie konnte ein durchschnittlich gutes Outcome festgestellt werden. Der überwiegende Teil der Patienten der vorliegenden Studie wurde nach dem Gießen-Hybrid-Verfahren operiert. Daraus lässt sich zumindest ableiten, dass die Operationsmethode des Gießen-Hybrid-Verfahrens sich nicht negativ auf das Outcome der Patienten im Alter von sechs bis acht Jahren auswirkt.

Der Vorteil des Gießen-Hybrid-Verfahrens im Vergleich mit der primären Norwood-Therapie ist der weniger invasive Eingriff in der Neugeborenenzeit. Durch den Verzicht auf eine kardiopulmonale Bypass-Operation in der Neugeborenenzeit könnte das Gießen-Hybrid-Verfahren eine potenzielle Strategie für den Schutz des Gehirns sein (Bettina Reich et al., 2019). Weil das Gehirn in der perinatalen Phase eine höhere Vulnerabilität aufweist, könnte der spätere Einsatz der Herz-Lungen-Maschine und damit eine verringerte Gefahr von hypoxisch-ischämischen Ereignissen eine neuroprotektive Maßnahme sein (Beca et al., 2013). Außerdem sind vermutlich die kürzere postoperative Nachsorge nach dem Gießen-Hybrid-Verfahren und eine frühere Krankenhausentlassung gegenüber dem HLM-Einsatz für das herzerkrankte Neugeborene weniger belastend (Bettina Reich et al., 2019). Allerdings kann die beim Hybrid-Verfahren verwendete Aufrechterhaltung der fetalen Hämodynamik durch das Ductus-Stenting mit einer retrograden zerebralen Perfusion über den hypoplastischen Aortenbogen aufgrund von hämodynamischen Faktoren zu einer Verzögerung der Reifung der weißen und subkortikalen grauen Substanz führen. Deshalb sind weitere Forschungsarbeiten erforderlich, um das optimale Timing und die geeignete Vorgehensweise für den chirurgischen Eingriff ermitteln zu können. Dabei müssen neben patientenspezifischen Faktoren, wie beispielsweise dem Geburtsgewicht, auch anatomische Gegebenheiten und die Funktionsfähigkeit wichtiger Organsysteme berücksichtigt werden (Jonas, 2014).

7.1 Limitationen

Die vorliegende Studie weist einige Einschränkungen hinsichtlich ihrer Aussagekraft auf. Es besteht eine ungleiche Verteilung der Patienten auf die beiden Operationsverfahren „Norwood-Therapie“ und „Gießen-Hybrid-Verfahren“, wodurch der beabsichtigte Vergleich des neurologischen Outcomes bei den beiden Verfahren unter Einhaltung wissenschaftlicher Standards nicht durchgeführt werden konnte (siehe Kapitel 7 Diskussion). Außerdem unterscheiden sich einige Variablen zwischen beiden Zentren, was

möglicherweise zu einer Beeinflussung der Ergebnisse geführt hat. Der Hauptunterschied zwischen beiden Untersuchungsstandorten besteht vor allem in der Anzahl der Patienten. Im Zentrum A (Universitätsklinik Gießen) wurde eine größere Anzahl von Patienten ($n = 24$) im Vergleich mit dem Zentrum B (Kinderspital Zürich) ($n = 9$) nachuntersucht, weil in Zürich viele Eltern ein MRT im Schulalter für ihr Kind ablehnten und nur der Entwicklungsdiagnostik zustimmten. Durch die geringe Anzahl der Teilnehmer in Zürich könnten sich hauptsächlich solche Patienten an der Nachuntersuchung beteiligt haben, die bereits bessere Untersuchungsergebnisse bei der ersten Studie aufwiesen, was zu einer Verzerrung der Untersuchungsergebnisse führen könnte. Allerdings ergab sich bei den MRT-Befunden und den Entwicklungsparametern für das gesamte Patientenkollektiv am Untersuchungsstandort Zürich zum Zeitpunkt der ersten Studie (Patientenalter zwei bis drei Jahre) eine ähnliche Verteilung der MRT-Pathologien. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass an der Folgestudie nicht nur die leistungstärkeren Patienten teilgenommen haben, sodass es vermutlich nicht zu einer Verzerrung der Aussagekraft der Ergebnisse gekommen ist.

Um sicherzustellen, dass die volumetrischen Analysen vergleichbar waren, wurden zusätzlich retrospektiv neuroradiologisch unauffällige Hirnuntersuchungen gesunder Gleichaltriger als Kontrollgruppe ($n = 8$) verwendet. Bei diesen Kindern wurde aus anderen klinischen Gründen, wie dem Verdacht auf einen epileptischen Fokus oder Kopfschmerzen, eine Schädel-MRT-Untersuchung in der kinderneurologischen Abteilung durchgeführt.

Die vorliegende Studie richtete den Fokus auf Patienten mit HLHS als der komplexesten Form angeborener Herzfehler. Allerdings wurden auch wenige univentrikuläre Herzkinder einbezogen, was zu einer Heterogenität der Studienpopulation geführt hat. Insgesamt kann die Anzahl der in die Studie einbezogenen Patienten allerdings als gering betrachtet werden. Außerdem verweigerten einige Eltern die zerebrale MRT-Untersuchung ihrer Kinder, weshalb bei diesen Patienten nicht der vollständige Datensatz der Folgestudie erhoben werden konnte. In der Studie ergeben sich dadurch weniger statistische Vergleichsmöglichkeiten, wodurch ihre Aussagekraft begrenzt wird.

7.2 Ausblick

Durch die günstige Entwicklung von Kindern mit HLHS und die Reduktion der Mortalität rücken langfristig neurokognitive und psychosoziale Entwicklungsaspekte und die Lebensqualität in einem zunehmenden Maße in den Fokus der Erfolgsbewertung. Zukünftig können pränatale Untersuchungen weitere Einblicke in die hämodynamischen und neurologischen Reifungsprozesse ermöglichen. Dadurch könnten die prognostische Beurteilung und Optimierung der vorgeburtlichen Versorgung zukünftig verbessert werden. Die kontinuierliche Weiterentwicklung der genetischen Diagnostik und möglicher Prädispositionen könnte zu einer Verbesserung der genetischen Beratung beitragen. Perspektivisch könnten neuartige neuroprotektive Strategien in der Zukunft vielleicht bereits im pränatalen Stadium einen Eingriff ermöglichen, um die zerebrale Entwicklung und Reifung bei Kindern mit dem hypoplastischen Linksherzsyndrom zu verbessern und sie dadurch vor zentralnervösen Schäden zu schützen. Außerdem könnte die Identifikation spezifischer Biomarker für eine Detektion von zerebralen Schädigungen zukünftig zu einer genaueren prognostischen Beurteilung führen und neue Therapieoptionen für die Neuroprotektion eröffnen (Andropoulos et al., 2010).

Der Schutz des zentralen Nervensystems vor möglichen Schwankungen der Perfusion, langen Beatmungszeiten und Hypo- bzw. Hyperoxygenierung wird insgesamt als wichtiger protektiver Ansatz betrachtet. Eine optimale hämodynamische Situation mit einer geringen Rate von kardialen Reinterventionen und die Entwicklung weiterer neuroprotektiver Strategien sind erstrebenswert, um Einschränkungen beim Bereich der Neurokognition und der sensorischen und motorischen Funktionen verringern oder vermeiden zu können.

Das langfristige entwicklungsneurologische Outcome wirkt sich erheblich auf die schulische und berufliche Laufbahn, die Fähigkeit, ein eigenständiges Leben führen zu können, und die mögliche Lebensqualität aus. Die Ergebnisse zur vorliegenden Studienkohorte sind sehr erfreulich. Dabei sollte allerdings beachtet werden, dass die herzerkrankten Kinder zwar in der frühen Kindheit und im Schulalter gute Leistungen innerhalb der Norm erbracht haben, aber dennoch Beeinträchtigungen bei komplexeren Funktionen entwickeln können. Dazu gehören Störungen bei der Exekutivfunktion (Jackson et al., 2021), der Gedächtnisfunktion (Miatton et al., 2006) und die Entwicklung von Verhal-

tensproblemen, Angstzuständen und Autismus (Latal et al., 2009; Liamlahi et al., 2014). Solche Defizite würden zu großen schulischen und alltäglichen Schwierigkeiten für ältere Kinder und Jugendliche führen, wobei sie etwa mit schlechteren Schulabschlüssen in Verbindung gebracht werden.

Als Konsequenz der vorliegenden Studie können deshalb eine weitere entwicklungsneurologische Begleitung und Durchführung von Studien zur Erfassung der neurokognitiven Entwicklung von Herzpatienten vom Jugendalter bis zum Erwachsenenalter empfohlen werden. Regelmäßige und standardisierte entwicklungsneurologische Nachuntersuchungen mit einer entsprechenden Beratung und individuellen Förderung sind deshalb von besonderer Bedeutung. Idealerweise sollten diese Nachsorgeprogramme in einer Kombination mit den kardialen Kontrollen durchgeführt werden, um den zeitlichen Aufwand und die Anzahl der Kliniktermine und die damit verbundenen Belastungen möglichst gering zu halten. Denn psychosoziale Stressfaktoren wirken sich negativ auf die Entwicklung eines Kindes aus. Neben der etablierten kardiologischen Betreuung sind deshalb eine umfassende sozial- und entwicklungspädiatrische Nachsorge und Unterstützung von Anfang an wünschenswert.

Weitere Forschungsarbeiten sind erforderlich, um das optimale Timing und die geeignete Vorgehensweise beim chirurgischen Eingriff ermitteln zu können. Deshalb sollten weitere Studienteilnehmer gewonnen werden, die nach dem Norwood-Verfahren operiert wurden, um einen statistisch signifikanten Vergleich des Outcomes bei den beiden Operationsverfahren zu ermöglichen.

8. Zusammenfassung

Das hypoplastische Linksherzsyndrom ist ein komplexer angeborener Herzfehler, der sich bei ca. 2-4 % aller angeborenen Herzfehler auftritt. Ohne eine operative Behandlung sind die betroffenen Kinder nicht überlebensfähig. In den letzten Jahrzehnten sind die Überlebensraten deutlich angestiegen; u. a. durch die verbesserte Pränataldiagnostik, die spezialisierte Betreuung in Perinatalzentren und die Optimierung der chirurgischen und intensivmedizinischen Maßnahmen. Dabei sollte beachtet werden, dass Patienten mit Einkammerherzen ein höheres Risiko für multiple Gefahrenfaktoren aufweisen. Beide Operationsverfahren, das Gießen-Hybrid-Verfahren und die Norwood-Prozedur, sind mit verschiedenen prä-, peri- und postoperative Risiken verbunden, zu denen auch zerebrale Schädigungen gehören. Die zugrundeliegende Herzkrankheit beeinflusst die Entwicklung des Gehirns und seine zerebrale Funktionalität über die gesamte Lebensspanne. Bereits postnatal können bei Kindern mit schweren angeborenen Herzfehlern Veränderungen im Hirnwachstum und bei der Reifung festgestellt werden. Ein reduziertes Hirnvolumen und eine höhere Prävalenz von Hirnläsionen konnten bei Schulkindern mit komplexen angeborenen Herzfehlern mit einer beeinträchtigten neurokognitiven Entwicklung in Zusammenhang gebracht werden.

Das Hauptziel der vorliegenden Studie bestand darin, dass entwicklungsneurologische Outcome und die Häufigkeit und Art von zerebralen Schädigungen bei einer großen Gruppe von Kindern mit HLHS zu untersuchen, die in der neueren Operationsära hauptsächlich mit dem Gießen-Hybrid-Verfahren korrigiert wurden. Trotz aller Herausforderungen zeigten die Kinder mit univentrikulären Herzen im Alter von sechs bis acht Jahren im Allgemeinen eine günstige Entwicklung. In der vorliegenden Kohorte besuchten etwa zwei Drittel der Schülerinnen und Schüler in ihrer Grundschulzeit allgemeine Schulen ohne zusätzliche schulische Unterstützung, während weniger als ein Drittel eine zusätzliche Unterstützung durch einen Schulhelfer erhielt. Eine landesweite Standardisierung ist erforderlich, um die Ergebnisse dieser Hochrisikogruppe von Kindern mit angeborenen Herzfehlern verbessern zu können. Regelmäßige Nachuntersuchungen sind unerlässlich, um die Entwicklung dieser Patientengruppe genauer begleiten und erforschen zu können.

9. Summary

The hypoplastic left heart syndrome is a complex congenital heart defect, accounting for 2-4 % of all congenital heart defects. Without surgical intervention, affected children are not viable. In recent decades, survival rates have significantly increased, due in part to improved prenatal diagnostics, specialized care in perinatal centers, and optimization of surgical and intensive care measures. It should be noted that patients with single ventricles have a higher risk of multiple risk factors. Both surgical procedures, the Norwood procedure and the hybrid procedure, are associated with various pre-, peri-, and postoperative risks, including cerebral injuries. The underlying heart disease influences brain development and cerebral functionality throughout life. Postnatally, changes in brain growth and maturation can be observed in children with severe congenital heart defects. Reduced brain volume and a higher prevalence of brain lesions have been associated with impaired neurocognitive development in school-age children with complex congenital heart defects.

The main aim of the present study was to investigate the developmental neurological outcome and the frequency and nature of cerebral injuries in a large group of children with hypoplastic left heart syndrome, primarily corrected with the Giessen hybrid procedure in the recent surgical era. Despite all challenges, children with univentricular hearts generally showed favorable development at the age of six to eight years. In the present cohort, approximately two-thirds of the students attended mainstream schools during their elementary school years without additional educational support, while less than one-third received additional support from a classroom assistant. Nationwide standardization is required to improve the outcomes of this high-risk group of children with congenital heart defects. Regular follow-up examinations are essential to more closely monitor and research the development of this patient group.

10. Abkürzungsverzeichnis

A. c.	Arteria cerebri
AG	Allgemeine Sprachskala
APGAR Score	zur Beurteilung der postnatalen Adaptation eines Neugeborenen, Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration
ASD	Atriumseptumdefekt
CHD	Congenital Heart Disease
CPB	cardiopulmonary bypass, Kardiopulmonaler Bypass
DA	Ductus arteriosus Botalli
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
HAWIVA-III	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest
HLHC	Hypoplastischer Linksherzkomplex
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HT	Handlungsteil
IQ	Intelligenzquotient
IQR	Interquartilsabstand
KU	Kopfumfang
LPA	Linke Pulmonalarterie
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
PDA	persistierender Ductus arteriosus Botalli
PQLR	proportionales Odds-Logistik-Regressionsmodell
PTFE	Polyfluortetraethylen
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
RACHS	Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery
RPA	Rechte Pulmonalarterie
SD	Standardabweichung
SES	Socio-Economic-Status, Sozioökonomischer Status
TBV	total brain volume, totales Gehirnvolumen
TCPC	total cavopulmonary connection; totale cavopulmonale Anastomose
UVH	Univentrikuläres Herz
VG	Verarbeitungsgeschwindigkeit
VT	Verbalteil

WMI	White Matter Injury
WMV.....	white matter volume, weißes Hirnvolumen
WPPSI-III-Test.....	Wechsler-Preschool and Primary Scale of Intelligence-III
ZNS	Zentrales Nervensystem

11. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: SCHEMAZEICHNUNG DES HLHS (CLAUSSEN ET AL. (2007): HERZ , S. 227)...	4
ABBILDUNG 2: DARSTELLUNG DER NORWOOD I OPERATION; A: KLASSISCHE NORWOOD-OPERATION MIT MODIFIZIERTEM BLALOCK-TAUSSIG-SHUNT, B: NORWOOD-OPERATION MIT SANO-SHUNT (HAAS & KLEIDEITER (2011): KINDERKARDIOLOGIE).	6
ABBILDUNG 3: DARSTELLUNG DER NORWOOD II OPERATION (HAAS & KLEIDEITER (2011): KINDERKARDIOLOGIE).	7
ABBILDUNG 4: DARSTELLUNG DER NORWOOD III OPERATION: TOTALE CAVOPULMONALE ANASTOMOSE BEI HLHS; A: INTRAKARDIALER TUNNEL; B: EXTRAKARDIALES CONDUIT (HAAS & KLEIDEITER (2011): KINDERKARDIOLOGIE).	8
ABBILDUNG 5: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER PALLIATION DES HLHS MIT DEM GIEßEN-HYBRID-VERFAHREN (HAAS & KLEIDEITER (2011): KINDERKARDIOLOGIE).	9
ABBILDUNG 6: ENTWICKLUNGSNEUROLOGISCHES OUTCOME VON HERZPATIENTEN.....	50
ABBILDUNG 7: BOXPLOT ZUR GEHIRNMORPHOMETRIE VON CHD-PATIENTEN VERSUS GESUNDEN KONTROLLPERSONEN	50
ABBILDUNG 8: PATIENTENCHARAKTERISTIKA VON CHD-PATIENTEN.....	51
ABBILDUNG 9: MERKMALE DER GEHIRNENTWICKLUNG BEI CHD-PATIENTEN	52
ABBILDUNG 10: ZUSTAND NACH ISCHÄMISCHEN INFARKT RECHTS MIT PARENCHYMDEFEKTEN; AXIALER HIRNSCHNITT, T2-WICHTUNG.	53
ABBILDUNG 11: FOKALE LÄSIONEN IN DER ZENTRALEN WEIßEN SUBSTANZ (WMI) BILATERAL; AXIALER HIRNSCHNITT, T2-WICHTUNG.	53
ABBILDUNG 12: ERWEITERTE INNERE LIQUORRÄUME (VENTRIKULOMEGALIE); CORONARER (LINKS) UND SAGITALER HIRNSCHNITT, T2-WICHTUNG.	54
ABBILDUNG 13: NORMALBEFUND EINES HERZKINDES, CORONARER HIRNSCHNITT, T2-WICHTUNG.	54
TABELLE 1: PATIENTENCHARAKTERISTIKA.....	46
TABELLE 2: ÜBERSICHT ÜBER PATHOLOGISCHE MRT BEFUNDE BEI CHD-PATIENTEN.	46
TABELLE 3: GESCHÄTZTE ODDS RATIO (OR) UND 95%-KONFIDENZINTERVALL FÜR EINEN HÖHEREN SCHULFORMSCORE.....	46
TABELLE 4: KARDIOCHIRURGISCHE PROZEDUREN.....	47
TABELLE 5: GEHIRNMORPHOMETRIE VON CHD-PATIENTEN VERSUS GESUNDEN KONTROLLPERSONEN	48
TABELLE 6 : KLINISCHE VARIABLEN DER PATIENTEN WÄHREND DER DREISTUFIGEN PALLIATION	48
TABELLE 7: VERGLEICH VON CHD-PATIENTEN MIT NORMALEM UND PATHOLOGISCHEM MRT BEFUND IM SCHULALTER.....	49

12. Tabellen

Tabelle 1: Patientencharakteristika

Variable	Gesamt	NA(%)
n	33	
CHD		0.0
HLHC	4 (12.1)	
HLHS	24 (72.7)	
UVH	5 (15.2)	
weiblich = ja (%)	13 (39.4)	0.0
fetale Diagnose = ja (%)	19 (57.6)	0.0

Tabelle 1: Anzahl der Patienten (n), Prozentwert in Klammern (%)

Tabelle 2: Übersicht über pathologische MRT Befunde bei CHD-Patienten.

Zeitpunkt	Variable	n (%)	NA(%)
	n	33	
MRT I	beliebige Pathologie = ja	13 (39.4)	0.0
	subakuter Schlaganfall = ja	7 (21.2)	0.0
	Schädigung der weißen Hirnsubstanz = ja	4 (12.1)	0.0
	Liquorraum-Erweiterung = ja	3 (9.1)	0.0
	Hirnatrophie = ja	2 (6.1)	0.0
MRT II	beliebige Pathologie = ja	19 (57.6)	0.0
	subakuter Schlaganfall = ja	8 (24.2)	0.0
	Schädigung der weißen Hirnsubstanz = ja	12 (36.4)	0.0
	Liquorraum-Erweiterung = ja	4 (12.1)	0.0
	Hirnatrophie = ja	5 (15.2)	0.0

Tabelle 2: MRT I: Untersuchung im Alter von 2-3 Jahren, MRT II: Untersuchung im Schulalter. Mehrfachnennungen möglich. NA: not available, nicht verfügbar

Tabelle 3: Geschätzte Odds Ratio (OR) und 95%-Konfidenzintervall für einen höheren Schulformscore

Variable	OR	95%CI	p-value
WPPSI-III	1.093	Von 1.019 bis 1.189	0.021
Path MRT II = 1	0.423	Von 0.069 bis 2.222	0.32

Tabelle 4: Kardiochirurgische Prozeduren

Zeitpunkt	Variable	Gesamt	NA(%)
	n	33	
	Gestationsalter [Woche] (Median [IQR])	39.00 [38.00, 40.00]	0.0
	Geburtsgewicht (g), (Median [IQR])	3140.00 [2965.00, 3580.00]	
Perinatal	Prenatale Diagnose, CHD = ja(%), n (%)	19 (57.6)	
	APGAR 5 min (%)		3.0
	8	3 (9.4)	
	9	18 (56.2)	
	10	11 (34.4)	
	APGAR 10 min (%)		3.0
	8	2 (6.2)	
	9	15 (46.9)	
	10	15 (46.9)	
		Nabelschnur-pH (MW (SD))	7.31 (0.07)
Stage I	Alter [Tage] (Median [IQR])	6.00 [3.00, 57.00]	6.1
	RACHS score (%)		6.1
	3	23 (74.2)	
	4	3 (9.7)	
	6	5 (16.1)	
	Operationsverfahren (%)		0.0
	Hybrid Verfahren	23 (69.7)	
	Norwood Verfahren	5 (15.2)	
	Anderes Verfahren	3 (9.1)	
	Kein Verfahren	2 (6.1)	
	Anzahl Re-Operationen (%)	9 (27.3)	0.0
	Anzahl Re-Interventionen (%)	14 (42.4)	0.0
Stage II	Alter [Monate] (Median [IQR])	4.70 [4.07, 6.47]	0.0
	RACHS score (%)		0.0
	2	2 (6.1)	
	3	1 (3.0)	
	4	6 (18.2)	
	6	24 (72.7)	
	Operationsverfahren (%)		0.0
	Comprehensive Stage II	23 (69.7)	
	Norwood	5 (15.2)	
	Glenn	5 (15.2)	
	Anzahl Re-Operationen (%)	10 (30.3)	0.0
	Anzahl Re-Interventionen (%)	11 (33.3)	0.0
Stage III	Alter [Monate] (Median [IQR])	34.07 [29.83, 40.01]	0.0
	RACHS score = 3 (%)	33 (100.0)	0.0
	Fontan-Operation (%)	32 (97.0)	0.0
	Anzahl Re-Operationen (%)	4 (12.1)	0.0
	Anzahl Re-Interventionen (%)	15 (45.5)	0.0

Tabelle 4: Anzahl der Patienten n, Prozentwert in Klammern (%), RACHS, Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery

Tabelle 5: Gehirnmorphometrie von CHD-Patienten versus gesunden Kontrollpersonen

Variable	CHD Patienten	Kontrollpersonen	NA(%)	Expl. P-Wert
n	33	8		
Alter [Jahre] (MW(SD))	6.8 (\pm 0.7)	7.4 (\pm 1.7)	0.0	0.447
Gesamtvolumen Hirnsubstanz [mm ³ /1000] (MW (SD))	1049.71 (111.44)	1215.00 (94.48)	0.0	<0.001
Gesamtvolumen graue Substanz [mm ³ /1000] (MW (SD))	681.44 (72.10)	775.45 (63.04)	0.0	0.002
Gesamtvolumen subkortikale graue Substanz [mm ³ /1000] (MW (SD))	50.49 (5.31)	56.88 (3.78)	0.0	0.001
Gesamtvolumen weiße Substanz [mm ³ /1000] (MW (SD))	353.56 (42.99)	420.75 (36.49)	0.0	<0.001
Liquorvolumen (innere und äußere Liquorräume) [mm ³ /1000] (MW (SD))	19.13 (9.62)	14.04 (5.94)	0.0	0.146

Tabelle 5: Explorativer P-Wert basierend auf Wilcoxon-Rangsummentest

Tabelle 6 : Klinische Variablen der Patienten während der dreistufigen Palliation

Variable	Gesamt	NA(%)
n	33	
Anzahl der Operationen, Median [IQR]	3 [3,4]	0.0
Anzahl Re-Operationen, Median [IQR]	1 [0,1]	0.0
Anzahl Re-Interventionen, Median [IQR]	1 [0,3]	0.0
CPB Zeit (min), MW (SD)	337 (72)	3.0
ACT Zeit (min), MW (SD)	66 (51)	3.0
DHCA (%), n (%)	7 (23.3)	9.1
Intubation (Tage), MW (SD)	6.4 (5.2)	3.0
Intensivstation Aufenthalt (Tage), MW (SD)	31.0 (17.6)	3.0
Krankenhausaufenthaltsdauer (Tage), MW (SD)	81.2 (34.2)	12.1
ECMO (%), n (%)	1 (3)	0.0
Reanimation (%), n (%)	4 (12)	0.0
Medikamentenanzahl Stage I, MW (SD)	2.9 (1.1)	3.0
Medikamentenanzahl Stage II, MW (SD)	4.1 (1.4)	0.0
Medikamentenanzahl Stage III, MW (SD)	3.4 (1.1)	0.0
ND WPPSI-III, MW (SD)	89.7 (13.6)	3.0

Tabelle 6: ACT: aortic clamp time, Aortenabklemmzeit; CPB: Cardiopulmonary bypass, Kardiopulmonaler Bypass; DHCA: deep-hypothermic cardiac arrest, hypothermischer Herzstillstand; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation, Extrakorporale Membranoxygenierung; IQR: interquartile range, Interquartilabstand; NA. not available, nicht verfügbar; ND: neurodevelopmental, neurologische Entwicklung; SD: standard deviation, Standardabweichung; WPPSI-III: Wechsler-Preschool and Primary Scale of Intelligence- third edition.

Tabelle 7: Vergleich von CHD-Patienten mit normalem und pathologischem MRT Befund im Schulalter

Variable	Gesamt	Normal-befund MRT II	Pathologisches MRT II	NA (%)	Expl. P-Wert
n	33	14	19		
weiblich = ja (%)	13 (39,4)	4 (28.6)	9 (47.4)	0.0	0.310
SES Mutter (Median [IQR])	3.00 [3.00, 5.00]	3.00 [3.00, 5.00]	4.00 [3.00, 5.50]	0.0	0.402
SES Mutter (%)				0.0	0.066
1	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (5.3)		
2	3 (9.1)	2 (14.3)	1 (5.3)		
3	13 (39.4)	6 (42.9)	7 (36.8)		
4	2 (6.1)	0 (0.0)	2 (12.5)		
5	9 (27.3)	6 (42.9)	3 (15.8)		
6	5 (15.2)	0 (0.0)	5 (26.3)		
APGAR 5 min (%)				3.0	0.769
8	3 (9.4)	2 (14.3)	1 (5.6)		
9	18 (56.2)	7 (50.0)	11 (61.1)		
10	11 (34.4)	5 (35.7)	6 (33.3)		
APGAR 10 min (%)				3.0	0.639
8	2 (6.2)	1 (7.1)	1 (5.6)		
9	15 (46.9)	5 (35.7)	10 (55.6)		
10	15 (46.9)	8 (57.1)	7 (38.9)		
Krankenhausaufenthaltsdauer [Tage] (MW (SD))	81.21(34.19)	74.31 (29.33)	86.81 (37.68)	12.1	0.483
Intensivstationaufenthaltsdauer [Tage] (MW(SD))	30.97 (17.61)	27.79 (14.77)	33.44 (19.59)	3.0	0.361
Anzahl Operationen (Median [IQR])	3.00 [3.00, 4.00]	3.00 [3.00, 4.00]	4.00 [3.00, 4.50]	0.0	0.051
Anzahl Re-Interventionen (Median [IQR])	1.00 [0.00, 3.00]	1.00 [0.00, 1.75]	1.00 [1.00, 4.00]	0.0	0.063
Intubation [Tage] (MW(SD))	6.43 (5.17)	5.63 (4.70)	7.05 (5.56)	3.0	0.361
ECMO = ja (%)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0.0	1.000
Reanimation = ja (%)	4 (12.1)	0 (0.0)	4 (21.1)	0.0	0.119
Schulscore (%)				0.0	0.231
2	3 (9.1)	0 (0.0)	3 (15.8)		
3	9 (27.3)	3 (21.4)	6 (31.6)		
4	21 (63.6)	11 (78.6)	10 (52.6)		
ND WPPSI-III (MW (SD))	89.7 (13.6)	96.1 (13.2)	85.1 (12.4)	3.3	0.030

Tabelle 7: Explorativer P-Wert basierend auf den exakten Fisher-Test für kategoriale Variablen und auf den Wilcoxon-Rangsummentest für kontinuierliche Variablen.

13. Abbildungen

Abbildung 6: Entwicklungsneurologisches Outcome von Herzpatienten

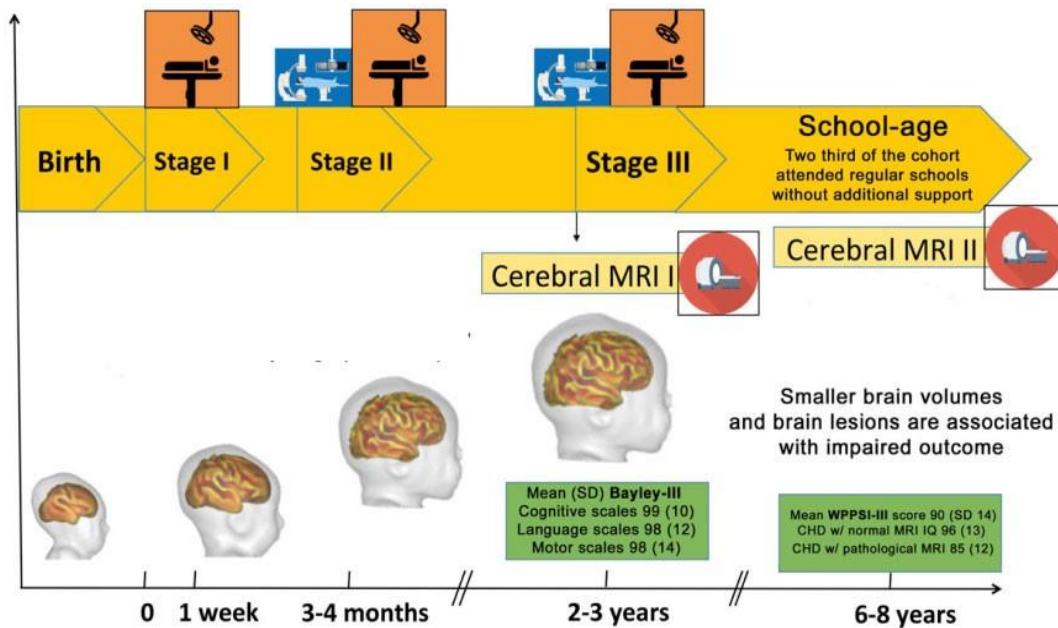


Abbildung 7: Boxplot zur Gehirnmorphometrie von CHD-Patienten versus gesunden Kontrollpersonen

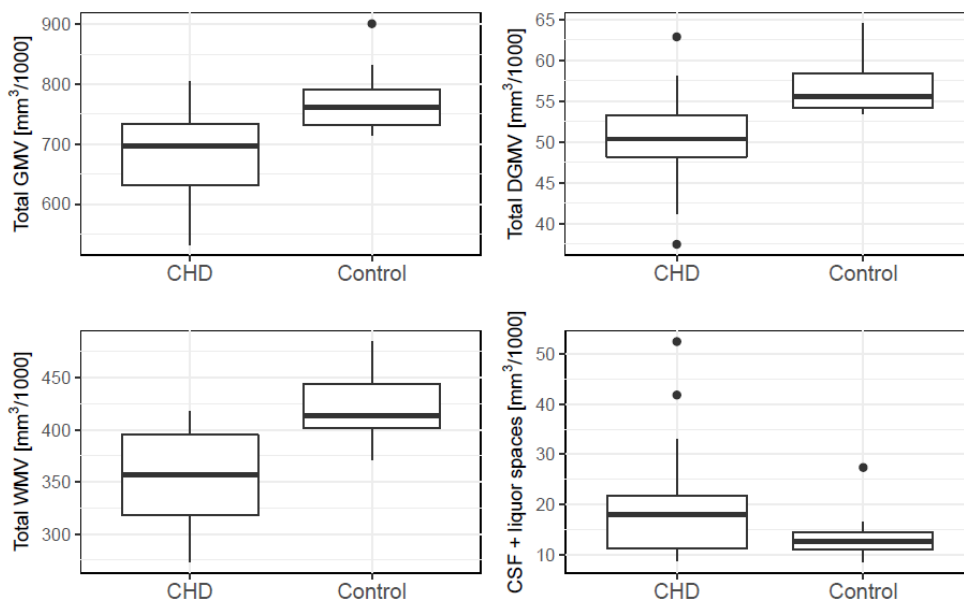


Abbildung 7: Boxplot zum Gesamtvolumen der grauen Substanz (GMV, grey matter volume), Gesamtvolumen der subkortikalen grauen Substanz (DGMV, deep grey matter volume), Gesamtvolumen der weißen Substanz (WMV, white matter volume) und zum Liquorvolumen (innere und äußere Liquorräume, CSF, cerebrospinal fluid) für CHD-Patienten und gesunde Kontrollpersonen (Control) im Schulalter.

Abbildung 8: Patientencharakteristika von CHD-Patienten

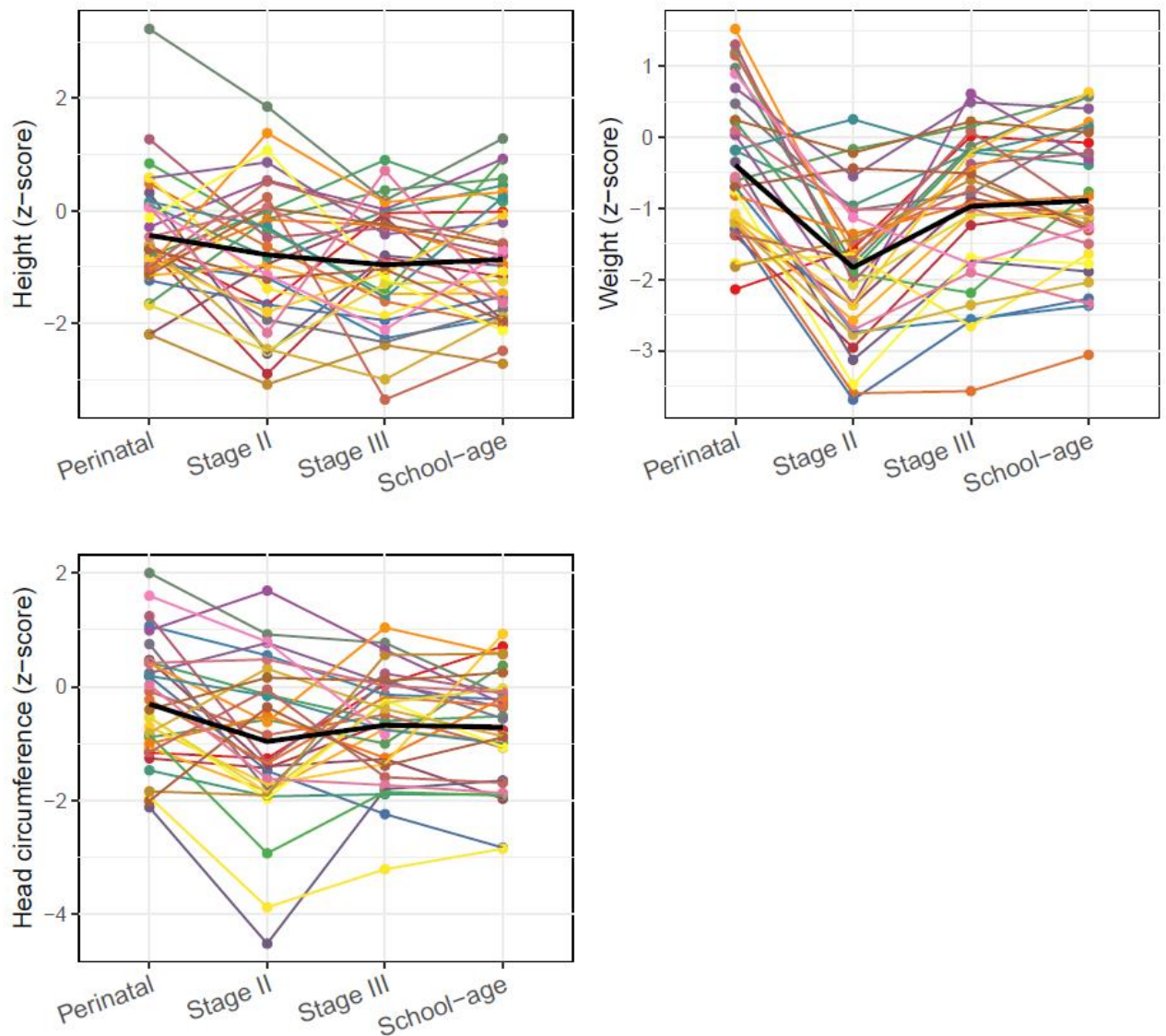


Abbildung 8: Standardisierte Werte für Größe (Height), Gewicht (Weight) und Kopfumfang (Head circumference) von CHD-Patienten, gemessen zur Perinatalzeit (perinatal), zum Zeitpunkt von Stage II, Stage III und im Schulalter (school-age). Die schwarze Linie zeigt den Mittelwert an.

Abbildung 9: Merkmale der Gehirnentwicklung bei CHD-Patienten

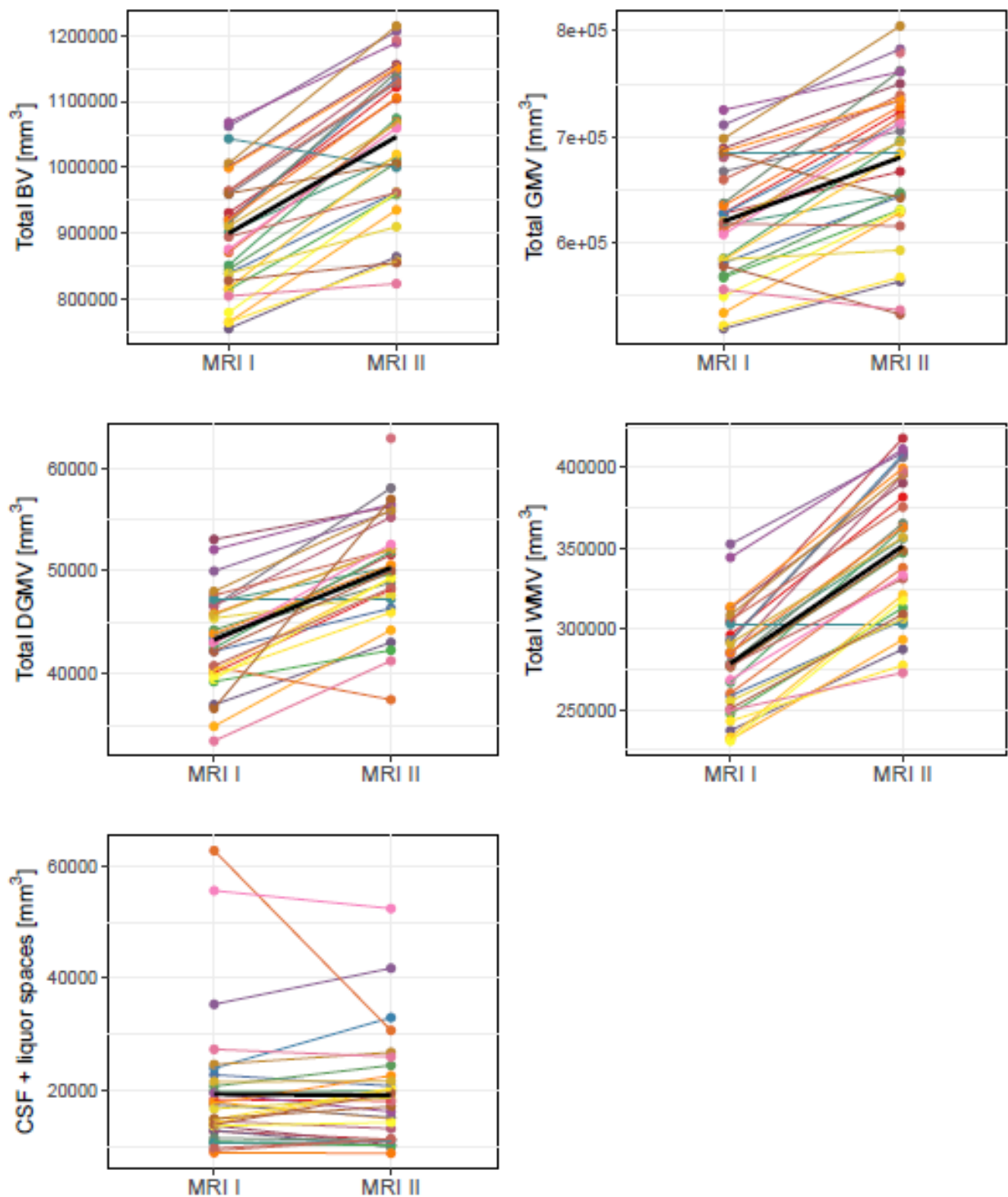


Abbildung 9: Merkmale der Gehirnentwicklung von CHD-Patienten gemessen zum Zeitpunkt des MRT (MRI) I mit 2-3 Jahren und zum Zeitpunkt des MRT (MRI) II im Schulalter. Die schwarze Linie zeigt den Mittelwert an.

14. MRT-Bilder

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

Abbildung 10: Zustand nach ischämischen Infarkt rechts mit Parenchymdefekten; axialer Hirnschnitt, T2-Wichtung.

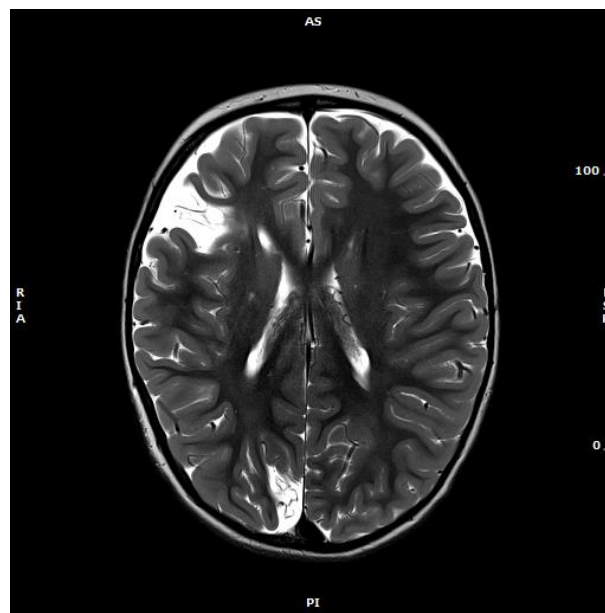


Abbildung 11: Fokale Läsionen in der zentralen weißen Substanz (WMI) bilateral; axialer Hirnschnitt, T2-Wichtung.

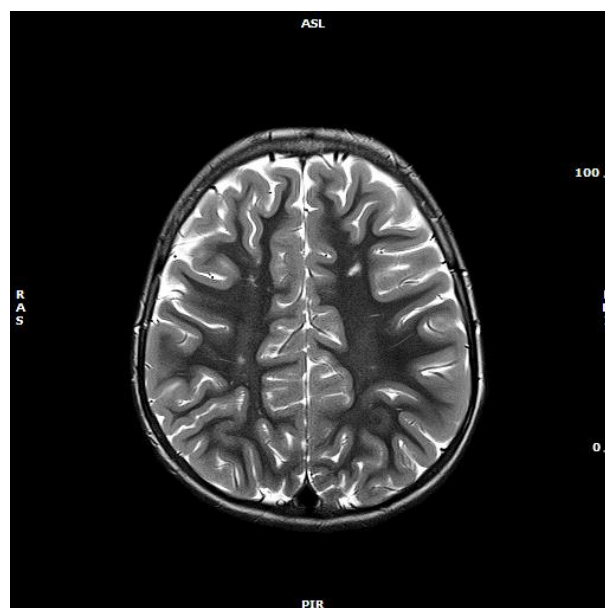


Abbildung 12: Erweiterte innere Liquorräume (Ventrikulomegalie); coronarer (links) und sagitaler Hirnschnitt, T2-Wichtung.

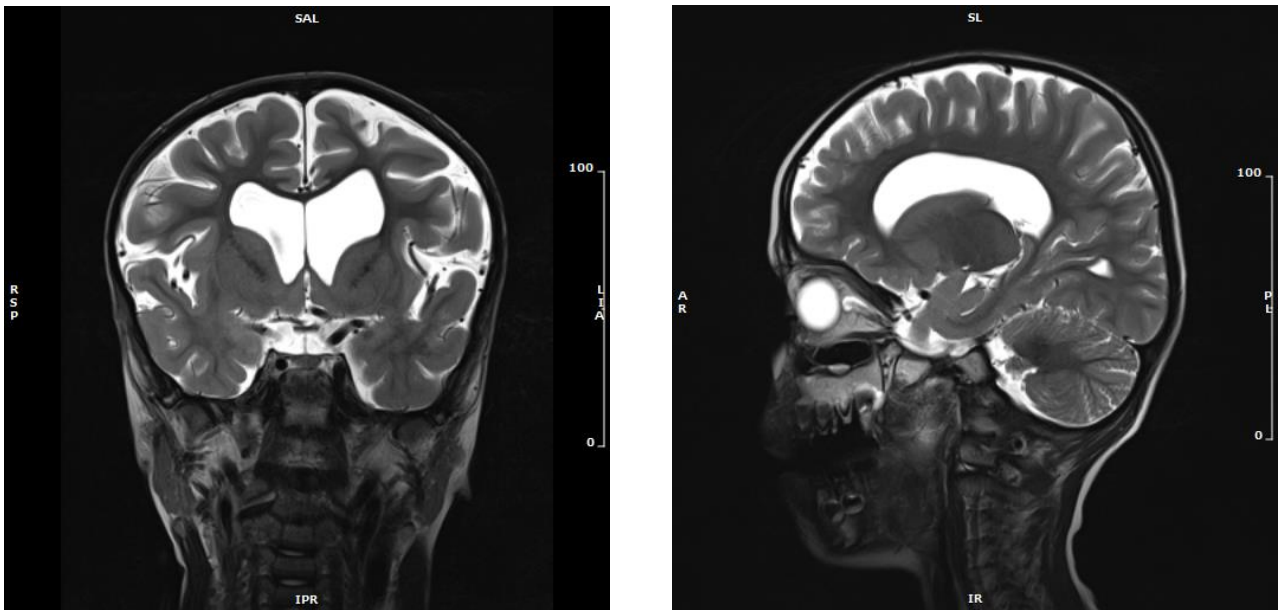
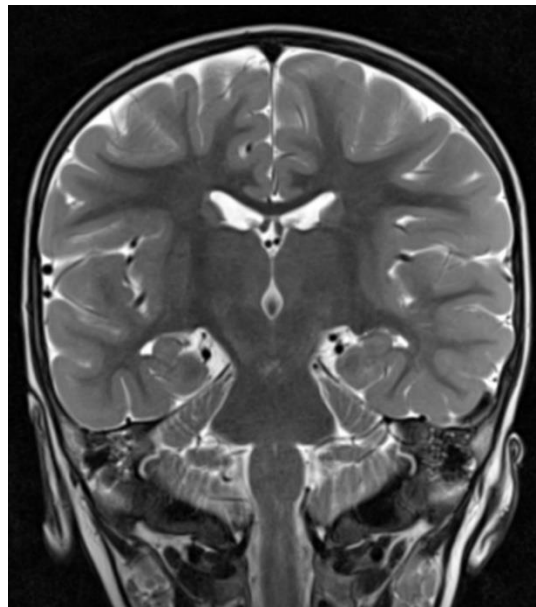


Abbildung 13: Normalbefund eines Herzkinde, coronarer Hirnschnitt, T2-Wichtung.



15. Literaturverzeichnis

- Andropoulos, D. B [Dean B.], Brady, K. M., Easley, R. B. & Fraser, C. D. (2010). Neuroprotection in Pediatric Cardiac Surgery: What is On the Horizon? *Prog Pediatr Cardiol*, 29(2), 113–122. <https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2010.06.005>
- Beca, Gunn, J. K [J. K.], Coleman, L [L.], Hope, A [A.], Reed, P. W [P. W.], Hunt, R. W [R. W.], Finucane, K [K.], Brizard, C [C.], Dance, B [B.] & Shekerdemian, L. S [L. S.] (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. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001089>
- Beca, J [John], Gunn, J. K [Julia K.], Coleman, L [Lee], Hope, A [Ayton], Reed, P. W [Peter W.], Hunt, R. W [Rodney W.], Finucane, K [Kirsten], Brizard, C [Christian], Dance, B [Briana] & Shekerdemian, L. S [Lara S.] (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. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001089>
- Bertholdt, Latal, B [B.], Liamlahi, R [R.], Pretre, R., Scheer, I [I.], Goetti, R., Dave, H [H.], Bernet, V [V.], Schmitz, A., Rhein, M. von [M.] & Knirsch, W [W.] (2014). Cerebral lesions on magnetic resonance imaging correlate with preoperative neurological status in neonates undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *European journal of cardiothoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 45(4), 625–632. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt422>
- Block, A. J., McQuillen, P. S [P. S.], Chau, V [V.], Glass, H., Poskitt, K. J., Barkovich, A. J [A. J.], Esch, M., Soulikias, W., Azakie, A [A.], Campbell, A [A.] & Miller, S. P [S. P.] (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. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.03.035>
- Bove, E. L. & Lloyd, T. R. (1996). Staged reconstruction for hypoplastic left heart syndrome. Contemporary results. *Annals of surgery*, 224(3), 387–94; discussion 394–5. <https://doi.org/10.1097/00000658-199609000-00015>
- Brosig, C., Mussatto, K., Hoffman, G., Hoffmann, R. G., Dasgupta, M., Tweddell, J. & Ghannayem, N. (2013). Neurodevelopmental outcomes for children with hypoplastic left heart syndrome at the age of 5 years. *Pediatr Cardiol*, 34(7), 1597–1604. <https://doi.org/10.1007/s00246-013-0679-3>
- Brossard-Racine, M., Du Plessis, A. J., Vezina, G., Robertson, R., Bulas, D., Evangelou, I. E., Donofrio, M., Freeman, D. & Limperopoulos, C [C.] (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. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3903>
- Brossard-Racine, M., Du Plessis, A., Vezina, G., Robertson, R., Donofrio, M., Tworetzky, W [W.] & Limperopoulos, C [C.] (2016). Brain Injury in Neonates with Complex Congenital Heart Disease: What Is the Predictive Value of MRI in the Fetal Period? *AJNR. American journal of neuroradiology*, 37(7), 1338–1346. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4716>
- Bucholz, E. M., Sleeper, L. A [Lynn A.], Goldberg, C. S [Caren S.], Pasquali, S. K., Anderson, B. R., Gaynor, J. W [J. William], Cnota, J. F. & Newburger, J. W [Jane W.] (2020). Socioeconomic Status and Long-term Outcomes in Single Ventricle Heart Disease. *Pediatrics*, 146(4). <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1240>

- Calderon, J. & Bellinger, D. C. (2015). Executive function deficits in congenital heart disease: why is intervention important? *Cardiology in the young*, 25(7), 1238–1246. <https://doi.org/10.1017/S1047951115001134>
- Cassedy, A., Drotar, D., Ittenbach, R., Hottinger, S., Wray, J., Wernovsky, G [Gil], Newburger, J. W [Jane W.], Mahony, L., Mussatto, K., Cohen, M. I. & Marino, B. S [Bradley S.] (2013). The impact of socio-economic status on health related quality of life for children and adolescents with heart disease. *Health and quality of life outcomes*, 11, 99. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-99>
- Claessens, N. H. P., Moeskops, P., Buchmann, A., Latal, B [Beatrice], Knirsch, W [Walter], Scheer, I [Ilanina], Išgum, I., Vries, L. S. de, Benders, M. J. N. L. & Rhein, M. von [Michael] (2016). Delayed cortical gray matter development in neonates with severe congenital heart disease. *Pediatr Res*, 80(5), 668–674. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.145>
- Claussen, C. D., Miller, S [Stephan], Fenchel, M., Kramer, U. & Riessen, R. (2007). *Herz*. Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-002-23555>
- Donofrio, M. T [Mary T.], Duplessis, A. J. & Limperopoulos, C [Catherine] (2011). Impact of congenital heart disease on fetal brain development and injury. *Current opinion in pediatrics*, 23(5), 502–511. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32834aa583>
- Feinstein, J. A., Benson, D. W [D. Woodrow], Dubin, A. M., Cohen, M. S., Maxey, D. M., Mahle, W. T [William T.], Pahl, E., Villafañe, J., Bhatt, A. B., Peng, L. F., Johnson, B. A., Marsden, A. L., Daniels, C. J., Rudd, N. A., Caldarone, C. A., Mussatto, K. A., Morales, D. L., Ivy, D. D., Gaynor, J. W [J. William], . . . Martin, G. R. (2012). Hypoplastic left heart syndrome: current considerations and expectations. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(1 Suppl), S1-42. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.022>
- Fuller, S., Nord, A. S [Alex S.], Gerdes, M [Marsha], Wernovsky, G [Gil], Jarvik, G. P [Gail P.], Bernbaum, J [Judy], Zackai, E. & Gaynor, J. W [James William] (2009). Predictors of impaired neurodevelopmental outcomes at one year of age after infant cardiac surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 36(1), 40–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.02.047>
- Furck, A. K [Anke Katharina], Uebing, A., Hansen, J. H [Jan Hinnerk], Scheewe, J., Jung, O., Fischer, G., Rickers, C., Holland-Letz, T. & Kramer, H.-H. (2010). Outcome of the Norwood operation in patients with hypoplastic left heart syndrome: a 12-year single-center survey. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 139(2), 359–365. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.07.063>
- Galli, K. K., Zimmerman, R. A., Jarvik, G. P [Gail P.], Wernovsky, G [Gil], Kuypers, M. K., Clancy, R. R [Robert R.], Montenegro, L. M., Mahle, W. T [William T.], Newman, M. F., Saunders, A. M., Nicolson, S. C [Susan C.], Spray, T. L [Thomas L.] & Gaynor, J. W [J. William] (2004). Periventricular leukomalacia is common after neonatal cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 127(3), 692–704. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2003.09.053>
- Gaynor, J. W [J. W.], Stopp, C [C.], Wypij, D [D.], Andropoulos, D. B., Atallah, J., Atz, A. M [A. M.], Beca, J [J.], Donofrio, M. T., Duncan, K., Ghanayem, N. S [N. S.], Goldberg, C. S [C. S.], Hovels-Gurich, H., Ichida, F., Jacobs, J. P [J. P.], Justo, R., Latal, B [B.], Li, J. S., Mahle, W. T [W. T.], McQuillen, P. S [P. S.], . . . International Cardiac Collaborative on Neurodevelopment, I. (2015). Neurodevelopmental outcomes after cardiac surgery in infancy. *Pediatrics*, 135(5), 816–825. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3825>
- Gaynor, J. W [J. W.], Wernovsky, G [G.], Jarvik, G. P [G. P.], Bernbaum, J [J.], Gerdes, M [M.], Zackai, E [E.], Nord, A. S [A. S.], Clancy, R. R [R. R.], Nicolson, S. C [S. C.] & Spray, T. L [T.

- L.] (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), 1344-53, 1353 e1-3.
- Gaynor, J. W [J. William], Gerdes, M [Marsha], Zackai, E. H., Bernbaum, J [Judy], Wernovsky, G [Gil], Clancy, R. R [Robert R.], Newman, M. F., Saunders, A. M., Heagerty, P. J., D'Agostino, J. A., McDonald-McGinn, D., Nicolson, S. C [Susan C.], Spray, T. L [Thomas L.] & Jarvik, G. P [Gail P.] (2003). Apolipoprotein E genotype and neurodevelopmental sequelae of infant cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 126(6), 1736–1745. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(03\)01188-7](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(03)01188-7)
- Gaynor, J. W [J. William], Kim, D. S., Arrington, C. B., Atz, A. M [Andrew M.], Bellinger, D. C., Burt, A. A., Ghanayem, N. S., Jacobs, J. P [Jeffery P.], Lee, T. M., Lewis, A. B., Mahle, W. T [William T.], Marino, B. S [Bradley S.], Miller, S. G., Newburger, J. W [Jane W.], Pizarro, C [Christian], Ravishankar, C [Chitra], Santani, A. B., Wilder, N. S., Jarvik, G. P [Gail P.], . . . Russell, M. W [Mark W.] (2014). Validation of association of the apolipoprotein E ϵ 2 allele with neurodevelopmental dysfunction after cardiac surgery in neonates and infants. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 148(6), 2560–2566. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.07.052>
- Glauser, T. A., Rorke, L. B., Weinberg, P. M. & Clancy, R. R [R. R.] (1990). Congenital brain anomalies associated with the hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics*, 85(6), 984–990.
- Goldenberg, G. (Hrsg.). (2002). *Neuropsychologie: Grundlagen, Klinik, Rehabilitation* (3., aktualisierte und erw. Aufl.). Urban & Fischer.
- Guo, T., Chau, V [Vann], Peyvandi, S., Latal, B [Beatrice], McQuillen, P. S [Patrick S.], Knirsch, W [Walter], Synnes, A [Anne], Feldmann, M., Naef, N., Chakravarty, M. M., Petrillo, A. de, Duerden, E. G., Barkovich, A. J [A. James] & Miller, S. P [Steven P.] (2019). White matter injury in term neonates with congenital heart diseases: Topology & comparison with preterm newborns. *NeuroImage*, 185, 742–749. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.06.004>
- Haas, N. A. & Kleideiter, U. (2011). *Kinderkardiologie*. Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-002-41867>
- Haas et al. (2013). *AWMF-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie: Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS)*.
- A. Hager, S. Ovroutski, R. Cesnjevar. (2011). *AWMF-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie: Univentrikuläres Herz im Kindes- und Jugendalter*.
- Hansen, J. H [Jan H.], Rotermann, I., Logoteta, J., Jung, O., Dütschke, P., Scheewe, J. & Kramer, H.-H. (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. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.02.035>
- Herberg, U. & Hövels-Gürich, H. (2012). Neurologische und psychomotorische Entwicklung von Feten und Neugeborenen mit angeborenen Herzfehlern--Ursachen und Prävalenz von Störungen im Langzeitverlauf [Neurological and psychomotor development of foetuses and children with congenital heart disease--causes and prevalence of disorders and long-term prognosis]. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*, 216(3), 132–140. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1312670>
- Heye, K. N., Knirsch, W [Walter], Scheer, I [Ilanina], Beck, I [Ingrid], Wetterling, K., Hahn, A [Andreas], Hofmann, K [Karoline], Latal, B [Beatrice], Reich, B [Bettina] & Landolt, M. A [Markus A.] (2019). Health-related quality of life in pre-school age children with single-

- ventricle CHD. *Cardiology in the young*, 29(2), 162–168.
<https://doi.org/10.1017/S1047951118001993>
- Hinton, R. B., Andelfinger, G., Sekar, P., Hinton, A. C., Gendron, R. L., Michelfelder, E. C., Robitaille, Y. & Benson, D. W [D. W.] (2008). Prenatal head growth and white matter injury in hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Res*, 64(4), 364–369.
<https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181827bf4>
- Hirsch, J. C., Jacobs, M. L [M. L.], Andropoulos, D., Austin, E. H., Jacobs, J. P [J. P.], Licht, D. J [D. J.], Pigula, F., Tweddell, J. S [J. S.] & Gaynor, J. W [J. W.] (2012). Protecting the infant brain during cardiac surgery: A systematic review. *Ann Thorac Surg*, 94(4), 1365-73; discussion 1373.
- Hoffman, G. M., Brosig, C. L., Mussatto, K. A., Tweddell, J. S. & Ghanayem, N. S. (2013). Perioperative cerebral oxygen saturation in neonates with hypoplastic left heart syndrome and childhood neurodevelopmental outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 146(5), 1153–1164. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.12.060>
- Homsy, J., Zaidi, S., Shen, Y., Ware, J. S., Samocha, K. E., Karczewski, K. J., DePalma, S. R., McKean, D., Wakimoto, H., Gorham, J., Jin, S. C., Deanfield, J., Giardini, A., Porter, G. A., JR., Kim, R., Bilguvar, K., Lopez-Giraldez, F., Tikhonova, I., Mane, S., . . . Chung, W. K. (2015). De novo mutations in congenital heart disease with neurodevelopmental and other congenital anomalies. *Science*, 350(6265), 1262–1266.
<https://doi.org/10.1126/science.aac9396>
- Hövels-Gürich (2016). Factors Influencing Neurodevelopment after Cardiac Surgery during Infancy. *Frontiers in Pediatrics*, 4, 137. <https://doi.org/10.3389/fped.2016.00137>
- Hövels-Gürich, H. H., Bauer, S. B., Schnitker, R., Willmes-von Hinckeldey, K., Messmer, B. J., Seghaye, M.-C. & Huber, W. (2008). Long-term outcome of speech and language in children after corrective surgery for cyanotic or acyanotic cardiac defects in infancy. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 12(5), 378–386. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2007.10.004>
- Jackson, W. M., Davis, N., Calderon, J., Lee, J. J., Feirsen, N., Bellinger, D. C. & Sun, L. S. (2021). Executive functions in children with heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiology in the young*, 31(12), 1914–1922.
<https://doi.org/10.1017/S1047951121001074>
- Jenkins, K. J. (2004). Risk adjustment for congenital heart surgery: the RACHS-1 method. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery. Pediatric cardiac surgery annual*, 7, 180–184. <https://doi.org/10.1053/j.pcsu.2004.02.009>
- Jonas, R. A. (2014). *Comprehensive Surgical Management of Congenital Heart Disease*. CRC Press. <https://doi.org/10.1201/b13497>
- Keck, E. W., Brode, P. E., Bruns, H. A., Marcsek, Z., Passarge, E. & Schäfer, K.-H. (1972). *Pädiatrische Kardiologie: Herzkrankheiten im Säuglings- und Kindesalter. U & S Taschenbücher*. Urban & Schwarzenberg.
- Kessler, N., Feldmann, M., Schlosser, L., Rometsch, S., Brugger, P., Kottke, R., Knirsch, W [Walter], Oxenius, A., Greutmann, M. & Latal, B [Beatrice] (2020). Structural brain abnormalities in adults with congenital heart disease: Prevalence and association with estimated intelligence quotient. *Int J Cardiol*, 306, 61–66.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.02.061>
- Knirsch, W [W.], Mayer, K. N., Scheer, I [I.], Tuura, R., Schranz, D [D.], Hahn, A [A.], Wetterling, K [K.], Beck, I [I.], Latal, B [B.] & Reich, B [B.] (2016). Structural cerebral abnormalities and neurodevelopmental status in single ventricle congenital heart disease before Fontan procedure. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the*

- European Association for Cardio-thoracic Surgery*. Vorab-Onlinepublikation.
<https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw399>
- Kramer, H. H. (2013). *Das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS): Leben mit nur einer Kammer*.
- Lamberti, G. (Hrsg.). (2006). *Intelligenz auf dem Prüfstand: 100 Jahre Psychometrie*. Vandenhoeck & Ruprecht.
- Largo, R. H. (1997). „Prognostische Aussagekraft von Entwicklungsuntersuchungen im 1. Lebensjahr“. *Kinderärztliche Praxis*, 202–206.
- Largo, R. H., Pfister, D., Molinari, L., Kundu, S., Lipp, A. & Duc, G. (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.
- Latal, B [Beatrice] (2016). Neurodevelopmental Outcomes of the Child with Congenital Heart Disease. *Clin Perinatol*, 43(1), 173–185. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2015.11.012>
- Latal, B [Beatrice], Helfricht, S., Fischer, J. E., Bauersfeld, U. & Landolt, M. A [Markus A.] (2009). Psychological adjustment and quality of life in children and adolescents following open-heart surgery for congenital heart disease: a systematic review. *BMC Pediatrics*, 9, 6. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-9-6>
- Liamlahi, R [R.], Rhein, M. von [M.], Buhner, S., Valsangiacomo Buechel, E. R [E. R.], Knirsch, W [W.], Landolt, M. A [M. A.] & Latal, B [B.] (2014). Motor dysfunction and behavioural problems frequently coexist with congenital heart disease in school-age children. *Acta Paediatr*, 103(7), 752–758. <https://doi.org/10.1111/apa.12639>
- Licht, D. J [Daniel J.], Shera, D. M., Clancy, R. R [Robert R.], Wernovsky, G [Gil], Montenegro, L. M., Nicolson, S. C [Susan C.], Zimmerman, R. A., Spray, T. L [Thomas L.], Gaynor, J. W [J. William] & Vossough, A. (2009). Brain maturation is delayed in infants with complex congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 137(3), 529–36; discussion 536–7. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.10.025>
- Limperopoulos, Tworetzky, W [Wayne], McElhinney, D. B., Newburger, J. W [Jane W.], Brown, D. W., Robertson, R. L., Guizard, N., McGrath, E., Geva, J., Annese, D., Dunbar-Masterson, C [Carolyn], Trainor, B., Laussen, P. C. & Du Plessis, A. J [Adré J.] (2010). Brain volume and metabolism in fetuses with congenital heart disease: evaluation with quantitative magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Circulation*, 121(1), 26–33. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.865568>
- Limperopoulos, C [C.], Majnemer, A., Shevell, M. I., Rosenblatt, B., Rohlicek, C. & Tchervenkov, C. (2000). Neurodevelopmental status of newborns and infants with congenital heart defects before and after open heart surgery. *The Journal of pediatrics*, 137(5), 638–645. <https://doi.org/10.1067/mpd.2000.109152>
- Lindinger, A., Schwedler, G. & Hense, H.-W. (2010). Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klinische Padiatrie*, 222(5), 321–326. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1254155>
- Lloyd, D. F. A., Rutherford, M. A., Simpson, J. M. & Razavi, R. (2017). The neurodevelopmental implications of hypoplastic left heart syndrome in the fetus. *Cardiology in the young*, 27(2), 217–223. <https://doi.org/10.1017/S1047951116001645>
- Mahle, W. T [W. T.], Clancy, R. R [R. R.], Moss, E. M., Gerdes, M [M.], Jobes, D. R. & Wernovsky, G [G.] (2000). Neurodevelopmental outcome and lifestyle assessment in school-aged and adolescent children with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics*, 105(5), 1082–1089. <https://doi.org/10.1542/peds.105.5.1082>

- Mahle, W. T [William T.], Tavani, F., Zimmerman, R. A., Nicolson, S. C [Susan C.], Galli, K. K., Gaynor, J. W [J. William], Clancy, R. R [Robert R.], Montenegro, L. M., Spray, T. L [Thomas L.], Chiavacci, R. M., Wernovsky, G [Gil] & Kurth, C. D. (2002). An MRI study of neurological injury before and after congenital heart surgery. *Circulation*, *106*(12 Suppl 1), I109-14.
- Marelli, A., Miller, S. P [Steven P.], Marino, B. S [Bradley Scott], Jefferson, A. L. & Newburger, J. W [Jane W.] (2016). Brain in Congenital Heart Disease Across the Lifespan: The Cumulative Burden of Injury. *Circulation*, *133*(20), 1951–1962. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019881>
- Marino, B. S [B. S.], Lipkin, P. H., Newburger, J. W [J. W.], Peacock, G., Gerdes, M [M.], Gaynor, J. W [J. W.], Mussatto, K. A [K. A.], Uzark, K., Goldberg, C. S [C. S.], Johnson, W. H., JR., Li, J., Smith, S. E., Bellinger, D. C [D. C.], Mahle, W. T [W. T.], American Heart Association Congenital Heart Defects Committee, C. o. C. D. i. t. Y. C. o. C. N. & Stroke, C. (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. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318265ee8a>
- Mayer, K. N., Latal, B [B.], Knirsch, W [W.], Scheer, I [I.], Rhein, M. von [M.], Reich, B [B.], Bauer, J [J.], Gummel, K., Roberts, N. & Tuura, R. O. (2016). Comparison of automated brain volumetry methods with stereology in children aged 2 to 3 years. *Neuroradiology*. Vorab-Onlinepublikation. <https://doi.org/10.1007/s00234-016-1714-x>
- Mazurak, M. & Kusa, J. (2021). A milestone in congenital cardiac surgery: Four decades of the Norwood procedure. *Journal of cardiac surgery*, *36*(8), 2919–2923. <https://doi.org/10.1111/jocs.15657>
- McQuillen, P. S [P. S.], Goff, D. A. & Licht, D. J [D. J.] (2010). Effects of congenital heart disease on brain development. *Prog Pediatr Cardiol*, *29*(2), 79–85. <https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2010.06.011>
- Miatton, M [M.], Wolf, D. de [D.], Francois, K., Thiery, E [E.] & Vingerhoets, G [G.] (2006). Neurocognitive consequences of surgically corrected congenital heart defects: A review. *Neuropsychol Rev*, *16*(2), 65–85. <https://doi.org/10.1007/s11065-006-9005-7>
- Miatton, M [Marijke], Wolf, D. de [Daniël], François, K., Thiery, E [Evert] & Vingerhoets, G [Guy] (2007). Neuropsychological performance in school-aged children with surgically corrected congenital heart disease. *J Pediatr*, *151*(1), 73-8, 78.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.02.020>
- Miller, S. P [Steven P.], McQuillen, P. S [Patrick S.], Hamrick, S., Xu, D., Glidden, D. V., Charlton, N., Karl, T., Azakie, A [Anthony], Ferriero, D. M., Barkovich, A. J [A. James] & Vigneron, D. B. (2007). Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease. *New England Journal of Medicine*, *357*(19), 1928–1938. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067393>
- Miller, T. A., Zak, V., Shrader, P., Ravishankar, C [Chitra], Pemberton, V. L [Victoria L.], Newburger, J. W [Jane W.], Shillingford, A. J [Amanda J.], Dagaincourt, N., Cnota, J. F., Lambert, L. M., Sananes, R., Richmond, M. E., Hsu, D. T., Miller, S. G., Zyblewski, S. C. & Williams, R. V. (2016). Growth Asymmetry, Head Circumference, and Neurodevelopmental Outcomes in Infants with Single Ventricles. *J Pediatr*, *168*, 220-225.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.09.041>
- Naef, N., Liamlahi, R [Rabia], Beck, I [Ingrid], Bernet, V [Vera], Dave, H [Hitendu], Knirsch, W [Walter] & Latal, B [Beatrice] (2017). Neurodevelopmental Profiles of Children with Congenital Heart Disease at School Age. *J Pediatr*, *188*, 75–81. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.05.073>

- Newburger, J. W [J. W.], Sleeper, L. A [L. A.], Bellinger, D. C [D. C.], Goldberg, C. S [C. S.], Tabbutt, S [S.], Lu, M., Mussatto, K. A [K. A.], Williams, I. A., Gustafson, K. E., Mital, S [S.], Pike, N., Sood, E., Mahle, W. T [W. T.], Cooper, D. S., Dunbar-Masterson, C [C.], Krawczeski, C. D., Lewis, A., Menon, S. C., Pemberton, V. L [V. L.], . . . Gaynor, J. W [J. W.] (2012). Early developmental outcome in children with hypoplastic left heart syndrome and related anomalies: The single ventricle reconstruction trial. *Circulation*, *125*(17), 2081–2091. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.064113>
- Norwood, W. I., Jacobs, M. L [M. L.] & Murphy, J. D. (1992). Fontan procedure for hypoplastic left heart syndrome. *The Annals of thoracic surgery*, *54*(6), 1025-9; discussion 1029-30. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(92\)90065-c](https://doi.org/10.1016/0003-4975(92)90065-c)
- Norwood, W. I., Lang, P. & Hansen, D. D. (1983). Physiologic repair of aortic atresia-hypoplastic left heart syndrome. *New England Journal of Medicine*, *308*(1), 23–26. <https://doi.org/10.1056/NEJM198301063080106>
- O'Connor, A. M., Wray, J., Tomlinson, R. S., Cassidy, A., Jacobs, J. P [Jeffrey P.], Jenkins, K. J., Brown, K. L., Franklin, R. C. G., Mahony, L., Mussatto, K., Newburger, J. W [Jane W.], Wernovsky, G [Gil], Ittenbach, R. F., Drotar, D. & Marino, B. S [Bradley S.] (2016). Impact of Surgical Complexity on Health-Related Quality of Life in Congenital Heart Disease Surgical Survivors. *J Am Heart Assoc*, *5*(7). <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001234>
- Ortinou, C., Inder, T., Lambeth, J., Wallendorf, M., Finucane, K [Kirsten] & Beca, J [John] (2012). Congenital heart disease affects cerebral size but not brain growth. *Pediatr Cardiol*, *33*(7), 1138–1146. <https://doi.org/10.1007/s00246-012-0269-9>
- Patel, A., Hickey, E., Mavroudis, C., Jacobs, J. P [Jeffrey P.], Jacobs, M. L [Marshall L.], Backer, C. L., Gevitz, M. & Mavroudis, C. D. (2010). Impact of noncardiac congenital and genetic abnormalities on outcomes in hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg*, *89*(6), 1805-13; discussion 1813-4. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.02.004>
- Petermann, F. (Hrsg.). (2014). *Always learning. Wechsler preschool and primary scale of intelligence- III: (WPPSI-III) ; Deutsche Version ; Manual ; [deutschsprachige Adaption nach D. Wechsler (3., überarb. und erw. Aufl.)*. Pearson.
- Peyvandi, S., Baer, R. J., Moon-Grady, A. J., Oltman, S. P., Chambers, C. D., Norton, M. E., Rajagopal, S., Ryckman, K. K., Jelliffe-Pawlowski, L. L. & Steurer, M. A. (2018). Socioeconomic Mediators of Racial and Ethnic Disparities in Congenital Heart Disease Outcomes: A Population-Based Study in California. *J Am Heart Assoc*, *7*(20), e010342. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010342>
- Reich, B [B.], Heye, K [K.], Tuura, R., Beck, I [I.], Wetterling, K [K.], Hahn, A [A.], Hofmann, K [K.], Schranz, D [D.], Akintürk, H., Latal, B [B.] & Knirsch, W [W.] (2017). Neurodevelopmental Outcome and Health Related Quality of Life in Children with Single Ventricle Heart Disease before Fontan Procedure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. Vorab-Onlinepublikation. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2017.09.014>
- Reich, B [Bettina], Heye, K., Tuura, R [Ruth], Beck, I [Ingrid], Wetterling, K., Hahn, A [Andreas], Hofmann, K [Karoline], Schranz, D [Dietmar], Akintürk, H., Latal, B [Beatrice] & Knirsch, W [Walter] (2017). Neurodevelopmental Outcome and Health-related Quality of Life in Children With Single-ventricle Heart Disease Before Fontan Procedure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. Vorab-Onlinepublikation. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2017.09.014>
- Reich, B [Bettina], Heye, K. N., Wetterling, K., Logeswaran, T., Hahn, A [Andreas], Akintürk, H., Jux, C. & Schranz, D [Dietmar] (2019). Neurodevelopmental outcome in hypoplastic left

- heart syndrome after hybrid procedure. *Translational Pediatrics*, 8(2), 94–106.
<https://doi.org/10.21037/tp.2019.04.05>
- Rhein, M. von [Michael], Buchmann, A., Hagmann, C., Huber, R., Klaver, P., Knirsch, W [Walter] & Latal, B [Beatrice] (2014). Brain volumes predict neurodevelopment in adolescents after surgery for congenital heart disease. *Brain : a journal of neurology*, 137(Pt 1), 268–276. <https://doi.org/10.1093/brain/awt322>
- Rhein, M. von [Michael], Scheer, I [Ilanina], Loenneker, T., Huber, R., Knirsch, W [Walter] & Latal, B [Beatrice] (2011). Structural brain lesions in adolescents with congenital heart disease. *J Pediatr*, 158(6), 984–989. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.11.040>
- Rollins, C. K., Ortinau, C. M., Stopp, C [Christian], Friedman, K. G., Tworetzky, W [Wayne], Gagoski, B., Velasco-Annis, C., Afacan, O., Vasung, L., Beaute, J. I., Rofeberg, V., Estroff, J. A., Grant, P. E., Soul, J. S., Yang, E., Wypij, D [David], Gholipour, A., Warfield, S. K. & Newburger, J. W [Jane W.] (2021). Regional Brain Growth Trajectories in Fetuses with Congenital Heart Disease. *Ann Neurol*, 89(1), 143–157.
<https://doi.org/10.1002/ana.25940>
- Rollins, C. K., Watson, C. G., Asaro, L. A., Wypij, D [David], Vajapeyam, S., Bellinger, D. C., DeMaso, D. R., Robertson, R. L., Newburger, J. W [Jane W.] & Rivkin, M. J. (2014). White matter microstructure and cognition in adolescents with congenital heart disease. *J Pediatr*, 165(5), 936-44.e1-2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.07.028>
- Scarr, S. (1992). Developmental theories for the 1990s: development and individual differences. *Child development*, 63(1), 1–19.
- Schranz, D [Dietmar], Bauer, A., Reich, B [Bettina], Steinbrenner, B., Recla, S., Schmidt, D., Aplitz, C., Thul, J [Josef], Valeske, K [Klaus], Bauer, J [Jürgen], Müller, M., Jux, C., Michel-Behnke, I. & Akintürk, H. (2015). Fifteen-year single center experience with the "Gies-sen Hybrid" approach for hypoplastic left heart and variants: current strategies and outcomes. *Pediatric cardiology*, 36(2), 365–373. <https://doi.org/10.1007/s00246-014-1015-2>
- Sethi, V., Tabbutt, S [Sarah], Dimitropoulos, A., Harris, K. C., Chau, V [Vann], Poskitt, K., Campbell, A [Andrew], Azakie, A [Anthony], Xu, D., Barkovich, A. J [Anthony J.], Miller, S. P [Steven P.] & McQuillen, P. S [Patrick S.] (2013). Single-ventricle anatomy predicts delayed microstructural brain development. *Pediatr Res*, 73(5), 661–667.
<https://doi.org/10.1038/pr.2013.29>
- Shillingford, A. J [A. J.], Ittenbach, R. F [R. F.], Marino, B. S [B. S.], Rychik, J., Clancy, R. R [R. R.], Spray, T. L [T. L.], Gaynor, J. W [J. W.] & Wernovsky, G [G.] (2007). Aortic morphometry and microcephaly in hypoplastic left heart syndrome. *Cardiol Young*, 17(2), 189–195.
<https://doi.org/10.1017/S1047951107000248>
- Silbereis, J. C., Pochareddy, S., Zhu, Y., Li, M. & Sestan, N. (2016). The Cellular and Molecular Landscapes of the Developing Human Central Nervous System. *Neuron*, 89(2), 248–268. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.12.008>
- Sistino, J. J. & Bonilha, H. S. (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.
- Spearman C. (1904). "General intelligence": Objectively determined and measured. *American Journal of Psychology*(15), 201–293.
- Spillmann, R., Polentarutti, S., Ehrler, M., Kretschmar, O., Wehrle, F. M. & Latal, B [Beatrice] (2021). Congenital heart disease in school-aged children: Cognition, education, and participation in leisure activities. *Pediatr Res*. Vorab-Onlinepublikation.
<https://doi.org/10.1038/s41390-021-01853-4>

- Tong, S., Baghurst, P., Vimpani, G. & McMichael, A. (2007). Socioeconomic position, maternal IQ, home environment, and cognitive development. *J Pediatr*, 151(3), 284-8, 288.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.03.020>
- Volpe (2014). Encephalopathy of congenital heart disease- destructive and developmental effects intertwined. *J Pediatr*, 164(5), 962–965. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.01.002>
- Volpe, J. J. (2009). Brain injury in premature infants: A complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol*, 8(1), 110–124. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70294-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70294-1)
- Wechsler, D. (1975). Intelligence defined and undefined: A relativistic appraisal. *American Psychologist*(30), 135–139.
- Werninger, I., Ehrler, M., Wehrle, F. M., Landolt, M. A [Markus A.], Polentarutti, S., Valsangiacomo Buechel, E. R [Emanuela R.] & Latal, B [Beatrice] (2020). Social and Behavioral Difficulties in 10-Year-Old Children With Congenital Heart Disease: Prevalence and Risk Factors. *Frontiers in Pediatrics*, 8, 604918. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.604918>
- Wetterling, K. H. & Justus Liebig University Giessen. (2020). *Entwicklungsneurologisches Outcome bei Kindern mit hypoplastischem Linksherzsyndrom im Alter von 20-36 Lebensmonaten* [, Universitätsbibliothek Gießen]. DataCite.
- Wilson, W. M., Smith-Parrish, M., Marino, B. S [B. S.] & Kovacs, A. H. (2015). Neurodevelopmental and psychosocial outcomes across the congenital heart disease lifespan. *Prog Pediatr Cardiol*, 39(2), 113–118. <https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2015.10.011>
- World Health Organization. (2023, 11. Juli). *Head circumference for age*. <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/head-circumference-for-age>
- Wright, R. O., Hu, H., Silverman, E. K., Tsaih, S. W., Schwartz, J., Bellinger, D., Palazuelos, E., Weiss, S. T. & Hernandez-Avila, M. (2003). Apolipoprotein E genotype predicts 24-month bayley scales infant development score. *Pediatric research*, 54(6), 819–825. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000090927.53818.DE>
- Yabek, S. M. & Mann, J. S. (1979). Prostaglandin E1 infusion in the hypoplastic left heart syndrome. *Chest*, 76(3), 330–331. <https://doi.org/10.1378/chest.76.3.330>
- Yabrodi, M. & Mastropietro, C. W. (2017). Hypoplastic left heart syndrome: from comfort care to long-term survival. *Pediatr Res*, 81(1-2), 142–149. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.194>
- Yerebakan, C [C.], Valeske, K [K.], Elmontaser, H [H.], Yorüker, U., Mueller, M [M.], Thul, J [J.], Mann, V [V.], Latus, H [H.], Villanueva, A [A.], Hofmann, K [K.], Schranz, D [D.] & Akintuerk, H [H.] (2016). Hybrid therapy for hypoplastic left heart syndrome: Myth, alternative, or standard? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 151(4), 1112-1123 e5. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.10.066>
- Yerebakan, C [Can], Valeske, K [Klaus], Elmontaser, H [Hatam], Yörüker, U., Mueller, M [Matthias], Thul, J [Josef], Mann, V [Valesco], Latus, H [Heiner], Villanueva, A [Anika], Hofmann, K [Karoline], Schranz, D [Dietmar] & Akintuerk, H [Hakan] (2016). Hybrid therapy for hypoplastic left heart syndrome: Myth, alternative, or standard? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 151(4), 1112-21, 1123.e1-5. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.10.066>

16. Anhang

16.1 Protokollbogen WPPSI-III



WECHSLER PRESCHOOL AND PRIMARY SCALE
OF INTELLIGENCE – THIRD EDITION

Deutsche Version herausgegeben von
Franz Petermann, Gabi Ricken, Annemarie Fritz, Karl Dieter
Schuck & Ulrich Preuß unter Mitarbeit von Malke Lipsius

Name des Kindes _____
 Geschlecht _____ Jahrgang _____ Händigkeit _____
 Schule/Kindergarten _____
 Eltern/Erziehungsber. _____
 Testleiter/-in _____
 Testort _____

A Berechnung des Lebensalters

	Jahr	Monat	Tag
Tag der Testung			
Geburtsdatum			
Lebensalter			

B Umrechnung der Rohwerte in Wertpunkte

Untertest	Rohwert	Wertpunkte				
Mosaik-Test (MT)						
Allgemeines Wissen (AW)						
Matrizen-Test (MZ)						
Wortschatz-Test (WT)						
Bildkonzepte (BK)						
Symbol-Suche (SYS)					()	
Begriffe erkennen (BEN)						
Symbole kodieren (SK)						
Allg. Verständnis (AV)		()			()	
Bilder ergänzen (BE)			()		()	
Gemeinsamk. finden (GF)		()			()	
Passiver Wortschatz (PW)						
Figuren legen (FL)			()		()	
Aktiver Wortschatz (AK)						
Wertpunktsomme		VT	HT	VG	AS	Gesamt

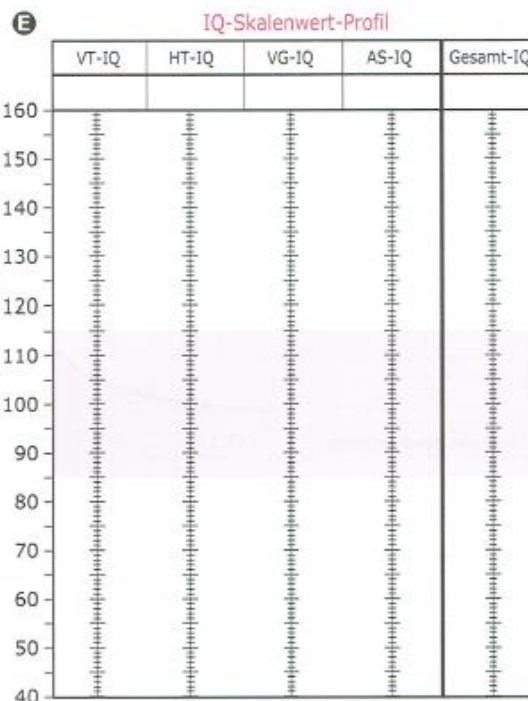
C Umrechnung der Wertpunktsommen in IQ-Werte

Skala	Wertpunktsumme	IQ-Wert	Prozentrang	Vertrauensintervall
Verbalteil (VT)		VT-IQ		
Handlungsteil (HT)		HT-IQ		
Verarbeitungsgeschwindigkeit (VG)		VG-IQ		
Allgemeine Sprachskala (AS)		AS-IQ		
Gesamt (GS)		Gesamt-IQ		

Protokollbogen Altersgruppe 4;0-7;2

D Wertpunkt-Profil

	Verbalteil					Handlungsteil					VG		AS	
	AW	WT	BEN	AV	GF	MT	MZ	BK	BE	FL	SYS	SK	PW	AK
19	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
18	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
17	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
16	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
15	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
14	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
13	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
12	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
11	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
10	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
9	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
8	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
7	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
6	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
5	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
4	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
3	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
2	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
1	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•



16.2 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

Abschluss Mindestschulzeit

mittlerer Abschluss Oberstufe/ Realschule

anderer, bitte angeben:

höherer Abschluss Oberstufe

Abitur / Fachabitur Seminar/ Fachhochschule

Universität/ TH

Berufsausbildung:

ungelernt

angelernt

2-jährige Lehre/ Diplom Abendschule

anderer, bitte angeben:

3-4 jährige Lehre/ Diplom Handelsschule

Abschluss Seminar/ Oberseminar/ Diplom Fachhochschule

Universität/ TH/ Technikum

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

Abschluss Mindestschulzeit

mittlerer Abschluss Oberstufe/ Realschule

anderer, bitte angeben:

höherer Abschluss Oberstufe

Abitur / Fachabitur Seminar/ Fachhochschule

Universität/ TH

Berufsausbildung:

ungelernt

angelernt

2-jährige Lehre/ Diplom Abendschule

anderer, bitte angeben:

3-4 jährige Lehre/ Diplom Handelsschule

Abschluss Seminar/ Oberseminar/ Diplom Fachhochschule

Universität/ TH/ Technikum

aktuelle berufliche Tätigkeit:

L

16.3 Publikationsartikel

European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2023, 64(2), ezad267
<https://doi.org/10.1093/ejcts/ezad267> Advance Access publication 1 August 2023

ORIGINAL ARTICLE

Cite this article as: Reich B, Schwan S, Heye K, Logeswaran T, Hahn A, Götschi A *et al.* Long-term neurodevelopmental outcome and serial cerebral magnetic resonance imaging assessment in Fontan patients at school age. *Eur J Cardiothorac Surg* 2023; doi:10.1093/ejcts/ezad267.

Long-term neurodevelopmental outcome and serial cerebral magnetic resonance imaging assessment in Fontan patients at school age

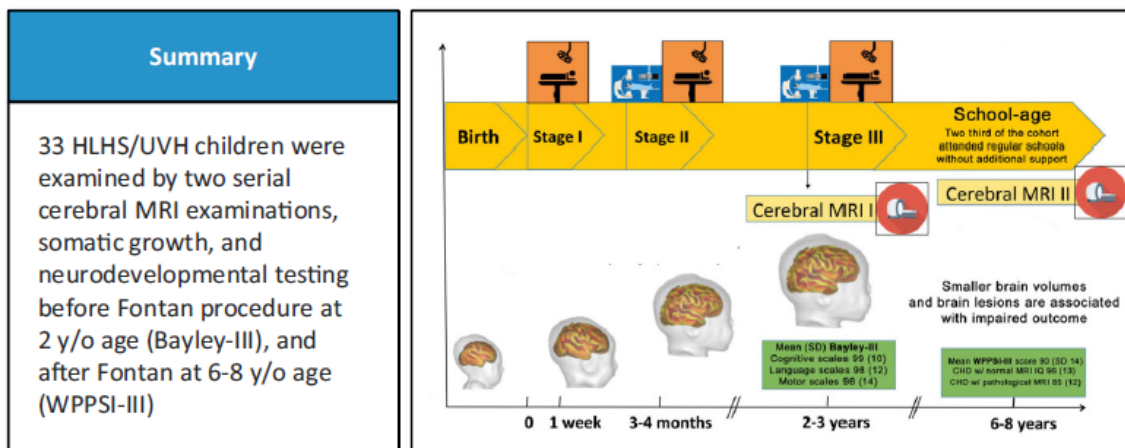
Bettina Reich^{a,b,*}, Sabrina Schwan^b, Kristina Heye^c, Thushiha Logeswaran^b, Andreas Hahn^d, Andrea Götschi^e, Ulrike Held^e, Kristina Wetterling^f, Celine Steger^c, Raimund Kottke^e, Beatrice Latal^g and Walter Knirsch^{h,†}

- ^a Pediatric Cardiology and Congenital Heart Disease, German Heart Center, Munich, Germany
^b Pediatric Heart Center, Pediatric Cardiology and Congenital Heart Disease, University Hospital Giessen, Giessen, Germany
^c MR Center, University Children's Hospital Zurich, Zurich, Switzerland
^d Pediatric Neurology, University Hospital Giessen, Giessen, Germany
^e Epidemiology, Biostatistic and Prevention Institute, Biostatistics Department, University of Zurich, Zurich, Switzerland
^f Child Development Center, SPZ Frankfurt Mitte, Frankfurt, Germany
^g Child Development Center, University Children's Hospital Zurich, Zurich, Switzerland
^h Pediatric Cardiology, Pediatric Heart Center, University Children's Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

* Corresponding author. Paediatric Cardiology and Congenital Heart Disease, German Heart Center; Lazarettstrasse 36, 80636 Munich, Germany. Tel: +49-89-12184516; fax: +49-89-1218-4553; e-mail: reich@dhm.mhn.de (B. Reich).

Received 29 December 2022; received in revised form 5 July 2023; accepted 31 July 2023

Neurodevelopmental outcome and serial MRI assessment in Fontan patients



Legend: HLHS – Hypoplastic left heart syndrome, UVH – Univentricular heart, Bayley-III – Bayley Scales of Infant and Toddler Development, WPPSI-III – Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence

[†]The last two authors contributed equally to this work.

© The Author(s) 2023. Published by Oxford University Press on behalf of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. All rights reserved.

Abstract

OBJECTIVES: Children with univentricular congenital heart disease undergoing staged surgical palliation are at risk for impaired neurodevelopmental (ND) outcome. Little is known about the long-term effects on brain growth until school age.

METHODS: In a prospective two-centre study, consecutive patients undergoing stage I (Hybrid or Norwood) to stage III (Fontan procedure) were evaluated by 2 serial cerebral magnetic resonance imaging examinations, somatic growth and ND testing before Fontan procedure at 2 years of age (Bayley-III) and after Fontan at 6–8 years of age (Wechsler Intelligence Scale for Children-third edition). Magnetic resonance imaging findings were compared with 8 healthy controls. Medical and sociodemographic characteristics were documented and related to cerebral and ND findings.

RESULTS: We examined 33 children (16 female) at a mean age of 2.3 (0.35) and 6.8 (\pm 0.7) years. The mean Bayley-III cognitive scales were 99.1 (9.9), language scales 98.4 (11.9) and motor scales 98.5 (13.8) at the first examination. Follow-up at school age showed a mean total IQ of 86.7 (13.6). The rate of structural brain lesions increased from 39% at 2 years to 58% at school age. Bayley-III language scale ($P=0.021$) and mean Wechsler Intelligence Scale for Children-third edition ($P=0.019$) were lower in children with pathological MR findings. Total brain volume ($P<0.001$), total grey matter volume ($P=0.002$), deep grey matter volume ($P=0.001$) and white matter volume ($P<0.001$) were smaller in patients compared to age- and gender-matched healthy controls.

CONCLUSIONS: Smaller brain volumes and structural brain lesions in complex congenital heart defect patients at school age are associated with impaired ND outcome. For the evaluation of predictive surgical or clinical factors, larger multicentre studies are needed.

Keywords: Congenital heart disease • Magnetic resonance imaging • Neurodevelopmental outcome

ABBREVIATIONS

CHD	Congenital heart disease
CSF	Cerebrospinal fluid
HLHS	Hypoplastic left heart syndrome
MRI	Magnetic resonance imaging
ND	Neurodevelopmental
SD	Standard deviation
SV	Single ventricle
WMV	White matter volume
WPPSI-III	Wechsler Intelligence Scale for Children—third edition

INTRODUCTION

Patients with single-ventricle (SV) congenital heart disease (CHD) such as the hypoplastic left heart syndrome (HLHS) are treated by a staged surgical or combined surgical/catheter-based Hybrid procedure [1]. Advances in prenatal diagnosis and perinatal treatment in specialized centres improved perioperative care and have increased survival rates to 80% even for the most complex variants of CHD in specialized centres [2]. Despite brain protective strategies and perioperative brain monitoring, indices of early motor and cognitive development after cardiac surgery in the neonatal period are, on average, lower than normative mean scores [3]. At school age, motor and cognitive developmental delays continue in most children with SV, and intelligence quotients are lower than in the average population [4]. In addition, behavioural problems, anxiety and autism have been described [5].

Nowadays, broad consensus exists that multifactorial (modifiable and non-modifiable) risk factors determine neurodevelopmental (ND) outcome, originating from the procedural perioperative surgical and intensive care period. Furthermore, altered cerebral perfusion in some types of CHD has been identified as a potential risk factor influencing negatively brain growth even before birth [6]. In addition, reasonable familial psychosocial aspects including maternal stress during pregnancy as well

as the socioeconomic status of the parents influence long-term ND outcome [7].

Further scientific research focussing on risk factors that influence ND outcome using cerebral magnetic resonance imaging (MRI) revealed morphological, metabolic, volumetric as well as structural alterations from the foetus until adulthood [8]. Data on the link between these cerebral MR alterations and the long-term ND outcome are limited to a small number of studies [9].

The Hybrid procedure has been discussed as a potential brain protective strategy, because it avoids cardiopulmonary bypass surgery during the neonatal period [10]. The shorter postoperative care after the Hybrid approach and earlier home discharge seems to be less stressful for the CHD neonate. Since brain vulnerability is increased for neonates with SV CHD undergoing early cardiopulmonary bypass [11], postponing stage I to a later moment by providing a less invasive procedure has been proposed as a neuroprotective measure [10]. Short-to-mid-term outcome results comparing the Norwood and the Hybrid procedure did show more pronounced brain alterations in the Norwood group [12]; data on long-term follow-up are not available so far.

After investigating cerebral MRI findings, ND outcome and quality of life in 48 SV CHD patients pre-Fontan, we followed this cohort into school age aiming to assess long-term effects on brain growth, anthropometric growth and the impact on long-term ND outcome [13]. We hypothesized that reduced brain growth over time and more frequent brain lesions in CHD patients, resulting in an impaired ND outcome until school age.

PATIENTS AND METHODS

Ethics statement

The study was approved by the ethical committee of the Justus-Liebig-University at the Department of Medicine (approval number 95/16) and the cantonal ethical committee of the University of Zurich (approval number 2016-01898) and written informed consent was obtained from the parents or caregivers.

We started the longitudinal study in 2012 as an observational study with a positive ethical approval (see above). Since the

design was not an interventional study, the study was not registered. Most of the examined children had a clear clinical indication for a cerebral MRI at school age: ~40% of the cohort had pre-existing cerebral abnormalities at 2–3 years of age, and a follow-up after the Fontan completion was clinically indicated. Another 20–30% of the children had prolonged clinical courses after total cavopulmonary connection surgery, justifying a clinically indicated cerebral MRI. In the remaining third, the interest was for scientific reasons to evaluate brain development of complication-free or low-complication courses, to compare these findings with age-matched controls, that was supported by the wish of the parents for imaging before school start. In these children, the MRI examination was therefore performed without sedation with music or video support.

This longitudinal, two-site cohort study was performed between the age of 2–3 years and a second assessment at school age at 2 paediatric heart centres (centre A: University Hospital Giessen, Germany; centre B: University Children's Hospital Zurich, Switzerland) from 2012 to 2020. All SV patients were recruited prior to their diagnostic heart catheter before total cavopulmonary connection operation.

A total of 48 consecutive patients with SV participated in our pre-Fontan MRI and outcome study [13] ranging in age from 18 to 36 months. None of the patients had known underlying genetic disorders. After the decision to prolong the study until school age, additional 9 patients were recruited at both centres to increase the study size. Of 57 children, examined at 2–3 y/o age with MRI and Bayley-III, 33 were re-examined at school age and completed both MRI and full ND assessments. Fourteen completed only the ND follow-up. Eight patients were lost to follow-up because parents did not want to participate again, 1 patient received heart transplantation and 1 patient died after severe hypoxic-ischaemic brain injury before Fontan.

The demographic data, perioperative parameters of all staged surgeries and interventional cardiac catheterizations were collected. Growth parameters were transformed into z-scores.

Brain MRI was performed with a 3.0-T Magnetom Verio B17 scanner (Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) in centre A and with a 3.0-T MR 750 scanner (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) in centre B. High-resolution 3D T1-weighted images were acquired with a magnetization prepared rapid acquisition gradient echo scan (TR, 1900 ms; TI, 900 ms; FOV, 35.0 mm × 26.3 mm; matrix 256 × 256; flip angle 9; sagittal plane; slice thickness 1.2 mm; 112 slices) and with a spoiled gradient echo scan (TR, 9.94 ms; TI, 600 ms; FOV, 25.6 mm × 19.2 mm; matrix, 256 × 192; flip angle 8; axial plane; slice thickness, 1 mm; 172 slices).

The brain volumes of each tissue compartment were calculated with the Freesurfer image analysis suite (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) [14]. Total brain volume was defined as the sum of grey, deep grey and white matter, and total intracranial volume included total brain volume and cerebrospinal fluid (CSF).

Residual cerebral ischaemic strokes were classified and graded according to the supply territory (<1/3, 1/3 to 2/3, >2/3) of each major affected cerebral artery. Status after hypoxic-ischaemic brain injury was assumed when patients displayed ventriculomegaly and/or enlargement of the outer liquor spaces in conjunction with reduction of the white matter and periventricular hyperintensities, that are often expressions of gliosis, a scar in the brain, that are formed by glia cells.

The German version of the Wechsler Intelligence Scale for Children-third edition (WPPSI-III) was used to evaluate total IQ and the indices verbal comprehension, perceptual reasoning, working memory and processing speed [15]. IQ below 85 [1 standard deviation (SD) below normative mean] was considered abnormal. Socioeconomic status was evaluated with a short demographic questionnaire as proposed by Largo et al. [16].

For this study, we used a four-point scale to reflect the level of education of each child [17]: 'Attendance of a school for children with special needs', 'integration with educational needs into a regular school', 'attendance of regular school with additional educational support' or 'attendance at regular school without additional support'. Additional educational support includes an additional year of schooling and/or additional tutoring.

Statistics

Different brain features were compared between CHD patients and healthy controls at school age using non-parametric Wilcoxon rank-sum tests. We used non-parametric Wilcoxon rank-sum tests for the comparison of continuous variables and Fisher's exact test for comparing categorical variables, respectively. To test whether higher WPPSI-III score and no pathological MRI findings at school age are associated with a higher level of education, we fit a proportional odds logistic regression model with the ordinal school form score [17] as outcome. All results shown should be considered exploratory since analyses were not adjusted for multiple testing. All analyses were performed in the R programming language (R Core Team, 2021, version 4.1.1.).

RESULTS

Thirty-three patients (16 females, 39%) were included in the study. Twenty-four were treated in centre A and 9 in centre B. Patient characteristics are shown in Table 1. Overview of clinical variables during staged palliation is shown in Table 2. Due to the small number of Norwood ($n = 5$) versus Hybrid patients ($n = 23$), the intended statistical comparison within the subgroups could not be performed.

Standardized z-scores of body weight, height and head circumference were documented through all time points (Fig. 1). On average, body weight and height tended to decrease until stage II compared to postnatal measurements, but increased again thereafter. The trend was more pronounced for body weight. On average, after Stage III z-scores remained constant until school age.

The mean (SD) age at the first and second MRI assessments was 2.3 (0.35) and 6.8 years (0.7), respectively. Any kind of brain abnormalities were found in 13 (39%) patients at the time of the first MRI (2–3 years) and in 19 patients (58%) after Fontan completion at 6–8 years of age (Table 3). The given sum 'any pathology' reflects CHD patients with any (1 or multiple) pathological brain finding(s). Hence, some patients showed a combination of different brain pathologies. Subacute stroke was the most frequent abnormality on brain MRI on the first MRI observed in 7 patients, whereas WMI that can be interpreted as gliosis was the predominant finding at school age (12 patients, 36%). Enlargement of CSF compartments was diagnosed in 3 (9%, first MRI) and 4 (12%, second MRI) patients. Of note, outer liquor

Table 1: Patients characteristics

Time	Variable	Overall	NA (%)
N		33	
	Gestational age (weeks), median [IQR]	39.00 [38.00, 40.00]	0.0
Perinatal	Birth weight (g), median [IQR]	3140 [2965, 3580]	
	Prenatal diagnosis, CHD = yes (%), n (%)	19 (57.6)	
	Age (days), median [IQR]	6.00 [3.00, 57.00]	6.1
	RACHS score (%), n (%)		6.1
	3	23 (74.2)	
	4	3 (9.7)	
	6	5 (16.1)	
	Procedure (%)		0.0
Stage I	Hybrid, n (%)	23 (69.7)	
	Norwood, n (%)	5 (15.2)	
	Other, n (%)	3 (9.1)	
	None, n (%)	2 (6.1)	
	Reoperation (%), n (%)	9 (27.3)	0.0
	Recatheterization (%), n (%)	14 (42.4)	0.0
	Age (months), median [IQR]	4.70 [4.07, 6.47]	0.0
	RACHS score (%), n (%)		0.0
	2	2 (6.1)	
	3	1 (3.0)	
	4	6 (18.2)	
	6	24 (72.7)	
Stage II	Procedure (%)		0.0
	Comprehensive stage II, n (%)	23 (69.7)	
	Norwood, n (%)	5 (15.2)	
	Glenn, n (%)	5 (15.2)	
	Reoperation (%), n (%)	10 (30.3)	0.0
	Recatheterization (%), n (%)	11 (33.3)	0.0
	Age (months), median [IQR]	34.07 [29.83, 40.01]	0.0
	RACHS score (%), n (%)		0.0
	3	33 (100.0)	0.0
	Procedure (%)		
Stage III	TCPC, n (%)	32 (97.0)	0.0
	Reoperation (%), n (%)	4 (12.1)	0.0
	Recatheterization (%), n (%)	15 (45.5)	0.0

CHD: congenital heart disease; IQR: interquartile range; RACHS: Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery; TCPC: total cavopulmonary connection.

space enlargement was always combined with a status after cerebral stroke. In all subjects, stroke size was small, affecting less than one-third of the supply territory, in the majority affecting the middle cerebral artery (Fig. 2). As expected, brain growth could be detected between the first and second MRI to a different extent (Fig. 3). Compared to controls, total, grey, subcortical grey and white matter volumes (WMV) were reduced in CHD patients at a mean age of 6.8 years (Table 4).

Furthermore, we calculated the growth rate of TBV and WMV by subtracting the 2 measurements and dividing it by the time difference between the 2 assessments in each patient. The mean (SD) growth rate of TBV was 2.69 ml/month (1.1 ml/month). The mean (SD) growth rate of WMV was 1.37 ml/month (0.38 ml/month). TBV growth rate and WMV growth rate did not seem to be correlated with the WPPSI-III score at school age (TBV: Spearman's rho -0.17, *P*-value 0.36; WMV: Spearman's rho 0.12, *P*-value 0.50).

The mean WPPSI-III score of the CHD patients was 89.7 (SD 13.6) (Table 5). We also compared CHD patients with and without pathological MRI findings at school age. Patients with

Table 2: Clinical variables of the congenital heart disease patients during staged palliation

Variable	Overall	NA (%)
N	33	
Total number operations, median [IQR]	3 [3, 4]	0.0
Number reoperations, median [IQR]	1 [0, 1]	0.0
Number recatheterizations, median [IQR]	1 [0, 3]	0.0
CPB time (min), mean (SD)	337 (72)	3.0
ACT (min), mean (SD)	66 (51)	3.0
DHCA (%), n (%)	7 (23.3)	9.1
Intubation (days), mean (SD)	6.4 (5.2)	3.0
ICU (days), mean (SD)	31.0 (17.6)	3.0
LOHS (days), mean (SD)	81.2 (34.2)	12.1
ECMO (%), n (%)	1 (3)	0.0
Resuscitation (%), n (%)	4 (12)	0.0
Number medication stage I, mean (SD)	2.9 (1.1)	3.0
Number medication stage II, mean (SD)	4.1 (1.4)	0.0
Number medication stage III, mean (SD)	3.4 (1.1)	0.0
ND WPPSI-III, mean (SD)	89.7 (13.6)	3.0

ACT: aortic clamp time; CPB: cardiopulmonary bypass; DHCA: deep-hypothermic cardiac arrest; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; ICU: intensive care unit; IQR: interquartile range; LOHS: length of hospital stay; NA: not available; ND: neurodevelopmental; SD: standard deviation; WPPSI-III: Wechsler Intelligence Scale for Children—third edition.

normal MRI had significantly higher IQ values (96.1; SD 13.2) than patients with pathological MRI (84.7; SD 12.4) (*P* = 0.019).

Nine patients (27%), who performed poorly (below 1 and 2 SD), had significant risk factors for cognitive impairments, like prolonged postoperative recovery and multiple complications. Out of our 33 patients, 6 performed below 1 SD and 3 below 2 SD in the WPPSI-III. Twenty-one children (64%) attended regular schools without additional educational support, 9 (27%) went to regular schools with additional tutoring and 3 (9%) had an integration place with educational needs into a regular school (Table 5). As expected, a higher WPPSI-III score is associated with a higher chance of attending regular school without additional tutoring, whereas the opposite is true for pathological MRI findings at school age: the odds of having a higher school level is increased by a factor of 1.1 (95% confidence interval: 1.01–1.20, *P* = 0.032) when the WPPSI-III score is increased by 1 unit. By contrast, the odds of having a higher school level are reduced by the factor of 0.3 (95% confidence interval: 0.05 to 1.76, *P* = 0.20) for a patient with pathological MRI findings compared to a patient with a normal MRI.

DISCUSSION

In this study, the ND outcome, MRI findings, brain development, body growth over time and predictive risk factors in school-age children with SV CHD including HLHS after Fontan procedure were examined.

Brain abnormalities were found in more than one-third of the patients at the time of the first MRI (2–3 years) and increased up to 58% in the same cohort after Fontan completion at 6–8 years of age. In a previous study from our group, we found that CSF space enlargement was the most frequent finding (21% of 47 patients) on cerebral MRI prior Fontan at 2–3 years of age and determined a strong correlation between CSF space enlargement

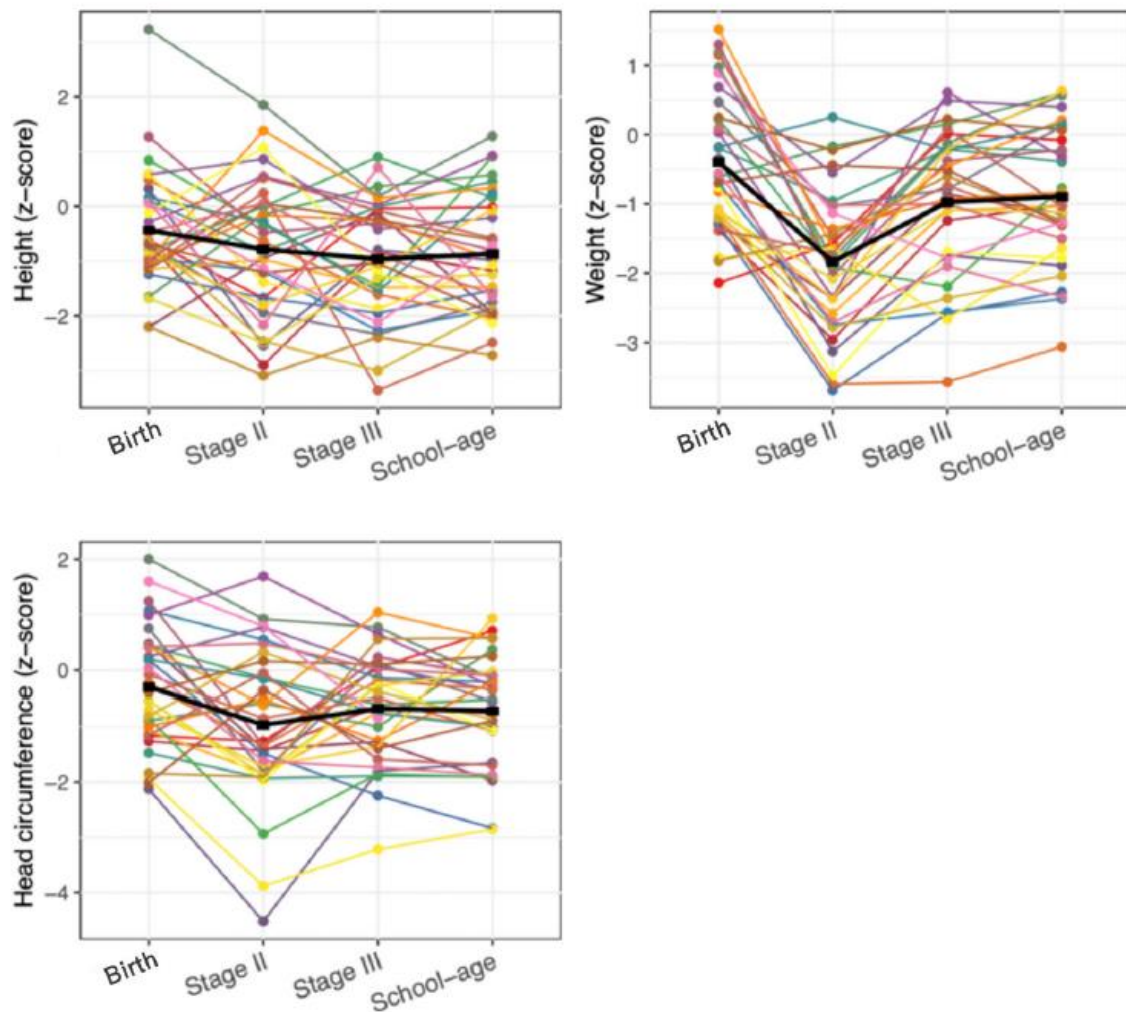


Figure 1: Standardised height, weight and head circumferences of congenital heart disease patients measured perinatal, at stage II, stage III and school age. Black line indicates the mean.

and poorer ND outcome [18]. Almost as often finding was stroke (19%). This study, at the age of 6–8 years, WMI/gliososis was the most frequent abnormality on cerebral MRI in 36% of the cohort. Enlargement of CSF compartments was diagnosed in 12% in the second MRI. Nine patients (27%), who performed poorly (WPPSI-III <85, or 1 or 2 SD below norm (100)), had significant risk factors for cognitive impairments, like prolonged postoperative recovery and multiple complications. Seven of those 9 patients had pathological MRI results, including stroke, gliosis, ventricle enlargement and haemorrhages. Thus, considering an MRI at school age could be useful.

Head circumference growth is most accelerated during the first 2 years of life (<https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/head-circumference-for-age>), outer liquor spaces appear often more pronounced in younger CHD patients, reflecting hampered brain growth and normal HC growth during the first year. Hence, head circumference alone may not be a good marker for assessing brain growth and predicting ND outcome in this population [19]. One explanation for the lower amount of

patients with enlarged outer liquor spaces could be a catch up of brain growth during the course and a normalization of the brain/HC ratio. In the present study (6- to 8-year-old CHD patients), the percentage of stroke remained almost the same compared to the first MRI at 2–3 years of the same individuals. Only 1 additional patient had a 'newly' diagnosed stroke after Fontan completion. The increased diagnosis of white matter injury at older ages has also been found in studies of other groups because glioses of the central white matter is a residuum of multiple cumulative injury mechanisms (post-ischaemic, inflammatory, post-haemorrhagic, low cardiac output with chronic hypoperfusion of the central white matter) [20, 21]. Smaller global and regional brain volumes in patients with complex type of CHD have been determined for different age groups starting from foetal life [22], to early postnatal time [23], to adolescence [8], until adulthood [24]. Our results corroborate these findings for the school age, with smaller brain volumes at 7 years of age.

Patients with normal MRI at school age had significantly higher WPPSI scores than those with pathological MRI at school age.

Table 3: Overview of pathological magnetic resonance imaging findings of congenital heart disease (CHD) patients

Time	Variable	N (%)	NA (%)
	N	33	
	Any pathology	13 (39.4)	0.0
	Subacute stroke	7 (21.2)	0.0
MRI I	White matter injury	4 (12.1)	0.0
	Ventriculomegaly	3 (9.1)	0.0
	Atrophy	2 (6.1)	0.0
	Any pathology	19 (57.6)	0.0
	Subacute stroke	8 (24.2)	0.0
MRI II	White matter injury	12 (36.4)	0.0
	Ventriculomegaly	4 (12.1)	0.0
	Atrophy	5 (15.2)	0.0

MRI I: MRI examination at 2–3 years of age; MRI II: MRI examination at school age. Multiple mentions are possible. NA: Not available. MRI: magnetic resonance imaging.

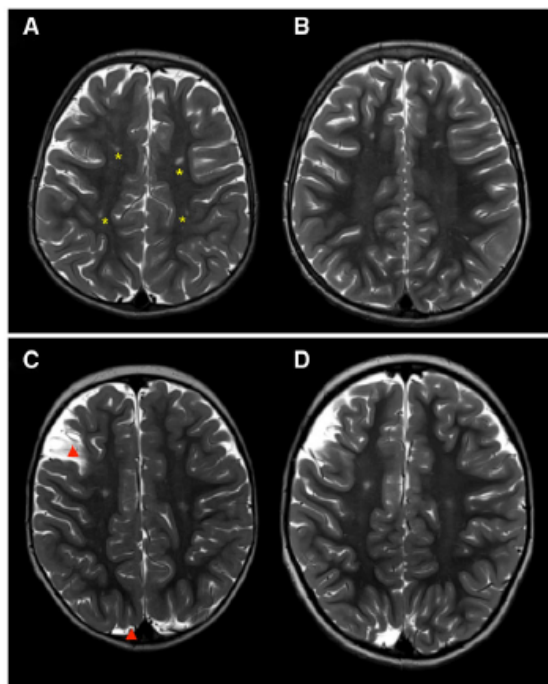


Figure 2: Cerebral axial magnetic resonance imaging scans of 2 hypoplastic left heart syndrome patients (girl **A/B** and boy **C/D**), before Fontan procedure at the age of 2.6 years (**A**) and 2.1 years (**C**) and after total cavopulmonary connection completion at the age of 6.9 years (**B**) and 7.3 years (**D**). (**A** and **B**) Multiple white matter (WM) injuries in the central WM of both hemispheres, exemplary marked with a yellow star. (**C** and **D**) Residual ischaemic stroke in the right frontoparietal and right occipital grey matter, exemplary marked with a red triangle and focal WMl in the central WM.

It is unclear how developmental impairments develop over time. They are often subtle initially and may not be detected without extensive developmental diagnostics. It is thought that due to delayed brain maturation and prolonged hospitalization, certain impairments may decrease and become more attenuated, while

other abilities may not emerge until adolescence with increasing demands and decreased brain connectivity and become, therefore, more prominent with age. Outcome studies have shown that motor and cognitive delays continue in most children with complex CHD and that IQs are lower in the normal population [25]. In the adolescents, more complex skills become relevant, including executive functions, social interaction functions, reading and writing, or mathematical skills [26]. Significant deficits in these areas are associated with major academic and daily life difficulties for school-age children and adolescents.

While the favourable outcome data from our study cohort appears encouraging overall, one should keep in mind that children with CHD who performed well within the norm in early childhood will demonstrate impairments in more complex functions including executive functioning and memory function and have higher risk for developing behavioural problems later [5, 27]. Therefore, it is important to follow patients within a longitudinal study setting when they reach school age.

Our study cohort got their surgeries in the era between 2010 and 2018, where moderate hypothermia, selective head perfusion, perioperative brain monitoring and follow-up visits were already part of the standard treatment protocol. Two-thirds of the cohort attended regular school without additional support at compulsory school age. These outcome data are encouraging in comparison to significantly lower motor and mental developmental scores for children receiving heart surgeries and interventions between 1996 and 2009 [3, 28].

A small improvement in ND outcome for children with UVH has been demonstrated by the International Cardiac Collaborative on ND Investigators, who found a slight increase in MDI scores of ~ 0.4 per year in children treated for CHD between 1996 and 2009 [3]. A better outcome has also been found in a meta-analysis [29], determining changes over the past 2 decades in survival rates and developmental disabilities after cardiac surgery for HLHS. Partly, this small increase might be caused by advances in perioperative neuroprotective strategies and improved intensive care.

This study has some limitations that need to be addressed. Since this investigation was a two-centre study, some variables differed between both centres, which may have influenced the results. The main difference between the 2 centres is that a larger number of patients were followed in centre A ($n = 24$) compared to centre B ($n = 9$). Thus, there may be attrition bias in centre B. Importantly, MRI findings and developmental parameters at 2.3 years were not different between those who were followed and those lost to follow-up.

Although we focused on children with HLHS, as the most complex type of CHD with the highest risk for cerebral changes, we also included other types of SV. Hence, the underlying univentricular malformations in our study population were heterogeneous. Moreover, the number of children included in this study is relatively small, and we lost some of our patients during follow-up because their parents did not give permission for a second cerebral MRI, thus limiting the value of more complex statistics.

CONCLUSION

Reduced brain volume and more frequent brain lesions in CHD patients result in an impaired ND outcome at school age. Keeping in mind that SV patients are the most complex forms of CHD being

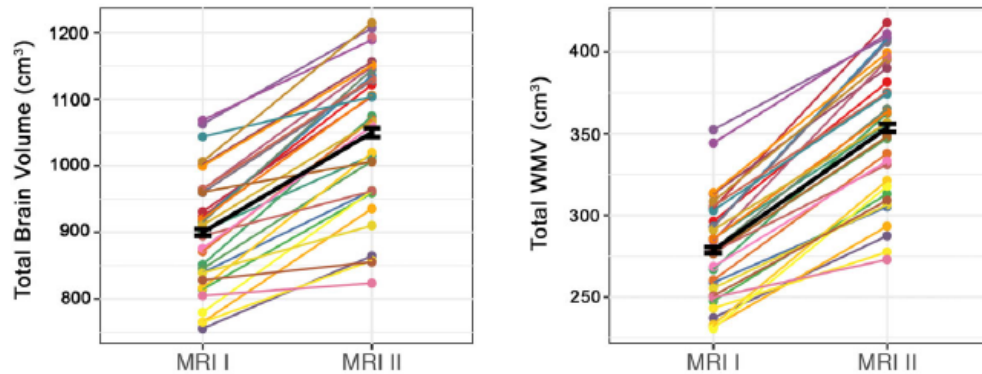


Figure 3: Brain development features of congenital heart disease patients measured at 2–3 years of age (MRI I) and at school age (MRI II). MRI: magnetic resonance imaging.

Table 4: Comparison of congenital heart disease patients and healthy controls with respect to total brain volume, total grey matter volume, deep grey matter volume, white matter volume and cerebrospinal fluid ventricular and outer liquor space at school age

Variable	CHD	Controls	NA (%)	Expl. P-value
N	33	8		
Age (years), mean (\pm SD)	6.8 (\pm 0.7)	7.4 (\pm 1.7)		
Total BV ($\text{mm}^3/1000$), mean (SD)	1050 (111.4)	1215 (94.5)	0.0	<0.001
Total GMV ($\text{mm}^3/1000$), mean (SD)	681 (72.1)	775 (63.0)	0.0	0.002
Total deep GMV ($\text{mm}^3/1000$), mean (SD)	50 (5.3)	57 (3.8)	0.0	0.001
Total WMV ($\text{mm}^3/1000$), mean (SD)	354 (43.0)	421 (36.5)	0.0	<0.001
CSF ($\text{mm}^3/1000$), mean (SD)	19 (9.6)	14 (5.9)	0.0	0.146

BV: brain volume; CHD: congenital heart disease; CSF: Cerebrospinal fluid; GMV: grey matter volume; NA: Not available; SD: standard deviation; WMV: white matter volume.

Table 5: Comparison of congenital heart disease patients outcome data (Bayley-III at 2–3 years; WPPSI-III at 6–8 years) and data on social-economics status with and without pathological magnetic resonance imaging findings at school age

Variable	Overall	Normal MRI II	Pathological MRI II	NA (%)	Expl. P-value
N	33	14	19	0.0	
SES mother, median [IQR]	3.50 [3.0, 5.0]	3.00 [3.0, 5.0]	4.00 [3.0, 5.5]	0.0	0.342
SES mother (%), n (%)				0.0	0.066
1	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (5.3)		
2	3 (9.1)	2 (14.3)	1 (5.3)		
3	13 (39.4)	6 (42.9)	7 (336.8)		
4	2 (6.1)	0 (0.0)	2 (10.5)		
5	9 (27.3)	6 (42.9)	3 (10.8)		
6	5 (15.2)	0 (0.0)	5 (26.3)		
School score (%), n (%)				0.0	0.221
1—school with special needs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		
2—integration w/educational needs in regular school	3 (9.1)	0 (0.0)	3 (15.8)		
3—regular school w/support	9 (27.3)	3 (21.4)	6 (31.6)		
4—regular school w/o support	21 (63.6)	11 (78.6)	10 (52.6)		
Bayley-II cognitive scale, mean (SD)	99.3 (10.2)	102.3 (9.0)	96.9 (10.8)	3.3	0.229
Bayley-II language scale, mean (SD)	98.5 (12.4)	104.5 (12.8)	93.7 (9.9)	3.3	0.023
Bayley-II motor scale, mean (SD)	98.3 (13.8)	102.5 (14.0)	94.9 (13.2)	3.3	0.322
ND WPPSI-III, mean (SD)	89.7 (13.6)	96.1 (13.2)	85.1 (12.4)	3.3	0.030

Exploratory P-values are based on Fisher's for categorical variables and on Wilcoxon rank-sum tests for continuous variables. Bold numbers indicate P-value <0.05. IQR: interquartile range; NA: Not available; ND: neurodevelopmental; SD: standard deviation; SES: socioeconomic status; WPPSI-III: Wechsler Intelligence Scale for Children—third edition.

exposed to multiple risks during staged palliation, the majority show an overall favourable development at the age of 6–8 years. Two-thirds of the cohort attended regular schools without additional educational support at compulsory school age, and less than one-third received additional tutoring. Nationwide standardized routine follow-up assessments are warranted to further improve the outcome of these high-risk CHD patients.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to acknowledge the kind assistance of Ingrid Beck with correspondence with the families. Special thanks go to the MRI staff, to Ali Rad, Kerstin Gummel (Giessen) and Ruth O'Gorman Tuura (Zurich) for their data acquisition.

Funding

The project was financially supported by the 'Fördergemeinschaft Deutsche Kinderherzzentren e.V.' (W-GI-003/2016), the Swiss National Science Foundation (320030_184932) and the 'Mäxi Foundation'. All sponsors had no influence on the study design, data collection, analysis and interpretation, writing of the paper or decision to submit the article for publication.

Conflict of interest: The manuscript has been written by the first and the last author. No honorarium, grant, or other form of payment was given to anyone to produce the article. The authors report no other conflict of interest.

DATA AVAILABILITY

All relevant data are within the manuscript and its supporting information files.

Author contributions

Bettina Reich: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Funding acquisition; Investigation; Methodology; Project administration; Resources; Software; Supervision; Validation; Visualization; Writing—original draft; Writing—review & editing. **Sabrina Schwan:** Data curation; Formal analysis; Software; Validation; Writing—review & editing. **Kristina Heye:** Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Resources; Software; Validation; Writing—review & editing. **Thushiha Logeswaran:** Data curation; Investigation; Supervision; Writing—review & editing. **Andreas Hahn:** Data curation; Formal analysis; Investigation; Supervision; Writing—review & editing. **Andrea Götschi:** Formal analysis; Methodology; Software; Supervision; Validation; Writing—review & editing. **Ulrike Held:** Formal analysis; Methodology; Software; Supervision; Validation; Writing—review & editing. **Kristina Wetterling:** Data curation; Investigation; Writing—review & editing. **Celine Steger:** Data curation; Validation; Writing—review & editing. **Raimund Kottke:** Data curation; Investigation; Validation; Writing—review & editing. **Beatrice Latal:** Conceptualization; Formal analysis; Investigation; Methodology; Supervision; Validation; Writing—review & editing. **Walter Knirsch:** Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Funding acquisition; Investigation; Methodology; Project administration; Supervision; Validation; Writing—original draft; Writing—review & editing.

Reviewer information

European Journal of Cardio-Thoracic Surgery thanks the anonymous reviewer(s) for their contribution to the peer review process of this article.

REFERENCES

- [1] Roeleveld PP, Axelrod DM, Klugman D, Jones MB, Chanani NK, Rossano JW et al. Hypoplastic left heart syndrome: from fetus to Fontan. *Cardiol Young* 2018;28:1275–88.
- [2] Yerebakan C, Valeske K, Elmotaser H, Yoruker U, Mueller M, Thul J et al. Hybrid therapy for hypoplastic left heart syndrome: myth, alternative, or standard? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151:1112–23 e5.
- [3] Gaynor JW, Stopp C, Wypij D, Andropoulos DB, Atallah J, Atz AM et al; International Cardiac Collaborative on Neurodevelopment (ICCON) Investigators. Neurodevelopmental outcomes after cardiac surgery in infancy. *Pediatrics* 2015;135:816–25.
- [4] Naef N, Liamlahi R, Beck I, Bernet V, Dave H, Knirsch W et al. Neurodevelopmental profiles of children with congenital heart disease at school age. *J Pediatr* 2017;188:75–81.
- [5] Werninger I, Ehrler M, Wehrle FM, Landolt MA, Polentarutti S, Valsangiacomo Buechel ER et al. Social and behavioral difficulties in 10-year-old children with congenital heart disease: prevalence and risk factors. *Front Pediatr* 2020;8:604918.
- [6] McQuillen PS, Goff DA, Licht DJ. Effects of congenital heart disease on brain development. *Prog Pediatr Cardiol* 2010;29:79–85.
- [7] Peyvandi S, Baer RJ, Moon-Grady AJ, Oltman SP, Chambers CD, Norton ME et al. Socioeconomic mediators of racial and ethnic disparities in congenital heart disease outcomes: a population-based study in California. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e010342.
- [8] von Rhein M, Buchmann A, Hagmann C, Huber R, Klaver P, Knirsch W et al. Brain volumes predict neurodevelopment in adolescents after surgery for congenital heart disease. *Brain* 2014;137:268–76.
- [9] Bucholz EM, Sleeper LA, Goldberg CS, Pasquali SK, Anderson BR, Gaynor JW et al. Socioeconomic status and long-term outcomes in single ventricle heart disease. *Pediatrics* 2020;146:e20201240. doi: 10.1542/peds.2020-1240
- [10] Reich B, Heye KN, O'Gorman Tuura R, Beck I, Wetterling K, Hahn A et al. Interrelationship between hemodynamics, brain volumes, and outcome in hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg* 2019;107:1838–44.
- [11] Beca J, Gunn JK, Coleman L, Hope A, Reed PW, Hunt RW et al. New white matter brain injury after infant heart surgery is associated with diagnostic group and the use of circulatory arrest. *Circulation* 2013;127:971–9.
- [12] Knirsch W, Heye KN, Tuura RO, Hahn A, Wetterling K, Latal B et al. Smaller brain volumes at two years of age in patients with hypoplastic left heart syndrome—impact of surgical approach. *Int J Cardiol* 2019;291:42–4.
- [13] Reich B, Heye K, Tuura R, Beck I, Wetterling K, Hahn A et al. Neurodevelopmental outcome and health related quality of life in children with single ventricle heart disease before Fontan procedure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2017. S1043-0679(17)30288-5. doi: 10.1053/j.semtcvs.2017.09.014.
- [14] Mayer KN, Latal B, Knirsch W, Scheer I, von Rhein M, Reich B et al. Comparison of automated brain volumetry methods with stereology in children aged 2 to 3 years. *Neuroradiology* 2016;58:901–10.
- [15] Petermann F, Ricken G, Fritz A, Schuck KD, Preuß U. Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence—Third Edition (WPPSI-III). Frankfurt/Main: Pearson, 2009.
- [16] Largo RH, Pfister D, Molinari L, Kundu S, Lipp A, Duc G. Significance of prenatal, perinatal and postnatal factors in the development of AGA preterm infants at five to seven years. *Dev Med Child Neurol* 1989;31:440–56.
- [17] Spillmann R, Polentarutti S, Ehrler M, Kretschmar O, Wehrle FM, Latal B. Congenital heart disease in school-aged children: cognition, education, and participation in leisure activities. *Pediatr Res* 2021. doi: 10.1038/s41390-021-01853-4.
- [18] Knirsch W, Mayer KN, Scheer I, Tuura R, Schranz D, Hahn A et al. Structural cerebral abnormalities and neurodevelopmental status in single ventricle congenital heart disease before Fontan procedure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;51:740–6.
- [19] Miller TA, Zak V, Shrader P, Ravishanker C, Pemberton VL, Newburger JW et al; Pediatric Heart Network Investigators. Growth asymmetry, head circumference, and neurodevelopmental outcomes in infants with single ventricles. *J Pediatr* 2016;168:220–5.e1.
- [20] Volpe JJ. Encephalopathy of congenital heart disease—destructive and developmental effects intertwined. *J Pediatr* 2014;164:962–5.
- [21] von Rhein M, Scheer I, Loenneker T, Huber R, Knirsch W, Latal B. Structural brain lesions in adolescents with congenital heart disease. *J Pediatr* 2011;158:984–9.

- [22] Rollins CK, Ortinau CM, Stopp C, Friedman KG, Tworetzky W, Gagoski B et al Regional brain growth trajectories in fetuses with congenital heart disease. *Ann Neurol* 2021;89:143–57.
- [23] Claessens NH, Moeskops P, Buchmann A, Latal B, Knirsch W, Scheer I et al Delayed cortical gray matter development in neonates with severe congenital heart disease. *Pediatr Res* 2016;80:668–74.
- [24] Kessler N, Feldmann M, Schlosser L, Rometsch S, Brugger P, Kottke R et al Structural brain abnormalities in adults with congenital heart disease: prevalence and association with estimated intelligence quotient. *Int J Cardiol* 2020;306:61–6.
- [25] Feldmann M, Bataillard C, Ehrler M, Ullrich C, Knirsch W, Gosteli-Peter MA et al Cognitive and executive function in congenital heart disease: a meta-analysis. *Pediatrics* 2021;148:e2021050875. doi: [10.1542/peds.2021-050875](https://doi.org/10.1542/peds.2021-050875).
- [26] Calderon J, Bellinger DC. Executive function deficits in congenital heart disease: why is intervention important? *Cardiol Young* 2015;25:1238–46.
- [27] Jackson WM, Davis N, Calderon J, Lee JJ, Feisen N, Bellinger DC et al Executive functions in children with heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiol Young* 2021;31:1914–22.
- [28] Newburger JW, Sleeper LA, Bellinger DC, Goldberg CS, Tabbutt S, Lu M et al; Pediatric Heart Network Investigators. Early developmental outcome in children with hypoplastic left heart syndrome and related anomalies: the single ventricle reconstruction trial. *Circulation* 2012;125:2081–91.
- [29] Sestino JJ, Bonilha HS. Improvements in survival and neurodevelopmental outcomes in surgical treatment of hypoplastic left heart syndrome: a meta-analytic review. *J Extra Corpor Technol* 2012;44:216–23.

16.4 Einverständniserklärung der Eltern

EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG für die Patienten-Information und -Einwilligung zur Durchführung der Studie

Longitudinalstudie zum neurologischen und kognitiven Entwicklungsstand von Kindern im Vorschulalter nach erfolgreicher TCPC - Palliation in Korrelation mit kernspintomographischen Befunden

Untersuchungsstelle: 1. Kinderherzzentrum Gießen
Feulgenstraße 12
35392 Gießen
2. Neuropädiatisches Zentrum
Feulgenstraße 10-12
35392 Gießen

Untersuchende Ärzte: PD Dr. B. Reich, Prof. Dr. A. Hahn, S.Schwan

Longitudinalstudie zum neurologischen und kognitiven Entwicklungsstand von Kindern im Vorschulalter nach erfolgreicher TCPC - Palliation - in Korrelation mit kernspintomographischen Befunden

Sehr geehrte Eltern,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, ihr Kind und Sie an der nachfolgend beschriebenen klinischen Studie teilnehmen zu lassen.

Klinische Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von medizinischen Behandlungsmethoden zu gewinnen oder zu erweitern. Die klinische Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wird in Kooperation mit dem Kinderherzzentrum Zürich (Schweiz) durchgeführt und wurde von den zuständigen Ethikkommissionen beider Kliniken zustimmend bewertet.

Diese klinische Prüfung wird für die in Gießen behandelten Kinder in der Kinderklinik Gießen durchgeführt. Es werden insgesamt 60 Personen (30 Kinder vom Kinderherzzentrum Giessen und 30 Kinder vom Kinderspital Zürich) daran teilnehmen. Die Studie wird veranlasst, organisiert und finanziert durch das Kinderherzzentrum Gießen (Leiter: Prof. Dr. D. Schranz).

Die Teilnahme an dieser klinischen Studie ist freiwillig. Die Teilnahme an der Studie erfolgt nur dann, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Bei Kindern mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom (HLHS) hat sich ein dreistufiges Operationsverfahren als Methode etabliert, um den angeborenen Herzfehler bestmöglich zu versorgen. Dieses dreizeitige Verfahren soll dazu dienen, den Kindern ein Überleben zu sichern und ein möglichst normales Leben zu schenken.

Dennoch sind die betroffenen Kinder mit Problemen und Schwierigkeiten konfrontiert, die gesunden Kindern fremd sind. So geben Studien Hinweise darauf, dass mehrfach herzoperierte Kinder -insbesondere wenn diese Operationen im Säuglingsalter durchgeführt werden müssen- im Vergleich zu Gesunden Defizite in der neurologischen Entwicklung haben können. Genauere Daten hierüber liegen jedoch nicht vor. Wir möchten daher eine möglichst große Gruppe von Patienten, die in unserem Zentrum eine Herzoperation erhalten haben, in einer eigenen Studie untersuchen.

Für das operative Vorgehen gibt es zwei Korrekturverfahren, die weltweit anerkannt und angewandt werden: die sog. dreistufige Norwood-Operation oder, alternativ, das Giessen-Verfahren Phase 1 und 2. Ein wesentlicher Unterschied beim Giessen-Verfahren ist die Vermeidung einer großen Operation mit Herz-Lungen-Maschine in den ersten Lebenstagen die bei der klassischen Strategie der Norwood Operation notwendig ist. Beim Giessen Verfahren wird die erste Operation mit Herz-Lungen-Maschine erst im Alter von 4-6 Monaten durchgeführt.

Diese Studie untersucht die Langzeit-Entwicklung von Kindern mit HLHS bzw. univentrikulärem Herzfehler. Ziel ist es, herauszufinden, ob im Vergleich beider Operationsverfahren neurologische und verhaltensspezifische Unterschiede bei den Kindern bestehen und welche Einflussfaktoren hierbei eine Rolle spielen.

Die Ergebnisse sollen uns dabei helfen, neurologische Defizite möglichst frühzeitig erkennen und neue Therapieformen zu entwickeln, mit denen die Lebensqualität der be-

troffenen Kinder weiter verbessert werden kann. Die Studie umfasst mehrere neurologische Verfahren (Intelligenztest, Aufmerksamkeitstest, neurologische Stuserhebung) sowie eine MRT-Untersuchung des Gehirns.

2. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Es finden regelmäßige kardiale Verlaufskontrollen in unserer Kinderherz-Sprechstunde statt. Die o.g. Untersuchungen sollen nach Möglichkeit im Rahmen dieser Verlaufskontrollen stattfinden, so dass für Sie und Ihr Kind möglichst wenig Mehraufwand entsteht. Hierbei handelt es sich um eine einmalige Erhebung des neurokognitiven Status. Für die Teilnahme der Studie wird eine zusätzliche Zeitspanne von circa drei Stunden berechnet.

3. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Sollten die Ergebnisse der Studie Auffälligkeiten (z.B. Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom) ergeben, werden diese mit Ihnen besprochen und Therapiemöglichkeiten erörtert. Gegebenenfalls erfolgt die Anbindung an unser Sozialpädiatrisches Zentrum zur weiteren diagnostischen und therapeutischen Evaluation.

4. Werden mir die Ergebnisse der Studie mitgeteilt?

Sie werden über die Ergebnisse, die in Bezug auf diese Studie bekannt werden, informiert.

5. Was geschieht mit den erhobenen Daten?

Während der Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen / Ihrem Kind erhoben und in der Prüfstelle in die persönliche Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert.

6. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Beratungsgespräche an der Untersuchungsstelle

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten oder einem anderen untersuchenden Arzt.

- Untersuchungsstelle:**
1. Kinderherzzentrum Gießen
Feulgenstraße 12
35392 Gießen
 2. Neuropädiatrisches Zentrum
Feulgenstraße 10-12
35392 Gießen

Untersuchende Ärzte:

PD Dr. B. Reich, Prof. Dr. A. Hahn, S.Schwan

Einwilligungserklärung

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am Teilnehmer-Nr.

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den untersuchenden Arzt

.....
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über die zu prüfende Behandlungsmethode und die Vergleichsmethode sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem untersuchenden Arzt über die Durchführung der klinischen Studie zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern bei/in (Institution/Ort der Aufzeichnung angeben) aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden an, den Verantwortlichen oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Verantwortlichen sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden. Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten zu dem vorgenannten Zweck noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen (vertraglich vereinbarte Fristen müssen hier genannt werden).
6. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt

.....
Name

über meine Teilnahme an der klinischen Studie informiert wird (falls nicht gewünscht, bitte streichen).

**Ich erkläre mich bereit,
an der oben genannten klinischen Studie
freiwillig teilzunehmen.**

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben



.....
Datum

.....
Unterschrift des **Patienten**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....
Name des Arztes/der Ärztin in Druckbuchstaben

.....
Datum

.....
Unterschrift des aufklärenden **Arztes/der Ärztin**

16.5 Ethikantrag

JUSTUS-LIEBIG

UNIVERSITÄT
GIESSEN

FACHBEREICH 11



MEDIZIN

Ethik-Kommission, Klinikstr. 32 (Alte Frauenklinik), D-35385 GießenPD Dr. B. Reich
Kinderherzzentrum
Feulgenstr. 12
35385 Gießen**ETHIK-KOMMISSION
am Fachbereich Medizin
Vorsitz: Prof. H. Tillmanns**Klinikstr. 32 (Alte Frauenklinik)
D-35385 Gießen
Tel.: (0641)99-42470 / 47660
ethik.kommission@pharma.med.uni-giessen.deGießen, 12. Juli 2016
Dr. Kr./erb

AZ.: 95/16

Titel: *Longitudinalstudie zum neurologischen und kognitiven Entwicklungsstand von Kindern im Vorschulalter nach erfolgreicher TCPC-Palliation - in Korrelation mit kernspintomographischen Befunden.***Sitzung am 16.06.2016**Sehr geehrte(r) Antragsteller/Antragstellerin, *Liebe Frau Reich,*

wir bedanken uns für die Vorstellung Ihres Forschungsprojektes. Im Folgenden erhalten Sie das Votum der Gießener Ethik-Kommission zur oben genannten Studie:

Es handelt sich um eine Erstbegutachtung für den Leiter der Klinischen Prüfung (LKP) Es handelt sich um eine Anschlussbegutachtung

Eingesandte Unterlagen:

- Formalisierter Antrag
- Ausführliche Darstellung des Vorhabens (Studienprotokoll)
- Patienten-/Elterninformation und -Einwilligungserklärung
- Abteilungsleiterhaftpflicht

Der Antrag wurde unter ethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und rechtlichen Gesichtspunkten geprüft. Soweit betreffend, wurde **das auf Seite 2 wiedergegebene Protokoll** unter Berücksichtigung des Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community (ICH-GCP) erstellt. Es bezieht sich auf die vorgelegte Fassung des Antrags.Forderungen der Ethik-Kommission, soweit darin aufgeführt, wurden inzwischen erfüllt. Sie stimmt dem Vorhaben zu. Sie stimmt dem Vorhaben unter Auflagen zu (siehe S. 2). Sie stimmt dem Vorhaben nicht zu (siehe S. 2). Die Ethik-Kommission erwartet, dass ihr bis 31.12.18 ohne Aufforderung ein kurzer Bericht auf beigefügtem (roten) Formblatt übermittelt wird. Er soll mitteilen, ob das Ziel der Studie erreicht wurde, ob ethische, medizinisch-wissenschaftliche oder rechtliche Probleme aufgetreten sind, und ob das Ergebnis publiziert ist/wird. Unabhängig davon ist die Ethik-Kommission über alle Änderungen des Prüfplans zu unterrichten. Ihr sind alle schweren unerwünschten Wirkungen mitzuteilen, soweit sie im Bereich der Zuständigkeit dieser Ethik-Kommission aufgetreten sind. Bei überregionalen Studien sind sie auch dem LKP mitzuteilen.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Prüfung und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethik-Kommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Auszug aus dem Protokoll der Kommissionsitzung vom 16.06.2016:

Frau Priv.-Doz. Dr. med. Bettina Reich trägt vor. Hintergrund und Ziel der Studie: Das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) ist ein äußerst schwerer und komplexer Herzfehler. Mit einer Häufigkeit von 1:2700 macht er 1 bis 2 % aller angeborenen Herzfehler aus. Das HLHS stellt ein angeborenes Herz- und Gefäßbildungssyndrom dar, das mit einer Hypoplasie des linken Ventrikels sowie mit kritischen Stenosen bzw. Atresien der Mitralk-/Aortenklappe und einer Hypoplasie der Aorta ascendens und des Aortenbogens einhergeht. Unbehandelt versterben 80 % der betroffenen Kinder innerhalb der ersten Lebenswoche. Damit gehört das HLHS zu den häufigsten kardialen Todesursachen in der ersten Lebenswoche. Im Vordergrund dieser Erkrankung steht die Hypoplasie des linken Ventrikels, der kein ausreichendes Herzzeitvolumen (HZV) generieren kann. Ein antegrader Fluß aus dem linken Ventrikel ist nur minimal bzw. gar nicht vorhanden. Die intrauterine Perfusion der Aorta ascendens, der Kopf-Hals-Gefäße sowie der Herzkranzgefäße erfolgt überwiegend retrograd über den Ductus arteriosus Botalli. Nach der Geburt kann die physiologische Umstellung des extrauterinen Kreislaufs zur Dekompensation führen: Der Abfall des Lungenwiderstands führt zum Nachlassen des Rechts-Links-Shunts; damit steigt das Risiko, daß keine ausreichende retrograde Perfusion mehr gewährleistet ist. Zusätzlich kommt es zum allmählichen Verschuß der fetalen Verbindung (Ductus arteriosus Botalli), die bei diesem Herzfehler für das Überleben notwendig ist. Außerdem wird ein ausreichend großer Shunt auf Vorhofebene benötigt, damit das oxygenierte Blut nur über das Foramen ovale in den rechten Vorhof abfließen kann. Das Mischblut im rechten Vorhof fließt über den rechten Ventrikel in die Pulmonalarterie; von dort gelangt das oxygenierte Blut über den Ductus arteriosus in den Systemkreislauf. - Die rechtzeitige Diagnosestellung und entsprechende therapeutische Maßnahmen ermöglichen diesen Kindern das Überleben in den ersten Tagen: Offenhalten des Ductus arteriosus Botalli durch Prostaglandin E-Infusion und Gewährleistung eines ausreichenden Shuntvolumens auf Vorhofebene (gegebenenfalls durch Ballon-Atrioseptostomie, das sogenannte Rashkind-Manöver). Im weiteren Verlauf sind mehrere therapeutische Optionen möglich: 1) Eine Norwood-Operation, 2) ein Hybrid-Verfahren, 3) eine Herztransplantation, 4) eine Compassionate Care. ad 1) Standardtherapie war lange Jahre die Palliation nach dem Norwood-Verfahren; dieses Vorgehen umfaßt 3 Operationen mit Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) im Neugeborenenalter, sowie einer zweiten Operation an der HLM im Alter von 4 Lebensmonaten. Die dritte Operation stellt die komplette Kreislaufftrennung nach dem Fontan-Prinzip (Totale Cavopulmonale Konnektion, sogenannte TCPC) dar. - ad 2) Beim Hybrid-Verfahren wird im Neonatalalter keine Operation mit der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt: Das Risiko für das Neugeborene und insbesondere für das sich entwickelnde Gehirn soll mit Hilfe dieses Vorgehens minimiert werden. Stattdessen erfolgt die Anlage eines bilateralen Pulmonalarterien-Bandings ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, sowie die Implantation eines Stents im Ductus Botalli mittels Herzkatheter-Intervention. Dieses Hybrid-Verfahren ermöglicht das Vermeiden einer Operation mit der Herz-Lungen-Maschine in der Neonatalphase und deren mögliche Komplikationen. Das Hybrid-Verfahren sichert den Systemkreislauf mit Hilfe des gestenteten offenen Ductus arteriosus Botalli; zeitgleich verhindert das bilaterale Pulmonalarterien-Banding eine pulmonale Überflutung. Im Rahmen dieser Interventionen kann im Herzkatheterlabor ebenfalls das Foramen ovale mittels des Rashkind-Manövers erweitert werden. In einem zweiten Schritt wird im Alter von 4 bis 6 Lebensmonaten die Comprehensive Stage II-Operation durchgeführt: Bildung einer oberen bidirektionalen cavopulmonalen Anastomose, einer Damus-Kaye-Stansel (DKS)-Anastomose (End-zu-Seit-Anastomose der Pulmonalarterie und der Aorta ascendens) und Rekonstruktion des Aortenbogens. Der dritte Schritt besteht aus der Komplettierung der Fontanzirkulation (Kreislaufftrennung nach Fontan) und gleicht der oben genannten Norwood III-Operation. - ad 3) Alternativ kommt eine Herztransplantation in Frage, die aufgrund der wenigen zur Verfügung stehenden Spenderorgane nur eingeschränkt zum Einsatz kommt. Auch haben die operativen Schritte in den letzten Jahren eine deutliche Verbesserung im Outcome erfahren, sodaß die Lebens- und Gesundheitsqualität beider Gruppen ähnlich ist. - ad 4) Aufgrund der Langzeitmorbidity und der eingeschränkten Lebenserwartung kann individuell eine konservative Therapie im Konsens mit den Eltern

erwogen werden; hierbei wird auf interventionelle und chirurgische Maßnahmen verzichtet. - Die Überlebensrate beim Hypoplastischen Linksherzsyndrom beträgt dank der innovativen Operationstechniken und der perioperativen Versorgung nach 10 Jahren etwa 50 bis 70 % (Furck, A.K., Uebing, A., Hansen, J.H., Scheewe, J., Jung, O., Fischer, G., Rickers, C., Holland-Letz, T., Kramer, H.H.: Outcome of the Norwood operation in patients with hypoplastic left heart syndrome: a 12-year single-center survey. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010; 139: 359-365; Feinstein, J.A., Benson, D.W., Dubin, A.M., Cohen, M.S., Maxey, D.M., Mahle, W.T., Pahl, E., Villafañe, J., Bhatt, A.B., Peng, L.F., Johnson, B.A., Marsden, A.L., Daniels, C.J., Rudd, N.A., Caldarone, C.A., Mussatto, K.A., Morales, D.L., Ivy, D.D., Gaynor, J.W., Tweddell, J.S., Deal, B.J., Furck, A.K., Rosenthal, G.L., Ohye, R.G., Ghanayem, N.S., Cheatham, J.P., Tworetzky, W., Martin, G.R.: Hypoplastic left heart syndrome: current considerations and expectations. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59 (1 Suppl.): S1-42). Jedoch ergibt sich die Frage, wie das neurokognitive Outcome dieser Kinder im Langzeitverlauf ist. Bisherige Studien haben gezeigt, daß die Patienten aufgrund der zahlreichen Risikofaktoren (wie beispielsweise präoperativer Zyanose, Komplikationen bei den Eingriffen) Einschränkungen in der neurokognitiven Entwicklung und in der späteren Leistungsfähigkeit aufweisen (Müller, J., Christov, F., Schreiber, C., Hess, J., Hager, A.: Exercise capacity, quality of life, and daily activity in the long-term follow-up of patients with univentricular heart and total cavopulmonary connection. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 2915-2920; Sarajuuri, A., Jokinen, E., Mildh, L., Tujulin, A.M., Mattila, I., Valanne, L., Lönnqvist, T.: Neurodevelopmental burden at age 5 years in patients with univentricular heart. *Pediatrics* 2012; 130: e1636-1646). In klinischen Studien konnte nachgewiesen werden, daß bei Patienten mit univentrikulären Herzen häufig neurokognitive Defizite, wie z. B. Intelligenzminderung, Verzögerungen der mentalen und sprachlichen Entwicklung, Aufmerksamkeitsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten zu beobachten sind (Goldberg, C.S., Mussatto, K., Licht, D., Wernovsky, G.: Neurodevelopment and quality of life for children with hypoplastic left heart syndrome: current knowns and unknowns. *Cardiol. Young* 2011; 21 Suppl. 2: 88-92; Wernovsky, G., Stiles, K.M., Gauvreau, K., Gentles, T.L., duPlessis, A.J., Bellinger, D.C., Walsh, A.Z., Burnett, J., Jonas, R.A., Mayer, Jr., J.E., Newburger, J.W.: Cognitive Development After the Fontan Operation. *Circulation* 2000; 102: 883-889; Mahle, W.T., Visconti, K.J., Freier, M.C., Kanne, S.M., Hamilton, W.G., Sharkey, A.M., Chinnock, R.E., Jenkins, K.J., Isquith, P.K., Burns, T.G., Jenkins, P.C.: Relationship of Surgical Approach to Neurodevelopmental Outcomes in Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Pediatrics* 2006; 117: e90-97; Puosi, R., Korkman, M., Sarajuuri, A., Jokinen, E., Mildh, L., Mattila, I., Lönnqvist, T.: Neurocognitive Development and behavioral outcome of 2-year-old children with univentricular heart. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2011; 17: 1094-1103). Besondere Schwierigkeiten zeigen sich in der Merkfähigkeit sowie in der Rechenfähigkeit (Bergemann, A., Hansen, J.H., Rotermann, I., Voges, I., Scheewe, J., Otto-Morris, C., Geiger, F., Kramer, H.H.: Neuropsychological performance of school-aged children after staged surgical palliation of hypoplastic left heart syndrome. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2015; 47: 803-811). - Ziel dieser Studie ist die longitudinale Erfassung des neurologischen und kognitiven Outcomes bei Kindern im Vorschulalter mit hypoplastischem Linksherzsyndrom bzw. univentrikulärem Herzen nach TCPC-Palliation. Das geplante Projekt soll auf den Ergebnissen der Studie „Neurologisches Outcome mit 20 bis 36 Lebensmonaten und Erfassung zerebraler Schädigungsmuster mittels 3-Tesla-Magnetresonanztomographie (MRT) und Diffusion Tensor Imaging bei Kindern mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom“ aufbauen, die von 2012 bis 2015 von der Fördergemeinschaft Deutsche Kinderherzzentren e. V. unterstützt wurde (Ethikvotum der Vorläuferstudie: Aktenzeichen 42/12 vom 20.12.2012). Die erfolgreich abgeschlossene Studie zeigte beim überwiegenden Teil der in den Kinderherzzentren Gießen und Zürich behandelten Kinder ein beeindruckend günstiges neurologisches Outcome in den Bayley III-Skalen: Der Median der Skalen für Kognition lag bei 100 (65 – 120), der Skalen für Sprache bei 97 (68 – 124) und der Skalen für Motorik bei 97 (55 – 124). Am häufigsten wurden Einschränkungen in der Sprachentwicklung beobachtet. Risikofaktoren für eine gestörte neurokognitive Entwicklung waren lange Intubationszeiten, ein kumulativ langer klinischer stationärer Aufenthalt, wiederholte Reoperationen und vermehrte Herzkatheter-Re-Interventionen. In der Hirn-Magnetresonanztomographie (MRT) wurden bei 36 % der Kinder auffällige Befunde beobachtet: Fokale Ver-

änderungen (zerebrale Infarkte, Läsionen in der weißen Substanz) und/oder globale Veränderungen mit Erweiterung der externen und internen Liquorräume sowie Verlust von Hirnsubstanz. Die fokalen Läsionen wiesen in der Regel nur eine geringe Größe auf und hatten keinen signifikanten Einfluß auf das neurologische Outcome. Kinder mit erweiterten inneren und/oder äußeren Liquorräumen in der Hirn-MRT zeigten jedoch in allen Entwicklungsskalen erniedrigte Werte und waren bzw. wurden an intensive Entwicklungsförderprogramme angebunden (Physiotherapie, Logopädie). Im Gegensatz zu den oben genannten fokalen Veränderungen, die bereits bei Feten und Neugeborenen mit schweren angeborenen Herzfehlern in der Literatur beschrieben sind, stellt eine Erweiterung der Liquorräume eine bisher in der Fachliteratur noch nicht beschriebene Veränderung dar. Prädiktive Faktoren für eine Vergrößerung der Liquorräume in der MRT waren eine vermehrte Anzahl an Herzkatheter-Re-Interventionen und Reoperationen. Die verschiedenen Operationstechniken (Norwood versus Hybrid-Verfahren) ließen in den Bayley-Skalen, in der neurologischen Untersuchung und in der konventionellen Hirn-MRT keinen signifikanten Unterschied im Outcome erkennen. - Interessanterweise ergab jedoch die Volumenbestimmung der verschiedenen Gehirnschichten einen Unterschied bei den Kindern, die im Neugeborenenalter eine Norwood-Operation erhalten hatten und den Kindern, die nach dem Gießen-Verfahren operiert worden waren. Die subkortikale graue und weiße Substanz war bei mit dem Norwood-Verfahren operierten Kindern signifikant vermindert. Ob diese meßbaren Unterschiede im Hirnvolumen jedoch einen Einfluß auf die Langzeitentwicklung und Gedächtnisleistung der Patienten haben, läßt sich gegenwärtig noch nicht abschätzen. - Hieraus resultieren drei neue Fragestellungen, die in der vorliegenden Studie beantwortet werden sollen: 1) Wie entwickelt sich das Outcome der voruntersuchten Kinder mit dem Eintritt in das Grundschulalter (Longitudinalstudie)? Hierbei sollen neben dem kognitiven Outcome das Konzentrationsverhalten sowie mögliche Verhaltensauffälligkeiten detektiert werden; zusätzlich soll die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Kinder erfaßt werden. 2) Wie verändern sich die nachgewiesenen zerebralen MRT-Läsionen, insbesondere die Erweiterung der Liquorräume, 5 Jahre nach der letzten Untersuchung? Welche Dynamik hat die Erweiterung der Liquorräume? Kommen neue pathologische Veränderungen hinzu? Welche Ursachen lassen sich für die Liquorraumerweiterung finden? 3) Hat das signifikant verminderte Volumen der subkortikalen grauen Substanz und der weißen Substanz im Alter von 2 bis 3 Jahren bei mit dem Norwood-Verfahren operierten Kindern einen negativen Einfluß auf die neurokognitive Entwicklung zu einem Zeitpunkt, an dem komplexere Tests der Intelligenz (motorische Aktivität und Koordinierung, Erinnerungsvermögen, kognitive Leistungen) altersbedingt durchführbar sind (6 bis 8 Jahre)? Mit dem neuen Projekt soll ermöglicht werden, das Hirnwachstum jedes individuellen Studienteilnehmers gemeinsam mit dem individuellen neurologischen Outcome über einen langen Zeitraum zu erfassen.

Bei dem Vorhaben handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, explorative diagnostische Prüfung (MRT-Untersuchung ohne Sedierung). Das Projekt stellt gleichzeitig die Promotionsarbeit von Frau cand. med. Sabrina Schwan (Betreuer: Prof. Dr. med. Dietmar Schranz) dar. Leiter der klinischen Prüfung sind 1) Frau Priv.-Doz. Dr. med. Bettina Reich, Oberärztin der Abteilung Kinderkardiologie, Hessisches Kinderherzzentrum Gießen und Frankfurt/Main, Kinderherztransplantationszentrum, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen, sowie 2) Prof. Dr. med. Andreas Hahn, leitender Oberarzt der Abteilung für Kinderneurologie, Sozialpädiatrie und Epileptologie, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen. Hiesige Prüfärztin ist Frau Priv.-Doz. Dr. med. Bettina Reich. Die Gießener Institutionen, in denen das Vorhaben durchgeführt werden soll, sind die Abteilung Kinderkardiologie, Hessisches Kinderherzzentrum Gießen und Frankfurt, Kinderherztransplantationszentrum, Abteilung Kinderkardiologie (Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. Dietmar Schranz), sowie die Abteilung für Kinderneurologie, Sozialpädiatrie und Epileptologie, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen (Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. Bernd A. Neubauer). Die biometrische Bearbeitung erfolgt 1) durch Frau Priv.-Doz. Dr. med. Bettina Reich und 2) Herrn Dr. med. Thushiha Logeswaran, Abteilung Anästhesiologie, Universitätsklinikum Bonn. Das Projekt wird öffentlich durch die Fördergemeinschaft Deutsche Kinderherzzentren e. V. unterstützt. Die Studie

soll baldmöglichst nach Erhalt des positiven Votums unserer Ethik-Kommission beginnen, die Studiendauer wird voraussichtlich 3 Jahre betragen. Insgesamt sollen 60 Kinder beiderlei Geschlechts (Alter: 6 bis 8 Jahre) nach totaler cavopulmonaler Konnektion (TCPC) in die klinische Prüfung eingeschlossen werden. Einschlusskriterien sind 1) männliches bzw. weibliches Geschlecht, Kinder im Alter von 6 bis 8 Jahren nach TCPC; 2) Diagnosekriterium: Univentrikuläres Herz; 3) Operation der Patienten nach dem „Giessen Approach“ mit kardiologischer Nachsorge im Bereich des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen. Hauptzielkriterien sind 1) Häufigkeit und Form einer zerebralen Schädigung, sowie 2) der neurokognitive Status im Vorschul-/Grundschulalter (6 bis 8 Jahre). Nebenzielkriterien sind 1) die Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, 2) Verhaltensauffälligkeiten und 3) Aufmerksamkeitsstörungen.

In der Diskussion berichtet Frau Priv.-Doz. Dr. med. Bettina Reich, daß die Überlebensraten kritisch kranker Neugeborener mit angeborenen Herzfehlern durch verbesserte Pränataldiagnostik, Versorgung in einem Perinatalzentrum und durch Optimierung intensivmedizinischer Maßnahmen stark angestiegen seien. Auch sei infolge der technischen Fortschritte bei kardiopulmonalen Bypass-Grafts, in der kardiologischen Intensivmedizin und infolge katheterinterventioneller und kardiochirurgischer Behandlungsmöglichkeiten das Überleben von Neonaten mit angeborenen Herzfehlern verbessert worden; jedoch bestehe bei diesen Kindern wegen der Schwere des Herzfehlers und der damit verbundenen prä-, peri- und postoperativen Einflußvariablen ein hohes Risiko, neurologische Folgeschäden zu entwickeln. Frau Priv.-Doz. Dr. Reich weist darauf hin, daß eine solche Hirnschädigung in Form von Aufmerksamkeitsstörungen, Lernschwierigkeiten bis hin zur Intelligenzminderung sichtbar werde. Die Schonung des zentralen Nervensystems rücke daher in den Mittelpunkt der kinder-kardiologischen Forschung. Frau Priv.-Doz. Dr. Reich betont, daß in Zukunft der MRT-Diagnostik ein wichtiger Stellenwert zukomme, da mit ihrer Hilfe der kardiochirurgische Therapieerfolg und eine zentralnervöse Schädigung zeitnah und nicht-invasiv untersucht werden könnten. Bisher würden kaum MRT-Studien des Gehirns bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern existieren. Untersuchungen zur neurologischen, kognitiven und psychosozialen Langzeitentwicklung von Säuglingen mit schweren kongenitalen Herzvitien seien ebenfalls selten und zeigten zum Teil widersprüchliche Ergebnisse. Darüber hinaus sei die Aussagekraft einiger Studien aufgrund des geringen Alters der Patientinnen/Patienten bei der Nachuntersuchung, aufgrund relativ kleiner Fallzahlen oder des Ausschlusses von Kindern mit Zerebralpareesen erheblich eingeschränkt. Frau Priv.-Doz. Dr. Reich erläutert, daß bisherige MRT-Studien bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern 3 wichtige und überraschende Erkenntnisse gebracht hätten: 1) Bereits präoperativ würden sich Hirnschädigungen bzw. Veränderungen in der Hirnsubstanz nachweisen lassen, ohne daß ein Trauma (Geburtskomplikation, ein Amnioninfektionssyndrom, etc.) stattgefunden habe. Ob die Hirnentwicklung eines Feten mit kongenitalem Herzfehler bereits intrauterin beeinträchtigt sein kann, sei unklar. 2) Die Hirnschädigung betreffe, wie bei Frühgeborenen, vor allem die weiße Substanz (WMD = white matter disease, Galli et al., 2004). Als Ursachen einer white matter-Erkrankung würden vor allem Hypoxie/Ischämie, Infektion/Inflammation und – nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen – ein Überangebot an Sauerstoff (Hyperoxie) durch Einwirkung von oxidativem Stress gelten. 3) Kinder mit angeborenen Herzfehlern würden eine verzögerte postnatale Hirnentwicklung im Vergleich zu gesunden Reifgeborenen aufweisen (Miller et al., 2007). Frau Priv.-Doz. Dr. Reich weist darauf hin, daß durch mehrere, aufeinander aufbauende interventionelle Eingriffe und kardiochirurgische Operationen in den ersten beiden Lebensjahren bei Vorliegen eines hypoplastischen Linksherzsyndroms (HLHS) die Herzfunktion der Kinder stabilisiert und der Herzfehler zumindest bei einigen Patienten korrigiert werden könne. Frau Priv.-Doz. Dr. Reich betont, daß aufgrund langer Ischämiezeiten im Rahmen des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine und zahlreicher weiterer prä-, peri- und postoperativer Risikofaktoren diese Kinder ein deutlich erhöhtes Risiko aufweisen würden, eine zerebrale Schädigung während ihrer frühen Hirnentwicklung zu erleiden. Bisher lägen jedoch keine kernspintomographischen Studien vor, in denen die Art und das Ausmaß einer zerebralen Läsion bei Säuglingen und Kleinkindern mit HLHS erfaßt worden seien. Ziel der geplanten Studie sei es daher, die Häufigkeit und die Art einer zerebralen Schädigung bei einer größeren Gruppe (n = 25 bis 30) von Kindern mit HLHS zu untersuchen, die nach

einer neueren Operationsmethode, dem sogenannten „Giessen Approach“ operiert worden seien. Die wesentliche Verbesserung dieses in Gießen entwickelten Vorgehens sei das Vermeiden einer schweren Operation mit extrakorporaler Zirkulation in den ersten Lebensjahren; die Anwendung der Herz-Lungen-Maschine sei bei der klassischen Strategie im Sinne der Norwood-Operation erforderlich. Frau Priv.-Doz. Dr. Reich erläutert, daß beim Giessen Approach die erste Operation unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine im Alter von 5 bis 6 Monaten durchgeführt werde. Es sei vorgesehen, die Ergebnisse dieses Vorgehens mit einer gleich großen Gruppe von Kindern ($n = 25$ bis 30) mit HLHS zu vergleichen, bei denen die Herz-Kreislaufsituation nach dem konventionellen Norwood-Verfahren korrigiert worden sei. Zu diesem Zweck solle eine 3-Tesla-MRT-Untersuchung des Gehirns einschließlich Diffusion-Tensor-Imaging, Volumetrie und Traktographie im Alter von 6 bis 8 Jahren durchgeführt werden. Darüber hinaus sollen der neurokognitive Status und die Neuromotorik der Kinder erfaßt werden. Die Studie baue auf den Ergebnissen der Studie „Neurologisches Outcome mit 20 bis 36 Lebensmonaten und Erfassung zerebraler Schädigungsmuster mittels 3-Tesla-Magnetresonanz-Tomographie (MRT) und Diffusion Tractor Imaging bei Kindern mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom“ auf, die von 2012 bis 2015 durchgeführt und von der Fördergemeinschaft Deutsche Kinderherzzentren e. V. unterstützt worden sei. Frau Priv.-Doz. Dr. Reich beschreibt, daß die erfolgreich abgeschlossene Studie beim überwiegenden Teil der Kinder ein beeindruckend günstiges neurologisches Outcome in den Bayley III-Skalen gezeigt habe; es habe sich kein relevanter Unterschied im Outcome beider Gruppen (Giessen Approach versus Norwood-Verfahren) herausgestellt. Die Volumenbestimmung der verschiedenen Gehirnsubstanzen habe allerdings einen Unterschied zwischen den Kindern, bei denen im Neugeborenenalter eine Norwood-Operation durchgeführt worden sei, und den Kindern mit Operation nach dem Giessen Approach erkennen lassen: Die subkortikale graue und weiße Substanz seien bei den mit Hilfe der Norwood-Operation behandelten Kindern signifikant vermindert gewesen. Frau Priv.-Doz. Dr. Reich betont, daß die Antragsteller im Rahmen dieser Studie untersuchen möchten, ob diese meßbaren Unterschiede im Hirnvolumen einen Einfluß auf die Langzeitentwicklung der Patienten haben. - Im weiteren Verlauf der Diskussion werden 1) das Vorgehen bei Anlage einer Totalen Cavopulmonalen Connection, TCPC: Um eine Verbindung zwischen der unteren Hohlvene und den Pulmonalarterien herzustellen, wird entweder ein extrakardiales Conduit aus PTFE (Polytetrafluorethylen) oder Gore-Tex verwendet, oder es wird ein lateraler Tunnel unter Verwendung der eigenen Vorhofwand konstruiert; nach dieser Operation strömt das gesamte systemvenöse Blut direkt in die Pulmonalarterien; 2) die Änderungen der topographischen Situation nach Durchführung der totalen cavopulmonalen Konnektion (TCPC); 3) die Änderungen der Hämodynamik bei Patienten mit univentrikulärem Herzen nach palliativer, mehrstufiger Kreislauffrennung im Sinne einer Fontan-Zirkulation; 4) das interventionelle Vorgehen beim Gießener Hybrid-Verfahren („Giessen Approach“); 5) die bei den operativen Eingriffen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine im frühen Neugeborenenalter am stärksten gefährdeten Hirnregionen (vor allem die balkennahen Areale, wie z. B. der Gyrus cinguli); 6) die im Rahmen der vorliegenden Studie anzuwendenden Testverfahren [a) die Erfassung des allgemeinen Intelligenzniveaus (HAWIK IV, ein umfassendes Einzeltestverfahren zur Beurteilung der kognitiven Fähigkeiten von Kindern im Alter von 0 bis 6 Jahren und Jugendlichen im Alter von 11 bis 16 Jahren), b) die Erfassung der Neuromotorik (die Züricher Neuromotorik ist ein Testverfahren zur Untersuchung der neuromotorischen Fähigkeiten von Kindern im Alter von 5 bis 18 Jahren; mit der Züricher Neuromotorik können Kinder mit motorischen Ungeschicklichkeiten erfaßt und Kinder mit neurologischen Störungen, z. B. Zerebralparese, differenziert untersucht werden), c) die Erfassung des selektiven Aufmerksamkeitsvermögens (KKA) (die kurzzeitige, selektive Aufmerksamkeit kann mit Hilfe der Kasseler Konzentrations-Aufgabe, KKA, ermittelt werden), d) die Erfassung von Verhaltensproblemen und -merkmalen (BRIEF) (das behaviour rating inventory of executive functions, BRIEF, ist ein klinischer Fragebogen zur Erfassung exekutiver Funktionsbeeinträchtigungen; er liegt in 3 Versionen vor: Beurteilung durch Eltern, durch Lehrer, sowie Selbstbeurteilung), e) die Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (PCQLI): Mit dem PCQLI (= Pediatric Cardiac Quality of Life Inventory)-Fragebogeninventar konnte ein valides und verlässliches

Instrument in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Lutz Goldbeck (Sektion Psychotherapieforschung und Verhaltensmedizin mit Ausbildungszentrum für Verhaltenstherapie, Universitätsklinikum Ulm) eingeschlossen werden, das innerhalb der heterogenen Manifestation der Herzerkrankungen und Verläufe sowie innerhalb der verschiedenen Altersgruppen gut differenzieren kann, f) die Erfassung des sozioökonomischen Status nach Largo (zur Erfassung des sozioökonomischen Status der Eltern, SES, wird der überarbeitete SES-Fragebogen nach R. H. Largo, 1989 verwendet), g) die Erfassung der visomotorischen Integration (zur Erfassung der visomotorischen Integration soll der Beery-Buktenica-Entwicklungstest durchgeführt werden, Beery et al., 2004; dieser Test wurde entwickelt, um Defizite in der visomotorischen Integration, der visuellen Wahrnehmung und der motorischen Koordinierung zu erfassen), h) die Erfassung struktureller Hirnschädigungen mittels MRT: Die MRT-Untersuchung des Gehirns wird mit einem 3-Tesla-Gerät (Verio, Siemens) mit einer Oberflächenspule (Kopfspule) im Alter von 8 Jahren ohne Sedierung durchgeführt, eine Kontrastmittelgabe erfolgt nicht, i) die Erfassung von Variablen mit möglichem Einfluß auf die neurologische und kognitive Langzeitprognose; 7) die Patienteninformation und -Einwilligung, sowie 8) der Datenschutz (Anonymisierung der Daten) erörtert.

Die Kommission hat keine fachlichen Einwände gegen das geplante Vorhaben. Sie weist lediglich auf einen formalen und inhaltlichen Kritikpunkt bezüglich der Elternaufklärung und -Einwilligungserklärung hin: Die MRT-Untersuchung sollte genauer erklärt werden (was ist studienbedingt, was ist Routine?). Je nach Charakter der Untersuchungen muss auf Risiken hingewiesen werden, im Falle der routinebedingten Untersuchung geht es nur um die Datenauswertung.

In der sicheren Annahme, daß die oben erwähnten Korrekturen und Ergänzungen der Patienten-Information und -Einwilligung durchgeführt werden, stimmt die Kommission nach lebhafter Diskussion der klinisch relevanten prospektiven, multizentrischen, explorativen Kooperationsstudie der kinder-kardiologischen und kinderneurologischen Arbeitsgruppen der Justus-Liebig-Universität Gießen sowie des Kinderherzzentrums Zürich ohne Einwände zu und wünscht den Antragstellern gutes Gelingen.

Anmerkung: Die geforderten Änderungen wurden in die Elternaufklärung aufgenommen (Email vom 11. Juli 2016). Damit bestehen keinerlei Einwände der Ethik-Kommission gegen die Durchführung des Vorhabens.

Prof. Dr. H. Tillmanns
Vorsitzender

Die Namen der bei dieser Sitzung anwesenden Mitglieder sind durch Unterstreichen hervorgehoben.

Mitglieder: Frau Dr. Dr. Blütters-Sawatzki (Pädiatrie); Dr. Bödeker (Informatik); Herr Brumhard (Pharmazie); Dr. Degenhardt (Gynäkologie/Pränatalmedizin); Prof. Dr. Dr. Dettmeyer (Rechtsmedizin); Prof. Dr. Krämer (Zahnheilkunde); Prof. Dr. Kretschmer (Rechtswissenschaften); Dr. Repp (Pharmakologie); Prof. Tillmanns, Vorsitzender (Innere Med).

Vertreter: Prof. Dreyer (Pharmakologie); Frau Prof. Kemkes-Matthes (Innere Medizin); Frau Kreckel (Pharmazie); Prof. Künzel (Gynäkologie); Dr. Pons-Kühnemann (Informatik); Prof. Riße (Rechtsmedizin); Prof. Schmidt, (Rheumatologie).

P.S.: Bitte informieren Sie die Ethik-Kommission unter Benutzung des beigefügten Formulars über den Beginn der Studie!

17. Publikationsverzeichnis

Originalarbeiten

Reich, B [Bettina], Schwan, S., Heye, K., Logeswaran, T., Hahn, A [Andreas], Götschi, A., Held, U., Wetterling, K., Steger, C., Kottke, R., Latal, B [Beatrice] & Knirsch, W [Walter] (2023). Long-term neurodevelopmental outcome and serial cerebral magnetic resonance imaging assessment in Fontan patients at school age. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 64(2). <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezad267>

18. 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 nichtveröffentlichten 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 nachstehendspezifiziert. 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.“

Gebhardshain, 10.04.2024

Unterschrift Sabrina Schwan-Diedershagen

19. Danksagung

Ich möchte die Gelegenheit nutzen, um meinen aufrichtigen Dank an all die Menschen auszusprechen, die mich während meiner Promotion unterstützt haben. Diese Reise war anspruchsvoll und erfüllend zugleich. Ich möchte meinen aufrichtigen Dank an Prof. Dr. Bettina Reich richten, sowohl für das faszinierende Thema dieser Arbeit als auch für ihre einfallsreiche und unterstützende Betreuung während meiner Promotion. Ohne die Bereitschaft der teilnehmenden Familien wäre diese Studie nicht möglich gewesen. Daher möchte ich ihnen herzlich für die Mitarbeit und ihre kostbare Zeit danken. Ich möchte auch meine Wertschätzung dem MRT-Team in Gießen entgegenbringen, insbesondere Ali Rad, der die Magnetresonanztomographien in der Kinderkardiologie Gießen durchgeführt hat. Für die Zusammenarbeit und Schulung in der WPPSI-III-Diagnostik möchte ich Prof. Dr. Bea Latal in der Entwicklungspädiatrie in Zürich und den Kolleginnen und Kollegen am Kinderspital Zürich meinen Dank aussprechen. Bei Fragen zu statistischen Auswertungen stand mir besonders Dr. Kristina Heye hilfreich zur Seite.

Ich danke meinen Eltern, meiner Familie und meinen Freunden für ihre bedingungslose Unterstützung und ihren Glauben an mich. Ihr unermüdlicher Rückhalt hat mir die Kraft gegeben, diese Herausforderung zu meistern. Mein Herzensdank geht an meinen Ehemann Niklas und meinen Sohn Mats und ich kann ihn in Worte kaum ausdrücken. Eure Unterstützung hat mir gezeigt, dass ich in der Lage bin, selbst die komplexesten Ziele zu erreichen. Diese Doktorarbeit markiert nicht nur das Ende eines Kapitels, sondern auch den Anfang neuer Herausforderungen. Ich widme diese Arbeit euch Beiden.