

Aus der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie

(Direktor: Prof. Dr. med. H.H. Kramer)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Entwicklungspsychologischer Status
von Kindern mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom,
ein Vergleich von Kohorten mit und ohne selektive Kopfperfusion
bei der Norwood-Operation**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Viola Sabine Maria Schulze
aus Warstein

Kiel 2018

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Hans-Heiner Kramer, Klinik für angeborene Herzfehler und
Kinderkardiologie

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Tim Attmann, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie

Tag der mündlichen Prüfung: 25.06.2019

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 14.04.2019

gez.: Priv.-Doz. Dr. Gunther Fischer

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	S. III
Tabellenverzeichnis	S. IV
Abkürzungsverzeichnis	S. V
1. Einleitung	
1.1 Problemstellung	S. 1
1.2 Darstellung des Herzfehlers	S. 4
1.3 Medizinische Behandlung	S. 4
1.3.1 Präoperative Behandlung und mögliche Komplikationen	S. 5
1.3.2 Modifizierte Norwood-Operation	S. 5
1.3.3 Obere Cavopulmonale Anastomose (Hemifontan-Operation)	S. 6
1.3.4 Totale Cavopulmonale Anastomose (Fontan-Operation)	S. 6
1.3.5 Neuroprotektion bei kardiochirurgischen Eingriffen	S. 7
1.4 Bisherige Untersuchungen	S. 9
1.4.1 Kognitive Entwicklung von Patienten mit komplexen Herzfehlern, insbesondere HLHS	S. 9
1.4.1.1 Einfluss des tiefhypothermen Kreislaufstillstands auf die kognitive Entwicklung von Patienten mit komplexen Herzfehlern	S. 9
1.4.1.2 Untersuchungen zum Vorteil eines low-flow-Bypasses zur Hirnperfusion bei komplexen kardiochirurgischen Eingriffen auf die kognitive Entwicklung der Patienten	S. 11
1.4.1.3 Risikofaktoren für eine schlechtere kognitive Entwicklung von Patienten mit komplexen Herzfehlern, insbesondere HLHS	S. 15
1.4.1.4 Deutsche Untersuchungen der kognitiven Entwicklung von Patienten mit komplexen Herzfehlern	S. 20
1.4.2 Verhaltensauffälligkeiten von Patienten mit komplexen Herzfehlern, insbesondere HLHS	S. 22
1.4.3 Lebensqualität von Patienten mit komplexen Herzfehlern, insbesondere HLHS	S. 25
2. Hypothesen	S. 28
3. Methoden	S. 29
3.1 Patientenkollektiv und Kontrollgruppe	S. 29
3.1.1 Kinder mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom	S. 29
3.1.2 Kontrollgruppe	S. 30
3.2 Erhobene Daten	S. 31
3.3 Angewandte Tests und Fragebögen	S. 34
3.3.1 Developmental Test of Visual-Motor Integration (VMI, Beery-Test)	S. 34

3.3.2 Kaufman-Assessment Battery for Children (K-ABC)	S. 34
3.3.3 Child Behavior Checklist (CBCL)	S. 35
3.3.4 Kindl-Fragebogen und Lebensqualität	S. 36
3.3.5 Sozialdemographischer Fragebogen	S. 36
3.3.6 Testdurchführung	S. 37
3.4 Statistische Verfahren	S. 38
4. Ergebnisse	S. 39
4.1 Testergebnisse	S. 39
4.2 Präoperative Parameter	S. 40
4.3 Norwood-Operation	S. 41
4.4 Obere Cavopulmonale Anastomose	S. 43
4.5 Totale Cavopulmonale Anastomose	S. 43
4.6 Kumulative Daten der DHCA- und CPB-Dauer, sowie der Komplikationen	S. 44
4.7 Testzeitpunkt	S. 45
4.8 Nichteilnehmer der Studie	S. 45
5. Diskussion	S. 47
5.1 Intelligenz- und Fertigkeitenentwicklung	S. 47
5.2 Verhaltensauffälligkeiten	S. 60
5.3 Lebensqualität	S. 62
5.4 Methodische Probleme	S. 64
6. Zusammenfassung	S. 68
Literaturverzeichnis	S. 70
Abbildungen	S. 76
Tabellen	S. 81

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomische Varianten des Hypoplastischen Linksherzsyndroms	S. 4
Abbildung 2: Anatomie nach Norwood-Operation	S. 6
Abbildung 3: Anatomie nach Oberer Cavopulmonaler Anastomose	S. 6
Abbildung 4: Anatomie nach Fontan-Operation	S. 7
Abbildung 5: Darstellung der Ergebnisse des K-ABC getrennt nach der Skala intellektueller Fähigkeiten (SIF) und der Fertigkeitenskala (FS)	S. 76
Abbildung 6: Darstellung der Ergebnisse des Tests of Visual-Motor-Integration (VMI)	S. 76
Abbildung 7: Darstellung der Ergebnisse der Child Behavior Checklist, sowohl für den Gesamtwert als auch für die Skala Aufmerksamkeitsprobleme	S. 77
Abbildung 8: Darstellung der Ergebnisse der Lebensqualität (KINDL-Fragebogen)	S. 77
Abbildung 9: Komplikationen vor der Norwood-Operation	S. 78
Abbildung 10: Korrelation der Skala intellektueller Fähigkeiten und des VMI mit dem OP-Datum der Norwood-Operation	S. 78
Abbildung 11: Komplikationen in der postoperativen Phase der Norwood-Operation	S. 79
Abbildung 12: Komplikationen in der postoperativen Phase der oberen cavopulmonalen Anastomose	S. 79
Abbildung 13: Komplikationen in der postoperativen Phase der totalen cavopulmonalen Anastomose	S. 79
Abbildung 14: Darstellung des Anteils der Patienten mit Komplikationen, Patienten mit zerebralen, reanimationspflichtigen und hämodynamischen Komplikationen	S. 80

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Parameter der kognitiven Entwicklung DHCA-Patienten vs. zugehörige Kontrollgruppe	S. 81
Tabelle 2: Parameter der kognitiven Entwicklung ASCP-Patienten vs. zugehörige Kontrollgruppe	S. 81
Tabelle 3: Parameter der kognitiven Entwicklung DHCA-Patienten vs. ASCP Patienten	S. 81
Tabelle 4: Darstellung der Verteilung der Schichtzugehörigkeit DHCA-Gruppe und Kontrollgruppe	S. 82
Tabelle 5: Darstellung der Verteilung der Schichtzugehörigkeit ASCP-Gruppe und Kontrollgruppe	S. 82
Tabelle 6: Darstellung der Verteilung der Schichtzugehörigkeit DHCA-Gruppe und ASCP-Gruppe	S. 82
Tabelle 7: Mittelwerte und Standardabweichung, sowie Minimum und Maximum der erhobenen Daten	S. 83
Tabelle 8: Korrelationen und deren Signifikanz der präoperativen, perioperativen und postoperativen sowie kumulativen Variablen mit den getesteten Parametern der Intelligenzentwicklung für die DHCA-Gruppe	S. 84
Tabelle 9: Korrelationen und deren Signifikanz der präoperativen, perioperativen und postoperativen sowie kumulativen Variablen mit den getesteten Parametern der Intelligenzentwicklung für die ASCP-Gruppe	S. 85
Tabelle 10: Korrelationen und deren Signifikanz der Komplikationsindices mit den getesteten Parametern der Intelligenzentwicklung für die DHCA-Gruppe	S. 86
Tabelle 11: Korrelationen und deren Signifikanz der Komplikationsindices mit den getesteten Parametern der Intelligenzentwicklung für die ASCP-Gruppe	S. 86
Tabelle 12: Komplikationen und p-Werte (Mann-Whitney-U-Test) der Komplikationen	S. 86

Abkürzungsverzeichnis:

ASCP	antegrade selective cerebral perfusion (selektive Kopfperfusion)
CBCL	Child Behavior Checklist
CPB	cardiopulmonary bypass (kardiopulmonaler Bypass)
CPR	cardiopulmonary resuscitation (kardiopulmonale Reanimation)
DHCA	deep hypothermic circulatory arrest (tiefhypothermer Kreislaufstillstand)
EEG	Elektroenzephalografie
FS	Fertigkeitenskala (Ergebnisskala des K-ABC)
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
IQ	Intelligenzquotient
K-ABC	Kaufman-Assessment Battery for Children
KINDL	Fragebogen zur Lebensqualität bei Kindern
MRT	Magnetresonanztomographie
SED	Skala <u>einzelheitlichen</u> Denkens (Unterskala des K-ABC)
SGD	Skala <u>ganzheitlichen</u> Denkens (Unterskala des K-ABC)
SIF	Skala intellektueller Fähigkeiten (Ergebnisskala des K-ABC, setzt sich zusammen aus den Unterskalen SED und SGD)
TCP	total cavopulmonary connection (Totale cavopulmonale Anastomose)
TGA	Transposition der großen Arterien
VMI	Developmental Test of Visual-Motor Integration

1. Einleitung

1.1 Problemstellung

Das Hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) macht etwa 1 – 2% aller angeborenen Herzfehler aus und ist die häufigste kardiogene Todesursache in der ersten Lebenswoche [1-5].

Noch vor dreißig Jahren war die Diagnose des Hypoplastischen Linksherzsyndroms katastrophal für die Betroffenen und ihre Familien. 91% der betroffenen Kinder verstarben an einem kardiogenen Schock aufgrund einer Minderperfusion des Systemkreislaufs in der Neonatalperiode [5]. Erst durch die Einführung der Norwood-Prozedur 1980 konnte das Überleben der HLHS-Patienten gesichert werden [6]. Die Patienten durchlaufen heute eine mehrstufige operative Palliation, welche in einer Fontanzirkulation mündet. In den frühen Jahren überlebte nur ein Viertel der Patienten längerfristig. Mit zunehmender Erfahrung, Modifizierung und Verbesserung der Operationstechniken und der perioperativen intensivmedizinischen Betreuung wurden im Laufe der Jahre immer bessere Ergebnisse erzielt. Schon in den neunziger Jahren verdoppelte sich die Überlebensrate und heute beträgt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 70%-77% [3, 4, 7-12].

Mit Erreichen dieser guten Ergebnisse rücken nun immer mehr die spätere kognitive und emotionale Entwicklung sowie auch die Lebensqualität der überlebenden Patienten in den Vordergrund des Interesses. Die erste Studie in dieser Hinsicht wurde 1995 durch Rogers et al. [9] veröffentlicht mit alarmierenden Ergebnissen. Bei 64% der untersuchten HLHS-Patienten wurden schwere mentale Retardierungen nachgewiesen (Bayley Mental Development Index bzw. McCarthy General Cognitive Index < 50) [9]. Auch darauf folgende Untersuchungen anderer Kinderherzzentren zeigten eine hohe Rate an entwicklungsneurologischen Defiziten bei HLHS-Patienten nach operativer Palliation. Die intellektuellen Fähigkeiten der Kinder, ausgedrückt als IQ, lagen bei Patienten der ersten Jahre deutlich unter dem Durchschnitt in der Normalbevölkerung [9, 13, 14]. In neueren Berichten wurden zwar meist bessere Ergebnisse beschrieben, trotzdem erreichten die HLHS-Patienten meist nur signifikant niedrigere Werte als gleichaltrige gesunde Kinder. Insbesondere die visuomotorische Entwicklung der Kinder zeigte häufig auffällige Defizite [2, 14-26]. Immer wieder wurde über ein erhöhtes Maß an Verhaltensauffälligkeiten, insbesondere über Aufmerksamkeitsprobleme, aber auch Probleme im Sozialverhalten bei den Patienten berichtet [21, 23, 24].

HLHS-Patienten haben bereits im Kindergartenalter mehrere, oft längere Krankenhausaufenthalte wegen operativer und katheterinterventioneller Eingriffe hinter sich, sie müssen zum Teil regelmäßig Medikamente einnehmen. Ob die komplexe medizinische Vorgeschichte Einfluss auf die Lebensqualität der Kinder nimmt, ist Gegenstand kontroverser Diskussionen: während einige Studien eine normale Lebensqualität im Vergleich zu gesunden Kindern fanden [16, 23, 27-29], wiesen andere Studien eine verminderte Lebensqualität nach, wobei wohl besonders ältere Kinder ihre Lebensqualität als reduziert empfanden [15, 18, 28, 30-32].

Fähigkeiten, Fertigkeiten, Lebensqualität und Verhalten beeinflussen sich gegenseitig, werden aber auch noch durch viele andere Faktoren beeinflusst. Hierzu zählt neben einer postulierten intrauterinen zerebralen Minderperfusion in besonderem Maße die prä-, intra-, und postoperative Behandlung. Ein oft beschriebener Risikofaktor für Defizite im kognitiven Entwicklungsstatus ist die Verwendung eines tiefhypothermen Kreislaufstillstands während einer oder mehrerer Operationen. Anfangs noch sehr

großzügig eingesetzt mehrten sich schnell die Anzeichen, dass der Kreislaufstillstand für einen beträchtlichen Teil der neurologischen Beeinträchtigungen verantwortlich ist. Es wurde deshalb versucht eine „sichere“ Zeit zu bestimmen, über die man den tiefhypothermen Kreislaufstillstand einsetzen kann, ohne dass es später zu Beeinträchtigungen kommt. Die Ergebnisse hierzu sind unterschiedlich: einige fanden Perioden von 40-65 Minuten, andere Autoren deutlich kürzere Zeitspannen zwischen 20-30 Minuten als „sicher“, das heißt ohne Risiko für später nachweisbare neurologische Beeinträchtigungen. Eine Untersuchung konnte gar eine IQ-Minderung um 0,53 Punkte je DHCA-Minute nachweisen [18, 22, 33-35]. Daraufhin wurden Lösungen gesucht, um das neurologische Outcome nach komplexen Herzoperationen zu verbessern. Eine Möglichkeit fand man in der selektiven Kopfperfusion, die in einigen Studien zu einer Verminderung der entwicklungsneurologischen Defizite führte [2, 14, 33, 35].

Nicht nur intraoperative Faktoren, sondern auch prä- und postoperative Komplikationen und Einflussfaktoren rücken immer mehr in den Fokus. Im Rahmen eines low-cardiac-output-Ereignisses (präoperativ zum Beispiel im Rahmen eines Duktusverschlusses bei unerkanntem Hypoplastischem Linksherzsyndrom, postoperativ beispielsweise im Rahmen eines akuten Shuntverschlusses) kann es zu einer Verminderung der systemischen Perfusion mit konsekutiven Ischämien im Gehirn, aber auch in Leber und Niere mit nachfolgender Organdysfunktion kommen. In der instabilen hämodynamischen Situation besteht zudem ein erhöhtes Risiko für intraventrikuläre Blutungen [1, 3, 36, 37]. Insbesondere zerebrale Komplikationen sowie das Auftreten von Krampfanfällen als Ausdruck einer zerebralen Schädigung werden von vielen Autoren als Indikator für eine schlechtere neurokognitive Entwicklung genannt [2, 20, 23, 33, 38-40]. Einige Autoren fanden allerdings auch keinen Zusammenhang zwischen perioperativen Krampfanfällen und der späteren Entwicklung [41].

Endorganschäden der Leber und Niere durch die mangelnde Organdurchblutung waren ebenfalls in vielen Studien mit erniedrigten IQ-Werten assoziiert [39, 40, 42], während andere Autoren keinen Zusammenhang nachweisen konnten [20, 41].

Patienten mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom haben bis zur Durchführung der Fontan-Operation niedrigere Sauerstoffsättigungswerte als gesunde Kinder. Einzelne Autoren wiesen hier einen negativen Zusammenhang mit der neurologischen Entwicklung nach [39, 43], während andere Studien keinen Einfluss der Sättigung auf die Ergebnisse in IQ-Tests fanden [13, 17, 20]. Einige Analysen der Einflussfaktoren scheiterten auch aufgrund zu geringer Fallzahlen [23, 44].

Seit 1996 behandelt das Kinderherzzentrum des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, als eines der ersten Zentren in Europa Kinder mit dem Hypoplastischen Linksherzsyndrom mit einer dreistufigen operativen Palliation. Während bis Anfang des Jahres 2000 ein tiefhypothermer Kreislaufstillstand für die Norwood-Operation, aber zum Teil auch für den zweiten und dritten Operationsschritt gewählt wurde und ein relevanter Anteil der Kinder klinisch ersichtliche Defizite ihrer psychomotorischen Entwicklung aufwies, wurde in der Folge die kurz zuvor durch Sano et al. (1998) [45] publizierte antegrade selektive Kopfperfusion (ASCP) bei der Norwood-Operation eingesetzt. Im Jahr 2005 wurde damit begonnen, die Patienten auf ihren kognitiven Entwicklungsstatus und auf Verhaltensauffälligkeiten zu untersuchen. In einer Arbeit von Anne Drabkin [46] wurden bereits Ergebnisse zu den in Kiel 1996-1999 operierten Kindern mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom veröffentlicht.

Es zeigten sich zum Teil gravierende Defizite im kognitiven Entwicklungsstatus (IQ $74,4 \pm 17,0$). In der vorliegenden Arbeit wurde das Kollektiv der von 2000 bis 2003 mit selektiver Hirnperfusion operierten Kinder untersucht. Diese Gruppe soll mit den Daten der Patienten aus der Studie von Frau Drabkin verglichen werden. Besonderes Augenmerk liegt auf dem Einfluss der selektiven Kopfperfusion auf den kognitiven Entwicklungsstatus der untersuchten Patienten. Es soll untersucht werden, wie ausgeprägt die Defizite der jüngeren Patientengruppe im Vergleich zu gesunden Kindern sind und inwieweit durch die Einführung der selektiven Kopfperfusion eine Verbesserung im kognitiven Outcome der Patienten erreicht werden konnte. Zudem sollen weitere mögliche Einflussfaktoren retrospektiv analysiert werden, um bei zukünftigen Patienten eventuell weitere Verbesserungen im kognitiven Outcome erreichen zu können. So soll unter anderem untersucht werden, ob die CPB-Dauer, die noch benötigte DHCA-Dauer oder prä- und postoperative Komplikationen Auswirkungen auf die kognitive Entwicklung haben.

Da in vergangenen Studien immer wieder über Verhaltensauffälligkeiten bei HLHS-Patienten berichtet wurde [15, 16, 23, 47], wird hier ein weiterer Fokus der Arbeit liegen. Es soll geprüft werden, ob in der von uns betreuten Patientengruppe ebenfalls solche Probleme nachweisbar sind.

Dann soll außerdem auf die Lebensqualität der Patienten eingegangen werden, gab es hier doch zuletzt divergente Ergebnisse.

Insgesamt soll durch die Untersuchung des Gesamtkomplexes kognitiver Entwicklungsstatus, Verhalten und Lebensqualität nicht nur den behandelnden Ärzten, sondern auch den Eltern der jetzigen und zukünftigen Patienten eine genauere Vorstellung über die Langzeitprognose, insbesondere der kognitiven Entwicklung der Kinder, gegeben werden.

1.2 Darstellung des Herzfehlers

Bei dem Hypoplastischen Linksherzsyndrom handelt es sich um einen komplexen angeborenen Herzfehler, bei dem eine Hypoplasie oder Atresie der Mitralklappe und der Aortenklappe vorliegt, wodurch es in der Entwicklung zu einer Hypoplasie des linken Ventrikels kommt, welcher nur eine Größe von wenigen Millimetern erreicht. In der Folge sind die Aorta ascendens und der Aortenbogen hypoplastisch. Vor Einmündung des Ductus findet sich fast regelhaft eine Aortenisthmusstenose. Der rechte Ventrikel ist der einzige funktionsfähige Ventrikel, er übernimmt die Blutversorgung sowohl der Pulmonalarterien als auch, über den Ductus Botalli, retrograd die Perfusion des Aortenbogens, der Aorta ascendens und der Koronararterien, sowie antegrad der Aorta descendens. Über einen Vorhofseptumdefekt findet das sauerstoffreiche Blut einen Auslass aus dem linken Vorhof, es kommt im rechten Vorhof zu einer Vermischung mit dem sauerstoffarmen Blut aus den Hohlvenen und somit zu einer Zyanose. Das Mischblut gelangt über die Trikuspidalklappe in den rechten Ventrikel und von dort in die Pulmonalarterien [1].

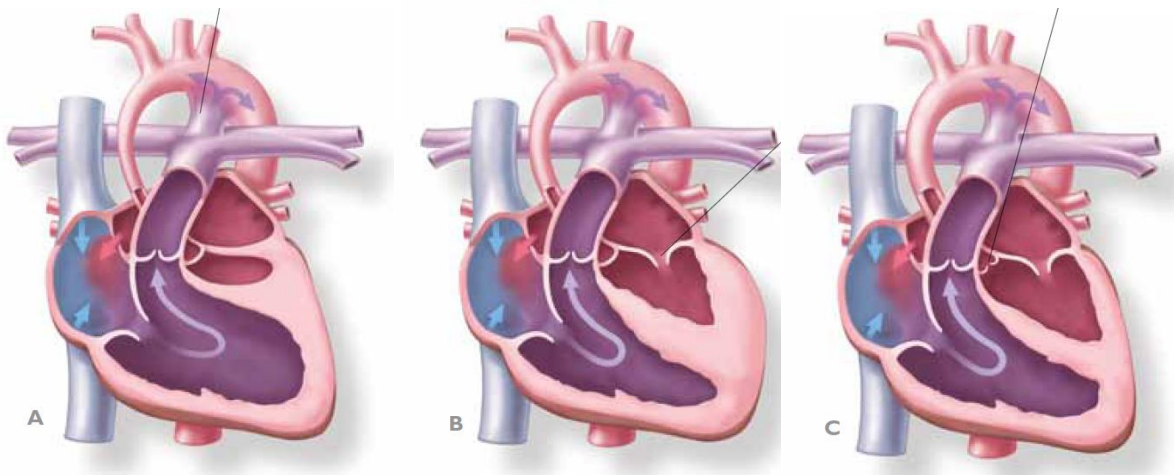


Abbildung 1: Anatomische Varianten des Hypoplastischen Linksherzsyndroms [48]

- A: Mitralklappe und Aortenklappe sind atretisch
- B: Mitralklappe stenotisch, Aortenklappe atretisch
- C: Mitralklappe und Aortenklappe sind stenotisch

1.3 Medizinische Behandlung

Ohne Therapie versterben die Kinder meist in den ersten Lebenswochen an einem kardiogenen Schock. Durch den physiologischen Verschluss des Ductus Botalli im Neugeborenenalter wird die einzige Blutzufuhr in die Aorta unterbrochen, die Organe werden nicht mehr perfundiert. In der Folge kommt es zu Hypoxämie, Azidose und Kreislaufzusammenbruch. Ebenfalls kann es, durch pulmonale Hyperperfusion infolge des Abfalls des pulmonalen Gefäßwiderstandes, zu einer Minderperfusion des Systemkreislaufs kommen. Ein langfristiges Überleben der Kinder kann nur durch eine chirurgische Therapie sichergestellt werden: entweder durch eine operative Palliation in drei Schritten, oder alternativ durch eine Herztransplantation. Aufgrund des unzureichenden Angebots an Spenderorganen wird die Transplantation jedoch nur in Ausnahmefällen bei z.B. unzureichender Pumpleistung des rechten Ventrikels durchgeführt [1].

1.3.1 Präoperative Behandlung und mögliche Komplikationen

Die präoperative Therapie soll eine ausgewogene Körper- und Lungendurchblutung sicherstellen. Dazu werden in der Kinderkardiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, drei verschiedene Maßnahmen angewendet. Die Wichtigste ist die niedrig dosierte Prostaglandin E1-Gabe, um den physiologischen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli zu verhindern. Eine weitere Maßnahme ist die systemische Nachlastsenkung mit Natrium-Nitroprussid und durch eine externe Wärmezufuhr (Thermobett). Als Letztes wird eine Azidose konsequent mit Natriumbicarbonat ausgeglichen, Diuretikagaben unterstützen die Nierenfunktion, zudem erhalten die Patienten eine Glukosezufuhr. Bei Sättigungswerten <70% erfolgt eine vorsichtige Sauerstoffgabe.

Eine pränatale Diagnosestellung hilft eine frühzeitige Therapie einzuleiten und die Minderperfusion des Systemkreislaufs mit seinen Komplikationen zu vermeiden.

Trotz adäquater Therapie kann die Herstellung einer stabilen hämodynamischen Situation schwierig sein. Durch die noch veränderliche Weite des Ductus arteriosus und aufgrund pulmonaler Widerstandskrisen kann sich die Hämodynamik jederzeit ändern: bei zu kleinem Ductus arteriosus kommt es zur mangelnden Organdurchblutung und -schädigung, bei zu großem Ductus zur mangelnden Lungendurchblutung.

Bei einer Minderperfusion des Systemkreislaufs sind insbesondere hypoxisch-ischämische Hirnschädigungen gefürchtet. Durch eine instabile hämodynamische Situation können zudem auch intraventrikuläre Blutungen ausgelöst werden. Klinische Anzeichen für eine zerebrale Schädigung sind häufig Krampfanfälle. Weitere mögliche Folgen einer mangelnden Organdurchblutung sind die Entwicklung eines kardiogenen Schocks mit Herzversagen sowie Leber- und Nierenfunktionsstörungen. Durch Minderperfusion im Splanchnikusgebiet kann das Auftreten einer nekrotisierenden Enterokolitis begünstigt werden [1, 3, 37].

1.3.2 Modifizierte Norwood-Operation

Die Norwood-Operation erfolgt in der ersten Lebenswoche. Dabei werden die Pulmonalarterien vom Stamm abgesetzt, der hierbei entstehende Defekt an den Pulmonalarterien wird mittels Patch verschlossen. Aus dem Stamm der Pulmonalarterie sowie der hypoplastischen Aorta ascendens mit den Koronararterienabgängen wird unter Zuhilfenahme eines Patches eine Neo-Aorta mit Auslass aus dem rechten Ventrikel konstruiert. Das Vorhofseptum wird exzidiert, sodass ein ungehinderter interatrialer Blutfluss möglich ist. Die Durchblutung der Pulmonalarterien wird über einen Shunt sichergestellt. Dabei wird entweder ein Kunststoffröhrchen zwischen Truncus brachiocephalicus und Pulmonalarterie eingesetzt (modifizierter Blalock-Taussig-Shunt), oder aber seltener zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterien (zentraler Shunt, bzw. Sano-Shunt). Nach der Operation übernimmt also der rechte Ventrikel parallel sowohl die Blutversorgung der Organe über die Neo-Aorta als auch die Versorgung des Lungenkreislaufes über den Shunt [6, 45, 49].

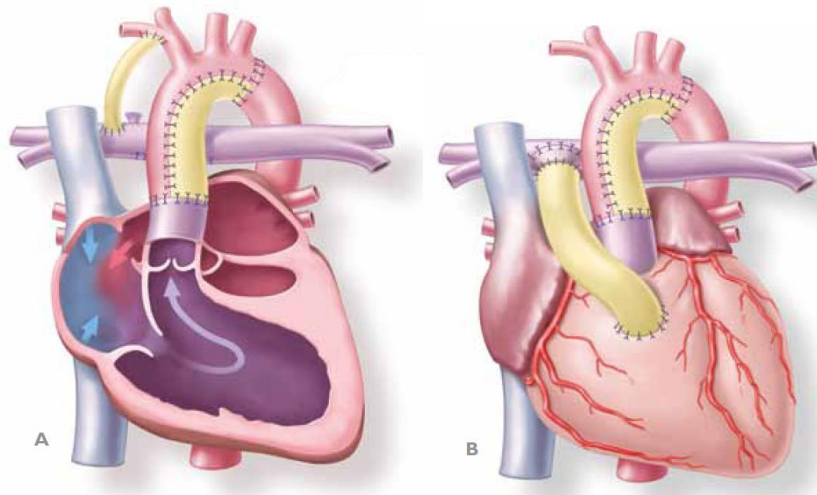


Abbildung 2: Anatomie nach Norwood-Operation [48]

- A: klassische Norwood-Operation (modifizierter Blalock-Taussig-Shunt)
- B: Norwood-Operation mit Shuntröhrchen zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterien (zentraler Shunt, bzw. Sano-Shunt)

1.3.3 Obere Cavopulmonale Anastomose (Hemifontan-Operation)

Im Alter von vier bis sieben Monaten wird der zweite Operationsschritt durchgeführt, um die Volumenbelastung des rechten Ventrikels zu beseitigen. Hierbei wird die Vena cava superior mit den Pulmonalarterien anastomosiert und die Einmündung der Vena cava superior in den rechten Vorhof mittels Patch verschlossen. Das Shuntröhrchen wird entfernt. Die Durchblutung der Lungen erfolgt nun passiv über die Vena cava superior durch den Venendruck. System- und Lungenkreislauf sind von jetzt an in Serie und nicht mehr parallel geschaltet. Über die Vena cava inferior gelangt weiterhin sauerstoffarmes Blut in den rechten Vorhof und mischt sich dort mit dem sauerstoffreichen Blut aus den Lungenvenen, die zentrale Zyanose bleibt also vorerst bestehen [49, 50].

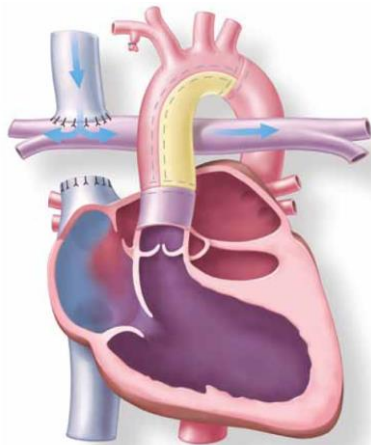


Abbildung 3: Anatomie nach Oberer Cavopulmonaler Anastomose [48]

1.3.4 Totale Cavopulmonale Anastomose (Fontan-Operation)

Der letzte Operationsschritt erfolgt im Alter zwischen zwei bis drei Jahren. Der Verschluss der Vena cava superior in den Vorhof wird wieder eröffnet. Mithilfe eines Patches wird im rechten Vorhof ein intraatrialer Tunnel geschaffen, durch welchen die Vena cava inferior und Vena cava superior

verbunden werden. Hämodynamisch fließt nun auch das venöse Blut der unteren Körperhälfte von der Vena cava inferior über den intraatrialen Tunnel in die Pulmonalarterien. Das gesamte venöse Blut fließt nun also passiv direkt in die Pulmonalarterien, System- und Lungenkreislauf sind vollständig voneinander getrennt. Einige Zentren bevorzugen alternativ die Anlage eines extrakardialen Tunnels. Operativ wird meist noch ein kleines Loch in der Wand des Tunnels geschaffen, welches als Überlaufventil in den systemischen Vorhof bei pulmonalen Druckerhöhungen dient. So kann sich die Lunge langsam an die veränderten Kreislaufverhältnisse anpassen. Dieses Loch kann im späteren klinischen Verlauf interventionell mittels eines Amplatzer-Occcluder verschlossen werden [1, 6, 49-52].

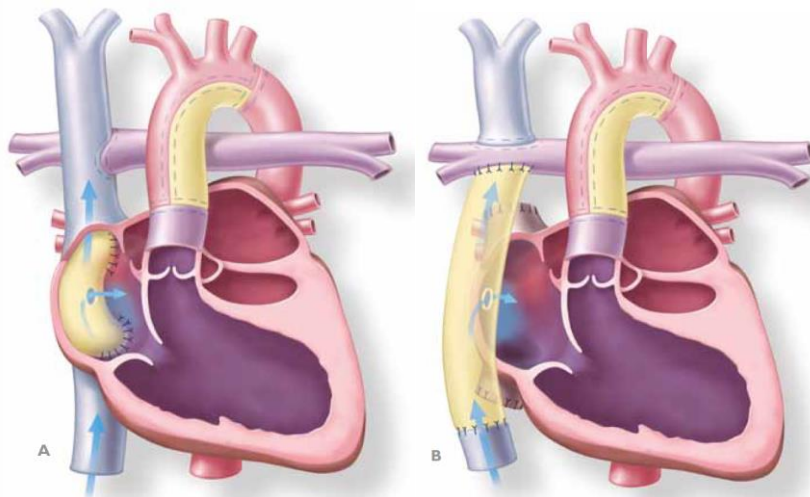


Abbildung 4: Anatomie nach Fontan-Operation [48]

A: intraatrialer Tunnel

B: extrakardialer Tunnel

1.3.5 Neuroprotektion bei kardiochirurgischen Eingriffen

Die kardiochirurgischen Eingriffe, insbesondere die Norwood-Operation, sind nur am ruhenden Herzen sowie bei freier Sicht auf ein blutfreies Operationsfeld durchführbar. Möglich wird dies durch die Verwendung des kardiopulmonalen Bypasses (Herz-Lungen-Maschine), der vorübergehend die Pumpfunktion des Herzens und die Gasaustauschfunktion der Lunge übernimmt. Hierbei wird ein kontinuierlicher zerebraler Blutfluss aufrechterhalten.

Für die Rekonstruktion der Aorta während der Norwood-Operation muss der Fluss zu den Carotiden und damit der zerebrale Blutfluss unterbrochen werden. Dieser Teil der Operation wurde daher anfangs in einem tiefhypothermen Kreislaufstillstand (engl. DHCA: deep hypothermic circulatory arrest) durchgeführt. Durch Absenken der Körperkerntemperatur auf 18 °C wird der Metabolismus und Sauerstoffverbrauch verringert, was die Ischämietoleranz erhöht. Aufgrund der wesentlich erleichterten Operationsbedingungen wurde diese Methode anfangs auch teilweise bei der Hemifontan- und Fontan-Operation angewendet. Im Verlauf wurden aber zunehmend die eingangs beschriebenen negativen Auswirkungen der DHCA auf die neurologische Entwicklung der Patienten bekannt [33]. Aus diesem Grund wurde zur Neuroprotektion eine neue Methode, die so genannte antegrade selektive zerebrale Perfusion (ASCP), eingeführt: dabei werden während der Zeit des

tiefhypothermen Kreislaufstillstandszeit die Hirngefäße mittels Kanülierung des bereits platzierten Shuntröhrchens über den Truncus brachiocephalicus weiterhin mit Blut versorgt [45, 53, 54].

1.4 Bisherige Untersuchungen

Wie schon eingangs beschrieben haben Patienten mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom häufig Probleme in ihrer Entwicklung und in ihrem Verhalten. Ob eine Einschränkung der Lebensqualität besteht, wird noch diskutiert. Die wichtigsten Ergebnisse aus zu diesen Themen publizierten Studien werden im Folgenden dargestellt.

1.4.1 Kognitive Entwicklung von Patienten mit komplexen Herzfehlern, insbesondere HLHS

1.4.1.1 Einfluss des tiefhypothermen Kreislaufstillstands auf die kognitive Entwicklung von Patienten mit komplexen Herzfehlern

Eine Studie von Wells und Kollegen (1983) untersuchte mit der McCarthy Scales of Children's Abilities Kinder mit diversen Herzfehlern, die 1972-1976 unter tiefhypothermen Kreislaufstillstand operiert worden waren [34]. Die Studie wies bei den Patienten signifikant niedrigere IQ-Werte als bei ihren gesunden Geschwistern nach (DHCA-Patienten 91 vs. Geschwister 106). Aufgedeckt wurde eine Minderung des IQ's um 0,53 Punkte pro DHCA-Minute. Patienten, die eine Herzoperation unter Verwendung des kardiopulmonalen Bypasses ohne Einsatz des tiefhypothermen Kreislaufstillstands erhielten, zeigten keine Unterschiede in der Intelligenzentwicklung im Vergleich zu ihren Geschwistern (CPB-Patienten 102 vs. Geschwister 96). Die Autoren stellten nach diesen Resultaten die bis dahin allgemein akzeptierte „sichere“ Zeitperiode der DHCA von 60 Minuten in Frage.

Eine der ersten Studien zur kognitiven Entwicklung von HLHS-Patienten stellten Rogers et al. 1995 vor: sie untersuchten elf HLHS- Patienten im Alter von 11-67 Monaten nach operativer Palliation zwischen 1986-1991 [9]. Verwendet wurden unter anderem die Bayley Scales of Infant Development und die McCarthy Scales of Children's Abilities. 64% der untersuchten Kinder hatten schwere kognitive Defizite (Bayley Mental Development Index bzw. McCarthy General Cognitive Index < 50). 45% der Kinder hatten Defizite im Bereich der Grobmotorik. 73% der Patienten zeigten einen erworbenen Mikrozephalus.

Kern et al. wiesen 1998 in einer kleinen Studienkohorte von nur zwölf HLHS-Patienten im Alter von drei bis sechs Jahren erniedrigte IQ-Werte in der Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence nach [21]. Die HLHS-Patienten erreichten im Durchschnitt einen Gesamt-IQ von 88, wobei zwei Patienten lediglich Werte < 70 zeigten, und damit niedrigere Werte als der Bevölkerungsdurchschnitt (100 ± 15). Die visuomotorischen Fähigkeiten wurden mit dem Developmental Test of Visual-Motor Integration (VMI) untersucht. Als Kontrollgruppe dienten hier gesunde Geschwister der Patienten. Im VMI konnten noch größere Defizite nachgewiesen werden, die Patienten erzielten lediglich einen Durchschnittswert von 82, wohingegen ihre gesunden Geschwister einen Durchschnittswert von 103 erreichten. Es konnte eine signifikante Korrelation der DHCA-Dauer, welche durchschnittlich 56 Minuten betrug, mit dem IQ nachgewiesen werden. Keinen Einfluss in dieser Untersuchung hatte die CPB-Dauer. Bei vier Patienten waren per MRT ischämische Veränderungen im Gehirn nachweisbar, darunter waren die drei Patienten mit den niedrigsten IQ-Werten.

Wernovsky und seine Mitarbeiter (2000) beurteilten 133 Patienten mit komplexen Herzfehlern im Alter zwischen 3,7-41 Jahren (Median 11,1 Jahre), die zwischen 1973-1991 eine Fontan-Operation erhalten

hatten [14]. Die Untersuchungen der kognitiven Fähigkeiten wurden mittels des Wechsler Intelligenz Test durchgeführt. Insgesamt konnte ein durchschnittlicher Gesamt-IQ von 95,7 gezeigt werden. Das Ergebnis lag aber signifikant unter dem erwarteten Wert der Normalpopulation (100 ± 15). Risikofaktoren für niedrige Werte waren ein niedriger sozioökonomischer Status und die DHCA-Dauer. Patienten mit komplexeren Herzfehlern, die mehrere OP-Schritte erforderlich machten, hatten niedrigere IQ-Werte. Insbesondere das Vorliegen eines HLHS konnte als Risikofaktor für besonders niedrige Ergebnisse aufgezeigt werden: der durchschnittliche Gesamt-IQ der HLHS-Patienten lag bei 70,4, es waren jedoch lediglich fünf HLHS-Patienten in die Studie eingeschlossen. Zusätzlich wurden die Fertigkeiten bei den jüngeren Patienten (3-5 Jahre) mit der Kaufman-Assessment Battery for Children und bei den älteren Patienten (> 5 Jahre) mit dem Wide Range Achievement Test-Revised untersucht. Für die Fertigkeitenskala ergaben sich ähnliche Ergebnisse wie beim Gesamt-IQ: das durchschnittliche Ergebnis aller Fontan-Patienten lag mit 91,6 noch im Normbereich, jedoch unter dem erwarteten Wert der Normalbevölkerung (100 ± 15). Die HLHS-Patienten erreichten in der Fertigkeitenskala mit 74,0 wiederum ein niedrigeres Ergebnis als die Gesamtgruppe. Risikofaktoren für niedrige Werte in der Fertigkeitenskala waren erneut ein niedriger sozioökonomischer Status, DHCA-Gebrauch sowie die Notwendigkeit einer größeren Re-Operation. Eine nachfolgende Untersuchung aus demselben Herzzentrum (Forbess et al., 2001) testete 27 Patienten nach Fontan-Operation in den Jahren 1994-1998 im Alter von fünf Jahren mit der Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised [17]. Enthalten waren in dieser Gruppe sieben Patienten nach Norwood-Operation. Als Vergleichsgruppe wurden die oben genannten zwischen 1973-1991 operierten Patienten herangezogen. Der Gesamt-IQ beider Patientengruppen unterschied sich nicht signifikant (92,5 bei der neueren Gruppe und 91,6 bei den zuvor untersuchten Patienten). Wie zuvor waren die Ergebnisse der Fontan-Patienten signifikant niedriger als in der Normalpopulation erwartet (100 ± 15). Die sprachlichen Fähigkeiten waren mit einem Verbal-IQ von 95,4 etwas besser ausgeprägt als der Handlungs-IQ mit 90,9. Bei den sieben Patienten, bei denen eine Norwood-Operation durchgeführt wurde, konnten signifikant niedrigere IQ-Ergebnisse nachgewiesen werden: der Gesamt-IQ lag in dieser Subgruppe nur bei 89,7, mit ebenfalls besseren Leistungen im verbalen Bereich (IQ 94,8) und schlechteren Leistungen im Handlungs-IQ (85,0). Risikofaktoren waren wieder ein niedriger sozioökonomischer Status der Familie und eine längere kumulative DHCA-Dauer. Bei neun Patienten wurde intraoperativ von einem tiefhypothermen Kreislaufstillstand Gebrauch gemacht: die kumulative DHCA-Dauer lag zwischen 13-158 Minuten, die durchschnittliche kumulative DHCA-Dauer betrug 56 Minuten. Keine Assoziationen wurden für den Gebrauch eines tiefhypothermen Kreislaufstillstands bei der Norwood-Operation, die Länge des CPB oder die Sättigungswerte nach den einzelnen Operationsschritten nachgewiesen. In einer weiteren Veröffentlichung dieser Studiengruppe (Forbess et al., 2002) wurden Kinder im Alter von fünf Jahren untersucht, die 1993-2000 operiert wurden [18]. Verglichen wurden 34 Patienten mit univentrikulären Herzfehlern und 209 Patienten mit biventrikulären Herzfehlern. Eingesetzt wurden die Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, Wide Range Assessment of Memory and Learning Screener und der Wide Range Assessment of Visual-Motor-Abilities. Der ermittelte Gesamt-IQ mit 96,8 und die visuomotorischen Fähigkeiten mit 97,8 lagen im Normbereich, ebenso wie die sprachlichen Fähigkeiten und die Fertigkeiten. Analog zu den zuvor veröffentlichten Ergebnissen erzielten Patienten mit univentrikulären Herzfehlern signifikant

niedrigere IQ-Werte. Der Gesamt-IQ betrug in dieser Gruppe 89,9 und die visuomotorischen Fähigkeiten 88,4. Der Verbal-IQ zeigte sich mit 93,1 zwar ebenfalls erniedrigt, jedoch weitaus weniger als die anderen Teilbereiche. Risikofaktoren für geringere Werte waren ein niedrigerer sozioökonomischer Status der Familie, ein niedrigerer elterlicher IQ, eine längere Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation, eine längere Aufenthaltsdauer im Krankenhaus bis zur Entlassung und das Auftreten perioperativer Krampfanfälle. Keinen Einfluss dagegen hatte der Gebrauch der CPB, wohl aber deren kumulative Dauer. Ein präoperativ aufgetretener kardiovaskulärer Schock hing nicht mit niedrigeren IQ-Werten zusammen. Die DHCA-Nutzung an sich war ebenfalls kein Risikofaktor für niedrigere IQ-Werte. In der Patientengruppe mit DHCA-Gebrauch war jedoch ein längerer tiefhypothermer Kreislaufstillstand signifikant assoziiert mit niedrigeren Werten für den Gesamt-IQ und auch für alle IQ-Subskalen. Insgesamt war bei 97 Patienten intraoperativ ein tiefhypothermer Kreislaufstillstand notwendig, im Durchschnitt betrug dieser 32,5 Minuten mit einer Spannweite von 2-175 Minuten. Patienten mit einer DHCA-Dauer über 33 Minuten erreichten signifikant niedrigere IQ-Werte als Patienten mit einer DHCA-Dauer unter 33 Minuten. Als weitere Ursache für die schlechteren Ergebnisse bei Patienten mit univentrikulären Herzfehlern nannten die Autoren die chronische Hypoxämie bis zur Fontan-Operation, die eventuell eine normale geistige Entwicklung behindere.

1.4.1.2 Untersuchungen zum Vorteil eines low-flow-Bypasses zur Hirnperfusion bei komplexen kardiochirurgischen Eingriffen auf die kognitive Entwicklung der Patienten

Eine große prospektive Studie, die Boston Circulatory Arrest Study, veröffentlichte mehrere Zwischenberichte ihrer Untersuchung zum Vorteil eines low-flow-Bypasses (50ml/kg/min) zur Hirnperfusion im Gegensatz zum Gebrauch des tiefhypothermen Kreislaufstillstands [2, 33, 35, 38, 55, 56]. Hierzu wurden 171 Patienten mit Transposition der großen Arterien randomisiert und mit einer der beiden Techniken in den Jahren 1988-1992 operiert. Postoperativ erfolgte ein 48h-EEG-Videomonitoring [56]. Die DHCA-Dauer betrug in der DHCA-Gruppe durchschnittlich 53 Minuten, in der low-flow-Gruppe bei TGA-Patienten mit intaktem Ventrikelseptum durchschnittlich acht Minuten, bei TGA-Patienten mit Ventrikelseptumdefekt 32 Minuten. Klinische Krampfanfälle korrelierten stark mit dem DHCA-Gebrauch, alle Patienten mit klinischen Krampfanfällen hatten eine DHCA-Dauer > 35 Minuten. Ebenso wurden elektroenzephalographische Krampfanfälle häufiger in der DHCA-Gruppe gefunden. In dieser Gruppe war zudem die Erholungszeit bis zum normalen EEG deutlich länger und die Freisetzung des hirnspezifischen Isoenzym der Kreatinkinase (CK-BB) erhöht. Insgesamt wurden im EEG mehr als doppelt so viele Krampfanfälle dokumentiert als in der klinischen Beurteilung. Bei DHCA-Patienten mit intaktem Ventrikelseptum traten postoperativ in 8% klinische Anfälle und bei 16% elektroenzephalographisch nachgewiesene Anfälle auf, bei DHCA-Patienten mit zusätzlichem Ventrikelseptumdefekt bei 24% klinische Anfälle und bei 63% elektroenzephalographische Anfälle. In der low-flow-Gruppe der TGA-Patienten mit intaktem Ventrikelseptum hatten 12% elektroenzephalographische nachgewiesene Anfälle, und TGA-Patienten mit Ventrikelseptumdefekt zu 5% klinische und zu 15% elektroenzephalographische Anfälle [56].

Im Alter von einem Jahr betrug der kognitive IQ bei TGA-Patienten mit intaktem Ventrikelseptum in der DHCA-Gruppe 106,0 und in der low-flow-Gruppe 108,0, bei Patienten mit Ventrikelseptumdefekt in der DHCA-Gruppe 92,8 und in der low-flow-Gruppe 104,3. Der kognitive IQ war im Mittel 4,1 Punkte niedriger bei Patienten mit Gebrauch von tiefhypothermen Kreislaufstillstand während der Operation, dieser Unterschied erreichte aber keine statistische Signifikanz. Der psychomotorische IQ betrug bei TGA-Patienten mit intaktem Ventrikelseptum für die DHCA-Gruppe 94,1 und für die low-flow-Gruppe 99,1, bei Patienten mit Ventrikelseptumdefekt für die DHCA-Gruppe 84,2 und für die low-flow-Gruppe 96,0. Er korrelierte negativ signifikant mit der DHCA-Dauer. Patienten der DHCA-Gruppe zeigten zudem mehr Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung (41%) als Patienten der low-flow-Gruppe (28%). MRT-Auffälligkeiten fanden sich bei insgesamt 15% der Patienten. Es gab aber keine Assoziation mit dem DHCA-Gebrauch. Eine präoperative Azidose hingegen wurde als signifikanter Risikofaktor für MRT-Auffälligkeiten identifiziert. Krampfanfälle oder EEG-Auffälligkeiten in den ersten 48 Lebensstunden korrelierten mit einem höheren Risiko neurologischer Defizite (psychomotorischer IQ im Durchschnitt 11,2 Punkte niedriger) und MRT-Auffälligkeiten. Die Autoren beschrieben, dass der DHCA-Gebrauch nur minimale Auswirkungen auf die neurokognitive Entwicklung habe, wenn dieser < 35 Minuten betrug, bei Zeitspannen > 45 Minuten aber der Anteil von Patienten mit substantiellen Defiziten zunähme [33]. Mit vier Jahren wurden bei den TGA-Patienten mittels Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised Test weiterhin etwas niedrigere IQ-Werte als in der Normalbevölkerung nachgewiesen. Sowohl der Gesamt-IQ (durchschnittlich 92,6) als auch der Verbal-IQ (durchschnittlich 95,1) und der Handlungs-IQ (durchschnittlich 91,6) waren reduziert. Die schlechtesten Ergebnisse fanden sich in den Untertests der Visuomotorik, in Grob- und Feinmotorik zeigten die ebenfalls Patienten signifikante Unterschiede zu Gleichaltrigen. Auch zu diesem Zeitpunkt waren bei Kindern der DHCA-Gruppe die motorische Entwicklung und die sprachlichen Fähigkeiten schlechter als bei Kindern der low-flow-Gruppe. Der Gesamt-IQ betrug in der DHCA-Gruppe der TGA-Patienten mit intaktem Ventrikelseptum 93,6 und in der low-flow-Gruppe 94,1, bei TGA-Patienten mit Ventrikelseptumdefekt in der DHCA-Gruppe 84,7 und in der low-flow-Gruppe 91,6. Patienten der DHCA-Gruppe hatten zudem mehr Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung. Größter Risikofaktor für schlechtere IQ-Werte in allen Subskalen (Gesamt-IQ, Verbal-IQ, Handlungs-IQ, motorischer IQ) waren weiterhin postoperativ nachgewiesene Krampfanfälle: bei elektroenzephalographisch nachgewiesenen Anfällen war der Gesamt-IQ durchschnittlich 7,7 Punkte erniedrigt, bei klinisch auffälligen Krampfanfällen sogar 12,6 Punkte [2].

In der Nachuntersuchung mit acht Jahren mittels Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition und Wechsler Individual Achievement Test und Grooved Pegboard war der Gesamt-IQ bei TGA-Patienten mit intaktem Ventrikelseptum in der DHCA-Gruppe 98,0 und in der low-flow-Gruppe 99,3, bei TGA-Patienten mit Ventrikelseptumdefekt in der DHCA-Gruppe 88,5 und in der low-flow-Gruppe 96,9. Die DHCA-Dauer war signifikant korreliert mit niedrigeren Werten für den Gesamt-IQ und den psychomotorischen IQ. Allerdings konnte in linearen Regressionsmodellen ein Grenzwert für die DHCA Zeit nachgewiesen werden: während die Patienten mit kürzeren Zeitspannen annähernd IQ-Werte der Normalbevölkerung zeigten, korrelierte ein längerer DHCA-Gebrauch insbesondere > 41 Minuten mit erniedrigten Werten sowohl für den Verbal-, den Gesamt- als auch den motorischen IQ. Bei den DHCA-Patienten schien der Verbal-IQ am stärksten beeinträchtigt zu sein [35].

Entwicklungsdefizite, die im Alter von einem Jahr festgestellt wurden, korrelierten mit dem Weiterbestehen dieser Defizite auch im Alter von acht Jahren. Jedoch waren viele Patienten, die im Grundschulalter erniedrigte IQ-Werte aufwiesen, in der ersten Testung noch als normal eingestuft worden. Eine längerfristige Überwachung der Patienten wird deshalb von den Autoren angeraten [38].

Brosig et al. (2007) untersuchten je 13 Patienten mit Transposition der großen Arterien und Hypoplastischem Linksherzsyndrom [15]. Alle Patienten mit Transposition der großen Arterien waren bei der Switch-Operation mit low-flow-Bypass zur Hirnperfusion operiert worden. Die Patienten mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom waren in tiefhypothermen Kreislaufstillstand operiert worden, ihre kumulative DHCA-Dauer betrug 65 Minuten. Die 1996-1999 operierten Kinder wurden im Alter von drei bis sechs Jahren mittels der McCarthy Scales of Children's Abilities und des VMI getestet. Der kognitive IQ der Patienten mit Transposition der großen Arterien war durchschnittlich 110,5, der der HLHS-Patienten 97,0. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Aufgrund der hohen Effektstärke überlegten die Autoren, ob dies eventuell der geringen Fallzahl geschuldet war. Der VMI-Wert lag bei Patienten mit Transposition der großen Arterien mit 102,5 ebenfalls höher als der Wert der HLHS-Patienten mit 90,0. Dieser Unterschied war ebenfalls statistisch nicht relevant. Es konnte bei den HLHS-Patienten eine Korrelation der DHCA-Dauer mit vermehrten Verhaltensauffälligkeiten nachgewiesen werden, jedoch nicht mit anderen Parametern der neurokognitiven Entwicklung. Es wurde kein Einfluss der Liegedauer im Krankenhaus oder der CPB-Zeit auf die IQ- oder VMI-Werte gefunden.

Goldberg et al. (2007) randomisierten 2001-2005 ebenfalls zwei Patientengruppen [57]. Die eine Patientengruppe wurde mit DHCA, die andere Gruppe mit regionaler zerebraler Perfusion (ASCP) operiert (20ml/kg/min). Insgesamt wurden 77 Patienten mit univentrikulären Herzfehlern, davon 67 HLHS-Patienten, eingeschlossen. Die DHCA-Dauer betrug in der entsprechenden Gruppe durchschnittlich 41 Minuten, in der ASCP-Gruppe 6 Minuten. Die Ein-Jahres-Überlebensrate betrug 75%. Die Patienten wurden vor der Hemifontan-Operation und im Alter von einem Jahr mittels Bayley Scales of Infant Development II untersucht. Beide Gruppen zeigten niedrigere Werte als in der Normalbevölkerung (100 ± 15), insbesondere psychomotorische Entwicklungsverzögerungen wurden nachgewiesen. Im Alter von einem Jahr erreichten die DHCA-Patienten einen IQ von 94,1 und die ASCP-Patienten von 88,9. Der psychomotorische IQ lag bei den DHCA-Patienten bei 79,6 und bei den ASCP-Patienten bei 74,0. Tendenziell wiesen die ASCP-Patienten also etwas niedrigere Werte auf als die DHCA-Patienten, allerdings erreichten die Unterschiede der beiden Gruppen keine statistische Signifikanz.

Eine retrospektive Analyse führten Visconti et al. 2006 durch [25]. Die Studiengruppe beinhaltete 29 Patienten, davon 23 HLHS-Patienten, die eine Norwood-Operation zwischen 1999-2004 erhalten hatten. Bei 20 Patienten war die Operation unter DHCA und bei neun Patienten mit regionaler zerebraler Durchblutung (30-40ml/kg/min) durchgeführt worden. Die Patienten der DHCA-Gruppe hatten eine durchschnittliche DHCA-Zeit von 44 Minuten, die Patienten der ASCP-Gruppe immerhin noch eine DHCA-Zeit von durchschnittlich 23 Minuten. Im Alter von einem Jahr wurden die Patienten mittels Bayley Scales of Infant Development untersucht. Beide Patientengruppen zeigten kaum Differenzen im IQ, der Wert für die kognitiven Fähigkeiten war in der DHCA-Gruppe 87,6 und in der

ASCP-Gruppe 88,0. Der Wert für die psychomotorischen Fähigkeiten war in der DHCA-Gruppe 75,0 und in der ASCP-Gruppe 75,5. Beide Patientengruppen zeigten somit eine psychomotorische Entwicklungsverzögerung. Die DHCA-Dauer, CPB-Dauer, Körpertemperatur bei Operation und die Liegedauer im Krankenhaus hatten keinen Einfluss auf die IQ-Werte. Es konnte jedoch ein Zusammenhang zwischen Geschwisterrang und IQ nachgewiesen werden. HLHS-Patienten die das ≥ 3 . Kind der Familie waren zeigten schlechtere IQ-Werte als erst- oder zweitgeborene Kinder. Twedell et al. wiesen nach Nutzung der selektiven Kopfperfusion bei Norwood-Operation deutlich verbesserte Überlebensraten nach [12].

In Modelluntersuchungen mit Ferkeln konnten Myung et al. (2004) und Chock et al. (2006) signifikante Verbesserungen des neurologischen Outcomes unter Verwendung der ASCP aufzeigen [58, 59]. Sowohl in den verhaltensneurologischen Untersuchungen postoperativ als auch in der histopathologischen Aufarbeitung waren signifikante Unterschiede festzustellen. Während von den Ferkeln der DHCA-Gruppe nahezu alle pathologische Verhaltensscores zeigten, war dies in der ASCP-Gruppe bei nur einem Viertel der Ferkel der Fall. Ebenso konnte der Grad der Neuronenschädigung und Apoptose signifikant gesenkt werden.

Dass die bisherigen Ergebnisse zum neurokognitiven Outcome der Patienten so inkongruent sind, sahen Fraser und Andropoulos (2008) in der fehlenden Vergleichbarkeit der Studien bezüglich des intraoperativen Vorgehens, insbesondere in den unterschiedlichen Flow-Raten, begründet [60]. Sie hielten eine minimale Flow-Rate von 40 ml/kg/min für erforderlich, um den neuroprotektiven Effekt der antegraden selektiven Kopfperfusion zu erreichen. Gestützt wurde diese Aussage zum einen auf Ergebnisse aus Tierversuchen, zum anderen durch Ergebnisse einer eigenen MRT-Studie. Verglichen wurden Patienten mit einem full-flow-Bypass (150 ml/kg/min) während der Switch-Operation von Neugeborenen mit Transposition der großen Arterien und Patienten mit low-flow-Bypass (50-80 ml/kg/min) bei der Norwood-Operation von Neugeborenen mit HLHS. In MRT-Untersuchungen prä- und sieben Tage postoperativ fanden sich bei 33% der HLHS- Patienten postoperativ neue Läsionen. Sieben Patienten hatten kleinere Hämorrhagien, ein Patient eine kleine Ischämie und ein Patient beides. Eine periventrikuläre Leukomalazie wurde bei keinem Patienten gesehen. Es fanden sich keine Unterschiede in der Häufigkeit der MRT-Auffälligkeiten zu den TGA-Patienten mit full-flow-Bypass und deutlich bessere Ergebnisse als in anderen Studien [39, 61] beschrieben. Zudem konnten in der kontinuierlichen EEG-Ableitung nur bei zwei Kindern Krampfanfälle nachgewiesen werden. Beide Patienten hatten längere Hypoxämien. Die Autoren nahmen an, dass die selektive Kopfperfusion bei inadäquaten Flussraten sogar schädlicher sei als ein tiefhypothermer Kreislaufstillstand, da die Dauer des low-flow-Bypass oft wesentlich länger als die DHCA-Dauer wäre. Auch Hofer et al. wiesen bei niedrigeren Flussraten der ASCP-Kopfperfusion signifikant niedrigere zerebrale Sauerstoffsättigungen nach [62]. In der bilateralen Nahinfrarotspektroskopie konnten die Autoren bei einem Flow von 30ml/kg/min bereits bei einem von zehn Kindern keinen Fluss in der linken Arteria cerebri media nachweisen. Bei weiterer Reduktion der Flussrate auf 10ml/kg/min hatten drei von zehn Kindern keinen Fluss in der linken Arteria cerebri media. Diese Daten zeigten, dass die in einigen Studien benutzten Flow-Raten für viele Patienten inadäquat gewesen sein könnten.

1.4.1.3 Risikofaktoren für eine schlechtere kognitive Entwicklung von Patienten mit komplexen Herzfehlern, insbesondere HLHS

Gaynor et al. (2005; 2006) untersuchten 178 Patienten mit komplexen angeborenen Herzfehlern [63, 64]. Alle Patienten wurden in den Jahren 2001-2003 im Säuglingsalter operiert und erhielten ein postoperatives 48h-EEG-Videomonitoring. Die Gruppe enthielt auch 60 HLHS-Patienten. Bei 66% der Patienten war ein tiefhypothermer Kreislaufstillstand während der Operation notwendig, die kumulative DHCA-Dauer betrug im Median 40 Minuten. Insgesamt bei 11% der Patienten wurden Krampfanfälle nachgewiesen, in der HLHS-Subgruppe sogar bei 18%. Wurden Krampfanfälle nachgewiesen traten durchschnittlich 36 Anfälle auf, wobei die Spannweite von 1-217 Anfällen reichte. Eine deutliche Korrelation bestand im Auftreten von Krampfanfällen und der DHCA-Zeit. Bei einer DHCA-Dauer > 40 Minuten kam es signifikant häufiger zu Krampfanfällen. In dieser Gruppe waren bei 24% der Patienten Anfälle nachweisbar, dagegen nur bei 7% der übrigen Patienten. Interessanterweise hatte keiner der elektroenzephalographisch nachgewiesenen Krampfanfälle ein eindeutig klinisches Korrelat, trotzdem wurden alle Patienten mit nachgewiesenem Krampfanfall mit Phenobarbital behandelt. Bei 16 der 20 Patienten mit Anfällen war aus klinischer Indikation ein MRT Schädel durchgeführt worden. 14 Patienten wiesen Auffälligkeiten in der Bildgebung auf: bei sieben Patienten wurde eine periventrikuläre Leukomalazie nachgewiesen, bei fünf Patienten ein lokalisierter Infarkt, und bei drei Patienten ein Wasserscheideninfarkt. Ein Patient hatte sowohl eine periventrikuläre Leukomalazie als auch einen Wasserscheideninfarkt. Im Alter von einem Jahr wurden 114 dieser Patienten (inklusive 36 HLHS-Patienten) anhand der Bayley Scales of Infant Development II beurteilt. Die Ergebnisse der HLHS-Subgruppe unterschieden sich nicht von den Ergebnissen der Patienten mit anderen komplexen Herzfehlern. Patienten mit dokumentierten Krampfanfällen hatten zwar etwas niedrigere IQ-Werte, jedoch ohne statistische Signifikanz. In der Gesamtgruppe lag der IQ-Wert der kognitiven Fähigkeiten der anfallsfreien Patienten bei 92,3 versus 90,3 bei den Patienten mit nachgewiesenen Krampfanfällen. Die psychomotorischen Fähigkeiten waren in beiden Patientengruppen erniedrigt: 79,9 bei anfallsfreien Patienten versus 74,4 bei Patienten mit Anfällen. Als Einflussfaktor für eine schlechtere kognitive Entwicklung konnten frontale Anfälle nachgewiesen werden.

Zusätzlich wurde bei allen Patienten eine neurologische Untersuchung durchgeführt und der neuromuskuläre Status erhoben. Nach dem Auftreten von Krampfanfällen kam es signifikant häufiger zu Auffälligkeiten in der neuromuskulären Untersuchung. Diese war bei 43% der anfallsfreien Patienten auffällig und bei 73% der Patienten mit Krampfanfällen in der postoperativen Phase.

In einer Studie durch Dent et al. (2006) erhielten 22 HLHS-Patienten bei Norwood-Operation zwischen 2003-2005 eine prä- und eine postoperative Kernspintomographie [61]. Alle Patienten waren unter antegrader selektiver Kopfperfusion (Flow-Rate 30ml/kg/min) operiert worden. Die Patienten hatten zudem eine kurze DHCA-Zeit von durchschnittlich 6 Minuten. Präoperativ zeigten 23% der Patienten Ischämien in der Bildgebung. Postoperative Kernspintomographien konnten bei 15 der Patienten durchgeführt werden und zeigten bei 73% eine Verschlechterung oder sogar neue Befunde. Sieben Patienten hatten eine periventrikuläre Leukomalazie, die anderen fokale Ischämien oder Blutungen. Intraoperativ wurde die Sauerstoffsättigung mittels Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) gemessen. Patienten die über einen Zeitraum von mehr als 180 Minuten Sättigungswerte <45% hatten, zeigten

signifikant öfter Ischämien in der Bildgebung. Die hohe Anzahl präoperativer Befunde ließ auf neuronale Schädigungen bereits in utero schließen.

Mahle et al. (2002) hatten zuvor eine ähnliche Studie bei Patienten mit verschiedenen komplexen Herzfehlern durchgeführt [65]. Obwohl 88% dieser Patienten in tiefhypothermen Kreislaufstillstand (durchschnittlich 44 Minuten) operiert worden waren, zeigten sich vergleichbare Befunde wie bei Dent et al. Präoperativ hatten 16% eine periventrikuläre Leukomalazie und 8% lokalisierte Infarkte. Postoperativ hatten insgesamt 67% der Patienten neue Auffälligkeiten oder eine Verschlechterung bereits vorhandener. Der häufigste Befund war eine periventrikuläre Leukomalazie. In einem dritten MRT nach einigen Monaten konnten immerhin bei 8% der Patienten rückläufige Befunde dokumentiert werden.

Auch McQuillen et al. führten prä- und postoperative MRT-Untersuchungen bei 53 Patienten mit verschiedenen komplexen Herzfehlern durch [39]. Insgesamt 56% der Kinder zeigten auffällige Befunde. Als Risikofaktor fanden sie den niedrigsten Fluss während des low-flow-Bypasses, low-cardiac-output Ereignisse postoperativ und schlechtere zerebrale Sauerstoffsättigungen in der Nahinfrarotspektroskopie intraoperativ.

Eine andere Veröffentlichung durch Hoffmann et al. (2005) wies dagegen einen Zusammenhang zwischen einem schlechteren neurologischen Outcome, insbesondere im visuomotorischen Bereich, und niedrigen postoperativen Sauerstoffsättigungen nach [43]. Eingeschlossen in diese Studie waren 13 HLHS-Patienten der Geburtsjahre 1996-1999 nach dreistufiger operativer Palliation. Die durchschnittliche DHCA-Dauer aller Patienten betrug 62 Minuten. Im Alter von vier Jahren wurden die Patienten anhand der McCarthy Scales of Children's Abilities und des Developmental Test of Visual-Motor Integration beurteilt, durchschnittlich erreichten sie einen kognitiven IQ von 90. Die Ergebnisse des VMI lagen mit 87 ebenfalls signifikant unter dem Niveau der Normalbevölkerung (100 ± 15). Eine niedrigere postoperative, systemische, venöse Sauerstoffsättigung (gemessen in der Vena cava superior) war signifikant mit einer schlechteren neurologischen Entwicklung assoziiert. Patienten mit einer normalen kognitiven Entwicklung hatten eine durchschnittliche venöse Sauerstoffsättigung von 56%, die Patienten mit einer defizitären neurologischen Entwicklung von 46%. Insbesondere jede Stunde mit einer venösen Sättigung $< 40\%$ erhöhte das Risiko für eine schlechtere neurologische Entwicklung. Eine DHCA-Dauer > 60 Minuten wurde ebenfalls als Risikofaktor identifiziert. Diese Patienten hatten unabhängig von der venösen Sättigung schlechtere Testergebnisse im Vergleich zu Patienten mit einer DHCA-Dauer < 60 Minuten. Die schlechtesten Ergebnisse zeigten Patienten die eine DHCA-Dauer > 60 Minuten und zusätzlich erniedrigte postoperative venöse Sättigungen $< 40\%$ hatten.

Eine Metaanalyse zum Effekt chronischer und intermittierender Hypoxämien im Kindesalter auf die Entwicklung (Bass et al., 2004) wies negative Effekte schon milder Entsättigungen auf die Intelligenzentwicklung, das Verhalten und die Schulleistungen der Kinder nach [66]. Von den einbezogenen Studien berichteten 84% über negative Einflüsse einer erniedrigten Sauerstoffsättigung auf die neurokognitive Entwicklung ihrer Patienten. In den untersuchten Studien lagen die arteriellen Sättigungswerte der Patienten mit komplexen Herzfehlern zwischen 66-85%, allerdings waren nicht in allen Studien konkrete Sättigungswerte angegeben.

Uzark et al. (1998) untersuchten 32 Patienten mit komplexen univentrikulären Herzfehlern nach Fontan-Operation, darunter vier HLHS-Patienten. Eingesetzt wurden die Stanford-Binet-Intelligence Scale und der Developmental Test of Visual-Motor Integration [13]. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 2,2 und 16 Jahren alt. Der durchschnittliche IQ-Wert der untersuchten Patienten lag mit 97,5 im Normalbereich. Eine leichte Schwäche zeigte sich im Bereich der Visuomotorik mit einem VMI-Wert von 94,8. Die Sättigungswerte vor Fontan-Operation und die CPB-Länge hatten keinen Einfluss auf die kognitive Entwicklung. Patienten mit einem DHCA-Gebrauch im Rahmen einer erfolgten Norwood-Operation erzielten schlechtere Ergebnisse (Gesamt-IQ 88,4) als andere Patienten mit komplexen Herzfehlern, die ohne tiefhypothermen Kreislaufstillstand operiert wurden (Gesamt-IQ 99,1). Insgesamt waren in der Studie jedoch nur fünf Patienten mit Norwood-Operation eingeschlossen, bei diesen betrug die durchschnittlichen DHCA-Dauer 47 Minuten.

Eine finnische Studie (Sarajuuri et al., 2007) berichtete über Befunde von 27 Patienten der Geburtsjahre 1995-1999 mit univentrikulären Herzfehlern, darunter sieben HLHS-Patienten [40]. Unter Verwendung der Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised erreichten die HLHS-Patienten einen mittleren IQ von 86,7, die Kinder mit anderen univentrikulären Herzfehlern 89,1 und somit jeweils signifikant niedrigere IQ-Wert als in der Normalpopulation (100 ± 15) erwartet. Unterschiede zwischen dem Gesamt-IQ, dem Verbal-IQ oder Handlungs-IQ ergaben sich nicht. Ein großer Teil der Patienten zeigte jedoch Probleme im feinmotorischen Bereich. In den neuropsychologischen Tests zeigten 57% der HLHS-Patienten Anzeichen für ein Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom. Risikofaktoren für eine retardierte neurologische Entwicklung waren eine eingeschränkte Diurese am dritten postoperativen Tag, eine längere CPB-Dauer, eine erhöhte Anzahl an Komplikationen nach Glenn-Operation und ischämische Veränderungen in der zerebralen Bildgebung als Korrelat für neurologische Schäden. 62% der Patienten nach Norwood-Operation und 16% der Patienten mit anderen Herzfehlern zeigten Auffälligkeiten in der Bildgebung: meist handelte es sich um milde Ischämien. Alle sieben HLHS-Patienten wurden im tiefhypothermen Kreislaufstillstand operiert, wohingegen dies nur bei fünf der zwanzig Patienten mit anderen univentrikulären Herzfehlern der Fall war. Bei der ersten Operation betrug die durchschnittliche DHCA-Dauer der HLHS-Patienten 40 Minuten und bei den Patienten mit anderen Herzfehlern 29 Minuten. Die DHCA-Dauer zeigte als Tendenz eine negative Auswirkung auf die spätere neurologische Entwicklung, erreichte aber, aufgrund der niedrigen Fallzahl ($n=12$), keine statistische Signifikanz. Die Autoren sehen eine Erklärungsmöglichkeit für die stärkere Beeinträchtigung der feinmotorischen und höheren kognitiven Funktionen darin, dass eine Hypoxie eventuell mehr Effekte auf die höhergestellten als auf die primären Hirnfunktionen habe.

Mahle et al. (2000) beurteilten 28 HLHS-Patienten im Alter von 6,0-13,6 Jahren unter anderem mit der Wechsler Intelligence Scale for Children III und dem Developmental Test of Visual-Motor Integration [23]. Der Gesamt-IQ lag durchschnittlich bei 86,0, allerdings erzielten 17% der Kinder lediglich Werte < 70 . Der Verbal-IQ war mit 90,0 höher als der Handlungs-IQ mit durchschnittlich 83,0. Im VMI erzielten die Patienten durchschnittlich ein Ergebnis von 85,5. In der neurologischen Untersuchung zeigten die Patienten deutliche Defizite im motorischen Bereich, wobei die Feinmotorik stärker betroffen war als die Grobmotorik. Nur bei 11% der Kinder ergab sich eine vollständig normale

neurologische Untersuchung, 17% der Kinder hatten eine Zerebralparese. Ein Drittel der untersuchten Kinder erhielt eine spezielle Form des Unterrichts. Risikofaktoren für niedrigere IQ-Werte waren das Auftreten präoperativer Krampfanfälle als Hinweis für ischämische Hirnschädigungen sowie eine längere CPB-Dauer als Ausdruck einer komplexeren Operation. Keine Assoziation konnte dagegen für die DHCA-Dauer bei Norwood-Operation sowie deren kumulative Zeit nachgewiesen werden. Die Autoren vermuteten, dass der fehlende Zusammenhang zwischen DHCA-Dauer und IQ in der geringen Variation der DHCA-Zeit begründet ist. Die DHCA-Dauer war in der Patientengruppe recht homogen und mit 57 Minuten während der Norwood-Operation sowie kumulativ 134 Minuten auch recht lang. Ebenfalls konnte keine Korrelation des IQ mit präoperativen Endorganschäden (n=3) oder einem Herz-Kreislaufstillstand (n=1) gesehen werden. Da jedoch die Anzahl solcher Ereignisse insgesamt in der untersuchten Stichprobe nur sehr gering war, ließen sich hier keine sicheren Aussagen treffen. Für die Sauerstoffsättigung sowie den sozioökonomischen Index konnte keine Korrelation mit dem IQ gefunden werden. Den außergewöhnlich geringen Einfluss des sozioökonomischen Status erklärten die Autoren durch eine Überlagerung durch die wesentlich stärkere Wirkung der perioperativen Faktoren. Dieselbe Studiengruppe untersuchte zudem 47 HLHS-Patienten, von denen 26 eine dreistufige Palliation und 21 eine Herztransplantation im Neugeborenenalter erhalten hatten [67]. Im Alter zwischen acht bis vierzehn Jahren wurden die Patienten mit der Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence, dem Wechsler Individual Achievement Test und dem Developmental Test of Visual-Motor Integration getestet. Der Gesamt-IQ lag durchschnittlich bei 86,0. Der VMI-Wert bei 75,0. Es wurde keine Assoziation der Operationsmethode mit der neurokognitiven Entwicklung gefunden. Ein längerer Krankenhausaufenthalt korrelierte mit schlechteren Werten für den Verbal-, Handlungs-, und Gesamt-IQ. Dass beide Patientengruppen keine Unterschiede in ihrer kognitiven Entwicklung zeigten, könnte nach Meinung der Autoren zum einen daran gelegen haben, dass alle Patienten einen komplexen herzchirurgischen Eingriff in tiefhypothermen Kreislaufstillstand in der Neugeborenenperiode erhalten hatten. Alternativ wäre es aber auch möglich, dass pränatale oder präoperative Faktoren einen größeren Einfluss auf die neurokognitive Entwicklung haben als operative Aspekte.

Goldberg et al. (2000) verglichen eine Gruppe von 26 HLHS-Patienten im Alter von 34-96 Monaten mit einer gleichaltrigen Gruppe von 25 Patienten mit anderen univentrikulären Herzfehlern nach Fontan-Operation [20]. Alle Fontan-Operationen waren 1990-1996 durchgeführt worden. Im altersspezifischen Wechsler Test erzielten beide Patientengruppen Werte im Normalbereich (100 ± 15), die IQ-Werte der HLHS-Gruppe waren jedoch mit 93,7 signifikant niedriger als die der anderen Fontan-Patienten mit 107,0. Der Verbal-IQ war in beiden Patientengruppen (HLHS 98,9; Fontan-Patienten 110,0) signifikant höher als der Handlungs-IQ (HLHS 89,7; Fontan-Patienten 101,9). Ein tiefhypothermer Kreislaufstillstand korrelierte mit niedrigeren IQ-Werten. Nicht-HLHS-Patienten mit tiefhypothermen Kreislaufstillstand erreichten allerdings etwas bessere Ergebnisse als die HLHS-Patienten (Gesamt-IQ: Fontan-Patienten ohne DHCA 113,1; Fontan-Patienten mit DHCA 98,1; HLHS-Patienten 93,7). Die CPB-Dauer war nicht korreliert mit den Ergebnissen des IQ-Tests. Ungefähr die Hälfte der Studienpatienten bekam eine zerebrale Bildgebung, bei 15 der 29 untersuchten Patienten ergaben sich abnormale Befunde. Drei Patienten hatten kongenitale Fehlbildungen (z.B. Arnold-Chiari-Malformation) und bei 13 Patienten konnten ältere Ischämien oder

Infarkte gesehen werden. Krampfanfälle waren bei 10% der untersuchten Patienten vor Studienbeginn aufgetreten. Die Patienten mit zerebralen Krampfanfällen hatten signifikant niedrigere Testergebnisse als die Patienten ohne Krampfanfälle (Gesamt-IQ bei Patienten mit Krampfanfällen 82,4 vs. 102,2 bei Patienten ohne Krampfanfälle). Im Verlauf mussten 13,7% der Patienten reanimiert werden und 17,6% der Patienten erlitten einen kardiogenen Schock, für diese Komplikationen konnten jedoch keine erniedrigten IQ-Werte nachgewiesen werden. Insgesamt hatten die HLHS-Patienten häufiger Komplikationen wie Krampfanfälle, Reanimationspflichtigkeit und Schock als die Nicht-HLHS-Patienten. Die Ergebnisse der IQ-Tests korrelierten nicht mit den Sättigungswerten am Testtag (durchschnittlich 93%). Die besseren Testergebnisse auf der verbalen Ebene erklärten die Verfasser damit, dass die Patienten durch krankheitsbedingte Limitationen in ihrer Aktivität bzw. durch postoperative Erholungszeiten auf der Handlungsebene eher behindert wurden als in der sprachlichen Entwicklung. Als weitere Erklärungsmöglichkeit nannten sie eine womöglich höhere Sensitivität des Handlungs-IQ auf zerebrale Schädigungen.

Bordacova et al. (2007) beurteilten mittels des Stanford-Binet-Test (4.Auflage) 19 HLHS-Patienten, die 1995-2002 operiert worden waren [42]. Zum Zeitpunkt des Tests waren die Patienten im Durchschnitt 6,9 Jahre alt. Der Durchschnittswert für den Gesamt-IQ war mit 84,1 signifikant niedriger als in der Normalbevölkerung (100 ± 15). Besondere Beeinträchtigungen zeigten die Kinder im Bereich der sprachlichen Fähigkeiten. Bei 12 der 19 Patienten war, durch verschieden schwere Sprachentwicklungsstörungen bedingt, eine Auswertung des Verbal-IQ nicht möglich. 32% der Patienten hatten hypoxisch-ischämische Hirnschäden erlitten, bei sechs dieser Patienten lagen zum Testzeitpunkt noch Residualzustände wie Hemiparese oder partielle Aphasie vor. Drei Patienten entwickelten eine sekundäre Epilepsie. Risikofaktoren für eine schlechtere neurokognitive Entwicklung waren schlechte 1-Min-Apgar-Werte (<7) und das Auftreten einer schweren metabolischen Azidose ($\text{pH} < 7,2$) in der Neonatalperiode. Ein schlechterer Verbal-IQ korrelierte signifikant mit einem stationären Aufenthalt > 35 Tage, dem Ausmaß der Trikuspidalklappeninsuffizienz und dem Durchmesser der Aorta ascendens. Schwächen im Bereich der Visuomotorik korrelierten mit metabolischer Azidose und Multiorganversagen in der Neonatalperiode.

Tabutt et al. (2008) sahen 88 Patienten mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom oder Varianten, die 1998-2003 geboren waren, im Alter von einem Jahr [68]. Es wurde eine neurologische Untersuchung durchgeführt, eine Entwicklungsdiagnostik mittels Bayley Scales of Infant Development II und eine humangenetische Vorstellung. Bei 35% der Patienten wurde durch den Humangenetiker der hochgradige Verdacht auf das Vorliegen eines genetischen Syndroms geäußert oder bewiesen. Unter anderem wurden 22q11 Deletionen, ein partielles Turnersyndrom sowie eine balancierte Translokation 13:14 gesehen. Auch in der neurologischen Untersuchung zeigten viele Patienten (65%) Auffälligkeiten. Kinder, die in den späteren Operationsjahren 2001-2003 geboren wurden, zeigten etwas bessere IQ-Werte (kognitiver IQ 91,5; psychomotorischer IQ 73,7) als Patienten der früheren Jahre (kognitiver IQ 85,2; psychomotorischer IQ 67,2). Zudem zeigten Patienten mit jüngerem Gestationsalter, präoperativer Intubation und längerer Liegedauer im Krankenhaus schlechtere Ergebnisse. Besonders niedrige Werte zeigten Patienten mit genetischen Syndromen oder wenn zwei oder mehr der Risikofaktoren zusammenkamen. Die DHCA- oder CPB-Dauer hatte keinen Einfluss auf die neurokognitive Entwicklung (DHCA-Dauer durchschnittlich 42 Minuten).

1.4.1.4 Deutsche Untersuchungen der kognitiven Entwicklung von Patienten mit komplexen Herzfehlern

Eine deutsche Studie (Kramer et al., 1989) testete 128 Patienten mit kongenitalen Herzfehlern (darunter 13 Patienten mit univentrikulären Herzfehlern) sowie 89 gesunde Kinder zwischen 4 - 14 Jahren mit dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder [69]. Die Patientengruppe wurde zusätzlich unterteilt in symptomatische Patienten (d.h. eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit) und asymptomatische Patienten. Alle Kinder erreichten IQ-Werte im Normalbereich. Allerdings hatten die Patienten der symptomatischen Patientengruppe im Vergleich mit asymptomatischen Patienten signifikant niedrigere Ergebnisse (symptomatische Patienten 102,6 vs. asymptomatische Patienten 107,4 vs. gesunde Kinder 114,2). Diese Beziehung konnte sowohl für den Gesamt-IQ als auch für die motorischen Fähigkeiten gesehen werden. Die Ergebnisse der verbalen Subskala unterschieden sich nicht voneinander. Als Erklärungsansätze für diese Resultate sahen die Autoren die Interaktion mit der Umwelt als ein wichtiges Element der Intelligenzentwicklung, welche durch eine eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit herabgesetzt war und noch zusätzlich durch eine überprotektive Erziehung der Eltern verstärkt wurde. Als weitere Gründe für das schlechtere Abschneiden der symptomatischen Patienten wurden außerdem mögliche Hirnveränderungen aufgrund der chronischen Hypoxämie oder OP-Komplikationen aufgeführt.

Eine andere deutsche Studiengruppe (Hövels-Gürich et al., 1997-2006) veröffentlichte mehrere Berichte zur Entwicklung ihrer Patienten mit komplexen Herzfehlern. Zunächst waren TGA-Patienten, die in den Jahren 1986-1992 eine arterielle Switch-Operation erhalten hatten, untersucht worden [41, 44, 70]. Die DHCA-Dauer dieser Patienten betrug durchschnittlich 60 und die CPB-Dauer 63 Minuten. Die Patienten wurden zu zwei Zeitpunkten mit durchschnittlich 5,4 und 10,5 Jahren untersucht. Es konnten zum späteren Untersuchungszeitpunkt sowohl in der neurologischen Untersuchung als auch in der Kaufmann Assessment Battery for Children häufiger Entwicklungsdefizite gesehen werden als bei den jüngeren Kindern (55% versus 26% zuvor). Der Gesamt-IQ war mit 98,9 normal. Nach der neurologischen Untersuchung wurden Patienten mit und ohne neurologische Auffälligkeiten in zwei entsprechende Subgruppen aufgeteilt. Zwischen den Gruppen wurde ein signifikanter Unterschied für alle untersuchten Bereiche gesehen: Gesamt-IQ 103,1 vs. 87,3, Fertigkeiten-IQ 99,4 vs. 85,3, Verbal-IQ 90,8 vs. 56,2. Eine schwere präoperative Azidose und Hypoxämie, eine längere CPB-Dauer und Reanimationsereignisse wurden als Risikofaktoren für neurologische Probleme und Sprachentwicklungsstörungen identifiziert. Keine Korrelation wurde für die DHCA-Dauer gefunden. Auch für zerebrale Krampfanfälle konnte kein Zusammenhang mit dem späteren neurokognitiven Status nachgewiesen werden, die Autoren schränken aber ein, dass dies an der geringen Fallzahl (n= 2) liegen könnte. Ein niedrigerer sozioökonomischer Status korrelierte mit niedrigeren Werten in allen untersuchten Bereichen. Eine weitere Studie untersuchte 33 später operierte TGA-Patienten nach arterieller Switch-Operation (OP-Jahre 1994-1995) [44]. Als Vergleichsgruppe wurden ebenso viele gesunde Kinder untersucht. Während der Operation war ein tiefhypothermer Kreislaufstillstand zwischen 45-99 Minuten, durchschnittlich 59 Minuten, notwendig. Die CPB-Dauer betrug 34-134 Minuten, durchschnittlich 50 Minuten. Im Alter von 3,0-4,6 Jahren wurde eine neurologische Untersuchung durchgeführt sowie eine entwicklungsneurologische Diagnostik mit dem Wiener Entwicklungstest. In der neurologischen Untersuchung fanden sich bei 21% der Patienten

Auffälligkeiten. Im Wiener Entwicklungstest lag der Gesamt-IQ bei den TGA-Patienten bei 98,4 versus 103,3 in der Vergleichsgruppe. Der Verbal-IQ bei 98,0 versus 101,2 und der Wert der Visuomotorik bei 100,8 versus 102,1. Verglichen mit den Normwerten des Test (100 ± 10) wurden keine Unterschiede zur Normalbevölkerung nachgewiesen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe erzielten die TGA-Patienten signifikant niedrigere Werte im Bereich des Gesamt- und des Verbal-IQ, nicht jedoch für die Visuomotorik. Kinder mit einer längeren DHCA-Dauer schnitten auf der motorischen Ebene schlechter ab. Kinder mit einer DHCA-Dauer über 45-60 Minuten zeigten zudem schlechtere Ergebnisse in allen Subskalen. Keine Korrelationen fanden sich dagegen für die Länge der CPB-Dauer, das Vorliegen einer perinatalen Azidose oder Asphyxie, postoperativen Krampfanfällen (15%) oder einer erhöhten periventriculären Echogenität in der Hirnsonographie prä- und postoperativ. Die Autoren schränkten die Aussagekraft ihrer Studie aufgrund einer heterogenen Verteilung des sozioökonomischen Index (signifikant höher in der Kontrollgruppe) ein, da dieser die entwicklungsneurologischen Unterschiede ebenfalls erklären könnte. Das bessere entwicklungsneurologische Outcome dieser Patienten im Vergleich zu der vorigen Studie erklärten die Autoren mit einem verbesserten perioperativen Management in den späteren Jahren. Allerdings waren die Patienten dieser Studie noch jünger als die Patienten der vorigen Studie zum ersten Testzeitpunkt. Die Resultate legen nahe diese Patientengruppe später erneut zu untersuchen, da viele Probleme der früheren Patienten erst im Schulalter auffällig wurden [70].

Außerdem untersuchten Hövels-Gürich et al. (2006) 20 Patienten nach Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie im Vergleich zu 20 Patienten nach Operation eines Ventrikelseptumdefekts im Säuglingsalter (OP-Jahr 1993-1999) [41, 44, 70]. Die DHCA-Dauer betrug bei diesen Patienten in der Fallot-Gruppe 53 Minuten und in der VSD-Gruppe 51 Minuten, die CPB-Dauer 63 bzw. 62 Minuten. Die Patienten wurden zusätzlich zu einer neurologischen Untersuchung mit dem Kiphard Körper-Koordinationstest für Kinder und der Kaufmann Assessment Battery for Children getestet. In allen Bereichen ergaben sich signifikant niedrigere Werte als in der Normalbevölkerung (100 ± 15). Der Gesamt-IQ betrug 91,4 vs. 93,1, die Fertigkeiten 92,9 vs. 93,6 und der Verbal-IQ 92,4 vs. 93,5. Zwischen den Patientengruppen ergab sich nur im motorischen Bereich ein signifikanter Unterschied: Fontan-Patienten 80,4 und VSD-Patienten 91,6. Patienten, die im motorischen Bereich Auffälligkeiten zeigten, hatten signifikant öfter auch Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung, niedrigere IQ-Werte und mehr Sprachentwicklungsstörungen. Ein weiterer Einflussfaktor war der sozioökonomische Status der Familie. Alle weiteren untersuchten Parameter wie perinatale Asphyxie, präoperative Medikation, DHCA-Dauer, CPB-Dauer, low-cardiac-output-Ereignisse, Reanimationsergebnisse, perioperative Krampfanfälle, und Beatmungsdauer korrelierten nicht mit der neurokognitiven Entwicklung. Die körperliche Leistungsfähigkeit, die mittels Ergometrie untersucht wurde, unterschied sich bei den Patienten nicht von gesunden Kindern. Die Autoren sehen die trotzdem unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der motorischen Fähigkeiten und neurologischen Auffälligkeiten bei den Kindern in der präoperativen chronischen Hypoxämie bedingt [41]. Diese These sehen sie auch durch die vorige Studie gestützt. Die dortigen TGA-Patienten erzielten ebenfalls deutlich bessere Ergebnisse als die Fallot-Patienten trotz ähnlicher DHCA- und CPB-Dauer und perioperativer Umstände.

Zusammenfassend war in den vorliegenden Untersuchungen die Intelligenz von Kindern mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom insgesamt zu niedrigeren Werten als in der Normalbevölkerung verschoben. In den neueren Studien waren Verbesserungen erkennbar, meist waren die IQ-Werte im unteren Normbereich angesiedelt. Auf dem Gebiet des Handlungs-IQ und der Visuomotorik zeigten die Patienten die größten Entwicklungsrückstände, während die sprachlichen Fähigkeiten weniger beeinträchtigt waren. Die bisherigen Studien verglichen die HLHS-Patientengruppe entweder mit einer anderen Gruppe von Patienten mit unterschiedlichen Herzfehlern oder mit den herausgegebenen Normwerten der Tests. Da die Normierung der Tests zum Teil schon einige Jahre zurücklag könnte es aber nach dem sogenannten Flynn-Effekt (siehe auch S. 38) zur Überschätzung der Intelligenzleistung der getesteten Kinder gekommen sein. Um den Einfluss des Flynn-Effekts abschätzen zu können wäre eine Untersuchung der HLHS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kindern interessant. Solche Studien fehlen bislang noch.

Der am häufigsten erwähnte Einflussfaktor für ein schlechteres neurokognitives Outcome war eine längere DHCA-Dauer. Die Angaben, ab wann die schädigende Wirkung des tiefhypothermen Kreislaufstillstands einsetzt, schwanken zwischen 33 bis 60 Minuten. Einige Autoren hielten jedoch auch schon jeglichen DHCA-Gebrauch für schädigend. Ob eine antegrade selektive Kopfperfusion eine Verbesserung hinsichtlich der neurokognitiven Entwicklung gegenüber dem Einsatz des tiefhypothermen Kreislaufstillstands bringt, wird derzeit noch kontrovers diskutiert. Die Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen sind inkongruent. Während die Boston Circulatory Arrest Studie einen Einfluss nachweisen konnte, sahen andere Autoren keine Unterschiede bei den untersuchten Kindern. Eine Beziehung zwischen der Einschränkung des IQ und der CPB-Länge wurde nicht gefunden. Mehrere Studien identifizierten das Auftreten perioperativer zerebraler Krampfanfälle als Risikofaktor für geringere IQ-Werte, einige andere Studien konnten diese Ergebnisse wiederum nicht bestätigen. Insgesamt war aufgrund niedriger Fallzahlen die Aussagekraft diverser Studien eingeschränkt. Erwähnt wurden auch immer wieder chronische Hypoxämien, ohne dass ein eindeutiger Nachweis eines solchen Einflusses auf das kognitive Outcome der Patienten bewiesen wurde. Diskutiert wurden ebenfalls die Liegedauer im Krankenhaus und der Einfluss von Komplikationen wie ein längerer Schock oder die Notwendigkeit einer Reanimation, wobei tendenziell ein negativer Effekt vorzuliegen schien. Hier scheiterte eine genauere Untersuchung oft an den geringen Fallzahlen.

1.4.2 Verhaltensauffälligkeiten von Patienten mit komplexen Herzfehlern, insbesondere HLHS

Eine bereits oben erwähnte deutsche Studie von Kramer et al. (1989) untersuchte Persönlichkeit und Verhalten von 128 Patienten mit kongenitalen Herzfehlern (darunter 13 Patienten mit univentrikulären Herzfehlern) [69]. Die Gruppeneinteilung erfolgte nach symptomatischer Erkrankung (d.h. eingeschränkte körperliche Belastbarkeit) oder asymptomatischer Erkrankung, zudem wurde eine Gruppe von 89 gesunden Kindern zum Vergleich befragt. Das Auftreten von Verhaltensauffälligkeiten wurde sowohl anhand eines Elternfragebogens (Marburger Verhaltensliste) als auch, bei älteren Kindern, anhand eines Persönlichkeitsfragebogens (Persönlichkeitsfragebogen für Kinder 9-14) ausgewertet. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des Auftretens von Verhaltensauffälligkeiten bei den 6-10jährigen. Bei den älteren Patienten mit symptomatischer

Erkrankung hingegen ergab sich ein erhöhtes Niveau im Bereich Angst und Impulsivität und auch häufiger ein Gefühl der Minderwertigkeit. Der Bedarf an Unabhängigkeit war bei diesen Kindern genauso groß wie bei den Gesunden. Kinder mit asymptomatischem kongenitalem Herzfehler unterschieden sich nicht von der Gruppe der Gesunden. Interessanterweise konnte eine negative Korrelation zwischen dem Level der Grundangst und der Intelligenz gefunden werden. Die Autoren erklärten dies durch die Entwicklung unserer Intelligenz aus der Interaktion mit der Umwelt. Diese Interaktion ist bei Patienten mit symptomatischen Herzfehlern als direkte Konsequenz der geringeren körperlichen Belastbarkeit eingeschränkt. Außerdem ergeben sich negative Effekte auf die Entwicklung aufgrund der Reaktion anderer Personen auf das erkrankte Kind. Häufig werden diese Kinder zum Beispiel durch die Überfürsorglichkeit der Eltern eingeschränkt. Dadurch, dass den Kindern ihre reduzierte Belastbarkeit immer wieder vor Augen gehalten wird, reduziert sich oft ihre Selbstsicherheit und die Persönlichkeitsentwicklung ist eingeschränkt. Durch die ängstlichere Grundhaltung schränken sich die Patienten aber auch oft selbst im Ausprobieren und Lernen ein. Eine weitere deutsche Studie durch Hövels-Gürich et al. (2006; 2007) befragte Eltern von je 20 Kindern nach Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie, nach Operation eines VSD im Säuglingsalter (OP-Jahr 1993-1999) und von gesunden Kindern mittels Child Behavior Checklist [71]. Zusätzlich wurden die Kinder zur Objektivierung der Ergebnisse mittels Attentional Network Test untersucht. Dieser ist ein computergestützter Test zur Erfassung von Aufmerksamkeitsproblemen. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren die Kinder durchschnittlich 7,4 Jahre alt. Die Patienten der Fontan-Gruppe zeigten im Attentional Network Test signifikant niedrigere Werte für den Konfliktbereich der Aufmerksamkeit als die Patienten der VSD- und der Kontrollgruppe. Kinder, deren Eltern im CBCL vermehrt externalisierende oder Aufmerksamkeitsprobleme beschrieben, hatten signifikant häufiger auch auffällige Ergebnisse im Attentional Network Test. Aufmerksamkeitsprobleme korrelierten zudem mit der CPB-Dauer und den motorischen Fähigkeiten und Fertigkeiten in der Kaufmann Assessment Battery for Children. Ein Einfluss der DHCA-Dauer auf die Aufmerksamkeit konnte in der Studie nicht ermittelt werden. Ursächlich für die erhöhte Prävalenz von externalisierenden und Aufmerksamkeitsproblemen bei den Fallot-Patienten sahen die Autoren die präoperative chronische Hypoxämie an. Aufgaben die Konflikte beinhalten, aktivieren sowohl den dorsalen anterioren Gyrus Cinguli (Konfliktmonitoring) als auch präfrontale Hirnareale (Konfliktlösung). Diese Hirnregionen sind bekannt für ihre hohe Empfindlichkeit gegenüber erniedrigten Sauerstoffsättigungen. Hypoxämien verursachen Störungen in diesen sensiblen Arealen, die später in Aufmerksamkeitsproblemen, Problemen der Grobmotorik und Koordination resultieren.

Kern et al. wiesen mittels Vineland Adaptive Behavior Scales (ebenfalls ein Elternfragebogen) signifikante Unterschiede im Verhalten zwischen HLHS-Patienten und ihren Geschwistern nach [21]. Eine niederländische Studie (Utens et al.) befragten 125 Eltern von zehn bis fünfzehnjährigen Patienten, die 1968-1980 operiert worden waren [72]. Ihnen ging es vor allem darum Risikofaktoren für Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern mit Herzfehlern zu identifizieren. Patienten mit einer höheren Anzahl an Operationen und Patienten die in tiefhypothermem Kreislaufstillstand operiert wurden, hatten vermehrt Auffälligkeiten im CBCL-Gesamtscore. Internalisierende Probleme korrelierten ebenfalls mit der OP-Anzahl, einem tiefhypothermen Kreislaufstillstand aber auch mit erniedrigter

Sauerstoffsättigung, einem niedrigeren Gestationsalter und einem höheren Alter bei Operation. Externalisierende Probleme waren nur mit einer höheren Anzahl an Operationen assoziiert. Eine multizentrische amerikanisch-kanadische Studie von McCrindle et al. (2006) befragte Eltern von 537 Kindern in Fontanzirkulation (Alter 6-18 Jahre) mittels des Child Health Questionnaire Parent [73]. Nach den Elternangaben zeigte sich eine erhöhte Prävalenz für Lernschwierigkeiten (43%), Verhaltensauffälligkeiten (23%), Aufmerksamkeitsprobleme (46%), Ängstlichkeit (17%) und Depression (8%).

In einer Elternbefragung mittels Child Behavior Checklist durch Goldberg et al. (2000) wurden 26 HLHS-Patienten und 25 Patienten mit anderen funktionellen univentrikulären Herzfehlern im Alter von 2,10-8 Jahren untersucht [20]. Es ergab sich lediglich bei einem einzigen Kind ein auffälliges Ergebnis, während alle anderen Patienten nach Einschätzung der Eltern ein normales altersentsprechendes Verhalten zeigten (CBCL gesamt 48,0, CBCL internalisierend 47,4, CBCL externalisierend 46,5, CBCL Normwert 50 ± 10).

In der oben bereits erwähnten Untersuchung durch Mahle et al. (2000) wurden 28 HLHS-Patienten der Geburtsjahre 1984-1991 im Alter von 6,0-13,6 Jahren eingeschlossen [23]. Eine neurologische Untersuchung wurde bei 23 Patienten durchgeführt. Dabei zeigten zwei Drittel der HLHS-Patienten Hinweise auf ein Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom. Auch in der Elterneinschätzung mittels Child Behavior Checklist ergaben sich bei vielen Kindern Probleme in diesem Bereich, jedoch mit 18% bei deutlich weniger Patienten als in der neurologischen Untersuchung angedeutet. Zugleich hatten ebenso viele Kinder Probleme im Bereich Ängstlichkeit und Depression. Interessanterweise bewerteten je 42% der Eltern die Schulleistungen ihrer Kinder als durchschnittlich oder überdurchschnittlich, und nur 16% gaben an, dass die Schulleistungen unterdurchschnittlich wären, obwohl ein Drittel der Patienten eine spezielle Form des Unterrichts erhielt und fast 20% mindestens ein Schuljahr wiederholen mussten. Außerdem lagen die erreichten IQ-Werte eher im unteren Normbereich. Die Diskrepanz der Elterneinschätzung des Verhaltens ihrer Kinder mit den Untersuchungsergebnissen erklärten die Autoren mit dem sogenannten „vulnerablen Kind Phänomen“: durch die lebensbedrohliche Schwere der Erkrankung, waren die Erwartungen der Eltern zunächst auf das Überleben der Patienten ausgerichtet und die Entwicklung eher nachrangig, sodass diese dann eher überschätzt wurde. Zudem neigen Eltern generell dazu ihre eigenen Kinder wohlwollend einzuschätzen.

Die Autoren der bereits zitierten slowakischen Stichprobe (Bordacova et al., 2007) fanden in der neurologischen Untersuchung bei 47% ihrer HLHS-Patienten Aufmerksamkeitsdefizite und Hyperaktivität [42].

Eine andere Studie (Brosig et al., 2007) befragte Eltern von dreizehn HLHS und zehn TGA-Patienten im Kindergartenalter ebenfalls mit der Child Behavior Checklist [15, 16]. Für den Bereich internalisierender Probleme ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Subgruppen und auch keine Unterschiede zur Normalbevölkerung (CBCL internalisierend für HLHS-Patienten 49, TGA-Patienten 45). Auch wenn die Durchschnittswerte der Patientengruppen für den externalisierenden Bereich (HLHS 52 vs. TGA 42) und für die Aufmerksamkeitsprobleme (HLHS 53 vs. TGA 50) insgesamt im Normalbereich lagen, waren unter den HLHS-Kindern signifikant mehr Kinder mit Problemen in diesen Bereichen: 15% der HLHS-Patienten und 10% der TGA-Gruppe zeigten

Ergebnisse im auffälligen Bereich für die externalisierende Skala (d.h. Werte > 65). In der HLHS-Gruppe hatten 23% Aufmerksamkeitsprobleme (d.h. Werte > 65), während bei den TGA-Patienten alle Kinder unauffällige Ergebnisse für diese Skala erzielten. Je länger die Patienten einem tiefhypothermen Kreislaufstillstand ausgesetzt waren, desto mehr Verhaltensauffälligkeiten konnten im internalisierenden Bereich und für den Gesamtscore nachgewiesen werden. Auch diese Untersuchung nannte das „vulnerable Kind Phänomen“ als einen der Gründe für das oftmals unangepasste Verhalten von Patienten mit komplexen Herzfehlern im Vergleich zu gesunden Kindern. Ein Faktor sei die Angst der Eltern durch Grenzen oder Verbote ihr Kind aufzuregen und dadurch negativen Einfluss auf die Herzerkrankung zuzunehmen. Ein zweiter Punkt sei, dass von kranken Kindern weniger gutes Benehmen erwartet werde und die Kinder zudem in der Krankheitsphase bzw. während des Krankenhausaufenthalts oftmals mit Geschenken überschüttet würden. Nach Besserung des Gesundheitszustandes falle es den Eltern dann oft schwer dieses nachsichtige Verhalten zu ändern und an die neuen Umstände anzupassen.

Zusammenfassend ergaben sich in den beschriebenen Untersuchungen für den Gesamtindex des Verhaltens keine Unterschiede zwischen Patienten und Normalbevölkerung. Es konnten jedoch im Teilbereich externalisierendes Verhalten in einigen Studien Auffälligkeiten gefunden werden. Besonders häufig wurden Probleme in Form von Aufmerksamkeitsdefiziten und Hyperaktivität genannt. Als möglicher Erklärungsansatz für die Auffälligkeiten in diesen Bereichen wurde eine erhöhte Empfindlichkeit der zugehörigen Hirnareale für erniedrigte Sauerstoffsättigungen genannt. In den Studien ergaben sich interessanterweise zum Teil erhebliche Unterschiede in der Einschätzung der Eltern im Vergleich zu den Testergebnissen der Patienten.

1.4.3 Lebensqualität von Patienten mit komplexen Herzfehlern, insbesondere HLHS

Moyen Laane et al. untersuchten im Jahr 1997 die Lebensqualität von 164 Kindern mit kongenitalen Herzfehlern, sowie 301 gesunden Kindern mit einem Durchschnittsalter von 6,1 Jahren [27]. Insgesamt konnten sie keine signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität feststellen. Die Patienten mit kongenitalen Herzfehlern wurden in verschiedene Subgruppen aufgeteilt: spontane Ausheilung des Herzfehlers (n=80), Operationsnotwendigkeit (n=56) oder assoziierte Syndrome/Defekte (n=29). Auch hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Eine schwedische Studie (Mellander et al., 2006) befragte Familien von 18 HLHS-Patienten zwischen zwei und zehn Jahren sowie zum Vergleich 180 Familien gesunder Kinder [28]. Insgesamt wurden keine signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität nachgewiesen. Im Teilbereich Lebensumstände (sozioökonomischer Status, Einkommen, Arbeitsstelle, Wohnraum) waren die Ergebnisse für beide Gruppen gleich. Im Teilbereich soziale Gruppe ergaben sich zwar insgesamt keine signifikanten Unterschiede, die Familien der erkrankten Kinder hatten jedoch mehr negative Ereignisse wie Trennung/Scheidung, das Familienleben war eingeschränkter und diese Familien hatten im Schnitt weniger Kinder. Andererseits hatten die Eltern der kranken Kinder mehr Zeit für diese und erhielten mehr Hilfen aus ihrem sozialen Netzwerk. Im persönlichen Teilbereich waren bei erkrankten Kindern das Selbstwertgefühl und die Akzeptanz bei Gleichaltrigen jedoch signifikant

reduziert im Vergleich zu den gesunden Kindern. Von zwölf Patienten im Schulalter benötigten acht besondere Unterstützung.

Eine weitere schwedische Studie durch Ekman-Joelsson et al. (2004) untersuchte die Lebensqualität von 42 Kindern nach Korrekturoperation bei Pulmonalatresie [74]. Es konnten ebenfalls keine Unterschiede zu einer Vergleichsstichprobe gesunder Kinder gesehen werden. Zudem ergab sich kein Unterschied zwischen Patienten mit univentrikulärer oder biventrikulärer operativer Korrektur.

Eine andere Studie (Uzark et al., 2008) bat nicht nur die Eltern sondern auch die herzkranken Kinder selbst um eine Einschätzung ihrer Lebensqualität [32]. Eingesetzt wurde das Pediatric Quality of Life Inventory, das von 475 Eltern und 375 herzkranken Kindern ausgefüllt wurde. Eingeschlossen waren 129 Patienten mit komplexen Herzfehlern (wie z.B. univentrikuläre Herzfehler). Diese Studie offenbarte eine deutlich schlechtere Lebensqualität der Patienten je höher der Schweregrad der Erkrankung war. Insbesondere die Notwendigkeit einer täglichen Medikamenteneinnahme hatte einen negativen Einfluss. Zudem schienen ältere Kinder und ihre Eltern eher Einschränkungen der Lebensqualität zu empfinden als Jüngere. Die höchsten und somit „normalsten“ Werte erreichten Kleinkinder zwischen 2-4 Jahren, während die Patienten der anderen Altersstufen (5-18 Jahre) ihre Lebensqualität als geringer einstufen als die gleichaltriger Gesunder. Die Einschätzung der Eltern lag jeweils etwas höher als die ihrer Kinder. Hier war erst ab einem Alter von 8 Jahren eine Einschränkung im Gegensatz zur Vergleichsgruppe zu sehen. Die Studiengruppe sieht, zumindest für einen Teil der von den Kindern stärker als von den Eltern empfundenen Einschränkungen, ein überbehütendes Verhalten der Eltern als verantwortlich an. Die Eltern hätten, aufgrund der Erkrankung, niedrigere Erwartungen an die Leistungsfähigkeit ihres Kindes. Zudem hätten Eltern oftmals Angst vor der Schwere der Erkrankung, vor plötzlich kritischen Verschlechterungen oder sogar dem Tod des Kindes. Oftmals sehen sie ihre Kinder deshalb gern unter ständiger elterlicher Beobachtung. Eltern unterschätzen auch die wirkliche Belastbarkeit einerseits und die positive Wirkung von sportlichen Aktivitäten auf ihr Kind andererseits. Kinder, die gehindert werden an den Aktivitäten „normaler“ Gleichaltriger teilzunehmen, fühlen sich ausgeschlossen und empfinden ihre Lebensqualität geringer.

Ähnlich waren auch die Ergebnisse der Befragung von 110 Schweizer Kindern und ihren Eltern (Landolt et al., 2007) mittels TNO-AZL Child Quality of Life Questionnaire [30]. Die Patienten waren zum Studienzeitpunkt im Durchschnitt zehn Jahre alt, und zwischen 1995-1998 am offenen Herzen operiert worden. Bei 9% der Patienten kam dabei ein tiefhypothermer Kreislaufstillstand zum Einsatz. Die Patienten empfanden ebenfalls eine erniedrigte Lebensqualität sowohl in der Selbsteinschätzung als auch nach Einschätzung der Eltern. Den stärksten negative Einfluss hatte die Liegedauer im Krankenhaus, die als Anhaltspunkt für die Schwere der Erkrankung diente, gefolgt von der Länge des kardiopulmonalen Bypass und der Notwendigkeit einer regelmäßigen Medikamenteneinnahme. Mussatto und Mitarbeiter (2005) befragten Eltern von 182 Kindern mit angeborenen Herzfehlern (darunter 29 HLHS-Patienten) im Alter 2-18 Jahren mittels des Pediatric Quality of Life Inventory [31]. Verglichen wurden diese Ergebnisse mit den Referenzwerten für gesunde Kinder und für Kinder die an einer anderen chronischen Erkrankung leiden. Es ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Patienten mit angeborenem Herzfehler schnitten in allen Bereichen (Gesamtskala, physische, emotionale, soziale und schulische Lebensqualität) schlechter ab als die Gesunden, aber

besser als die anderen chronisch Erkrankten. Je komplexer der Herzfehler des Kindes, desto niedriger war die von den Eltern berichtete Lebensqualität. Auch hier waren die niedrigsten Werte bei älteren Kindern zu finden oder bei Patienten mit einer funktionellen Behinderung z.B. einer Leistungseinschränkung aufgrund des Herzfehlers. Im Vergleich von 13 HLHS-Patienten und 13 TGA-Patienten im Alter von 3-6 Jahren (Brosig et al., 2007) aus derselben Studiengruppe zeigte der Gesamtscore keine signifikanten Unterschiede zum Normalwert der Bevölkerung, sowie keine Unterschiede zwischen den TGA- und den HLHS-Patienten [16]. Die HLHS-Patienten erzielten signifikant bessere Werte als bei anderen Kindern mit chronischen Erkrankungen beschrieben wurde. Für die physischen und emotionalen Subskalen erzielten die TGA-Patienten bessere Ergebnisse als die HLHS-Patienten, jedoch ohne statistische Signifikanz. In der Impact on the Family Scale gaben die Eltern der HLHS-Patienten in allen Subskalen (Effekt auf Geschwister, persönlicher Stress, soziale Interaktionen etc.) mehr negative Einflüsse der Erkrankung an als die Eltern der TGA-Patienten, allerdings weniger negative Effekte als Eltern von Kindern mit anderen chronischen Erkrankungen. 71% der Eltern machten sich Sorgen um die Zukunft ihres herzkranken Kindes. Allerdings machten sich auch 42% der Eltern Sorgen um die Gesundheit der Geschwisterkinder, aufgrund des Herzfehlers des anderen Kindes. Fast alle Familien beschrieben aber auch Vorteile darin, ein Kind mit Herzfehler zu haben: andere Verwandte seien hilfsbereiter und verständnisvoller, die Familie sei näher zusammengerückt und viele Eltern hätten ein besseres Selbstwertgefühl durch die erfolgreiche Handhabung der Herzerkrankung.

Eine Studie durch Williams et al. (2000) untersuchte 106 HLHS-Patienten im Alter von 4-48 Monaten hinsichtlich der Lebensqualität mittels des Child Health Questionnaire Parent [29]. Diese unterschied sich außer für den Bereich der Gesundheit insgesamt nicht von denen gesunder Kinder. Allerdings konnten für die Zeit zwischen zweiter und dritter Operation in mehreren Subskalen niedrigere Werte als in der Normalbevölkerung gesehen werden. Die DHCA-Dauer hatte in dieser Untersuchung einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität.

Ebenfalls mittels des Child Health Questionnaire Parent befragten McCrindle et al. (2006) in einer multizentrischen Studie Eltern von 537 Patienten im Fontankreislauf [73]. Auch sie erhielten signifikant niedrigere Werte im Vergleich zur Normalbevölkerung. Lagen bei den Patienten weitere Probleme vor, wie Entwicklungsverzögerung, Lernschwierigkeiten, Verhaltensauffälligkeiten, Aufmerksamkeitsprobleme, Ängstlichkeit oder Depression, gaben sie eine schlechtere Lebensqualität an. Ein geringeres Familieneinkommen korrelierte ebenfalls mit einer schlechteren Lebensqualität.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse zur Lebensqualität von Patienten mit angeborenen Herzfehlern inkonsistent, einige Studien konnten signifikante Unterschiede im Vergleich zu Gesunden nachweisen, die meisten Studien fanden jedoch ähnliche Werte für beide Gruppen. Offenbar empfanden vor allem ältere Kinder ihre Lebensqualität gegenüber Gleichaltrigen als reduziert. Ein weiterer wichtiger Faktor waren Auswirkungen der Erkrankung auf das alltägliche Leben, wie zum Beispiel eine notwendige Medikamenteneinnahme oder Einschränkungen in der körperlichen Leistungsfähigkeit.

2. Hypothesen

Die vorliegenden, vorwiegend amerikanischen Studien wiesen bei Patienten mit HLHS zum Teil große Defizite im Bereich ihrer neuropsychologischen Entwicklung nach. Dies weckte das Interesse, die im Kinderherzzentrum des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, operierten HLHS-Patienten hinsichtlich ihrer neuropsychologischen Entwicklung zu untersuchen. Eine erste Studie zum entwicklungsneurologischen Outcome zeigte bei 1996-1999 im tiefhypothermen Kreislaufstillstand operierten Kindern im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen deutliche entwicklungsneurologische Defizite, insbesondere im kognitiven und visuomotorischen Bereich. Den stärksten negativen Einfluss auf die Entwicklung dieser Patienten hatte die Länge der DHCA-Zeit [46].

In der vorliegenden Arbeit sollen kognitive und visuomotorische Entwicklung sowie Verhalten und Lebensqualität von Kindern mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom im Vergleich zu gesunden Kindern untersucht werden. Die Patientengruppe umfasst Kinder der Jahrgänge 2000-2003, welche nach Einführung der selektiven Kopfperfusion in unserer Klinik operiert wurden. Diese Patienten sollen mit der zuvor untersuchten Patientengruppe, welche ohne Einsatz der selektiven Kopfperfusion operiert worden sind (Jahrgänge 1996-1999), verglichen werden [46].

Aufgrund der bisherigen Untersuchungen wurden in der vorliegenden Studie folgende Hypothesen überprüft:

1. Patienten mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom zeigen schwächere Intelligenzleistungen als gesunde Kinder.
2. Patienten mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom mit tiefhypothermen Kreislaufstillstand während der Norwood-Operation zeigen schwächere Intelligenzleistungen als Patienten mit antegrader selektiver Kopfperfusion während der Norwood-Operation.
3. Die visuomotorische Entwicklung bei HLHS-Patienten ist beeinträchtigt.
4. Patienten mit längerer DHCA-Dauer zeigen schwächere Intelligenzleistungen.
5. HLHS-Patienten zeigen schwächere Intelligenzleistungen
 - nach Auftreten neurologische Komplikationen wie Krampfanfällen, Hirnblutungen, Ischämien.
 - bei niedrigeren Sauerstoffsättigungen.
 - nach Auftreten eines low cardiac output-Ereignisses mit suboptimaler zerebraler Perfusion (Reanimation, Schock, Multiorganversagen).
6. Patienten mit HLHS haben im Vergleich zu Gesunden vermehrt Verhaltensauffälligkeiten, insbesondere mehr Probleme im Bereich Aufmerksamkeit/Hyperaktivität.
7. Die Lebensqualität der HLHS-Patienten ist im Vergleich zu gesunden Kindern erniedrigt.

3. Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Kontrollgruppe

3.1.1 Kinder mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom

Von Januar 1996 bis Dezember 2003 wurden im Kinderherzzentrum des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, 117 Kinder mit klassischem Hypoplastischem Linksherzsyndrom behandelt. In die Studie wurden alle überlebenden Patienten im Fontankreislauf eingeschlossen. Patienten mit Fontan-Take-Down oder Herztransplantation wurden ausgeschlossen, des Weiteren Patienten mit übergeordneten Krankheitsbildern, z.B. Syndromen. Die Untersuchungsgruppe von 68 Kindern wurde zu einer entwicklungsneurologischen Diagnostik eingeladen. Zwei Familien konnten weder telefonisch noch postalisch erreicht werden. Von der Untersuchung ausgeschlossen waren zwei Kinder aufgrund schwerer intellektueller Defizite sowie zwei Kinder mit Autismus und Entwicklungsverzögerung. Die übrigen 62 Familien willigten in die Teilnahme ein, aufgrund mangelnder Deutschkenntnisse konnte der Test bei einem Kind mit türkischer Muttersprache nicht durchgeführt werden und in drei Fällen wurde die Mitarbeit am Tag der Untersuchung durch das Kind verweigert. Letztlich nahmen 58 Kinder (85,3%) an der Studie teil.

Die untersuchten Patienten wurden anhand der Durchführungsart der Norwood-Operation in zwei Subgruppen aufgeteilt:

In die erste Gruppe (DHCA-Gruppe) wurden alle Kinder aufgenommen, die ohne selektive Kopfperfusion operiert wurden (Norwood-Operation zwischen Januar 1996 - Dezember 1999): dies waren 14 männliche und 8 weibliche Patienten, mit einem medianen Alter von 79,0 Monaten (62 bis 111 Monate). Die Patienten dieser Gruppen wurden von Frau Drabkin untersucht und in ihrer Promotion ebenfalls beschrieben [46].

Die zweite Gruppe (ASCP-Gruppe) bestand aus allen Kindern, die mit selektiver Kopfperfusion operiert wurden (Norwood-Operation zwischen Januar 2000 - Dezember 2003): das mediane Alter der 23 männlichen und 13 weiblichen Patienten betrug zum Zeitpunkt der Untersuchung 56,5 Monate (46 bis 82 Monate).

Der hohe Anteil von Jungen (63,7%), entspricht der auch in anderen Studien beschriebenen Jungenwendigkeit von ca. 65-70% beim HLHS [3, 4, 12, 25].

Bei den Teilnehmern bestanden als zusätzliche Diagnosen bei zwei DHCA-Kindern eine Epilepsie, bei je einem Kind jeder Gruppe eine Mikrozephalie, und bei einem ASCP-Patienten eine Balkenagenesie sowie ein Hydrozephalus internus. Ein weiteres Kind der ASCP-Gruppe hatte nach einem zerebralen Insult eine Hemiparese.

Alle Norwood-Operationen sind in tiefer Hypothermie unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine erfolgt. Während der Kühlphase (Zieltemperatur 18°C) und während der intraoperativen Bypassphase wurde ein pH-stat, während der Wärmphase ein alpha-stat basiertes Säure-Base Regime verwendet. 1996-1999 wurden alle Norwood-Operationen mit Phasen tiefhypothermen Kreislaufstillstands durchgeführt. Seit 2000 wurde während der Norwood-Operation die selektive antegrade Hirnperfusion verwendet, nach Kanülierung des modifizierten BT-Shunts mit dem arteriellen Schenkel der Herz-

Lungen-Maschine erfolgte die Kopfperfusion mit 15% des Herzzeitvolumens. Ab Januar 2000 wurde des Weiteren regelmäßig eine Hämofiltration in der Wärmphase vor Beendigung der extrakorporalen Zirkulation eingesetzt.

Postoperativ wurden alle Patienten zunächst auf der Intensivstation überwacht. Dort erfolgten kontinuierliche Messungen von Blutdruck, ZVD und transkutaner Sauerstoffsättigung.

Alle Patienten waren bei Übernahme aus dem OP beatmet. Die Beatmungsdauer wurde vom Zeitpunkt des OP-Endes bis zur Extubation berechnet.

Die Patienten erhielten wenn nötig inotrope Medikamente zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Blutdruckes, in der Regel Adrenalin, z.T. in Kombination mit Noradrenalin und Enoximon. Die postoperative Nachlastsenkung erfolgte mit Natrium-Nitroprussid oder Phentolamin.

3.1.2 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe besteht aus gesunden Kindern. Diese wurden aufgrund einer interkurrenten Erkrankung (Gastroenteritis, Bronchitis, etc.) in der Klinik für Allgemeine Pädiatrie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, behandelt oder sind gesunde Geschwister von Patienten der Klinik. Die Kinder wiesen keine schwerwiegenden Vorerkrankungen oder Grunderkrankungen auf. Weitere Ausschlusskriterien waren jegliche Operationen, Unfälle, Gehirnerschütterungen, Fieberkrämpfe oder sonstige Anfallsleiden in der Anamnese.

Zu jedem HLHS-Patienten wurde ein gesundes Kind mit übereinstimmendem Geschlecht und Alter (\pm 3 Monate) untersucht. Analog den untersuchten HLHS-Patienten wurden die Kinder der Kontrollgruppe ebenfalls in zwei Subgruppen aufgeteilt: Die untersuchten Kinder der DHCA-Kontrollgruppe waren im Median 79,5 Monate (61 bis 113 Monate) alt. Die untersuchten Kinder der ASCP-Kontrollgruppe 57,5 Monate (48 bis 80 Monate).

Die Kontrollgruppe der DHCA-Patienten wurde von Frau Drabkin im Rahmen ihrer Promotion untersucht [46].

3.2 Erhobene Daten

Alle Informationen zu perinatalen und operativen Daten wurden aus den Patientenakten der Kinder entnommen.

1. *präoperative Parameter:*
Pränataldiagnose (ja/nein), Aorta ascendens Durchmesser in mm, somatische Parameter (Gewicht, Körperlänge, Kopfumfang), APGAR, Komplikationen vor Norwood-Operation.
2. *operative Parameter zu jedem Operationsschritt:*
somatische Daten, Alter, transkutane Sauerstoffsättigung, DHCA-Dauer, CPB-Dauer.
3. *postoperative Faktoren:*
postoperative Komplikationen,
für die Norwood-Operation zusätzlich noch die Dauer der postoperativen Beatmung (in Stunden) und der postoperative Gebrauch inotroper Medikament (in Stunden).
4. *Faktoren zum Testzeitpunkt: Sauerstoffsättigung.*

Als Komplikationen wurden folgende Ereignisse erfasst:

Präoperativ vor Norwood-Operation:

- Krampfanfälle (klinisch)
- Hirnblutungen oder zerebrale Ischämien, Nachweis in Bildgebung: Sonographie oder MRT
- nekrotisierende Enterokolitis
- Schock, definiert durch Kreislaufdekompensation mit Gabe positiv inotroper Medikamente
- Reanimation (CPR): Kreislaufdekompensation mit Notwendigkeit einer Herzdruckmassage
- Leberfunktionsstörung, d.h. GOT bzw. GPT ≥ 200 U/l, LDH ≥ 1500 U/l, Quick $\leq 30\%$
- Nierenfunktionsstörung, d.h. Anurie oder Kreatinin $\geq 200\mu\text{mol/l}$, bzw. $\geq 2,26$ mg/dl

Erfasst wurde, ob die jeweilige Komplikation aufgetreten ist = ja; oder nicht = nein.

Aus der Anzahl aufgetretener Komplikationen wurde ein Index gebildet, Maximalwert 7 (alle oben genannten Komplikationen sind aufgetreten) Minimalwert 0 (keine oben genannte Komplikation ist aufgetreten)

Postoperativ nach Norwood-Operation

- Krampfanfälle (klinisch)
- Hirnblutungen oder zerebrale Ischämien, Nachweis in Bildgebung: Sonographie oder MRT
- Rhythmusstörungen
- Shunt-dysfunktion
- Schock, definiert durch Kreislaufdekompensation mit Gabe positiv inotroper Medikamente
- Reanimation (CPR): Kreislaufdekompensation mit Notwendigkeit einer Herzdruckmassage
- nekrotisierende Enterokolitis

- Leberfunktionsstörung, d.h. GOT bzw. GPT ≥ 200 U/l, LDH ≥ 1500 U/l, Quick $\leq 30\%$
- Nierenfunktionsstörung, d.h. Anurie oder Kreatinin $\geq 200\mu\text{mol/l}$, bzw. $\geq 2,26\text{mg/dl}$

Erfasst wurden, ob die jeweilige Komplikation aufgetreten ist = ja; oder nicht = nein.

Aus der Anzahl aufgetretener Komplikationen wurde ein Index gebildet, Maximalwert 8 (alle oben genannten Komplikationen sind aufgetreten) Minimalwert 0 (keine oben genannte Komplikation ist aufgetreten)

Postoperativ nach Oberer Cavopulmonaler Anastomose und Totaler Cavopulmonaler Anastomose:

- Krampfanfälle (klinisch)
- Hirnblutungen oder zerebrale Ischämien, Nachweis in Bildgebung: Sonographie oder MRT
- Rhythmusstörungen
- Schock, definiert durch Kreislaufdekompensation mit Gabe positiv inotroper Medikamente
- Reanimation (CPR): Kreislaufdekompensation mit Notwendigkeit einer Herzdruckmassage
- Leberfunktionsstörung, d.h. GOT bzw. GPT ≥ 200 U/l, LDH ≥ 1500 U/l, Quick $\leq 30\%$
- Nierenfunktionsstörung, d.h. Anurie oder Kreatinin $\geq 200\mu\text{mol/l}$, bzw. $\geq 2,26\text{mg/dl}$

Erfasst wurden, ob die jeweilige Komplikation aufgetreten ist = ja; oder nicht = nein.

Aus der Anzahl aufgetretener Komplikationen wurde ein Index gebildet, Maximalwert 6 (alle oben genannten Komplikationen sind aufgetreten) Minimalwert 0 (keine oben genannte Komplikation ist aufgetreten)

Als postoperative Phase wurden jeweils die ersten 30 Tage nach der Operation angesehen.

Allgemeine Komplikationen:

Hierunter fallen alle unten aufgeführten Ereignisse, die aber außerhalb der präoperativen Phase vor Norwood-Operation und außerhalb der postoperativen Phasen nach Norwood-Operation, Oberer Cavopulmonaler Anastomose oder Totaler Cavopulmonaler Anastomose aufgetreten sind.

- Krampfanfälle oder Epilepsie
- Reanimationen
- zusätzliche Diagnosen: Hemiparese, Mikrozephalus, Balkenagenesie, Epilepsie

Zusätzlich wurden folgende Gesamt-Komplikations-Indices berechnet:

Zerebral: Häufigkeit des Auftretens von Krampfanfällen oder Hirnblutungen/Ischämien

Maximalwert theoretisch = 10: (jeweils Auftreten vor Durchführung der Norwood-Operation, postoperativ nach Norwood-Operation, postoperativ nach Oberer Cavopulmonaler Anastomose, postoperativ nach Totaler Cavopulmonaler Anastomose, sonstiges Auftreten vor Testdurchführung)

Hämodynamisch: hierzu zählen Rhythmusstörung, Shuntkomplikationen, oder Schock

Maximalwert theoretisch = 10: (jeweils Auftreten vor Durchführung der Norwood-Operation, postoperativ nach Norwood-Operation, postoperativ nach Oberer Cavopulmonaler Anastomose, postoperativ nach Totaler Cavopulmonaler Anastomose, sonstiges Auftreten vor Testdurchführung)

CPR: hierzu zählen alle Reanimationspflichtigen Ereignisse mit Herzdruckmassage (max.5)
Maximalwert theoretisch = 10: (jeweils Auftreten vor Durchführung der Norwood-Operation, postoperativ nach Norwood-Operation, postoperativ nach Oberer Cavopulmonaler Anastomose, postoperativ nach Totaler Cavopulmonaler Anastomose, sonstiges Auftreten vor Testdurchführung)

Gesamtkomplikationsindex: Summe der Komplikationsindices vor Durchführung der Norwood-Operation, postoperativ nach Norwood-Operation, postoperativ nach Oberer Cavopulmonaler Anastomose, postoperativ nach Totaler Cavopulmonaler Anastomose, allgemeines Auftreten

3.3 Angewandte Tests und Fragebögen

3.3.1 Developmental Test of Visual-Motor Integration (VMI, Beery-Test)

Beim Developmental Test of Visual-Motor Integration (Beery 1989) handelt es sich um eine Sequenz von 24 geometrischen Formen, die nacheinander in ein darunter liegendes gleichgroßes leeres Kästchen abgezeichnet werden, wobei die Kopie möglichst abbildungsgetreu zum Original sein soll. Für jede geometrische Form ist je nur ein Versuch vorgesehen, radieren ist nicht erlaubt. Die Anordnung beginnt mit einfachen Formen, die zu immer komplexeren geometrischen Figuren übergehen. Es wird die Integration von visueller Wahrnehmung mit motorischer Ausführung erfasst. Der VMI eignet sich für Kinder im Alter von 2,6-18,0 Jahre. Die erreichten Punkte werden analog zum chronologischen Alter des Kindes anhand einer Tabelle als Standard Score eingeordnet. Für den VMI ist der Standard Score für jede Altersklasse 100 ± 15 [75].

3.3.2 Kaufman-Assessment Battery for Children (K-ABC)

Die Kaufman-Assessment Battery for Children (dt. Fassung von Melchers und Preuß 2001) prüft und erfasst die Intelligenz und das Niveau der Fertigkeiten von Kindern im Alter zwischen 2,6-12,5 Jahren. Besonderen Wert wird dabei auf das Vorgehen zur Problemlösung gelegt. Aus den 16 Untertests von denen je nach Alter des Kindes maximal 12 durchgeführt werden, können vier Skalen berechnet werden: die Skala einzelheitlichen und ganzheitlichen Denkens, intellektueller Fähigkeiten und der Fertigkeiten.

Die Skala einzelheitlichen Denkens (SED) besteht aus den Untertests *Handbewegungen*, *Zahlennachsprechen* und *Wortreihe*. Damit wird die einzelheitliche Verarbeitung von Problemen geprüft. Dabei ist für die Problemlösung eine einzelheitlichen Ordnung der Reize notwendig (z.B. Wiederholen von vorgegebenen Handbewegungen oder Zahlen in der richtigen Reihenfolge).

Die Skala ganzheitlichen Denkens (SGD) setzt sich zusammen aus den Untertests *Zauberfenster*, *Widererkennen von Gesichtern*, *Gestaltsschließen*, *Dreiecke*, *Bildhaftes Ergänzen*, *Räumliches Gedächtnis* und *Fotoserie*. Die räumlich-gestalthaften Aufgaben erfordern jeweils eine Integration oder Organisation verschiedener Aspekte mit einer anschließenden eigenen Schlussfolgerung zur Problemlösung. Beispielsweise muss ein Objekt aus einer unvollständigen Zeichnung erkannt werden, oder eine Analogie abstrakter Figuren vervollständigt werden.

Die Skala intellektueller Fähigkeiten (SIF) fasst die Skalen des einzelheitlichen und ganzheitlichen Denkens zusammen, und erfasst die fluide Intelligenz, also die Fähigkeit Probleme zu lösen.

Die Fertigkeitenskala (FS) erfasst die kristalline Intelligenz. Sie setzt sich zusammen aus den Untertests *Wortschatz*, *Gesichter und Orte*, *Rechnen*, *Rätsel* und *Lesen/Verstehen*. Es werden erworbenes Wissen und Fertigkeiten als Ergebnis früheren Lernens geprüft. Mit der Fertigkeitenskala kann so der gegenwärtige Bildungsstand des Kindes eingeschätzt werden. Fakultativ kann auch noch der Untertest *Lesen/Buchstabieren* durchgeführt werden.

Beurteilung der Testergebnisse: Für jede Gesamtskala gilt eine Standardwertverteilung mit einem Mittelwert von 100 und einer Standardabweichung von 15. Der *Durchschnittsbereich* (d.h. die mittleren 68%) zeigt die Ergebnisse innerhalb einer Standardabweichung (Standardwert 85-115). Als *Unterdurchschnittlich bzw. überdurchschnittlich* werden Leistungen bezeichnet, die mehr als eine

Standardabweichung vom Mittelwert entfernt liegen, in diesem Bereich liegen bei einer Normalverteilung je 13,6% der Personen, (Standardwert 70-85 bzw. 115-130). Ergebnisse <70 (d.h. > 2 Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt) werden als *weit unterdurchschnittlich* bzw. Ergebnisse > 130 als *weit überdurchschnittlich* bezeichnet, in diesen Bereichen liegen je ca. 2,3% der entsprechenden Altersklasse [76, 77].

Exkurs: 1987 wurde durch James R. Flynn der nach ihm benannte sog. Flynn-Effekt beschrieben, der danach auch durch andere Autoren verifiziert wurde. Dieser besagt, dass die Intelligenzleistung von Kindern im Verlauf von 10 Jahren um ca. drei bis fünf IQ-Punkte steigt, d.h. liegt die Normierung 20 Jahre zurück, ist eine Überschätzung der Intelligenzleistung um 6 bis 10 Intelligenzpunkten anzunehmen [78]. Die Normierung des K-ABC fand 1986-89 statt. Um trotz des Flynn-Effekts valide Aussagen zum IQ-Wert der HLHS-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung zu erhalten, wurde in dieser Studie eine Gruppe gesunder Kinder zum Vergleich untersucht.

3.3.3 Child Behavior Checklist (CBCL)

Die Child Behavior Checklist ist ein Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4-18 Jahren. Im ersten Teil des Fragebogens werden Kompetenzen in den drei Bereichen Aktivitäten, soziale Kompetenz und Schule des Kindes/Jugendlichen erfragt. Der zweite Teil besteht aus 120 Fragen, in denen Verhaltensauffälligkeiten, emotionale Auffälligkeiten und körperliche Beschwerden beschrieben werden. Den Eltern stehen dabei drei Antwortmöglichkeiten (0 = nicht zutreffend, 1 = etwas oder manchmal zutreffend, 2 = genau oder häufig zutreffend) zur Beurteilung zur Verfügung. Aus den Fragen des zweiten Teils können acht Problemskalen gebildet werden: *Sozialer Rückzug*, *Körperliche Beschwerden*, *Ängstlich/depressiv*, *Soziale Probleme*, *Schizoid/zwanghaft*, *Aufmerksamkeitsprobleme*, *Dissoziales Verhalten* und *Aggressives Verhalten*. Außerdem wird noch eine Skala *anderer Probleme* erfasst, die aber in die weitere Auswertung nicht eingeht.

Die Skalen Dissoziales Verhalten, Aggressives Verhalten können zu der übergeordneten Skala Externalisierende Störung, die Skalen Sozialer Rückzug, Körperliche Beschwerden, Ängstlich/depressiv zu der übergeordneten Skala Internalisierende Störung zusammengefasst werden. Zudem kann noch ein Gesamtwert erfasst werden. Die Ergebnisse der Skalen werden für Mädchen und Jungen getrennt und nach Alter (4-11 Jahre; 12-18 Jahre) in Bezug zur entsprechenden Normstichprobe gewertet und in T-Werten oder Prozenträngen ausgedrückt. Der Prozentrang gibt an, welcher Prozentsatz der Normstichprobe eine gleich hohe oder kleinere Eigenschaftsausprägung aufweist. Ein Prozentrang von 50 bedeutet ein durchschnittliches Ergebnis, ein Prozentrang von 90 dagegen, dass 90% der Normstichprobe ein gleiches oder niedrigeres Ergebnis hatten. Verhaltensauffälligkeiten der drei übergeordneten Skalen werden gemäß der deutschen Norm (von 1998) bei Prozentrang > 90 bzw. > 63 Punkten als vorhanden, bei Prozentrang 84-90 bzw. 60-63 Punkten als im Grenzbereich vorhanden gewertet [36, 79].

3.3.4 KINDL-Fragebogen und Lebensqualität

Der KINDL-Fragebogen ist ein deutschsprachiges Instrument zur Erfassung der krankheitsübergreifenden gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen. Der Fragebogen kann bei kranken und gesunden Kindern und Jugendlichen gleichermaßen angewendet werden. Es liegen zwei Formen (4-7 Jahre und 8-16 Jahre) als Fremdbeurteilungsversion für Eltern vor. Daneben gibt es auch verschiedene Selbstbeurteilungsversionen für Kinder, die jedoch in dieser Studie nicht eingesetzt wurden.

Mithilfe von 24 Fragen werden die folgenden sechs Dimensionen der Lebensqualität erfasst: *körperliches Wohlbefinden, psychisches Wohlbefinden, Selbstwert, Familie, Freunde, Funktionsfähigkeit im Alltag (Kindergarten/Schule)*. In der KINDL-Version für Kinder zwischen 4-7 Jahre werden zusätzlich noch in einer Subskala 22 weitere Fragen zur Lebensqualität des Kindes gestellt. Alle KINDL-Versionen enthalten darüber hinaus noch eine zusätzliche Skala der Dimension *Erkrankung* mit weiteren sechs Fragen. Diese erfasst die Lebensqualität in Bezug auf die Erkrankung (Krankenhausaufenthalt oder chronische Erkrankung). Die Eltern wählen bei der Beantwortung aus fünf Abstufungen diejenige aus, die jeweils am besten auf ihr Kind zutrifft: nie, selten, manchmal, oft und immer. Den Antwortmöglichkeiten der Eltern werden numerische Werte von eins (nie) bis fünf (immer) zugeordnet und die Skalen dann jeweils auf einen Wertebereich von 0-100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer höheren gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In dieser Studie wurde nur der zusammengefasste Total-Score der Lebensqualität einbezogen.

In einer Untersuchung von 918 Hamburger Kindern zwischen 8-12 Jahren in den Jahren 1998/99 durch Ravens-Sieberer et al. ergab als Referenzwerte für den Total Score 76.83 (SD 8,63) für Mädchen und 76.67 (SD 8,66) für Jungen [80].

3.3.5 Soziodemographischer Fragebogen

In früheren Studien wurde ein Einfluss des sozialen Status der Familie auf die neurokognitiven Entwicklung nachwiesen [14, 18, 81].

Der soziodemographische Fragebogen dient der Erfassung des sozialen Status der Familie nach dem Winkler-Index. Er umfasst die Variablen Bildung, Berufliche Stellung und Einkommen.

Dabei setzt sich die Variable Bildung aus zwei weiteren Variablen zusammen:

(1) höchster erreichter Schulabschluss, und (2) Berufs- bzw. Hochschulbildung.

Die Berufliche Stellung wird in 20 Kategorien erfasst, und hierarchisch in sieben Gruppen aufgeteilt. Für Rentner oder Arbeitslose gilt die berufliche Stellung, in der sie zuletzt beschäftigt waren. Als Einkommensvariable dient das monatliche Nettoeinkommen nach Abzug von Steuern und Sozialabgaben. Die Punkte der einzelnen Variablen werden addiert, so dass insgesamt ein Index-Wert von 3-21 Punkte erreicht werden kann. Für die Unterschicht ergeben sich Schicht-Indexwerte von 3-8, für die Mittelschicht 9-14, für die Oberschicht 15-21. In den Winkler-Index für eine Familie geht jeweils die Berufliche Stellung des Hauptverdieners ein [82].

3.3.6 Testdurchführung

Alle Eltern wurden vor Durchführung der Tests durch einen Studienmitarbeiter über die Studie informiert und willigten schriftlich in die Durchführung ein.

Die HLHS-Patienten wurden im Rahmen eines routinemäßigen Kontrolltermins in unserer kinderkardiologischen Ambulanz untersucht. Alle Untersuchungen fanden in einem speziellen Studienraum statt und wurden unter standardisierten Bedingungen durchgeführt, so dass die Durchführungs- und Auswertungsobjektivität als gegeben angesehen werden kann.

Die Untersuchung der Kinder der Kontrollgruppe erfolgte aufgrund des Kindergarten- bzw. Schulbesuchs fast ausschließlich am Nachmittag, meistens in einem ruhigen Zimmer bei den Patienten zu Hause, seltener im Studienraum Klinik.

Während der Testung wurden die Eltern, sowohl der HLHS-Patienten als auch der gesunden Kinder, gebeten, in einem anderen Raum die Fragebögen zum Verhalten und zur Lebensqualität ihrer Kinder sowie den soziodemographischen Fragebogen auszufüllen.

Alle Eltern wurden nach der Auswertung schriftlich über die Ergebnisse ihrer Kinder informiert.

Die Studie wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, bewilligt.

Die Untersuchungen wurden durch die beteiligten Doktoranden sowie teilweise durch Psychologen des Sozialpädiatrischen Zentrums des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, durchgeführt. Insgesamt waren sechs Personen an den Untersuchungen beteiligt. Da es sich um genormte Tests mit nachgewiesener Durchführungs-, Auswertungs- und Interpretationsobjektivität handelt, gehen wir davon aus, dass die Person des Prüfers keinen Einfluss auf die Testergebnisse hatte.

3.4 Statistische Verfahren

Die statistischen Analysen wurden mit dem Programmpaket SPSS (Version 15.0) durchgeführt. Die metrischen Variablen sind als Mittelwerte und Mediane dargestellt. Die Streumaße werden als Standardabweichungen angegeben.

Die kontinuierlichen Variablen wurden durch den Shapiro-Wilk-Test auf ihre Normalverteilung hin überprüft ($p \geq 0,05$: Normalverteilung). Für die Vergleiche der Stichproben wurden im Anschluss Tests für normalverteilte und nichtparametrische Tests für nicht normalverteilte Stichproben herangezogen. Mittels des Levene-Tests wurde zunächst die Varianzgleichheit überprüft und bei nachgewiesener Gleichheit der Varianzen zum Vergleich zweier unabhängiger normalverteilter Stichprobe der Student t-test verwendet.

Bei nicht normalverteilten Stichproben wurde der Mann-Whitney U-Test als nichtparametrisches Testverfahren angewendet.

Bei nominalskalierten Variablen wurde die Analyse von Häufigkeiten mit dem Chi-Quadrat-Test (exakter Test nach Fisher) durchgeführt.

Bei allen Tests wurde eine zweiseitige Signifikanzprüfung (Signifikanzniveaus: $p \geq 0,05$ nicht signifikant; $p < 0,05$ signifikant; $p \leq 0,01$ sehr signifikant und $p \leq 0,005$ hochsignifikant) durchgeführt.

Alle möglichen Korrelationen wurden mit der einseitigen Signifikanzprüfung nach Spearman berechnet.

4. Ergebnisse

4.1 Testergebnisse

Für die **Skala intellektueller Fähigkeiten** zeigten sich für beide Kontrollgruppen mit Mittelwerten von $106,3 \pm 7,0$ für die DHCA-Kontrollgruppe bzw. $102,8 \pm 10,2$ für die ASCP-Kontrollgruppe im Durchschnittsbereich der Normalbevölkerung liegende Leistungen. Die Ergebnisse der ASCP-Gruppe lagen deutlich niedriger, jedoch mit $86,6 \pm 11,7$ immer noch im durchschnittlichen Bereich. Für die DHCA-Gruppe ergab sich ein Mittelwert von $74,4 \pm 17,0$, der somit im unterdurchschnittlichen Bereich angesiedelt war. Bei 45% der DHCA-Patienten fanden sich Werte weit unter dem Durchschnitt (IQ < 70), bei 32% Werte im unterdurchschnittlichen Bereich (IQ 70-84), und nur bei 23% eine durchschnittliche Leistung > 85. Die Kinder der ASCP-Gruppe zeigten zu 14% Leistungen im weit unterdurchschnittlichen Bereich, zu 22% im unterdurchschnittlichen Bereich, und zu 64% durchschnittliche Leistungen. Bei den gesunden Kindern lagen mit 87% bzw. 86% nahezu gleich viele Kinder im durchschnittlichen Bereich, jeweils 14% erzielten Leistungen im überdurchschnittlichen Bereich.

Es konnten signifikante Unterschiede zwischen Patientengruppe und der jeweiligen Kontrollgruppe (jeweils $p < 0,001$) nachgewiesen werden. Außerdem konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den ASCP- und den DHCA-Patienten ($p < 0,006$) nachgewiesen werden (*Abbildung 5, Tabelle 1-3*). In der **Fertigkeitenskala** erzielten beide Kontrollgruppen mit Mittelwerten von $105,8 \pm 9,5$ (DHCA-Kontrollgruppe) bzw. $105,1 \pm 11,0$ (ASCP-Kontrollgruppe) Ergebnisse im Durchschnittsbereich. Die Leistungen der ASCP -Gruppe lagen mit $83,3 \pm 17,3$ deutlich niedriger und knapp im unterdurchschnittlichen Bereich. 25% der Patienten erbrachten Leistungen weit unter dem Durchschnitt, und ebenfalls 25% unterdurchschnittliche, 47 % durchschnittliche und 3% überdurchschnittliche Leistungen. Mit einem Mittelwert von $70,7 \pm 17,8$ lagen die Leistungen der DHCA-Gruppe an der Grenze zwischen unterdurchschnittlichem und weit unterdurchschnittlichem Bereich. Nur 22% der Kinder erzielten Leistungen im Durchschnittsbereich, 18% Leistungen zwischen 70 - 84, und 59% zeigten Befunde < 70.

Es konnten signifikante Unterschiede (jeweils $p < 0,001$) nachgewiesen werden für Patienten und zugehörige Kontrollgruppe, sowie zwischen ASCP- und DHCA-Patienten ($p = 0,016$) (*Abbildung 5, Tabelle 1-3*).

Ähnlich wie beim K-ABC erzielten im **Developmental Test of Visual-Motor Integration** beide Gruppen der Kontrollkinder mit $105,5 \pm 9,0$ (DHCA-Kontrollgruppe) bzw. $104,4 \pm 10,1$ (ASCP-Kontrollgruppe) Leistungen im Durchschnittsbereich. Der mittlere Wert der Patienten der ASCP-Gruppe lag mit $90,0 \pm 14,1$ etwas niedriger, aber auch im Durchschnittsbereich. 58% dieser Gruppe hatten Leistungen im Durchschnittsbereich, 25% zeigten unterdurchschnittliche Werte (70 – 84), 8% weit unterdurchschnittliche Ergebnisse, und 8% überdurchschnittliche Fähigkeiten > 115.

Die Leistung der DHCA-Gruppe war mit $73,5 \pm 13,7$ im unterdurchschnittlichen Bereich angesiedelt. 19% erbrachten eine durchschnittliche Leistung, 46% eine unterdurchschnittliche Leistung, sowie 36% Leistungen im weit unterdurchschnittlichen Bereich.

Es konnten signifikante Unterschiede nachgewiesen werden für Patienten und gesunde Kinder ($p < 0,001$) sowie ASCP- und DHCA-Patienten ($p < 0,001$) (*Abbildung 6, Tabelle 1-3*).

Im Unterschied zu den Tests der intellektuellen Fähigkeiten und Fertigkeiten lagen die Durchschnittswerte aller Gruppen in der **Child Behavior Checklist** im Normbereich, zeigen also keine Hinweise für Verhaltensauffälligkeiten. Zwischen den Kindern der DHCA-Gruppe (Prozentrang $78,8 \pm 20,8$) und den zugehörigen gesunden Kindern ($66,5 \pm 21,6$) ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p= 0,036$). Ebenso wurde zwischen den Kindern der ASCP-Gruppe ($72,4 \pm 21,0$) und den zugehörigen gesunden Kindern ($63,1 \pm 19,7$) ein signifikanter Unterschied nachgewiesen ($p= 0,024$). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden HLHS-Untergruppen nachgewiesen werden ($p= 0,2$).

Für die untergeordnete Skala Aufmerksamkeitsprobleme existieren lediglich Daten für die Kinder der ASCP-Gruppe und die zugehörige Gruppe gesunder Kinder. Die Patienten der ASCP-Gruppe lagen mit einem Prozentrang von $66,8 \pm 17,2$, über dem Wert gesunder Kinder, die einen Prozentrang von $59,2 \pm 13,1$ aufwiesen. In der ASCP-Gruppe lagen die Ergebnisse von 13,8% der Patienten bei einem Prozentrang ≥ 90 , in der Gruppe der gesunden Kinder lediglich von 5,5%. Diese Beobachtung erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. ($p= 0,063$) (*Abbildung 7, Tabelle 1-3*).

Die **Lebensqualität** aller Gruppen lag im Bereich der Normstichprobe: ASCP-Patienten $73,6 \pm 11,1$, DHCA-Patienten $78,0 \pm 10,14$, Kontrollgruppe DHCA $80,3 \pm 5,2$, Kontrollgruppe ASCP $78,4 \pm 8,0$. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen (DHCA/Kontrollgruppe $p= 0,50$; ASCP/Kontrollgruppe $p= 0,067$; DHCA/ASCP $p= 0,10$) (*Abbildung 8, Tabelle 1-3*).

Insgesamt erreichten die Gruppen der Kontrollkinder etwas höhere Werte im **sozioökonomischen Status**. Für die Berechnung des Unterschieds wurden die sozialen Klassen verwendet. Die Familien der gesunden Kontrollgruppe sind durchschnittlich Angehörige der unteren Oberschicht, während die Familien der Patienten der oberen Mittelschicht angehören. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (DHCA vs. Kontrollgruppe $p= 0,20$; ASCP vs. Kontrollgruppe $p= 0,12$)

In der DHCA-Gruppe waren 9% der Familien Angehörige der Unterschicht (SES 3-8 Punkte), 41% Angehörige der Mittelschicht (SES 9 -14 Punkte) und 50% Angehörige der Oberschicht (SES 15-21 Punkte). In der DHCA-Kontrollgruppe gehörten 4,5 % der Familien der Unterschicht an, 18% der Mittelschicht, und 72% der Oberschicht.

In der ASCP Gruppe waren 8% der Familien Angehörige der Unterschicht, 42% Angehörige der Mittelschicht und 50% Angehörige der Oberschicht. In der ASCP-Kontrollgruppe gehörte keine der Familien der Unterschicht an, 33% der Mittelschicht und 67% der Oberschicht (*Tabelle 4-6*).

4.2 Präoperative Parameter

Bei insgesamt 18 Patienten (31%) erfolgte die Diagnosestellung bereits pränatal. Die **pränatale Diagnostik** nahm mit den Jahren zu: während in der DHCA-Gruppe, welche die früheren Operationszeitpunkte widerspiegelt, nur bei 18% bereits pränatal die Diagnose eines Hypoplastischen Linksherzsyndroms gestellt worden war, war bereits bei 39% der Patienten in der ASCP-Gruppe die Diagnose pränatal bekannt. Der **Durchmesser der Aorta ascendens** war bei den untersuchten Patienten zwischen 1,5 – 7,0 mm, durchschnittlich maß er in der DHCA-Gruppe 3,79 mm und 3,24

mm in der ASCP-Gruppe, es ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,16$). In der Gruppe der DHCA-Patienten ließen sich negative Korrelationen des Aorta ascendens Durchmessers mit allen Parametern der intellektuellen Entwicklung nachweisen (SIF: $p=0,013$, $r=-0,470$; FS: $p=0,017$, $r=-0,452$; VMI: $p=0,018$, $r=-0,449$). In der ASCP-Gruppe gab es keine solchen Zusammenhänge (Tabelle 7-9).

Für den **präoperativen Komplikationsindex** konnten keine signifikanten Unterschiede für die Patientengruppen nachgewiesen werden ($p=0,51$) (Tabelle 11). Vor der ersten Operation traten zerebrale Krampfanfälle bei 8% der ASCP-Patienten und bei keinem der DHCA-Patienten auf. Schwere kardiale Schocksituationen traten bei jeweils 14% der Patienten jeder Gruppe auf. Je ein Kind aus beiden Gruppen erkrankte an einer nekrotisierenden Enterokolitis. Eine relevante Leberinsuffizienz entwickelten 23% der DHCA-Patienten und 17% der ASCP-Patienten. Eine Niereninsuffizienz 27% der DHCA-Patienten und 19% der ASCP-Patienten. Der Komplikationsindex präoperativer Komplikationen wies eine negative Korrelation mit der Fertigkeitenskala auf (DHCA $p=0,013$, $r=-0,475$; ASCP $p=0,025$, $r=-0,328$). In der DHCA-Gruppe konnte zudem eine negative Korrelation mit der Skala intellektueller Fähigkeiten gesehen werden ($p=0,042$, $r=-0,376$) (Abbildung 9, Tabelle 7-9).

In beiden Gruppen waren Geburtsgewicht, Körperlänge und Kopfumfang im Normalbereich. Das Geburtsgewicht lag in der DHCA-Gruppe durchschnittlich auf der 42. Perzentile ($3,27 \pm 0,63$ kg) und in der ASCP-Gruppe durchschnittlich auf der 51. Perzentile ($3,29 \pm 0,62$ kg), die Körperlänge in der DHCA-Gruppe durchschnittlich auf der 50. Perzentile ($51,5 \pm 2,95$ cm), und in der ASCP-Gruppe auf der 44. Perzentile ($50,41 \pm 3,57$ cm). Der Kopfumfang betrug $34,7 \pm 1,6$ cm (durchschnittlich 45. Perzentile) in der DHCA-Gruppe und $34,2 \pm 2,0$ cm (durchschnittlich 38. Perzentile) in der ASCP-Gruppe [83].

Hinsichtlich der APGAR-Scores der Patienten gab es keinerlei Auffälligkeiten.

Sechs der HLHS-Patienten wurden vor der 37+0 Schwangerschaftswoche geboren, zwei Patienten in der DHCA-Gruppe (9%) und vier Patienten in der ASCP-Gruppe (11%). Somit war die Anzahl etwa gleich verteilt. Das jüngste Kind war ein Frühgeborenes 33+2 Schwangerschaftswochen (2370g), der Patient mit dem niedrigsten Geburtsgewicht (1890g) ein Frühgeborenes der 35.

Schwangerschaftswoche, beide aus der ASCP-Gruppe

4.3 Norwood-Operation

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für das **Alter bei der Norwood-Operation** (DHCA-Gruppe $8 \pm 4,52$ Tage, ASCP-Gruppe $10,5 \pm 8,7$ Tage) (Tabelle 7). In der DHCA-Gruppe betrug die mittlere **Kreislaufstillstandszeit** $63,6 \pm 15,4$ Minuten. Die Spannweite lag zwischen 38 und 102 Minuten. In der Gruppe der Kinder mit selektiver Kopfperfusion lag die noch benötigte DHCA-Zeit erwartungsgemäß signifikant ($p < 0,001$) niedriger, durchschnittlich war jedoch auch bei diesen Kindern eine Kreislaufstillstandszeit von $9,5 \pm 8,0$ Minuten notwendig. Ganz ohne Kreislaufstillstand konnten 19% der Kinder operiert werden. Die längste DHCA-Dauer in der ASCP-Gruppe war mit 36 Minuten immer noch niedriger als die kürzeste Zeitperiode der DHCA-Gruppe mit 38 Minuten. Es ergab sich eine negative Korrelation der DHCA-Dauer in der DHCA-Gruppe für die Skala intellektueller Fähigkeiten ($p=0,001$, $r=-0,620$) und die Fertigkeitenskala ($p=0,025$, $r=-0,432$) sowie ein

negativer Trend mit dem VMI ($p=0,052$, $r=-0,365$). Mit dem CBCL-Wert ergab sich eine positive Korrelation ($p=0,001$, $r=0,628$). Die Lebensqualität wies keinen Zusammenhang mit der DHCA-Zeit auf. In der ASCP-Gruppe ergaben sich keine Korrelationen mit den getesteten Parametern (*Tabelle 7-9*).

Die **CPB-Zeit** betrug in der ASCP-Gruppe mit 150 ± 39 Minuten fast doppelt so lange und damit signifikant länger ($p < 0,001$) als in der Vergleichsgruppe der Kinder ohne selektive Kopfperfusion (82 ± 55 Minuten). Es ergab sich hier eine positive Korrelation der CPB-Dauer in der DHCA-Gruppe mit der Skala intellektueller Fähigkeiten ($p=0,036$, $r=0,412$) und dem VMI ($p=0,039$, $r=0,403$). Mit dem CBCL-Wert ergab sich eine negative Korrelation ($p=0,03$, $r=-0,428$). Die Lebensqualität sowie die Fertigkeitenskala wiesen keine Korrelationen mit der CPB-Zeit auf. Für die ASCP-Gruppe ergaben sich auch hier keine Korrelationen mit den getesteten Parametern. Erwartungsgemäß ergab sich eine Korrelation der DHCA- und der CPB-Zeit (DHCA-Gruppe $p=0,01$, $r=-0,517$; ASCP-Gruppe $p=0,035$, $r=-0,305$) (*Tabelle 7-9*). Das **Operationsjahr** zeigte eine signifikante positive Korrelation mit den Parametern der intellektuellen Fähigkeiten für die DHCA-Gruppe (SIF: $p=0,006$, $r=0,527$; FS: $p=0,047$, $r=0,360$; VMI: $p=0,043$, $r=0,374$). In der ASCP-Gruppe konnten ähnliche Korrelationen für die Skala intellektueller Fähigkeiten ($p=0,001$, $r=0,517$) und den VMI ($p=0,025$, $r=0,330$) nachgewiesen werden (*Tabelle 8-9, Abbildung 10*). Bei den **postoperativen Komplikationen** traten zerebrale Krampfanfälle bei 27% der DHCA-Patienten und bei 6% der ASCP-Patienten auf. Sie kamen signifikant häufiger bei Kindern vor, die ohne selektive Kopfperfusion operiert wurden. Bei einem Kind aus der ASCP-Gruppe konnte postoperativ in der Schädelsonographie eine intraventrikuläre Hämorrhagie II° nachgewiesen werden. Kardiale Komplikationen traten insgesamt bei 40 % der Kinder auf. Zu den häufigsten Komplikationen gehörten postoperative Herzrhythmusstörungen. Diese traten mit 40% bei den DHCA-Patienten öfter auf als bei den ASCP-Patienten (19%). Zwei Kinder der ASCP-Gruppe erlitten postoperativ einen Schock bei intravasaler Hypovolämie. 20% der Kinder wurden im postoperativen Verlauf kardiopulmonal reanimiert, oft im Rahmen hochgradiger Herzrhythmusstörungen (Kammerflimmern, Bradykardien), arterieller Hypotension oder Shunt Dysfunktion. Der Anteil reanimationsbedürftiger Kreislaufdepressionen lag mit 25% in der ASCP-Gruppe höher als in der DHCA-Gruppe mit 13%. Re-Operationen waren postoperativ bei 56% der DHCA-Patienten und 39% der ASCP-Patienten notwendig. Bei einem Teil der Kinder (DHCA-Gruppe $n=6$, ASCP $n=9$) konnte erst sekundär ein Thoraxverschluss durchgeführt werden. Andere Ursachen für Re-Operationen waren Blutungen und Shunt Dysfunktionen. Shuntrevisionen wurden bei 22% der Kinder in der DHCA-Gruppe und 11% der ASCP-Gruppe notwendig. Meist im Rahmen oder im Anschluss an eine Kreislaufdepression traten bei einem Teil der Kinder Zeichen einer Organschädigung auf. Eine Leberinsuffizienz zeigte sich bei einem Kind der DHCA-Gruppe. Eine Niereninsuffizienz konnte öfter beobachtet werden: in der DHCA-Gruppe bei 17,4% der Kinder und in der ASCP-Gruppe bei 5,6%. Der **Index postoperativer Komplikationen** zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Patientengruppen ($p=0,015$). Negative Korrelationen erwiesen sich für die DHCA-Gruppe mit der Skala intellektueller Fähigkeiten ($p=0,029$, $r=-0,443$) und den VMI ($p=0,040$, $r=-0,410$). In der ASCP-Gruppe konnten keine Korrelationen nachgewiesen werden (*Tabelle 7-9, Abbildung 11*). Die **postoperative Beatmung** war in der DHCA Gruppe mit $115,6 \pm 66,8$ Stunden länger als in der ASCP-Gruppe mit $75,3 \pm 53,7$ Stunden. Die Dauer

des Gebrauchs **inotroper Medikamente** war in der DHCA-Gruppe ebenfalls etwas länger mit $91,3 \pm 39,7$ Stunden als in der ASCP-Gruppe mit $74,8 \pm 30,6$ Stunden (Tabelle 7).

4.4 Obere Cavopulmonale Anastomose

Die **präoperative Sauerstoffsättigung** betrug in der DHCA-Gruppe $75,7 \pm 4,4\%$ versus $76,3 \pm 6,15\%$ in der ASCP-Gruppe ($p = 0,92$), sie hatte keinen Einfluss auf die Testvariablen (Tabelle 7-9).

Auch bei dieser Operation war zum Teil ein **DHCA-Gebrauch** notwendig, insgesamt jedoch war dieser mit durchschnittlich $32,0 \pm 20,8$ Minuten für die DHCA-Gruppe und $4,0 \pm 7,2$ Minuten für die ASCP-Gruppe deutlich kürzer als bei der Norwood-Operation. In der DHCA-Gruppe gelang die Operation nur bei einem Kind ohne tiefhypothermen Kreislaufstillstand, während in der ASCP-Gruppe bei dem überwiegenden Teil der Kinder (64%) ganz darauf verzichtet werden konnte. Analog zu den Ergebnissen der Norwood-Operation zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen beiden Gruppen. In beiden Gruppen konnte eine negative Korrelation der DHCA-Zeit mit der Skala intellektueller Fähigkeiten nachgewiesen werden (DHCA-Gruppe: $p = 0,028$, $r = -0,423$; ASCP-Gruppe: $p = 0,017$, $r = -0,353$), in der ASCP-Gruppe zusätzlich noch eine negative Korrelation ($p = 0,018$, $r = -0,350$) mit dem VMI (Tabelle 7-9). Die **kardiopulmonale Bypass-Zeit** dauerte in der ASCP-Gruppe mit $147,6 \pm 21,0$ Minuten signifikant ($p < 0,001$) länger als in der DHCA-Gruppe mit $112,70 \pm 31,7$ Minuten. In der DHCA-Gruppe ergaben sich positive Korrelationen mit der Skala intellektueller Fähigkeiten ($p = 0,006$, $r = 0,543$) und der Fertigkeitenskala ($p = 0,021$, $r = 0,446$). Bei den ASCP-Patienten konnten keine Korrelationen nachgewiesen werden (Tabelle 7-9). Zur Hemifontan-Operation waren die Kinder der ASCP-Gruppe mit 145 ± 41 Tagen knapp eineinhalb Monate jünger als die Patienten der DHCA-Gruppe mit 184 ± 56 Tagen. Der Altersunterschied bei der Hemifontan-Operation ist auch statistisch signifikant ($p = 0,007$) (Tabelle 7).

Zu den häufigsten **postoperativen Komplikationen** gehörten Herzrhythmusstörungen, welche bei 41% der DHCA-Patienten und 25% der ASCP-Patienten beobachtet wurden. Zwei Kinder der ASCP-Gruppe sowie ein Kind der DHCA-Gruppe wurden postoperativ reanimiert. Bei zwei Kindern der DHCA-Gruppe wurden postoperativ Hirninfarkte aufgrund von Thrombembolien gesehen. Krampfanfälle, Leber- oder Nierenschäden wurden bei keinem Patienten nachgewiesen. Bezüglich der postoperativen Komplikationen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0,063$). Es wurden keine Korrelationen des Komplikationsindex mit den Testvariablen beobachtet (Tabelle 7-9, Abbildung 12).

4.5 Totale Cavopulmonale Anastomose

Die **Sauerstoffsättigung** bei Aufnahme zur Operation lag bei 81,3% (DHCA-Patienten) bzw. 82,1% (ASCP-Patienten) ($p = 0,5$). Es ergaben sich keine Korrelationen mit den Parametern der Intelligenzentwicklung (Tabelle 7-9).

Bei 23% der DHCA-Patienten war auch bei dieser Operation ein tiefhypothermer **Kreislaufstillstand** notwendig, im Mittel betrug dieser $44 \pm 8,6$ Minuten. In der ASCP-Gruppe konnten alle Fontan-Operationen ohne DHCA durchgeführt werden. Analog zu den beiden vorherigen Operationsschritten zeigte sich auch hier eine negative Korrelation der DHCA-Zeit mit den Parametern der intellektuellen

Entwicklung (SIF: $p=0,009$, $r=-0,496$; FS: $p=0,036$, $r=-0,390$) (Tabelle 7-9). Die **kardiopulmonale Bypass-Zeit** war annähernd gleich für beide Gruppen ($p=0,86$; DHCA-Gruppe $95,6,7 \pm 37,3$; ASCP-Gruppe $92,2 \pm 25,3$ Minuten), es zeigte sich keine Korrelation mit den getesteten Parametern (Tabelle 7-9). Im Durchschnitt waren die Kinder der ASCP-Gruppe bei der Operation mit 977 ± 307 Tagen älter als die Patienten der DHCA-Gruppe mit 804 ± 351 Tagen. Dieser Unterschied erwies sich jedoch als nicht signifikant ($p=0,06$) (Tabelle 7). Häufige **postoperative Komplikationen** nach der TCPC-Operation waren wieder Herzrhythmusstörungen, sie waren bei 41% der DHCA-Patienten und 17% der ASCP-Patienten aufgetreten. Es gab keine zerebralen oder andere Komplikationen. Es zeigten sich keine Korrelationen zwischen dem Auftreten postoperativer Komplikationen und den getesteten Parametern (Tabelle 7-9, Abbildung 13).

4.6 Kumulative Daten der DHCA- und CPB-Dauer, sowie der Komplikationen

Die **kumulative DHCA-Zeit** wurde aus der Addition der DHCA-Zeiten aller drei Operationsschritte errechnet. Sie lag in der DHCA-Gruppe bei $104,8 \pm 44,6$ Minuten (51-188 Minuten) und in der ASCP-Gruppe bei $13,4 \pm 12,4$ Minuten (0-63 Minuten) ($p < 0,001$). 16,6% der ASCP-Kinder konnten alle drei Operationsschritte ohne Kreislaufstillstand durchlaufen. Es ergaben sich negative Korrelationen mit den Parametern der Intelligenzentwicklung (DHCA-Gruppe: SIF: $p < 0,001$, $r=-0,660$, FS: $p=0,012$, $r=-0,479$, VMI: $p=0,022$, $r=-0,432$; ASCP: SIF $p=0,028$, $r=-0,322$) (Tabelle 7-9).

Die **kumulative CPB-Zeit** setzte sich analog aus den CPB-Zeiten der drei Operationsschritte zusammen, sie war in der ASCP-Gruppe mit $390,4 \pm 59,3$ Minuten signifikant länger als in der DHCA-Gruppe mit $296,2 \pm 66,3$ Minuten ($p < 0,001$). Es ergaben sich keine Zusammenhänge mit den Parametern der Intelligenzentwicklung (Tabelle 7-9).

Alle **zerebralen Komplikationen** wurden zu einem Gesamtindex vereint: es wurden das Auftreten von Krampfanfällen oder Hirnblutungen vor der Norwood-Operation, sowie in den postoperativen Phasen erfasst, dazu außerhalb der postoperativen Phasen aufgetretene zerebrale Komplikationen addiert. Insgesamt zeigte ein Drittel aller Kinder eine zerebrale Affektion. In der Gruppe der DHCA-Patienten lag der Anteil zerebraler Komplikationen mit 41% höher als bei den ASCP-Patienten mit 25% ($p=0,114$). Sieben Kinder wurden außerhalb der postoperativen Zeit (mehr als 30 Tage nach Operation) aufgrund eines zerebralen Krampfanfalls stationär behandelt. Wie unter 3.1.1 beschrieben wurde bei zwei DHCA-Kindern eine Epilepsie nachgewiesen: bei je einem Kind jeder Gruppe eine Mikrozephalie, bei einem ASCP-Patienten eine Balkenagenesie sowie ein Hydrozephalus internus. Bei einem Kind der ASCP-Gruppe bestand eine Hemiparese nach einem zerebralen Insult. In der DHCA-Gruppe ergaben sich keine Korrelationen von zerebralen Komplikationen mit den getesteten Parametern. In der ASCP-Gruppe ergaben sich negative Korrelationen mit der Skala intellektueller Fähigkeiten ($p=0,016$; $r=-0,359$), der Fertigkeitenskala ($p=0,009$; $r=-0,392$) und der Lebensqualität ($p=0,025$; $r=-0,334$) (Tabelle 10-12, Abbildung 14).

Das Auftreten von Herzrhythmusstörungen, Shuntdysfunktionen oder eines Schocks wurde entsprechend als Index **hämodynamischer Komplikationen** zusammengefügt. Zwei Drittel aller Kinder zeigten mindestens einmalig eine hämodynamische Komplikation. In der DHCA-Gruppe lag der Anteil mit 87% signifikant höher als bei Patienten der ASCP-Gruppe mit 55,6% ($p=0,01$). Es konnten

jedoch keine signifikanten Korrelationen zwischen hämodynamischen Komplikationen und den getesteten Parametern der Intelligenzentwicklung nachgewiesen werden (*Tabelle 10-12, Abbildung 14*).

Reanimationspflichtigen Ereignisse traten bei knapp einem Drittel aller Patienten auf. Bei fünf Kindern (8,5%) war sogar zweimalig ein solches Ereignis aufgetreten. In der Gruppe der mit DHCA operierten Patienten lag der Anteil mit 9,1% signifikant niedriger als bei den ASCP-Patienten mit 36% ($p=0,044$). Es zeigte sich in der DHCA-Gruppe eine negative Korrelation mit dem VMI ($p=0,020$; $r=-0,473$) sowie eine positive Korrelation mit dem CBCL ($p=0,025$; $r=0,454$) (*Tabelle 10-12, Abbildung 14*).

Aus den drei Komplikationsindices (zerebrale Komplikationen, hämodynamische Komplikationen und kardiopulmonale Reanimation) wurde ein **Gesamtindex aller Komplikationen** gebildet. Bei 95,7% der Patienten der DHCA-Gruppe und 77,8% der ASCP-Gruppe sind Komplikationen aufgetreten ($p=0,023$). Bei beiden Patientengruppen konnte eine negative Korrelation mit der Fertigkeitenskala gesehen werden (DHCA: $p=0,018$; $r=-0,485$; ASCP: $p=0,015$; $r=-0,364$), in der DHCA-Gruppe zusätzlich noch negative Korrelationen mit der Skala intellektueller Fähigkeiten ($p=0,001$; $r=-0,531$) und dem VMI ($p=0,035$; $r=-0,424$) (*Tabelle 10-12, Abbildung 14*).

4.7 Testzeitpunkt

Die **Altersverteilung** wurde bereits in 3.1.1. und 3.1.2 dargestellt. Zum Testzeitpunkt waren die Patienten der DHCA-Gruppe signifikant älter ($p<0,001$) als die Patienten der ASCP-Gruppe. Dieser Unterschied ist durch das Studiendesign bedingt, mit Wechsel der Operationstechnik von DHCA-Gebrauch zu ASCP in späteren Geburtsjahrgängen und ließ sich nicht vermeiden (*Tabelle 7*).

Die **Sauerstoffsättigung** zum Testzeitpunkt lag in beiden Gruppen etwa gleich ($p=0,88$) in der DHCA-Gruppe $92,7 \pm 4,9\%$ (54,5% der Patienten $< 95\%$), in der ASCP-Gruppe $92,0 \pm 5,5\%$ (48,5% der Patienten $< 95\%$). Zusammenhänge der Testergebnisse mit der Sauerstoffsättigung am Tag der Testung konnten nur in der DHCA-Gruppe nachgewiesen werden, es ergaben sich positive Korrelationen mit allen Parametern der intellektuellen Entwicklung (SIF: $p=0,010$, $r=0,490$; FS: $p=0,038$, $r=0,387$; VMI: $p=0,002$, $r=0,589$; CBCL: $p=0,019$, $r=-0,445$) (*Tabelle 7-9*).

4.8 Nichteilnehmer der Studie

Insgesamt waren vier Kinder aus der DHCA-Gruppe nicht testbar. Zwei der Patienten wiesen zusätzlich zu einer schweren Entwicklungsretardierung eine Autismuserkrankung auf, ein weiteres Kind konnte ebenfalls aufgrund schwerer intellektueller Defizite nicht teilnehmen. Das vierte Kind verweigerte die Untersuchung am Testtag. Alle vier Patienten erlitten schwere postoperative Komplikationen, drei zeigten wiederholte Krampfanfälle. Ein Patient erlitt einen ausgedehnten Mediainfarkt mit nachfolgender Hemiparese, Hemianopsie und motorischer Aphasie. Zwei der Patienten hatten Re-Operationen aufgrund postoperativer Komplikationen. Die DHCA-Dauer der Patienten während der Norwood-Operation war mit $81,0 \pm 30,7$ Minuten länger als die der getesteten Patienten mit $63,6 \pm 15,4$ Minuten. Die DHCA-Dauer bei den folgenden zwei Operationsschritten war nicht anders als die der Studienteilnehmer.

In der ASCP-Gruppe konnten sechs Patienten nicht an der Studie teilnehmen. Ein Patient musste aufgrund ungenügender Deutschkenntnisse bei türkischer Muttersprache ausgeschlossen werden. Einem Patienten war es aufgrund intellektueller Defizite nicht möglich die Tests mitzumachen. Zwei Patienten waren lost to follow up und konnten nicht erreicht werden. Zwei weitere Kinder verweigerten eine Mitarbeit am Testtag. Zwei dieser Patienten erlitten eine kardiale Dekompensation, ein Kind vor Diagnosestellung und eines postoperativ nach Hemifontan-Operation aufgrund einer Perikardtamponade. Bei einem Kind wurde präoperativ vor Norwood-Operation eine nekrotisierende Enterokolitis nachgewiesen. Insgesamt lag die DHCA-Dauer während der Norwood-Operation bei diesen Patienten bei $10,3 \pm 13,9$ Minuten und damit etwa gleichauf mit der DHCA-Dauer der Studienteilnehmer. Allerdings war in der Gruppe der Nichtteilnehmer der Patient mit der längsten DHCA-Zeit der ASCP-Gruppe (37 Minuten) inkludiert, zwei Kinder wurden ganz ohne DHCA operiert. Bei drei Patienten wurde während der Hemifontan-Operation nochmals ein tiefhypothermer Kreislaufstillstand von maximal 3 Minuten verwendet.

5. Diskussion

Die vorliegende Studie verfolgte das Ziel, mit den beschriebenen Testverfahren, die kognitive und visuomotorische Entwicklung sowie das Verhalten und die Lebensqualität von Kindern mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom zu untersuchen. Es sollte eine Beurteilung der neurokognitiven Entwicklung der von uns betreuten Patientengruppe durchgeführt und ein Vergleich zu gesunden Kindern ermöglicht werden.

Zwischen den Patientengruppen untereinander und auch zwischen Patienten- und Kontrollgruppe wurden jeweils signifikante Unterschiede in den getesteten Parametern der Intelligenzentwicklung nachgewiesen. Dabei wiesen die DHCA-Patienten die niedrigsten Ergebnisse im unterdurchschnittlichen Bereich auf, die ASCP-Patienten zeigten Ergebnisse im unteren Normalbereich, und die gesunden Kinder der Kontrollgruppen im Normalbereich.

Der Gebrauch und die Dauer eines tiefhypothermen Kreislaufstillstands hatten hier einen starken negativen Einfluss auf den neurokognitiven Status der Patienten. Er war bei den Patienten mit ASCP signifikant geringer ausgeprägt als bei den Patienten der DHCA-Gruppe. Negativen Einfluss auf die Fertigkeitenskala hatten vermehrte präoperative Komplikationen, auf die Skala intellektueller Fähigkeiten vermehrte postoperative Komplikationen. Einen signifikanten positiven Einfluss auf die Parameter der intellektuellen Fähigkeiten hatte auch ein späteres Operationsjahr.

In der Untersuchung des Verhaltens lagen alle Gruppen im Normbereich, es zeigten sich also keine Hinweise für Verhaltensauffälligkeiten.

Die Lebensqualität lag ebenfalls in allen Gruppen im Normbereich.

5.1 Intelligenz- und Fertigkeitenentwicklung

Für die HLHS-Patienten ergaben sich signifikant niedrigere IQ-Werte als bei den Kindern der Kontrollgruppen. In der Gruppe der DHCA-Kinder sahen wir bei 73% der Patienten Ergebnisse im Bereich <85, in der ASCP-Gruppe bei 36%. Die durchschnittlichen Werte des kognitiven IQ lagen mit 86,6 in der ASCP-Gruppe im unteren Normalbereich und in der DHCA-Gruppe mit 74,4 im unterdurchschnittlichen Bereich. Insgesamt ergab sich für alle untersuchten Intelligenz- und Fertigkeitenparameter eine vergleichbare Verteilung: die jeweils höchsten Werte erzielten die gesunden Kinder, die niedrigsten Werte die DHCA-Patienten, während die Ergebnisse der ASCP-Gruppe dazwischen positioniert waren. Die Ergebnisse für die visuomotorische Entwicklung waren bei den Patienten analog zu den IQ-Werten erniedrigt.

Eine Einschränkung der Visuomotorik wird in vielen Studien ebenfalls besonders herausgestellt [13, 18, 21, 40, 43]. Goldberg et al. sahen bei ihren Patienten deutlich niedrige Handlungs-IQ und Gesamt-IQ-Werte sowie schlechtere Ergebnisse im motorischen Bereich als im Verbal-IQ. Sie nannten für diese Ergebnisse zwei mögliche Erklärungsansätze. Zum einen führten sie die verzögerte Entwicklung auf die eingeschränkte körperliche Aktivität der Kinder während der postoperativen Erholungsphasen oder durch kardiale Symptome zurück. Zum anderen könnte der Handlungs-IQ besonders empfindlich auf neuronale Schäden und durch den kardiopulmonalen Bypass oder den tiefhypothermen Kreislaufstillstand reagieren [20]. Andere Autoren erklärten sich die stärkere Beeinträchtigung der feinmotorischen und höheren kognitiven Funktionen damit, dass eine Hypoxie eventuell mehr Effekte auf die höhergestellten als auf die primären Hirnfunktionen habe [40].

Die Hypothese, dass Patienten mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom im Vergleich zu gesunden Kindern neurokognitive Defizite aufweisen, konnte also bestätigt werden. Ebenso wie die Annahme, dass diese Defizite bei den ASCP-Patienten weniger stark ausgeprägt sind.

Die Ätiologie neurokognitiver Defizite bei Kindern mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom ist multifaktoriell: schon präoperativ können Schädigungen vorhanden sein, aber auch peri- und postoperativ sind diese Kinder vielen Risikofaktoren für neuronale Schäden ausgesetzt.

Einige Autoren rückten dabei besonders die Verbesserung operativer Faktoren in den Vordergrund [2, 17, 18, 33, 35, 63, 64, 84].

Die Entwicklung der Herz-Lungen-Maschine und der Einsatz des tiefhypothermen Kreislaufstillstands haben die Operation komplexer Herzfehler erst möglich gemacht. Bei Einsatz der tiefen Hypothermie wird durch Absenken des Metabolismus des Gehirns das „therapeutische Fenster“ erweitert: also die Zeitspanne, in der in vollständigem Kreislaufstillstand operiert werden kann, ohne schwere Hirnschäden zu verursachen. Trotzdem ist nach Gebrauch eines tiefhypothermen Kreislaufstillstands das Risiko zerebraler Schädigungen erhöht. Das Einsetzen biochemischer, funktioneller und struktureller Zellveränderungen die zum Zelltod führen, kann nicht immer vollständig verhindert werden. Toxische Mediatoren, wie freie Radikale, verschlimmern die neuronalen Schäden [58, 84, 85].

Die **Dauer des tiefhypothermen Kreislaufstillstands** konnte bei unseren Patienten als durchgängig negative Einflussgröße auf die Intelligenzentwicklung identifiziert werden. Sowohl die DHCA-Dauer während der Norwood-Operation als auch der kumulative DHCA-Einsatz beeinflussten die intellektuellen Fähigkeiten, Fertigkeiten und die visuomotorische Entwicklung der DHCA-Patienten. Zudem sahen wir eine negative Korrelation in der DHCA-Gruppe für den DHCA-Einsatz während der Hemifontan- und Fontan-Operation mit der Skala intellektueller Fähigkeiten. Dagegen konnten in der ASCP-Gruppe nur für die kumulative DHCA-Dauer und die Skala intellektueller Fähigkeiten, sowie für die DHCA-Dauer während der Hemifontan-Operation und die Skala intellektueller Fähigkeiten sowie die visuomotorische Entwicklung negative Zusammenhänge nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse sind kongruent mit denen anderer Studien, die einen solchen negativen Effekt der DHCA auf die neurokognitive Entwicklung von Kindern mit komplexen Herzfehlern beschrieben [2, 18, 21, 22, 33-35, 43, 63, 64]. Wells et al. (1983) sahen bei Patienten mit komplexen Herzfehlern, die eine Operation unter DHCA benötigten, im Vergleich mit ihren gesunden Geschwistern, sogar eine IQ-Erniedrigung um 0,53 Punkte pro Minute DHCA-Zeit [34]. Dagegen fanden Mahle et al. (2000) keinen Zusammenhang der neurokognitiven Entwicklung mit der DHCA-Dauer. Ihre HLHS-Patienten hatten einen durchschnittlichen IQ von 86, welcher deutlich unter dem Erwartungswert gesunder Kinder lag. Die Studienteilnehmer hatten jedoch alle eine recht homogene und mit ungefähr einer Stunde zudem auch recht lange DHCA-Zeit während der Norwood-Operation. Auch die kumulative DHCA-Dauer (134 Minuten) der Patienten variierte kaum voneinander [23, 67]. Durch die fehlende Varianz in der DHCA-Dauer der eingeschlossenen Patienten ist eventuell ein Effekt nicht nachweisbar gewesen.

Viele Autoren beschrieben hingegen einen negativen Einfluss der DHCA-Dauer, sahen jedoch, im Gegensatz zu Wells et al., keinen linearen Zusammenhang zwischen DHCA-Dauer und schlechterer kognitiver Entwicklung. Vielmehr plädierten sie oftmals für das Bestehen eines „therapeutischen Fensters“, in dessen Rahmen der DHCA-Gebrauch unschädlich sei. Häufig wurden erst bei Patienten

mit längeren DHCA-Zeiten negative Auswirkungen auf den IQ festgestellt. Forbess et al. (2002) beschrieben einen negativen Effekt auf die neurokognitive Entwicklung, wenn die DHCA-Dauer mehr als 33 Minuten betragen hatte [17, 18]. Hoffmann et al. (2005) fanden dagegen Zeitspannen von mehr als 60 Minuten als negativen Einflussfaktor [43]. Insgesamt konnten in den verschiedenen Studien unterschiedliche Zeitspannen gefunden werden, nach welcher der negative Einfluss besonders zum Tragen kam. Zumeist wurde diese Zeitspanne zwischen 40-60 Minuten angegeben [2, 13-15, 17, 18, 21, 26, 33, 35, 43, 86].

In Autopsien von Kindern mit Hypoplastischen Linksherzsyndrom fanden sich signifikant mehr neuropathologische Befunde, wenn die DHCA-Dauer > 40 Minuten betragen hatte [87]. Auch in Tierversuchen konnte der negative Effekt längerer DHCA-Zeiten nachgewiesen werden. Insbesondere nach DHCA-Dauern > 60 Minuten sah man ausgedehnte Hirnschäden, während Ferkel mit einer DHCA-Dauer <15 Minuten keine elektronenmikroskopisch nachweisbaren Veränderungen zeigten. Die Folgerung aus diesen Studien war ebenfalls, dass es eine „sichere Zeitperiode“ gäbe, nach der sich das Gehirn sehr schnell und vollständig erholt, während nach ausgedehntem DHCA-Gebrauch bleibende Schäden zu erwarten sind [84, 88].

Auch in unserer ASCP-Gruppe wurde, insbesondere in der Anfangszeit, zusätzlich ein tiefhypothermer Kreislaufstillstand eingesetzt. Allerdings sahen wir keinen Zusammenhang der DHCA-Zeit während der Norwood-Operation mit der neurokognitiven Entwicklung. Dies könnte in den kurzen DHCA-Zeiten dieser Patientengruppe liegen: 50% (18/36) hatten eine DHCA-Dauer unter zehn Minuten, 19% (7/36) sogar gar keinen tiefhypothermen Kreislaufstillstand. Damit könnte die Hypothese der „sicheren Zeitperiode“ gestützt werden. Die DHCA-Dauer während der Norwood-Operation lag bei durchschnittlich $9,5 \pm 8$ Minuten, mit einer Spanne zwischen 0-36 Minuten, damit lagen alle Patienten innerhalb der in den oben genannten Studien postulierten „sicheren Zeitperiode“. Die DHCA-Zeit war in der DHCA-Gruppe dagegen relativ ausgedehnt, durchschnittlich betrug sie 63 Minuten (38- 102 Minuten). Nur 14% der Kinder hatten DHCA-Dauern <40 Minuten, 22% zwischen 40-60 Minuten und 64% benötigten eine DHCA-Dauer > 60 Minuten. Ein Großteil der Kinder hatte also DHCA-Zeiten außerhalb des von vielen Autoren angenommenen „therapeutischen Fensters“.

Einschränkend muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass wir für die kumulativen DHCA-Dauer in der ASCP-Gruppe eine Korrelation mit dem kognitiven IQ gefunden haben, obwohl diese mit durchschnittlich 13,44 Minuten (DHCA-Gruppe: 103,57 Minuten) deutlich unter dem oben angegebenen sicheren Zeitraum lag. Dies spräche wiederum gegen die Annahme einer sicheren Zeitperiode im Bereich von 40-60 Minuten. Andererseits könnte eventuell auch ein Summationseffekt zu dem schlechteren neurokognitiven Outcome der ASCP-Patienten mit längerer kumulativer DHCA-Zeit beigetragen haben. Die Patienten mit längerer kumulativer DHCA-Dauer hatten zwei DHCA-Perioden (Norwood-Operation und Hemifontan-Operation) durchgemacht, was ein erhöhtes Risiko neurologischer Schäden beinhaltet.

Der zweite intraoperative Faktor ist der **kardiopulmonale Bypass**. Durch den Kontakt des Blutes mit einer großen, künstlichen Oberfläche bei der extrakorporalen Zirkulation kommt es im Rahmen komplexer Pathomechanismen zu einer Kaskade inflammatorischer Prozesse einschließlich der

Bildung von Sauerstoffradikalen und Störungen des Gerinnungssystems, die eine generelle Entzündungsreaktion des Körpers (systemic inflammatory response syndrome; SIRS) hervorrufen können. Unter anderem durch Makro- und Mikroembolien oder Blutungen, aber auch durch Ödembildung ist das Risiko neurologischer Schädigungen wie auch von Lungenfunktionsstörungen, Nieren- und Leberversagen bis hin zum Multiorganversagen erhöht [84, 89, 90]. In unserer Studie konnten für die kumulative CPB-Zeit und sowie für die CPB-Dauer bei den einzelnen Operationsschritten in der ASCP-Gruppe keine signifikanten Korrelationen nachgewiesen werden. In den meisten anderen Studien wurden ebenfalls keine Korrelationen der CPB-Dauer mit den entwicklungsneurologischen Testergebnissen nachgewiesen [13, 15, 16, 18, 20, 21, 25, 68]. Einige wenige Studien wiesen jedoch auch negative Effekte einer prolongierten CPB-Dauer bei der Norwood-Operation auf den IQ oder die sprachliche Entwicklung nach. Diese negativen Effekte wurden den beschriebenen Mikroembolien und verstärkten Inflammationsreaktionen zugeschrieben [17, 18, 40, 84].

Im Gegensatz zu allen anderen Studien fanden wir jedoch bei unseren DHCA-Patienten eine signifikante Korrelation der CPB-Dauer während der Norwood-Operation und der Hemifontan-Operation mit der Skala intellektueller Fähigkeiten und dem VMI. Dies würde bedeuten, eine längere CPB-Dauer würde zu höheren IQ-Werten führen. Dies erscheint nicht nur unlogisch, sondern steht auch im Widerspruch zur bisherigen Datenlage. Eventuell könnte die gefundene Korrelation durch weitere abhängige Variablen beeinflusst sein: Im Verlauf des Studienzeitraums bemühte man sich, aufgrund des Wissens um die negativen Effekte, die DHCA-Dauer möglichst kurz zu halten. Je kürzer bei diesen Patienten die Kreislaufstillstandszeit war, desto länger wurde die resultierende kardiopulmonale Bypasszeit. Aus diesem Grund war die CPB-Dauer bei den ASCP-Patienten auch länger als bei Patienten der DHCA-Gruppe. Die besseren neurokognitiven Leistungen der DHCA-Patienten mit längerer CPB-Dauer wären dann möglicherweise eher auf die größere Erfahrung der Operateure und die kürzere DHCA-Dauer zurückzuführen als auf den Einsatz des kardiopulmonalen Bypasses. Gestützt wird diese Hypothese auch durch den Umstand, dass in der ASCP-Gruppe keine Korrelation der CPB-Dauer mit den IQ-Testergebnissen festgestellt wurde, obwohl diese Patienten zum Teil wesentlich längere CPB-Zeiten aufwiesen als die DHCA-Patienten.

Es wurden lange Zeit Überlegungen angestellt, wie auch bei der Norwood-Operation die zerebrale Protektion gewährleistet werden könnte und der DHCA-Einsatz durch alternative und bessere Verfahren abgelöst werden könnte. Daraus resultierte die Idee, durch eine **antegrade selektive Kopfperfusion** die negativen Einflüsse zu verringern. Modelluntersuchungen mit Tieren brachten vielversprechende Ergebnisse, die unter Verwendung einer selektiven Kopfperfusion eine signifikante Verringerung der Neuronenschädigung und Apoptose sowie ein verbessertes neurokognitives Outcome nachwiesen [58, 59, 88, 91]. Asou et al., Imoto et al. und Pigula et al. beschrieben den erfolgreichen Einsatz der selektiven Kopfperfusion bei Aortenbogenkorrektur und Norwood-Operation [53, 54, 92].

Die Boston Circulatory Arrest Study untersuchte früh den Vorteil der selektiven Kopfperfusion prospektiv und wies in einer randomisierten Untersuchung mit TGA-Patienten durch die zerebrale Perfusion während der arteriellen Switch-Operation eine Verbesserung der späteren neurokognitiven

Entwicklung der Patienten nach. Patienten mit low-flow-Bypass zeigten in mehrfachen Untersuchungen bis zum Alter von acht Jahren positivere geistige Entwicklungen als die Patienten der DHCA-Gruppe [2, 33, 35, 38, 55, 56].

Goldberg et al. (2007) konnten im Gegensatz zum TGA-Kollektiv der Boston Circulatory Arrest Study bei Patienten mit univentrikulärem Herzen keinen Unterschied für die neurokognitive Entwicklung unter Verwendung eines tiefhypothermen Kreislaufstillstandes oder antegrader selektiver Kopfperfusion feststellen [57]. Auch Visconti et al. wiesen retrospektiv keine Unterschiede in der neurologischen Entwicklung für Patienten mit tiefhypothermen Kreislaufstillstand oder antegrader selektiver Kopfperfusion nach [25, 57].

Brosig et al. (2007) sahen bei Patienten mit Transposition der großen Arterien, die ihre Switch-Operation unter low-flow-Bypass erhalten hatten, bessere IQ-Werte (110,5) als bei Patienten mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom (97,0), die in tiefhypothermen Kreislaufstillstand operiert worden waren. Aufgrund der geringen Fallzahl war der Unterschied jedoch nicht signifikant. Zudem konnten aufgrund der geringen Fallzahl auch keine Aussagen über weitere Einflussfaktoren getroffen werden [15].

Fraser und Andropoulos (2008) beschrieben eine minimale Flow-Rate von 40 ml/kg/min als erforderlich um den neuroprotektiven Effekt der antegraden selektiven Kopfperfusion zu erreichen. Sie führten die schlechten Ergebnisse der Kinder in früheren Studien auf inadäquate Flussraten zurück [60]. Sie befürchteten aufgrund der längeren Einsatzzeit sogar einen schädigenderen Einfluss der inadäquaten selektiven Kopfperfusion auf die neurokognitive Entwicklung als durch tiefhypothermen Kreislaufstillstand. In ihrer MRT-Studie sahen sie bei Patienten mit selektiver Kopfperfusion unter adäquaten low-flow-Bypass (50-80ml/kg/min) in der Bildgebung genauso gute Ergebnisse wie bei Patienten mit kompletten kardiopulmonalem Bypass [60]. Andere Autoren beschrieben postoperative MRT-Auffälligkeiten bei 50-70% ihrer Patienten, die unter tiefhypothermen Kreislaufstillstand oder unter selektiver Kopfperfusion mit niedrigeren Flow-Raten operiert wurden [61, 65]. Die deutlich niedrigere Rate an auffälligen MRT-Befunden (33%) bei ihren Patienten sahen Fraser und Andropoulos als Bestätigung für den protektiven Effekt der antegraden selektiven Kopfperfusion bei höheren Flow-Raten an [60]. Eventuell konnten, nach Gebrauch niedrigerer Flow-Raten von 20-30 ml/kg/min, deshalb in den anderen Studien keine Unterschiede im kognitiven IQ bei den Patienten zwischen antegrader Kopfperfusion und tiefhypothermen Kreislaufstillstand nachgewiesen werden [25, 57, 60].

Es gibt kaum Daten über den neurokognitiven Status von HLHS-Patienten nach Verwendung der antegraden selektiven Kopfperfusion. Die meisten Studien, die eine größere Anzahl an HLHS-Patienten hinsichtlich des neurokognitiven Status untersuchten, veröffentlichten Daten nach tiefhypothermen Kreislaufstillstand. Wir konnten bei unseren Kindern, die nach Einführung der selektiven Kopfperfusion operiert wurden, ein besseres neurokognitives Outcome als bei unseren DHCA-Patienten sehen. Die IQ-Werte unserer ASCP-Patienten lagen im unteren Normalbereich zwischen 86-90 Punkten, was ungefähr den IQ-Werten von HLHS-Patienten anderer Veröffentlichungen entspricht [17-20, 57, 64, 68]. Insbesondere die Studien nach Verwendung der antegraden selektiven Kopfperfusion wiesen ähnliche IQ-Werte wie in unserer Gruppe nach [25, 57]. Enttäuschenderweise zeigten unsere Patienten keine besseren Ergebnisse im Vergleich zu anderen

Studien, die HLHS-Patienten nach Operation mit tiefhypothermen Kreislaufstillstand untersuchten. Auch diese kamen zu ähnlichen Ergebnissen für das neurokognitive Outcome wie wir für unsere ASCP-Patienten [13, 17, 18, 21, 23, 42, 43, 63, 64]. Allerdings lagen die Werte unserer DHCA-Patienten mit einem kognitiven IQ von 74,4 im unterdurchschnittlichen Bereich und damit deutlich schlechter als von anderen beschrieben. Lediglich in einer Veröffentlichung durch Wernovsky et al. (2000) konnte ein ähnlich niedriger Wert (IQ 70,4) bei HLHS-Patienten nach tiefhypothermen Kreislaufstillstand gesehen werden [14]. Warum die Patienten unserer DHCA-Gruppe so viel schlechtere IQ-Werte aufzeigten, bleibt unklar. Eine Ursache könnte der doch recht ausgedehnte Gebrauch eines tiefhypothermen Kreislaufstillstands in unserer DHCA-Gruppe sein, der mit durchschnittlich 63,6 Minuten (38-102 Minuten) bei der Norwood-Operation länger war als in anderen Studien. In anderen Untersuchungen lag die DHCA-Dauer bei Norwood-Operation durchschnittlich bei 32-48 Minuten [13, 17, 21, 63]. Allerdings erreichten die Patienten in einigen Untersuchungen mit ähnlich langem tiefhypothermen Kreislaufstillstand wie bei uns zum Teil auch bessere IQ-Ergebnisse von 86-89 [18, 23, 36, 43].

Außerdem könnte das, im Vergleich zu anderen Untersuchungen, höhere Alter bei der Testung eine Erklärung sein. Oft wurden die Patienten in anderen Studien sehr jung im Alter von ein bis vier Jahren untersucht [20, 21, 25, 43, 57, 63, 64]. Zum Teil hatten die Patienten noch nicht alle Operationschritte durchlaufen, oder die Patientenzahl war sehr klein [9, 13, 21, 25, 40]. Das Säuglings- oder Kleinkindalter ist möglicherweise zu früh, um Aussagen über den neurokognitiven Status im Schulalter zu machen. Studien, die dieselben Patienten über mehrere Jahre hinweg weiterverfolgten, sahen oftmals einen höheren Anteil an entwicklungsneurologischen Defiziten im Schulalter als die vorherigen Tests im Kleinkindalter vermuten ließen [2, 33, 38, 44, 70, 93].

Andererseits könnte auch eine mangelnde Erfahrung im intra- und perioperativen Management für die verhältnismäßig niedrigen Testergebnisse unserer Patienten eine Rolle spielen. Die DHCA-Patienten waren die ersten Patienten mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom, die überhaupt in unserem Zentrum operiert wurden. Die ASCP-Patienten waren wiederum die ersten Patienten, die unter selektiver Kopfperfusion operiert wurden. Neben dem Einsatz der selektiven Kopfperfusion und dem Verzicht auf den tiefhypothermen Kreislaufstillstand waren für die verbesserte neurokognitive Entwicklung der Patienten besonders die verbesserte prä-, peri- und postoperative Versorgung und Überwachung verantwortlich. Im Verlauf wurden modernere, speziell für Kinder entwickelte Geräte und neue Medikamente eingesetzt. In beiden untersuchten Patientengruppen war eine bessere neurokognitive Entwicklung mit einem späteren **Operationsjahr** korreliert. Als Beispiel sei die Entwicklung anhand der Ergebnisse in der Skala intellektueller Fähigkeiten genannt: 1996 lag der Durchschnitt bei 63,8; 1999 schon bei 80,6; 2001 schließlich erstmals im Normalbereich mit 85,8; und 2003 bei 94,7. Die Entwicklung der Werte für die Fertigkeiten und die visuomotorische Entwicklung zeigte ein vergleichbares Muster. Den Einfluss der verbesserten Möglichkeiten vom Effekt der selektiven Kopfperfusion zu trennen, war im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich, dieser könnte aber ebenfalls zur Verbesserung der neurokognitiven Entwicklung bei den Patienten der späteren Geburtsjahrgänge beigetragen haben. Auch die Ergebnisse anderer Studien zeigten den Trend zu höheren IQ-Werten in späteren Operationsjahren: frühe Jahrgänge der Fontan-Operation erreichten unterdurchschnittliche bis weit unterdurchschnittliche IQ-Werte um 70-75 [9, 14]. Spätere

Untersuchungen erzielten schon verbesserte IQ-Werte um 85-90 im grenzwertigen Bereich von unterdurchschnittlich zu durchschnittlich [21, 40, 43, 67]. Kinder, die in jüngeren Jahren die Fontan-Operation erhalten haben, zeigten IQ-Werte im unteren normalen bis normalen Bereich zwischen 90-100 [15, 63, 64, 68].

Auch wenn wir nach Einführung der selektiven Kopfperfusion eine deutliche Verbesserung im neurokognitiven Outcome unserer Patienten sehen konnten, lassen die Befunde bei vielen der Kinder Probleme in der späteren Schullaufbahn erwarten. Sie benötigen eventuell individuelle Förderungen und gegebenenfalls auch eine spezielle Beschulung in Förderschulen. Hier sollte eine enge Weiterbetreuung und Beobachtung erfolgen, um möglichst früh einen Interventionsbedarf zu erkennen. Eine frühzeitige Beratung der Eltern zu Fördermöglichkeiten, aber auch bezüglich der Schulwahl ihrer Kinder ist wünschenswert.

Insbesondere jüngere Kinder sollten, auch bei einer im Kleinkindalter unauffälligen neurokognitiven Entwicklung, weiterhin engmaschig kontrolliert werden, da viele entwicklungsneurologische Defizite erst im Schulalter erkennbar werden.

Die vorliegenden Ergebnisse ermutigen ferner, weitere Einflussfaktoren zu suchen und wenn möglich zu verändern, um ein besseres neurokognitives Outcome zu erreichen. Die Beobachtung von Patienten späterer Jahrgänge wird Gegenstand nachfolgender Studien sein. Wir erhoffen eine weitere Annäherung der Ergebnisse späterer Patienten an die IQ-Werte gesunder Kinder, wie es bei anderen Herzfehlern wie zum Beispiel der Transposition der großen Arterien schon jetzt der Fall ist. Ähnliche Erfahrungen konnten auch andere Zentren machen [68].

Andererseits darf man nicht vergessen, dass Kinder nach Operation komplexer Herzfehler auch ohne Einsatz des tiefhypothermen Kreislaufstillstands weiterhin den Pathomechanismen der extrakorporalen Zirkulation ausgesetzt sind. Diese Kinder werden immer ein erhöhtes Risiko neuronaler Schädigungen und kognitiver Defizite haben [17, 18, 40, 84, 89, 90].

Untersuchungen, die die neurokognitive Entwicklung von Kindern mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom im Vergleich zu anderen Herzfehlern untersuchten, stellten signifikante Unterschiede fest. Trotz ähnlich langen CPB- und DHCA-Zeiten hatten Patienten mit Hypoplastischen Linksherzsyndrom oder anderen univentrikulären Herzfehlern in der Regel niedrigere IQ-Werte als andere Patienten, wie zum Beispiel TGA-Patienten [15, 17, 18, 41]. Patienten mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom zeigten auch im Vergleich zu anderen Patienten in Fontanzirkulation niedrigere Werte [19, 26]. Dies legt den Verdacht nahe, dass eventuell schon **präoperativ vorhandene Einflussfaktoren** das neurokognitive Outcome der Patienten beeinflussen.

Der **Durchmesser der Aorta ascendens** hatte bei unseren ASCP-Patienten keinen Einfluss auf die Entwicklung der Kinder. In der DHCA-Patientengruppe wurde jedoch eine negative Korrelation mit den Parametern der Fähigkeiten- und Fertigkeitenentwicklung nachgewiesen (d.h. bei kleineren Durchmessern der Aorta ascendens zeigten die Kinder bessere Intelligenzleistungen). Dieser Zusammenhang war bisher in der Literatur nicht vorbeschrieben. Vielmehr würde man eigentlich einen gegenteiligen Zusammenhang erwarten, da bei geringerem Aorta ascendens Durchmesser eine verminderte präpartale antegrade Hirnperfusion besteht, die eine schlechtere Intelligenzentwicklung

bedingt. Außerdem ist das Blut bei anterograder Perfusion der zerebralen Arterien aus dem linken Ventrikel sauerstoffreicher als bei retrograder Versorgung über den Ductus arteriosus. Da beim Fetus mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom die Blutversorgung der zerebralen Arterien fast ausschließlich retrograd erfolgt, kommt es hier also bereits präpartal zu niedrigeren Sauerstoffsättigungen als bei herzgesunden Feten. Durch den „brain sparing“-Effekt, d.h. einer Vasodilatation und somit erhöhten zerebralen Durchblutung insbesondere im frontalen Kortextbereich, kommt es zu einer gewissen Kompensation dieser Unterversorgung. Es wird angenommen, dass eine unzureichende Kompensation in der sensiblen Phase der Hirnentwicklung für Defizite in der Intelligenzentwicklung verantwortlich ist [94, 95]. Andere Autoren kamen deshalb auch zu dem Ergebnis, dass bei einem kleineren Aorta ascendens Durchmesser die Patienten eine schlechtere neurokognitive Entwicklung zeigten [12, 22, 42]. Donofrio et al. wiesen als Ausdruck dieser zerebralen Unterversorgung bei Feten mit komplexen Herzfehlern signifikant kleinere Kopfumfänge im Vergleich zu Gesunden nach [94, 95]. Auch Shillingford et al. fanden eine Assoziation von kleinerem Aorta ascendens Durchmesser und Mikrozephalie [96]. Die Veränderungen des zerebralen Blutflusses waren dopplersonographisch nachweisbar. Feten mit univentrikulären Herzfehlern zeigten dabei die größten Auffälligkeiten [94, 95]. Die von uns untersuchten Patienten hatten durchschnittlich einen Kopfumfang auf der 45. Perzentile. Der Zusammenhang zwischen Aorta ascendens Durchmesser und Kopfumfang wurde allerdings nicht untersucht. Aufgrund des gegensätzlichen Ergebnisses in der DHCA-Gruppe zu vorherigen Studien und den inkonsistenten Ergebnissen zwischen unseren beiden Patientengruppen, müssen wir in Betracht ziehen, dass die berechnete Korrelation durch einen nicht bekannten Störfaktor beeinflusst wurde. Bei genauerer Betrachtung der Daten könnte zum Beispiel der Zuwachs an Erfahrung im perioperativen Bereich kausal für den gefundenen Zusammenhang sein: mit zunehmender Erfahrung wurden Kinder mit immer kleinerem Aorta ascendens Durchmesser operiert. In den Jahren 1996-1997 betrug der durchschnittliche Durchmesser der Aorta ascendens bei den Patienten 4,5 mm (3-7 mm). Diese Kinder zeigten aber wie oben beschrieben die niedrigsten IQ-Werte, mit einem durchschnittlichen IQ von 59,4. Die 1998-1999 operierten Patienten hatten einen durchschnittlichen Aorta ascendens Durchmesser von 3,5 mm (1,5-6 mm) bei durchschnittlichen IQ-Werten von 81,5.

Viele Autoren gehen zunehmend davon aus, dass eine reduzierte neurokognitive Entwicklung nicht nur durch die operative Behandlung, sondern auch durch eine Störung der Gehirnentwicklung hervorgerufen wird [39, 61, 65, 97-99]. Aus diesem Grund waren vielleicht in den vorliegenden Studien so uneinheitliche Zusammenhänge zwischen behandlungsbedingten Variablen und der neurokognitiven Entwicklung nachweisbar [97]. Patienten mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom zeigten in verschiedenen Untersuchungen eine hohe Inzidenz an Mikrozephalien [87, 96, 98, 99]. In der kernspintomographischen Bildgebung vor der ersten operativen Behandlung konnten bei Kindern mit univentrikulären Herzfehlern bereits in 25%-53% Auffälligkeiten gesehen werden [39, 61, 65, 97, 99]. Die häufigsten Befunde waren eine periventrikuläre Leukomalazie (bis 28% der Patienten) aber auch ischämische Läsionen oder Hämorrhagien [39, 61, 65, 97-99]. Einige Autoren wiesen einen veränderten Metabolismus im Gehirn nach [65, 97]. Die Ergebnisse neurologischer Untersuchungen waren, passend zu der hohen Anzahl an auffälligen MRT-Befunden, bei 38%-50% der Kindern schon präoperativ auffällig [87, 100]. Diese Befunde werteten die Autoren in Richtung einer abnormen

Hirnentwicklung bereits in der Fetalperiode [97]. Als Gründe hierfür wurden unzureichende Kompensationsmechanismen bei reduziertem, fetalem, zerebralem Sauerstoffgehalt und veränderte bzw. verminderte Flussbedingungen angegeben. Sonographisch sah man bereits in der Fetalperiode ein vermindertes Hirnwachstum bei inadäquatem Blutfluss [94, 95, 99]. Interessanterweise wurde bei einer Vielzahl der Patienten mit komplexen Herzfehlern prä- aber auch postoperativ eine periventrikuläre Leukomalazie gefunden, ein Befund, der sonst vor allem bei Frühgeburten auftritt und der bei reifen Neugeborenen eigentlich kaum vorkommt. Möglicherweise bewirkten also die oben beschriebenen Mechanismen eine verzögerte Reifung und Differenzierung der Hirnzellen, sodass bei den Patienten ein unreifes Gehirn wie bei Frühgeborenen trotz eines höheren Gestationsalters vorliegt [97, 99]. Bei Frühgeborenen ist bekannt, dass eine periventrikuläre Leukomalazie mit Defiziten in der neurokognitiven Entwicklung assoziiert ist. Entsprechend könnte man einen ähnlichen Zusammenhang auch bei Kindern mit komplexen Herzfehlern annehmen [94, 95]. Einige Autoren meinten, dass die Unreife die Hirnzellen der Kinder vulnerabler mache und anfälliger für hypoxische Schäden im perioperativen Verlauf [39, 94, 95, 97, 99].

Als Ausdruck einer bereits präoperativ gestörten Hirnfunktion wiesen einige Studien bereits präoperative EEG-Auffälligkeiten (bis zu 57% der Kinder) bei den Patienten nach [2, 33, 38, 55, 56, 61, 87, 93, 101]. Präoperative EEG-Auffälligkeiten waren dabei teilweise mit einem schlechteren neurokognitiven Outcome assoziiert [23, 101].

Bei unseren Patienten traten bei 8% der Kinder der ASCP-Gruppe präoperativ Krampfanfälle auf, andere **präoperative neurologische Komplikationen** sahen wir in dieser Gruppe nicht. Bei keinem unserer Patienten der DHCA-Gruppe wurden neurologische Komplikationen präoperativ dokumentiert. Dieser Anteil war deutlich geringer als in den anderen Veröffentlichungen [39, 61, 65, 94, 95, 97, 99]. Allerdings sind diese Daten nur retrospektiv erhoben worden, sodass eventuell eine lückenhafte Dokumentation zu der niedrigen Anzahl neurologischer Komplikationen geführt hat. Zudem wurde bei unseren Patienten keine elektroenzephalographische Untersuchung durchgeführt, daher wurden nur klinische Krampfanfälle eingeschlossen. Da in anderen Studien wesentlich mehr Auffälligkeiten im EEG als im klinischen Status der Patienten gefunden wurden [2, 33, 38, 55, 56, 61, 101], ist die Anzahl an auffälligen Befunden bei unseren Patienten möglicherweise unterschätzt und kann daher nur sehr begrenzt Auskünfte über die Zusammenhänge präoperativer Komplikationen mit der späteren neurokognitiven Entwicklung geben. Ebenso erfolgte bei unseren Patienten in der Regel keine präoperative zerebrale Bildgebung. Nur bei klinischen Auffälligkeiten wurde eine Hirnsonographie durchgeführt. Ein präoperatives MRT hatte keiner unserer Patienten, sodass auch hier kaum Aussagen zum tatsächlichen präoperativen neurologischen Status unserer Patienten gemacht werden konnten. Für die **präoperativen Komplikationen** insgesamt wurden negative Korrelationen mit der Fertigkeitenskala für beide Patientengruppen und für den kognitiven IQ in der DHCA-Gruppe nachgewiesen. Neben häufigen Problemen mit Leber- und Niereninsuffizienz war bei je 14% der Patienten ein Schock aufgetreten. Diese Ergebnisse stimmen mit den Resultaten anderer Studiengruppen überein [41, 42, 44, 71]. Insbesondere bei schwerer Azidose oder einem Schock kann man von dem Vorliegen einer schlechteren Sauerstoffversorgung des Gehirns ausgehen [42], die eine schlechtere neurologische Entwicklung bedingen kann. Andererseits sahen andere Studien wiederum keinen Einfluss präoperativer Azidosen oder Reanimationsereignisse auf die spätere neurokognitive

Entwicklung ihrer Patienten, mussten ihre Aussagekraft aber aufgrund niedriger Fallzahlen einschränken [41, 70, 71]. Auch bei unseren Patienten waren die Fallzahlen präoperativer Komplikationen klein, sodass eine Übertragung auf andere Patientenkollektive momentan noch nicht möglich ist. Die vorliegenden Ergebnisse unserer Untersuchung und anderer Studien lassen aber insgesamt auf das Vorliegen von präoperativen Variablen schließen, die das neurokognitive Outcome der Patienten beeinflussen. Teilweise sind neuronale Schädigungen schon intrauterin entstanden. Trotzdem stellt sich die Frage, in wie weit ein intensiveres Neuromonitoring z.B. eine frühe Erkennung und Behandlung von zerebralen Krampfanfällen Einfluss auf die neurokognitive Entwicklung nehmen oder sie vielleicht sogar verbessern könnte. Durch das zusätzliche Wissen um die Vulnerabilität des Gehirns von Kindern mit univentrikulären Herzfehlern könnte man eventuell auch präoperative Maßnahmen vervollkommen, um die Kinder vor einer weiteren neuronalen Schädigung zu schützen. Die genauere Untersuchung präoperativ vorhandener Einflussfaktoren kann für Patienten späterer Jahrgänge hilfreich sein. Durch die zunehmende pränatale Diagnosestellung könnten sie von einer optimaleren präoperativen Versorgung profitieren. Eventuell könnten sogar mit Ausbau der Möglichkeiten intrauteriner Maßnahmen, auch schon präpartal die Hämodynamik positiv beeinflusst und Risikofaktoren minimiert werden [95].

Auch **postoperativ** ist ein aufmerksames Neuromonitoring der kleinen Patienten wichtig. Bei unseren ASCP-Patienten sahen wir eine negative Beziehung zwischen dem Auftreten **zerebraler Komplikationen**, insbesondere von Krampfanfällen nach der Norwood-Operation, mit allen getesteten Parametern der neurologischen Entwicklung (SIF, FS, VMI). Zudem ergab sich ein negativer Einfluss der kumulativen Anzahl zerebraler Ereignisse auf den IQ-Wert der Patienten. Bei den DHCA-Patienten gab es einen solchen Zusammenhang nicht, gleichwohl in dieser Gruppe 41% der Patienten zumindest eine neurologische Komplikation aufwiesen. Die meisten neurologischen Komplikationen traten in dieser Gruppe nach Durchführung der Norwood-Operation (bei 27% der Patienten) auf. Damit lag die Anzahl zerebraler Ereignisse in dieser Gruppe signifikant höher als in der ASCP-Gruppe (6% nach Norwood-Operation, insgesamt 25% zerebraler Komplikationen). Krampfanfälle sind eine häufige Komplikation nach Norwood-Operation. Andere Autoren wiesen elektroenzephalographisch bei 11%-22% der Kinder postoperativ Krampfanfälle nach [2, 33, 35, 38, 55, 56, 63, 64, 93, 102]. Zumeist wurden kontinuierliche EEGs in den ersten 48 Stunden postoperativ durchgeführt [63, 64, 102]. Dahingegen fanden sich nur bei 0-15% der Patienten klinisch sichtbare Krampfanfälle [2, 20, 23, 33, 35, 38, 55, 56, 61, 64, 93, 97, 102, 103]. Oftmals waren elektroenzephalographische Anfälle in weniger als der Hälfte der Fälle mit einem klinischen Korrelat assoziiert [2, 33, 35, 38, 55, 56, 93, 102]. Die Anfälle traten zumeist 10-36 Stunden postoperativ auf [102]. Einige Patienten hatten bis zu 217 Anfälle in 48 Stunden [102]. Phenobarbitalgaben reduzierten die Anfallsaktivität [102]. Limperopoulos et al. (2001) wiesen postoperativ sogar bei 32% ihrer Patienten epilepsietypische Signale und bei 60% diffuse Veränderungen der Hintergrundaktivität nach [101]. Sie sahen ein gutes neurokognitives Outcome bei allen Patienten mit unauffälligem EEG. Starke Veränderungen waren mit einer erhöhten Mortalität oder schweren geistigen Behinderung assoziiert. Damit lagen unsere ASCP-Patienten etwa im Bereich der von anderen Autoren berichteten Inzidenz postoperativer, klinischer Krampfanfälle. In der DHCA-Gruppe sahen wir dagegen verhältnismäßig viele klinische Krampfanfälle (27%) im

Vergleich zu anderen Studien, mit Ausnahme von Limperopoulos et al.. Die hohe Anzahl klinisch sichtbarer Krampfanfälle könnte auf häufige schwerere neuronale Schäden bei der Patientengruppe hinweisen. Passend zu den Ergebnissen von Limperopoulos et al. sahen auch wir in dieser Gruppe einen hohen Anteil an Patienten mit einer unterdurchschnittlichen neurokognitiven Entwicklung. Gleichwohl ist die Anzahl klinischer Krampfanfälle ein sehr unsicheres Maß, um Zusammenhänge mit der neurokognitiven Entwicklung zu untersuchen. Die Einschätzung klinischer Krampfanfälle gerade im Neugeborenenalter ist schwierig und beinhaltet eine hohe Fehlerquote [102]. Wenn postoperativ Muskelrelaxantien eingesetzt wurden, ist eine Detektion von Krampfanfällen rein vom klinischen Gesichtspunkt unmöglich. Auch der Einsatz von Sedativa führt oft zum Unterschätzen der richtigen Anzahl. Andererseits können bei Neugeborenen durch Fehlinterpretation von Schlafmyoklonien Krampfanfälle auch überschätzt werden [102].

Da zerebrale Krampfanfälle als guter Anhaltspunkt für das Vorhandensein einer Hirnschädigung gelten und auch in vielen Studien als prognostischer Wert für eine spätere neurologische Entwicklung beschrieben wurden, entschieden wir uns dafür, das Auftreten klinischer Anfälle, auch bei deren unsicherer Aussagekraft, hinsichtlich der Assoziation mit der neurokognitiven Entwicklung unserer Patienten zu untersuchen. Auch bei anderen Autoren waren zerebrale Krampfanfälle häufig mit einer schlechteren neurokognitiven Entwicklung assoziiert [18, 20, 21, 101]. Die Boston Circulatory Arrest Studie sahen sogar bei elektroenzephalographisch nachgewiesenen Anfällen eine Reduktion des Gesamt-IQ um durchschnittlich 7,7 Punkte, bei klinisch auffälligen Krampfanfällen sogar um 12,6 Punkte [2, 33, 35, 38, 55, 56, 93]. Bei anderen Autoren war das kurzfristige neurokognitive Outcome signifikant schlechter nach Auftreten postoperativer Krampfanfälle [97, 102]. Gaynor et al. wiesen einen negativen Effekt auf den IQ nur für frontale Krampfanfälle nach [63].

Da es sich bei Krampfanfällen in der Regel um Äquivalente neuronaler Schädigungen handelt, begannen mehrere Autoren bildgebende Studien um diese Schäden eventuell sichtbar zu machen. Bei 35%-67% der Patienten mit univentrikulären Herzfehlern wurden postoperativ neue zerebrale Veränderungen im MRT nachgewiesen [20, 39, 40, 63-65, 104]. Neben der periventrikulären Leukomalazie waren vor allem fokale Ischämien und Infarkte auffällig [40, 65]. Bei älteren Patienten wurden bei bis zu 12% der Kinder auch milde Hirnatrophien festgestellt [40, 65]. Perioperative Krampfanfälle korrelierten dabei mit vermehrten Auffälligkeiten im MRT [102]. Eine auffällige Bildgebung korrelierte mit einem niedrigeren kognitiven IQ [20, 21, 40]. Mahle et al. konnten einige Monate postoperativ allerdings auch eine Rückbildung bestehender Läsionen bei etwa 47% der Kinder erkennen [65]. Einige Autoren wiesen mehr MRT-Auffälligkeiten bei Patienten mit längerer CPB-Dauer nach [40, 104]. McQuillen et al. fanden dagegen vermehrt Hirnläsionen nach Verwendung der selektiven Kopfperfusion mit niedrigen Flow-Raten [39]. Allerdings sahen Fraser et al. weniger auffällige MRT-Befunde nach selektiver Kopfperfusion mit höheren Flow-Raten und auch weniger neurologische Komplikationen. Fraser et al. schrieben die schlechteren Ergebnisse anderer Studien einer inadäquat niedrigen Flow-Rate während der selektiven Kopfperfusion zu [60].

Auch andere Autoren sahen wie bei unseren Kindern mehr neurologische Komplikationen nach DHCA-Gebrauch, allerdings erst wenn dieser länger als 40 Minuten betrug. Bei kürzeren DHCA-Zeiten sahen sie keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit neurologischer Komplikationen im Vergleich zu Patienten ohne DHCA-Einsatz [64, 87]. Dass bei unseren Patienten nach DHCA-

Gebrauch deutlich öfter zerebrale Krampfanfälle auftraten als bei den ASCP-Patienten, könnte ebenfalls als Hinweis auf einen schädigenden Effekt der DHCA und einen protektiven Effekt der antegraden Kopfperfusion gesehen werden. Der fehlende Nachweis von Einflüssen zerebraler Komplikationen auf die Intelligenzentwicklung in dieser Gruppe, könnte möglicherweise an dem hohen Anteil (41%) betroffener Patienten gelegen haben. Tendentiell wurden in den ersten Jahren, in denen wir mit der selektiven Kopfperfusion arbeiteten, niedrigere Flow-Raten eingesetzt als in den späteren Jahren. Die Flow-Rate wurde in unserer Studie jedoch nicht gesondert erfasst. Ob in Übereinstimmung mit den Daten von Fraser et al. eine höhere Flow-Rate eventuell einer der Gründe für ein besseres neurokognitives Outcome der Patienten der späteren Geburtsjahrgänge ist, konnte deshalb nicht untersucht werden, wäre aber denkbar.

Bei unseren Patienten wurden insgesamt nur bei etwa 9% zerebrale Schädigungen wie Ischämien oder Hämorrhagien gesehen. Dieser Anteil scheint gegenüber den vorliegenden Studien sehr niedrig zu sein, insbesondere wenn man die tendenziell niedrigeren IQ-Werte unserer DHCA-Patienten im Vergleich zu anderen Studienergebnissen bedenkt. Die tatsächliche Anzahl zerebraler Läsionen und damit der Einfluss neurologischer Komplikationen auf das neurokognitive Outcome wurde sicher unterschätzt. Grund hierfür ist die fehlende systematische zerebrale Bildgebung bei unseren Patienten. Nur ein geringer Anteil an Patienten hatte ein kraniales MRT, dann jedoch in der Regel weil durch eine bestehende neurologische Symptomatik bereits der Verdacht auf das Vorliegen eines intrazerebralen Geschehens vorlag.

Es wäre zukünftig eine frühzeitige zerebrale Bildgebung mittels MRT bei HLHS-Patienten sinnvoll. Ein hirnsongraphisches Screening auf zerebrale Pathologien scheint trotz der leichteren Durchführbarkeit nicht ausreichend zu sein. Glauser et al. fanden bei 45% der Patienten in der Autopsie zerebrale Veränderungen, in der Hirnsongraphie waren aber nur bei 25% der Patienten Auffälligkeiten entdeckt worden [87].

Das Auftreten **postoperativer hämodynamischer Komplikationen und reanimationspflichtiger Ereignisse** dagegen hatte in unserer Studie, wie auch bei anderen Autoren, keinen Einfluss auf die neurokognitive Entwicklung der Patienten [18]. Einige Studien konnten zwar niedrige IQ-Werte bei Patienten, die einen Schock mit Azidose durchlitten hatten, nachweisen, dieser Unterschied erreichte aber keine statistische Signifikanz [20, 67].

Goldberg beschrieb die hämodynamische präoperative Instabilität als Risikofaktor für eine defizitäre neurokognitive Entwicklung und zerebralen Ischämien. Bei pulmonaler Überflutung kann es zu einer Minderperfusion im systemischen Kreislauf kommen und damit zu einer verminderten zerebralen Durchblutung [19].

Allerdings wurden low cardiac output Ereignisse und auch das Vorliegen einer präoperativen Azidose als starke prognostische Faktoren für Auffälligkeiten im zerebralen MRT nachgewiesen [2, 33, 35, 38, 39, 55, 56, 93]. Eine auffällige Bildgebung korrelierte oftmals mit einem niedrigeren kognitiven IQ [20, 21, 40]. Hieraus könnte man eventuell schlussfolgern, dass Schockereignisse doch einen Einfluss auf die neurokognitive Entwicklung der Patienten haben und der Nachweis eventuell an den häufig niedrigen Fallzahlen scheiterte.

Die Anzahl der **kumulativen Komplikationen** wies, insbesondere bei Patienten der DHCA-Gruppe, einen entscheidenden Einfluss auf die Intelligenzentwicklung auf. Die Gesamtzahl perioperativer Ereignisse war negativ korreliert mit allen getesteten Parametern (SIF, FS, VMI). Zudem ergaben sich Zusammenhänge mit vor und nach Norwood-Operation aufgetretenen Komplikationen. In der ASCP-Patientengruppe waren diese Zusammenhänge etwas schwächer ausgeprägt: lediglich mit der Fertigkeitenskala konnte der Gesamtindex in Zusammenhang gebracht werden [40].

Einige Untersuchungen konnten eine signifikante Korrelation der postoperativen **Sauerstoffsättigung** mit einem auffälligen entwicklungsneurologischen Status dokumentieren [19, 39, 43, 66, 84]. Wir konnten dagegen keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen Sättigungswert und Testergebnissen nachweisen, wie andere Autoren auch [13, 18, 20]. Dagegen wurde aber ein höheres Risiko für kernspintomographisch nachweisbare Hirnläsionen bei Patienten mit intra- oder postoperativ niedrigeren Sauerstoffsättigungen gesehen [39, 104]. Sarajuuri et al. untersuchten in regelmäßigen Abständen bis zu 72 Stunden postoperativ die venöse Sauerstoffsättigung, sie konnten keinen Korrelation zum neurokognitiven Status mit fünf bis sieben Jahren nachweisen. Ihre Patienten hatten aber deutliche Defizite im visuomotorischen Bereich. Da in Studien mit Erwachsenen nach Anoxie vor allem Defizite der komplexeren Hirnfunktionen nachgewiesen wurden, sahen Sarajuuri et al. in einer Hypoxie trotzdem eine Erklärungsmöglichkeit für die Defizite in diesem Bereich [40].

Bei unseren Patienten konnte die Annahme, niedrige Sättigungswerte hätten einen negativen Einfluss auf die Intelligenzentwicklung, nicht zuverlässig belegt werden. Während sich für die DHCA-Gruppe einzig eine Korrelation der Sättigungswerte am Testtag mit der Skala intellektueller Fähigkeiten, der Fertigkeitenskala und des VMI ergab, ließ sich in der ASCP-Gruppe eine Korrelation des VMI mit der transkutanen Sauerstoffsättigung vor Hemifontan-Operation und eine Korrelation der Fertigkeitenskala mit der transkutanen Sauerstoffsättigung vor der TCPC nachweisen. Die Sättigung am Tag der Testung hatte keinen Einfluss auf die Parameter. Die inkonsistenten Ergebnisse und die fehlende Reproduzierbarkeit in den Subgruppen ließen keine Aussage zu einem kausalen Zusammenhang zwischen Sättigungswert und Ergebnissen der Intelligenztestung zu. Die transkutane Sauerstoffsättigung bei Aufnahme oder am Testtag gab vielleicht nur eine Momentaufnahme der aktuellen Sauerstoffsättigung des Kindes wieder und konnte die langfristigen Sättigungswerte nur ungenau wiedergeben. Auch die Ungenauigkeit der pulsoxymetrischen Sättigungsmessung an sich könnte mitursächlich für die inkonsistenten Ergebnisse sein. Eine andere denkbare Möglichkeit wäre, dass insbesondere die Sättigungswerte im Hirn, die am ehesten Einfluss auf die neurokognitive Entwicklung haben, nur unzureichend durch eine periphere transkutane Sättigung beschrieben werden.

Immer häufiger wird die Diagnose des Hypoplastischen Linksherzsyndroms schon präpartal gestellt, sodass die Kinder in spezialisierten Zentren versorgt werden können. Bei unseren Patienten wurde die Diagnose präpartal bei 18% der DHCA-Patienten und 39% der ASCP-Patienten gestellt. Mahle et al. untersuchten den Einfluss der **Pränataldiagnose**. Sie konnten keine höheren Überlebensraten feststellen. Allerdings konnte bei Patienten mit pränataler Diagnosestellung das Auftreten eines Schocks und damit verbundene Organschäden verringert werden. Außerdem hatten diese Patienten

weniger neurologische Komplikationen wie Krampfanfälle, Koma oder Ischämien, die in anderen Studien mit einer schlechteren neurokognitiven Entwicklung assoziiert waren [105].

Andere Autoren beschrieben zudem noch eine längere **Liegedauer im Krankenhaus** als Risikofaktor für eine schlechtere neurokognitive Entwicklung. Eine längere Liegedauer sahen sie dabei als Ausdruck eines komplizierteren operativen oder postoperativen Verlaufs an [42, 68]. Newburger et al. sahen eine IQ-Reduktion um 7,5 Punkte im Alter von acht Jahren bei Patienten mit Transposition der großen Arterien, wenn diese einen langen Aufenthalt auf der Intensivstation hatten [106]. Brosig et al. konnten dagegen einen solchen Zusammenhang nicht nachweisen [15].

Zusammenfassend bestand bei den von uns untersuchten HLHS-Patienten ein erhöhtes Risiko für eine defizitäre kognitive Entwicklung. Ursachen hierfür liegen in der intraoperativen Verwendung des tiefhypothermen Kreislaufstillstands und den damit verbundenen neurologischen Komplikationen. Aber auch die Gesamtsumme der Komplikationen, wozu auch kardiale Dekompensationen mit low cardiac output und verminderter zerebraler Durchblutung zählen, scheint einen Einfluss zu haben. Der Verzicht auf die DHCA konnte entwicklungsneurologische Defizite nicht komplett verhindern. Die Verwendung der antegraden selektiven Kopfperfusion verbesserte das neurokognitive Outcome der Kinder jedoch signifikant.

Die niedrigsten Werte erzielten unsere Kinder im Bereich der Fertigkeiten, welcher die Anwendung erlernten Wissens überprüft. Hier könnte die in Relation zum Lebensalter oft recht lange Zeit im Krankenhaus eine Rolle gespielt haben. Während des Krankenhausaufenthaltes waren die Kinder in ihrem Bewegungsradius stark eingeschränkt, es gab weniger Umwelteinflüsse zu begreifen und zu erlernen. Es bestanden in der Regel weniger Kontakte zu gesunden Kindern. Aus diesen Gründen steht die Entwicklung hospitalisierter Kinder meist hinter ihren Altersgenossen zurück [14, 68]. Es wäre daher interessant, die Patienten in einigen Jahren erneut zu untersuchen, um zu überprüfen, ob im Verlauf ein gewisser Aufholeffekt gegenüber gesunden Kindern einsetzt.

5.2 Verhaltensauffälligkeiten

Im CBCL-Fragebogen lagen die Durchschnittswerte aller Gruppen im Normbereich, zeigten also keine Hinweise für Verhaltensauffälligkeiten. Durchschnittlich lagen die Werte der Patienten aber signifikant höher als die der zugehörigen Kontrollgruppe. Zwischen DHCA-Patienten und den ASCP-Patienten gab es keine Unterschiede. Patienten mit einer längeren DHCA-Dauer während der Norwood-Operation hatten signifikant häufiger Verhaltensauffälligkeiten. In der ASCP-Gruppe fanden wir keinen Zusammenhang zwischen der DHCA-Dauer und späteren Verhaltensauffälligkeiten.

Für die untergeordnete Skala Aufmerksamkeitsprobleme existierten lediglich Daten für die Kinder der ASCP-Gruppe und die zugehörige Gruppe gesunder Kinder. Obwohl in der Patientengruppe ein höherer Anteil (13,8%) der Kinder einen Prozentrang > 90 aufwies, konnte hier kein signifikanter Unterschied zu den gesunden Kindern (5,5%) nachgewiesen werden. Im Rahmen der Testdurchführung waren jedoch in der Patientengruppe subjektiv bei einem großen Teil der Kinder Konzentrationsschwierigkeiten, leichte Ablenkbarkeit und unruhiges oder hyperaktives Verhalten

auffällig. Dieses beobachtete Verhalten in der Testsituation differierte in manchen Fällen sehr von der abgegebenen Einschätzung der Eltern.

Studien, die CBCL-Elternfragebögen mit neurologischen Untersuchungen der Studienteilnehmer verglichen, erhielten zwar von den Eltern vermehrt Hinweise auf Aufmerksamkeitsprobleme und Hyperaktivität in der Patientengruppe, jedoch noch in einem deutlich geringeren Ausmaß als in der neurologischen Untersuchung der Studienteilnehmer gesehen wurde [23, 67]. Die Elternauskunft in der Studie von Mahle et al. ergab bei 18% der Kinder ein Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom, und bei 7% der Kinder grenzwertige Befunde hinsichtlich eines Aufmerksamkeitsdefizitsyndroms. 21% der Kinder hatten Probleme mit Ängstlichkeit und Depressionen. Die neurologische Untersuchung zeigte bei 70% der Kinder ein Aufmerksamkeitsdefizits- und Hyperaktivitätssyndrom [23]. Kern et al. sahen ebenfalls vermehrt Verhaltensauffälligkeiten bei Patienten mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom [21].

Brosig et al. erhielten für ihre Patienten ebenfalls Werte im Normbereich, aber auch signifikante Unterschiede zu ihrer Kontrollgruppe von Patienten mit Transposition der großen Arterien [15].

Goldberg et al. dagegen fanden für ihre HLHS-Patienten CBCL-Werte im Normbereich und sahen zudem keinen Unterschied der HLHS-Patienten zu anderen Patienten nach Fontan-Operation [20].

Andere Autoren sahen eine Korrelation zwischen dem Level der Grundangst und der Intelligenz. Sie erklärten dies durch verminderte Interaktionen der Patienten selbst mit der Umwelt, durch physische Restriktionen und das erhöhte Angstlevel. Aber auch die Überfürsorglichkeit der Eltern schränkte diese Patienten häufig im Ausprobieren und Lernen ein. Die Persönlichkeit und das Selbstwertgefühl konnten sich unter diesen Bedingungen bei einigen Patienten nur eingeschränkt entwickeln [69].

Eine Elternbefragung von Herz-Patienten im Kindergartenalter mittels CBCL zeigte für die Unterskala internalisierendes Verhalten Ergebnisse im Normalbereich. Für die Unterskala externalisierendes Verhalten und den Gesamtscore zeigten 10% der TGA- und 15% der HLHS-Patienten Probleme in diesen Bereichen, in der HLHS-Patientengruppe signifikant häufiger als bei Kindern mit Transposition der großen Arterien. Auffällige Werte waren signifikant verknüpft mit einem längeren DHCA-Gebrauch. Besonders auffällig war, dass ein Drittel der HLHS-Patienten Aufmerksamkeitsprobleme im pathologischen Bereich aufwiesen. Obwohl statistisch nicht relevant, spiegelte dieser Befund einen in mehreren Studien geschilderten Trend wieder [16, 21].

Als Auffälligkeit wurde auch in anderen Studien eine Diskrepanz der Elterneinschätzungen mit Informationen zum Schulbesuch beschrieben: ein überwiegender Teil der Eltern bewertete die Schulleistungen ihres Kindes als durchschnittlich oder sogar überdurchschnittlich, obwohl gleichzeitig etwa ein Drittel der Kinder eine besondere Form des Unterrichts in speziellen Schulen, oder durch spezielle Förderungen erhielt. Die objektive Testung der intellektuellen und visuomotorischen Fähigkeiten, die bei einigen der Patienten durchgeführt worden war, zeigte lediglich Werte an der Grenze des durchschnittlichen zum unterdurchschnittlichen Bereich [23, 67].

Erklärungsansätze für die Diskrepanzen zwischen Elterneinschätzung und objektiver Testung wurde durch die Studiengruppe als das sogenannte „vulnerable Kind Phänomen“ beschrieben: da den Eltern der Patienten anfangs nur geringe Überlebenswahrscheinlichkeiten ihres Kindes in Aussicht gestellt worden waren, verschoben sich die Prioritäten zunächst zum Überleben, und sie setzten andere Erwartungen in die Entwicklung ihres Kindes. Insgesamt wurden so, eventuell sogar als

Verdrängungsmechanismus, im Vergleich mit Gleichaltrigen weniger kritische Maßstäbe angesetzt und die Fähigkeiten der Kinder leicht überschätzt [23, 67].

Möglicherweise ist deshalb der Elternfragebogen, der in den meisten Studien zum Thema eingesetzt wurde kein geeignetes Maß zur Erfassung von Aufmerksamkeitsstörungen, da die Ergebnisse nur die subjektiven Wahrnehmungen der Eltern wiedergeben. Die Wahrnehmung der Eltern könnte durch das „vulnerable Kind Phänomen“ verzerrt sein. Andererseits könnten die Eltern ihre Kinder aufgrund der chronischen Erkrankung vielleicht auch genauer als andere Eltern beobachten und schon kleineren Veränderungen eine größere Bedeutung beimessen.

Hövels-Gürich et al. führten deshalb nicht nur eine Befragung der Eltern sondern auch den Attention Network Test durch, um die Einschätzung der Eltern objektivieren zu können. Die Elterneinschätzung stimmte hier gut mit den Ergebnissen des Attention Network Test überein. Sie wiesen eine Korrelation einer präoperativen Hypoxämie mit Aufmerksamkeitsdefiziten nach. Diesen Zusammenhang erklärten sie durch Hypoxien in den hochsensiblen Hirnregionen im präfrontalen Kortex und Striatum, welche Aktivitätskontrolle und Aufmerksamkeit steuern. Zudem korrelierte eine längere CPB-Dauer mit schlechteren CBCL-Ergebnissen [71].

Zusammenfassend konnten in unserer Studie im Vergleich zu Normwerten keine Verhaltensauffälligkeiten der untersuchten Kinder nachgewiesen werden, ihre Werte lagen im unteren Normbereich. Im Vergleich zu den Kindern unserer Kontrollgruppe waren ihre Ergebnisse jedoch signifikant schlechter. In der DHCA-Patientengruppe sahen wir einen Zusammenhang der DHCA-Dauer mit dem Auftreten von Verhaltensauffälligkeiten, welcher in der ASCP-Gruppe nicht nachgewiesen werden konnte. Letzteres dürfte an der geringen Streuung der DHCA-Dauer in dieser Gruppe liegen. Zudem liegt bei unseren Patienten nur eine Einschätzung des Verhaltens durch die Eltern vor. Eine Verhaltensbeobachtung durch einen geschulten Außenstehenden und eventuell die Aufdeckung einer Diskrepanz zwischen dem Verhalten der Kinder und der Elterneinschätzung war nicht Bestandteil unserer Studie, wäre aber ein interessanter Ansatzpunkt für spätere Untersuchungen.

5.3. Lebensqualität

Bezüglich der Lebensqualität fanden wir keine Unterschiede zwischen den Patientengruppen sowie den Patienten und Kontrollgruppen. Viele Studien zur Lebensqualität von Kindern mit komplexen Herzfehlern kamen zu ähnlichen Ergebnissen [16, 27, 28, 74, 107]. Andere Studien konnten allerdings Unterschiede in der Lebensqualität nachweisen [30-32, 73]. Einschränkend muss gesagt werden, dass wir nur die Elterneinschätzung zur Lebensqualität ihrer Kinder untersucht und nicht die Kinder selbst befragt haben. Zum einen sahen wir durch die Dauer der angewandten Tests den akzeptablen Zeitrahmen für die Kinder als ausgereizt an, zum anderen schätzten wir aufgrund des jungen Alters der Kinder valide Aussagen für wenig aussichtsreich ein.

In einer Studie (Uzark et al., 2008) welche nicht nur die Eltern sondern auch die herzkranken Kinder selbst um eine Einschätzung ihrer Lebensqualität bat, offenbarte eine durchgehend etwas bessere Einschätzung der Lebensqualität durch die Eltern als durch die Kinder selbst. Insbesondere ältere Kinder empfanden Einschränkungen in ihrer Lebensqualität [32]. Da bei uns ausschließlich

Elterneinschätzungen verwendet wurden, könnte dies möglicherweise die Lebensqualität überschätzen.

In mehreren Studien korrelierte ein höherer Schweregrad der Erkrankung mit einer schlechteren Lebensqualität [30-32]. Da es sich bei allen von uns untersuchten Patienten um HLHS-Patienten in Fontanzirkulation handelte, war eine Differenzierung nach höherem Schweregrad nicht vorgesehen. Insbesondere eine regelmäßige Medikamenteneinnahme sowie funktionelle Behinderungen oder Leistungseinschränkungen wurden von den Patienten als Minderung der Lebensqualität empfunden [30-32]. Diese Parameter wurden von uns nicht erfasst, sodass wir in dieser Hinsicht keine differenzierten Aussagen machen konnten. Die Lebensqualität korrelierte bei den von uns erhobenen Parametern lediglich mit der kumulativen Anzahl an zerebralen Komplikationen in der ASCP-Gruppe. Aufgrund der geringen Fallzahl (n= 8), lassen sich allerdings nur beschränkt Rückschlüsse auf die Lebensqualität anderer Patienten mit komplexen Herzfehlern ziehen. Unter den acht Patienten mit zerebralen Komplikationen waren unter anderem ein Patient mit Hemiparese nach Insult, ein Patient mit Hydrozephalus internus und Balkenagenesie und sowie ein Kind mit stattgehabter zweitgradiger Hirnblutung. Eventuell handelt es sich daher um Patienten mit funktionellen Leistungseinschränkungen, die deshalb ihre Lebensqualität als reduziert empfanden, wie auch in anderen Studien beschrieben [30-32]. Dieser Aspekt wurde jedoch in unserer Studie nicht explizit erfasst.

Die bisher vorliegenden Studien sahen in einem überbehütenden Verhalten der Eltern zumindest einen Teil der von den Kindern stärker als von ihren Eltern empfundenen Einschränkungen begründet. Die Eltern hätten aufgrund der Erkrankung niedrigere Erwartungen an die Leistungsfähigkeit ihres Kindes. Zudem hätten Eltern oftmals Angst vor der Schwere der Erkrankung, vor plötzlich kritischen Verschlechterungen oder sogar dem Tod des Kindes. Oftmals sähen sie ihre Kinder deshalb gern unter ständiger elterlicher Beobachtung. Sie unterschätzten auch die wirkliche Belastbarkeit einerseits und die positive Wirkung von sportlichen Aktivitäten auf ihr Kind andererseits. Kinder, die so daran gehindert würden an den Aktivitäten „normaler“ Gleichaltriger teilzunehmen, fühlten sich ausgeschlossen und empfänden ihre Lebensqualität als reduziert [30, 32]. Auch dieser Aspekt konnte aufgrund des jungen Alters unserer Studienteilnehmer nicht beurteilt werden.

In der psychologischen Literatur ist bekannt, dass selbst chronisch Kranke ihre Lebens- und Gesundheitssituation besser einschätzen als man eigentlich erwarten würde. Dies wird auch als Paradox des subjektiven Wohlbefindens bezeichnet [108, 109]. Nach negativen Ereignissen setzen Adaptationsprozesse ein, die die subjektive Wahrnehmung der eigenen Lebensqualität verändern. Es werden Vergleiche mit anderen Personen angestellt, denen es noch schlechter geht (soziale Vergleiche) oder mit früheren Lebensabschnitten, in denen es einem selbst noch schlechter ging (temporaler Vergleich). Zum anderen ändern sich auch oft das Anspruchsniveau und die Prioritäten der betroffenen Personen [108, 109]. Dies könnte möglicherweise die Ergebnisse einer normalen Lebensqualität bei unseren und anderen Patienten mit komplexen Herzfehlern erklären. Das Wohlbefindens-Paradox wäre auch eine Erklärung für die Ergebnisse von Mellander et al. Sie sahen keine Unterschiede in der Lebensqualität ihrer Familien von Patienten mit komplexen Herzfehlern im

Vergleich zu Familien gesunder Kinder, obwohl die betroffenen Familien mehr negative Punkte wie Trennung, Scheidung, Einschränkungen des Familienlebens hatten [28].

Brosig et al. (2007) sahen ebenfalls nach Einschätzung der Eltern bei Kindern mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom keine Unterschiede zur Lebensqualität gesunder Kinder. Neben negativen Aspekten auf die Familie sahen 96% der Eltern aber auch Vorteile in der Erkrankung ihres Kindes. Sie hatten mehr Unterstützung der Verwandten und waren als Familie enger zusammengerückt. Das Gefühl die schwere Erkrankung des Kindes erfolgreich zu meistern, stärkte das Selbstwertgefühl der Familie. Auch diese Autoren meinten der Aufenthalt auf der Intensivstation führe oftmals dazu, dass Prioritäten und Erwartungen für das Leben neu gesetzt würden [16].

Als andere methodische Erklärung für das Wohlbefindens-Paradox beschreibt Staudinger (2000) die Antworttendenz der sozialen Erwünschtheit. Befragte Personen geben demnach eher positive Einschätzungen ab, weil negative Angaben gesellschaftlich weniger erwünscht sind und der Befragte den Erwartungen anderer gerecht werden möchte [108, 109]. Andere Autoren diskutierten auch die Angst vor schlechtem Ansehen bei den behandelnden Ärzten und möglichen negativen Auswirkungen auf die weitere Behandlung als Ursache der positiven Antworttendenz [31]. Die Möglichkeit der positiven Antworttendenz kann auch für unsere Studie nicht ausgeschlossen werden. Die Eltern konnten den Fragebogen zwar für sich allein ausfüllen, waren sich aber der nachfolgenden Auswertung bewusst. Ob die Eltern den behandelnden Ärzten nach der komplizierten Operation möglicherweise ein positives Bild vom Leben ihres Kindes abgeben wollten oder Konsequenzen negativer Antworten fürchteten, ließ sich ebenfalls nicht erfassen.

Andererseits kann das Empfinden einer normalen Lebensqualität durch unsere Patienten auch positiv als erfreuliches Ergebnis einer gelungenen Anpassung auf die Situation mit dem Herzfehler gesehen werden [108, 109].

Zusammenfassend wurde in den von uns untersuchten Gruppen kein Unterschied in der Einschätzung der Lebensqualität gefunden. Dies könnte an der positiven Antworttendenz der sozialen Erwünschtheit liegen. Die normal empfundene Lebensqualität könnte aber auch Ausdruck einer guten Adaptation der Familien an die Gesamtsituation ihres Kindes mit angeborenem Herzfehler sein.

Einschränkend muss gesagt werden, dass die Aussagen zur Lebensqualität bei unseren Patienten aufgrund des Alters auf den Einschätzungen der Eltern beruhten, also eventuell nicht das Erleben der Kinder selbst wiedergaben. Ein Vergleich der Aussagen von Kindern und Eltern zu einem späteren Zeitpunkt wäre sicherlich interessant. Dann wäre es auch sinnvoll, die in anderen Studien beschriebenen Einflussfaktoren wie Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit oder Medikamenteneinnahme mit einzubeziehen.

5.3 Methodische Probleme

Der von uns gewählte Test zur Erfassung der kognitiven Leistungen war der K-ABC. Ein Vorteil des Tests ist die weite Altersspanne, in der man ihn nutzen kann. So konnten alle Probanden dem gleichen Test unterzogen werden, was den Vergleich der Ergebnisse erleichterte. Zudem liefert der K-ABC durch die zahlreichen Subtests einen guten Überblick über die Intelligenzanteile und differenziert besonders gut im unterdurchschnittlichen Bereich [76, 77]. Ein Problem bei der Einschätzung von

Testergebnissen liegt aber, wie bereits in 3.2.2. erläutert, in der Aktualität des benutzten Tests. Die Normierung im deutschsprachigen Raum fand für den K-ABC in den Jahren 1986-1989 statt. Der bereits oben beschriebene Flynn-Effekt besagt, dass die Intelligenzleistung von Kindern im Verlauf von 10 Jahren um ca. drei bis fünf IQ-Punkte steigt [78]. Da die Normierung des K-ABC ca. 20 Jahre zurückliegt, könnte eine Überschätzung der Intelligenzleistung um sechs bis zehn Intelligenzpunkte vorliegen. Andererseits hatten subjektiv empfundene sowohl Patienten als auch gesunde Kinder Probleme im Untertest Gesichter und Orte der Fertigkeitenskala die zum Teil sehr alten Bilder zuzuordnen, da diese zum Teil gar nicht mehr oder anders zum Beispiel in ihrem Umfeld vorkommen (z.B. sehen Space Shuttle mittlerweile ganz anders aus als vor 25 Jahren), sodass hier auch eine Unterschätzung der Fertigkeiten vorliegen könnte. Trotzdem lagen die Ergebnisse unserer Patientengruppen signifikant niedriger als die Werte der zum gleichen Zeitpunkt untersuchten gesunden Kinder der Kontrollgruppe.

Eine weitere Variable könnte in den unterschiedlichen Testbedingungen liegen: Leider war es nicht möglich, die Testbedingungen für alle untersuchten Kinder in Zeit und Ort gleich zu gestalten. Die HLHS-Patienten wurden im Testraum in der Klinik überwiegend am Vormittag untersucht, einige Kinder hatten schon eine zum Teil mehrstündige Anreise hinter sich und sollten noch mehrere andere Untersuchungen an diesem Tag bekommen. Die Umgebung, in der diese Kinder bereits mehrfache Operationen und Untersuchungen durchmachen mussten, stellte eventuell eine emotionale Belastungssituation dar. Sie könnte bei einigen Kindern Angst ausgelöst und die Konzentrationsfähigkeit beeinflusst haben. Allerdings war eine Untersuchung der Patienten in einer vertrauteren Umgebung aufgrund der weiten geographischen Streuung der Wohnorte nicht möglich. Bis auf wenige Ausnahmen wurden die Kinder der Kontrollgruppe zu Hause in der vertrauten Umgebung untersucht. Aufgrund des Kindergarten- oder Schulbesuchs wurden diese Testungen zum überwiegenden Teil am Nachmittag durchgeführt. Das Angebot, die Untersuchung am Nachmittag durchzuführen und die Hausbesuche, erhöhten wesentlich die Bereitschaft zur Studienteilnahme in der Kontrollgruppe. Der Einfluss unterschiedlicher Tageszeiten und Testorte auf die Ergebnisse wurde in dieser Studie nicht untersucht.

Eine weitere Variable für die auffällig guten Leistungen der Kontrollgruppe könnte in der sozialen Stellung der Familie begründet sein, aus der das Kind stammt. Es ist bekannt, dass der Status der Familie und der IQ der Eltern ein wesentlicher Faktor für die Entwicklung ist [14, 18, 44, 70]. Auch wenn hinsichtlich der Schichtzugehörigkeit keine statistisch signifikanten Unterschiede vorlagen, war der Wert für die Kontrollgruppe etwas höher als für die Patientengruppe. Der Grund hierfür könnte durch die Selektion der Studienteilnehmer bedingt sein. Die HLHS-Gruppe schloss alle Kinder ein, die im oben genannten Zeitraum im Herzzentrum behandelt wurden. Für die Kontrollgruppe wurden Familien mit von Geschlecht und Alter passenden Kindern nach dem Zufallsprinzip angeschrieben. Die Bereitschaft zur Studienteilnahme war bei Eltern mit medizinischem Hintergrund sowie bei Eltern, die schon mit wissenschaftlichen Studien in Berührung gekommen waren, deutlich höher als bei anderen Familien.

Eine dritte mögliche Ursache für das begünstigte Abschneiden der Kontrollgruppe könnte darin liegen, dass in dieser Gruppe von vornherein nur geistig und körperliche gesunde Kinder eingeschlossen waren, während sich in der Patientengruppe z.B. auch Frühgeborene befanden. Ein jüngeres

Gestationsalter mit den damit verbundenen Problemen der Unreife z.B. des Atemsystems, sowie der schwierigeren Operationsbedingungen bei kleinerem Situs führte in anderen Studien zu häufiger auftretenden Komplikationen und einem schlechteren Outcome [68]. Aufgrund der Seltenheit des Krankheitsbildes und der daraus resultierenden kleinen Probandenzahl, entschlossen wir uns jedoch, für einen vollständigeren Gesamtüberblick unserer Patientenpopulation auch die Frühgeborenen, bei denen es sich allesamt um sogenannte „späte Frühchen“ handelte mit einzuschließen. Die Verteilung war in beiden Patientengruppen etwa gleich.

Ein Faktor zwischen den beiden Patientengruppen war das unterschiedliche Alter der Patienten und die auseinanderliegenden Operationsjahre. Eine randomisierte Durchführung der Studie war jedoch, durch die bereits Jahre vor Studienbeginn durchgeführte Veränderung im Operationsablauf (Einführung der ASCP), nicht möglich. So waren die DHCA-Patienten zum Zeitpunkt des Studienbeginns schon älter als die Patienten der ASCP-Gruppe. Einige Studien sahen bei denselben Patienten im Schulalter deutlich mehr kognitive Defizite als bei jüngeren Kinder [38, 44, 70]. Insofern wäre eine Nachuntersuchung unserer Patienten im Grundschulalter sicherlich interessant im Hinblick auf eine Bestätigung der besseren Ergebnisse im Vergleich zur DHCA-Gruppe.

Eine ebenfalls nicht messbare Variable war, dass die Patienten der ASCP-Gruppe von einer längeren Erfahrung in der operativen und perioperativen Behandlung des Hypoplastischen Linksherzsyndroms profitierten, was sich in der Abhängigkeit der Testergebnisse vom Operationsjahr widerspiegelte. Auch andere Autoren konnten in neueren Patientenkohorten verbesserte IQ-Werte im Vergleich zu früheren Kohorten feststellen [25, 41, 70]. Den Anteil dieses Effekts vom Nutzen der antegraden selektiven Kopfperfusion zu trennen, war in der vorliegenden Arbeit nicht möglich. Andererseits waren die im Jahr 2000 operierten Patienten die Ersten, die in Kiel mit der antegraden selektiven Kopfperfusion operiert wurden und konnten in diesem Bereich grade nicht von langjährigen Erfahrungen profitieren. Dies wäre eine Erklärung für die verbesserten IQ-Werte in Abhängigkeit vom Operationsjahr auch nach Einführung der antegraden selektiven Kopfperfusion.

Aufgrund der geringen Fallzahl waren in der vorliegenden Studie auch Frühgeborene eingeschlossen. Frühgeborene weisen oftmals aufgrund der Frühgeburtlichkeit und damit verbundener Probleme und Komplikationen eine verzögerte kognitive Entwicklung auf, der Einfluss der Frühgeburtlichkeit wurde in dieser Studie nicht untersucht, sodass die Aussagekraft, ob die OP-Verfahren einen Zusammenhang zu den kognitiven Defiziten aufweisen dadurch begrenzt wird.

Ein weiterer Punkt für die verbesserte neurokognitive Entwicklung der Patienten im Laufe der Jahre könnte eine zunehmende Sensibilität für das neurokognitive Outcome der Patienten sein, sodass jüngere Patienten dahingehend intensiver überwacht wurden und schon früher Förderungen erhielten. Viele der von uns untersuchten Kinder hatten bereits zuvor Ergotherapie, Frühförderung, Logopädie oder andere Förderungen erhalten. Leider wurde das Ausmaß der Förderungen nicht systematisch erfasst und konnte deshalb nicht in die Studie mit eingehen.

Ein weiteres Problem war die Retrospektivität der Arbeit, alle verwendeten Daten wurden aus dem Aktenmaterial zusammengetragen. Gerade im Bereich der Komplikationen kann es durch fehlende Befunde, zum Beispiel aus externen Geburtskliniken, oder nicht erfolgte Eintragungen bei Krampfanfällen zu eventuell fehlenden Daten gekommen sein.

Positiv kann jedoch gesagt werden, dass durch den hohen Anteil (85%) an Studienteilnehmern wahrscheinlich ein sehr guter Überblick über unsere HLHS-Population gelungen ist. Einschränkend muss natürlich erwähnt werden, dass bei den zehn Nicht-Teilnehmern der Studie vier Patienten ausgeschlossen werden mussten, weil ihre schwere Entwicklungsretardierung die Ausführung des Testes von vorne herein unmöglich erscheinen ließ.

Konsequenzen

Mit den gewonnenen Erkenntnissen besteht eine gute Beratungsgrundlage für zukünftige betroffene Eltern.

Bei Kindern mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom ist das Risiko für pathologische Entwicklungsverläufe, die als Folge der chirurgischen Eingriffe bzw. der hämodynamischen Auswirkung des Herzfehlers (z.B. chronische Zyanose) auftreten, erhöht. Eventuell bestehen bei einer nicht geringen Anzahl an Patienten auch noch nicht identifizierte intrinsische, speziell genetische Ursachen, die zu einer kognitiven Beeinträchtigung beitragen.

Für die vorliegende Patientengruppe konnte nach Einführung der selektiven Kopfperfusion eine deutliche Verbesserung der neurokognitiven Entwicklung nachgewiesen werden. Trotz allem haben HLHS-Patienten immer noch ein erhöhtes Risiko für verschiedene Entwicklungs- und Verhaltensstörungen, die einige Eltern vor Herausforderungen stellen. Aufgrund der normalen Lebensqualität unserer Patienten kann man erfreulicherweise von einem gelungenen Adaptationsprozess der Familien auf die Situation mit dem Herzfehler ausgehen.

Die Ergebnisse der jüngsten untersuchten Kinder zeigten einen deutlichen Anstieg der IQ-Werte im Vergleich zu den Patienten der ersten Jahre mit selektiver Kopfperfusion. Daran erkennt man, dass die steigende Erfahrung in der operativen und perioperativen Behandlung des Hypoplastischen Linksherzsyndroms positive Auswirkungen auf die neurokognitive Entwicklung der Kinder hat. Die neurokognitive Entwicklung unserer HLHS-Patienten sollte auch in Zukunft engmaschig frühzeitig beobachtet werden, um Defizite früh zu erkennen und durch gezielte Fördermaßnahmen auszugleichen.

Zudem sollten Patienten auch bei zufriedenstellender Entwicklung im Kleinkindalter langfristig nachverfolgt werden, da sich Entwicklungsauffälligkeiten oft auch erst im Schulalter zeigten. Von Interesse wird ferner sein, ob durch gezielte Fördermaßnahmen Defizite ausgeglichen werden konnten. Insgesamt wird der spätere Lebensweg der Kinder intensiv psychologisch und auch psychiatrisch zu begleiten sein.

6. Zusammenfassung

Ziel der vorgelegten Studie war es, zwei Patientengruppen mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom, die zwischen 1996 und 2003 im Kinderherzzentrum des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, behandelt worden sind, auf potentielle Störungen ihrer neuropsychologischen Entwicklung zu untersuchen. Es wurden der kognitive Entwicklungsstatus, Verhaltensauffälligkeiten und die Lebensqualität der Patienten im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen analysiert.

In der ersten Gruppe war die operative Behandlung, speziell die Norwood-Operation und zum Teil auch die beiden Folge-Operationen, im tiefhypothermen Kreislaufstillstand durchgeführt worden. Eine frühere von Frau Drabkin durchgeführte Untersuchung wies bei Untersuchung von 22 Patienten der Jahrgänge 1996-1999 deutliche Defizite in der neurokognitiven Entwicklung nach. Den stärksten negativen Einfluss auf die Intelligenzentwicklung zeigte die DHCA-Dauer. Im Jahr 2000 wurde ein neues Operationsverfahren eingeführt, bei dem während der Operation das Gehirn mittels antegrader selektiver Kopfperfusion durch die Herzlungenmaschine durchblutet wurde. In der vorliegenden Arbeit wurden die ersten 36 mit dieser Technik operierten Patienten (Jahrgänge 2000-2003) auf ihre neuropsychologische Entwicklung untersucht.

Die Ergebnisse der Untersuchungen zur Intelligenzentwicklung wurden mit einer Kontrollgruppe gesunder Kinder verglichen, deren Ergebnisse auch im Normalbereich der Tests lagen.

Für die Skala intellektueller Fähigkeiten ergaben sich für beide Kontrollgruppen IQ-Werte von $106,3 \pm 7,0$ bzw. $102,8 \pm 10,2$, für die ASCP-Gruppe $86,6 \pm 11,7$ und für die DHCA-Gruppe $74,4 \pm 17,0$ (ASCP- vs. Kontrollgruppe $p < 0,001$, DHCA- vs. Kontrollgruppe $p < 0,001$, ASCP- vs. DHCA-Gruppe $p = 0,006$). Während bei den DHCA-Patienten 45% der Kinder weit unterdurchschnittliche Gesamt-IQ-Werte < 70 zeigten, war dies nur bei 14% der Kinder der ASCP-Gruppe der Fall. Der Fertigkeiten-IQ der Kontrollgruppen lag bei $105,8 \pm 9,5$ bzw. $105,1 \pm 11,0$, der ASCP-Gruppe bei $83,3 \pm 17,3$ und der DHCA-Gruppe bei $70,7 \pm 17,8$ (ASCP- vs. Kontrollgruppe $p < 0,001$, DHCA- vs. Kontrollgruppe $p < 0,001$, ASCP- vs. DHCA-Gruppe $p = 0,016$). Hinsichtlich der visuomotorischen Entwicklung konnte ebenfalls eine Diskrepanz zwischen den Gruppen nachgewiesen werden. Die Kontrollgruppen lagen bei $105,5 \pm 9,0$ bzw. $104,4 \pm 10,1$, die ASCP-Patienten bei $90,0 \pm 14,1$, die DHCA-Patienten bei $73,5 \pm 13,7$ (ASCP- vs. Kontrollgruppe $p < 0,001$, DHCA- vs. Kontrollgruppe $p < 0,001$, ASCP- vs. DHCA-Gruppe $p < 0,001$).

Der Gebrauch des tiefhypothermen Kreislaufstillstands hatte einen starken negativen Einfluss auf den neurokognitiven Status der Patienten. Er war bei den Patienten mit ASCP signifikant geringer ausgeprägt als bei den Patienten der DHCA-Gruppe.

Ein besserer IQ war in der ASCP-Gruppe mit einem späteren Geburtsjahr assoziiert. Da die ASCP-Technik nach der Einführung nicht verändert wurde, könnte dies ein Hinweis auf eine Verbesserung anderer perioperativer Einflussfaktoren sein (z.B. stabilerer präoperativer Zustand durch verbesserte intensivmedizinische Konzepte).

Außerdem wurden gehäufte Komplikationen der perioperativen Behandlung als Risikofaktor für ein schlechteres neurologisches Outcome identifiziert. Die transkutan gemessene präoperative Sauerstoffsättigung vor Hemifontan- und Fontan-Operation ließ dagegen keinen Zusammenhang mit der neurokognitiven Entwicklung der Kinder erkennen.

In der Elternbefragung zu Verhaltensauffälligkeiten ihrer Kinder konnten zwar für den Gesamtscore Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen und Kontrollgruppen nachgewiesen werden, alle Ergebnisse lagen aber im Normalbereich. Für die Aufmerksamkeitsskala bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen

In der Analyse der Lebensqualität ergab sich kein Unterschied zwischen den gesunden und kranken Kindern.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Studie zwar eine bessere neurologische Entwicklung der bei der Norwood-Operation mit selektiver Kopfperfusion behandelten HLHS-Patienten als der im tiefhypothermen Kreislaufstillstand operierten Patienten, jedoch ist sie signifikant schlechter als die von gesunden Kindern. Daher sind weitere Modifikationen der operativen und perioperativen Versorgung der Kinder speziell in der Neugeborenenperiode geboten.

Nach Abschluss der operativen Behandlung sollten die Patienten frühzeitig hinsichtlich ihres neurokognitiven Status untersucht werden, um Defizite zu erkennen und diese durch gezielte Fördermaßnahmen auszugleichen.

Literaturverzeichnis

1. Connor, J.A. and R. Thiagarajan, *Hypoplastic left heart syndrome*. Orphanet J Rare Dis, 2007. **2**(23): p. 23.
2. Bellinger, D.C., D. Wypij, K.C. Kuban, L.A. Rappaport, P.R. Hickey, G. Wernovsky, R.A. Jonas, and J.W. Newburger, *Developmental and neurological status of children at 4 years of age after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass*. Circulation, 1999. **100**(5): p. 526-32.
3. Mahle, W.T., T.L. Spray, G. Wernovsky, J.W. Gaynor, and B.J. Clark, 3rd, *Survival after reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome: A 15-year experience from a single institution*. Circulation, 2000. **102**(19 Suppl 3): p. III136-41.
4. McGuirk, S.P., M. Griselli, O.F. Stumper, E.M. Rumball, P. Miller, R. Dhillon, J.V. de Giovanni, J.G. Wright, D.J. Barron, and W.J. Brawn, *Staged surgical management of hypoplastic left heart syndrome: a single institution 12 year experience*. Heart, 2006. **92**(3): p. 364-70.
5. Morris, C.D., J. Outcalt, and V.D. Menashe, *Hypoplastic left heart syndrome: natural history in a geographically defined population*. Pediatrics., 1990. **85**(6): p. 977-83.
6. Norwood, W.I., J.K. Kirklin, and S.P. Sanders, *Hypoplastic left heart syndrome: experience with palliative surgery*. Am J Cardiol, 1980. **45**(1): p. 87-91.
7. Furck, A.K., A. Uebing, J.H. Hansen, J. Scheewe, O. Jung, G. Fischer, C. Rickers, T. Holland-Letz, and H.H. Kramer, *Outcome of the Norwood operation in patients with hypoplastic left heart syndrome: a 12-year single-center survey*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010. **139**(2): p. 359-65.
8. Hansen, J.H., *Behandlung des Hypoplastischen Linksherz Syndroms - Eine Bilanz über 12 Jahre*. Inauguraldissertation, Kinderkardiologie der Christian-Albrechts-Universität, Kiel, 2009.
9. Rogers, B.T., M.E. Msall, G.M. Buck, N.R. Lyon, M.K. Norris, J.M. Roland, R.L. Gingell, D.C. Cleveland, and D.R. Pieroni, *Neurodevelopmental outcome of infants with hypoplastic left heart syndrome*. J Pediatr, 1995. **126**(3): p. 496-8.
10. Stieh, J., G. Fischer, J. Scheewe, A. Uebing, P. Dutschke, O. Jung, R. Grabitz, H.J. Trampisch, and H.H. Kramer, *Impact of preoperative treatment strategies on the early perioperative outcome in neonates with hypoplastic left heart syndrome*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006. **131**(5): p. 1122-1129 e2.
11. Tibballs, J., Y. Kawahira, B.G. Carter, S. Donath, C. Brizard, and J. Wilkinson, *Outcomes of surgical treatment of infants with hypoplastic left heart syndrome: an institutional experience 1983-2004*. J Paediatr Child Health, 2007. **43**(11): p. 746-51.
12. Tweddell, J.S., G.M. Hoffman, K.A. Mussatto, R.T. Fedderly, S. Berger, R.D. Jaquiss, N.S. Ghanayem, S.J. Frisbee, and S.B. Litwin, *Improved survival of patients undergoing palliation of hypoplastic left heart syndrome: lessons learned from 115 consecutive patients*. Circulation, 2002. **106**(12 Suppl 1): p. I82-9.
13. Uzark, K., A. Lincoln, J.J. Lamberti, R.D. Mainwaring, R.L. Spicer, and J.W. Moore, *Neurodevelopmental outcomes in children with Fontan repair of functional single ventricle*. Pediatrics, 1998. **101**(4 Pt 1): p. 630-3.
14. Wernovsky, G., K.M. Stiles, K. Gauvreau, T.L. Gentles, A.J. duPlessis, D.C. Bellinger, A.Z. Walsh, J. Burnett, R.A. Jonas, J.E. Mayer, Jr., and J.W. Newburger, *Cognitive development after the Fontan operation*. Circulation, 2000. **102**(8): p. 883-9.
15. Brosig, C.L., K.A. Mussatto, E.M. Kuhn, and J.S. Tweddell, *Neurodevelopmental outcome in preschool survivors of complex congenital heart disease: implications for clinical practice*. J Pediatr Health Care, 2007. **21**(1): p. 3-12.
16. Brosig, C.L., K.A. Mussatto, E.M. Kuhn, and J.S. Tweddell, *Psychosocial outcomes for preschool children and families after surgery for complex congenital heart disease*. Pediatr Cardiol, 2007. **28**(4): p. 255-62.
17. Forbess, J.M., K.J. Visconti, D.C. Bellinger, and R.A. Jonas, *Neurodevelopmental outcomes in children after the fontan operation*. Circulation, 2001. **104**(12 Suppl 1): p. I127-32.
18. Forbess, J.M., K.J. Visconti, C. Hancock-Friesen, R.C. Howe, D.C. Bellinger, and R.A. Jonas, *Neurodevelopmental outcome after congenital heart surgery: results from an institutional registry*. Circulation, 2002. **106**(12 Suppl 1): p. I95-102.
19. Goldberg, C., *Neurocognitive outcomes for children with functional single ventricle malformations*. Pediatr Cardiol, 2007. **28**(6): p. 443-7.
20. Goldberg, C.S., E.M. Schwartz, J.A. Brunberg, R.S. Mosca, E.L. Bove, M.A. Schork, S.P. Stetz, J.P. Cheatham, and T.J. Kulik, *Neurodevelopmental outcome of patients after the fontan operation: A comparison between children with hypoplastic left heart syndrome and other functional single ventricle lesions*. J Pediatr, 2000. **137**(5): p. 646-52.

21. Kern, J.H., V.J. Hinton, N.E. Nereo, C.J. Hayes, and W.M. Gersony, *Early developmental outcome after the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome*. Pediatrics, 1998. **102**(5): p. 1148-52.
22. Mahle, W.T., *Neurologic and cognitive outcomes in children with congenital heart disease*. Curr Opin Pediatr, 2001. **13**(5): p. 482-6.
23. Mahle, W.T., R.R. Clancy, E.M. Moss, M. Gerdes, D.R. Jobes, and G. Wernovsky, *Neurodevelopmental outcome and lifestyle assessment in school-aged and adolescent children with hypoplastic left heart syndrome*. Pediatrics, 2000. **105**(5): p. 1082-9.
24. Miatton, M., D. De Wolf, K. Francois, E. Thiery, and G. Vingerhoets, *Neurocognitive consequences of surgically corrected congenital heart defects: A review*. Neuropsychol Rev, 2006. **16**(2): p. 65-85.
25. Visconti, K.J., D. Rimmer, K. Gauvreau, P. del Nido, J.E. Mayer, Jr., I. Hagino, and F.A. Pigula, *Regional low-flow perfusion versus circulatory arrest in neonates: one-year neurodevelopmental outcome*. Ann Thorac Surg, 2006. **82**(6): p. 2207-11; discussion 2211-3.
26. Wernovsky, G. and J. Newburger, *Neurologic and developmental morbidity in children with complex congenital heart disease*. J Pediatr, 2003. **142**(1): p. 6-8.
27. Moyaen Laane, K., A. Meberg, J.E. Otterstad, G. Froland, S. Sorland, B. Lindstrom, and B. Eriksson, *Quality of life in children with congenital heart defects*. Acta Paediatr, 1997. **86**(9): p. 975-80.
28. Mellander, M., L. Berntsson, and B. Nilsson, *Quality of life in children with hypoplastic left heart syndrome*. Acta Paediatr, 2007. **96**(1): p. 53-7.
29. Williams, D.L., A.C. Gelijns, A.J. Moskowitz, A.D. Weinberg, J.H. Ng, E. Crawford, C.J. Hayes, and J.M. Quaegebeur, *Hypoplastic left heart syndrome: valuing the survival*. J Thorac Cardiovasc Surg., 2000. **119**(4 Pt 1): p. 720-31.
30. Landolt, M.A., E.R. Valsangiacomo Buechel, and B. Latal, *Health-related quality of life in children and adolescents after open-heart surgery*. J Pediatr, 2008. **152**(3): p. 349-55.
31. Mussatto, K. and J. Tweddell, *Quality of life following surgery for congenital cardiac malformations in neonates and infants*. Cardiol Young, 2005. **15 Suppl 1**: p. 174-8.
32. Uzark, K., K. Jones, J. Slusher, C.A. Limbers, T.M. Burwinkle, and J.W. Varni, *Quality of life in children with heart disease as perceived by children and parents*. Pediatrics, 2008. **121**(5): p. e1060-7.
33. Bellinger, D.C., R.A. Jonas, L.A. Rappaport, D. Wypij, G. Wernovsky, K.C. Kuban, P.D. Barnes, G.L. Holmes, P.R. Hickey, R.D. Strand, and et al., *Developmental and neurologic status of children after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass*. N Engl J Med, 1995. **332**(9): p. 549-55.
34. Wells, F.C., S. Coghill, H.L. Caplan, and C. Lincoln, *Duration of circulatory arrest does influence the psychological development of children after cardiac operation in early life*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1983. **86**(6): p. 823-31.
35. Wypij, D., J.W. Newburger, L.A. Rappaport, A.J. duPlessis, R.A. Jonas, G. Wernovsky, M. Lin, and D.C. Bellinger, *The effect of duration of deep hypothermic circulatory arrest in infant heart surgery on late neurodevelopment: the Boston Circulatory Arrest Trial*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003. **126**(5): p. 1397-403.
36. Achenbach, T.M., *Manual for the Child Behavior Checklist /4-18 and 1991 Profile*. 1991, Burlington, VT: University of Vermont, Department of Psychiatry.
37. Weyand M, K.D., Schulze-Everding A, Louwen F, Tjan T, Roeder N, Hammel D, Vogt J, Scheld HH, *Die chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten des Hypoplastischen Linksherzsyndroms*. . Dtsch Arztebl 1998. **95, Heft 37**: p. A-2256-2261.
38. McGrath, E., D. Wypij, L.A. Rappaport, J.W. Newburger, and D.C. Bellinger, *Prediction of IQ and achievement at age 8 years from neurodevelopmental status at age 1 year in children with D-transposition of the great arteries*. Pediatrics, 2004. **114**(5): p. e572-6.
39. McQuillen, P.S., A.J. Barkovich, S.E. Hamrick, M. Perez, P. Ward, D.V. Glidden, A. Azakie, T. Karl, and S.P. Miller, *Temporal and anatomic risk profile of brain injury with neonatal repair of congenital heart defects*. Stroke, 2007. **38**(2 Suppl): p. 736-41.
40. Sarajuuri, A., E. Jokinen, R. Puosi, M. Eronen, L. Mildh, I. Mattila, L. Valanne, and T. Lonnqvist, *Neurodevelopmental and neuroradiologic outcomes in patients with univentricular heart aged 5 to 7 years: related risk factor analysis*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. **133**(6): p. 1524-32.
41. Hövels-Gürich, H.H., K. Konrad, D. Skorzewski, C. Nacken, R. Minkenberg, B.J. Messmer, and M.C. Seghaye, *Long-term neurodevelopmental outcome and exercise capacity after corrective surgery for tetralogy of Fallot or ventricular septal defect in infancy*. Ann Thorac Surg, 2006. **81**(3): p. 958-66.

42. Bordacova, L., D. Docolomanska, and J. Masura, *Neuropsychological outcome in children with hypoplastic left heart syndrome*. Bratisl Lek Listy, 2007. **108**(4-5): p. 203-6.
43. Hoffman, G.M., K.A. Mussatto, C.L. Brosig, N.S. Ghanayem, N. Musa, R.T. Fedderly, R.D. Jaquiss, and J.S. Tweddell, *Systemic venous oxygen saturation after the Norwood procedure and childhood neurodevelopmental outcome*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005. **130**(4): p. 1094-100.
44. Hövels-Gürich, H.H., M.C. Seghaye, M. Sigler, F. Kotlarek, A. Bartl, J. Neuser, R. Minkenberg, B.J. Messmer, and G. von Bernuth, *Neurodevelopmental outcome related to cerebral risk factors in children after neonatal arterial switch operation*. Ann Thorac Surg, 2001. **71**(3): p. 881-8.
45. Sano, S., M. Kawada, H. Yoshida, K. Kino, H. Irie, A. Aoki, H. Mitani, K. Nakamura, and M. Inoue, *Norwood procedure to hypoplastic left heart syndrome*. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg., 1998. **46**(12): p. 1311-6.
46. Drabkin, A., *Cognitive and psychomotor development after operative treatment of hypoplastic left heart syndrome using deep hypothermic circulatory arrest*. Inauguraldissertation, Kinderkardiologie der Christian-Albrechts-Universität, Kiel, 2010.
47. Bordacova, L., D. Docolomanska, and J. Masura, *Neuropsychological outcome in children with hypoplastic left heart syndrome*. Bratisl Lek Listy., 2007. **108**(4-5): p. 203-6.
48. Kramer, H.H., *Das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS)- Leben mit nur einer Herzkammer*. Herzblatt, 2013. **2**: p. 4-15.
49. Kramer, H.-H., *Das univentrikuläre Herz Möglichkeiten der Therapie heute*. Herzblatt 2006. **04**: p. 2-9.
50. Bove, E.L., *Current status of staged reconstruction for hypoplastic left heart syndrome*. Pediatr Cardiol, 1998. **19**(4): p. 308-15.
51. de Leval, M.R., P. Kilner, M. Gewillig, and C. Bull, *Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1988. **96**(5): p. 682-95.
52. Bridges, N.D., J.E. Lock, and A.R. Castaneda, *Baffle fenestration with subsequent transcatheter closure. Modification of the Fontan operation for patients at increased risk*. Circulation, 1990. **82**(5): p. 1681-9.
53. Asou, T., H. Kado, Y. Imoto, Y. Shiokawa, R. Tominaga, Y. Kawachi, and H. Yasui, *Selective cerebral perfusion technique during aortic arch repair in neonates*. Ann Thorac Surg, 1996. **61**(5): p. 1546-8.
54. Imoto, Y., H. Kado, Y. Shiokawa, K. Fukae, and H. Yasui, *Norwood procedure without circulatory arrest*. Ann Thorac Surg, 1999. **68**(2): p. 559-61.
55. Rappaport, L.A., D. Wypij, D.C. Bellinger, S.L. Helmers, G.L. Holmes, P.D. Barnes, G. Wernovsky, K.C. Kuban, R.A. Jonas, and J.W. Newburger, *Relation of seizures after cardiac surgery in early infancy to neurodevelopmental outcome. Boston Circulatory Arrest Study Group*. Circulation, 1998. **97**(8): p. 773-9.
56. Newburger, J.W., R.A. Jonas, G. Wernovsky, D. Wypij, P.R. Hickey, K.C. Kuban, D.M. Farrell, G.L. Holmes, S.L. Helmers, J. Constantinou, and et al., *A comparison of the perioperative neurologic effects of hypothermic circulatory arrest versus low-flow cardiopulmonary bypass in infant heart surgery*. N Engl J Med, 1993. **329**(15): p. 1057-64.
57. Goldberg, C.S., E.L. Bove, E.J. Devaney, E. Mollen, E. Schwartz, S. Tindall, C. Nowak, J. Charpie, M.B. Brown, T.J. Kulik, and R.G. Ohye, *A randomized clinical trial of regional cerebral perfusion versus deep hypothermic circulatory arrest: outcomes for infants with functional single ventricle*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. **133**(4): p. 880-7.
58. Chock, V.Y., G. Amir, C.R. Davis, C. Ramamoorthy, R.K. Riemer, D. Ray, R.G. Giffard, and V.M. Reddy, *Antegrade cerebral perfusion reduces apoptotic neuronal injury in a neonatal piglet model of cardiopulmonary bypass*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006. **131**(3): p. 659-65.
59. Myung, R.J., M. Petko, A.R. Judkins, G. Schears, R.F. Ittenbach, R.J. Waibel, and W.M. DeCamp, *Regional low-flow perfusion improves neurologic outcome compared with deep hypothermic circulatory arrest in neonatal piglets*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004. **127**(4): p. 1051-6; discussion 1056-7.
60. Fraser, C.D., Jr. and D.B. Andropoulos, *Principles of antegrade cerebral perfusion during arch reconstruction in newborns/infants*. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu, 2008: p. 61-8.
61. Dent, C.L., J.P. Spaeth, B.V. Jones, S.M. Schwartz, T.A. Glauser, B. Hallinan, J.M. Pearl, P.R. Khoury, and C.D. Kurth, *Brain magnetic resonance imaging abnormalities after the Norwood procedure using regional cerebral perfusion*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006. **131**(1): p. 190-7.

62. Hofer, A., B. Haizinger, G. Geiselseder, R. Mair, P. Rehak, and H. Gombotz, *Monitoring of selective antegrade cerebral perfusion using near infrared spectroscopy in neonatal aortic arch surgery*. Eur J Anaesthesiol, 2005. **22**(4): p. 293-8.
63. Gaynor, J.W., G.P. Jarvik, J. Bernbaum, M. Gerdes, G. Wernovsky, N.B. Burnham, J.A. D'Agostino, E. Zackai, D.M. McDonald-McGinn, S.C. Nicolson, T.L. Spray, and R.R. Clancy, *The relationship of postoperative electrographic seizures to neurodevelopmental outcome at 1 year of age after neonatal and infant cardiac surgery*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006. **131**(1): p. 181-9.
64. Gaynor, J.W., S.C. Nicolson, G.P. Jarvik, G. Wernovsky, L.M. Montenegro, N.B. Burnham, D.M. Hartman, A. Louie, T.L. Spray, and R.R. Clancy, *Increasing duration of deep hypothermic circulatory arrest is associated with an increased incidence of postoperative electroencephalographic seizures*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005. **130**(5): p. 1278-86.
65. Mahle, W.T., F. Tavani, R.A. Zimmerman, S.C. Nicolson, K.K. Galli, J.W. Gaynor, R.R. Clancy, L.M. Montenegro, T.L. Spray, R.M. Chiavacci, G. Wernovsky, and C.D. Kurth, *An MRI study of neurological injury before and after congenital heart surgery*. Circulation, 2002. **106**(12 Suppl 1): p. I109-14.
66. Bass, J.L., M. Corwin, D. Gozal, C. Moore, H. Nishida, S. Parker, A. Schonwald, R.E. Wilker, S. Stehle, and T.B. Kinane, *The effect of chronic or intermittent hypoxia on cognition in childhood: a review of the evidence*. Pediatrics., 2004. **114**(3): p. 805-16.
67. Mahle, W.T., K.J. Visconti, M.C. Freier, S.M. Kanne, W.G. Hamilton, A.M. Sharkey, R.E. Chinnock, K.J. Jenkins, P.K. Isquith, T.G. Burns, and P.C. Jenkins, *Relationship of surgical approach to neurodevelopmental outcomes in hypoplastic left heart syndrome*. Pediatrics, 2006. **117**(1): p. e90-7.
68. Tabbutt, S., A.S. Nord, G.P. Jarvik, J. Bernbaum, G. Wernovsky, M. Gerdes, E. Zackai, R.R. Clancy, S.C. Nicolson, T.L. Spray, and J.W. Gaynor, *Neurodevelopmental outcomes after staged palliation for hypoplastic left heart syndrome*. Pediatrics, 2008. **121**(3): p. 476-83.
69. Kramer, H.H., D. Awiszus, U. Sterzel, A. van Halteren, and R. Classen, *Development of personality and intelligence in children with congenital heart disease*. J Child Psychol Psychiatry, 1989. **30**(2): p. 299-308.
70. Hövels-Gürich, H.H., M.C. Seghaye, R. Schnitker, M. Wiesner, W. Huber, R. Minkenber, F. Kotlarek, B.J. Messmer, and G. Von Bernuth, *Long-term neurodevelopmental outcomes in school-aged children after neonatal arterial switch operation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2002. **124**(3): p. 448-58.
71. Hövels-Gürich, H.H., K. Konrad, D. Skorzenski, B. Herpertz-Dahlmann, B.J. Messmer, and M.C. Seghaye, *Attentional dysfunction in children after corrective cardiac surgery in infancy*. Ann Thorac Surg, 2007. **83**(4): p. 1425-30.
72. Utens, E.M., F.C. Verhulst, H.J. Duivenvoorden, F.J. Meijboom, R.A. Erdman, and J. Hess, *Prediction of behavioural and emotional problems in children and adolescents with operated congenital heart disease*. Eur Heart J, 1998. **19**(5): p. 801-7.
73. McCrindle, B.W., R.V. Williams, P.D. Mitchell, D.T. Hsu, S.M. Paridon, A.M. Atz, J.S. Li, and J.W. Newburger, *Relationship of patient and medical characteristics to health status in children and adolescents after the Fontan procedure*. Circulation, 2006. **113**(8): p. 1123-9.
74. Ekman-Joelsson, B.M., L. Berntsson, and J. Sunnegardh, *Quality of life in children with pulmonary atresia and intact ventricular septum*. Cardiol Young, 2004. **14**(6): p. 615-21.
75. Beery, K.E., *Revised administration, scoring and teaching manual for the Developmental Test of Visuo-motor Integration*. 1989, Cleveland, OH: Modern Curriculum Press.
76. Melchers, P. and U. Preuß, *K-ABC: Kaufman-Assessment Battery for Children (dt. Fassung von Melchers und Preuß 2001) Interpretationshandbuch* 6. Auflage ed. 2003, Amsterdam, Lisse, Frankfurt: Swets und Zeitlinger.
77. Melchers, P. and U. Preuß, *K-ABC: Kaufman-Assessment Battery for Children (dt. Fassung von Melchers und Preuß 2001) Auswertungshandbuch*. 6. Auflage ed. 2003, Amsterdam, Lisse, Frankfurt: Swets und Zeitlinger.
78. Flynn, J.R., *Massive IQ gains in 14 nations: What IQ tests really measure*. Psychological Bulletin, 1987. **101**(2): p. 171-191.
79. Herpertz-Dahlmann B, K.W., Ziegert B, Neuss A *Psychische Auffälligkeiten von Kindern und Jugendlichen in der allgemeinärztlichen Praxis: Wer ist behandlungsbedürftig?* . Dtsch Ärztebl, 2002. **21**(99): p. 1436–1441.
80. Ravens-Sieberer, U. and M. Bullinger, *KINDL R Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen Revidierte Form Manual*. 2000.

81. Castell, R.M., R. ; Biener, A. ; Artner, K. ; Dilling, H. ; Weyerer, S., *Sprach- und Intelligenzleistungen gegenüber sozialer Schicht und Familiensituation*. Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie. - 34., 1985. **4**: p. 120-123.
82. Winkler, J., *Die Messung des sozialen Status mit Hilfe eines Index in den Gesundheitssurveys der DHP*. RKI-Schriften, 1998. **1**: p. 69-73.
83. My BMI 4 kids Homepage. <http://www.mybmi.de/service/index.php>: *Berechnung der Perzentile und SDS-Werte nach K. Kromeyer-Hauschild, M. Wabitsch, D. Kunze et al. in Monatsschrift Kinderheilkunde 149 (2001) 807ff.* 05.07.2011].
84. Scallan, M.J., *Cerebral injury during paediatric heart surgery: perfusion issues*. Perfusion, 2004. **19**(4): p. 221-8.
85. Ditsworth, D., M.A. Priestley, A.W. Loepke, C. Ramamoorthy, J. McCann, L. Staple, and C.D. Kurth, *Apoptotic neuronal death following deep hypothermic circulatory arrest in piglets*. Anesthesiology, 2003. **98**(5): p. 1119-27.
86. Wernovsky, G., *Improving neurologic and quality-of-life outcomes in children with congenital heart disease: past, present, and future*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008. **135**(2): p. 240-2, 242 e1-2.
87. Glauser, T.A., L.B. Rorke, P.M. Weinberg, and R.R. Clancy, *Acquired neuropathologic lesions associated with the hypoplastic left heart syndrome*. Pediatrics, 1990. **85**(6): p. 991-1000.
88. Langley, S.M., P.J. Chai, S.E. Miller, J.R. Mault, J.J. Jagers, S.S. Tsui, A.J. Lodge, A. Lefurgey, and R.M. Ungerleider, *Intermittent perfusion protects the brain during deep hypothermic circulatory arrest*. Ann Thorac Surg, 1999. **68**(1): p. 4-12; discussion 12-3.
89. du Plessis, A.J. and M.V. Johnston, *The pursuit of effective neuroprotection during infant cardiac surgery*. Semin Pediatr Neurol., 1999. **6**(1): p. 55-63.
90. Taylor, K.M., *Central nervous system effects of cardiopulmonary bypass*. Ann Thorac Surg, 1998. **66**(5 Suppl): p. S20-4; discussion S25-8.
91. Swain, J.A., T.J. McDonald, Jr., P.K. Griffith, R.S. Balaban, R.E. Clark, and T. Ceckler, *Low-flow hypothermic cardiopulmonary bypass protects the brain*. J Thorac Cardiovasc Surg., 1991. **102**(1): p. 76-83; discussion 83-4.
92. Pigula, F.A., R.D. Siewers, and E.M. Nemoto, *Regional perfusion of the brain during neonatal aortic arch reconstruction*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1999. **117**(5): p. 1023-4.
93. Ungerleider, R.M. and J.W. Gaynor, *The Boston Circulatory Arrest Study: an analysis*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004. **127**(5): p. 1256-61.
94. Donofrio, M.T., Y.A. Bremer, R.M. Schieken, C. Gennings, L.D. Morton, B.W. Eidem, F. Cetta, C.B. Falkensammer, J.C. Huhta, and C.S. Kleinman, *Autoregulation of cerebral blood flow in fetuses with congenital heart disease: the brain sparing effect*. Pediatr Cardiol, 2003. **24**(5): p. 436-43.
95. Donofrio, M.T. and A.N. Massaro, *Impact of congenital heart disease on brain development and neurodevelopmental outcome*. Int J Pediatr, 2010. **2010**.
96. Shillingford, A.J., R.F. Ittenbach, B.S. Marino, J. Rychik, R.R. Clancy, T.L. Spray, J.W. Gaynor, and G. Wernovsky, *Aortic morphometry and microcephaly in hypoplastic left heart syndrome*. Cardiol Young, 2007. **17**(2): p. 189-95.
97. Miller, S.P., P.S. McQuillen, S. Hamrick, D. Xu, D.V. Glidden, N. Charlton, T. Karl, A. Azakie, D.M. Ferriero, A.J. Barkovich, and D.B. Vigneron, *Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease*. N Engl J Med, 2007. **357**(19): p. 1928-38.
98. Hinton, R.B., G. Andelfinger, P. Sekar, A.C. Hinton, R.L. Gendron, E.C. Michelfelder, Y. Robitaille, and D.W. Benson, *Prenatal head growth and white matter injury in hypoplastic left heart syndrome*. Pediatr Res, 2008. **64**(4): p. 364-9.
99. Licht, D.J., J. Wang, D.W. Silvestre, S.C. Nicolson, L.M. Montenegro, G. Wernovsky, S. Tabbutt, S.M. Durning, D.M. Shera, J.W. Gaynor, T.L. Spray, R.R. Clancy, R.A. Zimmerman, and J.A. Detre, *Preoperative cerebral blood flow is diminished in neonates with severe congenital heart defects*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004. **128**(6): p. 841-9.
100. Limperopoulos, C., A. Majnemer, M.I. Shevell, B. Rosenblatt, C. Rohlicek, and C. Tchervenkov, *Neurologic status of newborns with congenital heart defects before open heart surgery*. Pediatrics, 1999. **103**(2): p. 402-8.
101. Limperopoulos, C., A. Majnemer, B. Rosenblatt, M.I. Shevell, C. Rohlicek, C. Tchervenkov, and R. Gottesman, *Association between electroencephalographic findings and neurologic status in infants with congenital heart defects*. J Child Neurol, 2001. **16**(7): p. 471-6.
102. Clancy, R.R., U. Sharif, R. Ichord, T.L. Spray, S. Nicolson, S. Tabbutt, G. Wernovsky, and J.W. Gaynor, *Electrographic neonatal seizures after infant heart surgery*. Epilepsia, 2005. **46**(1): p. 84-90.

103. Clancy, R.R., S.A. McGaurn, G. Wernovsky, J.W. Gaynor, T.L. Spray, W.I. Norwood, M.L. Jacobs, and J.E. Goin, *Risk of seizures in survivors of newborn heart surgery using deep hypothermic circulatory arrest*. Pediatrics, 2003. **111**(3): p. 592-601.
104. Galli, K.K., R.A. Zimmerman, G.P. Jarvik, G. Wernovsky, M.K. Kuypers, R.R. Clancy, L.M. Montenegro, W.T. Mahle, M.F. Newman, A.M. Saunders, S.C. Nicolson, T.L. Spray, and J.W. Gaynor, *Periventricular leukomalacia is common after neonatal cardiac surgery*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004. **127**(3): p. 692-704.
105. Mahle, W.T., R.R. Clancy, S.P. McGaurn, J.E. Goin, and B.J. Clark, *Impact of prenatal diagnosis on survival and early neurologic morbidity in neonates with the hypoplastic left heart syndrome*. Pediatrics, 2001. **107**(6): p. 1277-82.
106. Newburger, J.W., D. Wypij, D.C. Bellinger, A.J. du Plessis, K.C. Kuban, L.A. Rappaport, D. Almirall, D.L. Wessel, R.A. Jonas, and G. Wernovsky, *Length of stay after infant heart surgery is related to cognitive outcome at age 8 years*. J Pediatr, 2003. **143**(1): p. 67-73.
107. Williams, D.L., A.C. Gelijns, A.J. Moskowitz, A.D. Weinberg, J.H. Ng, E. Crawford, C.J. Hayes, and J.M. Quaegebeur, *Hypoplastic left heart syndrome: valuing the survival*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2000. **119**(4 Pt 1): p. 720-31.
108. Diener, E. and C. Diener, *Most People Are Happy*. Psychological Science, 1996. **7**(3): p. 181-185.
109. Staudinger, U.M., *Viele Gründe sprechen dagegen, und trotzdem geht es vielen Menschen gut : das Paradox des subjektiven Wohlbefindens*. Psychologische Rundschau, 2000. **Jg. 51**(H. 4): p. 185-197.

Abbildungen

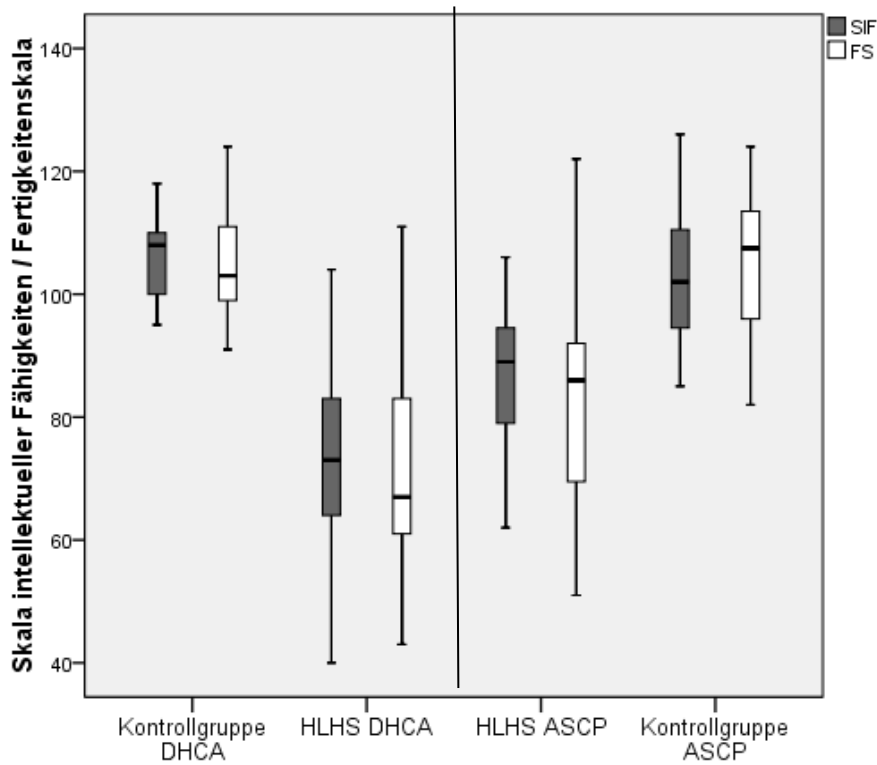


Abbildung 5:

Darstellung der Ergebnisse des K-ABC getrennt nach der Skala intellektueller Fähigkeiten (SIF) und der Fertigkeitenkala (FS).

SIF: DHCA vs. Kontrollgruppe DHCA: $p < 0,001$; ASCP vs. ASCP-Kontrollgruppe: $p < 0,001$
DHCA vs. ASCP-Patienten: $p = 0,006$

FS: DHCA vs. Kontrollgruppe DHCA: $p < 0,001$; ASCP vs. ASCP-Kontrollgruppe: $p < 0,001$
DHCA vs. ASCP-Patienten: $p = 0,016$

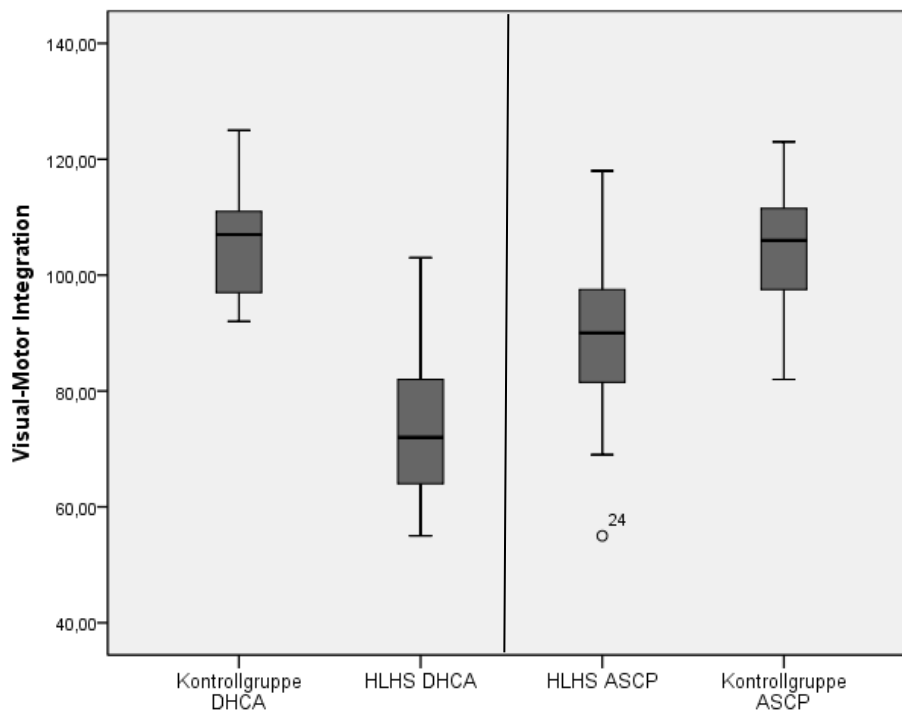


Abbildung 6:

Darstellung der Ergebnisse des Tests of Visual-Motor-Integration (VMI)

DHCA vs. Kontrollgruppe DHCA: $p < 0,001$; ASCP vs. ASCP-Kontrollgruppe: $p < 0,001$
DHCA vs. ASCP-Patienten: $p < 0,001$

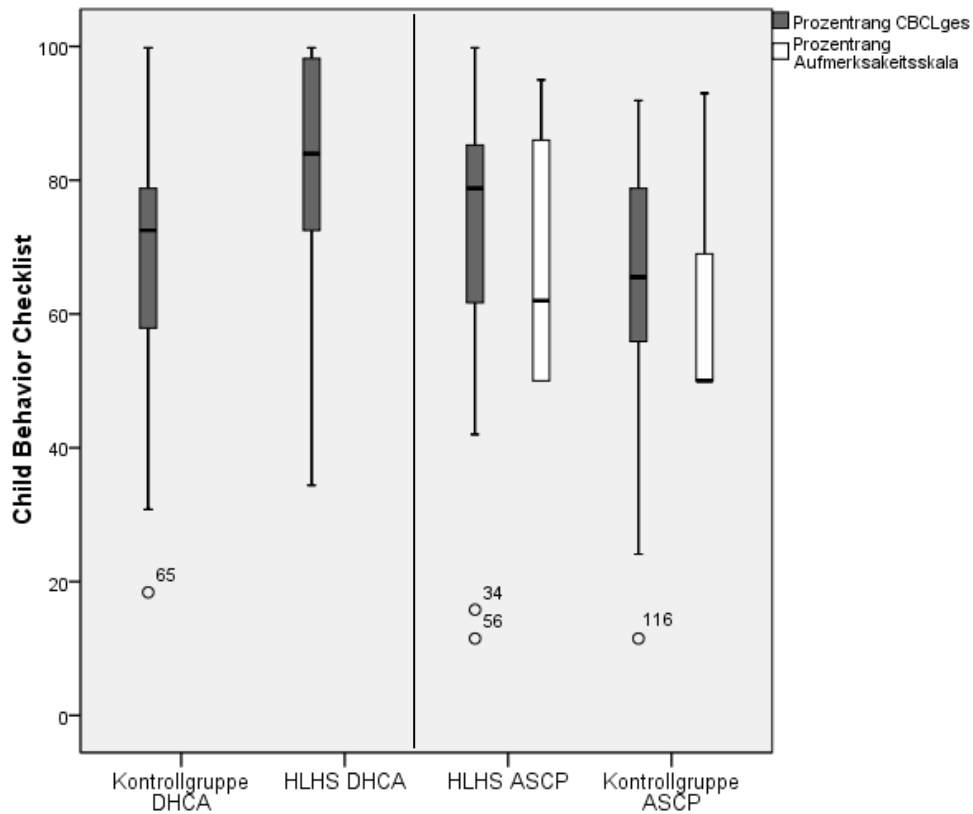


Abbildung 7:

Darstellung der Ergebnisse der Child Behavior Checklist, sowohl für den Gesamtwert als auch für die Skala Aufmerksamkeitsprobleme
 DHCA vs. Kontrollgruppe DHCA: $p=0,036$; ASCP vs. ASCP-Kontrollgruppe: $p=0,024$
 DHCA vs. ASCP-Patienten: $p=0,2$

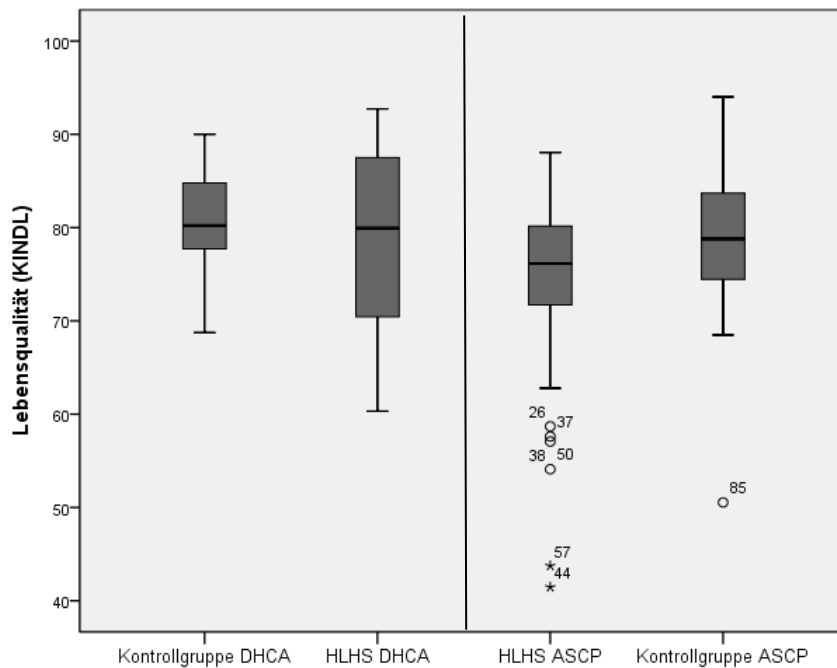


Abbildung 8:

Darstellung der Ergebnisse der Lebensqualität (KINDL-Fragebogen)
 DHCA vs. Kontrollgruppe DHCA: $p=0,50$; ASCP vs. ASCP-Kontrollgruppe: $p=0,067$
 DHCA vs. ASCP-Patienten: $pp=0,10$

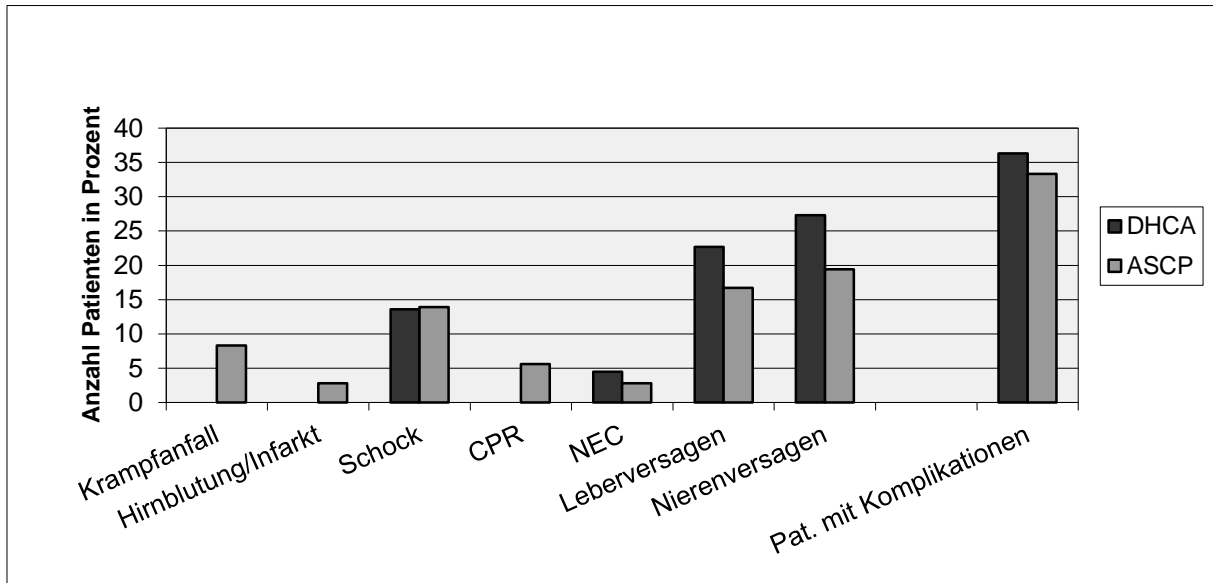


Abbildung 9:
Komplikationen vor der Norwood-Operation

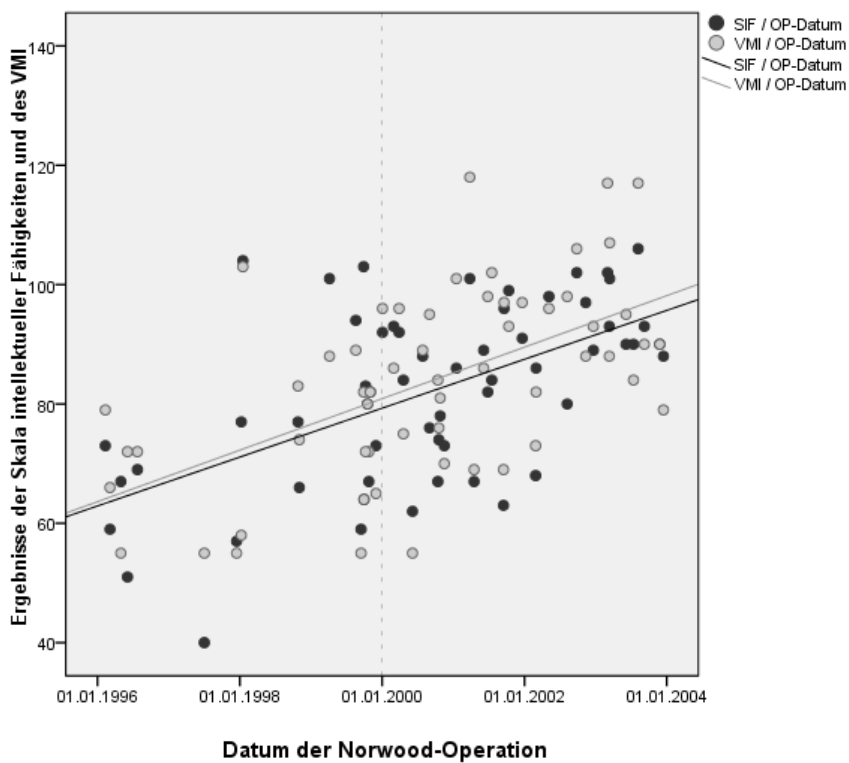


Abbildung 10:
Korrelation der Skala intellektueller Fähigkeiten und des VMI mit dem OP-Datum der Norwood-Operation, gestrichelte Linie: Umstieg von DHCA auf ASCP.
DHCA: SIF $p=0,006$, $r=0,527$
VMI $p=0,043$, $r=0,374$
ASCP: SIF $p=0,001$, $r=0,517$
VMI $p=0,025$, $r=0,330$

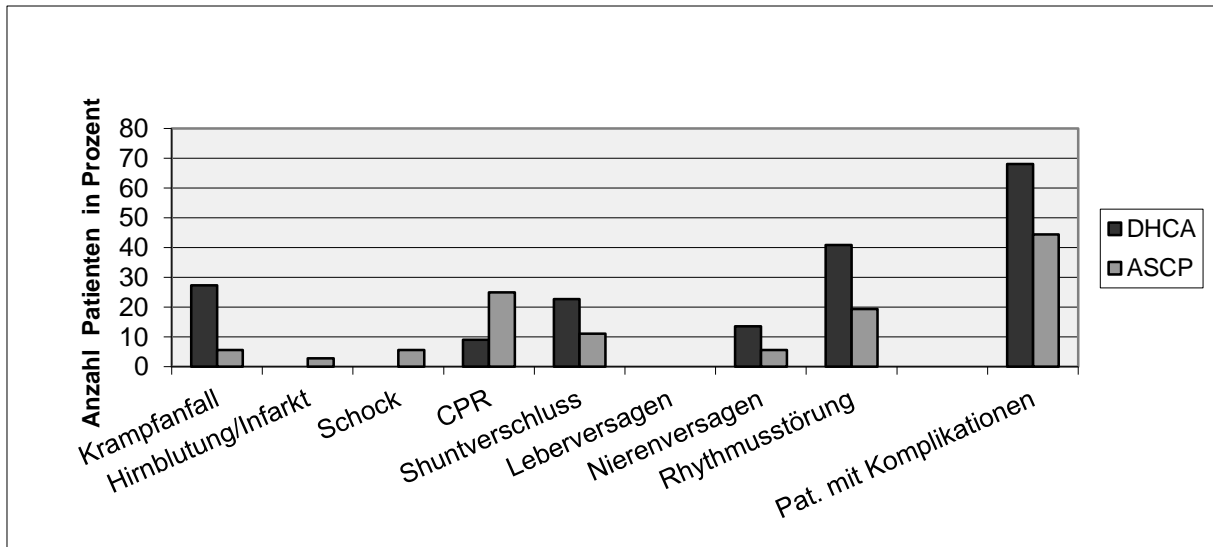


Abbildung 11: Komplikationen in der postoperativen Phase der Norwood-Operation.

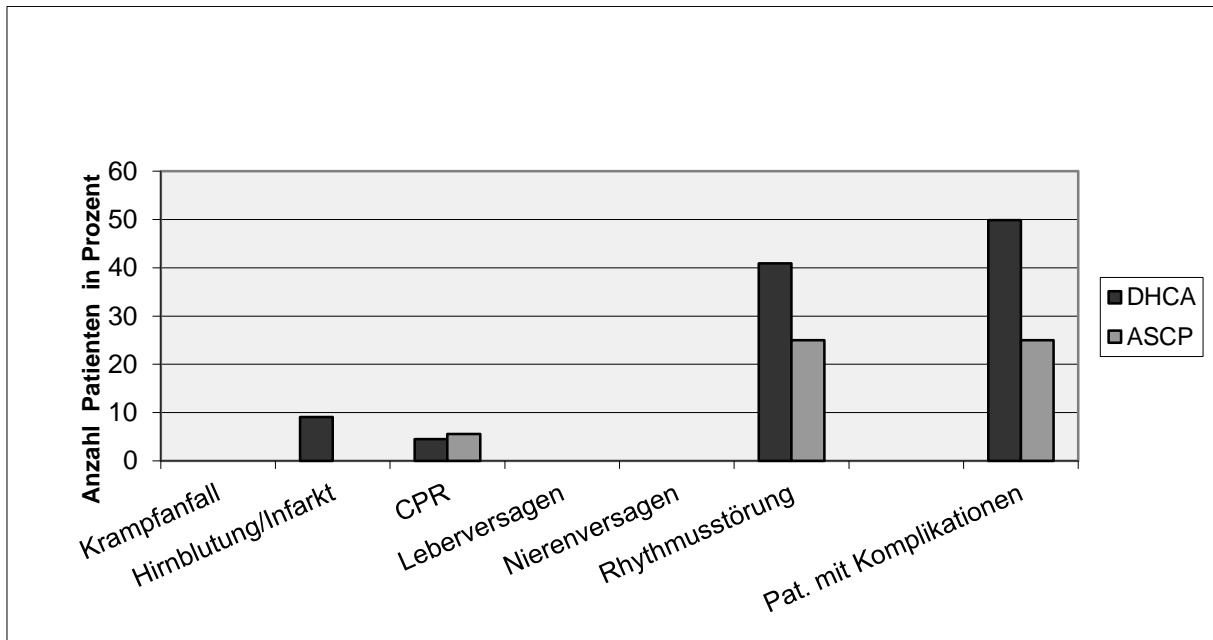


Abbildung 12: Komplikationen in der postoperativen Phase der oberen cavopulmonalen Anastomose.

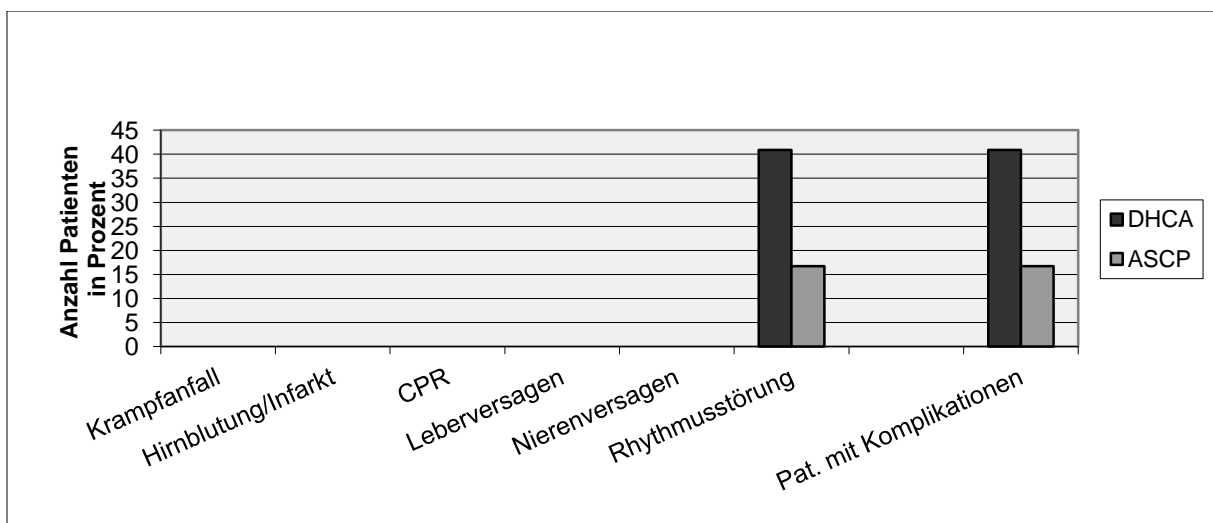


Abbildung 13: Komplikationen in der postoperativen Phase der totalen cavopulmonalen Anastomose.

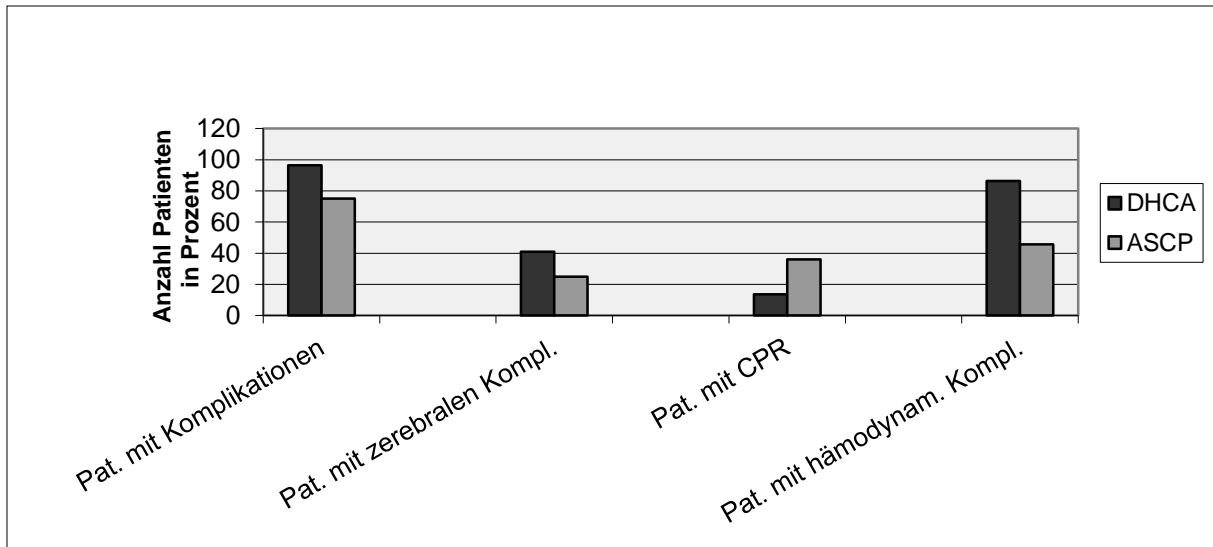


Abbildung 14: Darstellung des Anteils der Patienten mit Komplikationen, Patienten mit zerebralen, reanimationspflichtigen und hämodynamischen Komplikationen.

Tabellen

Test	Kontrolle DHCA	HLHS DHCA	DHCA / Kontrollen
	Mittelwert \pm SD (Min-Max)	Mittelwert \pm SD (Min-Max)	p-Wert
SIF	106,2 \pm 7,0 (95-118)	74,4 \pm 17,0 (40-104)	0,000**
FS	105,8 \pm 9,5 (91-124)	70,7 \pm 17,8 (43-111)	0,000**
VMI	105,5 \pm 9,0 (92-125)	73,5 \pm 13,7 (55-103)	0,000**
CBCLges.	66,5 \pm 21,6 (18-99,8)	78,8 \pm 20,8 (34-99,8)	0,036*
CBCL Aufmerksamkeits- probleme	keine Daten	keine Daten	keine Daten
KINDL	80,7 \pm 5,4 (69-90)	78,0 \pm 10,1 (60-93)	0,508

Table 1: Parameter der kognitiven Entwicklung DHCA-Patienten vs. zugehörige Kontrollgruppe

Mittelwerte und Standardabweichung, sowie Minimum und Maximum der getesteten Parameter,

p-Werte (Mann-Whitney-U-Test)

SIF: Skala intellektueller Fähigkeiten; FS: Fertigkeitenskala; VMI: Developmental Test of Visual-Motor-Integration;

CBCL gesamt: Child Behavior Checklist Gesamtwert, Angabe als Prozentrang; CBCL Aufmerksamkeitsprobleme: Unterskala der Child Behavior Checklist, Angabe als Prozentrang; KINDL: Fragebogen Lebensqualität,

Standard Scores für SIF, FS und VMI 100 \pm 15; KINDL 76.83 \pm 8,63 für Mädchen und 76.67 \pm 8,66 für Jungen.

* signifikanter p-Wert $p \leq 0,05$

** hochsignifikanter p-Wert $p \leq 0,005$

Test	Kontrolle ASCP	HLHS ASCP	ASCP / Kontrollen
	Mittelwert \pm SD (Min-Max)	Mittelwert \pm SD (Min-Max)	p-Wert
SIF	102,8 \pm 10,2 (85-126)	86,6 \pm 11,7 (62-106)	0,000**
FS	105,1 \pm 11,0 (82-124)	83,3 \pm 17,3 (51-122)	0,000**
VMI	104,4 \pm 10,1 (82-123)	90,0 \pm 14,1 (55-118)	0,000**
CBCLges.	63,1 \pm 19,7 (11-91,9)	72,4 \pm 21,0 (11-99,8)	0,024*
CBCL Aufmerksamkeits- probleme	59,2 \pm 13,1 (50-93)	66,8 \pm 17,2 (50-95)	0,063
KINDL	78,4 \pm 8,0 (50-94)	73,0 \pm 11,2 (41-88)	0,067

Table 2: Parameter der kognitiven Entwicklung ASCP-Patienten vs. zugehörige Kontrollgruppe

Mittelwerte und Standardabweichung, sowie Minimum und Maximum der getesteten Parameter,

p-Werte (Mann-Whitney-U-Test)

SIF: Skala intellektueller Fähigkeiten; FS: Fertigkeitenskala; VMI: Developmental Test of Visual-Motor-Integration;

CBCL gesamt: Child Behavior Checklist Gesamtwert, Angabe als Prozentrang; CBCL Aufmerksamkeitsprobleme: Unterskala der Child Behavior Checklist, Angabe als Prozentrang; KINDL: Fragebogen Lebensqualität,

Standard Scores für SIF, FS und VMI 100 \pm 15; KINDL 76.83 \pm 8,63 für Mädchen und 76.67 \pm 8,66 für Jungen.

* signifikanter p-Wert $p \leq 0,05$

** hochsignifikanter p-Wert $p \leq 0,005$

Test	HLHS DHCA	HLHS ASCP	DHCA / ASCP
	Mittelwert \pm SD (Min-Max)	Mittelwert \pm SD (Min-Max)	p-Wert
SIF	74,4 \pm 17,0 (40-104)	86,6 \pm 11,7 (62-106)	0,006*
FS	70,7 \pm 17,8 (43-111)	83,3 \pm 17,3 (51-122)	0,016*
VMI	73,5 \pm 13,7 (55-103)	90,0 \pm 14,1 (55-118)	0,000**
CBCLges.	78,8 \pm 20,8 (34-99,8)	72,4 \pm 21,0 (11-99,8)	0,200
CBCL Aufmerksamkeits- probleme	keine Daten	66,8 \pm 17,2 (50-95)	keine Daten
KINDL	78,0 \pm 10,1 (60-93)	73,0 \pm 11,2 (41-88)	0,108

Table 3: Parameter der kognitiven Entwicklung DHCA-Patienten vs. ASCP Patienten

Mittelwerte und Standardabweichung, sowie Minimum und Maximum der getesteten Parameter,

p-Werte (Mann-Whitney-U-Test)

SIF: Skala intellektueller Fähigkeiten; FS: Fertigkeitenskala; VMI: Developmental Test of Visual-Motor-Integration;

CBCL gesamt: Child Behavior Checklist Gesamtwert, Angabe als Prozentrang; CBCL Aufmerksamkeitsprobleme: Unterskala der Child Behavior Checklist, Angabe als Prozentrang; KINDL: Fragebogen Lebensqualität,

Standard Scores für SIF, FS und VMI 100 \pm 15; KINDL 76.83 \pm 8,63 für Mädchen und 76.67 \pm 8,66 für Jungen.

* signifikanter p-Wert $p \leq 0,05$

** hochsignifikanter p-Wert $p \leq 0,005$

	Kontrolle DHCA	HLHS DHCA
Unterschicht (SES 3-8 Punkte)	4,8%	9,1%
Mittelschicht (SES 9 -14 Punkte)	19%	40,9%
Oberschicht (SES 15-21 Punkte)	76,2%	50%

Tabelle 4: Darstellung der Verteilung der Schichtzugehörigkeit
DHCA-Gruppe und Kontrollgruppe
p-Wert (Chi-Quadrat-Test) der sozialen Schicht: 0,206

	Kontrolle ASCP	HLHS ASCP
Unterschicht (SES 3-8 Punkte)	0%	8,3%
Mittelschicht (SES 9 -14 Punkte)	33,3%	41,7%
Oberschicht (SES 15-21 Punkte)	66,7%	50%

Tabelle 5: Darstellung der Verteilung der Schichtzugehörigkeit
ASCP-Gruppe und Kontrollgruppe
p-Wert (Chi-Quadrat-Test) der sozialen Schicht: 0,123

	HLHS DHCA	HLHS ASCP
Unterschicht (SES 3-8 Punkte)	9,1%	8,3%
Mittelschicht (SES 9 -14 Punkte)	40,9%	41,7%
Oberschicht (SES 15-21 Punkte)	50%	50%

Tabelle 6: Darstellung der Verteilung der Schichtzugehörigkeit
DHCA-Gruppe und ASCP-Gruppe
p-Wert (Chi-Quadrat-Test) der sozialen Schicht: 0,995

Erhobene Parameter		HLHS DHCA	HLHS SKP	p-Werte
		Mittelwert ± SD (Min-Max)	Mittelwert ± SD (Min-Max)	
Präoperativ	Aorta Asc. Durchmesser (mm)	3,79 ± 1,6 (1,5-7)	3,24 ± 1,5 (1,7-7)	0,161
	Komplikationsindex präop.	0,75 ± 1,0 (0-3)	0,67 ± 1,2 (0-5)	0,51
Norwood	Alter (Tage)	8 ± 4,52 (4-22)	10,5 ± 8,7 (3-47)	0,252
	DHCA-Dauer (Minuten)	63,6 ± 15,4 (38-102)	9,5 ± 8,0 (0-36)	< 0,001**
	CPB-Dauer (Minuten)	82 ± 55 (31-305)	150 ± 39 (107-265)	< 0,001**
	Komplikationsindex postop.	1,21 ± 0,91 (0-3)	0,75 ± 0,99 (0-3)	0,0146
	Beatmung postoperativ (Std.)	115,6 ± 66,8 (26-265)	75,3 ± 53,7 (20-293)	0,023*
	Pos. inotrope Medikamente postoperativ (Stunden)	91,3 ± 39,7 (36 -144)	74,8 ± 30,6 (24-144)	0,213
Hemifontan	Alter (Tage)	184 ± 56 (98 -235)	145 ± 41 (77-266)	0,007*
	Sättigung bei Aufnahme (%)	75,7 ± 4,4 (70-84)	76,3 ± 6,15 (65-89)	0,92
	DHCA-Dauer (Minuten)	32,0 ± 20,8 (0-73)	4 ± 7,2 (0-27)	< 0,001**
	CPB-Dauer (Minuten)	112,70 ± 31,7 (53-152)	147,6 ± 21,0 (119-201)	< 0,001**
	Komplikationsindex postop.	0,57 ± 0,59 (0-2)	0,31 ± 0,57 (0-2)	0,063
TCPC	Alter bei (Tage)	977 ± 307 (339-1988)	804 ± 351 (527-1788)	0,059
	Sättigung bei Aufnahme (%)	81,3 ± 4,5 (74-86)	82,1 ± 6,2 (73-93)	0,504
	DHCA-Dauer (Minuten) (nur 5 Patienten mit DHCA)	10,0 ± 19,2 (0-60)	keine DHCA	< 0,001**
	CPB-Dauer (Minuten)	95,67 ± 37,3 (50-232)	92,2 ± 25,3 (59-160)	0,864
	Komplikationsindex postop.	0,41 ± 0,50 (0-1)	0,17 ± 0,37 (0-1)	0,063
Kumulativ	Kumulative DHCA-Zeit (Min.)	104,8 ± 44,6 (51-188)	13,4 ± 12,4 (0-63)	< 0,001**
	Kumulative CPB-Zeit (Min.)	296,2 ± 66,3 (164-266)	390,4 ± 59,3 (321-556)	< 0,001**
Test	Alter (Monate)	79 ± 17,5 (62-111)	56,5 ± 9,2 (46-82)	0,001**
	Sättigung (%)	92,7 ± 4,9 (83-98)	92,0 ± 5,5 (80-98)	0,88

Tabelle 7: Mittelwerte und Standardabweichung, sowie Minimum und Maximum der erhobenen Daten, p-Werte (Mann-Whitney-U-Test) der erhobenen Daten

* signifikanter p-Wert $p \leq 0,05$

** hochsignifikanter p-Wert $p \leq 0,005$

Korrelationen DHCA- Patienten (n=22)			GS SIF	GS FS	VMI	CBCL Gesamt
Präoperativ	Komplikations- index	Korrelation	-0,376*	-0,475*	-0,105	0,201
		Signifikanz	0,042	0,013	0,320	0,185
	Aorta ascendens Durchmesser	Korrelation	-0,470*	-0,452*	-0,449*	0,350
		Signifikanz	0,013	0,017	0,018	0,054
Norwood	DHCA-Dauer	Korrelation	-,620**	-0,432*	-0,365	0,628**
		Signifikanz	0,001	0,025	0,052	0,001
	CPB-Dauer	Korrelation	0,412*	0,203	0,403*	-0,428*
		Signifikanz	0,036	0,196	0,039	0,030
	Komplikations- index	Korrelation	-0,443*	-0,244	-0,410*	0,122
		Signifikanz	0,029	0,157	0,040	0,310
	Operations- jahr	Korrelation	0,527*	0,366*	0,374*	-0,197
		Signifikanz	0,006	0,047	0,043	0,190
Hemifontan	DHCA-Dauer	Korrelation	-0,423*	-0,334	-0,296	0,003
		Signifikanz	0,028	0,069	0,097	0,496
	CPB-Dauer	Korrelation	0,543*	0,446*	0,258	-0,238
		Signifikanz	0,006	0,021	0,130	0,149
	Sättigung bei Aufnahme	Korrelation	-0,185	-0,011	-0,142	0,067
		Signifikanz	0,218	0,482	0,275	0,389
	Komplikations- index	Korrelation	-0,017	-0,076	0,006	0,179
		Signifikanz	0,470	0,368	0,489	0,212
TCPC	DHCA-Dauer	Korrelation	-0,496**	-0,390*	-0,294	0,187
		Signifikanz	0,009	0,036	0,092	0,203
	CPB-Dauer	Korrelation	-0,115	-0,158	-0,185	-0,157
		Signifikanz	0,305	0,241	0,205	0,243
	Sättigung bei Aufnahme	Korrelation	0,085	0,150	0,024	-0,161
		Signifikanz	0,354	0,252	0,459	0,237
	Komplikations- index	Korrelation	-0,160	-0,146	-0,257	-0,182
		Signifikanz	0,238	0,258	0,125	0,208
Kumulativ	DHCA-Dauer	Korrelation	-0,660**	-0,479*	-0,432*	0,324
		Signifikanz	0,000	0,012	0,022	0,071
	CPB-Dauer	Korrelation	-0,058	-0,129	-0,074	-0,059
		Signifikanz	0,399	0,284	0,372	0,397
	Komplikations- index	Korrelation	-0,531**	-0,485*	-0,424*	0,240
		Signifikanz	0,01	0,018	0,035	0,161
Test	Sättigung	Korrelation	0,490*	0,387*	0,589**	-0,445*
		Signifikanz	0,010	0,038	0,002	0,019

Tabelle 8: Korrelationen und deren Signifikanz der präoperativen, perioperativen und postoperativen sowie kumulativen Variablen mit den getesteten Parametern der Intelligenzentwicklung für die DHCA-Gruppe

SIF: Skala intellektueller Fähigkeiten, FS: Fertigkeitenskala,

VMI: Developmental Test of Visual-Motor-Integration, CBCLgesamt: Child Behavior Checklist Gesamtwert.

Korrelationen nach Spearman

* signifikanter p-Wert $p \leq 0,05$

** hochsignifikanter p-Wert $p \leq 0,005$

Korrelationen ASCP- Patienten (n=36)						
			GS SIF	GS FS	VMI	CBCL Gesamt
Präoperativ	Komplikations- index	Korrelation	-0,230	-0,328*	-0,077	-0,105
		Signifikanz	0,088	0,025	0,328	0,272
	Aorta ascendens Durchmesser	Korrelation	-0,141	-0,047	-0,030	-0,291*
		Signifikanz	0,206	0,392	0,432	0,043
Norwood	DHCA-Dauer	Korrelation	-0,066	-0,046	0,037	0,011
		Signifikanz	0,350	0,395	0,415	0,474
	CPB-Dauer	Korrelation	0,046	0,106	0,033	-0,121
		Signifikanz	0,396	0,269	0,424	0,240
	Komplikations- index	Korrelation	-0,010	-0,043	0,004	0,093
		Signifikanz	0,477	0,401	0,491	0,294
	Operations- jahr	Korrelation	0,517**	0,238	0,330*	-0,084
		Signifikanz	0,001	0,081	0,025	0,313
Hemifontan	DHCA-Dauer	Korrelation	-0,353*	-0,253	-0,350*	0,082
		Signifikanz	0,017	0,069	0,018	0,316
	CPB-Dauer	Korrelation	0,166	0,038	0,201	0,122
		Signifikanz	0,167	0,412	0,119	0,239
	Sättigung bei Aufnahme	Korrelation	-0,185	-0,011	-0,142	0,067
		Signifikanz	0,218	0,482	0,275	0,389
	Komplikations- index	Korrelation	0,191	-0,060	0,080	-0,084
		Signifikanz	0,133	0,364	0,322	0,314
TCPC	DHCA-Dauer	Korrelation		Keine	DHCA	erfolgt
		Signifikanz				
	CPB-Dauer	Korrelation	-0,123	-0,041	-0,022	-0,099
		Signifikanz	0,238	0,406	0,450	0,284
	Sättigung bei Aufnahme	Korrelation	0,156	0,339*	0,246	-0,168
		Signifikanz	0,185	0,023	0,077	0,167
	Komplikations- index	Korrelation	-0,079	-0,169	-0,158	0,022
		Signifikanz	0,323	0,162	0,179	0,450
Kumulativ	DHCA-Dauer	Korrelation	-0,322*	-0,203	-0,211	0,102
		Signifikanz	0,028	0,117	0,108	0,278
	CPB-Dauer	Korrelation	0,039	0,064	0,110	-0,004
		Signifikanz	0,412	0,355	0,261	0,492
	Komplikations- index	Korrelation	-0,227	-0,364*	-0,047	-0,099
		Signifikanz	0,092	0,015	0,392	0,283
Test	Sättigung	Korrelation	-0,053	-0,074	0,227	-0,080
		Signifikanz	0,382	0,337	0,095	0,325

Tabelle 9: Korrelationen und deren Signifikanz der präoperativen, perioperativen und postoperativen sowie kumulativen Variablen mit den getesteten Parametern der Intelligenzentwicklung für die ASCP-Gruppe

SIF: Skala intellektueller Fähigkeiten, FS: Fertigkeitenskala,

VMI: Developmental Test of Visual-Motor-Integration, CBCLgesamt: Child Behavior Checklist Gesamtwert.

Korrelationen nach Spearman

* signifikanter p-Wert $p \leq 0,05$

** hochsignifikanter p-Wert $p \leq 0,005$

Korrelationen Komplikationen DHCA- Patienten (n=22)						
		GS SIF	GS FS	VMI	CBCL Gesamt	Kindl
Zerebrale Komplikationen	Korrelation	-0,190	-0,177	-0,175	0,355	- 0,077
	Signifikanz	0,217	0,234	0,235	0,068	0,388
Hämodynam. Komplikationen	Korrelation	-0,231	-0,223	0,332	-0,062	-0,148
	Signifikanz	0,170	0,179	0,082	0,400	0,292
CPR	Korrelation	-,266	-0,157	-0,473*	0,454*	-0,410
	Signifikanz	0,135	0,261	0,02	0,025	0,052
Komplikations- index	Korrelation	-0,531**	-0,485*	-0,424*	0,240	0,334
	Signifikanz	0,01	0,018	0,035	0,161	0,103

Tabelle 10: Korrelationen und deren Signifikanz der Komplikationsindices mit den getesteten Parametern der Intelligenzentwicklung für die DHCA-Gruppe

SIF: Skala intellektueller Fähigkeiten, FS: Fertigkeitenskala,
VMI: Developmental Test of Visual-Motor-Integration, CBCLgesamt: Child Behavior Checklist Gesamtwert, KINDL: Fragebogen Lebensqualität.

Korrelationen nach Spearman

* signifikanter p-Wert $p \leq 0,05$

** hochsignifikanter p-Wert $p \leq 0,005$

Korrelationen Komplikationen ASCP- Patienten (n=36)						
		GS SIF	GS FS	VMI	CBCL Gesamt	Kindl
Cerebrale Komplikationen	Korrelation	-0,359*	-0,392*	-0,125	0,105	- 0,334*
	Signifikanz	0,016	0,009	0,234	0,271	0,025
Hämodynam. Komplikationen	Korrelation	-0,061	-0,217	-0,078	0,008	0,156
	Signifikanz	0,362	0,102	0,326	0,482	0,184
CPR	Korrelation	-0,183	-0,242	-0,169	0,054	-0,031
	Signifikanz	0,143	0,077	0,162	0,378	0,430
Komplikations- index	Korrelation	-0,227	-0,364*	-0,047	-0,099	0,042
	Signifikanz	0,092	0,015	0,392	0,283	0,405

Tabelle 11: Korrelationen und deren Signifikanz der Komplikationsindices mit den getesteten Parametern der Intelligenzentwicklung für die ASCP-Gruppe

SIF: Skala intellektueller Fähigkeiten, FS: Fertigkeitenskala,
VMI: Developmental Test of Visual-Motor-Integration, CBCLgesamt: Child Behavior Checklist Gesamtwert, KINDL: Fragebogen Lebensqualität.

Korrelationen nach Spearman

* signifikanter p-Wert $p \leq 0,05$

** hochsignifikanter p-Wert $p \leq 0,005$

	HLHS DHCA	HLHS ASCP	DHCA / ASCP
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	p-Wert
Zerebrale Komplikationen	0,50 \pm 0,67	0,31 \pm 0,57	0,114
Hämodynamische Komplikationen	1,64 \pm 1,0	0,94 \pm 1,0	0,01*
CPR	0,14 \pm 0,35	0,47 \pm 0,69	0,044*
Komplikationsindex gesamt	2,27 \pm 1,3	1,18 \pm 1,5	0,023*

Tabelle 12: Komplikationen und p-Werte (Mann-Whitney-U-Test) der Komplikationen

* signifikanter p-Wert $p \leq 0,05$

** hochsignifikanter p-Wert $p \leq 0,005$