

Aus der Klinik für Angeborene Herzfehler – Kinderkardiologie
des Deutschen Herzzentrums Berlin

DISSERTATION

Einfluss peri- und postoperativer Risikofaktoren auf die
psychomotorische Entwicklung bei Kindern mit angeborenem Herzfehler

*Influence of peri- and postoperative risk factors on neurodevelopmental
outcomes of children with congenital heart disease*

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Daniel Schwarzer
aus Magdeburg

Datum der Promotion: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Kurzzusammenfassung	7
Abstract	9
1 Einleitung.....	11
1.1 Hintergrund und epidemiologische Relevanz angeborener Herzfehler	11
1.2 Pathophysiologie angeborener Herzfehler	13
1.2.1 Ventrikelseptumdefekt	13
1.2.2 Fallot'sche Tetralogie	14
1.2.3 Transposition der großen Arterien	14
1.3 Psychomotorische Entwicklung von Kindern mit angeborenem Herzfehler	15
1.4 Einflussfaktoren auf die frühkindliche Entwicklung	17
1.4.1 Präoperative Faktoren	17
1.4.1.1 Genetische Faktoren.....	17
1.4.1.2 Klinische Faktoren	18
1.4.2 Perioperative Faktoren	19
1.4.2.1 Operationszeitpunkt	19
1.4.2.2 Herz-Lungen-Maschine.....	20
1.4.2.3 Intraoperative Hypothermie.....	21
1.4.2.4 Perioperative und intensivmedizinische Medikamente	21
1.4.3 Postoperative Faktoren	22
1.4.3.1 Klinische Faktoren	22
1.4.3.2 Soziale Faktoren	23
1.5 Ziel und Fragestellung dieser Arbeit.....	23
2 Methoden	25
2.1 Studiendesign	25

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	26
2.3 Klinische Parameter	26
2.3.1 Präoperative Faktoren.....	26
2.3.2 Perioperative Faktoren.....	27
2.3.3 Postoperative Faktoren	28
2.4 Entwicklungsdaten.....	29
2.5 Einfluss peri- und postoperativer Parameter auf die Entwicklung.....	29
2.6 Statistische Auswertung	30
3 Ergebnisse	32
3.1 Studiengruppe	32
3.2 Präoperative Faktoren	32
3.3 Perioperative Faktoren	35
3.3.1 Operationsbezogene Parameter	35
3.3.2 Peri- und postoperativ applizierte Narkotika, Analgetika und Sedativa	38
3.4 Postoperative Faktoren	39
3.5 Entwicklungsergebnisse des BSID-III	40
3.5.1 Ergebnisse der Gesamtgruppe	40
3.5.2 Ergebnisse der Diagnosegruppen	43
3.6 Einfluss peri- und postoperativer Parameter auf die Entwicklung.....	44
4 Diskussion.....	52
4.1 Interpretation der Ergebnisse und Vergleich mit aktueller Forschung	52
4.1.1 Entwicklungsergebnisse des BSID-III.....	52
4.1.2 Unterschiede in der Entwicklung nach Phänotyp des AHF	55
4.1.3 Unterschiede im klinischen Verlauf nach Phänotyp des AHF	58
4.1.4 Einflussfaktoren auf die Entwicklung	59
4.2 Limitationen	63
4.3 Zusammenfassung und Fazit	64
Literaturverzeichnis	67
Eidesstattliche Versicherung	78

Lebenslauf – Daniel Schwarzer	79
Danksagung.....	81
Bescheinigung – Statistik.....	82

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Präoperative Faktoren	33
Tabelle 2: Assoziierte kardiale Fehlbildungen	34
Tabelle 3: Extrakardiale Fehlbildungen	35
Tabelle 4: Operationsbezogene Parameter.....	36
Tabelle 5: Operationsbezogene Parameter aufgeteilt nach Diagnose	37
Tabelle 6: Peri- und postoperativ applizierte Narkotika, Analgetika und Sedativa	38
Tabelle 7: Peri- und postoperativ applizierte Narkotika, Analgetika und Sedativa aufgeteilt nach Diagnose	39
Tabelle 8: Intubations- und Aufenthaltsdauer	39
Tabelle 9: Intubations- und Aufenthaltsdauer aufgeteilt nach Diagnose	40
Tabelle 10: Ergebnisse des BSID-III	41
Tabelle 11: Ergebnisse des BSID-III aufgeteilt nach Diagnose.....	44

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: „Total CHD Birth Prevalence Over Time“(13).....	12
Abbildung 2: „Schematic representation of developmental abnormalities in children with congenital heart disease.“(9).....	16
Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der Hauptdiagnosen.....	32
Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der kognitiven Entwicklungsergebnisse nach Einteilung in qualitativen Entwicklungsfortschritt.....	41
Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der sprachlichen Entwicklungsergebnisse nach Einteilung in qualitativen Entwicklungsfortschritt.....	42
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der motorischen Entwicklungsergebnisse nach Einteilung in qualitativen Entwicklungsfortschritt.....	43
Abbildung 7: Alter bei Korrektur-OP – BSID-III Skalenwerte.....	45
Abbildung 8: HLM-Dauer – BSID-III Skalenwerte.....	46
Abbildung 9: Niedrigster Hämatokrit-Wert am OP-Tag – BSID-III Skalenwerte.....	46
Abbildung 10: Höchster Laktat-Wert am OP-Tag – BSID-III Skalenwerte.....	47
Abbildung 11: Chloralhydrat-Gesamtdosis – BSID-III Skalenwerte.....	48
Abbildung 12: Benzodiazepin-Äquivalenzdosis – BSID-III Skalenwerte.....	49
Abbildung 13: Intubationsdauer – BSID-III Skalenwerte.....	50
Abbildung 14: Aufenthaltsdauer auf der Kinderintensivstation – BSID-III Skalenwerte.....	50
Abbildung 15: Gesamtdauer des stationären Aufenthalts – BSID-III Skalenwerte.....	51

Abkürzungsverzeichnis

AHF = angeborener Herzfehler

APOE = Apolipoprotein-E-Genotyp

ASD = atrialer Septumdefekt

AVSD = atrioventrikulärer Septumdefekt

BSID = *Bayley Scales of Infant Development Test*

CHD = *congenital heart disease* (angeborener Herzfehler)

DCRV = *double chambered right ventricle* (doppelt gekammert rechter Ventrikel)

DHZZB = Deutsches Herzzentrum Berlin

DORV = *double outlet right ventricle* (rechte Kammer mit zwei Ausgängen)

HLHS = *hypoplastic left heart syndrome* (hypoplastisches Linksherzsyndrom)

HLM = Herz-Lungen-Maschine

ISTA = Aortenisthmusstenose

KI = Konfidenzintervall

LEADER = *Long Term Early Development Research*

MAPCA = *major aortopulmonary collateral artery* (majore aortopulmonale Kollateralen)

MDI = *Mental Development Index*

MRT = Magnetresonanztomografie

MW = Mittelwert

OP = Operation

PDA = persistierender Ductus arteriosus Botalli

PDI = *Psychomotor Development Index*

PFO = persistierendes Foramen ovale

PVL = periventrikuläre Leukomalazie

RVOTO = *right ventricular outflow tract obstruction* (rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion)

SD = *standard deviation* (Standardabweichung)

TGA = Transposition der großen Arterien

TOF = *tetralogy of fallot* (Fallot'sche Tetralogie)

VSD = Ventrikelseptumdefekt

Kurzzusammenfassung

Einleitung

Kinder mit angeborenen Herzfehlern (AHF) sind häufig von psychomotorischen Entwicklungsdefiziten betroffen. Es konnten zahlreiche Risikofaktoren identifiziert werden, welche die Entwicklung dieser Kinder beeinflussen. Am Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) wurde die LEADER-CHD-Studie (*Long Term EARly DEvelopment Research – Congenital Heart Disease*) etabliert, um die Entwicklung von Kognition, Sprache und Motorik in den ersten drei Lebensjahren bei Kindern mit Ventrikelseptumdefekt (VSD), Transposition der großen Arterien (TGA) und Fallot'scher Tetralogie (TOF) zu untersuchen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist, die Entwicklungsergebnisse im Alter von zwölf Monaten sowie peri- und postoperative Einflussfaktoren zu analysieren.

Methoden

In dieser prospektiven, monozentrischen Beobachtungsstudie wurden Kinder eingeschlossen, die innerhalb der ersten zehn Lebensmonate eine Korrektur-OP aufgrund eines VSD, TOF oder einer TGA erhielten. Die kognitive, sprachliche und motorische Entwicklung wurde anhand des „Bayley Scales of Infant Development Third Edition“ (BSID-III) im Alter von zwölf Monaten gemessen. Die klinischen Daten zur Analyse der peri- und postoperativen Einflussfaktoren auf die Entwicklung wurden retrospektiv aus den medizinischen Datenbanken des DHZB erhoben.

Ergebnisse

Es wurden 71 Kinder eingeschlossen (VSD: n=29, TGA: n=28, TOF: n=14). Für die Gesamtgruppe lag der Mittelwert der kognitiven Skala bei $100,9 \pm 13,4$; der sprachlichen Skala bei $92,9 \pm 13,3$ (mittlere Differenz: 7,1; $p=0,000$) und der motorischen Skala bei $98,9 \pm 17,8$. Für die verschiedenen AHF-Phänotypen lagen die Mittelwerte der Skalen aller Bereiche innerhalb einer Standardabweichung, was im Durchschnitt einer normalen Entwicklung entspricht. Kinder mit TGA erzielten auf allen drei Skalen bessere Resultate als Kinder mit TOF oder VSD. Auf der motorischen Skala lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Diagnosegruppen vor (TGA: $105,1 \pm 14,3$; VSD: $97,0 \pm 19,2$; TOF: $90,6 \pm 17,8$; $p=0,031$). Die TGA-Gruppe hob sich zudem hinsichtlich der peri- und postoperativen Parameter am meisten vom Rest der Kohorte ab. Für die Gesamtgruppe deuteten verschiedene peri- und postoperative Parameter einen Zusammenhang mit schlechteren Entwicklungsergebnissen an.

Diskussion

Im Alter von zwölf Monaten zeigen Kinder mit AHF nach vorangegangener Korrektur-OP eine weitgehend normale Entwicklung. Es zeigt sich jedoch ein Muster von Stärken und Schwächen in den verschiedenen Entwicklungsbereichen. Insbesondere variieren die Entwicklungsergebnisse je nach Phänotyp des AHF. Verschiedene peri- und postoperative Faktoren scheinen einen Einfluss auf die Entwicklung zu diesem Zeitpunkt zu haben. Die vorliegenden Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit einer bedarfsadaptierten Entwicklungsuntersuchung von Kindern mit AHF, um Patient:innen mit einem Risiko für Entwicklungsverzögerungen zu identifizieren, weiterführende Diagnostik zu gewährleisten und eine gezielte, individuelle Förderung der Entwicklung zu ermöglichen.

Abstract

Introduction

Children with congenital heart disease (CHD) often suffer from neurodevelopmental disorder. There have been identified a variety of risk factors which influence the development in early childhood. At the German Heart Centre Berlin (DHZB) has been established the LEADER-CHD-study (Long Term **EA**rly **DE**velopment **R**esearch – Congenital Heart Disease) which investigates the cognitive, linguistic, and motoric development in the first three years of life of children with ventricular septal defect (VSD), transposition of the great arteries (TGA) and tetralogy of Fallot (TOF). Aim of this present dissertation is to analyse the developmental results as well as peri- and postoperative risk factors at the age of twelve months.

Methods

In this prospective single-centre cohort study have been included children who had to undergo corrective surgery within the first ten months of life because of a VSD, TGA or TOF. The cognitive, linguistic, and motoric development has been measured by the “Bayley Scales of Infant Development Third Edition” (BSID-III) at the age of twelve months. The clinical data to analyse peri- and postoperative risk factors on the development were extracted retrospectively from the DHZB databases.

Results

71 children have been included (VSD: n=29, TGA: n=28, TOF: n=14). For the whole group the mean cognitive score was at 100.9 ± 13.4 ; the mean language score at 92.9 ± 13.3 (mean difference: 7.1; $p=0.000$); and the mean motoric score at 98.9 ± 17.8 . The mean scores of all test areas were within one standard deviation for all AHF phenotypes, which on average corresponds to a normal development. Children with TGA achieved better results on all scales than children with TOF or VSD. On the motoric scale there was a statistically significant difference between the diagnostic groups (TGA: 105.1 ± 14.3 ; VSD: 97.0 ± 19.2 ; TOF: 90.6 ± 17.8 ; $p=0.031$). Regarding the peri- and postoperative risk factors the TGA-group stood out the most from the rest of the cohort. Certain peri- and postoperative parameters showed a possible association with a developmental delay.

Discussion

At the age of twelve months children with CHD show a widely normal neurodevelopment after preceded corrective surgery. There is a pattern of strengths and weaknesses in the different developmental areas. In particular, the developmental results vary depending on the phenotype of CHD. Several peri- and postoperative parameters seem to have an influence on the development at this time. The present results emphasize the necessity of an adapted examination of children with AHF to identify patients with a risk for developmental delay, to ensure continuative diagnostics and to enable a specific, individual encouragement.

1 Einleitung

1.1 Hintergrund und epidemiologische Relevanz angeborener Herzfehler

Mit einem Anteil von 28% sind angeborene Herzfehler (AHF) die häufigsten aller angeborenen Anomalien.(1) Weltweit werden jährlich ungefähr ein Prozent aller Neugeborenen mit einem AHF geboren.(2) Dabei ist innerhalb der letzten 100 Jahre aufgrund verbesserter diagnostischer Standards sowie Screeningmethoden ein Anstieg von 0,6 auf 9,1 pro 1000 Lebendgeburten zu verzeichnen (siehe Abbildung 1).(2) Geographisch gibt es signifikante Unterschiede, mit den höchsten Prävalenzen in Asien und den niedrigsten in Afrika.(2) Dies wird unter anderem auf hohe Konsanguinitätsraten in diversen Populationen des asiatischen Raums und damit einhergehenden genetischen Komponenten zurückgeführt.(2) Zusätzlich könnte die unterschiedliche Verfügbarkeit von medizinischen Ressourcen, Krankenversicherung und Screeningprogrammen die differierenden kontinentalen Prävalenzen erklären.(2) Europa hat mit 8,2 pro 1000 Lebendgeburten die zweithöchste Prävalenz.(2) In Deutschland werden jährlich mehr als 6500 Kinder mit einem AHF geboren, wovon mehr als 90% das Erwachsenenalter erreichen.(3) In 5,3% der Fälle sind AHF mit genetischen Anomalien assoziiert und in 2,3% der Fälle liegen weitere extrakardiale Fehlbildungen vor.(4) Dank der technischen Fortschritte in Diagnostik und Therapie konnte die medizinische Versorgung der Kinder mit AHF in den letzten Jahrzehnten wesentlich verbessert werden. So hat erfreulicherweise die durchschnittliche globale Mortalität aller AHF im Laufe der letzten 30 Jahre um 34,5% abgenommen. Auch hier gibt es wesentliche regionale Unterschiede je nach soziodemographischem Index. Dementsprechend ist die Mortalität durch AHF in Mitteleuropa über diesen Zeitraum hinweg sogar um 77,6% zurückgegangen.(5)

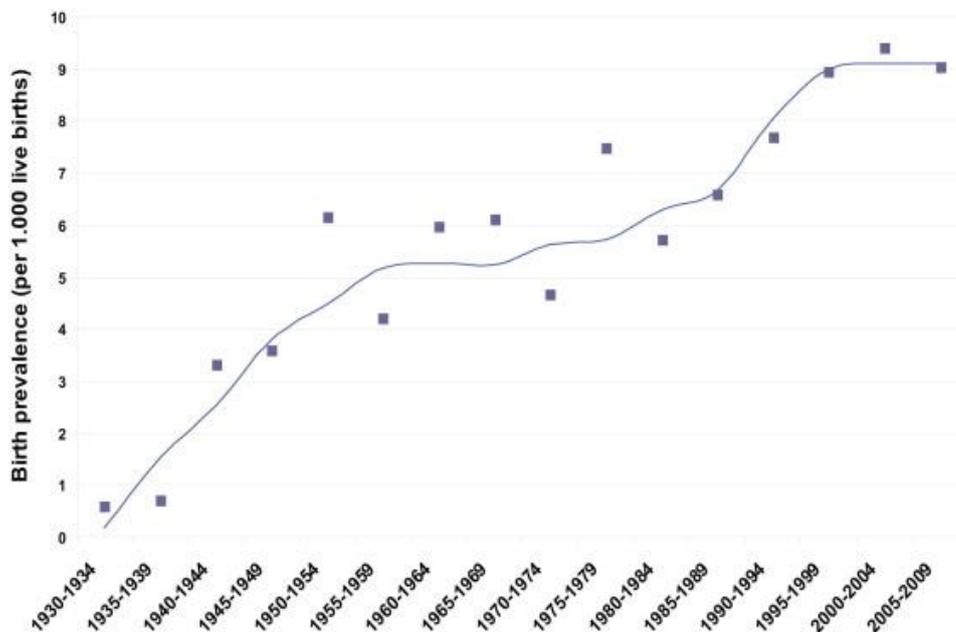


Abbildung 1: „Total CHD Birth Prevalence Over Time“(2)

Anmerkungen: Abbildung aus der Publikation „Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis.“, van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, et al., J Am Coll Cardiol. 2011;58(21):2241-7, mit Genehmigung zur Nutzung durch den Verleger Elsevier Inc.

AHF unterscheiden sich in ihrer Komplexität und werden in zyanotische und azyanotische Herzfehler unterteilt, abhängig davon, ob sauerstoffarmes Blut in den Systemkreislauf gelangt. Der Ventrikelseptumdefekt (VSD) ist mit einem Anteil von 48,9% hierzulande der allgemein häufigste AHF. Von den zyanotischen Herzfehlern ist die Fallot-Tetralogie (TOF) mit 2,5% am häufigsten, gefolgt von der Transposition der großen Arterien (TGA) mit 2,2%.⁽⁴⁾ Weiterhin ist die TGA der häufigste AHF, welcher in der Neonatalperiode einer Korrektur-Operation mit extrakorporalem Kreislauf bedarf.⁽⁶⁾ Der Anteil an komplexen AHF hat in Deutschland im letzten Jahrzehnt signifikant zugenommen.⁽⁷⁾ Eine Prävalenzstudie zu AHF in Deutschland aus dem Jahr 2010 ergab, dass sonographisch 12,1% aller AHF pränatal erkannt werden.⁽⁴⁾ Es ist jedoch davon auszugehen, dass mit steigender Inanspruchnahme der Pränataldiagnostik immer mehr AHF vor der Geburt diagnostiziert werden können. Hinzu kommen mögliche regionale Unterschiede. In der gleichen Studie wurde gezeigt, dass postnatal 52,6% der AHF im ersten Lebensmonat und insgesamt 82,1% innerhalb der ersten drei Lebensmonate erkannt wurden.⁽⁴⁾ Auch hier ist eine Entwicklungstendenz hin zu früherer Diagnose wahrscheinlich.

1.2 Pathophysiologie angeborener Herzfehler

In der vorliegenden Arbeit wird die kognitive, sprachliche und motorische Entwicklung von Kindern mit sowohl azyanotischen als auch zyanotischen AHF untersucht. Hierfür wurden die jeweils häufigsten Krankheitsbilder (VSD, TGA und TOF) dieser Gruppen selektiert. Die TGA ist zudem einer der am häufigsten operierten AHF in der Neonatalperiode. Die pathophysiologischen Prozesse sowie grundlegenden Aspekte der Diagnostik und Therapie dieser AHF werden nachfolgend erläutert.

1.2.1 Ventrikelseptumdefekt

Der Ventrikelseptumdefekt ist ein azyanotischer Herzfehler. Aufgrund einer unvollständigen Ausbildung des Septums liegt eine Verbindung der beiden Herzkammern vor.(8) VSDs werden sowohl nach ihrer anatomischen Lage als auch nach ihrer Größe in kleine, mittelgroße und große Defekte unterteilt.(9) Bei kleineren Defekten ist der Blutfluss zwischen den Ventrikeln meistens gering ausgeprägt und es besteht eine Drucktrennung. Sie haben deshalb oft keine hämodynamische Relevanz und verlaufen asymptomatisch. Zudem schließen sie sich häufig spontan und bedürfen demnach keiner weiteren Therapie. Mittelgroße Defekte zeichnen sich vor allem durch ihre linksventrikuläre Volumenbelastung aus. Dies kann zu einer Vergrößerung des linken Ventrikels führen. Liegt ein großer VSD vor, kommt es auch im rechten Ventrikel durch einen Druckausgleich zu einer Volumenbelastung.(10) Ein Teil des Blutvolumens des linken Ventrikels gelangt aufgrund der Druckverhältnisse während der Systole über den rechten Ventrikel in den Truncus Pulmonalis. Es entsteht so einerseits eine Volumenbelastung für den rechten als auch für den linken Ventrikel, da das Shunt-Blut ein zweites Mal durch den Lungenkreislauf zirkuliert. Im Systemkreislauf entsteht wiederum ein Defizit.(8)

Durch eine dauerhafte Druckbelastung im Pulmonalkreislauf würde es unbehandelt zu einem morphologischen Umbau im Sinne einer Mediahypertrophie, Intimaproliferation und Fibrose der Pulmonalarterien kommen, wodurch sich der Gefäßwiderstand irreversibel erhöhen würde. Dies würde wiederum aufgrund des pulmonalen Hochdrucks die sogenannte Eisenmenger-Reaktion nach sich ziehen, bei welcher der rechte Ventrikel nicht mehr in der Lage ist, das Blut durch den Lungenkreislauf zu pumpen und somit ein Rechts-Links-Shunt entstehen würde. Klinisch würde sich dies dann durch eine zentrale Zyanose äußern.(8)

Bei größeren VSDs kann es bereits im jungen Säuglingsalter zu ausgeprägten Symptomen der Herzinsuffizienz kommen. Die Kinder fallen häufig durch ein Systolikum bereits in den ersten Lebenstagen auf. Die wesentliche diagnostische Methode zur morphologischen und hämodynamischen Beurteilung des VSD ist die Echokardiografie. Die Therapie richtet sich vor allem nach der Hämodynamik und der Größe des Defekts. Standardmethode zur kausalen

Therapie ist der operative Verschluss innerhalb des ersten Lebensjahres. Es besteht jedoch eine hohe Spontanverschlussrate, weshalb bei einer Verkleinerungstendenz zunächst abgewartet werden kann. Bei geeigneter Anatomie ist gegebenenfalls auch ein katheterinterventioneller (transfemorale und periventrikuläre) Verschluss möglich.(11)

1.2.2 Fallot'sche Tetralogie

Die Fallot'sche Tetralogie ist ein komplexer, zyanotischer Herzfehler mit vier verschiedenen Anomalien. Zum einen umfasst dies eine subvalvuläre Pulmonalstenose, welche mit einer verschieden stark ausgeprägten Hypoplasie der Pulmonalklappe und gegebenenfalls auch der Pulmonalarterien einhergehen kann. Außerdem besteht ein nicht restriktiver, subaortaler Ventrikelseptumdefekt sowie ein Überreiten der Aorta über diesen Defekt. Dies bewirkt eine Druckbelastung des rechten Ventrikels und infolgedessen eine muskuläre Hypertrophie.(12)

Häufig kommt es schon innerhalb der ersten Lebensmonate zu einem Rechts-Links-Shunt, welcher sich klinisch durch eine zentrale Zyanose und hypoxämische Krisen bei körperlicher Belastung auszeichnet.(13) Der Blutfluss und somit das Ausmaß der Zyanose hängen insbesondere vom Schweregrad der pulmonalen Hypertonie bzw. morphologisch vom Grad der Pulmonalstenose ab. Bei starker Ausprägung kann ein persistierender Ductus Arteriosus (PDA) oder aortopulmonale Kollateralen zur Lungenperfusion überlebensnotwendig sein. Auch Kinder mit einer TOF fallen häufig durch ein Systolikum in der körperlichen Untersuchung auf und auch hier wird die genaue Diagnose primär echokardiografisch gestellt. Die früher typische Hockstellung im Kleinkindesalter zur Druckerhöhung im Systemkreislauf wird heute aufgrund der guten operativen Möglichkeiten nur noch selten beobachtet.(12)

Die Therapie erfolgt immer durch eine chirurgische Korrektur des Herzfehlers mittels einer Erweiterung des rechtsventrikulären Ausflusstrakts sowie eines Verschlusses des VSD. Die Operation (OP) findet meist innerhalb des ersten Lebensjahres statt.(13) Unbehandelt liegt die 10-Jahres-Überlebensrate der TOF bei 24%, bei operativer Korrektur liegt die Langzeitsterberate jedoch nur bei 1,3%.(14, 15)

1.2.3 Transposition der großen Arterien

Die Transposition der großen Arterien ist ein weiterer zyanotischer AHF, bei welchem die Aorta aus dem rechten und die Pulmonalarterie aus dem linken Ventrikel entspringt. Folglich bestehen zwei Parallelkreisläufe, ein Körperkreislauf mit sauerstoffarmen und ein Lungenkreislauf mit sauerstoffreichem Blut. In 25% der Fälle bestehen zusätzlich schwerwiegende Begleitfehlbildungen, worunter der VSD am häufigsten vorkommt.(16)

Auch hier ist das Leitsymptom die generalisierte Zyanose, die postnatal innerhalb kürzester Zeit zur Hypoxämie und zum Kreislaufversagen führen kann.(16) Damit ein Neugeborenes mit TGA lebensfähig sein kann, müssen Shunt-Verbindungen zwischen den beiden Kreisläufen bestehen, worüber sich arterielles und venöses Blut vermischen können. Mögliche Verbindungen sind ein persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA), ein offenes Foramen ovale (PFO) und zusätzliche Fehlbildungen, wie zum Beispiel ein VSD. In den allermeisten Fällen müssen unmittelbar postnatal Notfallmaßnahmen eingeleitet werden, um das Überleben zu gewährleisten. Dazu gehören unter anderem die Infusion von Prostaglandin zum Offenhalten des Ductus arteriosus und eine Ballonatrioseptostomie zur Vergrößerung oder Schaffung eines iatrogenen Vorhofseptumdefekts (ASD).(17)

Die chirurgische Korrektur zur Wiederherstellung der anatomischen Verhältnisse erfolgt heutzutage als sogenannte arterielle Switchoperation innerhalb der ersten 14 Lebenstage.(16, 17) Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt nach erfolgter Operation bei 88%.(18)

1.3 Psychomotorische Entwicklung von Kindern mit angeborenem Herzfehler

Die signifikanten Fortschritte in der Diagnostik und Therapie von AHF haben dazu geführt, dass immer mehr Kinder mit AHF das Erwachsenenalter erreichen.(19) Aus diesem Grund ist die neurologische Entwicklung ein zentraler Schwerpunkt der aktuellen Forschung geworden. In zahlreichen Studien konnte hierbei beobachtet werden, dass Kinder mit AHF bereits im Alter von sechs bis 18 Monaten auf verschiedenen Entwicklungsebenen häufig schlechter abschneiden als gesunde Kinder der gleichen Altersgruppe.(20-27) Zur Objektivierung der frühkindlichen Entwicklung wird insbesondere der „Bayley Scales of Infant and Toddler Development Test“ (BSID) als Messinstrument herangezogen.(28) Beim BSID können Defizite im kognitiven, sprachlichen und motorischen Bereich detektiert werden.(29, 30) Auch im späteren Schulkind- und Adoleszentenalter erzielen Kinder mit AHF teilweise schlechtere Ergebnisse in Intelligenztests als Gleichaltrige.(31-37) Die Mehrheit der Kinder mit AHF kann zwar eine reguläre Schule besuchen, allerdings benötigen sie deutlich mehr Förderung als gesunde Kinder, um eine Hochschulzugangsberechtigung zu erlangen. Insbesondere Kinder mit schwerem AHF schneiden hier schlechter ab.(38)

Bisherige Studien zeigen, dass das Ausmaß der Entwicklungsdefizite unter anderem je nach Phänotyp des AHF variiert. So tendieren Kinder mit zyanotischen AHF zu niedrigeren Intelligenzquotienten als Kinder mit azyanotischen AHF.(39) Auch das Auftreten von

Entwicklungsdefiziten insgesamt ist bei Kindern mit weniger komplexen AHF (z.B. VSD) seltener als bei Kindern mit schwerem AHF (z.B. TGA; siehe Abbildung 2). Am häufigsten sind Entwicklungsdefizite bei Kindern mit palliativ behandelten AHF oder in Kombination mit genetischen Syndromen zu beobachten.(40)

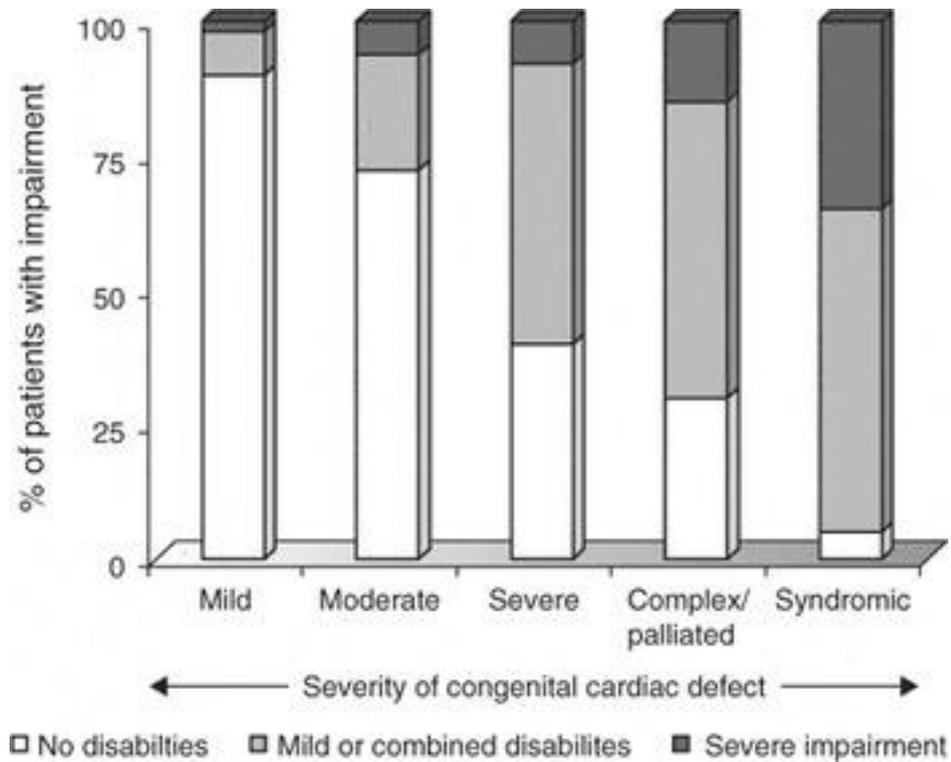


Abbildung 2: „Schematic representation of developmental abnormalities in children with congenital heart disease.“(40)

Anmerkungen: Abbildung aus der Publikation „Current insights regarding neurological and developmental abnormalities in children and young adults with complex congenital cardiac disease.“, Wernovsky G., *Cardiol Young*. 2006;16 Suppl 1:92-104, mit Genehmigung zur Nutzung durch den Verleger Cambridge University Press

Die für die Entwicklungsdefizite zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen bei Kindern mit AHF sind komplex. Bereits präoperativ können bestimmte Veränderungen des zentralen Nervensystems vorliegen, welche durch erste Bildgebungsstudien mittels Magnetresonanztomographie (MRT) analysiert wurden.

Hierbei konnten verschiedene Schädigungen der weißen Substanz, insbesondere in Form einer periventrikulären Leukomalazie (PVL) festgestellt werden.(41-43) Diese Läsionen können sowohl schon seit der Geburt bestehen, als auch im Rahmen der operativen Korrektur auftreten.(44) Zusätzlich liegt bei der Geburt dieser Kinder gehäuft eine Mikrozephalie vor.(45) Es gibt Hinweise,

dass zwischen der veränderten Hirnentwicklung und Defiziten in der Entwicklung ein Zusammenhang besteht.(46)

Die Erkenntnisse der Bildgebungsstudien stehen in Einklang mit neuropathologischen Untersuchungen an verstorbenen Kindern insbesondere mit komplexem AHF, wo auf struktureller Ebene verschiedene Hirnläsionen festgestellt wurden. Dazu gehören unter anderem die PVL, die diffuse Gliose der weißen Substanz, intrakranielle Hämorrhagien sowie zerebrale und Hirnstammnekrosen.(47, 48)

1.4 Einflussfaktoren auf die frühkindliche Entwicklung

Sowohl strukturelle Hirnläsionen als auch funktionelle Beeinträchtigungen in der Entwicklung von Kindern mit AHF haben multifaktorielle Ursachen. Dazu gehören einerseits intrinsische Faktoren, insbesondere genetische Anomalien. Vor allem aber auch äußere Faktoren beeinflussen die Entwicklung. Diese werden häufig in prä-, peri- und postoperative Faktoren unterteilt.(40, 46) Die aktuelle Studienlage bezüglich dieser Faktoren wird im folgenden Abschnitt näher erläutert.

1.4.1 Präoperative Faktoren

1.4.1.1 Genetische Faktoren

Zusammenhänge zwischen genetischen Faktoren und Entwicklungsverzögerungen im Rahmen von AHF sind bereits seit einigen Jahren bekannt.(49) Studien konnten zahlreiche Chromosom-, Gen- sowie Punktmutationen, die einerseits mit AHF und andererseits auch mit damit einhergehenden Entwicklungsverzögerungen assoziiert sind, nachweisen. In bis zu 30% der Fälle treten AHF im Rahmen von genetischen Syndromen auf, welche an sich schon Entwicklungsdefizite verursachen können.(50) Beispielsweise sind ungefähr die Hälfte aller Kinder mit Trisomie 21 zusätzlich von einem AHF betroffen, wovon der atrioventrikuläre Septumdefekt (AVSD) der häufigste Phänotyp ist.(51) Es konnte gezeigt werden, dass in solchen Fällen die motorische, kognitive und sprachliche Entwicklung stärker eingeschränkt ist als bei Kindern, die nur eine Trisomie 21 haben.(52) Das 22Q11-Mikrodeletionssyndrom (DiGeorge) ist die zweithäufigste syndromale Ursache für AHF und ist auch zum Teil von Störungen der kognitiven, sprachlichen und motorischen Entwicklung begleitet.(53)

Auch auf Ebene einzelner Gene konnte eine Vielzahl von Mutationen in Zusammenhang mit AHF und Defiziten in der neurologischen Entwicklung gebracht werden. In genetischen

Untersuchungen konnten verschiedene de-novo-Mutationen in Proteinen identifiziert werden, die vor allem im sich entwickelnden Gehirn und im Herz exprimiert werden. Diese Mutationen traten bei 20% der Kinder mit AHF und Entwicklungsdefiziten auf, jedoch nur bei zwei Prozent der Kinder, die lediglich einen AHF hatten.(54) Neben zahlreichen weiteren spezifischen Mutationen konnte beispielsweise der Apolipoprotein-E-Genotyp (APOE) als wichtiger Risikofaktor für eine schlechtere neurologische Entwicklung nach erfolgter Operation bei Kindern mit AHF identifiziert werden. Kinder, bei denen das APOE-ε2-Allel nachweisbar war, zeigten bei einer Studie im Alter von einem Jahr eine schlechtere Entwicklung als Träger anderer Allele, unabhängig vom Phänotyp des AHF.(55)

Diese genetischen Faktoren, welche als solche nicht beeinflussbar sind, zeigen, dass es umso wichtiger ist, die klinischen Verläufe sowie die frühkindliche Förderung zu optimieren, um die körperliche und neurologische Entwicklung der betroffenen Kinder bestmöglich zu fördern.

1.4.1.2 Klinische Faktoren

Unter diese Kategorie fallen einerseits Faktoren, die schon intrauterin bestehen, aber auch solche, die in der Perinatalperiode und im Zeitraum bis zur Herz-OP auftreten. Während des fetalen Kreislaufs bestehen beim pathologisch veränderten Herzen Shunt-Verbindungen auf verschiedenen Ebenen, um den zerebralen Blutfluss zur Gewährleistung der adäquaten Hirnentwicklung zu gewährleisten.(49) Es gibt einzelne Studien, die Anhaltspunkte liefern, dass der zerebrale Blutfluss bereits intrauterin bei Kindern mit AHF reduziert sein könnte.(22, 56, 57) Dies war bei Patient:innen mit hypoplastischem Linksherzsyndrom (HLHS), TGA und TOF mit schlechteren Entwicklungsergebnissen im BSID-III im Alter von 18 Monaten assoziiert.(22) Auch prä- und postoperativ gab es in weiteren Untersuchungen Hinweise, dass der zerebrale Blutfluss bei Kindern mit AHF weiterhin beeinträchtigt sein könnte.(58, 59) Dies war zusätzlich mit dem Vorliegen einer PVL assoziiert.(59)

Die Perinatalperiode und die präoperative Phase gelten als besonders vulnerable Zeiträume, bei denen bereits verschiedene Risikofaktoren identifiziert werden konnten, welche die spätere Entwicklung beeinflussen. Bei Patient:innen mit TGA kann nach der Geburt eine Ballonatrioseptostomie zur Herstellung eines iatrogenen Shunts auf Vorhofebene notwendig werden. In der Forschung ist umstritten, ob diese mit präoperativen Hirnschädigungen assoziiert ist.(60-63) Außerdem konnten Hövels-Gürich et al. in ihrer Studie feststellen, dass eine präoperative Azidose und Hypoxie mit einer schlechteren motorischen Entwicklung bei Kindern mit TGA assoziiert sind.(64)

Bei mehr als 50% aller Neugeborenen mit verschiedenen biventrikulären AHF, welche einer korrigierenden oder palliativen OP bedurften, lagen in einer Studie von Limperopoulos et al.

bereits präoperativ neurologische Auffälligkeiten vor. Zudem lag bei mehr als einem Drittel der Patient:innen eine Mikrozephalie vor.(65) Diese Symptome persistierten bei einem Großteil auch nach erfolgter Herzoperation.(66)

Die Prävalenz und Mortalität von AHF ist bei Frühgeborenen, die zwischen 25 und 32 Schwangerschaftswochen geboren werden, deutlich höher als bei Reifgeborenen.(67) Es gibt außerdem Anhaltspunkte, dass Frühgeburtlichkeit in Kombination mit AHF ein erhöhtes Risiko für Entwicklungsdefizite nach sich zieht.(68) Darüber hinaus wurde festgestellt, dass die frühkindliche Entwicklung von Kindern mit AHF durch ein niedrigeres Gestationsalter negativ beeinflusst wird.(69, 70) Dementsprechend wurde in einer Studie von Gaynor et al. beobachtet, dass ein höheres Geburtsgewicht und ein höheres Gestationsalter von Kindern mit AHF mit besseren Entwicklungsergebnissen im Alter von vier Jahren assoziiert sind.(71)

1.4.2 Perioperative Faktoren

1.4.2.1 Operationszeitpunkt

Im Falle von schweren AHF ist meist eine operative Korrektur notwendig, um schwerwiegende Folgen wie eine Fehlbelastung des Herzens, eine Schädigung des Lungenkreislaufs und daraus resultierende Komplikationen zu vermeiden.(72) Es gibt verschiedene Studienergebnisse, die zeigen, dass operative Faktoren hinsichtlich der Entwicklung von Kindern mit AHF eine untergeordnete Rolle spielen.(27, 73, 74) Es konnten jedoch Risikofaktoren identifiziert werden, die mit der chirurgischen Behandlung in Zusammenhang stehen und zum Teil als modifizierbar eingestuft werden.(46) Als ein entscheidender Faktor wurde in verschiedenen Studien der Zeitpunkt der Korrektur-OP festgestellt. Eine Verzögerung der ersten operativen Palliation bei Patient:innen mit HLHS kann ein Risikofaktor für eine erhöhte Morbidität sein.(75) Lynch et al. beobachteten weiterhin, dass bei diesen Kindern eine längere Dauer bis zur Operation mit postoperativ neu aufgetretenen Läsionen der weißen Substanz assoziiert ist.(76) Auch bei Neugeborenen mit TGA ist dieser Faktor von erheblicher Relevanz. In einer Studie von Petit et al. wurde festgestellt, dass bei 38% der Patient:innen präoperativ eine PVL vorlag, die durch einen späteren OP-Zeitpunkt resultieren könnte.(61) Es liegen zudem auch erste Ergebnisse vor, dass ein späterer OP-Zeitpunkt einen negativen Einfluss auf die sprachliche Entwicklung von Kindern mit TGA haben kann.(77) In mehreren Studien zeigte sich außerdem, dass ein niedriges Körpergewicht zum Zeitpunkt der Operation mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist. Ob sich dies allerdings auch auf das Auftreten von Hirnläsionen oder einer schlechteren Entwicklung auswirkt, ist noch nicht ausreichend untersucht.(78, 79)

1.4.2.2 Herz-Lungen-Maschine

Ein weiterer schwerwiegender Risikofaktor im perioperativen Management ist der für die Korrektur-OP notwendige extrakorporale Kreislauf mittels einer Herz-Lungen-Maschine (HLM), was eine veränderte Hämodynamik bedingt. Die bisherigen Studienergebnisse diesbezüglich sind widersprüchlich. Erste funktionelle Untersuchungen durch Messungen der zerebralen Sauerstoffsättigung mittels Nahinfrarotspektroskopie während der perioperativen Überwachung konnten zeigen, dass niedrigere Sättigungswerte mit schlechteren Ergebnissen in der frühkindlichen Entwicklung assoziiert sind.(80) In einer groß angelegten Studie von Hoffman et al. wurde die kognitive, sprachliche und motorische Entwicklung von Kindern mit verschiedenen AHF postoperativ über einen Zeitraum von drei Jahren anhand des BSID-III untersucht. Es zeigte sich, dass eine längere Dauer an der HLM mit einer reduzierten Leistung in allen Bereichen dieses Tests assoziiert ist.(81) Eine Studie von Andropoulos et al. konnte zeigen, dass sich eine längere HLM-Dauer auch im Alter von zwölf Monaten negativ auf die kognitive Entwicklung von Kindern mit TGA auswirkt. Des Weiteren haben Messungen ergeben, dass durch das für die HLM notwendige Abklemmen der Aorta, was zur myokardialen Ischämie führt, die zerebrale Oxygenierung eingeschränkt sein kann. In der vorliegenden Studie hatte dies interessanterweise allerdings keinen Einfluss auf die neurologische Entwicklung.(82) McQuillen et al. konnten in ihrer Studie wiederum keinen Zusammenhang weder zwischen der HLM-Dauer noch der Aortenklemmzeit mit postoperativ neu aufgetretenen Hirnschädigungen sehen. Jedoch waren eine niedrige Blutflussrate sowie ein hohes Basendefizit in der Blutgasanalyse während des extrakorporalen Kreislaufs damit assoziiert.(60) Auch in einer Studie von Gunn et al. war die Anwendung und Dauer der HLM kein Risikofaktor für eine beeinträchtigte Entwicklung im Alter von zwei Jahren, dafür jedoch wiederholte Operationen am Herzen.(70) Eine Studie von Jonas et al. konnte zeigen, dass eine stärkere Hämodilution (bzw. niedrigere Hämatokrit-Level) während des extrakorporalen Kreislaufs mit einer schlechteren psychomotorischen Entwicklung im Alter von einem Jahr assoziiert ist.(83) Passend dazu waren in einer Studie von Fuller et al. höhere intraoperative Hämatokrit-Werte mit besseren kognitiven Entwicklungsergebnissen assoziiert.(50) Infolge der komplexen Operation mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine ist ein primärer Thoraxverschluss in speziellen Fällen nicht möglich. Mögliche Ursachen dafür können beispielsweise eine myokardiale Schwellung, pulmonale Überwässerung oder ein Thoraxwandödem sein, was zu einer Kompromittierung des Herz-Kreislauf-Systems mit Abfall des arteriellen Blutdrucks und der Sauerstoffsättigung führen kann. In solchen Fällen wird der Thorax erst sekundär verschlossen.(84) Auch hier gibt es erste Hinweise, dass die Dauer des offen belassenen Thorax insbesondere die sprachliche Entwicklung bei Kindern mit TGA negativ beeinflussen kann.(77)

1.4.2.3 Intraoperative Hypothermie

Um das kindliche Gehirn während des operativen Eingriffes bestmöglich zu schützen, wurden im Laufe der Zeit verschiedene neuroprotektive Strategien entwickelt, wobei die Induktion einer tiefen Hypothermie von großer Relevanz ist. Der zerebrale Metabolismus sinkt dadurch proportional zur Körpertemperatur.(85) In einer Studie, bei der Patient:innen intraoperativ auf 28° Celsius heruntergekühlt werden, sank die zerebrale metabolische Rate für Sauerstoff um ca. 69%. In einer weiteren Gruppe, die auf 18° Celsius heruntergekühlt wurde, sank sie sogar um 87%.(85) Es fehlen bisher jedoch Langzeitstudien, die untersuchen, ob dieses Vorgehen langfristig zu besseren Ergebnissen in der Entwicklung führt.

1.4.2.4 Perioperative und intensivmedizinische Medikamente

Perioperativ verwendete Medikamente wie Narkotika, Sedativa und Analgetika gelten aufgrund ihrer zentralnervösen Wirkung als weitere Risikofaktoren für die kognitive, sprachliche und motorische Entwicklung bei Kindern mit AHF. Dazu gehören unter anderem Inhalationsnarkotika, Propofol, Opioide, Benzodiazepine, Ketamin und Chloralhydrat. Bisher gibt es dazu jedoch nur wenige Studiendaten. Zunächst konnte in experimentellen Studien gezeigt werden, dass verschiedene Medikamente dieser Klassen den Zelluntergang von Neuronen in heranwachsenden Tieren induzieren können.(86) In einer Studie von Guerra et al. wurden Kinder, die einer Operation am offenen Herzen in den ersten sechs Lebenswochen unterlagen, im Alter von 18-24 Monaten mit dem BSID-III untersucht. Perioperativ wurden Benzodiazepine, Opioide, Inhalationsnarkotika, Chloralhydrat und Ketamin verwendet, wobei zu diesem Zeitpunkt kein Einfluss der Dosis und Anwendungsdauer dieser Medikamente auf die kindliche Entwicklung beobachtet wurde.(87) Beim Follow-up im Alter von vier Jahren wurde jedoch festgestellt, dass sich die Benzodiazepin-Gesamtdosis negativ auf visuell-motorische Fähigkeiten auswirken könnte. Zusätzlich war eine längere Gabe von Chloralhydrat mit einem schlechteren Intelligenzquotienten assoziiert.(88) Andropoulos et al. wiederum konnten in ihrer Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhter Exposition durch volatile Narkotika und schlechterer kognitiver Entwicklung, gemessen anhand des BSID-III im Alter von zwölf Monaten, feststellen.(89) Eine weitere Untersuchung von Patient:innen mit TGA zeigte, dass Patient:innen, die höhere Midazolam-Dosen erhalten hatten, schlechtere Ergebnisse hinsichtlich der sprachlichen und motorischen Entwicklung erzielten im Vergleich zu Patient:innen mit niedrigeren Midazolam-Dosen.(90) In einer prospektiven Studie von Huang et al. wurde die Auswirkung von Dexmedetomidin, ein alpha-2-Agonist mit analgosedierenden Eigenschaften, auf die Entwicklung im ersten Lebensjahr untersucht.(91) Patient:innen, die dieses Medikament perioperativ bekommen hatten, erreichten signifikant bessere Werte in der kognitiven und sprachlichen Skala des BSID-III im Vergleich zu Patient:innen, die dieses Medikament nicht erhielten.

1.4.3 Postoperative Faktoren

1.4.3.1 Klinische Faktoren

Zusätzlich zu den bereits erwähnten Faktoren gibt es im postoperativen Verlauf noch zahlreiche weitere Faktoren, welche die neurologische Entwicklung von Kindern mit AHF beeinflussen können. Verschiedene Laborparameter konnten in Studien als Prädiktoren für die frühkindliche Entwicklung identifiziert werden, unter anderem das Serumlaktat. In einer Studie von Cheung et al. waren erhöhte Werte über 7 mmol/L bei Aufnahme auf die Intensivstation sowie ein Tageshöchstwert über 8 mmol/L am ersten postoperativen Tages mit einer erhöhten Mortalität und einem ungünstigen neurologischen Outcome assoziiert.(92) Auch in weiteren Studien konnten erhöhte postoperative Laktatwerte mit einer schlechteren Entwicklung in Zusammenhang gebracht werden.(23, 70) Ein häufig verwendeter Biomarker, welcher auf eine Hirnschädigung hinweist, ist der S100B-Wert. Gunn et al. konnten feststellen, dass dieser Parameter bei einer Erhöhung 48 Stunden nach der Operation mit schlechteren Scores auf der motorischen Skala des BSID-III im Alter von zwei Jahren assoziiert ist. Daneben wurde in dieser Studie beobachtet, dass sich mehrfache Operationen mit Einsatz der HLM auch negativ auf die motorische Entwicklung auswirken.(70)

Darüber hinaus zeigte sich in weiteren Studien, dass die Beatmungsdauer und insbesondere die postoperative Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation prädiktiv für kurzfristige Entwicklungsergebnisse sind.(21, 26, 89) Dies konnte auch für die Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus im Rahmen der Operation am Herz festgestellt werden.(73) Auch Andropoulos et al. konnten zeigen, dass ein längerer intensivstationärer Aufenthalt mit schlechteren kognitiven Entwicklungsergebnissen im Alter von zwölf Monaten bei Patient:innen mit TGA assoziiert ist.(93) Matsuzaki et al. konnten dies ebenso für Kinder mit VSD zeigen.(21) In einer Studie von Lim et al. zeigte sich darüber hinaus eine Assoziation zwischen einer längeren Krankenhausaufenthaltsdauer und niedrigeren Werten auf der kognitiven Skala des BSID-III nach 18 Monaten bei Kindern mit TGA.(77) Ferner erfassten Newburger et al. in einer Studie die Entwicklung von Kindern mit TGA im Alter von acht Jahren. Hierbei erwies sich, dass sowohl eine längere postoperative Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation sowie die Gesamtaufenthaltsdauer auch in dieser Altersgruppe mit niedrigeren Intelligenzquotienten assoziiert sind.(94) Auch in einer Studie von Hoffman et al., in der sowohl Kinder mit uni- als auch biventrikulären Herzfehlern über einen Zeitraum von drei Jahren untersucht wurden, konnte gezeigt werden, dass eine längere Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus mit einer schlechteren Entwicklung auf kognitiver, sprachlicher und motorischer Ebene assoziiert ist.(81) Eine große multizentrische Studie beobachtete ebenfalls einen Zusammenhang eines längeren

Krankenhausaufenthalts mit der kognitiven und motorischen Entwicklung innerhalb der ersten drei Lebensjahre für Kinder mit TGA, nicht jedoch für Kinder mit TOF.(73)

1.4.3.2 Soziale Faktoren

Neben den bisher genannten klinischen Faktoren werden auch zunehmend soziale Faktoren als Prädiktoren für die Entwicklung von Kindern mit AHF beschrieben. Gaynor et al. konnten in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen einem niedrigeren mütterlichen Bildungsgrad und schlechteren kognitiven Entwicklungsergebnissen im Durchschnittsalter von 14,5 Monaten feststellen.(27) In einer Untersuchung von Bonthron et al. wurden unter anderem die kognitive Stimulation durch die Eltern auf Kinder mit AHF, der mütterliche Bildungsgrad und das jährliche Haushaltseinkommen erhoben. Es zeigte sich, dass eine stärkere kognitive Stimulation durch die Eltern mit besseren Ergebnissen auf der kognitiven Skala des BSID-III im Alter von 22 Monaten unabhängig vom mütterlichen Bildungsgrad assoziiert ist. Klinische Faktoren, der sozioökonomische Status und präoperative Hirnläsionen hatten in dieser Untersuchung keinen Einfluss auf die frühkindliche Entwicklung.(95) Hinzukommend konnten Goldsworthy et al. in ihrer Studie feststellen, dass ein höherer mütterlicher Bildungsgrad sowohl die soziale und emotionale Entwicklung, als auch die neurologische Entwicklung von Kindern mit AHF positiv beeinflusst.(96) Dies zeigt, wie wichtig der Bildungshintergrund der Eltern für die kindliche Entwicklung ist. In Hinsicht auf die soziale Unterstützung der Familien von Kindern mit AHF ist dementsprechend ein großes Potenzial vorhanden.

1.5 Ziel und Fragestellung dieser Arbeit

Wie vorhergehend beschrieben, haben Kinder mit AHF ein erhöhtes Risiko für Entwicklungsverzögerungen auf kognitiver, sprachlicher und motorischer Ebene.(20-27) Es wurden in bisherigen Studien zahlreiche Risikofaktoren und Prädiktoren identifiziert, welche sich in prä-, peri- und postoperative Faktoren einteilen lassen.(40, 46) Teilweise liegen jedoch widersprüchliche Daten vor, welche Faktoren die kindliche Entwicklung in welchem Ausmaß beeinflussen können. Insbesondere bleibt unklar, inwiefern der klinische Verlauf im Rahmen der Korrektur-OP die Entwicklung beeinflusst.

In dieser Forschungsarbeit wird der perioperative Verlauf sowie die kognitive, sprachliche und motorische Entwicklung im Alter von einem Lebensjahr bei Kindern mit Ventrikelseptumdefekt (VSD), Transposition der großen Arterien (TGA) und Fallot'scher Tetralogie (TOF) analysiert.

Hierbei wird dargestellt, wie sich peri- und postoperative Parameter bei den verschiedenen AHF unterscheiden und welchen Einfluss sie auf die Entwicklung bei Kindern mit AHF ausüben.

Dafür ergeben sich die folgenden Hypothesen:

- Primärhypothesen:
 - Kinder mit angeborenen Herzfehlern (VSD, TGA, TOF) haben nach erfolgter Korrektur-OP Defizite in der kognitiven, sprachlichen und motorischen Entwicklung im ersten Lebensjahr.
 - Die kognitive, sprachliche und motorische Entwicklung unterscheidet sich je nach Phänotyp des Herzfehlers. Patient:innen mit zyanotischen Herzfehlern (TGA, TOF) haben größere Entwicklungsdefizite als Kinder mit azyanotischen Herzfehlern (VSD).
- Sekundärhypothesen:
 - Der klinische Verlauf und damit potenzielle Risikofaktoren für die Entwicklung unterscheiden sich je nach Phänotyp des Herzfehlers.
 - Peri- und postoperative Faktoren, wie unter anderem der OP-Zeitpunkt, die HLM-Dauer, die Art und Dosis von perioperativ verwendeten Narkotika, Sedativa sowie Analgetika, die Beatmungsdauer, die intensivstationäre und die Gesamtaufenthaltsdauer, haben einen negativen Einfluss auf die kognitive, sprachliche und motorische Entwicklung im ersten Lebensjahr.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, auf Grundlage der gewonnenen Daten einen Forschungsbeitrag zur Entwicklung von Kindern mit AHF sowie deren Einflussfaktoren zu leisten, um diese komplexe Entwicklung zukünftig besser verstehen zu können. Langfristig soll so eine verbesserte Versorgung der Patient:innen, eine frühzeitige Erkennung von Entwicklungsdefiziten sowie die Etablierung von Förderungsprogrammen gewährleistet werden, um die Entwicklung und damit auch die Lebensqualität der Patient:innen mit AHF und der betroffenen Familien bestmöglich zu unterstützen.

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Am Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) wurde seit 2017 die sogenannte LEADER-Studie (*Long-term EARly DEVELOPMENT Research*) etabliert. Diese besteht aus insgesamt drei Studienarmen: LEADER-CHD (*Congenital Heart Disease*), LEADER-HLHS (*Hypoplastic Left Heart Syndrome*) und LEADER-CPR (*Cardiopulmonary Resuscitation*). Von diesen drei Studienarmen wurde mit der LEADER-CHD-Studie als erste begonnen und bisher besteht hier die größte Kohorte. Die, für die vorliegende Forschungsarbeit verwendeten Daten, stammen aus diesem Studienarm. Es handelt sich hierbei um eine prospektive, monozentrische Beobachtungsstudie, in der die Entwicklung von Kognition, Sprache und Motorik bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern nach erfolgter operativer Korrektur untersucht wird.(97) Die Prüfung und Genehmigung erfolgte durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin am 14. Juli 2016 (N. EA2/118/12). Die Studie wurde im Deutschen Register Klinischer Studien registriert(98) und das Studienprotokoll wurde im Dezember 2017 publiziert.(97)

Die Patient:innen werden während ihres Aufenthaltes im DHZB zur Korrektur-Operation (Zeitpunkt T0) rekrutiert. Sollte dies nicht möglich sein (z.B. aufgrund fehlender Zeit, vorzeitiger Entlassung, Unentschlossenheit, o.Ä.) erfolgt nach Entlassung telefonisch eine Rekrutierung. Kommt eine Teilnahme infrage, werden die Eltern der Patient:innen aufgeklärt und das schriftliche Einverständnis eingeholt. Zu Beginn der Studie werden die klinischen Faktoren, welche nachfolgend näher beschrieben werden, dokumentiert.(97)

Der primäre Endpunkt der Studie ist die motorische, sprachliche und kognitive Entwicklung, gemessen anhand des „Bayley Scales of Infant Development Third Edition“ (BSID-III).(29) Die Messung erfolgt zu drei Zeitpunkten: im Alter von zwölf Monaten (T1), im Alter von 24 Monaten (T2) und im Alter von 36 Monaten (T3). Die sekundären Endpunkte sind Tod, das kindliche Temperament im Alter von zwölf Monaten, gemessen anhand des „Infant Behaviour Questionnaire-Revised, Short Version“(99) und die Interaktion zwischen der primären Betreuungsperson und dem Kind hinsichtlich verschiedener Dimensionen, welche anhand einer 20-minütigen Videoobservation im Alter von zwölf Monaten mit der „Emotional Availability Scales“(100) evaluiert wird.(97)

Seit Januar 2017 werden die Testungen der Patient:innen durchgeführt. Im Rahmen dieser Forschungsarbeit werden prä-, peri- und postoperative Faktoren sowie die Testergebnisse des BSID-III zum Zeitpunkt T1 analysiert. Zudem wird untersucht, ob verschiedene peri- und postoperative Faktoren einen Einfluss auf die Testergebnisse zum Zeitpunkt T1 haben. Für die

vorliegende Arbeit wurden alle Patient:innen in die Auswertung einbezogen, die bis Mai 2019 in die LEADER-CHD-Studie aufgenommen wurden.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien sind:

- Diagnose eines VSD, einer TOF oder einer TGA;
- Korrektur-Operation innerhalb der ersten zehn Lebensmonate und
- mindestens ein Elternteil deutschsprachig.(97)

Die Ausschlusskriterien sind:

- Diagnose eines genetischen Syndroms (außer Mikrodeletionssyndrom 22Q11) oder phänotypische Anomalien, welche die kognitive oder motorische Entwicklung beeinflussen können (z.B. Down-Syndrom, 22Q-Deletionssyndrom);
- Geburtsgewicht unter 2,5 Kilogramm;
- Geburt vor der abgeschlossenen 37. Schwangerschaftswoche;
- Drogen- oder Alkoholabusus der Mutter während der Schwangerschaft sowie
- eine Reanimation mit einer Dauer von mindestens fünf Minuten innerhalb der ersten zwölf Lebensmonate.(97)

2.3 Klinische Parameter

Die Erfassung der klinischen Parameter erfolgte retrospektiv im Zeitraum von August 2019 bis Mai 2020 aus dem digitalen Klinikdokumentationssystem „m.life“. Des Weiteren wurden Daten aus den Operationsberichten, dem HLM-Protokoll und den Entlassungsbriefen des Aufenthalts im DHZB gewonnen sowie aus eingescannten Arztbriefen von externen Krankenhausenthalten. Die genannten Dokumente sind jeweils in dem Programm „medfolio“ hinterlegt. Die Daten wurden in eine Tabelle in Microsoft Excel 2019 übertragen.

2.3.1 Präoperative Faktoren

Es wurden die folgenden präoperativen Faktoren erfasst:

- kardiale Hauptdiagnose: Ventrikelseptumdefekt (VSD), Transposition der großen Arterien (TGA) oder Fallot'sche Tetralogie (TOF);
- Geschlecht: männlich oder weiblich;
- Zeitpunkt der Diagnosefeststellung: prä- oder postnatal;
- Gestationsalter in Wochen;
- Apgar-Scores: nach einer, fünf und zehn Minuten;
- Nabelschnur-pH;
- Geburtsgewicht in Kilogramm;
- Geburtslänge in Zentimeter;
- Geburtskopfumfang in Zentimeter;
- assoziierte kardiale Anomalien und
- weitere körperliche Fehlbildungen.

2.3.2 Perioperative Faktoren

Zudem wurden folgende perioperative Parameter erhoben:

- Alter bei Korrektur-OP in Tagen;
- Körpergewicht in Kilogramm bei Korrektur-OP;
- OP-Dauer in Minuten;
- HLM-Dauer in Minuten;
- Aortenklemmzeit in Minuten;
- intraoperatives Temperaturmanagement: Normothermie über 35° Celsius, leichte Hypothermie bei 32 bis 35° Celsius, moderate Hypothermie bei 26 bis 32° Celsius;
- niedrigster Hämatokrit-Wert in Prozent am OP-Tag;
- höchster arteriell gemessener Laktat-Wert in mg/dl am OP-Tag;
- Verschlusszeitpunkt des Thorax: primär oder sekundär;
- Dauer des offenen Thorax in Tagen;
- mehrfache Operationen, ggf. mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine; sowie
- Gesamtdosis in Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht der perioperativ verwendeten Narkotika, Sedativa und zentral wirksamen Analgetika.

Für den Fall, dass mehrere Operationen am eröffneten Thorax stattfanden, wurden die Parameter OP-Dauer in Minuten, Dauer des extrakorporalen Kreislaufs in Minuten sowie Aortenklemmzeit kumuliert. Für die anderen der oben aufgeführten Parameter wurden die jeweiligen Werte zum Zeitpunkt der Korrektur-Operation verwendet.

Weiterhin wurden aus dem gesamten Aufenthalt im Operationsbereich, auf der Kinderintensivstation und auf der kinderkardiologischen Station im DHZB alle applizierten Narkotika, Sedativa und zentral wirksamen Analgetika erhoben. Die verschiedenen Opioid-Analgetika wurden mithilfe einer Umrechnungstabelle ($1 \text{ mg Morphine} \triangleq 1 \text{ mg Sufentanil} * 1000 \triangleq 1 \text{ mg Remifentanil} * 200 \triangleq 1 \text{ mg Piritramid} * 0,7$) in eine Morphin-Äquivalenzdosis in Milligramm umgerechnet und kumuliert.(101) Durch Addition der Midazolam-, Clobazam- und Lorazepam-Dosen jeweils in Milligramm wurde eine Benzodiazepin-Äquivalenzdosis in Milligramm berechnet. Zur Vergleichbarkeit wurden die kumulierten Dosen aller Medikamente durch das Körpergewicht in Kilogramm bei Aufnahme zur Korrektur-OP dividiert, wodurch sich jeweils eine Gesamtdosis in Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht ergibt. Ferner wurde bei multiplen Aufenthalten im intensivstationären Bereich (u.a. im Rahmen von Vor-OPs und Re-OPs) die jeweiligen Medikamentendosen aus allen Aufenthalten kumuliert.

2.3.3 Postoperative Faktoren

Außerdem wurden die folgenden postoperativen Faktoren erfasst:

- Intubationsdauer in Stunden;
- Aufenthaltsdauer auf der Kinderintensivstation in Tagen; und
- Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus in Tagen.

Im Falle einer Reintubation (z.B. im Rahmen mehrfacher Operationen oder aufgrund von postoperativen Komplikationen) wurden die jeweiligen Zeiten für die Intubationsdauer kumuliert. Gab es mehrere Krankenhausaufenthalte mit dabei stattgehabtem operativem Eingriff am eröffneten Thorax, wurden die Zeiten für die Aufenthaltsdauer auf der Kinderintensivstation und die Gesamtaufenthaltsdauer summiert.

Im Falle einer Verlegung in externe Krankenhäuser wurden die Daten für die Aufenthaltsdauer auf der Kinderintensivstation sowie die Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus eingeholt und jeweils mit einberechnet.

Weitere Aufenthalte im DHZB, beispielsweise für etwaige Herzkatheteruntersuchungen, wurden nicht berücksichtigt, da hier der Studienfokus auf der primären Korrekturoperation liegt. Aus diesem Grund wurden Daten zu möglichen Operationen in anderen Zentren zur Behandlung eventueller assoziierter angeborener Fehlbildungen ebenso nicht in dieser Arbeit hinzugezogen.

2.4 Entwicklungsdaten

Im Rahmen der LEADER-Studie wird die kognitive, sprachliche und motorische Entwicklung anhand des BSID-III im Alter von zwölf, 24 und 36 Monaten gemessen.(97) Der primäre Endpunkt dieser Forschungsarbeit begrenzt sich aufgrund der zum Zeitpunkt der Datenerhebung der klinischen Parameter noch frühen Phase der Studiendurchführung auf den Entwicklungsstand im Alter von zwölf Monaten.

Der BSID-III ist ein international anerkannter Entwicklungstest für Kinder im Alter von ein bis 42 Monaten.(29) Er wurde anhand einer Gesamtstichprobe von insgesamt 1009 Proband:innen (878 deutsche Kinder in 17 Altersgruppen, ergänzt durch 131 holländische Säuglinge in den jüngeren Altersgruppen) normiert.(102) Die Durchführung der Testungen im Rahmen der LEADER-CHD-Studie erfolgt durch psychologische oder ärztliche Mitarbeiter:innen des Studienteams. Während des Tests hat das Kind auf spielerische Weise verschiedene Aufgaben mit steigendem Schwierigkeitsgrad zu lösen. Der Einstiegspunkt ist abhängig vom Alter des Kindes und die Anzahl der Aufgaben von der individuellen Leistung. Er besteht aus insgesamt fünf Untertests, welche getrennt bewertet werden: Fein- und Grobmotorik, rezeptive und expressive Sprache sowie Kognition. Jede Subskala ergibt einen Rohwert, welcher in einen skalierten Untertestwert mit einem Mittelwert von zehn und einer Standardabweichung (SD) von drei konvertiert wird. Die Untertestwerte wiederum werden zusammengefasst zu einem Skalenwert für Kognition, Motorik (Kombination aus Fein- und Grobmotorik) und Sprache (Kombination aus rezeptiver und expressiver Sprache). Diese Skalenwerte haben einen Mittelwert von 100 und eine Standardabweichung von 15. Eine durchschnittliche Entwicklung wird definiert als Werte innerhalb einer Standardabweichung, eine überdurchschnittliche Entwicklung als Werte oberhalb einer Standardabweichung, eine unterdurchschnittliche Entwicklung als Werte unterhalb einer Standardabweichung sowie eine sehr unterdurchschnittliche Entwicklung als Werte unterhalb von zwei Standardabweichung.(103)

Zur Auswertung der Testergebnisse wurden in dieser Arbeit die Skalenwerte verwendet.

2.5 Einfluss peri- und postoperativer Parameter auf die Entwicklung

Ausgewählte peri- und postoperative Parameter wurden auf Zusammenhang mit den Testergebnissen des BSID-III untersucht. Für diese Analyse wurden gezielt folgende Variablen selektiert:

- Alter bei Korrektur-OP in Tagen;
- HLM-Dauer in Minuten;

- Niedrigster Hämatokrit-Wert in Prozent am OP-Tag;
- Höchster Laktat-Wert in mg/dl am OP-Tag;
- Chloralhydrat-Gesamtdosis in mg/kg KG;
- Benzodiazepin-Äquivalenzdosis in mg/kg KG;
- Intubationsdauer in Stunden;
- Aufenthaltsdauer auf der Kinderintensivstation in Tagen;
- Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus in Tagen.

Die Auswahl der genannten Parameter basiert einerseits auf ihrer klinischen Relevanz sowie auf dem aktuellen Stand der Forschung, da für diese Parameter bereits Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang mit der kindlichen Entwicklung vorliegen.(73, 77, 81, 83, 88, 89, 92) Weiterhin gibt es hinsichtlich dieser Parameter relevante klinische Unterschiede zwischen den verschiedenen AHF aufgrund der verschiedenen Operationszeitpunkte. Zudem sollten möglichst Daten von allen Patient:innen vorliegen, um eine größtmögliche Aussagekraft für die gesamte Studienkohorte zu gewährleisten.

2.6 Statistische Auswertung

Die Datenauswertung wurde mit IBM SPSS Statistics 26 für Microsoft Windows durchgeführt. Die erstellten Diagramme wurden mit Microsoft Excel 2019 überarbeitet.

Es wurde für alle erhobenen prä-, peri- und postoperativen Parameter sowie für die Testergebnisse des BSID-III eine deskriptive Analyse für die gesamte Studienkohorte vorgenommen. Weiterhin wurden die peri- und postoperativen Parameter sowie die Testergebnisse des BSID-III aufgeteilt nach Phänotyp des Herzfehlers deskriptiv analysiert. Die Ergebnisse wurden tabellarisch und in Form von Diagrammen dargestellt. Bei kategorialen Variablen wurden Anzahl und Prozentwerte angegeben, bei kontinuierlichen Variablen der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD) sowie bei diskontinuierlichen Variablen der Median und die 25. – 75. Perzentile. Für die berechneten Mittelwerte der Testergebnisse des BSID-III wurden zudem die 95%-Konfidenzintervalle (KI) mit angegeben. Bei fehlenden Werten wurde die Anzahl der gewerteten Fälle angegeben.

Die Ergebnisse des BSID-III wurden zudem qualitativ in verschiedene Entwicklungsfortschritte abhängig von der Standardabweichung klassifiziert und grafisch dargestellt.

Zur Berechnung, ob sich die Mittelwerte des BSID-III von der Normstichprobe unterscheiden, wurde ein Einstichproben-T-Test angewandt. Dieser wurde mit einem Testwert von 100

(entspricht dem Mittelwert 100 der Normstichprobe) berechnet. Um zu prüfen, ob sich die Mittelwerte des BSID-III hinsichtlich der einzelnen kardialen Hauptdiagnosen unterscheiden (VSD, TGA bzw. TOF) wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt. Für die genannten statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ gefordert. Als Voraussetzung wurden die Skalenwerte des BSID-III zuvor auf Normalverteilung mittels grafischer Beurteilung von Histogrammen getestet.

Um einen Zusammenhang zwischen den peri- und postoperativen Variablen und den Skalenwerten Kognition, Sprache und Motorik zu untersuchen, wurden Streudiagramme erstellt. Hierfür wurden Parameter ausgewählt, für die es in der bisherigen Forschung bereits Anhaltspunkte für einen Zusammenhang gibt. Als Voraussetzung für diese rein deskriptive Analyse wurde weiterhin festgelegt, dass für die ausgewählten Parameter von der größeren Mehrheit der Patient:innen (mindestens 80%) Daten vorliegen müssen, um eine mögliche Assoziation ausreichend erkennbar zu machen. Die peri- und postoperativen Variablen wurden auf der X-Achse und die Skalenwerte Kognition, Sprache und Motorik jeweils auf der Y-Achse aufgetragen. Zusätzlich wurde eine angepasste Regressionsgerade dargestellt.

3 Ergebnisse

3.1 Studiengruppe

Im Zeitraum von Januar 2016 bis zum Mai 2019 wurden nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien insgesamt 73 Patient:innen in die LEADER-CHD-Studie aufgenommen. Zwei Fälle mussten aufgrund eines nachträglich diagnostizierten genetischen Syndroms wieder ausgeschlossen werden. Somit gehen in diese Analyse insgesamt 71 Fälle ein.

Eine Übersicht über die Häufigkeitsverteilung der Hauptdiagnosen (VSD, TGA, TOF) ist in Abbildung 3 dargestellt.

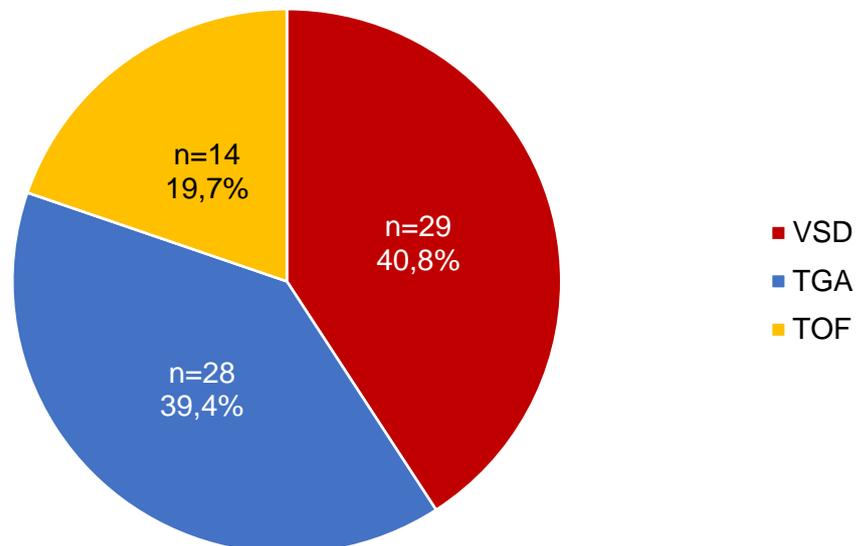


Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der Hauptdiagnosen

Anmerkungen: n=71, angegeben ist die absolute Häufigkeit (n) und die relative Häufigkeit (%)

3.2 Präoperative Faktoren

Ungefähr ein Drittel der Studiengruppe ist weiblichen Geschlechts (n=24; 33,8%). In der VSD-Gruppe ist dieser Anteil mit 15 Patient:innen (51,7%) am höchsten, während er in der TGA-Gruppe bei drei (10,7%) und in der TOF-Gruppe bei sechs (42,9%) liegt.

Die Ergebnisse der erhobenen präoperativen Faktoren sind für die Gesamtgruppe in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Präoperative Faktoren**Gesamtgruppe n=71** [Anzahl der gewerteten Fälle angegeben bei fehlenden Werten]

Geschlecht	
weiblich	24 (33,8%)
männlich	47 (66,2%)
Pränatale Diagnose des AHF	
	45 (63,4%)
Gestationsalter in Wochen [n=69]	
	39,4 ± 1,1
Apgar-Scores	
1 Minute [n=55]	8 (7-9)
5 Minuten [n=68]	9 (8-10)
10 Minuten [n=68]	9 (9-10)
Nabelschnur-pH [n=18]	
	7,3 ± 0,1
Geburtsgewicht in Kilogramm	
	3,4 ± 0,4
Geburtslänge in Zentimeter [n=70]	
	51,1 ± 2,6
Geburtskopfumfang in Zentimeter [n=42]	
	34,1 ± 1,6
Assoziierte kardiale Fehlbildungen	
	70 (98,6%)
Weitere extrakardiale Fehlbildungen	
	7 (9,9%)

Anmerkungen: angegeben ist die absolute Häufigkeit (n) und die relative Häufigkeit (%) bei kategorialen Variablen, Mittelwert ± Standardabweichung bei kontinuierlichen Variablen, Median (25.-75. Perzentile) bei diskontinuierlichen Variablen; AHF = angeborener Herzfehler

Der pränatale Verdacht auf einen angeborenen Herzfehler wurde bei Kindern mit VSD seltener gestellt (n=10; 34,5%), als bei Kindern mit TGA (n=24; 85,7%) oder mit TOF (n=11; 78,6%).

Von den 28 Kindern (39,4%) mit TGA, hatten neun (32,1%) einen zusätzlichen VSD. Zudem wurde bei 24 (85,7%) der Patient:innen mit TGA postnatal eine Ballonatrioseptostomie zur Vergrößerung bzw. Schaffung eines iatrogenen ASD durchgeführt.

Nahezu alle Patient:innen (n=70; 98,6%) waren von assoziierten kardialen Fehlbildungen betroffen. Die Häufigkeiten der verschiedenen Fehlbildungen innerhalb der Gesamtgruppe sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Assoziierte kardiale Fehlbildungen**Gesamtgruppe n=71**

Atrialer Septumdefekt (PFO / ASD I / ASD II)	66 (93,0%)
PDA (persistierender Ductus arteriosus)	56 (78,9%)
Trikuspidalklappeninsuffizienz	6 (8,5%)
RVOTO (rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion)	6 (8,5%)
DORV (<i>double outlet right ventricle</i>)	4 (5,6%)
ISTA (Aortenisthmusstenose)	3 (4,2%)
Aortenbogenhypoplasie	3 (4,2%)
DCRV (<i>double chambered right ventricle</i>)	2 (2,8%)
Pulmonalarterienhypoplasie	2 (2,8%)
Partielle Lungenvenenfehlmündung	2 (2,8%)
MAPCAs (majore aortopulmonale Kollateralen)	1 (1,4%)

Anmerkungen: angegeben ist die absolute Häufigkeit (n) und die relative Häufigkeit (%)

Insgesamt waren sieben Patient:innen (9,9%) von weiteren extrakardialen Fehlbildungen betroffen. Ein Kind (1,4%) hatte im Sinne einer VACTERL-Assoziation gleichzeitig multiple Fehlbildungen (Hypospadie, Analtresie, kaudales Regressionssyndrom mit Steißbeinagenesie sowie Wirbelkörperfehlbildung der unteren thorakalen Wirbelsäule, Ohrmuscheldysplasie beidseits, hochgradige einseitige Innenohrschwerhörigkeit) zusätzlich zum AHF.

In Tabelle 3 sind die die Häufigkeiten der extrakardialen Fehlbildungen innerhalb der Gesamtgruppe aufgeführt.

Tabelle 3: Extrakardiale Fehlbildungen

Gesamtgruppe n=71

VACTERL-Assoziation	1 (1,4%)
Lippen-Kiefer-Gaumenspalte	2 (2,8%)
Tränengangsstenose	1 (1,4%)
Hypospadie	1 (1,4%)
Einseitige Nierenagenesie	1 (1,4%)
Syndaktylie	1 (1,4%)

Anmerkungen: angegeben ist die absolute Häufigkeit (n) und die relative Häufigkeit (%)

3.3 Perioperative Faktoren

3.3.1 Operationsbezogene Parameter

Im Durchschnitt wurden die Patient:innen mit einem Alter von $111,1 \pm 98,5$ Tagen operiert. Die große Streuung ist bedingt durch den frühen Operationszeitpunkt in der Neonatalperiode der TGA-Patient:innen im Gegensatz zur VSD- und TOF-Gruppe. Die durchschnittliche Operationsdauer lag bei $276,5 \pm 103,5$ Minuten, die Dauer der HLM bei $197,1 \pm 83,5$ Minuten und die Aortenklemmzeit bei $80,6 \pm 29,4$ Minuten.

In insgesamt acht Fällen (11,3%) waren zwei Operationen notwendig, zwei davon mit Einsatz eines kardiopulmonalen Bypasses. Vier Kinder (5,6%) wurden vor der tatsächlichen Korrektur-OP voroperiert. Bei zwei Kindern mit VSD war ein Pulmonalis-Banding notwendig, bei einem weiteren Kind mit VSD die Resektion einer angeborenen ISTA sowie bei einem Kind mit TOF die Resektion einer rechtsventrikulären Ausflusstraktobstruktion (RVOTO), welche mit einer HLM durchgeführt wurde.

Des Weiteren mussten vier Kinder (5,6%) aufgrund von Komplikationen reoperiert werden. Bei einem Kind mit VSD und Aortenhypoplasie trat postoperativ eine Stenose der Aorten Anastomose auf, welche mit Einsatz der HLM reseziert wurde. Ein Kind mit TGA zeigte nach der arteriellen Switch-OP eine kritische ISTA, die reseziert werden musste. Ein Kind mit TOF hatte postoperativ aufgrund eines Low-cardiac-output-Syndroms mit erhöhten Füllungsdrücken eine Oligurie, woraufhin eine sekundäre Thoraxeröffnung erfolgte. Bei einem Kind mit TGA erfolgte eine

Thoraxrevision mit Einlage von Antibiotika und Drainage bei instabilem Sternum, Wundinfektion sowie Fistelbildung ins Perikard.

In Tabelle 4 sind die erhobenen operationsbezogenen Parameter zusammengefasst für die Gesamtgruppe dargestellt.

Tabelle 4: Operationsbezogene Parameter

Gesamtgruppe n=71 [Anzahl der gewerteten Fälle angegeben bei fehlenden Werten]

Alter bei Korrektur-OP in Tagen	111,1 ± 98,5
Gewicht in Kilogramm bei OP	5,2 ± 1,8
OP-Dauer in Minuten	276,5 ± 103,5
HLM-Dauer in Minuten	197,1 ± 83,5
Aortenklemmzeit in Minuten	80,6 ± 29,4
Temperaturmanagement	
Normothermie (>35° Celsius)	18 (25,4%)
Leichte Hypothermie (32-35° Celsius)	27 (38,0%)
Moderate Hypothermie (26-32° Celsius)	26 (36,6%)
Niedrigster Hämatokrit-Wert in Prozent am OP-Tag [n=70]	35,2 ± 7,8
Höchster Laktat-Wert in mg/dl am OP-Tag	19,7 ± 12,2
Sekundärer Thoraxverschluss	10 (14,1%)
Dauer des offenen Thorax in Tagen [n=10]	3,7 ± 2,0
Mehrfache Operationen; mit HLM	8 (11,3%)
davon mit HLM	2 (2,8%)

Anmerkungen: angegeben ist die absolute Häufigkeit (n) und die relative Häufigkeit (%) bei kategorialen Variablen, Mittelwert ± Standardabweichung bei kontinuierlichen Variablen, OP = Operation, HLM = Herz-Lungen-Maschine

Nachfolgend sind die erhobenen operationsbezogenen Parameter in Tabelle 5 aufgeteilt nach Diagnose dargestellt.

Tabelle 5: Operationsbezogene Parameter aufgeteilt nach Diagnose

	VSD (n=29)	TGA (n=28)	TOF (n=14)
Alter bei Korrektur-OP in Tagen	164,5 ± 75,2	14,5 ± 27,8	193,6 ± 68,4
Gewicht in Kilogramm bei OP	5,9 ± 1,6	3,6 ± 0,6	7,0 ± 0,6
OP-Dauer in Minuten	238,8 ± 105,7	318,1 ± 71,8	271,1 ± 126,3
HLM-Dauer in Minuten	140,1 ± 67,1	260,1 ± 42,4	189,1 ± 90,7
Aortenklemmzeit in Minuten	61,8 ± 22,9	102,4 ± 21,2	76,0 ± 27,6
Temperaturmanagement			
Normothermie (>35° Celsius)	12 (41,4%)	0 (0,0%)	6 (42,9%)
Leichte Hypothermie (32-35° Celsius)	15 (51,7%)	4 (14,3%)	8 (57,1%)
Moderate Hypothermie (26-32° Celsius)	2 (6,9%)	24 (85,7%)	0 (0,0%)
Niedrigster Hämatokrit-Wert in Prozent am OP-Tag [n=70]	32,0 ± 6,1	38,7 ± 9,3	34,8 ± 4,3
Höchster Laktat-Wert in mg/dl am OP-Tag	14,3 ± 10,7	27,3 ± 10,9	15,4 ± 9,9
Sekundärer Thoraxverschluss	2 (6,9%)	7 (25,0%)	1 (7,1%)
Dauer des offenen Thorax in Tagen [n=10]	2,5 ± 0,7	4,1 ± 2,3	3 ± 0
Mehrfache Operationen; mit HLM	4 (13,8%)	2 (7,1%)	2 (14,3%)
davon mit HLM	1 (3,4%)	0 (0,0%)	1 (7,1%)

Anmerkungen: angegeben ist die absolute Häufigkeit (n) und die relative Häufigkeit (%) bei kategorialen Variablen, Mittelwert ± Standardabweichung bei kontinuierlichen Variablen, Anzahl [n] der gewerteten Fälle angegeben bei fehlender werden, die Prozentwerte der Gruppen beziehen sich auf die Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Diagnosegruppe, VSD = Ventrikelseptumdefekt, TGA = Transposition der großen Arterien, TOF = Fallot'sche Tetralogie, OP = Operation, HLM = Herz-Lungen-Maschine

3.3.2 Peri- und postoperativ applizierte Narkotika, Analgetika und Sedativa

Bei allen Patient:innen (n=71) dieser Stichprobe wurden perioperativ und während des intensivstationären Aufenthalts als Narkotika bzw. Sedativa und Analgetika Propofol und Opiode eingesetzt. Außerdem wurden mit absteigender Häufigkeit Chloralhydrat, Benzodiazepine, Etomidat, Ketamin und Phenobarbital verabreicht. Lediglich bei einer Patient:in wurden volatile Narkotika (Desfluran) sowie bei zwei Patient:innen Dexmedetomidin gegeben, weshalb diese beiden Medikamentenklassen nicht in die Auswertung einbezogen wurden.

In Tabelle 6 sind die durchschnittlichen Gesamtdosen pro Kilogramm Körpergewicht aus allen operations- und intensivmedizinischen Aufenthalten für die Gesamtgruppe zusammengefasst.

Tabelle 6: Peri- und postoperativ applizierte Narkotika, Analgetika und Sedativa

Gesamtgruppe n=71	
Propofol-Gesamtdosis in mg/kg KG	54,4 ± 32,4
Opioid-Äquivalenzdosis in mg/kg KG	74,7 ± 51,2
Chloralhydrat-Gesamtdosis in mg/kg KG [n=65]	177,0 ± 176,3
Benzodiazepin-Äquivalenzdosis in mg/kg KG [n=59]	11,3 ± 17,9
Etomidat-Gesamtdosis in mg/kg KG [n=57]	0,7 ± 0,2
Ketamin-Gesamtdosis in mg/kg KG [n=29]	3,7 ± 3,6
Phenobarbital-Gesamtdosis in mg/kg KG [n=19]	9,3 ± 12,1

Anmerkungen: angegeben ist Mittelwert ± Standardabweichung, es wurde die Anzahl [n] der Patient:innen, welche das jeweilige Medikament erhielten, angegeben

Zwischen den Diagnosegruppen zeigten sich hinsichtlich der durchschnittlichen Gesamtdosen keine auffälligen Unterschiede. Lediglich bei der Chloralhydrat-Gesamtdosis zeigt sich, dass der Mittelwert der VSD-Gruppe deutlich größer ist als die der anderen Gruppen. Insgesamt fällt hier jedoch bei allen Parametern eine sehr breite Streuung der Werte aufgrund des jeweiligen peri- und postoperativen Verlaufs auf.

In Tabelle 7 sind die durchschnittlichen Gesamtdosen pro Kilogramm Körpergewicht aus allen operations- und intensivmedizinischen Aufenthalten für die verschiedenen Diagnosegruppen aufgeführt.

Tabelle 7: Peri- und postoperativ applizierte Narkotika, Analgetika und Sedativa aufgeteilt nach Diagnose

	VSD (n=29)	TGA (n=28)	TOF (n=14)
Propofol-Gesamtdosis in mg/kg KG	58,6 ± 44,4	45,9 ± 10,0	62,7 ± 30,3
Opioid-Äquivalenzdosis in mg/kg KG	57,2 ± 31,8	89,9 ± 46,6	80,8 ± 78,6
Chloralhydrat-Gesamtdosis in mg/kg KG [n=65]	214,5 ± 233,0	145,8 ± 103,3	153,4 ± 130,0
Benzodiazepin-Äquivalenzdosis in mg/kg KG [n=59]	9,4 ± 14,6	13,7 ± 20,8	9,3 ± 17,0
Etomidat-Gesamtdosis in mg/kg KG [n=57]	0,7 ± 0,3	0,7 ± 0,2	0,6 ± 0,2
Ketamin-Gesamtdosis in mg/kg KG [n=29]	5,4 ± 4,7	3,2 ± 2,8	1,7 ± 1,1
Phenobarbital-Gesamtdosis in mg/kg KG [n=19]	5,8 ± 3,3	13,0 ± 18,2	7,2 ± 4,2

Anmerkungen: angegeben ist Mittelwert ± Standardabweichung, es wurde die Anzahl [n] der Patient:innen, welche das jeweilige Medikament erhielten, angegeben, VSD = Ventrikelseptumdefekt, TGA = Transposition der großen Arterien, TOF = Fallot'sche Tetralogie

3.4 Postoperative Faktoren

In Tabelle 8 sind die die Intubations- und Aufenthaltsdauer für die Gesamtkohorte aufgeführt.

Tabelle 8: Intubations- und Aufenthaltsdauer

Gesamtgruppe n=71 [Anzahl der gewerteten Fälle angegeben bei fehlenden Werten]

Intubationsdauer in Stunden [n=67]	62,3 ± 69,1
Aufenthaltsdauer auf der Kinderintensivstation in Tagen	4,1 ± 3,0
Gesamtdauer des Krankenhausaufenthalts in Tagen [n=69]	17,3 ± 10,0

Anmerkungen: angegeben ist Mittelwert ± Standardabweichung

Patient:innen mit TGA waren im Durchschnitt am längsten intubiert ($85,2 \pm 78,2$ Stunden). Hier gab es jedoch in allen Gruppen eine sehr breite Streuung der erhobenen Werte aufgrund des jeweiligen postoperativen Verlaufs. Auch die Dauer des Aufenthalts auf der Kinderintensivstation ($5,2 \pm 3,1$ Tage) sowie die Gesamtdauer des Krankenhausaufenthalts ($23,9 \pm 7,9$ Tage) waren in der TGA-Gruppe am längsten.

In Tabelle 9 sind die die Intubations- und Aufenthaltsdauer aufgeteilt nach Diagnose aufgeführt.

Tabelle 9: Intubations- und Aufenthaltsdauer aufgeteilt nach Diagnose

	VSD (n=29)	TGA (n=28)	TOF (n=14)
Intubationsdauer in Stunden [n=67]	$46,3 \pm 62,7$	$85,2 \pm 78,2$	$53,6 \pm 56,3$
Aufenthaltsdauer auf der Kinderintensivstation in Tagen	$3,2 \pm 3,0$	$5,2 \pm 3,1$	$3,5 \pm 2,1$
Gesamtdauer des Krankenhausaufenthalts in Tagen [n=69]	$14,2 \pm 10,6$	$23,9 \pm 7,9$	$11,4 \pm 4,1$

Anmerkungen: angegeben ist Mittelwert \pm Standardabweichung, Anzahl [n] der gewerteten Fälle angegeben bei fehlenden Werten, VSD = Ventrikelseptumdefekt, TGA = Transposition der großen Arterien, TOF = Fallot'sche Tetralogie

3.5 Entwicklungsergebnisse des BSID-III

3.5.1 Ergebnisse der Gesamtgruppe

Im Folgenden sind zunächst die Ergebnisse des BSID-III für die Gesamtgruppe aufgeführt, welche die kognitive, sprachliche und motorische Entwicklung im Alter von zwölf Monaten widerspiegeln. Die errechneten Mittelwerte liegen für die kognitive Skala bei $100,9 \pm 13,4$; für die sprachliche Skala bei $92,9 \pm 13,3$ und die motorische Skala bei $98,9 \pm 17,8$. Die Testergebnisse sind auf allen drei Skalen normalverteilt. Die Abweichung vom zu erwartenden Mittelwert 100 sind für die errechneten Mittelwerte der Skalenwerte Kognition und Motorik statistisch nicht signifikant. Im Gegensatz dazu, weicht der Mittelwert der sprachlichen Skala mit einer mittleren Differenz von $-7,1$ signifikant ($p = 0,000$) vom zu erwartenden Mittelwert von 100 ab.

In Tabelle 10 sind die Ergebnisse des BSID-III für die Gesamtgruppe zusammengefasst.

Tabelle 10: Ergebnisse des BSID-III

Gesamtgruppe n=71

	Mittelwert \pm SD (95% KI)	Mittlere Differenz (95% KI)	p-Wert
Kognition	100,9 \pm 13,4 (97,7 – 104,0)	0,8 (-2,3 – 4,0)	0,597
Sprache	92,9 \pm 13,3 (89,7 – 96,1)	-7,1 (-10,3 – -3,9)	0,000
Motorik	98,9 \pm 17,8 (94,7 – 103,1)	-1,1 (-5,3 – 3,1)	0,609

Anmerkungen: Einstichproben-T-Test, Testwert = 100, SD = Standardabweichung, KI = Konfidenzintervall

Die Verteilung der Skalenwerte auf den verschiedenen qualitativen Entwicklungsfortschritten ist in den folgenden Abbildungen für die Gesamtgruppe und aufgeteilt nach der Hauptdiagnose dargestellt.

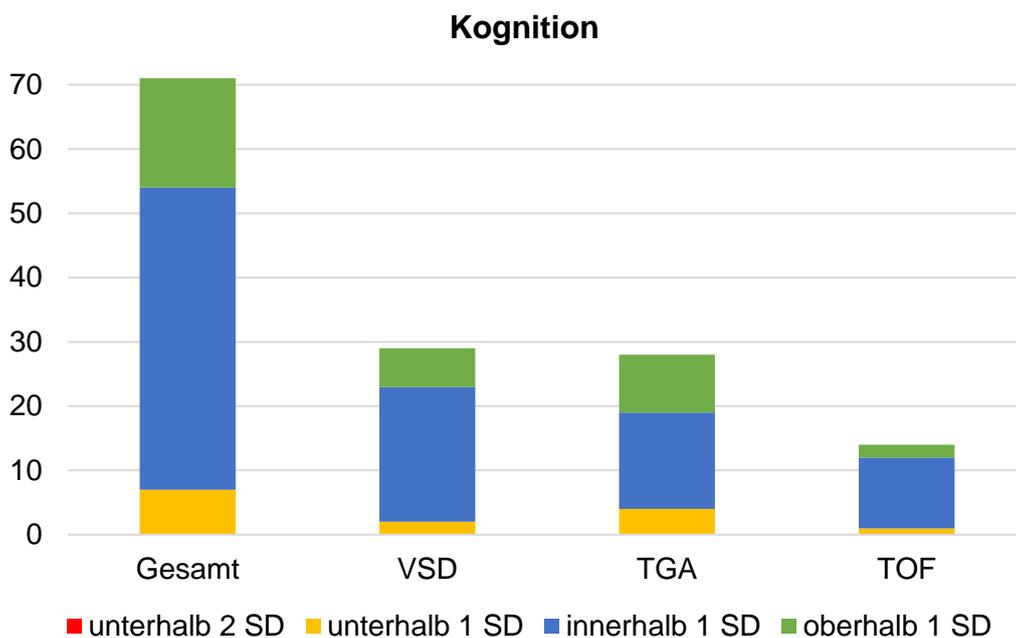


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der kognitiven Entwicklungsergebnisse nach Einteilung in qualitativen Entwicklungsfortschritt

Anmerkungen: n=71, unterhalb 2 SD $\hat{=}$ sehr unterdurchschnittliche Entwicklung, unterhalb 1 SD $\hat{=}$ unterdurchschnittliche Entwicklung, innerhalb 1 SD $\hat{=}$ normale Entwicklung, oberhalb 1 SD $\hat{=}$ überdurchschnittliche Entwicklung, SD = Standardabweichung

Insgesamt schnitt die Gesamtgruppe auf der kognitiven Skala am besten ab. Hier zeigte sich bei 90,1% der Patient:innen (n=64) mindestens eine normale, altersgerechte oder sogar überdurchschnittliche Entwicklung. Die Anzahl der Kinder mit einer unterdurchschnittlichen Entwicklung verteilte sich wie folgt auf die verschiedenen Diagnosegruppen: bei der VSD-Gruppe zwei Kinder (6,9%), bei der TGA-Gruppe vier Kinder (14,3%) und bei der TOF-Gruppe ein Kind (7,1%).

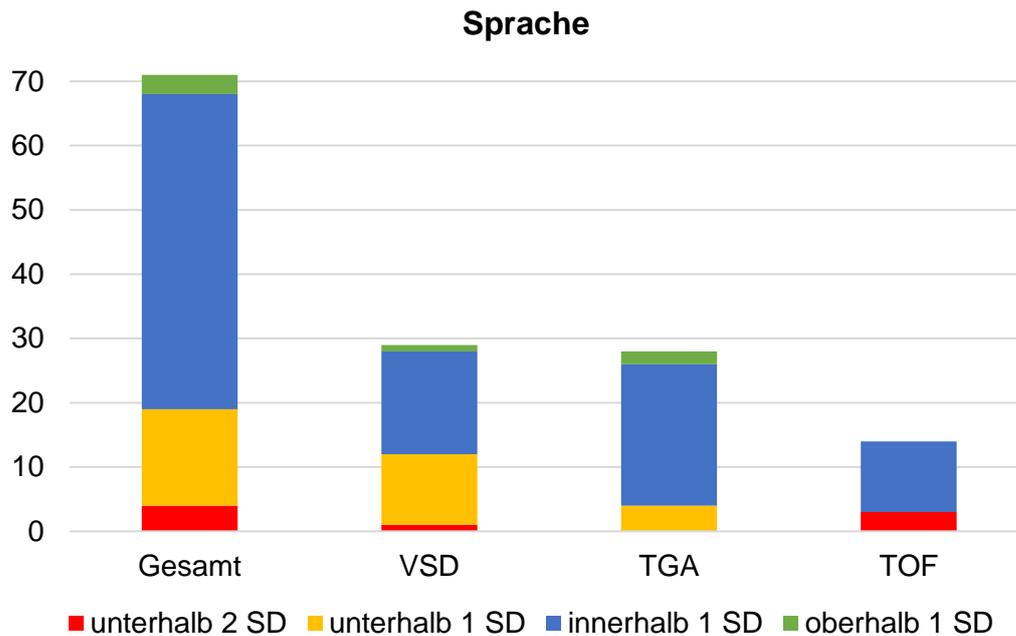


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der sprachlichen Entwicklungsergebnisse nach Einteilung in qualitativen Entwicklungsfortschritt

Anmerkungen: n=71, unterhalb 2 SD \triangleq sehr unterdurchschnittliche Entwicklung, unterhalb 1 SD \triangleq unterdurchschnittliche Entwicklung, innerhalb 1 SD \triangleq normale Entwicklung, oberhalb 1 SD \triangleq überdurchschnittliche Entwicklung, SD = Standardabweichung

Im sprachlichen Bereich zeigten 52 Patient:innen (73,2%) eine altersgerechte oder überdurchschnittliche Entwicklung. Hier gab es mit 19 Patient:innen (26,7%) insgesamt die größte Gruppe mit Entwicklungsdefiziten. Die Anzahl der Kinder mit einer unterdurchschnittlichen bzw. sehr unterdurchschnittlichen Entwicklung verteilte sich wie folgt auf die verschiedenen Diagnosegruppen: bei der VSD-Gruppe zwölf Kinder (41,4%), bei der TGA-Gruppe vier Kinder (14,3%) und bei der TOF-Gruppe drei Kinder (21,4%).

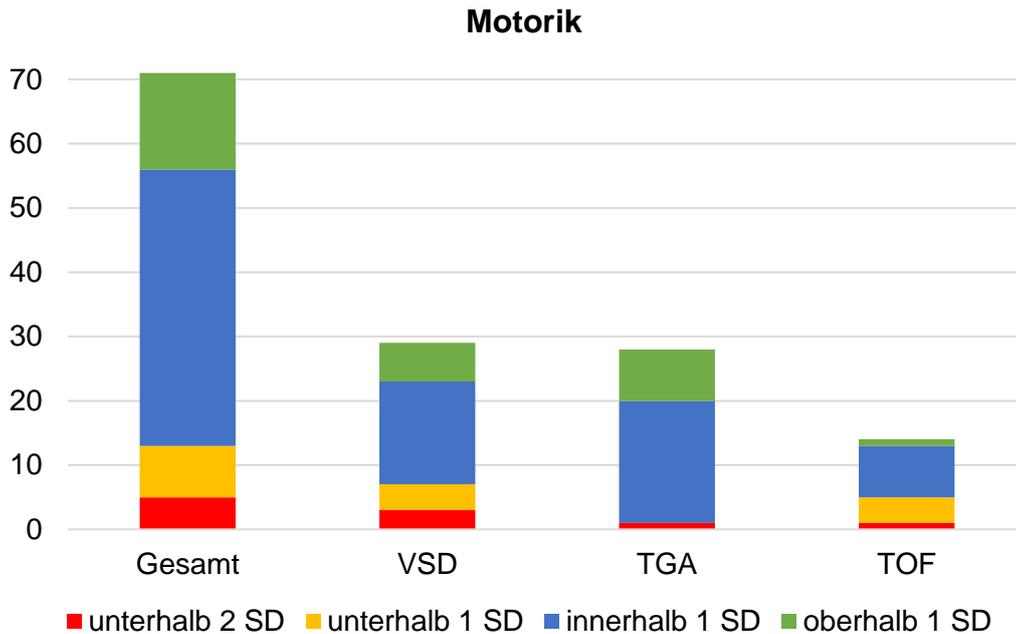


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der motorischen Entwicklungsergebnisse nach Einteilung in qualitativen Entwicklungsfortschritt

Anmerkungen: n=71, unterhalb 2 SD $\hat{=}$ sehr unterdurchschnittliche Entwicklung, unterhalb 1 SD $\hat{=}$ unterdurchschnittliche Entwicklung, innerhalb 1 SD $\hat{=}$ normale Entwicklung, oberhalb 1 SD $\hat{=}$ überdurchschnittliche Entwicklung, SD = Standardabweichung

Im motorischen Bereich zeigten 58 Patient:innen (81,7%) eine altersgerechte oder überdurchschnittliche Entwicklung. Bei insgesamt 13 Patient:innen (18,3%) lag in diesem Bereich ein Entwicklungsdefizit vor. Die Anzahl der Kinder mit einer unterdurchschnittlichen bzw. sehr unterdurchschnittlichen Entwicklung verteilte sich wie folgt auf die verschiedenen Diagnosegruppen: bei der VSD-Gruppe sieben Kinder (24,1%), bei der TGA-Gruppe ein Kind (3,6%) und bei der TOF-Gruppe fünf Kinder (35,7%).

3.5.2 Ergebnisse der Diagnosegruppen

Betrachtet man die Testergebnisse des BSID-III aufgeteilt nach der kardialen Hauptdiagnose, zeigt sich zunächst, dass die Mittelwerte der Skalenwerte in den verschiedenen Diagnosegruppen in allen Bereichen innerhalb einer Standardabweichung liegen. Dies entspricht im Durchschnitt einer normalen Entwicklung. Zudem zeigt sich, dass Kinder mit TGA auf allen drei Skalen bessere Resultate erzielten als Kinder mit TOF oder VSD. Kinder mit TOF schnitten im motorischen Bereich deutlich schlechter ab als Patient:innen mit VSD oder TGA. Für die

motorische Skala liegt zwischen den Diagnosegruppen ein statistisch signifikanter Unterschied vor ($p < 0,05$).

Die Testergebnisse des BSID-III aufgeteilt nach Diagnose sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Ergebnisse des BSID-III aufgeteilt nach Diagnose

	VSD (n=29)	TGA (n=28)	TOF (n=14)	p-Wert
Kognition	99,8 ± 12,3 (95,2 – 104,5)	102,1 ± 15,7 (96,1 – 108,2)	100,4 ± 11,3 (93,8 – 106,9)	0,804
Sprache	91,9 ± 14,0 (86,6 – 97,2)	96,4 ± 11,4 (92,0 – 100,8)	88,1 ± 14,6 (79,6 – 96,5)	0,144
Motorik	97,0 ± 19,2 (89,7 – 104,3)	105,1 ± 14,3 (99,5 – 110,6)	90,6 ± 17,8 (80,3 – 100,8)	0,031

Anmerkungen: einfaktorielle Varianzanalyse, angegeben ist Mittelwert ± Standardabweichung (95% Konfidenzintervall), VSD = Ventrikelseptumdefekt, TGA = Transposition der großen Arterien, TOF = Fallot'sche Tetralogie

3.6 Einfluss peri- und postoperativer Parameter auf die Entwicklung

Nachfolgend wird der Zusammenhang von ausgewählten peri- und postoperativen Variablen, für die es bisher entsprechende Hinweise in der Forschung gab, mit den Entwicklungsergebnissen des BSID-III anhand von Streudiagrammen untersucht. Insgesamt ist bei allen Parametern eine sehr breite Streuung der Werte zu erkennen, was lediglich eine ungefähre Beschreibung der Modellbeziehungen ermöglicht.

Die Streudiagramme sind in den nachfolgenden Abbildungen dargestellt.

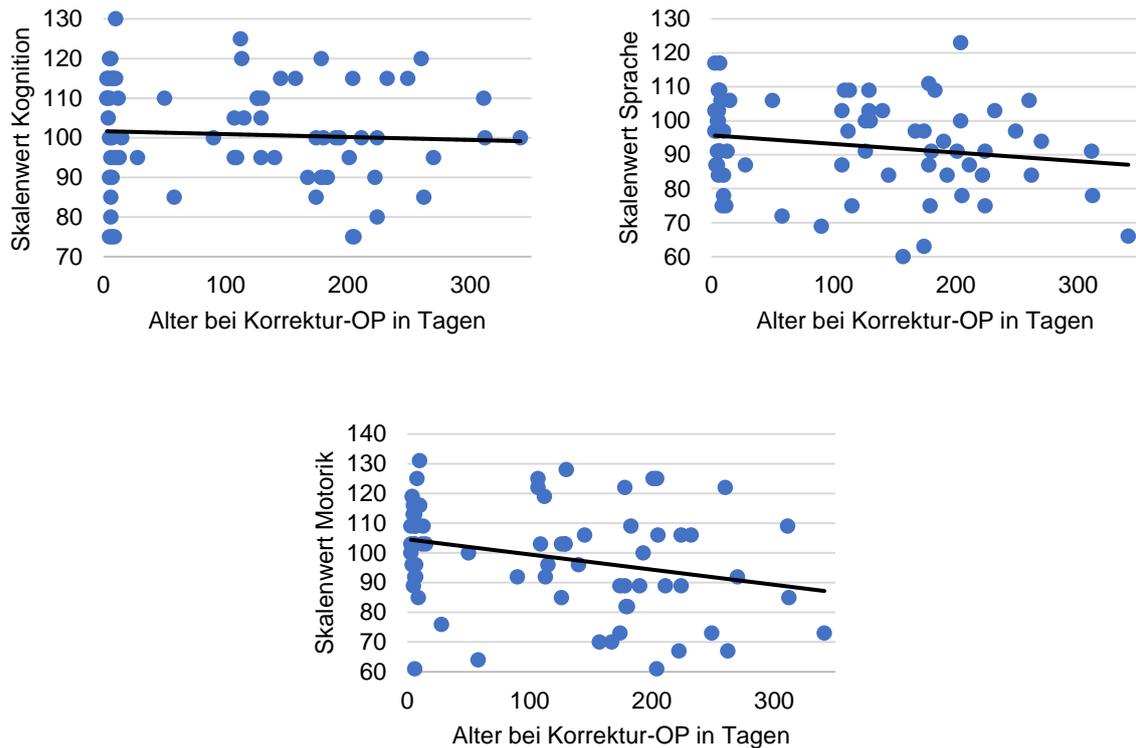
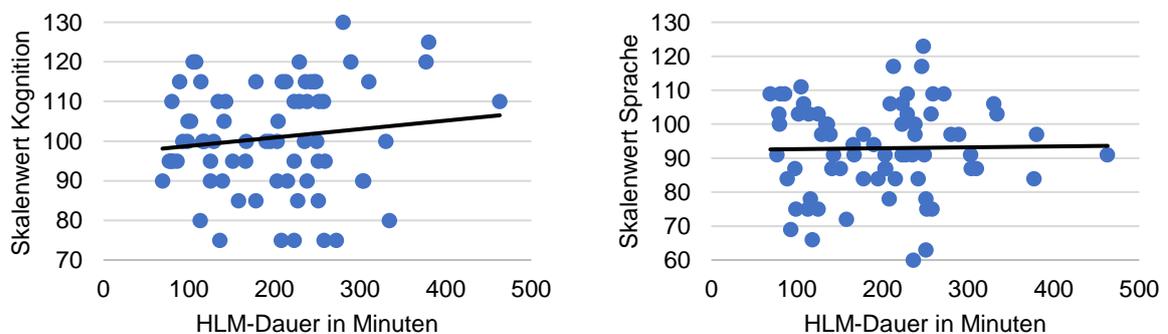


Abbildung 7: Alter bei Korrektur-OP – BSID-III Skalenwerte

Anmerkungen: n=71

Das Alter bei Korrektur-OP zeigt bei den Skalenwerten Sprache und Motorik eine negative Tendenz an. Mit höherem Alter wurden in dieser Stichprobe dementsprechend schlechtere Ergebnisse in diesen Kategorien erzielt. Hinsichtlich des Skalenwerts Kognition ist eine nahezu horizontale Trendlinie mit lediglich geringer Senkung zu erkennen. Dies impliziert bei der untersuchten Stichprobe keinen Zusammenhang zwischen dem Alter bei Korrektur-OP und der kognitiven Entwicklung.



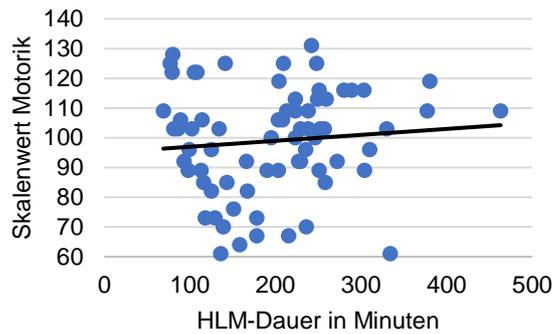


Abbildung 8: HLM-Dauer – BSID-III Skalenwerte

Anmerkungen: n=71

Die HLM-Dauer zeigt bei Skalenwerten Kognition und Motorik eine leicht positive Tendenz an. Bei der sprachlichen Skala ist eine nahezu horizontale Regressionsgerade erkennbar, weshalb hier nicht von einem Zusammenhang ausgegangen werden kann.

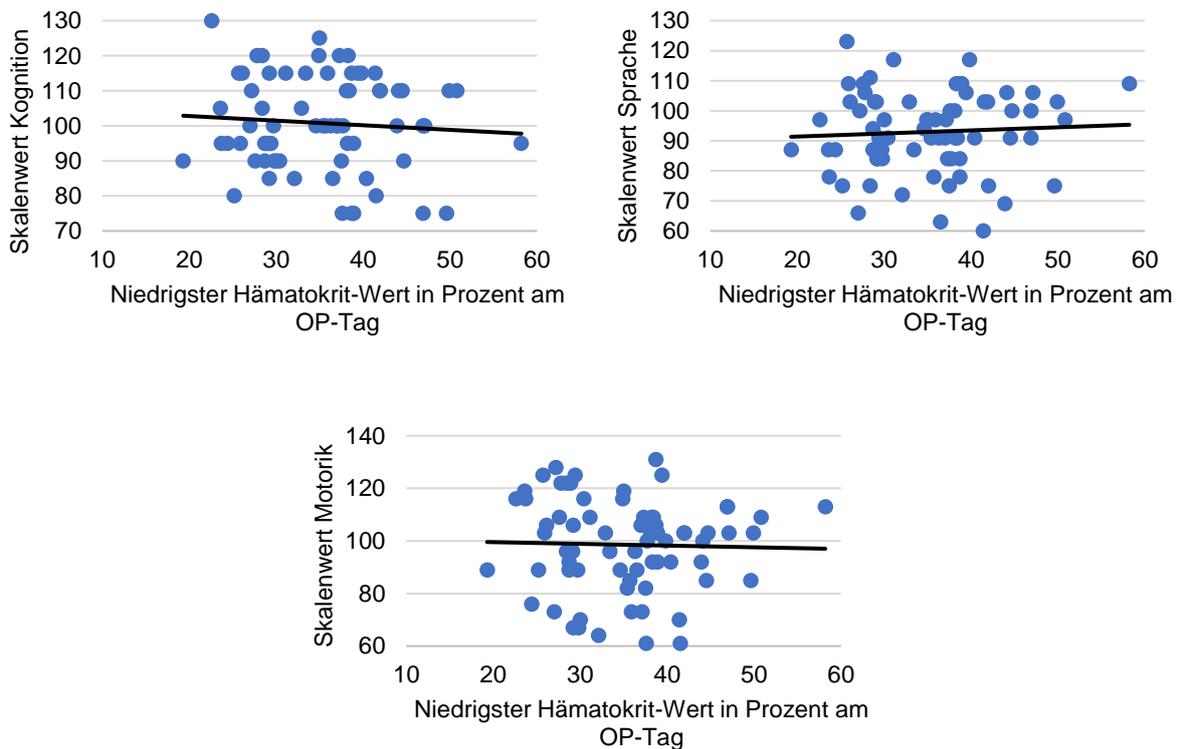


Abbildung 9: Niedrigster Hämatokrit-Wert am OP-Tag – BSID-III Skalenwerte

Anmerkungen: n=70

Hinsichtlich des niedrigsten Hämatokrit-Werts am OP-Tag zeigt sich auf allen Entwicklungsskalen eine annähernd horizontale Regressionsgerade, weshalb hier scheinbar kein Zusammenhang zwischen den erhobenen Werten und den Entwicklungsergebnissen vorliegt.

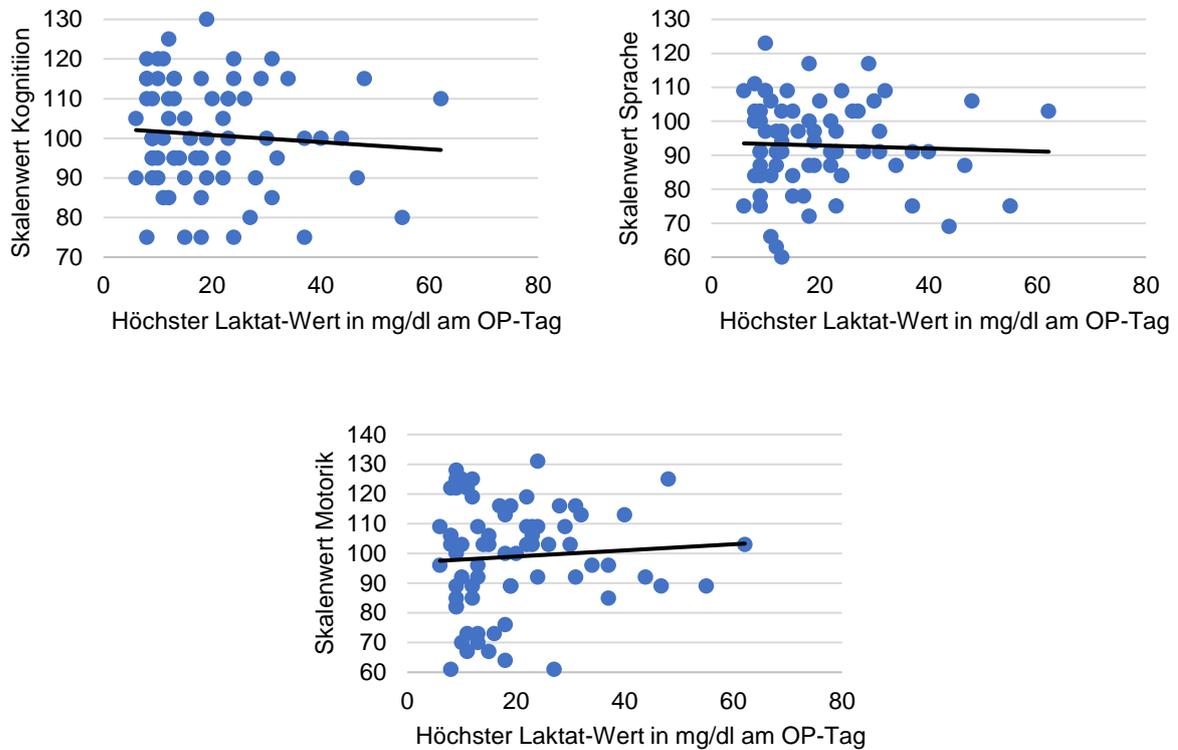


Abbildung 10: Höchster Laktat-Wert am OP-Tag – BSID-III Skalenwerte

Anmerkungen: n=71

Gleichermaßen ist beim höchsten Laktat-Wert am OP-Tag auf allen Entwicklungsskalen eine nahezu horizontale Trendlinie erkennbar. Ein potenzieller Zusammenhang scheint hier ebenso nicht zu bestehen.

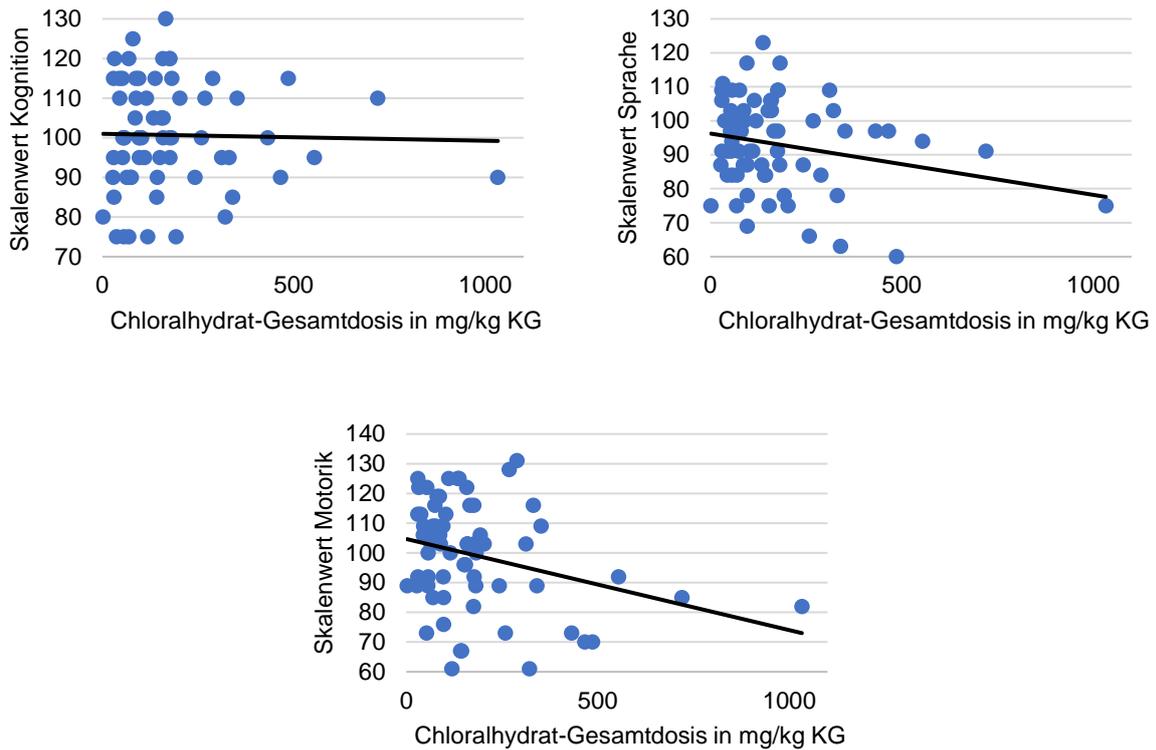
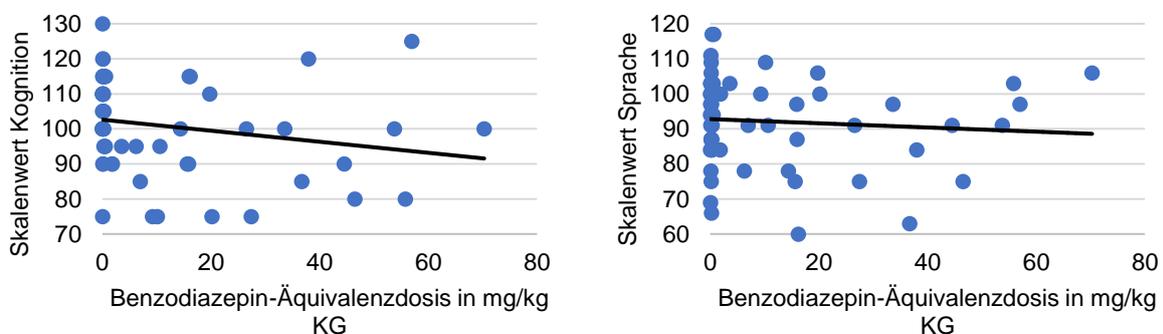


Abbildung 11: Chloralhydrat-Gesamtdosis – BSID-III Skalenwerte

Anmerkungen: n=65

Die Chloralhydrat-Gesamtdosis zeigt bezüglich des Skalenwerts Kognition eine nahezu horizontale Regressionsgerade an, weshalb hier nicht von einem Zusammenhang auszugehen ist. Bei den Skalenwerten Sprache und Motorik wiederum, sind Regressionsgeraden mit einer Senkung zu sehen. Dies könnte darauf hinweisen, dass bei größer werdender Dosis die Patient:innen dieser Stichprobe in diesen Bereichen schlechtere Ergebnisse erzielten.



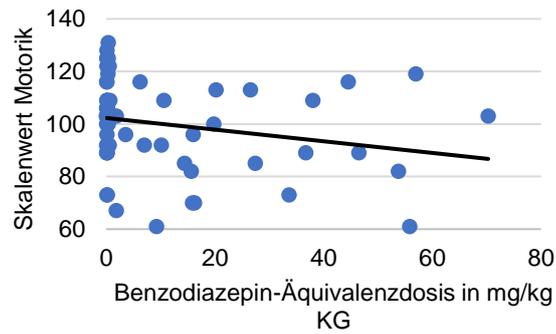
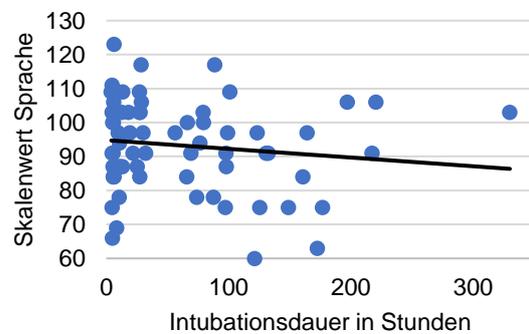
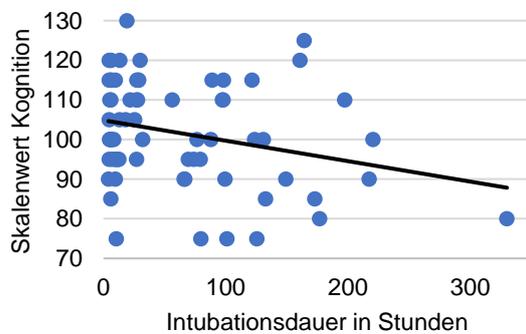


Abbildung 12: Benzodiazepin-Äquivalenzdosis – BSID-III Skalenwerte

Anmerkungen: n=59

Die Benzodiazepin-Äquivalenzdosis zeigt auf der kognitiven und der motorischen Skala eine leicht negative Regressionsgerade. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass mit steigender Dosis auf diesen Skalen schlechtere BSID-III-Ergebnisse erzielt werden könnten. Auf der Sprachskala zeigt sich eine weitestgehend horizontale Trendlinie, weshalb hier wahrscheinlich keine Assoziation besteht.



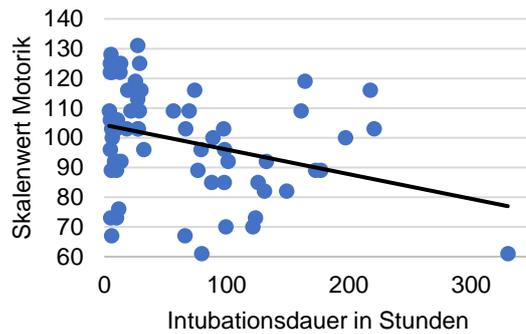


Abbildung 13: Intubationsdauer – BSID-III Skalenwerte

Anmerkungen: n=67

Die Intubationsdauer zeigt in allen drei Kategorien negative Regressionsgeraden an. Diese haben bei den Skalenwerten Kognition und Motorik die größte Senkung. Dies gibt Anhalt dafür, dass ein negativer Zusammenhang zwischen Intubationsdauer und der psychomotorischen Entwicklung besteht.

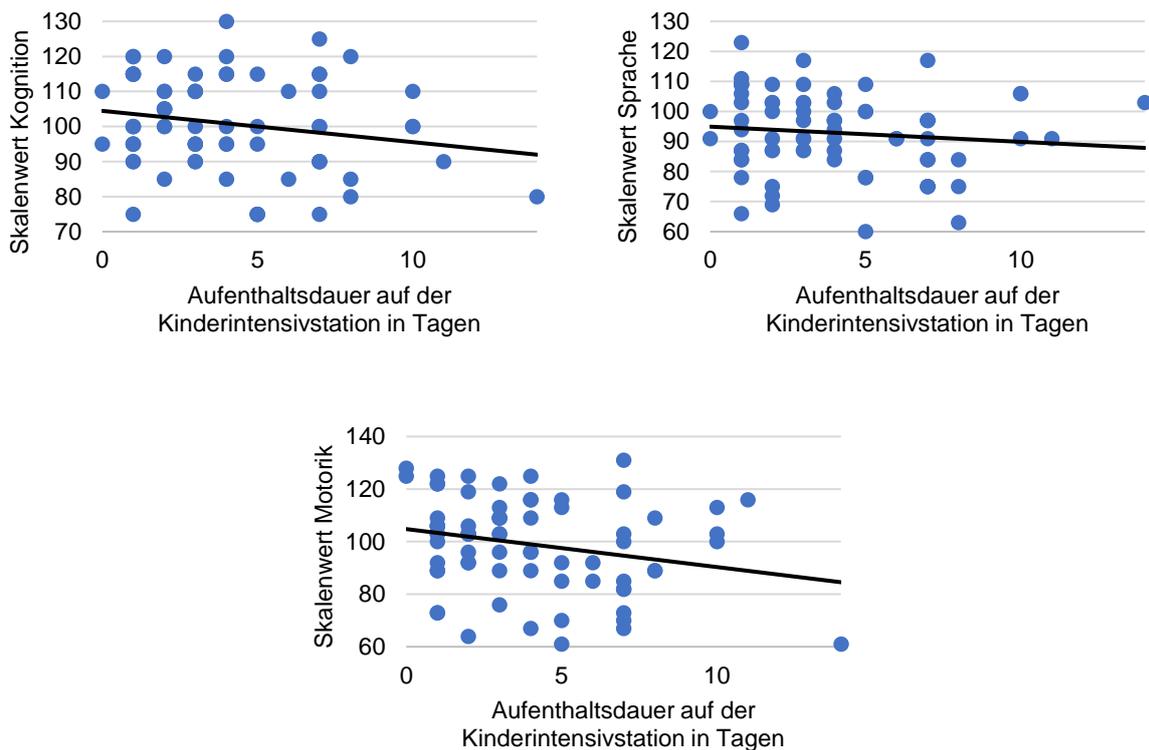


Abbildung 14: Aufenthaltsdauer auf der Kinderintensivstation – BSID-III Skalenwerte

Anmerkungen: n=71

Auch die Aufenthaltsdauer auf der Kinderintensivstation zeigt in allen drei Kategorien eine negative Modellbeziehung an. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass mit zunehmender Liegedauer auf der Kinderintensivstation schlechtere Resultate in der Entwicklungstestung erzielt werden könnten. Die negative Beziehung ist bei den Skalenwerten Kognition und Motorik stärker ausgeprägt als bei dem Skalenwert Sprache.

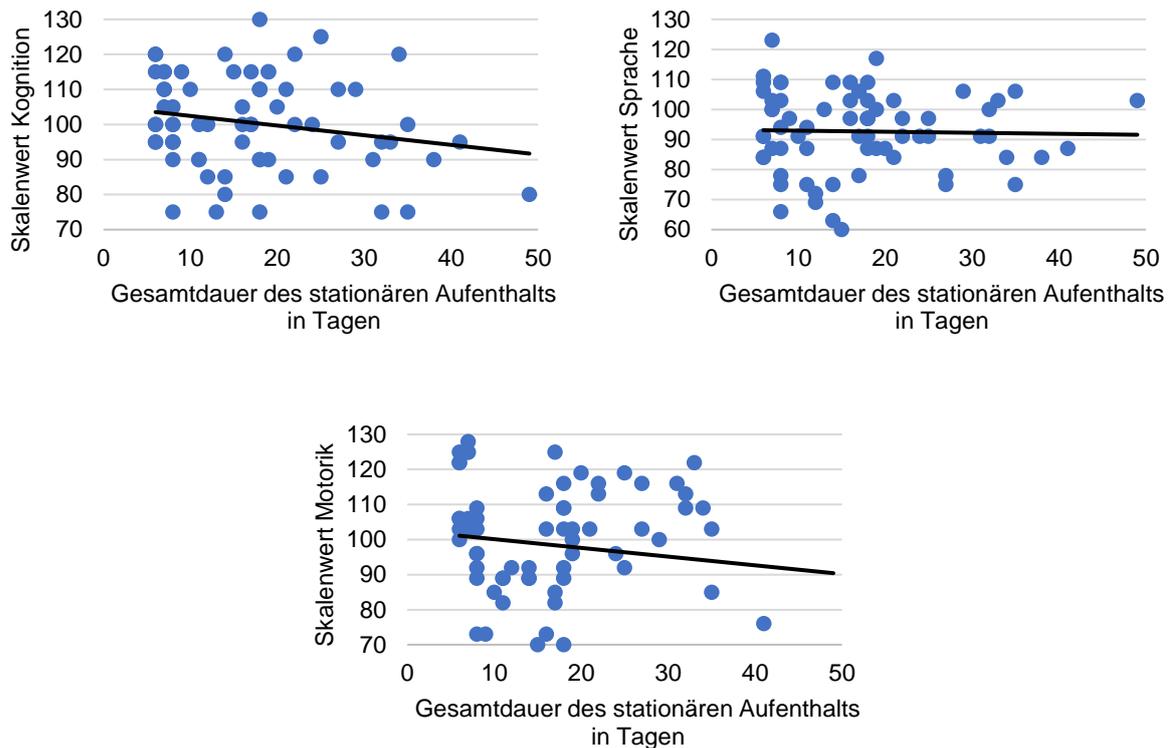


Abbildung 15: Gesamtdauer des stationären Aufenthalts – BSID-III Skalenwerte

Anmerkungen: n=69

Die Gesamtdauer des stationären Aufenthalts zeigt bei den Skalenwerten Kognition und Motorik negative Regressionsgeraden an. Dies liefert Hinweise darauf, dass mit steigender Aufenthaltsdauer eine schlechtere Entwicklung der Kognition und Motorik zu beobachten sein könnte. Bei dem Skalenwert Sprache zeigt sich eine annähernd horizontale Regressionsgerade, weshalb hier keine Beziehung der Werte zueinander vorzuliegen scheint.

4 Diskussion

4.1 Interpretation der Ergebnisse und Vergleich mit aktueller Forschung

4.1.1 Entwicklungsergebnisse des BSID-III

Die errechneten Mittelwerte der Gesamtstichprobe liegen für alle drei Skalen im Normbereich einer Standardabweichung. Im Alter von zwölf Monaten zeigen Kinder mit AHF nach vorangegangener Korrektur-OP also eine weitgehend normale Entwicklung. Es zeigt sich jedoch ein Muster von Stärken bzw. Schwächen in den verschiedenen Entwicklungsbereichen und die Entwicklungsergebnisse variieren je nach Phänotyp des AHF. Deziert lagen folgende Ergebnisse vor:

Bezüglich der kognitiven und motorischen Entwicklung entsprechen die Ergebnisse im Durchschnitt der Normierungskohorte. Insbesondere auf der kognitiven Skala gab es in dieser Stichprobe keine Patient:innen, die eine sehr unterdurchschnittliche Entwicklung (unterhalb zwei SD) zeigten. Lediglich 9,9% (n=7) lagen hier im Bereich einer unterdurchschnittlichen Entwicklung (unterhalb einer SD). Hinsichtlich der motorischen Entwicklung zeigten 7,0% der Patient:innen (n=5) eine sehr unterdurchschnittliche Entwicklung, während der Anteil in einer gesunden Normpopulation in diesem Bereich nur bei ca. 2,5% liegt.(104) Im Abschnitt einer unterdurchschnittlichen Entwicklung liegen auf dieser Skala nur 11,3% (n=8). Die Abweichung vom zu erwartenden Mittelwert 100 sind für die errechneten Mittelwerte der Skalenwerte Kognition und Motorik statistisch nicht signifikant. Im Gegensatz dazu, liegen im sprachlichen Bereich die Patient:innen dieser Stichprobe mit einem Mittelwert von 92,9 (SD: $\pm 13,3$) signifikant unterhalb des zu erwartenden Mittelwerts von 100. Auf dieser Skala hatten 5,6% der Kinder (n=4) eine sehr unterdurchschnittliche Entwicklung, was einem überdurchschnittlich hohen Anteil entspricht. Im Bereich einer unterdurchschnittlichen Entwicklung liegen hier 21,1% der Patient:innen (n=15).

Im Folgenden werden die erzielten Ergebnisse in Bezug auf die definierten Primär- und Sekundärhypothesen (siehe Punkt 1.5) gestellt, die Hypothesen entsprechend beantwortet und bewertet sowie die Studienergebnisse mit vergleichbaren Studien diskutiert.

Eine der Primärhypothesen dieser Arbeit war, dass Kinder mit angeborenen Herzfehlern (VSD, TGA, TOF) nach erfolgter Korrektur-OP Defizite in der kognitiven, sprachlichen und motorischen Entwicklung im ersten Lebensjahr haben. Diese Hypothese wird durch die vorliegenden Ergebnisse größtenteils widerlegt. So muss insbesondere bezüglich der kognitiven Entwicklung die Hypothese verworfen werden, da hier weder ein abweichender Mittelwert vorliegt noch eine

größere Gruppe eine (sehr) unterdurchschnittliche Entwicklung zeigte. In Bezug auf die Motorik zeigte eine größere Gruppe eine sehr unterdurchschnittliche Entwicklung. Entscheidend ist jedoch, dass hier ein normwertiger Mittelwert vorliegt, weshalb auch für diesen Bereich die Hypothese widerlegt ist. Lediglich für die Sprache muss die Hypothese bestätigt werden, da in diesem Bereich ein signifikant abweichender Mittelwert errechnet wurde. Zusätzlich gab es eine größere Gruppe mit einer sehr unterdurchschnittlichen Entwicklung auf dieser Ebene. Somit wird die oben genannte Hypothese in einem Punkt bestätigt sowie in zwei von drei Punkten verworfen. Da sich die Abweichung auf der sprachlichen Skala trotz dessen noch im Normbereich einer Standardabweichung befindet, würde dies aus klinischer Sicht als Nuance in Hinsicht auf ein sprachliches Entwicklungsdefizit interpretiert werden. Wichtig zu beachten ist, dass die Patient:innen gehäuft Schwächen im sprachlichen und motorischen Bereich zeigten, jedoch sind diese nach klinischer Interpretation nicht schwerwiegend. Ob diese Schwächen im Alter von zwei bis drei Jahren aufgeholt werden können, wird sich im weiteren Verlauf der LEADER-CHD-Studie zeigen.

In vergleichbaren Studien aus den letzten zehn Jahren, bei denen auch der BSID-III im Alter von ungefähr zwölf Monaten nach erfolgter Herz-OP durchgeführt wurde, zeigten sich ähnliche Ergebnisse auf den verschiedenen Entwicklungsskalen. Dies zeigen die im Folgenden aufgezählten Studienergebnisse. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden Studien ausgewählt, in denen AHF-Phänotypen untersucht wurden, die denen der LEADER-Studie entsprechen (VSD, TGA, TOF). Sofern verfügbar, wird auf die speziellen Entwicklungsergebnisse der einzelnen AHF-Phänotypen eingegangen.

Graham et al. untersuchten in einer Studie 97 Kinder mit verschiedenen AHF. Hiervon sind für die vorliegende Diskussion die Ergebnisse der 67 Patient:innen interessant, die eine Korrektur-OP erhielten. Bei den anderen 30 Patient:innen wurde entsprechend des univentrikulären AHFs eine palliative Prozedur vorgenommen. Unter den 67 Patient:innen, war die TGA als Phänotyp mit 34 Patient:innen am häufigsten vertreten. Die Entwicklungsergebnisse waren auch hier größtenteils normwertig. Der Mittelwert für den Skalenwert Kognition lag bei 105 (SD: ± 15) und für den Skalenwert Sprache bei 101 (SD: ± 13). Im Unterschied zu den aus der LEADER-CHD-Studie vorliegenden Ergebnissen wurden auf der motorischen Skala mit einem Durchschnitt von 92 (SD: ± 17) die schlechtesten Ergebnisse erzielt.(105) Das Gesamtergebnis für die motorische Skala lag jedoch auch in dieser Studie noch im Normbereich, was insgesamt mit den hier vorliegenden Daten der LEADER-Studie kompatibel ist.

Im Rahmen einer randomisiert-kontrollierten Studie von Everett et al. wurden insgesamt 85 Kinder mit verschiedenen AHF untersucht. Bei 54 Patient:innen wurde eine Korrektur-OP und bei 31 eine palliative OP durchgeführt. Hier war der Anteil mit 25 TGA-Patient:innen, wovon alle eine

Korrektur-OP erhielten, ebenfalls die häufigste Diagnose. Auf der kognitiven und auf der sprachlichen Skala wurden mit einem Mittelwert von 108,2 (SD: \pm 12,2) bzw. 104,7 (SD: \pm 11,0) überdurchschnittlich gute Ergebnisse erzielt. Auch hier war die Motorik mit einem Mittelwert von 94,7 (SD: \pm 15,7) wieder leicht unterdurchschnittlich.(106) Trotz dessen liegen auch hier die Ergebnisse des BSID-III für die Gesamtgruppe innerhalb des Normbereichs, obwohl im Unterschied zur LEADER-CHD-Studie auch Patient:innen mit palliativer Korrektur eingeschlossen wurden.

Fourdain et al. untersuchten 49 Patient:innen mit verschiedenen AHF mit Fokus auf der sprachlichen und kognitiven Entwicklung. Die häufigsten AHF in dieser Stichprobe waren TGA, TOF, VSD, ISTA und DORV. Die Entwicklungsergebnisse wurden nur für die Gesamtgruppe dargestellt, eine Auswertung nach verschiedenen AHF-Phänotypen wurde nicht vorgenommen. Der Durchschnitt für den Skalenwert Kognition lag bei 98,9 (SD: \pm 9,7) und für den Skalenwert Sprache bei 90,4 (SD: \pm 15,5). Ob dieses Ergebnis statistisch signifikant unterhalb der Norm lag, wurde nicht angegeben. Jedoch waren die Ergebnisse der beiden Untertests für rezeptive und expressive Sprache signifikant erniedrigt. Ein Kind (2,2%) lag auf der kognitiven Skala und drei Kinder (6,7%) auf der sprachlichen Skala unterhalb von zwei Standardabweichungen. Die Motorik wurde nicht analysiert. Die gleiche Gruppe wurde mit 24 Monaten erneut untersucht. Hier lag der Mittelwert für den Skalenwert Kognition dann bei 99,7 (SD: \pm 12,2) und für den Skalenwert Sprache bei 94,7 (SD: \pm 13,6). Insgesamt lag hier also, analog zur LEADER-Kohorte, eine Diskrepanz der kognitiven und sprachlichen Entwicklung vor. Die Autor:innen gehen davon aus, dass die sprachlichen Defizite durch eine bereits intrauterin vorliegende Entwicklungsverzögerung des frontalen und temporalen Kortex sowie prä- und postnatale Veränderungen der weißen Substanz zu begründen sind. Es wird jedoch auch hier betont, dass die Ergebnisse noch im Normbereich einer Standardabweichung liegen. Zusätzlich zeigte sich in dieser Studie in der Verlaufskontrolle im Alter von 24 Monaten ein positiver Trend im Sinne davon, dass sprachliche Defizite von den Patient:innen aufgeholt wurden.(107) Davon wird auch in der LEADER-CHD-Studie ausgegangen, was in weiteren Auswertungen analysiert wird.

In einer Untersuchung von Andropoulos et al. wurden ausschließlich 20 TGA-Patient:innen nach Arterieller-Switch-OP eingeschlossen. Die Mittelwerte lagen für die kognitive Skala bei 104,8 (SD: \pm 15,0) und für die motorische Skala bei 92,3 (SD: \pm 14,2). Der Median für die sprachliche Skala lag bei 90,0 (25.-75. Perzentile: 83,0-94,0; nicht normalverteilt). Auch hier zeigte sich die Kognition als Skala mit den besten Entwicklungsergebnissen, während bei der Sprache die schlechtesten Resultate erzielt wurden, was mit den Ergebnissen der LEADER-Studie zusammenpasst. Als wichtigen Einflussfaktoren für schlechtere Entwicklungsergebnisse beobachteten die Autor:innen hier eine niedrigere prä- bzw. intraoperative zerebrale

Sauerstoffsättigung. Sie postulieren, dass sich ein früherer OP-Zeitpunkt positiv auf diesen Faktor und dementsprechend auf die Entwicklung auswirken könnte.(93)

Insgesamt zeigt sich sowohl in den vorliegenden Ergebnissen dieser Promotionsarbeit als auch in den genannten vergleichbaren Studien, dass insbesondere im kognitiven Bereich durchschnittliche bis überdurchschnittliche Ergebnisse erzielt werden und somit im Alter von zwölf Monaten nach erfolgter Herz-OP eine altersentsprechende Entwicklung vorliegt. Hinsichtlich der anderen Testbereiche des BSID-III zeigen sich differierende Ergebnisse, zumeist jedoch mit schlechteren Werten im Bereich von Sprache und Motorik. Bezüglich der sprachlichen Entwicklung stimmen die Ergebnisse der LEADER-CHD-Studie mit denen anderer Studien überein, in denen die Mittelwerte niedriger sind als vergleichsweise die der Kognition. Auch in den vorliegenden Daten ist der Mittelwert für die Sprachskala signifikant unter dem zu erwartenden Wert von 100. Für den motorischen Bereich zeigten sich in anderen Studien ebenfalls häufig niedrigere Mittelwerte, was in den hier vorliegenden Ergebnissen für die Gesamtkohorte nicht bestätigt werden kann. Bei einer genaueren Betrachtung nach Standardabweichungen wiesen in dieser Stichprobe jedoch überdurchschnittlich viele Studienteilnehmer:innen eine sehr unterdurchschnittliche motorische Entwicklung auf.

Laut der bisherigen Studienlage lässt sich demnach sagen, dass Kindern mit AHF nach vorangegangener Korrektur-OP zum Teil Entwicklungsdefizite aufweisen. Es zeigen sich jedoch keine extremen Abweichungen vom Normbereich und nicht alle Bereiche sind gleichermaßen betroffen. Am ehesten liegen Defizite bei den Skalen Sprache und Motorik vor, im Bereich der Kognition hingegen konnten durchschnittliche bis überdurchschnittliche Ergebnisse beobachtet werden. Aufgrund des frühen Untersuchungszeitpunkt ist zu beachten, dass Defizite durchaus im weiteren Verlauf aufgeholt werden könnten.

4.1.2 Unterschiede in der Entwicklung nach Phänotyp des AHF

Betrachtet man die Entwicklungsergebnisse aufgeteilt nach der Hauptdiagnose, wird ersichtlich, dass in allen Bereichen Kinder mit TGA die höchsten und Kinder mit TOF die niedrigsten Ergebnisse auf allen BSID-III Skalen erzielten. Kinder mit TGA zeigten durchschnittlich auf allen Skalen eine altersgerechte Entwicklung. Kinder mit VSD (41,4%; n=12) zeigten jedoch zum Teil im sprachlichen Bereich unterdurchschnittliche bzw. sehr unterdurchschnittliche Ergebnisse. In der TOF-Gruppe schnitten auf dieser Skala 21,4% der Kinder (n=3) sehr unterdurchschnittlich ab, was im Vergleich zur Normierungskohorte überrepräsentiert ist. Auch auf der motorischen Skala lag, im Vergleich zu Kindern mit TGA, ein deutlich größerer Anteil der Kinder mit VSD bzw. TOF im unterdurchschnittlichen bzw. sehr unterdurchschnittlichen Bereich. Diese Anteile sind im Vergleich zur Normierungskohorte jedoch nicht überdurchschnittlich hoch. Für die motorische

Skala liegt zudem ein statistisch signifikanter Unterschied der Mittelwerte zwischen den Diagnosegruppen vor. Bezüglich des kognitiven Bereichs konnten keine relevanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen nachgewiesen werden.

Eine weitere Primärhypothese dieser Arbeit war, dass sich die kognitive, sprachliche und motorische Entwicklung je nach Phänotyp des Herzfehlers unterscheidet und Patient:innen mit zyanotischen Herzfehlern (TGA, TOF) größere Entwicklungsdefizite haben als Kinder mit azyanotischen Herzfehlern (VSD). Diese Hypothese wird widerlegt, da in der vorliegenden Studie Kinder mit TGA durchschnittlich die höchsten Entwicklungsergebnisse erzielten. Außerdem haben die beobachteten Unterschiede in der Entwicklung zwischen den einzelnen Phänotypen keinen Bezug zur definierten Klassifikation (zyanotisch/azyanotisch). Deziert lagen folgende Ergebnisse in den verschiedenen Entwicklungsbereichen vor: im kognitiven Bereich wurden keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen nachgewiesen. Das trifft auch auf den sprachlichen Bereich zu, wo sich jedoch anhand der Skalenwerte eine leichte Tendenz hinsichtlich einer besseren Entwicklung bei Kindern mit TGA und einer schlechteren Entwicklung bei Kindern mit TOF zeigt. Auf der motorischen Skala lässt sich dies ebenfalls beobachten. Hier ist dieser Unterschied innerhalb der Diagnosegruppen statistisch signifikant, es besteht jedoch kein Bezug zur definierten Klassifikation (zyanotisch/azyanotisch).

Wie bereits einleitend dargestellt, ist die Entwicklung von Kindern mit AHF äußerst komplex und es gibt verschiedene prä-, peri- und postoperative Einflussfaktoren. Einige Studien zeigten ein höheres Risiko für Entwicklungsverzögerungen bei Kindern mit zyanotischen Herzfehlern (z.B. mit einer TGA oder TOF) als bei azyanotischen Herzfehlern (z.B. mit einem VSD),^(39, 40) während andere Studien, unter anderem nach Einbeziehung von demographischen, präoperativen und operativen Faktoren, diese signifikanten Unterschiede nicht bestätigen.⁽¹⁰⁸⁾ Die teilweise widersprüchlichen Ergebnisse weisen auf ein komplexes Gefüge hinsichtlich der frühkindlichen Entwicklung hin, bestehend aus physiologischen Eigenschaften des Herzfehlers, peri- und postoperativen Faktoren sowie demographischen Merkmalen.⁽¹⁰⁹⁾ Dies könnte ein Erklärungsansatz sein, warum Patient:innen mit TGA, ein definitionsgemäß zyanotischer Herzfehler, in der vorliegenden Untersuchung durchschnittlich die besten Untersuchungsergebnisse zeigten. Insbesondere der OP-Zeitpunkt könnte in der vorliegenden Untersuchung ein entscheidender Parameter sein, da Patient:innen mit TGA, im Gegensatz zu Patient:innen mit TOF und VSD, bereits in der Neonatalperiode operiert werden. Der OP-Zeitpunkt als möglicher Einflussfaktor auf die Entwicklung wird, wie zuvor beschrieben, auch von anderen Autor:innen aufgeführt.⁽⁹³⁾ Aufgrund der früheren OP könnten womöglich Defizite bis zum Untersuchungszeitpunkt im Alter von einem Jahr eher aufgeholt werden.

Im Detail zeigten folgende Studien diese Entwicklungsergebnisse in Bezug auf die verschiedenen AHF-Phänotypen. Bezüglich der Analyse der Entwicklungsergebnisse gibt es weniger Studien aus den letzten zehn Jahren, die ähnlich wie die LEADER-CHD-Studie konzipiert wurden. Es wurden somit auch Studien herangezogen, welche den BSID-II als Messinstrument nutzten. Zusätzlich werden zwei Studien mit Vergleichsgruppen gesunder Patient:innen aufgeführt, die ausschließlich vergleichbare Ergebnisse für Kinder mit VSD liefern.

Cheng et al. haben in ihrer Studie die Entwicklung nach zwölf Lebensmonaten anhand des BSID-II untersucht. In die Studie wurden Patient:innen mit TGA, TOF und VSD inkludiert sowie getrennt analysiert. Die Mittelwerte des „Psychomotor Development Index“ (PDI) mit 89 (SD: ± 14) und des „Mental Development Index“ (MDI) mit 96 (SD: ± 11) waren, ähnlich zu den Ergebnissen der LEADER-CHD-Studie, in der TGA-Gruppe am höchsten. Die Autor:innen beschrieben diesbezüglich keinen entscheidenden Einflussfaktor. Patient:innen mit VSD schnitten in dieser Studie auf beiden Skalen durchschnittlich am schlechtesten ab. Der PDI lag in dieser Gruppe durchschnittlich bei 79 (SD: ± 17) und der MDI bei 91 (SD: ± 15). Patient:innen mit TOF lagen mit einem durchschnittlichen PDI von 88 (SD: ± 17) und einem MDI von 94 (SD: ± 12) dazwischen. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch jedoch nicht signifikant. Die Mittelwerte des psychomotorischen Entwicklungsindex liegen in allen drei Gruppen unterhalb denen des mentalen Entwicklungsindex, was einer schlechteren motorischen Entwicklung bei weitestgehend normaler kognitiver Entwicklung entspricht.(110)

Matsuzaki et al. verglichen in ihrer Studie VSD-Patient:innen mit gesunden Kindern im Alter von zwölf Monaten anhand des BSID-II. Der MDI war in der VSD-Gruppe mit einem Durchschnitt von 88,9 (SD: $\pm 9,8$) im Vergleich zur gesunden Gruppe signifikant niedriger. Ebenso war der PDI mit einem Durchschnitt von 79,6 (SD: $\pm 16,0$) in dieser Gruppe signifikant niedriger. Sowohl für die kognitive und sprachliche als auch für die psycho- und grobmotorische Subskala lagen die Kinder in der VSD-Gruppe unterhalb der gesunden Kinder. Bis auf die sprachliche Subskala waren auch diese Unterschiede statistisch signifikant. Die Autor:innen sehen hier Entwicklungsdefizite bei Kindern mit VSD, insbesondere bezüglich grobmotorischer Fähigkeiten.(21) In den vorliegenden Daten der LEADER-CHD-Studie jedoch keine getrennte Auswertung für Fein- und Grobmotorik durchgeführt, weshalb die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar sind. Es wurde außerdem eine ältere Testversion des BSID verwendet, was diese Diskrepanz erklären könnte.

Kaltman et al. untersuchten in ihrer Studie 55 Patient:innen mit VSD, einschließlich solchen mit einem diagnostizierten genetischen Syndrom. Im Alter von zwölf Monaten lag der MDI in der Gesamtgruppe bei 92,6 (SD: $\pm 11,7$) und der PDI bei 86,1 (SD: $\pm 16,4$). Drei Kinder (5%) lagen mit dem MDI unterhalb zweier Standardabweichungen sowie zehn Kinder (18%) mit dem PDI. Dies signalisiert, dass auch hier vor allem hinsichtlich der psychomotorischen Entwicklung

überdurchschnittlich viele Kinder Defizite aufweisen. Beide Indices waren in der Gruppe der Patient:innen mit bekanntem oder verdächtigem genetischen Syndrom verglichen mit der Gruppe ohne solche Syndrome signifikant niedriger.(111) Auch dies ist diskrepant zu den vorliegenden Daten der LEADER-CHD-Studie. Dies ließe sich jedoch in dieser Studie auch durch die Inklusion von Patient:innen mit genetischem Syndrom erklären, da hier eher Entwicklungsdefizite zu erwarten sind.

Zusammengefasst deuten die vorliegenden Daten sowie insbesondere die Studie von Cheng et al. darauf hin, dass Kinder mit TGA im Alter von zwölf Monaten im Gegensatz zu Kindern mit VSD oder TOF nach vorangegangener Korrektur-OP keine Entwicklungsdefizite aufweisen.(21, 110, 111) Cheng et al. konnten, wie auch in den zuvor beschriebenen Studien, eine überwiegend schlechtere motorische Entwicklung bei allen untersuchten AHF feststellen. Insbesondere Patient:innen mit VSD lagen hier mit einem Mittelwert von 79 (SD: ± 17) sogar unterhalb einer Standardabweichung.(110) Darüber hinaus gibt es für Kinder mit VSD weitere Daten, die zeigen, dass gehäuft motorische Defizite vorliegen.(21, 111) In der LEADER-CHD-Studie konnte dies jedoch in diesem Ausmaß nicht reproduziert werden. Es zeigt sich also, dass in der Breite hier noch sehr inhomogene Ergebnisse vorliegen. Es sind dementsprechend weitere Daten notwendig, um die Unterschiede in der Entwicklung je nach Phänotyp des AHF genauer analysieren zu können.

4.1.3 Unterschiede im klinischen Verlauf nach Phänotyp des AHF

Es konnten Unterschiede im klinischen Verlauf nach Phänotyp des AHF nachgewiesen werden. Insbesondere unterscheiden sich die Patient:innen mit TGA vom Rest der Studiengruppe, was auch dadurch bedingt ist, dass eine Korrektur-OP normalerweise in der Neonatalperiode erfolgt und meist komplexer ist, als beispielsweise die operative Korrektur eines VSDs. Diese Patient:innen wurden demnach im Durchschnitt früher operiert, die Dauer des extrakorporalen Kreislaufs war länger und damit auch die Gesamtdauer der Operation. Außerdem war die Dauer der invasiven Beatmung, die postoperative Liegedauer auf der Kinderintensivstation, sowie die Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus in dieser Gruppe durchschnittlich länger als bei den anderen Patient:innen. Zwischen der VSD- und der TOF-Gruppe zeigten sich hinsichtlich dieser Parameter keine auffallenden Unterschiede. In Bezug auf die perioperativ verwendeten Narkotika, Analgetika und Sedativa zeigten sich zwischen allen drei Diagnosegruppen keine relevanten Unterschiede. Es ist zudem anzumerken, dass teilweise eine sehr breite Streuung der Werte für die verschiedenen Parameter vorliegt.

Eine der Sekundärhypothesen war, dass sich der klinische Verlauf und damit potenzielle Risikofaktoren für die Entwicklung je nach Phänotyp des Herzfehlers unterscheiden. Dies trifft für

die oben genannten Faktoren in den deskriptiven Vergleichen der vorliegenden Ergebnisse zu. Die Hypothese wird somit beibehalten.

Cheng et al. untersuchten in ihrer Studie auch klinische Faktoren aufgeteilt nach der kardialen Diagnose (TGA, TOF, VSD). Wie in der LEADER-CHD-Studie waren Kinder mit TGA mit einem Median von fünf Tagen (Min.-Max.: 2-23) zum OP-Zeitpunkt im Durchschnitt am jüngsten und hatten mit einem Durchschnitt von 146 Minuten (SD: ± 34) die längste Dauer an der HLM. Patient:innen mit VSD hatten mit einem Median von 107 (Min.-Max.: 27-263) den spätesten OP-Zeitpunkt. Die durchschnittliche Dauer an der HLM war in der TOF- und VSD-Kohorte ähnlich lang (84 ± 14 Minuten vs. 81 ± 18 Minuten). Kinder mit TGA waren zudem am längsten intubiert (Median: 2,1 Tage; Min.-Max.: 1,0-18,7), hatten die längste Liegedauer auf der Kinderintensivstation (Median: 4; Min.-Max.: 2-21) und den längsten Gesamtaufenthalt im Krankenhaus (Median: 8; Min.-Max.: 5-43). Die VSD-Gruppe wiederum hatte in dieser Stichprobe die kürzeste Intubations- (Median: 1,0; Min.-Max.: 0,4-2,1), Intensivaufenthalts- (Median: 2; Min.-Max.: 2-7) und Gesamtaufenthaltsdauer (Median: 5; Min.-Max.: 3-10). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren bei allen genannten Parametern hoch signifikant.(110)

In einer weiteren Studie von Bellinger et al. wurden ebenfalls Kinder mit TGA, TOF und VSD untersucht. Hier zeigte sich ebenfalls die längste HLM-Dauer in der TGA-Gruppe mit durchschnittlich 149 Minuten (SD: ± 32) im Vergleich zur TOF- (99 ± 28 Minuten) und VSD-Gruppe (97 ± 27 Minuten). Die bestätigt, dass sich Kinder mit TGA hinsichtlich dieses wichtigen perioperativen Faktors vom Rest der Kohorte abheben. Interessanterweise erzielten jedoch auch in dieser Studie Patient:innen mit TGA-Gruppe signifikant bessere Ergebnisse im BSID-II im Alter von zwölf Monaten im Vergleich zu Patient:innen mit TOF und VSD.(112)

Die hier beschriebenen Daten der oben aufgeführten Studien sowie die Daten der LEADER-CHD-Studie bestätigen die Hypothese, dass sich bestimmte perioperative Variablen je nach Phänotyp des AHF zum Teil deutlich unterscheiden. In welchem Ausmaß diese Parameter die frühkindliche Entwicklung beeinflussen ist wichtiger Bestandteil der aktuellen Forschung und wurde auch in dieser Arbeit untersucht. Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen machen deutlich, dass gegebenenfalls getrennte Analysen der Einflussfaktoren auf die Entwicklung je nach Phänotyp des AHF notwendig sein könnten.

4.1.4 Einflussfaktoren auf die Entwicklung

Die Analyse der peri- und postoperativen Einflussfaktoren auf die Entwicklung zeigt verschiedene Faktoren, bei denen eine negative Assoziation möglich bzw. wahrscheinlich ist. Mit höherem Alter bei Korrektur-OP wurden bei einem Untersuchungszeitpunkt von zwölf Monaten auf der Sprach- und auf der Motorik-Skala schlechtere Werte erzielt. Auch die Chloralhydrat-Gesamtdosis zeigte

mit den Skalenwerten Sprache und Motorik eine negative Tendenz sowie die Benzodiazepin-Äquivalenzdauer mit den Skalenwerten Kognition und Motorik. Die postoperativen Parameter Intubationsdauer, Aufenthaltsdauer auf der Kinderintensivstation und Gesamtdauer des stationären Aufenthalts zeigten vor allem mit den Skalenwerten Kognition und Motorik eine negative Tendenz. Für die HLM-Dauer, den niedrigsten Hämatokrit-Wert am OP-Tag sowie den höchsten Laktat-Wert am OP-Tag konnten wiederum keine negativen Beziehungen beobachtet werden. Insgesamt fällt auf, dass vorwiegend die Motorik negative Assoziationen mit peri- und postoperativen Parametern aufweist. Diese Tendenzen sind rein explorativ zu betrachten, da ausschließlich eine deskriptive Analyse erfolgt ist.

Eine weitere Sekundärhypothese war, dass peri- und postoperative Faktoren, wie unter anderem der OP-Zeitpunkt, die HLM-Dauer, die Art und Dosis von perioperativ verwendeten Narkotika, Sedativa sowie Analgetika, die Beatmungsdauer, die intensivstationäre und die Gesamtaufenthaltsdauer, einen negativen Einfluss auf die kognitive, sprachliche und motorische Entwicklung im ersten Lebensjahr haben. In den durchgeführten deskriptiven Analysen wurde für eine Mehrzahl an peri- und postoperativen Faktoren eine Assoziation mit verschiedenen Entwicklungsebenen beobachtet. Konkret für das Alter bei Korrektur-OP, die Chloralhydrat-Gesamtdosis, die Benzodiazepin-Äquivalenzdauer, die Intubationsdauer, die Aufenthaltsdauer auf der Kinderintensivstation und die Gesamtdauer des stationären Aufenthalts. Dementsprechend wird die Hypothese beibehalten. Wie bereits erwähnt, sind aufgrund der breiten Streuung der Werte diese Assoziationen lediglich als Tendenzen zu werten.

Folgende Studien bestätigten diese Ergebnisse bei ähnlichen AHF-Phänotypen. Auch hier wurden erneut Studien mitaufgeführt, die den BSID-II als Messinstrument nutzten.

Zyblewski et al. konnten in ihrer Studie eine Assoziation zwischen einer längeren Beatmungsdauer und schlechteren Ergebnissen auf der motorischen Skala des BSID-III im Alter von zwölf Monaten feststellen. Zudem war eine längere postoperative Liegedauer auf der Intensivstation mit schlechteren Ergebnissen auf allen drei Skalen assoziiert. Die Dauer der HLM hatte wiederum keinen Einfluss auf die Entwicklungsergebnisse.(26)

Andropoulos et al. konnten in ihrer Studie neben anderen Einflussfaktoren zeigen, dass bei Kindern mit TGA eine längere Dauer an der HLM sowie eine längere Aufenthaltsdauer auf der Kinderintensivstation mit schlechteren Ergebnissen auf der kognitiven Skala des BSID-III im Alter von zwölf Monaten signifikant assoziiert ist. Mit Zunahme des intensivstationären Aufenthalts um einen Tag sank in dieser Berechnung der kognitive Score um einen Wert von 2,46. Weiterhin zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen höheren Midazolam-Gesamtdosen im ersten Lebensjahr und schlechteren Ergebnissen auf der sprachlichen und motorischen Skala.(93) In der LEADER-CHD-Studie zeigten die Patient:innen mit TGA jedoch die besten

Entwicklungsergebnisse bei unter anderem längerer Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation im Vergleich zu den anderen Patient:innen. Eine Subgruppenanalyse für TGA-Patient:innen wurde wegen der kleinen Fallzahl für die peri- und postoperativen Parameter nicht durchgeführt. Da für die Gesamtkohorte dieser Trend jedoch auch gesehen wurde, sind diese Ergebnisse nicht als widersprüchlich zu bewerten.

In einer weiteren Studie von Andropoulos et al., welche sowohl Kinder mit uni- als auch biventrikulären Herzfehlern inkludierte, wurde gezeigt, dass bei allen untersuchten AHF-Phänotypen ein verlängerter Intensivaufenthalt alle drei Skalen des BSID-III signifikant negativ beeinflusst. Nach dem berechneten Regressionsmodell in dieser Studie nahm mit zehn Tagen längerer Liegedauer auf der Intensivstation der Skalenwert Kognition um 4,8 Punkte, der Skalenwert Sprache um 4,1 Punkte und der Skalenwert Motorik um 3,5 Punkte ab. Außerdem wurden in dieser Studie perioperativ verwendete Narkotika, Analgetika und Sedativa untersucht. Es zeigte sich ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen der Dosis volatiler Anästhetika und den kognitiven Entwicklungsergebnissen. Für die Opioid- und Benzodiazepin-Gesamtdosen wurden leicht positive Assoziationen beobachtet, jedoch mit einer niedrigen Effektstärke.(89)

Einzelne Untersuchungen konnten wiederum keinen Zusammenhang zwischen peri- und postoperativen Faktoren mit der frühkindlichen Entwicklung feststellen. Beispielsweise analysierten Kaltman et al. in ihrer Studie VSD-Patient:innen sowohl mit als auch ohne genetischem Syndrom anhand des BSID-II im Alter von einem Jahr. Es wurden sowohl patientenbezogene Faktoren wie der sozioökonomische Status als auch intraoperative Faktoren wie die HLM-Dauer auf ihren Einfluss auf die Entwicklung geprüft. Dabei konnten sie in der Gruppe der Patient:innen ohne genetischem Syndrom keine signifikanten Prädiktoren für den psychomotorischen und mentalen Entwicklungsindex identifizieren.(111)

In der Studie von Matsuzaki et al. wurden ebenso VSD-Patient:innen im Alter von zwölf Monaten anhand des BSID-II untersucht. Hier konnte eine längere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation als signifikanter Prädiktor für schlechtere kognitive Entwicklungsergebnisse identifiziert werden. Mit einem Anstieg des intensivstationären Aufenthalts um einen Tag, sank der MDI um einen Wert von 0,43. Weitere Faktoren wie das Alter bei Korrektur-OP, die HLM-Dauer oder die Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthalts zeigten keinen Einfluss auf die Entwicklung.(21) Da hier der BSID-II als Messinstrument angewendet wurde, sind die Ergebnisse nur eingeschränkt vergleichbar mit denen der LEADER-CHD-Studie. Trotzdem zeigt sich ein ähnlicher Trend wie in den vorliegenden Daten.

In der Studie von Meuwly et al. mit überwiegend biventrikulären AHF war die Liegedauer auf der Intensivstation signifikant negativ mit der kognitiven und der motorischen Skala assoziiert, jedoch nicht mit der sprachlichen Skala. Bei Zunahme des intensivstationären Aufenthalts um einen Tag

verringerte sich die kognitive Skala um 0,018 Punkte sowie die motorische Skala um 0,02 Punkte. Zusätzlich zeigte sich hier, dass Patient:innen mit TGA bessere Ergebnisse auf der motorischen Skala erzielten als Patient:innen mit anderen AHF. Eine genauere Erklärung für dieses Ergebnis wurde durch die Autor:innen nicht angegeben.(113) Diese Daten sind mit der vorliegenden Auswertung der LEADER-CHD-Studie konsistent.

Weiterhin zeigte sich in einer groß angelegten, multizentrischen Studie mit 1770 Patient:innen mit verschiedenen AHF, welcher einer Korrektur-OP im Alter von bis zu neun Monaten unterzogen wurden, dass peri- und postoperative Risikofaktoren für bis zu 30% der Varianz der Entwicklungsergebnisse verantwortlich sein können. Es wurde der BSID-II mit einem Durchschnittsalter von 13,3 Monaten angewendet. Unter anderem waren hier die HLM-Dauer und die Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus mit schlechteren Entwicklungsergebnissen assoziiert. Allerdings erklärten peri- und postoperative Faktoren nach Einbeziehung von patient:innenbezogener und präoperativer Variablen nur noch 5% der Variation der neurologischen Entwicklungsergebnisse. Die Autor:innen sahen insofern einen multifaktoriellen Zusammenhang, welcher zu einem geringeren Ausmaß durch klinische Faktoren beeinflusst wird.(73)

Die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse bezüglich der peri- und postoperativen Einflussfaktoren auf die frühkindliche Entwicklung sind mit der aktuellen Studienlage ähnlich konzipierter Studien weitestgehend kongruent. Insbesondere die postoperative Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation zeigt in der Mehrheit der Studien wie auch hier einen negativen Zusammenhang auf allen drei Entwicklungsskalen. Zusätzlich zeigt sich in den Daten der LEADER-CHD-Studie ein möglicher Zusammenhang der Intubationsdauer sowie der Gesamtaufenthaltsdauer mit den Entwicklungsergebnissen des BSID-III. Dies haben auch schon andere Studien belegt.(73) Für die Dauer der HLM liegen teilweise widersprüchliche Daten vor. Während Andropoulos et al. eine negative Assoziation mit der kognitiven Entwicklung bei TGA-Patient:innen feststellten(93), wurde dieser Zusammenhang in anderen Studien mit Stichproben unterschiedlicher AHF nicht gesehen.(21, 26) Auch die Daten der LEADER-CHD-Studie deuten diesbezüglich nicht auf einen Zusammenhang hin. Mögliche Assoziationen zwischen der Gesamtdosis perioperativ verwendeter Narkotika, Sedativa und Analgetika, wie sie sich in den vorliegenden Daten für Chloralhydrat und Benzodiazepine andeuten, konnte in anderen Studien bisher nicht beobachtet werden. Für volatile Anästhetika konnten Andropoulos et al. bei Patient:innen mit verschiedenen AHF einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung feststellen.(89) Diese wurden in der Kohorte der LEADER-CHD-Studie jedoch nicht verwendet. Lediglich bei TGA-Patient:innen konnten Andropoulos et al. einen Zusammenhang zwischen den Midazolam-Gesamtdosen und der sprachlichen und motorischen Entwicklung identifizieren.(93) In den Ergebnissen der LEADER-CHD-Studie deutete sich zudem ein negativer Zusammenhang

des Alters bei Korrektur-OP mit der sprachlichen und motorischen Skala an. Zum Untersuchungszeitpunkt von zwölf Monaten wurde dies in weiteren Studien bislang nicht beobachtet.

4.2 Limitationen

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sollten im Kontext bestimmter Limitationen beurteilt werden. Zunächst betrifft dies Umstände, die durch das Studiendesign vorgegeben sind. Es ist anhand der bisherigen Forschungslage bereits bekannt, dass spezifische Merkmale an sich Risikofaktoren für Entwicklungsdefizite darstellen. Deshalb wurden bestimmte Gruppen von Patient:innen ausgeschlossen, um eine möglichst homogene Studiengruppe zu erreichen und einen möglichen Bias zu verhindern. Dies betrifft vor allem Kinder mit syndromalen Erkrankungen, Frühgeburtlichkeit, niedrigem Geburtsgewicht oder Zustand nach Reanimation. Weiterhin wurden in diese Studie keine Kinder mit univentrikulären Herzfehlern eingeschlossen. Nach initialem Studienstart wurde jedoch die LEADER-Studie um den LEADER-HLHS-Studienarm erweitert, welcher sich mit der Entwicklung von Patient:innen mit univentrikulärem Herzfehler befasst. Aufgrund des späteren Rekrutierungsbeginns ist die Kohorte aktuell noch relativ klein und eine Datenauswertung noch nicht sinnvoll. Die Entwicklungsergebnisse der vorliegenden Arbeit sind aus diesen Gründen ausschließlich für das in den Methoden beschriebene Patient:innenklientel aussagekräftig.

Da es sich bei der vorliegenden Arbeit mit dem Alter von zwölf Monaten um einen noch früheren Untersuchungszeitpunkt handelt, bedeutet dies, dass die hier dargestellten Ergebnisse eine temporäre Aussage über die aktuelle Entwicklung geben. Ob hier identifizierte Defizite im weiteren Verlauf persistieren, kann demnach anhand dieser Daten nicht prognostiziert werden. Die Besonderheit der LEADER-Studie ist jedoch, dass es sich hierbei um eine Longitudinalstudie handelt und mit Auswertung der weiteren Testzeitpunkte die Entwicklungsverläufe untersucht werden können.

Verschiedene Faktoren, darunter vor allem soziale Faktoren wie beispielsweise der sozioökonomische Status, die Eltern-Kind-Beziehung oder die Inanspruchnahme von frühkindlicher Förderung, wurden in dieser Datenauswertung aufgrund des Fokus auf die peri- und postoperativen Daten nicht berücksichtigt. Bisherige Studien zeigen, dass diese Faktoren auch hinsichtlich der Entwicklung von Kindern mit AHF relevant sind.(27, 95, 96) Die Erhebung dieser Faktoren ist Teil des Studiendesigns der LEADER-CHD-Studie, somit können diese in sich anschließenden Analysen berücksichtigt werden.

Weiterhin ist zu bemerken, dass wegen der kleinen Fallzahlen insbesondere in den verschiedenen Diagnosegruppen, die Ergebnisse kritisch zu interpretieren sind. Dem wurde bereits Rechnung getragen, indem zum Beispiel bei der Analyse des Einflusses von peri- und postoperativen Faktoren ausschließlich deskriptive Statistik angewendet wurde. Es sind weitere Daten notwendig, um Unterschiede in der Entwicklung je nach Phänotyp des AHF genauer herausarbeiten zu können. Zudem konnte die Analyse der peri- und postoperativen Einflussfaktoren auf die Entwicklung nur für die Gesamtkohorte durchgeführt werden und die Berechnung multipler Regressionsmodelle war, aufgrund der Anzahl der eingeschlossenen Patient:innen zum Zeitpunkt der Datenauswertung, nicht möglich. Die Inklusion von Patient:innen am DHZB findet fortlaufend statt, mit einer Zielgröße von 180 Patient:innen. Zukünftig werden so auf Grundlage dieses Datensatzes ausführlichere statistische Analysen möglich sein. Zudem konnten vereinzelt Parameter von bestimmten Patient:innen, die postoperativ in andere Krankenhäuser verlegt wurden, trotz intensiver Recherche, nicht erhoben werden.

4.3 Zusammenfassung und Fazit

Insgesamt zeigt die vorliegende Analyse der LEADER-CHD-Studie durchschnittliche Entwicklungsergebnisse bei Kindern mit AHF im Alter von zwölf Monaten nach erfolgter Korrektur-OP. Am ehesten liegen Schwächen im sprachlichen und motorischen Bereich vor, mit einem signifikant niedrigeren Ergebnis für die Gesamtkohorte auf der sprachlichen Skala. Die Primärhypothese, dass Kinder mit AHF nach erfolgter Korrektur-OP ein Entwicklungsdefizit auf kognitiver, sprachlicher und motorischer Ebene aufweisen, wird dementsprechend nur für die Sprache bestätigt. Da der Mittelwert noch innerhalb des Normbereichs liegt, wird dies nach klinischer Interpretation als Entwicklungsvarianz bewertet. Für die kognitive und motorische Entwicklung wird die Hypothese verworfen. Ähnliche Ergebnisse spiegeln sich auch in mehreren vergleichbaren Studien wider, weshalb von einer hohen Validität der vorliegenden Ergebnisse ausgegangen werden kann. Die Entwicklungsdefizite, welche in diesem Alter nachweisbar sind, scheinen insgesamt von geringem Ausmaß zu sein. Diese könnten im weiteren Verlauf außerdem kompensiert werden. Die Entwicklungsverläufe sind ebenfalls Forschungsgegenstand der LEADER-CHD-Studie und werden, nach Abschluss der Studie, gesondert untersucht.

Abhängig vom Phänotyp des AHF zeigten sich gewisse Unterschiede mit Stärken und Schwächen in der frühkindlichen Entwicklung. Kinder mit TGA zeigten im Alter von zwölf Monaten in allen Bereichen eine altersentsprechende Entwicklung. Bei Patient:innen mit VSD wiederum liegen insbesondere für die Sprache schlechtere Ergebnisse vor und bei Patient:innen mit TOF für die Sprache und die Motorik. Auf der motorischen Skala ist der Unterschied zwischen den

Gruppen zudem statistisch signifikant. Die Primärhypothese, dass sich die Entwicklung je nach Phänotyp des Herzfehlers unterscheidet und Kinder mit zyanotischen Herzfehlern größere Entwicklungsdefizite als Kinder azyanotischen Herzfehlern haben, wird verworfen. Trotz des statistisch signifikanten Unterschieds auf der motorischen Skala, trifft diese Hypothese nicht zu, da die Diagnosegruppen der zyanotischen Herzfehler (TGA, TOF) insgesamt keine größeren Entwicklungsdefizite aufweisen. Vielmehr differieren die Ergebnisse innerhalb der Gruppe: Kinder mit TGA schnitten in der vorliegenden Auswertung bemerkenswerterweise im Durchschnitt am besten ab. Kinder mit TOF hingegen erzielten in fast allen Entwicklungsbereichen die schlechtesten Resultate. Ob diese Unterschiede in der Entwicklung auch mit höherem Alter der Kinder fortbestehen, wird Bestandteil weiterer Auswertungen der LEADER-CHD-Studie sein.

Zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen zeigten sich bezüglich verschiedener klinischer Verlaufsparemeter diverse Unterschiede. Insbesondere die TGA-Gruppe hob sich hier vom Rest der Kohorte ab. Die Sekundärhypothese, dass sich der klinische Verlauf und damit potenzielle Risikofaktoren für die Entwicklung je nach Phänotyp des Herzfehlers unterscheiden, wird somit beibehalten. Bedingt ist dies überwiegend durch die verschiedenen Behandlungsregime in Hinsicht auf die verschiedenen AHF. Die Unterschiede in den klinischen Verläufen könnten unter anderem eine Ursache für die guten Entwicklungsergebnisse von Kindern mit TGA im Vergleich zur restlichen Kohorte sein.

Hinsichtlich der Einflussfaktoren auf die frühkindliche Entwicklung bestätigen die hier vorliegenden Ergebnisse den bisherigen Forschungsstand. Insbesondere die postoperative Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation scheint einen Einfluss auf die Kognition, Sprache und Motorik im Alter von zwölf Monaten zu haben. Ähnliches trifft für die Intubationsdauer und die Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus zu. Die Sekundärhypothese, dass verschiedene peri- und postoperative Faktoren einen negativen Einfluss auf die kognitive, sprachliche und motorische Entwicklung im ersten Lebensjahr haben, wird für diese Parameter somit angenommen. Inwiefern sich wiederum weitere perioperative Faktoren, wie das Alter bei der Korrektur-OP, die Art und Dosis der perioperativ applizierten Narkotika, Sedativa sowie Analgetika oder verschiedene Laborparameter, auf die Entwicklung auswirken, konnte in der vorliegenden Analyse nicht eindeutig geklärt werden.

Insgesamt sind weitere Analysen mit größeren Fallzahlen notwendig, um die Entwicklung der Kinder mit AHF noch dezidiierter untersuchen zu können. Die hier vorliegenden Ergebnisse sind ein wichtiger Zwischenauswertungsschritt der LEADER-CHD-Studie und bestätigen den bisherigen Forschungsstand. Bemerkenswert ist die vorliegende detaillierte Auswertung des Entwicklungsstandes nach verschiedenen Phänotypen und klinischen Einflussvariablen. Die Ergebnisse zeigen, dass Kinder mit AHF ein Risiko für Entwicklungsverzögerungen haben,

jedoch nicht gleichermaßen alle Bereiche der Entwicklung betroffen sind. Zudem scheinen klinische Faktoren einen wichtigen Einfluss zu haben. Es ist somit obligat, die Entwicklung von Kindern mit AHF nachzuuntersuchen, um Patient:innen mit einem Risiko für Entwicklungsverzögerungen zu identifizieren, weiterführende Diagnostik zu gewährleisten und eine gezielte, individuelle Förderung der Entwicklung zu ermöglichen. Langfristiges Ziel sollte es sein, alle Kinder mit AHF bedarfsadaptiert regelmäßig neurologisch zu untersuchen und ein Screening auf Entwicklungsverzögerungen bei Entlassung aus dem Krankenhaus zu etablieren.

Literaturverzeichnis

1. Dolk H, Loane M, Garne E, European Surveillance of Congenital Anomalies Working G. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation*. 2011;123(8):841-9.
2. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, Roos-Hesselink JW. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(21):2241-7.
3. Klawki R, Schmidt K, Heinemann M. Deutscher Herzbericht 2016. Frankfurt am Main: Deutsche Herzstiftung eV. 2016.
4. Lindinger A, Schwedler G, Hense HW. Prevalence of Congenital Heart Defects in Newborns in Germany: Results of the First Registration Year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr*. 2010;222(05):321-6.
5. Collaborators GBDCHD. Global, regional, and national burden of congenital heart disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(3):185-200.
6. Hasegawa T, Masuda M, Okumura M, Arai H, Kobayashi J, Saiki Y, Tanemoto K, Nishida H, Motomura N. Trends and outcomes in neonatal cardiac surgery for congenital heart disease in Japan from 1996 to 2010. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2017;51(2):301-7.
7. Pfitzer C, Helm PC, Ferentzi H, Rosenthal LM, Bauer UMM, Berger F, Schmitt KRL. Changing prevalence of severe congenital heart disease: Results from the National Register for Congenital Heart Defects in Germany. *Congenit Heart Dis*. 2017;12(6):787-93.
8. Blum U, Meyer H, Beerbaum P. Ventrikelseptumdefekt (VSD). *Kompodium angeborene Herzfehler bei Kindern: Diagnose und Behandlung*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 59-68.
9. Jacobs JP, Burke RP, Quintessenza JA, Mavroudis C. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: ventricular septal defect. *Ann Thorac Surg*. 2000;69(4 Suppl):S25-35.
10. Khalil M. Herz und GefäÙe. In: Speer CP, Gahr M, Dötsch J, editors. *Pädiatrie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 453-83.
11. Gorenflo M, Schirmer KR, Dewald O. S2k Leitlinie: Der isolierte Ventrikelseptumdefekt. *AWMF online*. 2019.
12. Weil J, Bertram H, Sachweh JS. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Fallot'sche Tetralogie. *Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie*. 2011.

13. Blum U, Meyer H, Beerbaum P. Fallot-Tetralogie. Kompendium angeborene Herzfehler bei Kindern: Diagnose und Behandlung. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 129-39.
14. Bertranou EG, Blackstone EH, Hazelrig JB, Turner ME, Kirklin JW. Life expectancy without surgery in tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol.* 1978;42(3):458-66.
15. Al Habib HF, Jacobs JP, Mavroudis C, Tchervenkov CI, O'Brien SM, Mohammadi S, Jacobs ML. Contemporary Patterns of Management of Tetralogy of Fallot: Data From The Society of Thoracic Surgeons Database. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2010;90(3):813-20.
16. Rickers C, Horke A, Paul T. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: D-Transposition der großen Arterien. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie. 2013.
17. Blum U, Meyer H, Beerbaum P. Transposition der großen Arterien (d-TGA). Kompendium angeborene Herzfehler bei Kindern: Diagnose und Behandlung. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 303-17.
18. Losay J, Touchot A, Serraf A, Litvinova A, Lambert V, Piot JD, Lacour-Gayet F, Capderou A, Planche C. Late outcome after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Circulation.* 2001;104(12 Suppl 1):I121-6.
19. Khairy P, Ionescu-Iltu R, Mackie AS, Abrahamowicz M, Pilote L, Marelli AJ. Changing Mortality in Congenital Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010;56(14):1149-57.
20. Wolfe KR, Brinton J, Di Maria MV, Meier M, Liptzin DR. Oxygen saturations and neurodevelopmental outcomes in single ventricle heart disease. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(6):922-7.
21. Matsuzaki T, Matsui M, Ichida F, Nakazawa J, Hattori A, Yoshikosi K, Miyazaki M, Fujii M, Hagino I, Kagisaki K, Yagihara T. Neurodevelopment in 1-year-old Japanese infants after congenital heart surgery. *Pediatr Int.* 2010;52(3):420-7.
22. Williams IA, Tarullo AR, Grieve PG, Wilpers A, Vignola EF, Myers MM, Fifer WP. Fetal cerebrovascular resistance and neonatal EEG predict 18-month neurodevelopmental outcome in infants with congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(3):304-9.
23. Aly SA, Zurakowski D, Glass P, Skurow-Todd K, Jonas RA, Donofrio MT. Cerebral tissue oxygenation index and lactate at 24 hours postoperative predict survival and neurodevelopmental outcome after neonatal cardiac surgery. *Congenit Heart Dis.* 2017;12(2):188-95.
24. Goldberg CS, Lu M, Sleeper LA, Mahle WT, Gaynor JW, Williams IA, Mussatto KA, Ohye RG, Graham EM, Frank DU, Jacobs JP, Krawczeski C, Lambert L, Lewis A, Pemberton VL, Sananes R, Sood E, Wechsler SB, Bellinger DC, Newburger JW, Pediatric Heart Network I. Factors associated with neurodevelopment for children with single ventricle lesions. *J Pediatr.* 2014;165(3):490-6 e8.

25. Park IS, Yoon SY, Min JY, Kim YH, Ko JK, Kim KS, Seo DM, Lee JH. Metabolic alterations and neurodevelopmental outcome of infants with transposition of the great arteries. *Pediatr Cardiol.* 2006;27(5):569-76.
26. Zyblewski SC, Martin RH, Shipes VB, Hamlin-Smith K, Atz AM, Bradley SM, Kavarana MN, Mahle WT, Everett AD, Graham EM. Intraoperative methylprednisolone and neurodevelopmental outcomes in infants after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2021.
27. Gaynor JW, Stopp C, Wypij D, Andropoulos DB, Atallah J, Atz AM, Beca J, Donofrio MT, Duncan K, Ghanayem NS, Goldberg CS, Hovels-Gurich H, Ichida F, Jacobs JP, Justo R, Latal B, Li JS, Mahle WT, McQuillen PS, Menon SC, Pemberton VL, Pike NA, Pizarro C, Shekerdemian LS, Synnes A, Williams I, Bellinger DC, Newburger JW, International Cardiac Collaborative on Neurodevelopment I. Neurodevelopmental outcomes after cardiac surgery in infancy. *Pediatrics.* 2015;135(5):816-25.
28. Miller TA, Sadhwani A, Sanz J, Sood E, Ilardi D, Newburger JW, Goldberg CS, Wypij D, Gaynor JW, Marino BS. Variations in practice in cardiac neurodevelopmental follow-up programs. *Cardiol Young.* 2020;30(11):1603-8.
29. Bayley N. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development*, 3rd Edition. San Francisco, TX, USA. 2006.
30. Bayley N. *Bayley Scales of Infant Development*, 2nd Edition. San Antonio, [TX]. 1993.
31. Matos SM, Sarmiento S, Moreira S, Pereira MM, Quintas J, Peixoto B, Areias JC, Areias ME. Impact of fetal development on neurocognitive performance of adolescents with cyanotic and acyanotic congenital heart disease. *Congenit Heart Dis.* 2014;9(5):373-81.
32. Miatton M, De Wolf D, Francois K, Thiery E, Vingerhoets G. Neuropsychological performance in school-aged children with surgically corrected congenital heart disease. *J Pediatr.* 2007;151(1):73-8, 8 e1.
33. Schaefer C, von Rhein M, Knirsch W, Huber R, Natalucci G, Caffisch J, Landolt MA, Latal B. Neurodevelopmental outcome, psychological adjustment, and quality of life in adolescents with congenital heart disease. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(12):1143-9.
34. Wotherspoon JM, Eagleson KJ, Gilmore L, Auld B, Hirst A, Johnson S, Stocker C, Heussler H, Justo RN. Neurodevelopmental and health-related quality-of-life outcomes in adolescence after surgery for congenital heart disease in infancy. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62(2):214-20.
35. Mahle WT, Clancy RR, Moss EM, Gerdes M, Jobes DR, Wernovsky G. Neurodevelopmental outcome and lifestyle assessment in school-aged and adolescent children with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics.* 2000;105(5):1082-9.
36. Wright M, Nolan T. Impact of cyanotic heart disease on school performance. *Arch Dis Child.* 1994;71(1):64-70.

37. Venchiarutti M, Vergine M, Zilli T, Sommariva G, Gortan AJ, Crescentini C, Urgesi C, Fabbro F, Cogo P. Neuropsychological Impairment in Children With Class 1 Congenital Heart Disease. *Percept Mot Skills*. 2019;126(5):797-814.
38. Pfitzer C, Helm PC, Blickle MJ, Rosenthal LM, Berger F, Abdul-Khaliq H, Bauer UMM, Schmitt KRL. Educational achievement of children with congenital heart disease: Promising results from a survey by the German National Register of Congenital Heart Defects. *Early Hum Dev*. 2019;128:27-34.
39. Wray J, Sensky T. Congenital heart disease and cardiac surgery in childhood: effects on cognitive function and academic ability. *Heart*. 2001;85(6):687-91.
40. Wernovsky G. Current insights regarding neurological and developmental abnormalities in children and young adults with complex congenital cardiac disease. *Cardiol Young*. 2006;16 Suppl 1:92-104.
41. Beca J, Gunn JK, Coleman L, Hope A, Reed PW, Hunt RW, Finucane K, Brizard C, Dance B, Shekerdemian LS. New white matter brain injury after infant heart surgery is associated with diagnostic group and the use of circulatory arrest. *Circulation*. 2013;127(9):971-9.
42. Gaynor JW. Periventricular leukomalacia following neonatal and infant cardiac surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2004;7:133-40.
43. Galli KK, Zimmerman RA, Jarvik GP, Wernovsky G, Kuypers MK, Clancy RR, Montenegro LM, Mahle WT, Newman MF, Saunders AM, Nicolson SC, Spray TL, Gaynor JW. Periventricular leukomalacia is common after neonatal cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(3):692-704.
44. Mahle WT, Tavani F, Zimmerman RA, Nicolson SC, Galli KK, Gaynor JW, Clancy RR, Montenegro LM, Spray TL, Chiavacci RM, Wernovsky G, Kurth CD. An MRI study of neurological injury before and after congenital heart surgery. *Circulation*. 2002;106(12 Suppl 1):I109-14.
45. Shillingford AJ, Ittenbach RF, Marino BS, Rychik J, Clancy RR, Spray TL, Gaynor JW, Wernovsky G. Aortic morphometry and microcephaly in hypoplastic left heart syndrome. *Cardiol Young*. 2007;17(2):189-95.
46. Morton PD, Ishibashi N, Jonas RA. Neurodevelopmental Abnormalities and Congenital Heart Disease: Insights Into Altered Brain Maturation. *Circ Res*. 2017;120(6):960-77.
47. Kinney HC, Panigrahy A, Newburger JW, Jonas RA, Sleeper LA. Hypoxic-ischemic brain injury in infants with congenital heart disease dying after cardiac surgery. *Acta Neuropathol*. 2005;110(6):563-78.
48. Glauser TA, Rorke LB, Weinberg PM, Clancy RR. Acquired neuropathologic lesions associated with the hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics*. 1990;85(6):991-1000.
49. Nattel SN, Adrianzen L, Kessler EC, Andelfinger G, Dehaes M, Cote-Corriveau G, Trelles MP. Congenital Heart Disease and Neurodevelopment: Clinical Manifestations, Genetics, Mechanisms, and Implications. *Can J Cardiol*. 2017;33(12):1543-55.

50. Fuller S, Nord AS, Gerdes M, Wernovsky G, Jarvik GP, Bernbaum J, Zackai E, Gaynor JW. Predictors of impaired neurodevelopmental outcomes at one year of age after infant cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;36(1):40-7.
51. Freeman SB, Bean LH, Allen EG, Tinker SW, Locke AE, Druschel C, Hobbs CA, Romitti PA, Royle MH, Torfs CP, Dooley KJ, Sherman SL. Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: a report from the National Down Syndrome Project. *Genet Med*. 2008;10(3):173-80.
52. Visootsak J, Mahle WT, Kirshbom PM, Huddleston L, Caron-Besch M, Ransom A, Sherman SL. Neurodevelopmental outcomes in children with Down syndrome and congenital heart defects. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(11):2688-91.
53. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JA, Zackai EH, Emanuel BS, Vermeesch JR, Morrow BE, Scambler PJ, Bassett AS. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15071.
54. Homsy J, Zaidi S, Shen Y, Ware JS, Samocha KE, Karczewski KJ, DePalma SR, McKean D, Wakimoto H, Gorham J, Jin SC, Deanfield J, Giardini A, Porter GA, Jr., Kim R, Bilguvar K, Lopez-Giraldez F, Tikhonova I, Mane S, Romano-Adesman A, Qi H, Vardarajan B, Ma L, Daly M, Roberts AE, Russell MW, Mital S, Newburger JW, Gaynor JW, Breitbart RE, Iossifov I, Ronemus M, Sanders SJ, Kaltman JR, Seidman JG, Brueckner M, Gelb BD, Goldmuntz E, Lifton RP, Seidman CE, Chung WK. De novo mutations in congenital heart disease with neurodevelopmental and other congenital anomalies. *Science*. 2015;350(6265):1262-6.
55. Gaynor JW, Gerdes M, Zackai EH, Bernbaum J, Wernovsky G, Clancy RR, Newman MF, Saunders AM, Heagerty PJ, D'Agostino JA, McDonald-McGinn D, Nicolson SC, Spray TL, Jarvik GP. Apolipoprotein E genotype and neurodevelopmental sequelae of infant cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126(6):1736-45.
56. Ruiz A, Cruz-Lemini M, Masoller N, Sanz-Cortes M, Ferrer Q, Ribera I, Martinez JM, Crispi F, Arevalo S, Gomez O, Perez-Hoyos S, Carreras E, Gratacos E, Llurba E. Longitudinal changes in fetal biometry and cerebroplacental hemodynamics in fetuses with congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(3):379-86.
57. Yamamoto Y, Khoo NS, Brooks PA, Savard W, Hirose A, Hornberger LK. Severe left heart obstruction with retrograde arch flow influences fetal cerebral and placental blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(3):294-9.
58. Saiki H, Sugimoto M, Kuwata S, Kurishima C, Iwamoto Y, Ishido H, Masutani S, Senzaki H. Novel mechanisms for cerebral blood flow regulation in patients with congenital heart disease. *Am Heart J*. 2016;172:152-9.
59. Licht DJ, Wang J, Silvestre DW, Nicolson SC, Montenegro LM, Wernovsky G, Tabbutt S, Durning SM, Shera DM, Gaynor JW, Spray TL, Clancy RR, Zimmerman RA, Detre JA.

Preoperative cerebral blood flow is diminished in neonates with severe congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128(6):841-9.

60. McQuillen PS, Miller SP. Congenital heart disease and brain development. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1184:68-86.

61. Petit CJ, Rome JJ, Wernovsky G, Mason SE, Shera DM, Nicolson SC, Montenegro LM, Tabbutt S, Zimmerman RA, Licht DJ. Preoperative brain injury in transposition of the great arteries is associated with oxygenation and time to surgery, not balloon atrial septostomy. *Circulation.* 2009;119(5):709-16.

62. Block AJ, McQuillen PS, Chau V, Glass H, Poskitt KJ, Barkovich AJ, Esch M, Soulikias W, Azakie A, Campbell A, Miller SP. Clinically silent preoperative brain injuries do not worsen with surgery in neonates with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(3):550-7.

63. Bertholdt S, Latal B, Liamlahi R, Pretre R, Scheer I, Goetti R, Dave H, Bernet V, Schmitz A, von Rhein M, Knirsch W, Research Group H, Brain. Cerebral lesions on magnetic resonance imaging correlate with preoperative neurological status in neonates undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45(4):625-32.

64. Hövels-Gürich HH, Seghaye M-C, Schnitker R, Wiesner M, Huber W, Minkenber R, Kotlarek F, Messmer BJ, von Bernuth G. Long-term neurodevelopmental outcomes in school-aged children after neonatal arterial switch operation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2002;124(3):448-58.

65. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C. Neurologic status of newborns with congenital heart defects before open heart surgery. *Pediatrics.* 1999;103(2):402-8.

66. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C. Neurodevelopmental status of newborns and infants with congenital heart defects before and after open heart surgery. *J Pediatr.* 2000;137(5):638-45.

67. Chu PY, Li JS, Kosinski AS, Hornik CP, Hill KD. Congenital Heart Disease in Premature Infants 25-32 Weeks' Gestational Age. *J Pediatr.* 2017;181:37-41 e1.

68. Hövels-Gürich HH. Factors Influencing Neurodevelopment after Cardiac Surgery during Infancy. *Front Pediatr.* 2016;4:137-.

69. Campbell MJ, Ziviani JM, Stocker CF, Khan A, Sakzewski L. Neuromotor performance in infants before and after early open-heart surgery and risk factors for delayed development at 6 months of age. *Cardiol Young.* 2019;29(2):100-9.

70. Gunn JK, Beca J, Hunt RW, Goldsworthy M, Brizard CP, Finucane K, Donath S, Shekerdemian LS. Perioperative risk factors for impaired neurodevelopment after cardiac surgery in early infancy. *Arch Dis Child.* 2016;101(11):1010-6.

71. Gaynor JW, Ittenbach RF, Gerdes M, Bernbaum J, Clancy RR, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Wernovsky G, Nicolson SC, Spray TL. Neurodevelopmental outcomes in preschool survivors of the Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(4):1276-82; discussion 82-83 e5.
72. Photiadis J, Asfour B, Scheld HH. Palliation oder Korrektur seltener komplexer Herzfehler? *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie.* 2011;25(1):22-9.
73. International Cardiac Collaborative on Neurodevelopment I. Impact of Operative and Postoperative Factors on Neurodevelopmental Outcomes After Cardiac Operations. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(3):843-9.
74. Gaynor JW, Wernovsky G, Jarvik GP, Bernbaum J, Gerdes M, Zackai E, Nord AS, Clancy RR, Nicolson SC, Spray TL. Patient characteristics are important determinants of neurodevelopmental outcome at one year of age after neonatal and infant cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(5):1344-53, 53 e1-3.
75. Anderson BR, Ciarleglio AJ, Salavitarbar A, Torres A, Bacha EA. Earlier stage 1 palliation is associated with better clinical outcomes and lower costs for neonates with hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(1):205-10 e1.
76. Lynch JM, Buckley EM, Schwab PJ, McCarthy AL, Winters ME, Busch DR, Xiao R, Goff DA, Nicolson SC, Montenegro LM, Fuller S, Gaynor JW, Spray TL, Yodh AG, Naim MY, Licht DJ. Time to surgery and preoperative cerebral hemodynamics predict postoperative white matter injury in neonates with hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(5):2181-8.
77. Lim JM, Porayette P, Marini D, Chau V, Au-Young SH, Saini A, Ly LG, Blaser S, Shroff M, Branson HM, Sananes R, Hickey EJ, Gaynor JW, Van Arsdell G, Miller SP, Seed M. Associations Between Age at Arterial Switch Operation, Brain Growth, and Development in Infants With Transposition of the Great Arteries. *Circulation.* 2019;139(24):2728-38.
78. Curzon CL, Milford-Beland S, Li JS, O'Brien SM, Jacobs JP, Jacobs ML, Welke KF, Lodge AJ, Peterson ED, Jagers J. Cardiac surgery in infants with low birth weight is associated with increased mortality: analysis of the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(3):546-51.
79. Stasik CN, Gelehrter S, Goldberg CS, Bove EL, Devaney EJ, Ohye RG. Current outcomes and risk factors for the Norwood procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(2):412-7.
80. Kussman BD, Wypij D, Laussen PC, Soul JS, Bellinger DC, DiNardo JA, Robertson R, Pigula FA, Jonas RA, Newburger JW. Relationship of intraoperative cerebral oxygen saturation to neurodevelopmental outcome and brain magnetic resonance imaging at 1 year of age in infants undergoing biventricular repair. *Circulation.* 2010;122(3):245-54.

81. Hoffman GM, Brosig CL, Bear LM, Tweddell JS, Mussatto KA. Effect of Intercurrent Operation and Cerebral Oxygenation on Developmental Trajectory in Congenital Heart Disease. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(2):708-16.
82. Farouk A, Karimi M, Henderson M, Ostrowsky J, Siwik E, Hennein H. Cerebral regional oxygenation during aortic coarctation repair in pediatric population. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34(1):26-31.
83. Jonas RA, Wypij D, Roth SJ, Bellinger DC, Visconti KJ, du Plessis AJ, Goodkin H, Laussen PC, Farrell DM, Bartlett J, McGrath E, Rappaport LJ, Bacha EA, Forbess JM, del Nido PJ, Mayer JE, Jr., Newburger JW. The influence of hemodilution on outcome after hypothermic cardiopulmonary bypass: results of a randomized trial in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(6):1765-74.
84. Kaulitz R, Ziemer G. Intensivtherapie in der Kinderherzchirurgie. In: Kaulitz R, Markewitz A, Franke A, Ziemer G, editors. *Postoperative herzchirurgische Intensivmedizin.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 103-56.
85. Greeley WJ, Kern FH, Ungerleider RM, Boyd JL, 3rd, Quill T, Smith LR, Baldwin B, Reves JG. The effect of hypothermic cardiopulmonary bypass and total circulatory arrest on cerebral metabolism in neonates, infants, and children. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;101(5):783-94.
86. Olney JW, Young C, Wozniak DF, Jevtovic-Todorovic V, Ikonomidou C. Do pediatric drugs cause developing neurons to commit suicide? *Trends Pharmacol Sci.* 2004;25(3):135-9.
87. Guerra GG, Robertson CM, Alton GY, Joffe AR, Cave DA, Dinu IA, Creighton DE, Ross DB, Rebeyka IM, Western Canadian Complex Pediatric Therapies Follow-up G. Neurodevelopmental outcome following exposure to sedative and analgesic drugs for complex cardiac surgery in infancy. *Paediatr Anaesth.* 2011;21(9):932-41.
88. Garcia Guerra G, Robertson CM, Alton GY, Joffe AR, Cave DA, Yasmin F, Dinu IA, Creighton DE, Ross DB, Rebeyka IM, Western Canadian Complex Pediatric Therapies Follow-up G. Neurotoxicity of sedative and analgesia drugs in young infants with congenital heart disease: 4-year follow-up. *Paediatr Anaesth.* 2014;24(3):257-65.
89. Andropoulos DB, Ahmad HB, Haq T, Brady K, Stayer SA, Meador MR, Hunter JV, Rivera C, Voigt RG, Turcich M, He CQ, Shekerdemian LS, Dickerson HA, Fraser CD, Dean McKenzie E, Heinle JS, Blaine Easley R. The association between brain injury, perioperative anesthetic exposure, and 12-month neurodevelopmental outcomes after neonatal cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Paediatr Anaesth.* 2014;24(3):266-74.
90. Andropoulos DB, Hunter JV, Nelson DP, Stayer SA, Stark AR, McKenzie ED, Heinle JS, Graves DE, Fraser CD, Jr. Brain immaturity is associated with brain injury before and after neonatal cardiac surgery with high-flow bypass and cerebral oxygenation monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(3):543-56.

91. Huang J, Gou B, Rong F, Wang W. Dexmedetomidine improves neurodevelopment and cognitive impairment in infants with congenital heart disease. *Per Med.* 2020;17(1):33-41.
92. Cheung PY, Chui N, Joffe AR, Rebeyka IM, Robertson CM, Western Canadian Complex Pediatric Therapies Project F-uG. Postoperative lactate concentrations predict the outcome of infants aged 6 weeks or less after intracardiac surgery: a cohort follow-up to 18 months. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(3):837-43.
93. Andropoulos DB, Easley RB, Brady K, McKenzie ED, Heinle JS, Dickerson HA, Shekerdemian L, Meador M, Eisenman C, Hunter JV, Turcich M, Voigt RG, Fraser CD, Jr. Changing expectations for neurological outcomes after the neonatal arterial switch operation. *The Annals of thoracic surgery.* 2012;94(4):1250-6.
94. Newburger JW, Wypij D, Bellinger DC, du Plessis AJ, Kuban KC, Rappaport LA, Almirall D, Wessel DL, Jonas RA, Wernovsky G. Length of stay after infant heart surgery is related to cognitive outcome at age 8 years. *J Pediatr.* 2003;143(1):67-73.
95. Bonthron AF, Chew A, Kelly CJ, Almedom L, Simpson J, Victor S, Edwards AD, Rutherford MA, Nosarti C, Counsell SJ. Cognitive function in toddlers with congenital heart disease: The impact of a stimulating home environment. *Infancy.* 2021;26(1):184-99.
96. Goldsworthy M, Franich-Ray C, Kinney S, Shekerdemian L, Beca J, Gunn J. Relationship between Social-Emotional and Neurodevelopment of 2-Year-Old Children with Congenital Heart Disease. *Congenit Heart Dis.* 2016;11(5):378-85.
97. Ferentzi H, Pfitzer C, Rosenthal LM, Berger F, Schmitt KRL. Long-term early development research in congenital heart disease (LEADER-CHD): a study protocol for a prospective cohort observational study investigating the development of children after surgical correction for congenital heart defects during the first 3 years of life. *BMJ Open.* 2017;7(12):e018966.
98. Deutsches Register Klinischer Studien. https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00011006. Accessed February 10, 2022.
99. Putnam SP, Rothbart MK. Development of short and very short forms of the Children's Behavior Questionnaire. *J Pers Assess.* 2006;87(1):102-12.
100. Biringen Z, Derscheid D, Vliegen N, Closson L, Easterbrooks MA. Emotional availability (EA): Theoretical background, empirical research using the EA Scales, and clinical applications. *Developmental Review.* 2014;34(2):114-67.
101. Böhm S. Nozizeptives System. *Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 257-74.
102. Macha T, Petermann F. Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition – Deutsche Fassung. *Zeitschrift für Psychiatrie Psychologie und Psychotherapie.* 2015;63:139-43.

103. Pfitzer C, Ferentzi H, Rosenthal LM, Kramer P, Berger F, Schmitt KRL. First steps to a clinical research unit for developmental research in paediatric cardiology: conception and progress of the LEADER project (Long Term Early Development Research) in CHD. *Cardiol Young*. 2019;29(5):672-8.
104. Weiß C. Verteilungen. In: Weiß C, editor. *Basiswissen Medizinische Statistik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 91-111.
105. Graham EM, Martin RH, Atz AM, Hamlin-Smith K, Kavarana MN, Bradley SM, Alsoufi B, Mahle WT, Everett AD. Association of intraoperative circulating-brain injury biomarker and neurodevelopmental outcomes at 1 year among neonates who have undergone cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157(5):1996-2002.
106. Everett AD, Buckley JP, Ellis G, Yang J, Graham D, Griffiths M, Bembea M, Graham EM. Association of Neurodevelopmental Outcomes With Environmental Exposure to Cyclohexanone During Neonatal Congenital Cardiac Operations: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(5):e204070-e.
107. Fourdain S, St-Denis A, Harvey J, Birca A, Carmant L, Gallagher A, Trudeau N. Language development in children with congenital heart disease aged 12–24 months. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2019;23(3):491-9.
108. Gaynor JW, Gerdes M, Nord AS, Bernbaum J, Zackai E, Wernovsky G, Clancy RR, Heagerty PJ, Solot CB, McDonald-McGinn D, Jarvik GP. Is cardiac diagnosis a predictor of neurodevelopmental outcome after cardiac surgery in infancy? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(6):1230-7.
109. Marelli A, Miller SP, Marino BS, Jefferson AL, Newburger JW. Brain in Congenital Heart Disease Across the Lifespan: The Cumulative Burden of Injury. *Circulation*. 2016;133(20):1951-62.
110. Cheng HH, Wypij D, Laussen PC, Bellinger DC, Stopp CD, Soul JS, Newburger JW, Kussman BD. Cerebral Blood Flow Velocity and Neurodevelopmental Outcome in Infants Undergoing Surgery for Congenital Heart Disease. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2014;98(1):125-32.
111. Kaltman JR, Jarvik GP, Bernbaum J, Wernovsky G, Gerdes M, Zackai E, Clancy RR, Nicolson SC, Spray TL, Gaynor JW. Neurodevelopmental outcome after early repair of a ventricular septal defect with or without aortic arch obstruction. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2006;131(4):792-8.
112. Bellinger DC, Wypij D, du Plessis AJ, Rappaport LA, Riviello J, Jonas RA, Newburger JW. Developmental and neurologic effects of alpha-stat versus pH-stat strategies for deep hypothermic cardiopulmonary bypass in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121(2):374-83.
113. Meuwly E, Feldmann M, Knirsch W, von Rhein M, Payette K, Dave H, Tuura ROG, Kottke R, Hagmann C, Latal B, Jakab A, Research Group H, Brain*. Postoperative brain volumes are

associated with one-year neurodevelopmental outcome in children with severe congenital heart disease. Sci Rep. 2019;9(1):10885-.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Daniel Schwarzer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss peri- und postoperativer Risikofaktoren auf die psychomotorische Entwicklung bei Kindern mit angeborenem Herzfehler“ (Influence of peri- and postoperative risk factors on neurodevelopmental outcomes of children with congenital heart disease) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

16. Mai 2023

Datum

Unterschrift

Lebenslauf – Daniel Schwarzer

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich den Menschen danken, die mir durch ihre Unterstützung die Forschungsarbeit ermöglicht haben.

Zuerst danke ich herzlich meinen Betreuerinnen, PD Dr. med. Constanze Pfitzer und Prof. Dr. med. Katharina Schmitt, für die Überlassung des Themas sowie für die großartige Unterstützung, Beratung und Geduld, die sie mir im Entstehungsprozess der Promotion entgegengebracht haben. Ohne diese hervorragende Betreuung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Es war eine schöne und konstruktive Zusammenarbeit.

Mein größter Dank gilt auch den weiteren Mitarbeiter:innen im LEADER-Studenteam für ihren Einsatz und Engagement im Aufbau und der Durchführung dieses so wertvollen Forschungsprojekts. Ich wünsche dem Team weiterhin viel Erfolg bei seiner Arbeit.

Schließlich möchte ich auch meinen Eltern, Christiane Schwarzer und Wolfgang Schwarzer, meinen Geschwistern, meiner Lebensgefährtin, Sophia Runge, sowie meinen Freund:innen danken, die mir auf meinem Weg durchs Studium, der Promotion und im weiteren Leben immer eine große Unterstützung sind, Rückhalt geben und stets ein offenes Ohr für mich haben.

Bescheinigung – Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Name, Vorname: Schwarzer, Daniel
Emailadresse: daniel.schwarzer@charite.de
Matrikelnummer: 221405
Promotionsbetreuerin: Schmitt, Katharina
Promotionsinstitution/ Klinik: Kinderkardiologie DHZB

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin
Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr *Daniel Schwarzer* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 14.02.2020
- Termin 2: 09.01.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- *Hypothesentests und p-Werte eventuell nur für Primärhypothesen bestimmen und multiples Testen berücksichtigen*
- *Schwerpunkt auf Deskription der Daten legen*
- *Regressionsmodelle als explorative Sekundäranalyse auffassen*

Diese Bescheinigung garantiert weder die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren noch die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 09.01.2021

Name des Beraters: Claus Nowak



Unterschrift Berater, Institutsstempel


UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und
Klinische Epidemiologie
Campus Charité-Mitte
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin
StB: Reinhardtstr. 58

CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de